

白癬における免疫応答

古賀, 哲也
九州大学大学院医学研究院皮膚科学

<https://doi.org/10.15017/7234596>

出版情報：福岡醫學雑誌. 92 (12), pp.393-397, 2001-12-25. Fukuoka Medical Association
バージョン：
権利関係：



白癬における免疫応答

九州大学大学院医学研究院皮膚科学
古 賀 哲 也

はじめに

感染症においては、病原菌やその由来産物の刺激により種々のサイトカインが誘導されるが、宿主・感染部位および病原菌の性状によって優位に誘導されるサイトカインが異なる。T細胞由来のサイトカインに関しては、特にTh1, Th2の観点から研究が進んでおり、種々の感染症で、Th1あるいはTh2細胞から産生される一連のサイトカインが臨床像形成および感染防御に重要な役割を担っていることが明らかにされてきている。また、病原菌に対する感受性の差はサイトカインの産生パターン(Th1あるいはTh2パターン)に相関することも知られている。一方、皮膚の構成細胞である表皮角化細胞は、種々の病原菌に反応してサイトカインを産生し、その後の炎症反応を惹起することにより、皮膚感染に対する防御の最前線として働いている。そこで、本稿では皮膚の真菌感染症である白癬における免疫応答について、主としてサイトカインの面から概説する。

1. 白癬菌の皮膚侵入に対する感染防御機構

白癬菌の皮膚への感染は表皮角化細胞が角化した角層で起こる。皮膚には白癬菌の侵入に対する感染防御機構が二重三重に存在する。大きく非特異的防御反応とそれに続く特異的防御反応(免疫反応)に分けられ、前者には、生体内に普遍的に存在する抗菌物質、補体、好中球、マクロファージなどが関与し、後者には遅延型過敏反応が主として関与している。

2. 感染症としての白癬の特徴: 感染症と皮膚炎の両面性

白癬は、その特異な臨床像のゆえに比較的診断がつきやすい疾患である。白癬は白癬菌の皮膚への感染症であるため、その病変の成立には菌の毒力とそれに対する生体の反応という2つの因子が大きな意味を持つ。白癬菌は皮膚へ感染するといっても、通常は、いわゆる表皮角化細胞の死骸ともいえる角層内でのみ繁殖する。角層内の白癬菌が繁殖すれば結果として生体の反応が起こってくる。生体の反応には、白癬菌自体が放出する蛋白分解酵素をはじめとする代謝産物などに対する刺激性皮膚炎と白癬菌抗原に対する遅延型過敏反応(一種の接触性皮膚炎)があり、これらの皮膚炎に伴う落屑によって、白癬菌は角層ごと排除されることになる。

我々が日常見ている白癬の臨床像をこのような側面から解釈すると、”白癬菌由来物質に対する刺激性皮膚炎と白癬菌抗原に対する接触性皮膚炎がオーバーラップした皮膚炎が白癬の皮疹そのもの”であるにとらえることもできる。生体反応のまだおきない周辺へ白癬菌の繁殖が当然見られるため、生体反応は周辺へと白癬菌を追いかけたかたちで拡がり、白癬特有の中心治癒傾向のある皮膚炎病変が形づくられるようになる。

このように、角層内の白癬菌を排除するため生体が激しい皮膚炎をおこし、結果として皮疹が生じるのである。このことは、”炎症症状の強い白癬の治療には、抗真菌剤外用だけでは効果が遅く、短期間ステロイド外用剤を抗真菌剤外用と併用すると著効する”という日常の治療を理論的に裏づけするものである。ただし、ステロイド剤を長期間外用すると、炎症反応抑制や表皮増殖抑制に伴う落屑の低下が白癬菌の角層内での繁殖を容易にして、一見臨

Tetsuya KOGA

Department of Dermatology, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, Fukuoka 812-8582, Japan

床症状は改善したように見えるが実は白癬菌が多数見られる異型白癬や、毛嚢に菌が感染するいわゆる深在性白癬などの特殊な白癬を引き起こすことになり、注意が必要であり、やはり感染症に対するステロイド外用剤の使い方は大変難しい。

