

継続は力なり

名嘉眞武國

久留米大学名誉教授

皮膚科医師になるまで

私は福岡県久留米市で生まれ育ったのですが、両親はともに沖縄出身です。父は沖縄が終戦後アメリカの統治下に置かれていた関係で、国費留学という制度により九州で唯一受け入れを実施していた久留米大学医学部に入学しました。父は将来沖縄の星になるべく夢を追い、琉球大学に医学部が設立されると同時に沖縄に単身で戻り、皮膚科の初代教授に就任し夢を実現させました。

私はといえば「父が医師なら長男である私も後継ぎとして医師にならなくてはならないのかな？」と漠然と思っていたので、地元の久留米大学医学部に入学しました。入学してからは、友人と頻繁にお酒を飲みに行き、クラブ活動(水泳部:写真1)に没頭していました。しかし5年生になり、将来どの診療科に進もうかと悩んでいたところ、夏休みに父から琉球大学皮膚科の見学に誘われました。おそらく不出来な愚息に少しは刺激でもと思ったのでしょう。ところがこれが私の人生の進路を決定づけるきっかけとなったわけです。

私は当時、外科関係に進もうかと思っていた。しかし見学に行くと、そこでは大掛かりな手術が行われ、沖縄特有の多くの悪性腫瘍や各種感染症、とくに地域特有のハンセン病を診療し、真菌を詳細に同定して治療し研究につなげていました。そして医局員全員が多くの論文作成を必死に頑張っており、その姿に感銘を受け結局皮膚科を選択するに至りました。ただ父が統括する琉球大学に入局すると教室員と何かとお互い気を遣うであろうと思い、出身の久留米大学に入局したのはいうまでもありません。

入局後

琉球大学を見学したことで、皮膚科には臨床にも基礎にも幅広い領域があることには気づいていたもの



写真1 水泳部時代

大学6年生のときの同級生3名と(私は向かって一番右にいます。この時体重62kg)。久留米大学水泳部はほぼ毎年、西日本医科学生総合体育大会(西医体)では優勝していました。

の私自身まったく野心もなく、当面は目の前の診療を1つずつ経験・理解していこうと思いました。しかし入局した昭和時代の先輩方とはとにかくたいへん厳しく、細かい指導など皆無でした。そのため自力で書籍や論文を読み、診療する先輩たちの背中を見て必死になって多くのことを盗み、学びとるしかありませんでした。1年が過ぎたころ、父から「将来は大学に残り研究を中心に頑張るよりその性格を活かして地域医療に貢献してみてはどうか」と勧められました。熟考し、父のような研究肌ではないと判断して、将来開業しよう決めました。

そこで、開業しても経験不足とならないよう、2年目以降も皮膚悪性腫瘍と皮膚外科学を中心に臨床学に力を注ぎ、そして学位の取得も目指し徹底的に研究に励みました。ところがこの決意がその後の私の医師人生を変貌させたのではと思います。

その後の歩み(研究と臨床)

研究のテーマは好酸球(Eo)に関するもので、関わ

る疾患はアトピー性皮膚炎(atopic dermatitis : AD)と水疱性類天疱瘡(bullous pemphigoid : BP)でしたが、この両疾患は当時も皮膚科特有の疾患であり基礎および臨床的にも多くのことを学びました。

ADの研究

まずADでは当時から臨床症状の重症度と並行して血清のEo数増多を示すことは知られていました。1970年代以降、Eo増多を示す疾患患者の末梢血Eoには比重のheterogeneityがあり、この比重の相違は機能および形態のheterogeneityと相関し、さらに比重の差によるsubpopulationが存在し、それが低比重のhypodense eosinophil (HEo)で生物活性が高い細胞であることが報告されていました。そこでADに対するEoの関連性について研究を始めました。

