

ラジオNIKKEI ■放送 毎週木曜日 21:00~21:15

マルホ皮膚科セミナー

2018年5月24日放送

「第81回日本皮膚科学会東部支部学術大会 ⑤ シンポジウム3-3

他人のエビデンスより自分の経験を：臨床もサイエンス」

大阪大学
名誉教授 片山 一朗

はじめに

私の40年近い、皮膚科医としての歴史を振り返ると、皮膚疾患の正確な診断と適切な治療の提供がいかに難しいかを日々、再認識しています。臨床医学もサイエンスであり、過去に蓄積された学問を理解し、新しい成果を取り入れ、つねに自分の頭で批判的に皮膚症状を観察し、最善の治療で改善しない場合、徹底的に議論し、批判を受け、その成果を英語の論文で記録して行く姿勢が何より大切です。本日は私の研究の端緒となった症例や経験を紹介させていただきます。

どう皮膚科学を掴み取るか？ 私が大事にしてきたこと。

- 皮膚科の臨床を先ず徹底的に勉強し、皮膚症状の成り立ちを理解する。
- 興味のある病態、理解できない病態、治療法のない疾患から研究のシーズが見いだせる。
- 研究は継続性が重要であり、新しいテーマもどこかで繋がっていく。
- 一定の時間である程度の結論を出し、英語の論文として発表する。そのテーマの研究をやめる、続ける、しばらく置いておくの結論をだす。
- 皮膚科学を楽しみ、多くの仲間を作ることが何より重要である。

シェーグレン症候群の皮膚症状

先ず最初に紹介するのは、私が膠原病疾患に興味を持つきっかけとなった、シェーグレンの症候群の皮膚症状です。シェーグレン症候群は唾液腺や涙腺、耳下腺など全身の外分泌腺が障害される膠原病疾患で、昨年厚労省の特定疾患に指定され、重症度に

応じて医療費が補助されるようになりました。この疾患はもともとスウェーデンの眼科医 Henrik Sjögren により 1933 年に報告された疾患ですが、私が皮膚科医として研修を開始した 1970 年代後半の頃は、皮膚科医にはほとんど知られていませんでした。その後北里大学に転任後、多くの膠原病患者さんを診療する機会を頂き、その中で興味を持ったのがいわゆる自己免疫性環状紅斑です。この疾患は 1973 年に米国の皮膚科医 Rekant が報告し、その後 1980 年に Sontheimer 等が報告した Subacute cutaneous lupus erythematoses に近く、全身性エリテマトーデスと関連して発症するとの考え方が一般的でした。しかし、私が多くの患者さんの診療を担当したシェーグレン症候群の患者さんの中に環状紅斑を主訴として受診する方が結構おられました。もちろん初診時の診断は先に述べた自己免疫性環状紅斑あるいは Subacute cutaneous lupus

erythematoses でしたが、血液検査所見、皮膚病理検査、外分泌腺検査など多面的な解析を行うことで多くの患者さんが原発性シェーグレン症候群であることが分かり、その成果を 1989 年に英文誌に発表することができました。その過程で多くの日本あるいは海外の先生方と論議し、この疾患が東洋人のシェーグレン症候群に多く発症することや

全身性エリテマトーデスのような明らかな光線過敏を呈することが少なく、むしろ凍瘡などの寒冷過敏症状を呈することが多いことも見いだしました。シェーグレン症候群の患者さんでは再発性の皮膚血管炎を生じる方も多いのですが、凍瘡などの寒冷過敏と血管障害を結ぶ発症機序は不明でした。そこで大阪大学に異動後、楊伶俐先生、室田浩之先生と皮膚の微小血管内皮細胞を 10°C で培養し、誘導される遺伝子を網羅的に解析することで CXCL1 や IL8 などのケモカインが誘導されること、寒冷負荷マウス血漿あるいは寒冷過敏、循環障害呈する患者さんでこれらのケモカインが高値であることを見だし、英語論文として発表することができました。ただ残念ながら全身性エリテマトーデスの光線過敏同様、シェーグレン症候群の寒冷過敏がどのような機序で生じるかはまだ、明らかにされてはいません。個人的な仮説として、熊が冬、冬眠するように、氷河期を生き抜いてきた我々の祖先は寒冷時の熱産生を抑制することでエネルギー消費を抑え、生き延びてきたのではないかと考え、研究を継続しています。その中で節約型の遺伝子変異であるアドレナリン β 3 遺伝子変異が寒冷誘発性のリベド患者で見られることを見だし、現在検討を続けています。寒さを早期に感知することで、皮膚からの熱放

シェーグレン症候群の環状紅斑は顔面に出現しやすいが光線過敏とは関連しない

Annular erythema: a possible association with primary Sjögren's syndrome.
Teramoto N, Katayama I, Arai H, Eto H, Kamimura Uetsuka M, Kondo S, Nishioka K, Nishiyama S.
J Am Acad Dermatol. 1989 Apr;20(4):596-6

