

－私の研究生活－

# 今も生きる Serendipities の思い出

川崎医大 学長 植 木 宏 明

## はじめに

長い間の臨床及び研究生活を通して、Serendipity の結果としか言いようのない出来事が幾つかあるものである。それらの中から興味が尚持続しているものを中心に記述してみた。いずれも既に原著論文にしたものばかりであるが、serendipity の視点から紹介してみたい。なお、serendipity とはセレンディップ（スリランカ）の3人の王子が旅に出て、いつも偶然にしかも良い発見をするという御伽話から、色々なものを偶然に発見した時に使われるようになった<sup>1)</sup>。今日では偶然の発見として世界的に広く理解されている。その代表として、マジックテープ、ペニシリン、X線、ダイナマイトの発見などがあげられ、古くはギリシャ時代、シラクサのアルキメデスによる満タン風の風呂水があふれ出ることからの浮力の原理の発見などがある。

### 1. 新しい自己抗体；anti-carbonic anhydrase autoantibody の発見<sup>2)</sup>

今から15年ほど前（1990）になるが、生化学の大学院から皮膚科に帰った当初、稲垣講師が院生時代に会得した Immunoblot (Western blot) 法を応用して膠原病患者血清中の anti-SSA, -SSB autoantibodies の存在を検索していた時のことである。ある時染色されたニトロセルロー

ス膜上の SS-A, SS-B バンドとは別に、1枚の膜のほぼ中央の右側の位置に、ごく僅かに薄い短い反応線が認められた (Fig. 1)。その時は非特異反応かと思い無視して当面の実験に集中していたが、学会も終わり再度検討したところ、転写後のニトロセルロース膜を10枚切り出した時に一番右側の標準分子量マーカータンパ

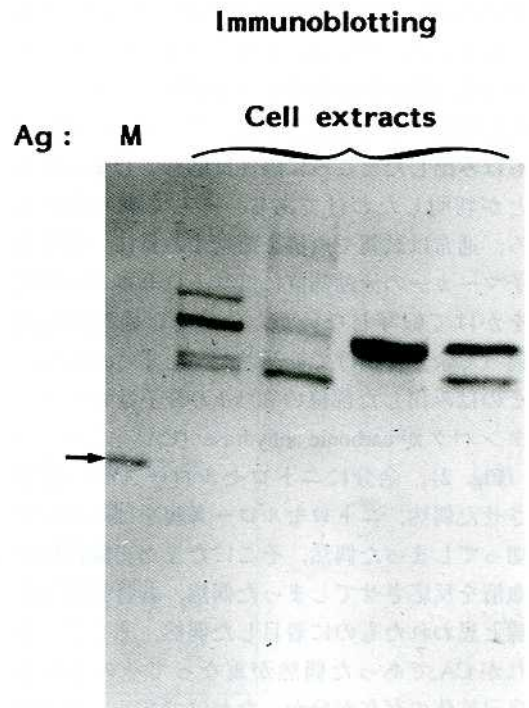


Fig. 1. Immunoblot 法で患者血清中の anti-SSA, -SSB antibodies の電気泳動沈降線の下方に不明の沈降線が一本認められた。

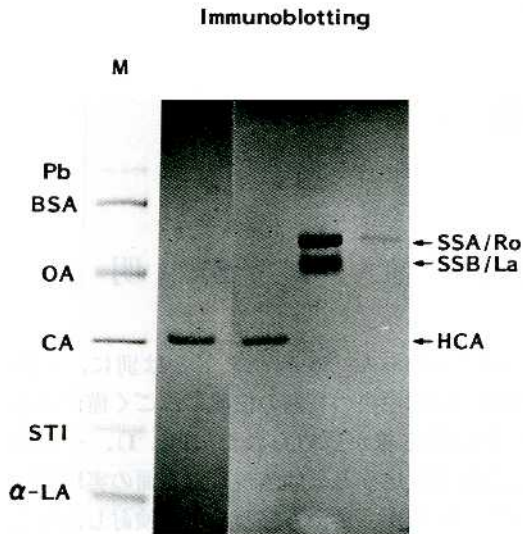


Fig. 2. 同じく immunoblot 法を行い、左側の標準分子マーカーを染色すると CA (carbonic anhydrase: HCA) に一致した。