まずAD患者とアレルギー歴のない健常人の末梢血EoをNycodenz比重勾配遠心法に従って比重ごとに分画された細胞を回収し、各分画のEoの絶対数を血球計算盤とLitt染色スミアを用いて算出し、全Eo数に対する各分画Eoの割合を算出後、比重分布曲線を作成しました。結果として健常人の比重(>1.080 g/mL)を正比重Eo (NEo)と定義したところ、ADでは低比重域(≤ 1.080 g/mL : HEo)に有意に分布していました。またADの重症度が高い患者ではHEoがさらに2つの分布領域の存在があることに気づき、このHEoを低比重域低比重Eo (1.068~1.072 g/mL ; light side-hypodense Eo : LHEo)と高比重域低比重Eo (1.072~1.080 g/mL : heavy side-hypodense Eo : HHEo)に分類しました。ADの重症度が高い患者ほどHHEoが有意に多く、症状が改善するとHHEoのEo数が有意に減少していました。

次にアレルギー疾患では急激なEo動員を伴う状態において核の右方移動(核の過分葉)する報告から、ADでも検討しました。すると正常分葉は健常人では2核に分葉していますが(lobe index : 2.02)、ADではlobe indexは2.26と高くなっており、この結果を上記のNEoとHEoで検討したところ、3~4分葉しているEoがHEoに有意に認められました。

さらにNEo, HHEo, LHEoにおけるEoの形態学的特徴について各Eoを回収し電子顕微鏡で観察検討しました。各Eoの形態ですが、NEoはほぼ正常な形態で、細胞質内の特異顆粒はラグビーボール様の形態を

示していました。HHEoでは特異顆粒が膨化しており、脱顆粒直前の状態を示していると考えられました。そしてLHEoになると脱顆粒したと思われるcytoplasmic vacuolizationが顕著に認められました。各Eoの形態ですが、BPの項目で同様の形態が確認できますので参照していただければ幸いです。

次に当時Eoの生物学的活性度のマーカーとしてEG2モノクローナル抗体が作製・報告されていました。この抗体は活性型Eoの顆粒中に存在する分泌型eosinophil cationic protein (ECP)とeosinophil derived neurotoxin/eosinophil protein-X (EDN/EPX)と特異的に結合するものです。この抗体を一次抗体として免疫組織化学的に上記のNEo, HHEo, LHEoのEoを検討しました。結果として陽性率は順に $2.0 \pm 0.3\%$, $85.0 \pm 3.0\%$, $35.0 \pm 12.0\%$ で、HHEoが顕著に陽性率が高い結果が得られました。

また当時から現在もEo増多を認める疾患で、Eo高値と同時に血清ECP値も高値を示す報告を学会や論文でみかけていました。一見、この血清ECP値が高値であると疾患病態になんらかの関連が疑われると想定されていました。そこでわれわれはAD患者から採血し、24℃で60分間放置後遠沈後回収した血清と、それとは別に採血直後に遠沈後回収した血漿それぞれのECP値をradioimmunoassayで測定を試みました。すると血清では健常人と比較するとAD患者では有意に高値を示しましたが、血漿ではほぼ同等でした。この結果から血清ECP値は*in vitro*内で自然崩壊されたEoからのECPを反映し、脱顆粒は組織内に浸潤して認められる現象であることが示唆されました。

以上の結果から、ADではEoが末梢血で低比重化、過分葉化しつつ活性化状態となり脱顆粒直前で組織内に浸潤し、そこで脱顆粒しECPなどの顆粒内蛋白が瘙痒を含めたADの病態に関わっていることが考察されたわけです。

この結果については数編の論文となり、学位取得に至りました。さらにワシントンで開催された国際研究皮膚科学会議(SID)で発表したところ、会場であるお一人の恰幅のよい学者の先生と熱い討論を交わすことになりました。実は恥ずかしながら初めて拝見したその学者は、研究をしてもっとも懂れていたHanifin先生であったのです(写真2)。このとき先生から私に、自分の教室に研究に来ないかと誘われまし