Annular erythema: A possible association with primary Sjögren's syndrome
 Naoko Teramoto, MD, Ichiro Katayama, MD, PhD, Hiroe Arai, MD, PhD, Shizuko Eto, MD, Kazuo Kamimura, MD, PhD, Hiroe Uetsuka, MD, Shigeo Kondo, MD, Kazuo Nishioka, MD, PhD, and Shigeo Nishiyama, MD, PhD.
 February 1989

In five patients with annular erythema's (erythema annulare marginatum), we investigated the association between Sjögren's syndrome (SS) and annular erythema (AE). In four patients, the relationship between AE and SS was confirmed by the presence of SS-related symptoms (dry eyes, dry mouth, and dry nose) and the presence of SS-related laboratory findings (positive Schirmer's test, positive sialometry, and positive sialometry). The relationship between AE and SS was confirmed by the presence of SS-related symptoms (dry eyes, dry mouth, and dry nose) and the presence of SS-related laboratory findings (positive Schirmer's test, positive sialometry, and positive sialometry).

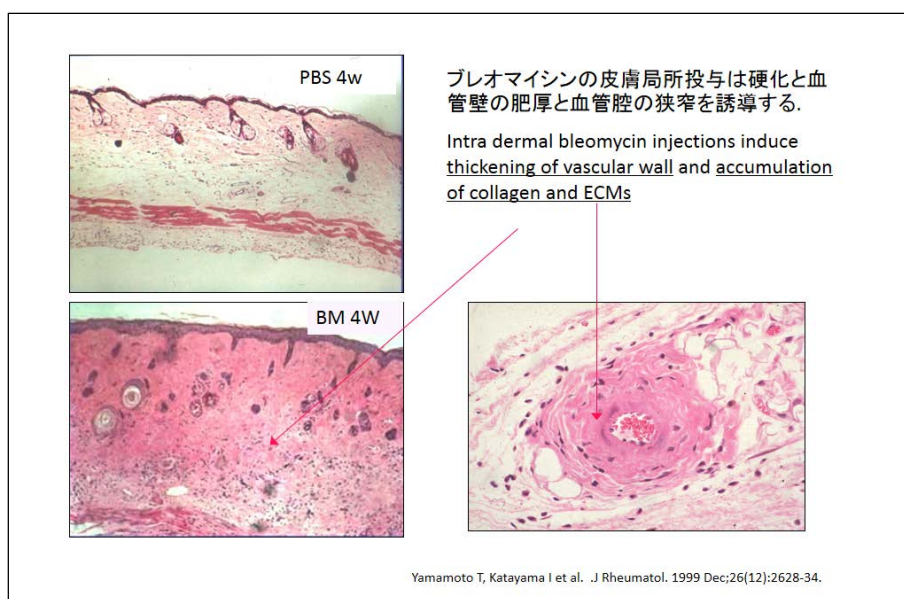
PATIENTS AND METHODS:
 Patients with AE were selected on the basis of a clinical diagnosis of AE. The patients were interviewed and examined for the presence of SS-related symptoms (dry eyes, dry mouth, and dry nose) and the presence of SS-related laboratory findings (positive Schirmer's test, positive sialometry, and positive sialometry).



散を防ぎ、生存していく代償として比較的寿命予後に影響しない皮膚で、ケモカインを誘導することで皮膚の恒常性を保つのが膠原病の寒冷過敏ではと考えています。逆に光線過敏は紫外線が皮膚細胞の遺伝子障害へ及ぼす影響を避ける目的で進化した人類の痕跡と考えれば、うまく説明できるかもしれないと考えています。今後、若い先生には是非この未解答の問題を解決して頂きたいと思います。

膠原病の研究に関しては、本シンポジウムを企画された山本俊幸教授と行った強皮症モデルマウスの作成も思い出の深い研究の一つです。当時強皮症のマウスモデルはタイトスキンマウスが知られていましたが、私は組織所見が強皮症とは異なると考え、西岡清東京医科歯科大学名誉教授から教えて頂いたブレオマイシンの臨床開発治験時に強皮

症に近い組織変化が見られたというお話を手がかりに、研究を開始しましたが、なかなか成功しませんでした。今でもハッキリ記憶に残っていますが、夕方、派遣病院先から戻って来た山本先生から、マウスの標本を見てほしいと言われました。低倍率の顕微鏡の視野にはヒトの強皮症と同様の真皮皮膚の硬化像、血管壁の肥厚と管腔の狭窄、炎症細胞の浸潤が見られ、今まで



誰も成功していなかった強皮症のマウスモデルが出来たと確信し、彼と握手した思い出があります。まさに「自分で掴み取られた研究」であり、その後、強皮症の動物モデルとして広く世界で用いられており、強皮症研究に大きな貢献をされたのは皆の知るところです。