3. 白癬の分類

1) 表在性白癬

白癬は白癬菌（皮膚糸状菌）の感染によって起こり、通常、そのケラチン好性により表皮の角層、爪甲、毛髪に菌はとどまっており、その代謝産物などが下床の皮膚に浸透し炎症反応を起こすことにより、紅斑、小水疱などの臨床症状が出現する。このような病型は「表在性白癬」と呼ばれ、その病変部位により頭部白癬（しらくも）、体部白癬（ぜにたむし）、股部白癬（いんきんたむし）、足白癬（みずむし）などの診断名が用いられている。

2) いわゆる深在性白癬

ケルスス禿瘡、白癬菌性毛瘡、生毛部および硬毛部急性深在性白癬は「いわゆる深在性白癬」と呼ばれ、菌が毛包内深部に浸入し毛嚢中心性の強い炎症反応を起こし、菌が真皮に脱落するが、増殖することはない。

3) 深在性白癬

白癬菌性肉芽腫などの「深在性白癬」は菌が真皮内で増殖するきわめてまれな病型で、基礎疾患を有することが多い。

4) 異型白癬

最近、ステロイド外用剤の誤用により典型像と異なった臨床像を示すものがあり、「異型白癬」と呼ばれる。

4. 白癬の検査と診断

確定診断には、鱗屑、爪甲、毛髪などの検査材料から苛性カリ法（KOH法）により特徴的な菌要素を確認する必要がある。培養検査で分離、同定も行っておくと、原因菌によっては感染源が推察できることもある。Trichophyton rubrum, Trichophyton mentagrophytes, Microsporum canis によるものが90%以上である。

5. 表在性白癬の病態

1) 表在性白癬患者における白癬菌に対する接触性皮膚炎（遅延型過敏反応）

(A) 体部白癬などでみられる中心治癒傾向のある辺縁隆起性環状紅斑や足白癬でみられる小水疱などの臨床像を有する患者：

われわれはこのような表在性白癬を有する患者について検討したところ、白癬菌抗原に対してリンパ球が強い増殖反応を示し、また末梢血リンパ球を白癬菌抗原の存在下で培養した培養上清中には高いIFN- γ の活性³⁾が認められた。以上より患者末梢血中には白癬菌抗原刺激により強く増殖し、また高いIFN- γ を産生する、白癬菌に特異的なT細胞が存在することが判明した。また病変部局所でもIFN- γ mRNAの発現¹¹⁾¹²⁾（RT-PCR法）やIFN- γ のタンパク⁴⁾（免疫組織染色）が認められること、また、皮膚の代表的な抗原呈示細胞であるランゲルハンス細胞が病変部局所で増加⁴⁾していることなどより、このような高いIFN- γ 産生能を有する白癬菌特異的なT細胞が、皮膚において表皮を場とした白癬菌に対する遅延型過敏反応を強く引き起こし、一種の接触性皮膚炎として白癬の臨床像が出現している可能性が考えられる。また、このような白癬病巣を有する患者の末梢血リンパ球は白癬菌抗原の刺激により、IFN- γ の他に、IL-2⁵⁾、GM-CSF⁶⁾などのサイトカインも産生することより、白癬菌抗原に特異的なT細胞はTh1パターンのサイトカイン産生を示し、おそらくTh1の活性化が選択的に誘導されているものと考えられる。なお、肝炎のインターフェロン療法に伴い白癬が発症、増悪することがあるが、その機序については、IFN- α 、IFN- β 投与によりTh1サイトカイン活性が高まり白癬の皮疹が生じる可能性⁷⁾が考えられる。