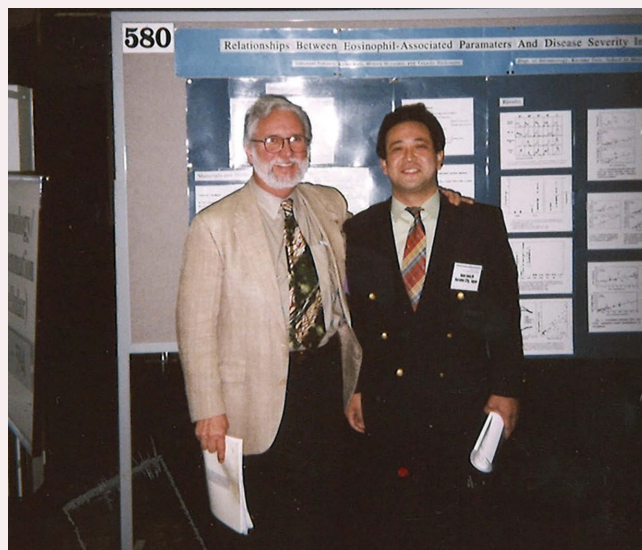


写真2 Hanifin先生とともに

1997年、ワシントンD.C.で開催された国際研究皮膚科学会議（SID）にて

た。しかしその1～2年後には開業を考えていたのでお断りしてしまい、振り返ると有意義なチャンスを逃したのではないかという思いが残りました。

BPの研究

次にBPですが、本疾患は自己免疫水疱症で病変組織内に好中球のみならずEoの顕著な浸潤とともに末梢血Eo増多を認めることは知られていました。そこで病態についてADと同様の実験手技によりEoについて検討しました。比重に関してはHEoはADほど高率に認めず、とくに脱顆粒直前のHHEoは少なく、末梢血では比重および形態から活性化しつつあるもののADほどではありませんでした。そして病変組織内におけるEoの形態学的変化を透過型電顕(TEM)および走査型電顕(SEM)で詳細に検討しました。さらにEG2抗体をimmunogoldを用いた免疫電顕での検討も行いました。具体的には真皮内血管から浸潤しているEo、真皮乳頭部のEo、水疱部直下のEo、水疱部では水疱底部と水疱蓋の基底細胞(BC)に接着しているEoです。同時に新鮮な水疱部のBCに接着しているEoをLitt染色で観察するとともにEG2抗体で検討も行いました。

