

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10月18日放送

「第117回日本皮膚科学会総会 ①

会頭講演より 皮膚科学の時空」

広島大学大学院 皮膚科
教授 秀 道広

はじめに

平成30年5月31日より6月3日までの4日間、広島市で第117回日本皮膚科学会総会を開催いたしました。当日は、実に6,000名を越える皆さんにご参加頂き、大変盛況のうちに充実した時間と空間を共有することができました。関係頂いたたくさんの皆様に、この場を借りて厚くお礼申し上げます。

さて、皮膚疾患の診療には、皮膚の形のとらえ方が重要であることは言うに及びません。しかし、皮膚は全身を覆い、立体的な構造を持ち、身体の部位により特性が異なるのみならず、その状態は刻々と変化しますから、その経過の把握も重要です。そこで今回の総会は、「皮膚科学の時空」をテーマに、皮膚科学の本質を時間軸と空間軸から掘り下げ、また特に近年発展の著しいITと映像技術を踏まえ、皮膚科学の将来を展望することを目指しました。

会頭講演では、特に皮膚アレルギーにおける時間と空間、物理学と皮膚科学の関わり、皮膚科学の未来についてお話しました。

皮膚アレルギーにおける時間軸と空間軸

1) アトピー性皮膚炎と蕁麻疹の形と時間軸

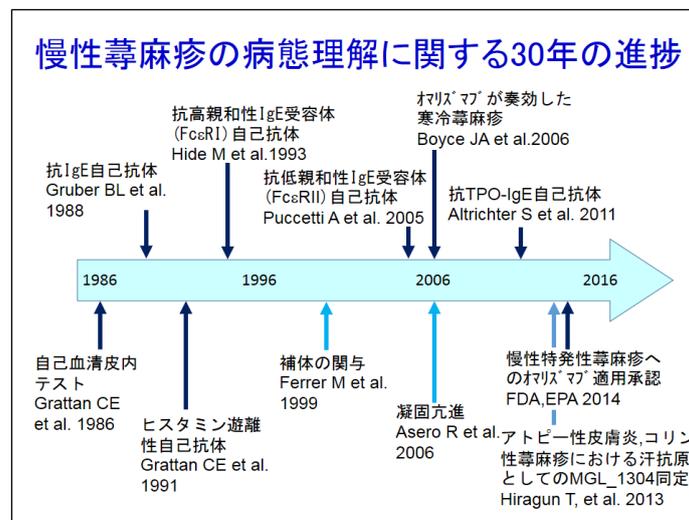
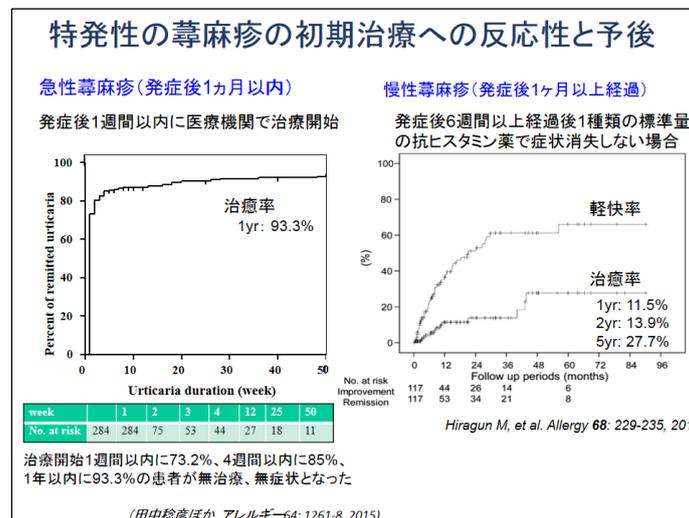
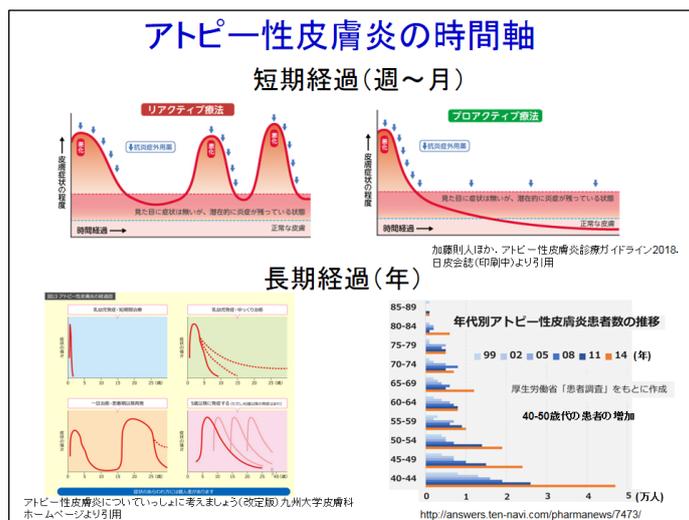
アトピー性皮膚炎は、特徴的な分布と強い痒みを伴い、寛解、増悪を繰り返す疾患です。長い間、やがて寛解していく疾患と考えられてきましたが、近年、その年齢が上昇し続け、40代、50代の有病率が増加する傾向です。そのため、かつてはとりあえず今