クの方向へ 5-6 mm ほどはみ出していたことが分かった。そして、丁度そのマーカータンパクの乗ったニトロセルロース膜を一人の患者血清と反応させることとなり、その血清が偶然にもはみ出したところに陽性反応してしまったことが判明したわけである。そして調べたところ、通常は試薬や血清を節約する為に、標準分子マーカーの泳動部位にはニトロセルロース膜をかけて転写しないが、この時は偶然にも間違っ余分に掛けて転写させてしまったのだ。そのはみ出した部位の 30 kd の分子量マーカータンパクが carbonic anhydrase (CA) であった (Fig. 2)。余分にニトロセルロース膜に転写させた偶然、ニトロセルロース膜をはみ出して切ってしまった偶然、そこにたまたま陽性被検血清を反応させてしまった偶然、非特異的反応線と思われたものに着目した偶然、そして、それが CA であった偶然が重なってそのような自己抗体の存在が分かったわけである。この患者は Sjögren syndrome + SLE であった<sup>2)</sup>。その他にも SLE, Sjögren syndrome, SSc, 皮膚筋炎等<sup>3)~7)</sup>でも証明された。続いて、教室の小野, 渡辺らが epitope-mapping, epitope-spreading も検討した<sup>8), 9)</sup>。CA は type I から type XIV まであり、

検討したのは主として type II であるが、タイプ間の交叉反応もある。また、type V などはミトコンドリア内に局在している。外分泌腺に多く、酸塩基の調節に作用しており、このような疾患との関連性も示唆された。最近、PubMed で検索すると、この自己抗体は他の疾患; autoimmune pancreatitis<sup>10)~12)</sup>, autoimmune cholangitis<sup>13), 14)</sup>, renal tubular acidosis<sup>7), 10)~12)</sup>, endometriosis<sup>15)~17)</sup>, type I diabetes mellitus<sup>18), 19)</sup>, biliary cirrhosis<sup>20), 21)</sup> などでも続々と報告されており、それぞれの疾患の多種多様な病態との関わりが推測されている。我々が全く偶然に発見したこの自己抗体が 10 年後にまさかこのような多領域で証明されるとは想像もしなかった。今後の更なる展開が楽しみである。

## 2. Silica (silicosis)- associated pemphigus and - pemphigoid の発見

ある冬の寒い日に、80 歳代の男性が Pemphigus vulgaris の為に入院された。予定された私の教授回診の際に患者さんの bed-side で、私は何気なく患者の手指背を持ち上げながら話をした。水疱は口腔内、顔、体幹などが主体で手指にはなかったが、私共の皮膚科病棟には膠原病患者が多く、手指の冷感やレーノー現象が目立つので、いつの間にか、手指に触れながら見る習慣がついていた。その時に、その患者の DIP joints に軽いが確かな finger-clubbing があることに気づいた。通常は後天的の場合、肺に慢性の炎症か、循環障害があることがあり、悪性腫瘍の存在が心配されるわけである。生まれつきではないとのことで、私は咄嗟に、高齢でもあるし肺癌でもあって、paraneoplastic pemphigus ではないかと閃いた。主治医に、何か肺に異常があるかも知れないので精査するように話した。

数日後に主治医の報告で、この患者には肺癌も胸腺腫瘍もないとのこと、しかし肺線維症を伴った軽度の珪肺があるとのことがわかった。職業歴を調べると 40 年程前に炭鉱夫として働いていたとのことであった (Fig. 3, 4)。珪肺は



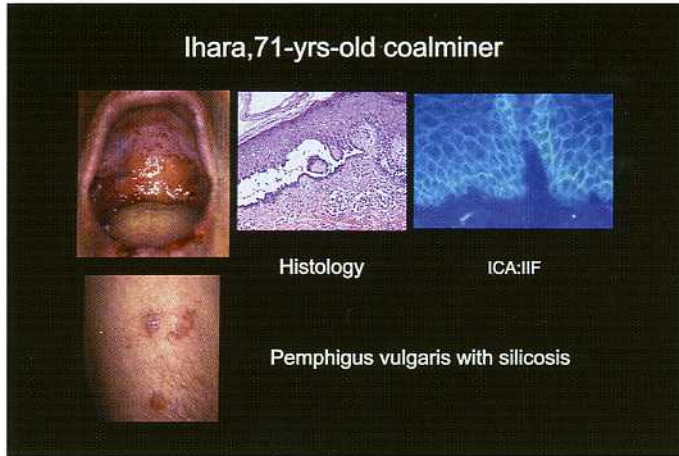


Fig. 3. Silicosis を伴った pemphigus vulgaris の臨床像, 組織像, 蛍光抗体所見の写真を示す.

