

強皮症と向かい合い続けた 皮膚科医人生

竹原 和彦

金沢大学名誉教授

はじめに

私は1954年6月に兵庫県神戸市にて、皮膚科医である父と専業主婦である母の間に生まれ、高校卒業までの18年間を神戸市にて過ごした。この間の最大の思い出は、高校3年生のときに陸上競技4×100 mリレーで、全国インターハイの7位になったことである。当時入賞は6位までであり、惜しくも賞状はもらえなかった。しかしながら、のちに高野進という選手がバルセロナオリンピックの400 m競走で8位入賞して以来、ファイナリストという言葉が日本に定着し、おかげで私も全国高校インターハイのファイナリストだったと自慢できるようになった。

東京大学医学部入学後、6年間の医学部生活をそれなりに過ごし、1979年に同医学科を卒業して、ただちに同皮膚科学教室に入局した。当時の皮膚科学教室はのんびりしたもので、夕方6時になると医局から電話がかかってきて、麻雀に参加するよう先輩医師から命令があるのが常であった。「カルテ書きが残っているのですが」というと「お前のカルテ書きはいつでもできるが、麻雀は4人そろったいましかできないだろう。そもそも、6時までに仕事が終わらないとは、要領が悪すぎる」とお叱りを受けた。その後、2年の留学期間を含めて15年半東京を拠点とした。

のちに、1994年に金沢大学皮膚科教授として金沢に赴任し、25年5カ月の任期を無事終了し、2020年3月には定年退職した。退職後帰京し、長年にわたる単身赴任を解消した。以上、退官までの自分の人生を居住地で分けてみると、約18年間は神戸市、約15年半が東京（留学2年を含む）、約25年半が金沢ということになる。

強皮症との関わり

皮膚科医になってから、強皮症を生涯のテーマとすることになったが、それほど威張れる経緯があったわけではない。入局して約半年後に、病棟指導医であっ

た中林康晴先生（前三井記念病院皮膚科部長）から強皮症外来を引き継ぐようにいわれたのが、そのきっかけである。「竹原先生、僕は久木田教授からいわれてNIH（米国国立衛生研究所）に留学することになった。ついては、僕がみている強皮症外来の患者さんを引き継いで欲しい」とのことであったが、いったんは「入局半年の私にそのような大任が務まるわけがないので、無理です」と断った。ところが「ほかの若手はみんななんらかの専門外来を担当していて、君以外に頼める若手はいない。強皮症外来といっても、患者数は50名程度だし、根治薬もない疾患だから、ただ外来で患者をみてるだけでいい。とりあえず、自分が留学から帰ってくるまでの間ということで、強皮症外来を預かってくれないか」と押し切られてしまった。ちなみに、中林先生は留学終了後直ちに山梨大学に転任され、再び東京大学皮膚科の強皮症外来に復帰することはなかった。

その次の年度に、人生の転機となることがあった。石橋康正助教授（のちに東京大学皮膚科教授）から「石川英一先生（当時群馬大学皮膚科教授）が班長になった厚生省（現厚労省）の強皮症の班会議の班員に選ばれたので、班員としての研究をやってくれないか」といわれたのだ。「それはご苦勞様です。それでは、どんな研究をやればよろしいのでしょうか？」と尋ねたところ、「全部君に任すから、好きにやってくれたまえ」と驚きの回答があった。「えっ」と問いただそうとしたときには、石橋先生はもう廊下の遙かなたに歩いて行かれていた。

入局2年目の若輩者に、たいへんな大役が課せられたので、その日からは強皮症に関する英語論文を必死になって読んだり、東京大学内の物療内科の先生のところにいる教わりに行ったり、研究キットを買って英語の手順書を読みながら格闘したり、いま考えても綱渡りの辛い日々であった。ちなみに、当時は班会

議が年に2回あり、しかも班員は複数演題発表するよ
うにとの班長からの指示があったので、年間4演題以
上の発表が義務づけられていた。ただ、いろいろと研
究もどきのことをやっているうちに、強皮症研究は多
くの先輩がいつているような不毛な砂漠ではなく、未
開拓の肥沃地ではないかと思えて、この疾患に人生を
賭けてもいいかと思うに至った。

さらに1982年に新たな人生の転機があった。東京
にて世界皮膚科学会が開催された際に、サテライト学
会として、群馬県前橋市にて強皮症に関するミニ学会
があり、私の発表後に米国の強皮症の第一人者であ
ったRodnan教授(ピッツバーグ大学リウマチ内科教授)か
ら連絡先の交換を求められたのである(もちろんe-mail
などはない時代で、住所と電話番号の交換である)。