ある症状を鎮静化すれば良いことが多かったのですが、近年では、年余にわたり皮膚炎に苦しむ人が少なくありません。その問題を解決するために提唱されているのがプロアクティブ療法ですが、アトピー性皮膚炎の長期的経過には、乳児期に発症して短期間の治療で治癒に至る人の他、乳児期に発症してゆっくりと治癒にいたる人、いったん治癒するが思春期になって再発して長期の治療が必要となる人、思春期以降に発症する人もあり、多様です。そのため、アトピー性皮膚炎の診察では、この様な短期的な経過・治療目標と、長期的な経過・治療目標を同時に考えながら治療に当たることが必要です。

次に蕁麻疹の場合、我々の調査では、発症後1週間以内に医療機関で治療を開始された急性蕁麻疹の85%は1ヵ月以内に、93%は1年以内に治癒に至りました。しかし、発症後6週間以上経過して標準量の抗ヒスタミン薬で症状が消失しなかった慢性蕁麻疹の予後は思いの外悪く、私達の施設では、1年後の治癒率が11.5%という結果でした。ただ、1年で約4割、5年で7割近くの人は標準量の抗ヒスタミン薬を飲んでいれば症状が現れないまで軽快していました。

このように、長い経過を取ることが多い慢性蕁麻疹ですが、過去30年の間には多くの理解が進みました。まず、慢性蕁麻疹患者は、自己血清を皮内注射するとしばしば紅斑と膨疹を生じることが報告され、その活性がIgEまたは高親和性IgE受容体に対するIgG自己抗体によるものであることが明らかになります。その後、その反応に補体が関与することが明らかになり、2005年には低親和性IgE受容体に対する自己抗体も同定されます。

そして2006年には、Aseroらのグループから、慢性蕁麻疹において血液凝固マーカーが上昇していることが報告され、私達の研究とも相俟って、慢性蕁麻疹、血管性浮腫の病態



には凝固系が関与していることが明らかになりつつあります。一方、同じ年に抗 IgE 抗体であるオマリズマブが、重症寒冷蕁麻疹の症例に大きな効果があったことが報告され、その後の蕁麻疹の治療が大きく進展することとなりました。今後、蕁麻疹の病態において IgE がどのように関与するのか、特にそれが凝固系とどのような関係にあるのか、興味は尽きません。