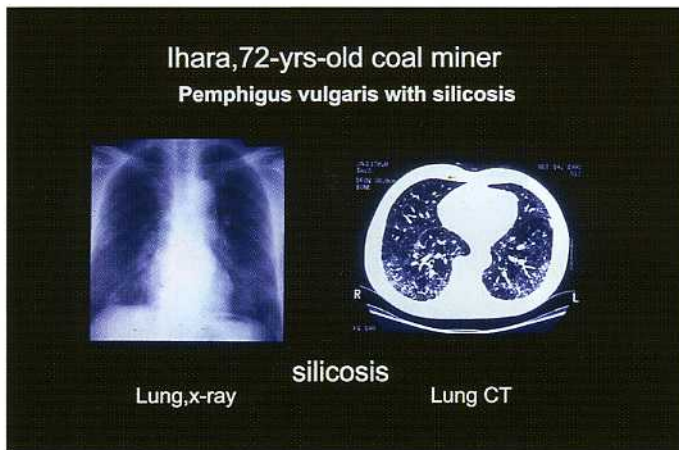


Fig. 4. 上記と同じ患者の肺 X 線像所見と CT 像で珪肺が証明される.

SSc, SLE, RA, DM などではよく知られており, いずれも自己免疫現象を伴うものであり, 私はとっさに天疱瘡でも関連があっても不思議ではないと直感した. 不思議なことに, それから 2 年以内に立て続けに更に 2 例の患者; 珪肺を伴った pemphigus foliaceus, それから bullous pemphigoid の患者が来院された. 第 1 例目の経験から教室員も意識して自己免疫疾患患者が来院されると珪肺の有無をチェックするようになったようである. 現在 PubMed を検索すると 3 例は私共の症例であり<sup>22)~24)</sup>, 最近 Leipzig 大学 (Prof. Hausteiner) から 1 例の追加報告<sup>25)</sup>がなされているのみである. その後, 無症状の珪肺患

者 (54 名) の血清中に 20% 以上の頻度で anti-Dsg. 1 & 2 autoantibodies (天疱瘡抗体) の存在が証明できたことから<sup>26)</sup>, 私共の経験したような症例はそれほど稀ではなく, 案外に見落とされているものと考えている. 同時にそのような天疱瘡抗体陽性者が今後どのような経過を辿るか, 興味があるところである. このような関連性については尚, 世界から広く認知されたとは云い難いが, 追加症例の報告を楽しみに待っている. そして, 何故シリカ化合物への暴露が珪肺, 更に自己免疫疾患の発生に関与しうるのか, 或いはアスベストとシリカ暴露との関連性も解明の待たれる重要な課題である. 同時に今日, 自己免疫性水疱症での自己抗体, 特にある種の anti-desmoglein autoantibodies は皮膚局所に作用して臨床と同質の水疱を形成することが証明されており, 今後はこのような自己抗体がいかなる機序で産生されるか, 解明が待たれているし, 同様に anti-auto-desmoglein reactive T cell の解析も重要となろう.

### 3. SLE や sarcoidosis でまさか Koebner 現象とは?

今から 15 年ほど前のことだが, discoid lesions (円板状紅斑) をもった軽症の SLE 患者 (中年女性) が私のところに受診された. 上半身を中心に点々と discoid lesions が散在していた. ANF, その他の自己抗体などは中等度陽性であり, SLE ではあったが, steroid 剤を全身投与するほどではなかった. 一応, 発疹の広がりやを診るべく脱衣して頂くと, 右上肢伸側に三つほどの円板状発疹が点状, そして何となく線状に配列していた (Fig. 5). 掻いたのかと