白癬菌は、皮膚表層の角層に感染しており、白癬菌由来の抗原物質が表皮内に拡散し、ランゲルハンス細胞やマ

クロファージなどの抗原呈示細胞により処理され、T細胞に抗原情報が与えられる。白癬菌に特異的なT細胞はIL-2を産生することによりT細胞を分化増殖させるとともに種々のサイトカイン（IFN- γ 、GM-CSFなど）を産生し、遅延型過敏反応の像を引き起こす。遅延型過敏反応が生じている感染病巣部の皮膚においてはGM-CSFなどのサイトカインにより好中球やマクロファージが集積し、さらにIFN- γ やGM-CSFなどのサイトカインによりマクロファージが活性化され、白癬菌に対する抗菌物質を放出して、細胞外殺菌や静菌を効率よく行う。さらにIFN- γ などのサイトカインは表皮の角化細胞に作用しturn overを亢進させ落屑を強め白癬菌を角層より排除することが推測される。感染白癬菌の種類、感染部位により多少の違いはあるものの、体部白癬などでみられる中心治癒傾向のある辺縁隆起性環状紅斑や足白癬でみられる小水疱などの臨床像を有する患者においては、このような遅延型過敏反応（一種の接触性皮膚炎）が生じて白癬菌の排除が行われている。すなわち、これらの皮膚症状は表皮を場とした白癬菌を排除しようとする生体防御機構の表現型の1つと考えられる。

(B) 汎発性白癬などでみられる中心治癒傾向を欠いた落屑性紅斑や足白癬でみられる角質増殖などの臨床像を有する患者：

われわれはこのような白癬病巣を有する患者について、末梢血リンパ球の白癬菌抗原刺激によるIFN- γ ⁹⁾とGM-CSF産生⁹⁾が低下していることを報告した。白癬菌抗原に対する遅延型過敏反応が何らかの原因により抑制されており、すなわちTh1パターンのサイトカイン産生が抑制されているものと考えられる。汎発性白癬などでみられる中心治癒傾向を欠いた落屑性紅斑や足白癬でみられる角質増殖などの臨床像は、白癬菌抗原に対する遅延型過敏反応が何らかの原因により抑制されているため、代償的な表皮の角化亢進に伴う落屑による菌の排除機構が働いているが、効率よく排除されず慢性化しているという生体防御機構の表現型の1つと考えられる。

2) 表在性白癬患者における白癬菌抗原に対する刺激性皮膚炎

時として白癬菌の感染している角層へ好中球が遊走し角層下膿疱を形成するが、そのメカニズムに関しては、白癬菌自身が走化性因子を放出する、あるいは白癬菌成分が血清と触れることによって補体の傍経路を活性化し、それにより生じたC5aが好中球遊走を惹起しているのではないかと説明されてきた。表皮の角化細胞は種々の外来性刺激に反応してIL-8産生し、このIL-8は好中球に対する走化性活性を有し、白癬での角層下膿疱形成にも関与している可能性がある。われわれは培養表皮角化細胞の白癬菌抗原刺激によるIL-8産生を測定し、角層下膿疱形成に対するIL-8の関与について検討した。正常ヒト表皮角化細胞をKGM培地で培養して、白癬菌抗原で刺激し、24時間後に培養上清中のIL-8の活性をELISA法で測定したところ、刺激がなくても若干のIL-8の産生が見られるが、刺激により産生が増強¹⁰⁾されることが分かった。この結果から、白癬に見られる角層下膿疱形成にIL-8もなんらかの形で関与している可能性が考えられた。

また、IL-8の他にも、白癬菌由来の抗原物質が皮膚の構成細胞を非特異的に刺激し、IL-1 α 、IL-6、TNF- α などの種々のサイトカインが過剰に産生される可能性が考えられる。以上より、表皮角化細胞は物理的なバリアーを形成していると同時に、IL-8などのサイトカイン産生を通して炎症反応を惹起することにより、白癬菌感染に対する防御の最前線として働いていることが示唆された。