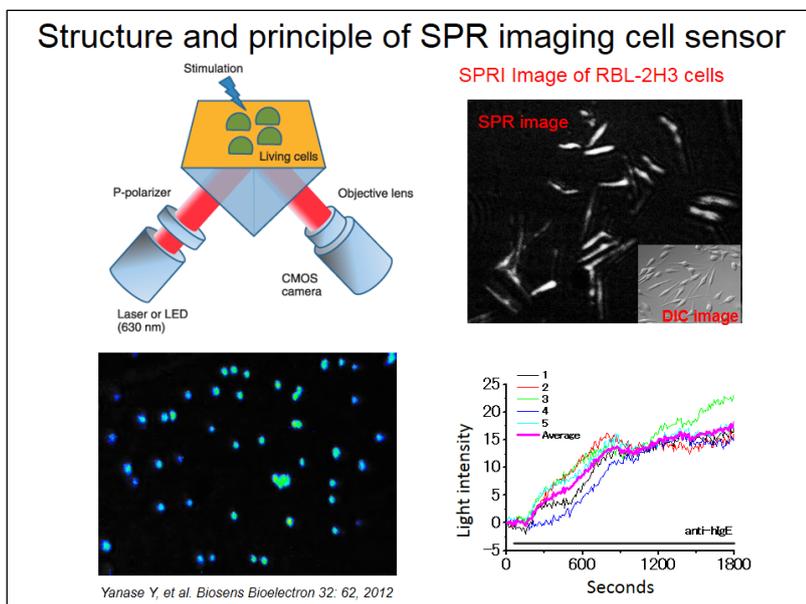
2) アトピー性皮膚炎とコリン性蕁麻疹における汗抗原

私達は、アトピー性皮膚炎がしばしば汗により悪化することに着目し、長い時間を掛けてそのメカニズムを追求してきました。その結果、ヒトの汗の中には特異的 IgE に反応する抗原が含まれており、その主要抗原がヒト皮膚に常在するマラセチアが分泌する蛋白質であることを突き止めました。その抗原は極めて微量で高いヒスタミン遊離活性を持ち、細胞外に分泌される過程で短縮することも分かりました。興味深いことは、その抗原はコリン性蕁麻疹患者においても同様の反応を示すことで、次の課題はこの抗原がどのようにして真皮内のマスト細胞に到達するかという点です。理論的には、皮表から角層と表皮のほころびを通して真皮に至る経路と、汗管を通して汗腺から漏れ出る経路が考えられますが、この命題についてはこれからの研究課題です。

また、これらの研究過程でタンニン酸が汗抗原を失活させる作用を持つことが分かり、その一部は OTC 薬の一部に配合されるに至りました。

3) 表面プラズモン共鳴による細胞応答の検出

また、I 型アレルギーの評価には、抗原と IgE の結合のみならず、いかに細胞が応答するかを評価することが大切です。そこで私達は、薄い金属膜表面で光が反射する際に生じる表面プラズモン共鳴、SPR という物理現象を利用し、生きた細胞の刺激応答をリアルタイムに検出する技術を開発しました。この方法は、細胞に特殊なラベルをすることなく、単細胞レベルで時間経過を追って刺激応答を観察でき、ヒト好塩基球の抗原刺激もモニターすることができます。さらに、腫瘍細胞を刺激すると様々な異常反応が見られることから、腫瘍細胞の機能的診断にも用いることができるのではないかと期待しています。

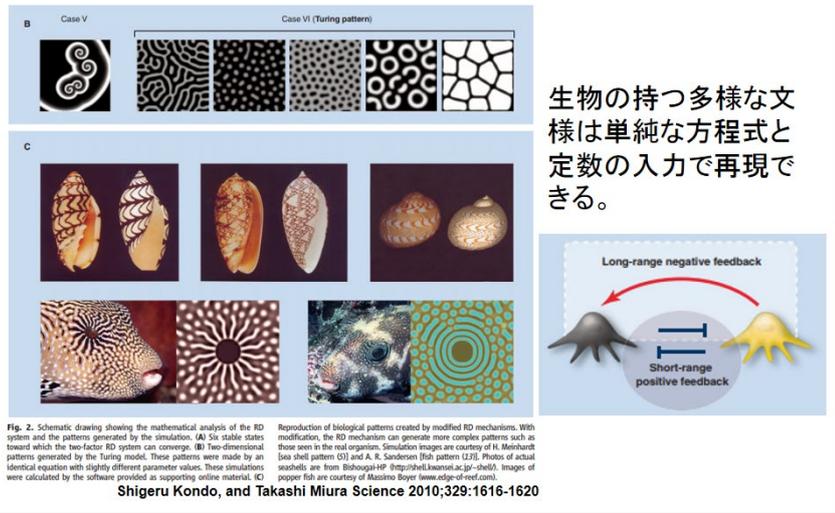


物理学で皮膚の時空を解く？

皮膚疾患は、実に多様な形を呈します。中でも蕁麻疹の皮疹は、2次元的に円形、地
図状、環状など、また大小、深さも様々です。しかし、これらはある程度症例による特
徴があって、その背景にある種の法
則が潜んでいることを思わせます。
近年、自然界にある形の中から、生
物の様々な模様や形が反応拡散理論
で説明できることが明らかにされて
います。また、最近宇宙物理学の発
展はめざましく、正確な観察データ
と高度なコンピューターシミュレー
ションにより、直接的には見えない
天体のできごとが次々と明らかにさ
れています。こういった成果に触れ
る時、ふんだんな現象を目の当たり
にしている皮膚科医としては、叱咤
激励されている気がしてなりませ
ん。