思っ、「痒いですか」と質問すると、「痒くないので掻くほどのことはない」との返事で、血液検査の指示とやや強い steroid 外用薬のみ投与して帰って頂いた。1カ月後にその患者が再来院された。やはり全身症状は軽く、発疹は steroid 剤の外用の効果でかなり軽減していた。調子よいので、2ヶ月後の再来を予約して席を立たれようと横向きになられた瞬間に、左側顎下から頸部にかけて点々と斑状の淡い発疹が数ヶ見えた (Fig. 6)。慌てて再度席に戻っていただくと、紛れもなく、円板状紅斑の始まりであった。これでこの患者の discoid lesions は搔破刺激によることが判った。この患者では更に円板状発疹は擦過によって右下眼瞼に (Fig. 7)、ついには孫の手による搔破で背中皮膚にまで波及した (Fig. 8)。この患者にあっては掻くという行為は大切なストレス回避のための習慣行為となっていたわけである。これこそが Koebner 現象である<sup>27)~29)</sup>。しかし、臨床的には SLE では、早期から強力な steroid 剤が全身投与されることが多く、このような搔破や外傷に続く Koebner 現象は抑制されて、見られることは少なくなった。一方、sarcoidosis でも Koebner 現象の出現はあり、重症な場合以外は強力な steroid 剤が投与されないで、経過を詳細に観察できる機会が多い<sup>30)</sup>。有名な臨床所見の一つは scar sarcoidosis として知られているもので、古い瘢痕の上に生じたものである<sup>31)</sup>。瘢痕は種類、原因、新旧 (fresh scar, mature scar)、部位を問わない。例えば、熱傷、外傷、凍傷、潰瘍でもよく、多いのは膝蓋部の瘢痕であり、男女共にあるが、幼児期における放牧時代の外傷瘢痕が多い。また、興味をひく点は入れ墨、特に赤い刺青部位に sarcoidosis が好んで発生することがある (Fig. 9)。このような現象は SLE, DLE でも乾癬 (psoriasis)、扁平苔癬 (lichen planus) で



Fig. 5. 51歳女性患者 g-DLE の初診日の皮膚所見。左上肢背面の discoid lesions. 何となく線状に配列。



Fig. 6. 同一患者が2ヶ月後に再来したときの左頬部から耳介、頸部にかけての discoid lesions.

も見られるわけである。ここで、瘢痕は臨床的には主として美容上、機能上の問題として把握され易いが、生物学的にはそれほど単純ではな



く、新旧、程度に応じて多数のリンパ球、肥満細胞、線維芽細胞などの集積があり、夫々の産生物質の作用も交えて、意外と複雑な組織像を示す。そして、それらの総和として軽度ながら

炎症反応が長年持続しているわけである。それに加えて膝蓋部では silica, silicates が混在して silica granuloma, silica scar となっていることが多いし、赤い刺青部には superantigen である

水銀の作用で絶えず炎症反応を呈している可能性も強い。かつて、私共は自動車事故で壊れた front glass の破片が刺さった顔面皮膚に一致して DLE を発症し、やがて SLE に進展した女性患者を診療したことがある (Fig. 10, 11)<sup>32</sup>。このような場合には、silica scar 部位での Koebner 現象と同時に、silica を含んだ石英ガラスによる全身的な免疫生物学的な作用も考慮すべきであると考えている。以上のように lupus erythematosus や sarcoidosis の皮膚や粘膜で

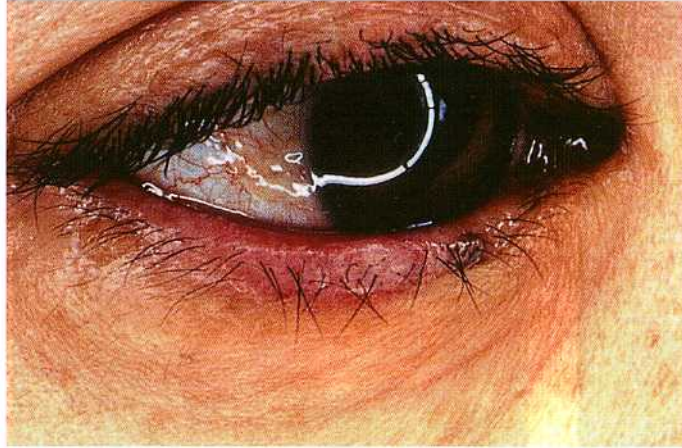


Fig. 7. 同一患者が更に2ヶ月後に来院したときの discoid lesions は右下眼瞼の外側に配列し、自身の手指による強い擦過が誘引であった。



Fig. 8. 更に2ヶ月後のもので、discoid lesions は上背部に線状或いは不規則に配列しており、患者の白状により孫の手で搔破したことが判明した。



Fig. 9. 紅い色素部位のみが隆起しており、検査すると sarcoidosis であった。(弘前大学：花田教授から借用)。





Fig. 10. 38歳女性. 8年前に交通事故で左顔面に front glass の破片が多数刺さった. その際に3回にわたり, 埋没ガラス片の摘出手術を受けたが, 手術は不完全であった.