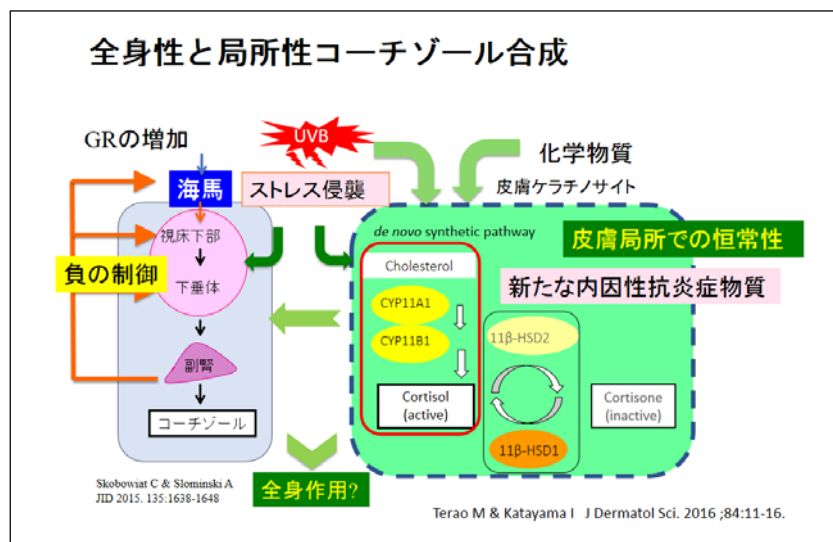
ケラチノサイトがコーチゾールを産生する

次にケラチノサイトがコーチゾールを産生するという研究の話に移らせて頂きます。

コーチゾールはその抗炎症作用としての薬理作用から、皮膚疾患で広く用いられているのは皆さんご存知の通りかと思います。ストレスホルモンとも呼ばれ、生体に過度のストレスが負荷された時に副腎皮質から分泌されますが、急性期に分泌されるホルモンを治療として長期に使用することで、副作用の出現には注意を払う必要があります。最近もアトピー性皮膚炎の研究で有名な Jon Hanifin 先生が副腎皮質ホルモンの長期使用にともなう離脱症候群の Systematic review の中で、その発症には注意が必要と述べられています。私自身、アトピー性皮膚炎の患者さんの治療に長く関わり、ステロイドの

使用には適切なランクの外用剤を部位、年齢、使用期間などに注意して使うことが必要と考え、ガイドラインなどでも適切な使用法を書いてきました。その過程で大阪大学に赴任後、全身ではなく局所のストレス応答に対応するためケラチノサイトもステロイドを産生するのではとの考えから、寺尾美香先生、越智沙織先生との研究を開始しました。

その詳細は省きますが、ケラチノサイトが *de novo* にもコーチゾールを産生することに加え、コーチゾンという不活性型のホルモンを活性型のコーチゾールに変換する酵素をケラチノサイトが産生することを見いだしました。この酵素のケラチノサイト特異的なノックアウトマウスでは皮膚の炎症が増強すること、創傷治癒が促進すること、老化によりその活性が増強することを見だし報告してきました。最近ではさらに



本酵素が皮膚バリア機能異常と痒みの認知機序の増幅そしてアレルギー炎症の進展を繋ぐ分子として機能しているという、あらたな知見を集積しつつあり、論文として投稿中です。本酵素が皮膚の恒常性を保つ上で様々な働きをしていることに、今更ながら驚いています。

白斑

最後に白斑の研究に触れさせていただきます。

尋常性白斑は、「白なまぜ」とよばれ、何らかの原因により、皮膚のメラニン色素を産生する色素細胞が消失し、皮膚の色が白く抜ける病気です。顔や手など部位により患者さんのQOLを著しく低下させ、社会活動も障害することが知られています。ただ

白斑: 過去と現在

(From color atlas by Duhring 1876)

Louis Adolphus Duhring, professor of Dermatology at the University of Pennsylvania.

Rhododendrol induced-leukoderma (2014)

Rhododendrol (C₁₀H₁₄O₂)
4-(4hydroxyphenyl)-2 Buthanol

exactly alike as regards either size, shape or distribution. The affection consists of a number of variously sized and shaped, whitish, circumscribed, more or less sharply defined spots, surrounded by an increase of pigment of a yellowish or brownish-yellow color, which is most intense immediately around the lesions, and inclines to fade away more or less gradually until lost in the normal skin. The spots are decidedly more

2000年代後半になっても、日本人の患者を中心とした診断・治療ガイドラインはなく、積極的な治療法もありませんでした。私自身、皮膚科医を志した動機のひとつが白斑の病態研究と治療法の開発ということもあり、2012年、厚生労働省研究班班長としてガイドラインを策定し、公表後は日常診療で広く利用されるようになりました。

最後になりますが、2013年に社会問題となった美白化粧品であるロドデノールによる白斑は中止勧告がでて3年近くなる現在においても、回復しない方がおられ、現在引き続き、楊伶俐先生方と検討している発症機序の解明と動物モデルの作製が確立すれば、自己免疫性白斑の病態解明に繋がることを期待して今日のお話を終えさせていただきます。