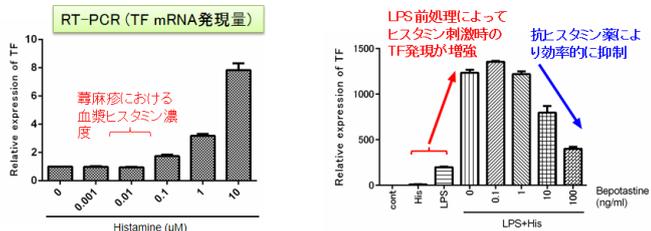
皮膚科学に隣接する2つの学問領域

1. チューリング(反応拡散)波、チューリングパターン

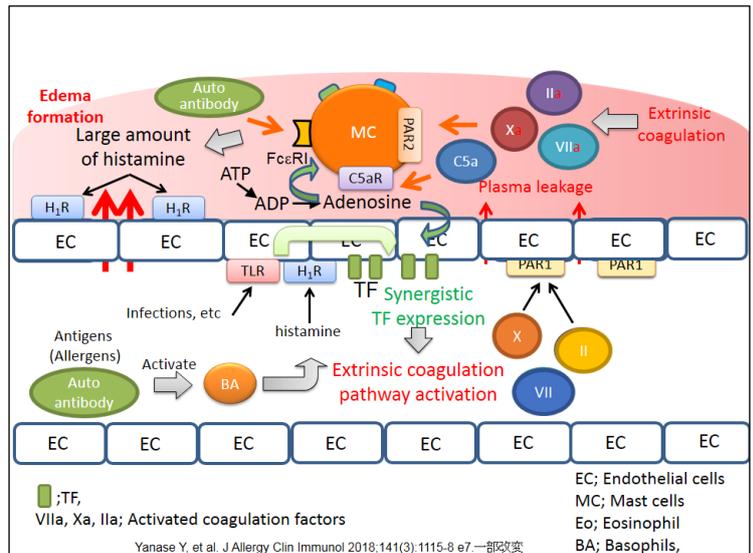
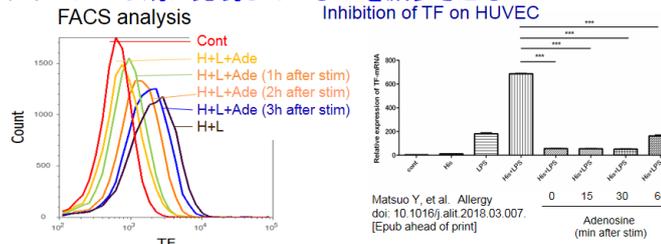


そこで私達も、数学者と組んで蕁麻疹の皮疹の形とその時間経過の数理モデルを作りました。その背景にあるのが、最近私達が見出した、ヒスタミンとLPSによる組織因子の発現誘導と抑制のしくみです。慢性蕁麻疹患者は、血液凝固能が亢進していますが、比較的少量のヒスタミンとLPSによるToll-like受容体の刺激が合わると相乗的に組織因子の発現が誘導され、それが血液凝固経路を駆動してマスト細胞の脱顆粒をもたらすというモデルです。さらにこの反応は、マスト細胞から遊離されるATPからできるア

ヒスタミンとLPSによる相乗的TF発現と抗ヒスタミン薬による抑制



アデノシンは既に発現しているTFを減少させる



デノシンにより鎮静化されます。これらを私たちの数理モデルに組み込んでシミュレーションしたところ、コンピューターの画面上に様々な蕁麻疹の皮疹を再現できました。今後、このモデルから、皮膚疾患に関与する様々なメディエーターの挙動の予測をしたいと考えています。

進化するテクノロジーと皮膚科学の未来

皮膚科では、平成 21 年から自家培養皮膚が保険収載となり、当科でも広範囲熱傷に適用しています。近年は、高倍率自家メッシュとの併用も広がり、今後の再生医療の先端的技術として重要な領域と思います。

また、IT 技術の発展は、画像技術を著しく発展させ、その技術は今、まさにヒトの目に追いつき、追い越そうとしています。本学会で設定した「未来の皮膚科映像館」では、触感のある 3 次元映像を体験していただきました。今後、これらの技術をどう皮膚科診療に取り入れるかは、まさに今の私達の課題と思います。

今後、多くの女性医師が働く皮膚科学が、新しい女性医師の活躍のシステムを切り拓くとともに、隣接する様々な領域と活発に交流を重ね、さらに発展することを期待します。