Fig. 11. 8年後に左顔面の外傷部位に一致して discoid lesions が生じ, やがて SLE となる.

Koebner 現象が出現することは, 私にとってはわくわくするほどに興味の尽きない事実であるが, 世界の専門書にはまだ記載されていないようである.

#### 4. 果たして内臓にも Koebner 現象は出現するか?

さて, SLE や sarcoidosis は全身病であるので, Koebner 現象は皮膚のみでなく, 内臓にも出現しているのでは, と推測している. 数年来, そのような内臓への Koebner 現象の症例を探しているが, 未だそのような明確な事例の報告もない. 粘膜が内臓かどうか, 議論しても生産的ではないが, 以前から扁平苔癬 (lichen planus), LE, sarcoidosis などでは口腔内, 外陰部粘膜に特異的病変が出現することはよく知られており, 各種の刺激, 外傷が誘因となってい

る. 私はこのような現象を oral and genital Koebner phenomenon として理解している<sup>28), 30)</sup>. 更に深層の内臓となると病理組織学的検索が困難であり, 確証は得難いが, 臨床的には SLE 患者が軽い風邪や気管支炎の後に典型的な SLE lung を来たしたりする場合に相当するのかも知れない. ここで, この関連で BHL (bilateral hilar lymphadenopathy) を考えてみたい. BHL が sarcoidosis に特徴的なことはどの医学教科書にも記されている (Fig. 12). しかし, BHL が sarcoidosis に特異的ではなく, SLE でも報告されていることは意外と知られていないし, 私も Koebner 現象に興味を抱くまでは全く関知しなかった. しかし, 古い文献を執拗に調べてみると, 例えば, Dubois の教書など<sup>33)</sup>には既に旧くから記載されている. 最近では病勢の強い SLE では強力な steroid





Fig. 12. Sarcoidosis での BHL の組織像.

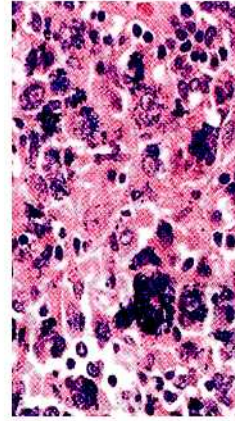


Fig. 13. 肺病変のない人での肺門リンパ節の組織像、  
いわゆる silica granuloma の組織像.

hormon 剤の全身投与のために抑制されて発見されなくなったのではと考えている。全国各地や外国の病理医に依頼しても新しい組織標本を拝見することは困難であることが判った。そのような状況の中で、私は一度、健康人や呼吸器病変のない人での肺門リンパ節に興味をもった。Figure 13 は健康人での肺門リンパ節の HE 標本からであるが、リンパ球、組織球、少量の好中球、更に肥満細胞まで浸潤し、暗視野顕微鏡で見ると背景にシリカの顆粒が見えた。健康人であっても地球上で生活する生物は長い年月の間に相当量のシリカ、シリカ化合物（アスベストも含む）を吸引し、それらは肺門リンパ節にも到達し、ごく自然に炎症、シリカ肉芽腫を来していることが理解出来る。病理学者や解剖学者に質問しても誰もこんな事に興味は湧かないようであったが、内臓への Koebner 現象を模索していた私にとっては、まさにその事例であった。すなわち、sarcoidosis や SLE での BHL は発症早期に出現した肺門リンパ節のシリカ肉芽腫を標的とした internal Koebner phenomenon であると考えれば理解し易い<sup>27), 30)</sup>。丁度皮膚では膝蓋部に生じた病変がこれに相当するし、sarcoidosis でも SLE でも一般的な臨床所見である。