強皮症留学

その後Rodnan教授とは、手紙のやり取りをして、教
室人事が許してくれそうな時期に留学する方向で、話
がまとまりつつあった。そのような矢先、久木田淳教
授から呼ばれ、NIHに留学先があるので行かないかと
いつていただいた。その時点では、強皮症に人生を賭
けてみたい、留学先としてはRodnan教授のところを
とを考えていたので、破門になることを覚悟で久木田
教授に「実は、強皮症研究を続けたくて、世界皮膚科学
会以来連絡を取り合っている教授がいるのですが、そ
こへ行かせていただけないでしょうか?」と恐るおそ
るお願いしたところ、「それはよかったですね。自分
の人生だから、あなたのやりたいようにしなさい」と
いつていただいた。

主任教授のお墨付きを得たので、その後Rodnan教
授と具体的な留学時期を詰めるべく手紙を交換して
いたが、あるとき、数カ月手紙が途絶えてしまった。
そこで、当時あった指名通話(交換手が話したい相手
を探してくれて、みつかった時点で料金が開始され
る)でRodnan教授宛てに電話をしたところ、交換手が
いいにくそうに「その方は先週お亡くなりになったそ
うです」と私に告げた。あとで聞いた話では、心筋梗
塞だったようだ。

突然留学の話が宙に浮いたので、同じくピッツバー
グ大学リウマチ内科のMedgar准教授に電話したところ
「自分は研究指導ができないので、留学は受け入れ
られない。ただし、事情を書いて他の強皮症研究者

を紹介することはできる。最適任者はサウスカロラ
イナ医大のLeRoy教授だと思う。ただ、紹介するだけ
で、留学できるかどうかは自分で頑張ってもらいしか
ない」といわれた。そこで、LeRoy教授宛てに事情を
書いた手紙を送ってもらうのと同時に、自分でLeRoy
教授に手紙を書いて、日本からインタビューに行くの
で、それで合格すれば研究員として雇って欲しい旨を
伝えた。実際夏休みを利用してサウスカロライナ医
大のあるチャールストンに出向き、LeRoy教授その
他教室のスタッフのインタビューを受け、ようやく
雇ってもらうことになった。年棒は15,000ドルであ
った。

教室の先輩の一部からは、皮膚科ではないところに
留学するのはおかしいとか、アメリカ南部の三流大学
に留学する気がしれないとか、いろいろ陰口をたたか
れたが、強皮症の研究が継続できることで私は満足で
あった。

米国留学時代

これまでにLeRoy教授のもとには数十人の日本人
研究者が留学しているが、実は日本人第一号は私であ
る(図1)。つまり、研究室ではちゃんと英語も話せない
研究者を受け入れた経験はなく、研究者としての日
本人の優秀さも理解してもらえなかったため、当初、
研究室の周りの眼は冷たかった。

米国での研究テーマとしては、前半は強皮症病変部
由来線維芽細胞のコラーゲン代謝異常のメカニズムの
解明であり、後半は細胞成長因子の強皮症病態へ
の関与であった。しかしながら、思っていたほどには

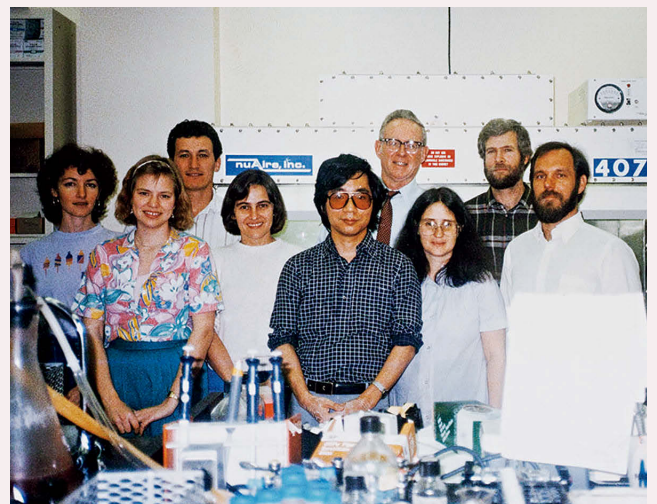


図1 米国留学時代。研究室の人たちと

患者由来の培養皮膚線維芽細胞が得られず、パッとした成果が出せないうちに2年近くの月日が流れ、留学期間も残り半年ほどになってしまった。ある日、誰に指示されたということもなく、当時注目されかけていたTGF- β という細胞成長因子を血管内皮細胞のcell lineに加えてみたところ、細胞が大きく変性してまったく増殖しない結果となった。当初、実験の失敗で、何かの混入物で細胞が死んでしまったのかと思ったが、指導してくれていたGrotendrostというPhDに培養シャーレをみせたところ、「これは、大発見だ。TGF- β は、増殖促進因子だけではなく、ときに増殖抑制因子でもあるのだ」と大騒ぎになった。加えてその詳細な機序、たとえばc-mycというオンコジーンの発現が増殖抑制に関わっているなどのデータをまとめた。そしてダメもとで『Cell』に投稿したところ、なんと帰国1カ月前に受理された(Takehara K, et al : Cell 49 : 415, 1987)。その後TGF- β は強皮症の主要な発症因子であるとの認識が広まった。

