

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31日放送

「第81回日本皮膚科学会東部支部学術大会 ⑥

シンポジウム5-1 ケブネル現象—私はこう考える」

杏林大学  
名誉教授 塩原 哲夫

## はじめに

はじめてケブネル現象を発見し報告したのは、Koebner 先生で、馬に咬まれた部位に乾癬が生じたことに気付いたことに始まります。これは、正常の皮膚に炎症を惹起するような様々の刺激(外傷、搔破、手術、摩擦など)の後、ある潜伏期間(数日~数週~数年)を経て、その部位に一致して、原疾患と同じ、あるいは異なった第2の皮疹が形成される現象を指します。我が国では先年亡くなられた川崎医大の植木宏明教授が、良く研究されておられました。ケブネル現象は正確には isomorphic response of Koebner と言い、isotonic response、isomorphic response は同義語であり、recall 現象なども広義の同義語と言えます。Isotonic は最初の皮疹と同じ部位に第2の皮疹が出来ることを指し、isomorphic というと同じ形で出来たことを指します。

## 1. 何故ケブネル現象は起こるか?

最も典型的にケブネル現象を認める疾患は固定薬疹です。原因薬剤の摂取のたびに同一部位に同じ形の紅斑、色素沈着を生じます。これはその部位の表皮に、原因薬剤に反応するようなT細胞が常在するからなのです。それではこの細胞はどのようにしてその部位に集まり、とどまってきたのでしょうか?これに関しては、固定薬疹の発症しやすい部位は何処かという点に注目すると分かりやすいと思います。固定薬疹の生じやすい部位は、皮膚粘膜移行部であり、これは単純ヘルペスを生じ易い部位でもあるのです。つまり最初単純ヘルペスを生じた部位に、ウイルス特異的なT細胞が集まり、それが急

性期を過ぎてもそこにとどまるのではないかと考えられるのです。我々は、固定薬疹は、しばしば外傷部や虫刺部位、注射針の刺入部位に起こり易いことを知っています。つまり、このような刺激に応じて集まってくるT細胞こそ、固定薬疹を起こすT細胞なのです。言い換えると、本来自らの組織を外界からの刺激(外傷、ウイルス感染など)から守るために働くT細胞が、間違っって薬剤に反応してしまったのが固定薬疹だと言えるかもしれません。

## 2. 帯状疱疹後に生じる異常

帯状疱疹後には様々な皮膚疾患が生じてくることが知られています。肉芽腫性疾患から扁平苔癬まで様々ですが、何故帯状疱疹だけがその後生じてくる第2の疾患と関係づけることができるのでしょうか？それは帯状疱疹の分布が極めて特異なので、同一部位に第2の疾患が生じたことが容易に推測出来るからに過ぎないのです。多くの皮膚疾患はウイルス感染症の際の皮疹の部位に生じていると思われませんが、帯状疱疹以外ではなかなか推測するのが難しいのです。

しかし、それでは帯状疱疹の病変部だけに生じているような変化はあるのでしょうか？実際、対側の非病変部を詳細に観察してみると、そこにも病変側と同様の（しかしはるかに微細な）病変を確認することが出来ます。病理標本を詳細に検討すれば、そこにはVZV抗原やDNAが検出出来ることも分かってきました。つまり、我々が信じている帯状疱疹の特徴的な分布は、見かけ上のことに過ぎず、反対側にも程度の差はあれ、ある程度の病的な変化は起こっているのです。

我々は、帯状疱疹病変部には、VZV-DNAが検出されなくなった後でも、VZVgE抗原が数年にわたって発現し続けることを見いだしました<sup>1)</sup>。しかも、その発現が、汗腺と血管内皮に限られていることも分かりました。この事実を考えると、帯状疱疹後には何らかの発汗障害と血管障害が起こることを想像させます。実際、帯状疱疹の病変部の発汗反応を調べてみると、病変部には著明な発汗障害があり、それが長期にわたって続くことも分かってきました。しかし、このような発汗障害は医師が余程丁寧に診察しないと見逃す程度のものであります。