最後に、Koebner 現象の発生機序は今日尚不明である。私共は次のごとく考えている。すなわち、非特異的な擦過、外傷、温熱、日光、

X 線照射、癢痕、炎症に続いて、それらの炎症産物を標的として、その場に疾患特異的炎症反応が招来するのではないかと考えられる<sup>27)~29)</sup>。第一段階 (1st step) で非特異的な炎症物質が産生される。これらの中には種々な cytokines (IL-1, IL-2, IL-6, IL-14, TNF…), heat shock proteins, cold shock proteins, adhesion molecules なども含まれる。重要なのは第二段階 (2nd step) で、第一段階で放出された炎症物質のいずれかを標的にして、夫々の疾患特異的な反応が形成されるのではと考えている。Koebner 現象は自己免疫現象を呈した疾患で観察されやすいので、第一段階で生じた物質に対する自己免疫反応の関与も考慮する必要がある。しかし、新たな疑問も多数湧いてくる。第一段階での非特異的炎症が本当に非特異的であるのか、どうか？例えば、皮膚表面に一定量の紫外線 (UVA, UVB) を照射した時に、表皮細胞内での SSA 抗原の発現 (translocation of the intra-cellular antigens) に LE と健康人とで差異がある、との発表もあるからである。この方面での木目の細かい仕事も必要となろう。一方、自己抗体 (T, B 細胞共に) には尚、発見されていない未知のものも多数存在する可能性もある。例えば、anti-cytokines, -adhesion molecules, -hsp autoantibodies などなど。この領域での今後の一層の発展が期待される場所である。

## おわりに

上記に記したような知見はなお、これからも続けて観察し、追求したいと願っている。40年間、特に教授になってからは意識して流行的な研究は避けた。目下の臨床現場、あるいは既に着手している実験室の現場からの疑問点、新事実をあるがままに観察することを通して追求してきたのではと思われるし、今後もその路線上を歩んで行きたい。今回記した出来事は私共にとって全く偶然の発見であるが、何か人の智慧

を越えた不思議な力が働き、それを何年間も執拗に追い続けることとなった。世界の研究の流れと関係のない孤独な仕事でもあり、戦いでもあり、今なお進行中である。ゲーテの詩 (die Zeit der Klassik : Freiheit) にあるごとく、そこに在るものがあるがままに観察することの厳しさと楽しさも経験させていただいた。実に不思議なことである。その源流は案外に少年時代に過ごした野山、海川での放牧生活、ヨーロッパ、特にミュンヘンでの恵まれ充実した文化生活の体験にあるのかも知れない。

## 文 献

- 1) Roberts RM : Serendipity : Accidental Discoveries in Science. John Wiley & Sons, 1989 (安藤喬志訳 : セレンディピティー ; 思いがけない発見・発明のドラマ, 化学同人, 1993)
- 2) Inagaki Y, Jinno-Yoshida Y, Hamasaki, Ueki H : A novel autoantibody reactive with carbonic anhydrase in sera from patients with systemic lupus erythematosus and Sjogren's syndrome. *J Dermatol Sci* 2 : 147-154, 1991
- 3) Itoh Y, Reichlin M : Antibodies to carbonic anhydrase in systemic lupus erythematosus and other rheumatic diseases. *Arthritis Rheum* 35 : 73-82, 1992
- 4) Nishimori I, Bratanova T, Toshkov I et al. : Induction of experimental autoimmune sialoadenitis by immunization of PL/J mice with carbonic anhydrase II. *J Immunol* 154 : 4865-4873, 1995
- 5) Ueki H, Inagaki Y, Hamasaki Y et al. : Dermatological manifestations of Sjogren's syndrome. *Hautarzt* 42 : 741-747, 1991
- 6) Alessandri C, Bombardieri M, Scrivo R et al. : Anti-carbonic anhydrase II antibodies in systemic sclerosis : association with lung involvement. *Autoimmunity* 36 : 85-89, 2003
- 7) Takemoto F, Hoshino J, Sawa N et al. : Autoantibodies against carbonic anhydrase II are increased in renal tubular acidosis associated with Sjogren syndrome. *Am J Med* 118 : 181-184, 2005
- 8) Ono M, Ono M, Watanabe K et al. : A study of anti-carbonic anhydrase II antibodies in rheumatic autoimmune diseases. *J Dermatol Sci* 21 : 183-186, 1999
- 9) 渡辺圭介 : リウマチ性自己免疫性疾患における抗カーボニックアンヒドラーゼ抗体の検討. *川崎医学会誌* 23 : 241-249, 1997
- 10) Bartolome MJ, de las Heras G, Lopez-Hoyos M : Low-avidity antibodies to carbonic anhydrase-I and -II in autoimmune chronic pancreatitis. *ScientificWorldJournal* 11 : 1560-1568, 2002
- 11) Taniguchi T, Okazaki K, Okamoto M et al. : High prevalence of autoantibodies against carbonic anhydrase II and lactoferrin in type 1 diabetes : concept of autoimmune exocrinopathy and endocrinopathy of the pancreas. *Pancreas* 27 : 26-30, 2003
- 12) Nishimori I, Miyaji E, Morimoto K et al. : Serum antibodies to carbonic anhydrase IV in patients with autoimmune pancreatitis. *Gut* 54 : 274-281, 2005
- 13) Akisawa N, Nishimori I, Miyaji E et al. : The ability of anti-carbonic anhydrase II antibody to distinguish autoimmune cholangitis from primary biliary cirrhosis in Japanese patients. *J Gastroenterol* 34 : 366-371, 1999
- 14) Vierling JM : Autoimmune cholangiopathy. *Clin Liver Dis* 3 : 571-584, 1999