6. いわゆる深在性白癬の病態

いわゆる深在性白癬患者（ケルスス禿瘡、白癬菌性毛瘡など）では白癬菌の感染している毛包が破壊され、白癬菌が毛包周囲の真皮に一時的に迷入する。その際、破壊された毛包壁や白癬菌に対する非特異的な異物反応と同時に、白癬菌に対する遅延型過敏反応も引き起こされていると考えられる。例えば白癬菌性毛瘡などにみられる浮腫性隆起性紅色浸潤局所の臨床像は、真皮を場とした白癬菌に対する遅延型過敏反応を反映したものともとらえることができる。われわれは白癬菌性毛瘡患者の末梢血リンパ球を用いて、白癬菌抗原刺激によるIFN- γ 産生を検討した結果、通常の表在性白癬患者の末梢血リンパ球に比べて高いIFN- γ 産生が認められた。以上より白癬菌性毛瘡の病変発現には非特異的な異物反応と同時に真皮を場とした白癬菌抗原に対する遅延型過敏反応も関与している可能

性が示唆された。白癬菌抗原特異的T細胞が感染局所に集積し、IFN- γ などのTh1サイトカインを産生し、その後の一連の肉芽腫性炎症反応を引き起こし、感染局所での白癬菌の排除に関与していると考えられる。

7. 爪白癬の病態について

爪白癬の臨床像は、主に白癬菌による爪甲の直接的障害を反映している。爪白癬の感染成立には、白癬菌に対する生体の免疫反応が関与しているのだろうか。われわれは、爪白癬成立に関わる要因の一つとして、白癬菌抗原特異的免疫反応に低下があるかを検討するために、白癬菌抗原刺激による末梢血リンパ球のIFN- γ 産生を測定した。爪白癬を有する足白癬患者群と爪白癬の無い足白癬患者群で、リンパ球増殖反応とリンパ球のIFN- γ 産生について比較したが、爪白癬の有無による差はみとめられなかった²⁾。このことより、足白癬患者が爪白癬を合併する要因として白癬菌抗原に対する免疫反応の低下は考えにくいことが示唆された。爪白癬成立には、白癬菌種、年齢による爪甲成長速度の低下、基礎疾患による感染防御力の低下、爪甲の構造的要因（厚さ・柔軟さ、なめらかさ）、爪甲の微小外傷、遺伝的要因などが関与していると思われる。

8. 白癬疹の病態について

白癬疹は、白癬菌に既に感作された患者に、血行を介して白癬菌の産生物質あるいは菌体成分が散布するためにおこる無菌性のアレルギー性皮膚疹で、いわゆるid反応で生ずる。白癬疹の皮膚症状は多様であるが、病型として汗疱様が多く、また多型滲出性紅斑様、結節性紅斑様などがある。原発の足白癬病巣の増悪、外傷・搔破などの機械的刺激、各種外用剤などの化学的刺激、細菌の混合感染などが誘因となることもある。白癬疹の皮疹部では直接鏡検と真菌培養はともに陰性で、一方原発の白癬病巣の皮疹部では直接鏡検で菌要素陽性で、白癬菌が分離培養できる。原発巣の白癬の治療により白癬疹は消退する。その詳細な発症機序は不明であるが、遅延型過敏反応にかかわるIFN- γ などのサイトカインの関与も想定される。すなわち、原発の白癬病巣の増悪など種々の誘因により組織破壊が進行し、大量の白癬菌由来の抗原物質が皮膚の構成細胞を非特異的に刺激すると、IL-8などの種々のサイトカインが過剰に産生される。また、白癬菌特異的T細胞と大量の白癬菌抗原が反応し、IFN- γ などの種々のサイトカインが皮膚局所で過剰に産生されていると考えられる。これらのサイトカインは血管内皮細胞、肥満細胞、線維芽細胞などに作用して、さらにサイトカインの産生、細胞接着分子の発現をひきおこし、炎症反応を増幅することになる。皮膚局所で大量に産生されたサイトカインはその血中レベルを上昇させ、また、原発の白癬病巣から侵入した白癬菌抗原は血中を流れ、種々の細胞や全身の皮膚に非特異的に作用し、種々のサイトカイン産生を通し、全身の皮膚に炎症反応の準備状態が形成されている。このように、炎症反応の準備状態が形成されている患者で、血中に存在する白癬菌特異的T細胞が全身の皮膚で白癬菌抗原と抗原特異的な反応をおこすと、IFN- γ などのサイトカイン産生が生じ、その結果白癬疹としてみられる臨床像が出現する。この反応の場が、主として表皮か真皮か皮下組織かの違い、また、その他の要因などにより汗疱様、多型滲出性紅斑様、結節性紅斑様などとして出現し、種々の白癬疹の臨床像を呈することになると推定される。