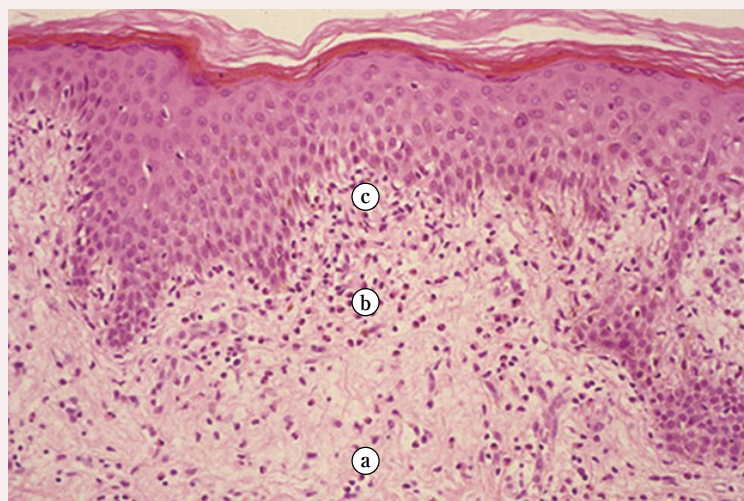


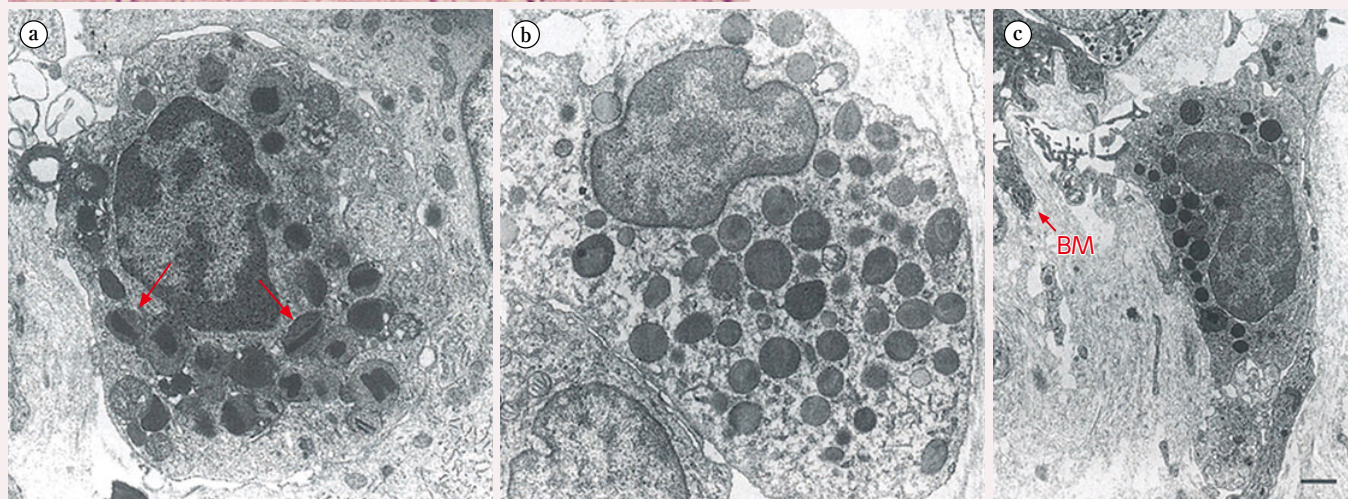
図1 BP紅斑部病理組織の領域別における各Eoの形態学的特徴

a: 真皮中層のEo. NEEoと類似(矢印: ラグビーボール様の特異顆粒でmatrixに囲まれ中央に電子密度の高いcrystalloid coreを認める)