帰国後東京大学講師時代と強皮症外来

留学帰国後すぐに東京大学病院分院講師を拝命し、2年後に東京大学病院本院外来医長講師として移動した。その間、強皮症外来を充実させるべく後輩を勧誘した(図2)。相馬良直聖マリアンナ医科大学前皮膚科教授、五十嵐敦之NTT東日本関東病院皮膚科部長、菊池かな子三井記念病院皮膚科部長、佐藤伸一東京大学皮膚科教授、尹浩信前熊本大学皮膚科教授、藤本学大阪大学皮膚科教授、久保正英地域医療機能推進機構熊本総合病院皮膚科部長など、そうそうたるメンバーが集まった。

東京大学皮膚科の他の先生方からは、優秀な人を集めすぎだとかよくお叱りを受けたが、同じ外来・研究グループで優秀な人たちが切磋琢磨したことでみんなが優秀に育っていったのだと考えている。

毎週木曜日午後の専門外来終了後に、自分たちで抗核抗体間接法を実施し、その後上野の街に繰り出して、焼き肉を食べて、カラオケで絶唱していたのが懐かしい。

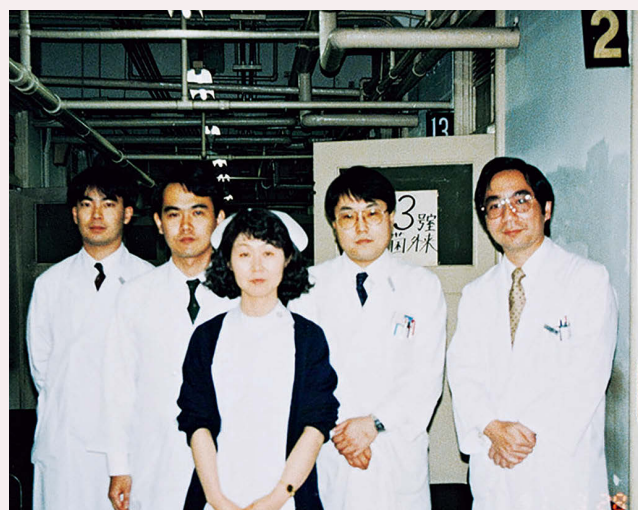


図2 東京大学強皮症外来メンバー。左から尹浩信先生(後に熊本大学)、相馬良直先生(後に聖マリアンナ医科大学)、ナース外来主任、佐藤伸一先生(現東京大学)

金沢大学教授時代

1994年に40歳で金沢大学に教授として赴任することになり、すべてが一からの再出発となった。教室の人材補強として、前期には佐藤伸一先生(長崎大学皮膚科教授に転出後東京大学皮膚科教授)、中期には藤本学先生(筑波大学皮膚科教授に転出後大阪大学皮膚科教授)の2人をかつての東京大学強皮症グループから招いたが、最後の7年間は教室生え抜きの濱口儒人先生(現金沢大学皮膚科准教授)と松下貴史先生(現金沢大学皮膚科教授、当時は金沢大学皮膚科講師)の2人を教室の柱とした。

金沢大学皮膚科教室は強皮症に関するあらゆる研究を行ったように思うが、主たるものは以下の3ジャンルである。

1. 強皮症線維化二段階モデル

細胞成長因子のマウスへの投与によって恒常的な線維化が誘導しうるかということが、教室のテーマであった。森俊典先生(現金沢市立病院皮膚科部長)が、TGF- β を最初の3日間新生マウスの皮下に投与し次の4日間CTGFを投与する場合にのみ恒常的な線維化が誘導されることを証明した(Mori T, et al : J Cell Physiol 181 : 153, 1999)。

2. 強皮症特異的自己抗体

強皮症には10種類以上の疾患特異的自己抗体が存在するが、抗セントロメア抗体、抗Scl70抗体(抗トポ

イソメラーゼI抗体), 抗RNAポリメラーゼI/III抗体を除いては, 一般保険診療では検出不能である。そこで, 金沢大学皮膚科教室では, 現日本医科大学リウマチ・膠原病内科教室桑名正隆教授(当時慶應義塾大学リウマチ・膠原病内科教室)のもとに濱口儒人先生を派遣して, 免疫沈降法による網羅的な自己抗体検出システムを確立した。とくに加治賢三先生(現白山市開業)が筋炎合併びまん皮膚硬化型強皮症に伴う新たな自己抗体抗RuvBL1抗体を発見, 報告した(Kaji K, et al: Arthritis Care Res 66:575, 2014)。