- 15) Kiechle FL, Quattrociochi-Longe TM, Brinton DA : Carbonic anhydrase antibody in sera from patients with endometriosis. *Am J Clin Pathol* 101 : 611 – 615, 1994
- 16) Yeaman GR, Collins JE, Lang GA : Autoantibody responses to carbohydrate epitopes in endometriosis. *Ann N Y Acad Sci* 955 : 174 – 182, 2002
- 17) Akahane C, Takei Y, Horiuchi A et al. : A primary Sjogren's syndrome patient with marked swelling of multiple exocrine glands and sclerosing pancreatitis. *Intern Med* 41 : 749 – 753, 2002
- 18) Taniguchi T, Okazaki K, Okamoto M et al. : Presence of autoantibodies to carbonic anhydrase II and lactoferrin in type 1 diabetes : proposal of the concept of autoimmune exocrinopathy and endocrinopathy of the pancreas. *Diabetes Care* 24 : 1695 – 1696, 2001
- 19) di Cesare E, Previti M, Lombardo F et al. : Prevalence of autoantibodies to carbonic anhydrase II and lactoferrin in patients with type 1 diabetes. *Ann N Y Acad Sci* 1037 : 131 – 132, 2004
- 20) Ueno Y, Ishii M, Igarashi T et al. : Primary biliary cirrhosis with antibody against carbonic anhydrase II associates with distinct immunological backgrounds. *Hepato Res* 20 : 18 – 27, 2001
- 21) Comay D, Cauch-Dudek K, Hemphill D et al. : Are antibodies to carbonic anhydrase II specific for anti-mitochondrial antibody-negative primary biliary cirrhosis ? *Dig Dis Sci* 45 : 2018 – 2021, 2000
- 22) Yamagami Y, Kohda M, Mimura S et al. : Pemphigus vulgaris associated with silicosis. *Dermatology* 197 : 55 – 57, 1998
- 23) Ueki H, Takao J, Yamasaki F et al. : Pemphigus foliaceus associated with silicosis. *Br J Dermatol* 143 : 456 – 457, 2000
- 24) Ueki H, Kohda M, Hashimoto T et al. : Bullous pemphigoid associated with silicosis. *Dermatology* 201 : 265 – 267, 2000
- 25) Hausteil UF : Pemphigus vulgaris in association with silicosis. *Eur J Dermatol* 10 : 614 – 616, 2000
- 26) Ueki H, Kohda M, Nobutoh T et al. : Antidesmoglein autoantibodies in silicosis patients with no bullous diseases. *Dermatology* 202 : 16 – 21, 2001
- 27) Ueki H : Koebner phenomenon in lupus erythematosus with special consideration of clinical findings. *Autoimmunity Reviews* 4 : 219 – 223, 2005
- 28) 植木宏明 : ケブネル現象から何を学べるか. *皮膚病診療* 23 : 247 – 253, 2001
- 29) 植木宏明 : ケブネル現象をめぐる (対談). *皮膚アレルギーフロンティア* 3 : 100 – 108, 2005
- 30) 植木宏明 : サルコイドーシスにおけるケブネル現象とその意味. *西日本皮膚科* 16 : 1 – 5, 2004
- 31) Ueki H : Scar sarcoidosis can be an expression of the isomorphic response of Koebner against the scar. *Kawasaki Medical Journal* 27 : 67 – 73, 2001
- 32) Ueki H, Omori K : Discoid lupus erythematosus developing in areas where fragments of windshield glass had become embedded in the skin. *Eur J Dermatol* 11 : 127 – 10, 2001
- 33) Dubois EL : Clinical pictures of SLE : in *Lupus erythematosus*. 2nd ed, Los Angeles, CA. Univ. of Southern California Press. 1974. p 257