帯状疱疹が多くの皮膚の炎症性疾患の発症に関与していることを強く示唆する海外からの報告があります。それによれば、健常人の皮膚に浸潤しているCD4<sup>+</sup>T細胞を解析したところ、多くのVZV特異的なT細胞を認めるといふのです。つまり、我々が病理標本で何気なく見ている皮膚に浸潤するリンパ球の中には、かなりVZVに特異的に反応するT細胞があるということになります。この細胞はいったい何を認識し、何のためにそんなに皮膚に常在しているのでしょうか？それは先程述べたように、本来は皮膚をウイルス感染から守るべく浸潤してきた細胞が、一方で皮膚病変を起こすというstoryを考えさせないでしょうか？

### 3. 帯状疱疹後に生じる皮膚疾患

帯状疱疹後に生じる皮膚疾患の代表的なものとして扁平苔癬(LP)をあげることができます。この症例(図1)ではLPは左大腿屈側に優先的に認められました<sup>2)</sup>が、右大腿にもわずかに丘疹が散在していました。この病変部を病理学的に検討してみると、汗腺にVZV-gE抗原が発現しており、発汗反応が低下していることが分かりました。面白いことに、この症例以外でもLPでは病変部及びその周囲の発汗反応は著明に低下しており、発汗を誘発する刺激(足浴)を加えることにより、表皮の汗管周囲に汗が漏れることが分かりました。さらに興味深いことに、このような汗の漏れが周りのケラチノサイトに働いて、ケモカインCXCL10を発現させ、それがケモカインレセプターCXCR3を発現するT細胞を局所に集めることも分かりました。つまり、LPでは表皮直下にT細胞が集積してきますが、そのきっかけは表皮内汗管からの汗の漏れであり、それが、表皮内汗管向性のT細胞浸潤を起こすと考えられるのです。この症例では帯状疱疹の前駆はなかったのですが、良く経過を聴いてみると、LPの発症数ヶ月前に同部に神経痛様の症状があったことが分かりました。一般に、皮疹を伴わず神経痛のみ認められる帯状疱疹は無疹性帯状疱疹と呼ばれ、デルマトームに一致した痛みのみが主症状となります。このような症例の多くは帯状疱疹と診断されないまま、単なる神経痛として片付けられてきましたが、このような症例がしばしば帯状の分布を取るLPなどの前駆病変として見られるのです。

もう一例、左下腿に優先的に乾燥性湿疹を認めた症例(図2)を紹介したいと思います。この症例も発汗テストをすると左側のみに著明な低下がありますが、それまで診た医師の誰もそれを指摘しないままステロイド剤が漫然と処方されていました。この症例も良く病歴を聴取してみると、発疹のない神経痛(無疹性帯状疱疹)が前駆していたことが分かりました。この症例も先のLPの例も、発汗をさらに抑制してしまう作用のあるステロイドの乱用が増悪因子になっていたため、これを中止し、保湿剤の大量外用を行うことで軽快しました。