b: 真皮乳頭部のEo. 特異顆粒が膨化している。

c: 表皮直下のEo. 特異顆粒がさらに膨化していて、HHEoと類似。

BM: basement membrane



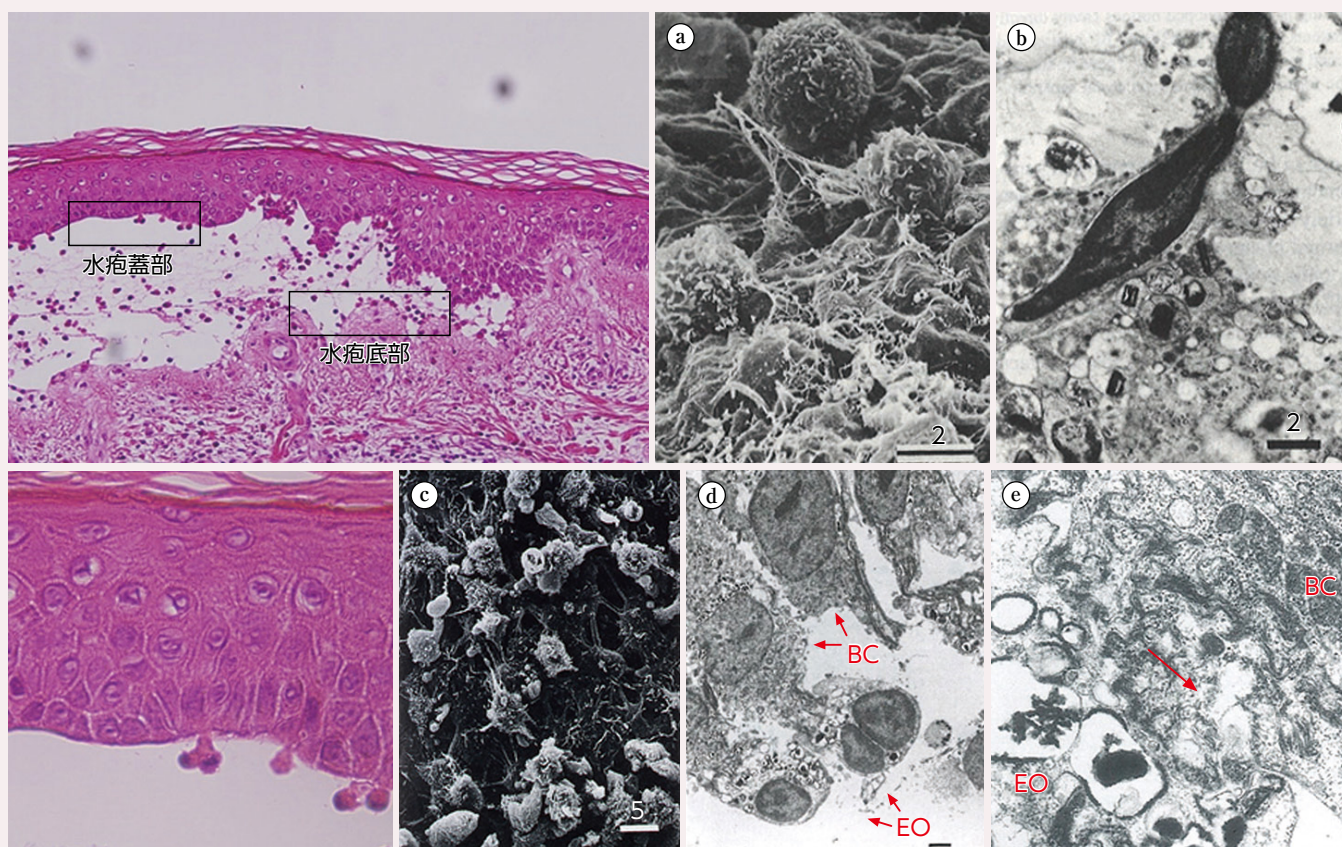


図2 BP患者の水疱部病理組織像と水疱底と水疱蓋のEoのTEM像, SEM像

上段 (水疱底部) a: (SEM 像) 水疱内に浸潤している細胞 b: (TEM 像) Eo が水疱内に浸潤

下段 (水疱蓋部) c: (SEM 像) 水疱蓋 (天井) に接着する細胞群 d: (TEM 像) BC (基底細胞) に接着する Eo e: 口分泌を認める (矢印).

結果として真皮内末梢血管から浸潤しているEoは顆粒がやや膨化し正常な形態に類似しており(図1a), 真皮乳頭部では特異顆粒の膨化が目立ち水疱部直下では顆粒の膨化がさらに顕著となっていました(図1b). また水疱底部と水疱蓋部のEoですが, 水疱底部を通過したEo(図2a, b)が水疱蓋でBCと接着し(図2c, d), BCに向かってduct formationにより顆粒内蛋白を放出していることが確認されました(図2e). この現象はまさにantibody-dependent cell-mediated cytotoxicity (ADCC)を彷彿させるものと考えました. また組織内に浸潤しているEoはほぼEG2抗体陽性で活性型の状態であることが示唆され, BCに接着しているEoを観察するとBC側に細胞質内の顆粒が集まり対側辺縁に核が位置しており, 電顕での結果(図2c)を想定できるものと結論づけました. さらに1980年代後半以降, Th1およびTh2の概念が急速に広まり, 皮膚疾患も当時は病態としてどちらに有意に関連性が強いのかで分類される風潮となっていました. その中でADとBPはTh2にシフトした疾患に分類され,

両疾患に対するTh2サイトカインであるIL-4, IL-5, GM-CSFなどの検討やEoに対するケモカインであるRANTESやEotaxinなどの検討も盛んに行われ, われわれも末梢血や水疱内の濃度の検討を行いBPの発症機序を考察しました.

また1990年代にAD, EPFに対してTh1サイトカインであるIFN- γ の投与が有効であった報告があり, とくにHanifin先生らはアメリカ全土の多数の施設の協力のもと, ADの治療にIFN- γ による臨床研究を精力的に行い報告しました. しかし急性期には効果は得られたものの慢性期では効果が減弱していました. この結果は現在のADの病態における急性期と慢性期のサイトカインシフトを考えると理解できます.