3. B細胞異常

米国デューク大学免疫学教室より帰国した佐藤伸一先生および長谷川稔先生(現福井大学皮膚科教授)の2人が精力的に, 強皮症の病態にB細胞の活性化が関与していることを見出した(Sato S, et al: Arthritis Rheum 50:1918, 2004) (Hasegawa M, et al: Am J Pathol 169:954, 2006)。のちに松下貴史先生が制御性B細胞の低下が強皮症にみられることを証明し, いわば強皮症においてはB細胞のアクセルとブレーキの両方に異常があることが示された(Matsushita T, et al: Rheumatol 55:263, 2016)。

強皮症に関する全国的・国際的活動

金沢大学皮膚科学教室は, 強皮症に関する全国的ならびに国際的な中心的組織として活動を続けてきたが, その主たるものを紹介したい。

1. 強皮症研究会議

疾患特異抗体のご指導をいただいていた桑名正隆教授の発案で, 強皮症に興味を有する国内すべての研究者(診療科はもちろん医師等の資格も問わない, 製薬会社関係者も参加自由)への勉強会を1997年より毎年開催してきた。またこの会議ではほぼ隔年に著名な外国人強皮症研究者を招聘して, より最新の知見を参加者に提供してきた。そのほか, Webサイトを通じて患者さんにも啓発的な情報発信をしている。

2. 強皮症班会議班長

強皮症研究会議発足5年後の2002年より6年間, 厚労省強皮症研究班の班長を拝命した。そのときより, 強皮症班会議と強皮症研究会議を合同開催することとし, そのシステムは班長交代後も現在まで継続している。



図3 恩師LeRoy教授(1992年来日時)

3. Professor E Carwile LeRoy Memorial Workshop on Scleroderma

全世界に多くの強皮症研究者を送り出したLeRoy教授(図3)であったが, 2002年シチリア島での学会出席中に脳内出血にて逝去された。彼の偉大なる功績を惜しむ者が多く, 日本人の弟子第1号の私に対して日本で追悼学会を企画してはどうかという機運がどこからともなく高まってきた。そこで, 欧米の著名な強皮症研究者の助言と協力を得て2007年5月に東京の京王プラザホテルにて3日間の国際会議を開催するに至り, 参加30カ国, 参加者約500名, 招待講演34講演(海外より28講演)のたいへん活発な強皮症に特化した学会を主宰することができた(図4, 5)。

4. 世界強皮症学会幹事

世界強皮症学会はイタリアの強皮症研究者Matucci-Cerinic教授によって設立された国際会議で, 2010年より2年おきに欧州内で国際学会が開催されており, 私は設立当初よりSteering Committeeとして参加させていただいている。リスボン, ボルドー開催時の写真(図6, 7)を示した。

5. 強皮症・膠原病国際シンポジウム

2020年3月私の退官のタイミングに合わせて金沢市にて開催予定であった。欧米より4名の著名な強皮症研究者, 国内より若手を含む強皮症・皮膚筋炎のスペシャリスト12名を招聘して, 若手の育成を目的とした学会であった。しかしながら, 新型コロナウイルス蔓延の影響で, 参加者は北陸在住者に



図4 LeRoy教授追悼学会. 学会場での記念写真



図5 LeRoy教授追悼学会. 中央はLeRoy夫人

限定した形で縮小開催された。

6. そのほか

思いつくままに書くと、以下の成果もあげられる。

- ①白崎文朗先生(現高岡市開業)の発案でED治療薬のシルデナフィルの院内治験により重症肺高血圧症合併強皮症患者さんが救命された(Hayakawa I, et al : Rheumatol Int 26 : 270, 2006). シルデナフィルは、のちにレバチオとして肺高血圧症治療薬として承認され、われわれのデータも承認時に使用された。
- ②肺高血圧症治療薬トラクリアの強皮症皮膚潰瘍予防薬としての国内治験を治験責任者として成功させ、現在効能が追加された(Hamaguchi Y, et al : J Dermatol 44 : 13, 2017).
- ③大量免疫グロブリン療法による多施設共同無作為



図6 国際強皮症学会リスボン2016. 右から2人目は浅野善英先生(東京大学)



図7 国際強皮症学会ボルドー2018. 右から牧野貴充先生(熊本大学), 山口由衣先生(横浜市立大学), 浅野善英先生

二重盲検試験を責任医師として世界で初めて実施した(Takehara K, et al : Clin Exp Rheum 31 : 151, 2013).

最後に

強皮症診療のリーダーであることについては、たいへんな責任を感じ続けてきた。同時に強皮症診療はチーム医療であるため、退官のタイミングにて強皮症からは卒業させてもらうことにし、今後は皮膚一般診療に専念する所存である。