今後の展開

最近、種々の微生物感染症において、マクロファージや樹状細胞のToll-like receptor (TLR) が活性化されて、自然免疫反応が惹起されるとともに、Th1免疫反応の成立に決定的な役割を果たすIL-12産生を介した獲得免疫反応も惹起されることが知られている。ヒトの皮膚の白癬感染症においてもこのようなマクロファージや樹状細胞のTLRを介して、自然免疫と獲得免疫(Th1免疫反応など)のクロストークが生じ、生体防御機構として重要な役割を果たしている可能性がある。白癬において実際に生じている生体防御反応を、これらの側面から解析する必要がある。

参 考 文 献

- 1) Ohta Y, Saitoh N, Tanuma H, Fujimura T and Katsuoka K : Local cytokine expression in steroid-modified tinea faciei. *J Dermatol* 25 : 362-366, 1998.
- 2) Koga T, Shimizu A and Nakayama J : Interferon- γ production in perihair lymphocytes of patients with tinea pedis : comparison of patients with and without tinea unguium. *Medical Mycology* 39 : 87-90, 2001.
- 3) Koga T, Ishizaki H, Matsumoto T and Hori Y : In vitro release of interferon- γ by peripheral blood mononuclear cells of patients with dermatophytosis in response to stimulation with trichophytin. *Br J Dermatol* 128 : 703-704, 1993.
- 4) Koga T, Duan H, Urabe K and Furue M : Immunohistochemical detection of interferon- γ -producing cells in dermatophytosis. *Eur J Dermatol* 11 : 105-107, 2001.
- 5) Koga T, Ishizaki H, Matsumoto T and Hori Y : Cytokine production of peripheral blood mononuclear cells in a dermatophytosis patient in response to stimulation with trichophytin. *J Dermatol* 20 : 441-443, 1993.
- 6) Koga T, Ishizaki H, Matsumoto T and Hori Y : In vitro release of granulocyte/macrophage colony stimulating factor by peripheral blood mononuclear cells of dermatophytosis patients in response to stimulation with trichophytin. *Clin Exp Dermatol* 19 : 94-95, 1994.
- 7) Koga T, Shimizu A, Kubota Y, Nakayama J and Sohda T : Tinea manus during interferon- α therapy for chronic hepatitis C. *Eur J Dermatol* 10 : 565-566, 2000.
- 8) Koga T, Ishizaki H, Matsumoto T and Hori Y : Decreased release of interferon- γ by peripheral blood mononuclear cells of patients with chronic dermatophytosis in response to stimulation with trichophytin. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 75 : 81-82, 1995.
- 9) Koga T, Ishizaki H, Matsumoto T and Hori Y : Impaired release of granulocyte/macrophage colony-stimulating factor by peripheral blood mononuclear cells of patients with chronic dermatophytosis in response to stimulation with trichophytin. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 75 : 247-248, 1995.
- 10) Koga T, Ishizaki H, Matsumoto T and Toshitani S : Enhanced release of interleukin-8 from human epidermal keratinocytes in response to stimulation with trichophytin in vitro. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 76 : 399-400, 1996.
- 11) Miyata T, Fujimura T, Masuzawa M, Katsuoka K and Nishiyama S : Local expression of IFN- γ mRNA in skin lesion of patients with dermatophytosis. *J Dermatol Sci* 13 : 167-171, 1996.