



2021年4月19日放送

## 「第35回日本乾癬学会 ① 会長講演

### 乾癬と掌蹠膿疱症～診療を楽しもう」

福島県立医科大学 皮膚科  
教授 山本 俊幸

#### はじめに

昨年の第35回日本乾癬学会学術大会を、福島県立医科大学皮膚科学教室が担当させて頂きました(図1)。元々は、東京オリンピックの開催年でしたので、本学会のテーマもそれにちなんだものとし、何とか現地開催も取り入れた形でのハイブリッド開催ができないか準備を進めましたが、最終的には全面WEB開催となりました。

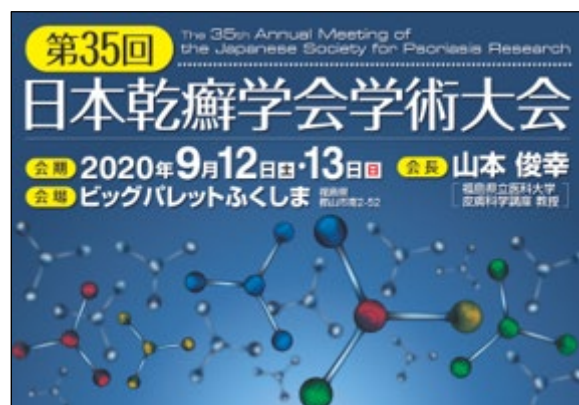


図1 第35回乾癬学会学術大会のポスター

#### 会長講演 ～診療を楽しもう～

会長講演は、例年必ずあるわけではないのですが、これまで自分が乾癬・掌蹠膿疱症にどう向き合ってきたかを振り返って、「診療を楽しもう」というタイトルでお話させて頂きました。私は1988年に大学を卒業し皮膚科医になりました。1年間大学で研修した後、3年間3か所(埼玉、群馬、東京)の関連病院へ出向し、大学に戻って少しして乾癬の専門外来を始めました。

#### アンストラリン外用による乾癬治療

まずやったことは、アンストラリン軟膏を用いた治療でした。アンストラリンは dithranol とも呼ばれ、海外では乾癬治療薬としてアンストラリン外用薬があるそうです。本邦では製品化されていないので、院内製剤としていくつかの低濃度(0.1~1%)のものを用意し、入院患者さんに、塗布してから30分後に入浴してもらい洗い流すショートコンタクトと呼ば

れる方法で治療していました。非常に手間暇がかかりますが有効な治療で、PASI clear になってから PASI50 に再燃するまでの期間は他の外用剤よりも長い印象を持っています。しかし、当時やることが山ほどあり、あまりに忙しかったため残念ながらそういったデータを出すことができませんでした。その後は、入院患者さんの在院日数の問題や、院内製剤であるため倫理委員会の承認を得る必要があること、また、より簡便な治療法が次々に実臨床に登場してきたこと、などから次第に使われなくなりました。ただ、今でも捨てがたい治療法で、アンストラリン軟膏を用いた昔からの治療法が小児の乾癬にも有効であるとする海外論文も最近目にしました。

### ケブネル現象と *tissue resident memory T cell*

私はこれまで、皮膚疾患にみられるいくつかの現象に興味を持ってきました。ケブネル現象もその一つです。もう今から 10 年くらい前のことですが、県内の病院へ診療に出かけたときに、両側の変形性膝関節症で手術した傷跡の上に乾癬が生じた患者さんを診察しました。いつか何かの役に立つかもしれないと思い、患者さんに協力してもらい、縫合した肥厚性瘢痕上の乾癬のところと、瘢痕だけのところから生検させてもらってきました。当時は、病理組織像を比較してもどちらも真皮の線維化、表皮直下の毛細血管の増数、肥満細胞数の増加は共通してみられ、被覆表皮に乾癬があるかないかくらいしか違いはありませんでした。ただ、CD4 も CD8 も染まり、CD8 陽性の epidermal T cell がどちらにもみられました。たまたま数年前、講演会で一緒した戸倉新樹先生の前でこの話をしたところ大変興味を持って下さり、*tissue resident memory T cell (Trem)* のマーカーで染色してあげると言われました。CD8+CD103 陽性の Trem が瘢痕皮膚の表皮内にも存在し、乾癬病変部になるとより多くみられました。旧い外傷瘢痕上に乾癬が出現するのもケブネル現象ですが、瘢痕部の表皮内にも Trem が resting の状態で存在し、それが何らかの刺激（外的刺激のような非特異的なものか、T cell receptor を介するものかはわかりませんが）を受けて乾癬病変を誘導することが示唆されました。この症例は生検から 10 年を経て大変役に立ったもので、協力してくれた患者さんの厚意にも少しは報いることができた思いでした。

### 乾癬研究

私の乾癬研究のスタートは、当時の助教授でいらっしゃった片山一朗先生のアイデアで、乾癬患者末梢血のスーパー抗原に対する反応性の亢進と臨床症状との関連性、病変部に浸潤する T 細胞は、比較的限られた T cell receptor V beta が使われること、SCID マウスに乾癬の病変部皮膚を移植して、そこに黄色ブドウ球菌で刺激した、同じ患者さんの末梢血単核球を注射すると、移植した乾癬病変が長く維持される、というようなことをやっていました。