しかし当時BP患者にIFN- γ を投与した報告はなく, プレドニン0.5 mg/kg/日以上で改善がない10症例で有効性を期待して臨床試験を試みました. 臨床症状(水疱, 紅斑, びらん)と同時に末梢血Eo数, 血清IL-4, IL-5値およびRANTES値, 抗BP180抗体価ELISA値(当時は実験室レベルで施行)を投与前, 投与1週間

後、2週間後に検討しました。結果として8症例で2週間の臨床症状が著明に改善し、速やかにプレドニンを減量することが可能となり、Eo数も減少し血清IL-4、IL-5、RANTES値は6症例で低下、そして抗BP180抗体価ELISA値はtime lagもなく8症例で速やかに低下しました。この結果はもちろん論文で投稿し賞もいただいたことから、橋本 隆教授(当時)から世界の特許取得を目指すよう強く勧められ準備を始めました。ところがこの薬剤が製造過程で問題が勃発し製造中止となってしまう、取得を断念せざるを得ませんでした。橋本教授は別会社の同様の薬剤で復活に向けて頑張っていたのですが、諸事情により復活には至りませんでした。私にとって大変残念な結果とはなりましたが、諦めざるを得ませんでした。

近年ADやBPにIL-4/13受容体モノクローナル抗体であるデュピルマブが承認され、有効であることが示されています。両疾患は1990年代にはTh2病に分類・考察されており、やはりどのような学問でも継続していると病態から有効な治療につながっていることを実感でき、とても嬉しく感じています。

主任教授就任

臨床においても力を注いでいた皮膚悪性腫瘍と皮膚外科ですが、出向先や大学での病棟医長のときは各治療に励み、年間300例以上の手術も行い、1日に6例以上の手術をしていたときは麻酔科の先生から怒られていましたが、結局手術日を増やしていただいたことも懐かしい思い出となっています。術式に関しても各術式に工夫を加え、変法として論文に投稿していました。

気づけば40歳を超えており、前教授の橋本先生が数年間体調不良で診療が不可となった関係もあり、私は大学を離れる機会を逃し、その後主任教授に就任してしまいました。冒頭で述べましたが、私自身とても教授の立場など相応しくないと感じておりましたから、背中を押してくださった方々の期待に応えることと

教室の先生方の育て方に連日大いに悩んでいました。

55歳のスタートで、数年間は皮膚悪性腫瘍、皮膚外科、AD、自己免疫水疱症を中心に診療をしていましたが、これらの領域は育ってきた若い教室員に任せ、新規領域の専門外来を始めることにしました。「掌蹠膿疱症」と「遺伝性血管性浮腫(HAE)」です。興味深い他の疾患は診療を継続しつつ、この両疾患は以前から興味がありましたので、学問的にもレベルが高いものを目指し、その姿(背中)をみせることで若い教室員を教育的にも指導できると考えたわけです。当初から臨牀的に患者から多くの情報を学び、定年した現在も大学で診療を継続し病態的に興味深い考えもあり、久留米大学の若い医局員と検討を重ね、今後の新規病態についての基礎および臨床研究を少しずつ進めています。また最近HAEのまれな症例を『The Journal of Dermatology』に投稿し掲載が決まりました。少しずつではありますが、自分がやりたいと思っていた仕事がいまになって実行でき、定年後も楽しく学びの日々を過ごしています。もしかするといまがもっとも勉強しているのではと錯覚しているようです(笑)。

おわりに

2025年7月に久留米大学皮膚科では古賀浩嗣先生が主任教授に就任しました。彼は研究熱心で年齢も40代半ばと若くもあります。今後がたいへん期待できますし、私も今後久留米大学に関わる間は微力ではありますが、少しでも業績が向上するよう継続して頑張っていく所存です。現在は久留米大学病院の特命医師として週2回、専門外来も兼ねて出勤しており、週3日は半日非常勤として外勤、週2回はジムで不健康な体を少しでも健康体にと鍛えています。先日無理してアキレス腱を断裂してしまいました。

読者の皆様には今後ともご指導、ご鞭撻のほどお願いするとともに、学会等でみかけましたらお声がけいただければ幸いです。