帯状疱疹後VZV抗原が汗腺に発現し続けると申し上げましたが、汗腺周囲の肉芽腫として発症する場合があります。当初は汗腺周囲に漏れた汗により始まったリンパ球浸潤

図1



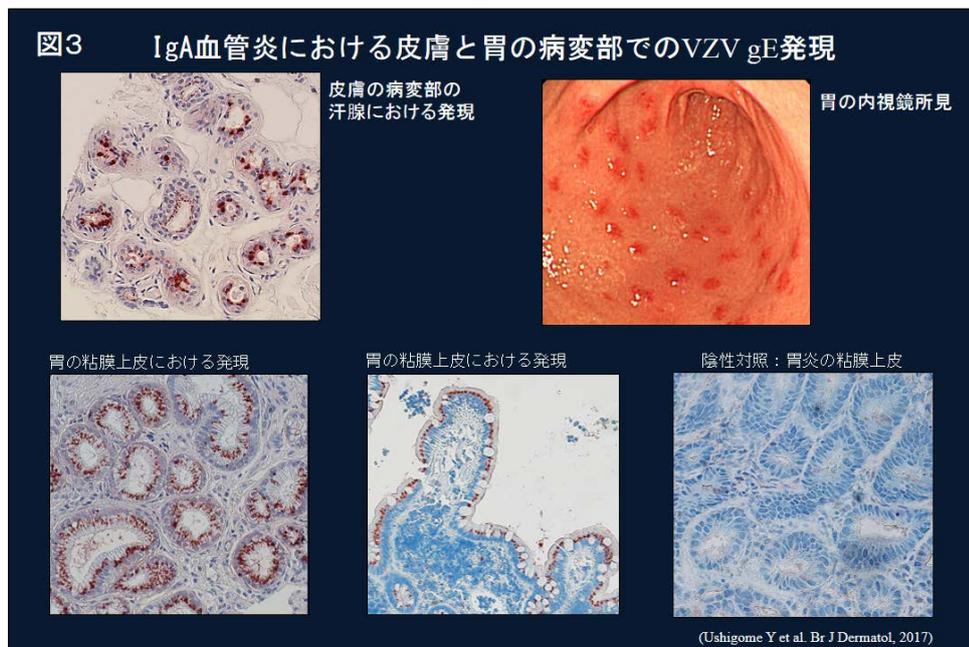
図2



と考えられますが、次第にリンパ球の集積が続き、著明な発汗障害をきたすようになり、一見乾燥性湿疹様の臨床所見を示す syringotropic granuloma という形で発症した<sup>3)</sup>と考えられます。この症例において大事なことは、皮膚を良く触診することであり、丁寧に触っていると真皮から皮下に及ぶ肉芽腫の存在を触診で推察することは可能なのです。

#### 4. 内臓にケブネル現象は起こりうるか？

植木先生が提唱した internal Koebner 現象とは、内臓に生じるケブネル現象のことですが、このような現象が本当に起こりうるのでしょうか？もし起こすとすれば、一体それはどのような疾患でしょうか？皮膚と内臓と言えばまず思い浮かぶのが、IgA 血管炎 (Henoch-Schoenlein purpura) です。我々は本症における皮膚と消化管の症状に注目し、IgA 血管炎 19 例の病理組織学的検討を行いました。それを更に、腹部症状が強いタイプと殆ど認めないタイプに分け、病理組織化学的に VZVgE 抗原の発現の比較を行ったところ、大変興味ある結果が得られました。腹痛の強い群では 77% の症例に、VZVgE 抗原を皮膚では汗腺と血管内皮に、消化管では胃の粘膜上皮に認めた (図 3) のに対し、腹痛を余り認めない群では 17% に認めるのみでした (P<0.01)<sup>4)</sup>。両群では便潜血の程度も大きな差を認め、IgA 血管炎のうちでも腹部症状の強いタイプは、



VZV の再活性化の関与が強く疑われました。両者の関係をさらに明らかにするため、両群の VZVIgG 抗体の推移についても検討しました。急性期には両群の VZVIgG 抗体価は差がありませんでしたが、IgA 血管炎が回復した後に VZVIgG 抗体価を比較したところ、腹痛を認めた群では 209.2 と著明に上昇したのに対し、認めなかった群では 14.5 と殆ど変動を認めませんでした。しかも腹部症状の強い症例の胃の内視鏡所見は、胃粘膜にまさに帯状疱疹としか言いようのない小水疱を認めたのです。以上の結果は植木先生が考えられたような internal Koebner 現象は、IgA 血管炎、とくに腹痛が著明な VZV 再活性化が関与するような IgA 血管炎で、典型的に起こっていると考えられるように思います。

以上、今日のお話は、ケブネル現象とは言いながら、その代表例として帯状疱疹が如何にそれに続く第2の疾患を発症させるかと言う事を中心に述べました。私たちは皮膚疾患を診るとまずどういう診断かを考えがちですが、どうしてこのようになってきたのかを考えることこそ、AI時代に生き残れる皮膚科診療に繋がるのではないかと考えています。

## 文献

1. Horie C, et al. Br J Dermatol 2011;165:802-7.
2. Mizukawa, Y. et al. Dermatology 2012;225:22-6
3. Hayakawa, J. et al. J Am Acad Dermatol 2013;68: 1016-21.
4. Ushigome, Y. et al. Br J Dermatol 2017;176:1103-5.