## 乾癬性関節炎

専門外来ではなぜかあの当時から乾癬性関節炎を多く見る機会に恵まれました。リウマチ科もあったのですが、同じ患者さんをみることはなく、それぞれ別個にみていました。それでも 20 例ほどの症例を集計して論文発表もしました。その流れで、日本乾癬学会での乾癬性関節炎疫学調査を担当させて頂き、本邦患者についての一連のデータを海外に向けて発表することもできました。治療は、関節リウマチに倣って、見よう見まねでやっていました。それは西岡 清先生から、すぐに他の科に頼るのではなく、できるだけ自分でみなさいという教えがあったからですが、今のように優れた治療法があつた頃あれば、と思う患者さんが何人もいます。

## 全身性炎症性疾患としての乾癬

また、乾癬は様々な併存症があることを数多く経験し、その都度論文にしていました。当時 *Journal of Dermatology* は今ほどハードルが高くなく、最後は受け入れてくれるありがたい雑誌でした。福島に赴任して間もない頃は、今では考えられないほど暇でしたが、その頃、新しいジャーナルを作るので何か書いて欲しいというメールがあったので、乾癬は全身疾患を伴う病気であるという観点から、**Psoriatic disease with systemic manifestations** というタイトルで 2010 年に総説を書きました

(図 2)。Psoriatic disease という言葉は 2006 年リウマチ科の先生から提唱されましたがまだ認知度は低く、その後 2011 年に Psoriatic march という概念も出されましたが、当時は今ほど全身性の炎症性疾患とは強調されていませんでした。*Journal of Clinical Dermatology* という新しく始まったオンラインジャーナルは、掲載料は無料でしたが、その後続かなくなってしまう、折角書いた私の論文もなんと幻の論文となってしまいました。

## 掌蹠膿疱症の話

後半は掌蹠膿疱症に話を移します。私はこれまで、かなりの数の患者さんを診てきました。その理由は、当時在籍していた大学に歯学部付属病院があり、そこにマスコミに出て掌蹠膿疱症の原因は歯科金属アレルギーだという説を唱える方がいました。メディアの力は偉大で、多くの患者さんが歯学部に集まってきました。そこから皮膚科に金属パッチテストを依頼されたので、そのお蔭で多くの患者さんを診察できましたが、われわれは病巣感染説の立場でしたので、こちらから耳鼻科に紹介状を書いていました。その中で、耳鼻科へのコンサルトの仕方も自分なりに身につけました。大事なことは、何を見て欲しいかを書くことで、扁桃肥大があるのか、習慣性の扁桃炎を繰り返してきた扁桃なのか、埋没



図 2 幻の論文「Psoriatic disease with systemic manifestations」

扁桃なのか、膿栓がついているのか、圧して膿汁が出るのか、浮腫があるのか、などをみてもらい、このうち当てはまるものがいくつかあれば、その患者さんは扁桃摘すればおそらく良くなるだろうと考えていました。「貴科的御高診お願いします」ではダメで、やる気のない紹介状にはやる気のない返事しか返ってきません。

もう一つ、掌蹠膿疱症で忘れられないエピソードがあります。たしか2000年頃だと思いますが、内科で関節リウマチにTNF抗体製剤の治験をやっていました。治験薬投与中の患者さんの中で、元々掌蹠膿疱症があり、寛解していたのが、TNF阻害剤を始めたら何年振りかでもた手掌に出てきた方が紹介されてきました。皮疹自体はそれほどひどくありませんでしたが、TNF阻害剤を投与すれば掌蹠膿疱症もよくなるはずなのにおかしいなと思いました。当時考えたのは、掌蹠膿疱症の再燃がTNF阻害剤によるものかどうしていえるのか？掌蹠膿疱症は病巣感染との関連が高いので、たまたま風邪をひいたのでまた掌蹠膿疱症が出てきただけかもしれないし、TNF阻害剤によって免疫力が低下し感冒症状が出たことによる間接的な影響かもしれない、といったことでした。もしもう一例同じような症例に遭遇していれば考えも変わったかもしれませんが、そのままになってしまいました。その後paradoxical reactionとして、数多くの論文が出たのはご存知の通りで、あの時報告していれば、と残念な気持ちです。

また、マルホ株式会社のご支援を頂き、比較的クローズドの研究会を立ち上げました。普段の皮膚科学会ではなかなか聴けない分野の先生の講演を聴けましたし、PPPフロンティアという冊子も刊行しました(図3)。

今回、小林里美先生が掌蹠膿疱症の患者会を立ち上げ、初めて乾癬学会の中で学習懇談会を開きましたが、患者さん側の取りまとめ役をおやりになっていたのが、偶然、昔診っていた患者さんでした。重症の掌蹠膿疱症で入院歴もあり、扁桃摘出もされたので覚えており、名前を聞いてすぐに思い出せるほどでした。web上で何十年ぶりかで対面でき懐かしいひと時でした。



図3 3冊刊行されたPPPフロンティア

## 最後に

当日の会長講演は、とくに現在第一線で頑張っている中堅層の先生方に、何かを伝えられたらという思いでやりました。記念品としては、これまで自分が経験した乾癬、掌蹠膿疱症の症例集をCDにして配布しました。また、ちょうど学会の開催に合わせて、乾癬・掌蹠膿疱症の書籍(図4)を上市し、学会場の書店でお披露目の予定でしたが、残念ながら現地開催できなかつたため、ぜひ一般の書店で手に取って見て頂きたいと思います。最新の知見が凝縮されているはずですよ。

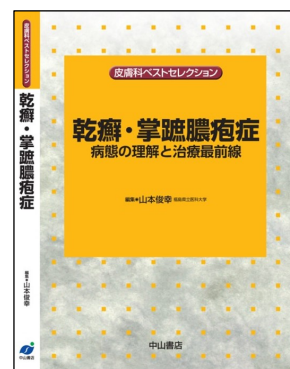


図4 乾癬、掌蹠膿疱症についての書籍