

アトピー性皮膚炎：歴史と免疫

古江，増隆
九州大学医学部皮膚科：教授

<https://doi.org/10.15017/7234619>

出版情報：福岡醫學雑誌. 89 (3), pp.79-82, 1998-03-25. 福岡医学会
バージョン：
権利関係：



総 説

アトピー性皮膚炎—歴史と免疫—

九州大学医学部皮膚科教授
古 江 増 隆

Atopic Dermatitis — Historical and Immunological Background —

Masutaka FURUE
*Department of Dermatology, Faculty of Medicine,
Kyushu University 60, Fukuoka 812-8582*

(1) は じ め に

アトピー性皮膚炎 (atopic dermatitis, AD) は、他のアトピー疾患と同様に、その患者数が増加してきている。また重症の成人患者の割合も増加傾向にあるため、最近注目を集めている疾患の一つである。本稿では、AD における免疫学的な側面を中心に、歴史的な考察も踏まえて概説した。

(2) アトピー性皮膚炎の歴史

Coca & Cooke はアレルギー疾患のなかで、喘息と枯草熱 (hay fever, アレルギー性鼻炎) が同一人にあるいは同一家系内に発生しやすく、遺伝的素因が濃厚であることを指摘し、1923 年にこれらの疾患を「奇妙な」疾患という意味合いをこめて、アトピー: atopy (ギリシャ語の *a topia* = *out of place* = *strange* という意味) と呼ぶことを提唱した。喘息や鼻炎患者の中で、独特の皮膚炎を訴える患者が存在することは古くから知られており、アメリカではおもに播種性神経皮膚炎 (disseminated neurodermatitis) と、ヨーロッパではおもに prurigo Besnier と呼ばれていた。1933 年 Sulzberger らは、このような皮膚炎が、喘息や鼻炎と関連性が高く、遺伝性にあるいは家族性に発症してくることを重視し、atopic dermatitis という名称を用いることを提唱した。

診断面については、Besnier は 1892 年湿疹・痒疹群の中で、本症を独立した 1 疾患であると位置づけ、prurigo diathésique eczémato-lichénienne と名付け、本症は乳児湿疹として先行することが多く、強い痒みを有し、湿疹局面や苔癬化病変が顔面、頸部、口囲、四肢屈曲部に好発する疾患で、喘息や枯草熱と関連が深いことを既に述べている。Sulzberger らが AD という疾患名を用い始めた 1930 年代には、本症の基本的な特徴として、(1) atopy の家族歴、(2) 乳児湿疹の先行、(3) 肘窩、膝窩、前頸部、胸、顔、眼瞼への局在、(4) 皮膚の灰色あるいは褐色調の変化、(5) 接触皮膚炎と異なり、臨床的、組織学的に皮疹に小水疱形成が認められない、(6) 血管運動神経の不安定性あるいは易刺激性、(7) 多くの接触抗原の貼布試験は陰性、(8) 多くの環境蛋白抗原・食物蛋白抗原のスクラッチあるいは皮内試験が陽性、(9) 患者の血清を用いた Prausnitz-Küstner (P-K) 反応が陽性となることから、患者の血清中に抗原と反応する抗体 (レアギン) が存在すること、などがあげられており、現在の AD の概念の枠組みは既に確立されていたわけである。

(3) アトピー性皮膚炎に関連する免疫学的研究の流れ

アレルギーの歴史は、どこを始点にすればよいのか分からないが、Ehrlich によって肥満細胞が 1877 年に、ついで好酸球が 1879 年に同定されている。anaphylaxis, Arthus reaction, Allergy という基本的な現象は、1906 年までに既に知られていた。Prausnitz & Küstner によって、患者の血清中にレアギン活性が存在することが証明されたのは、1921 年のことであるが、その後この反応は P-K 反応として、アレルギーの臨床上極めて重要な検査法となった。その後、血清中のレアギン活性を同定しようという多くの試みがなされたが、1966 年 Ishizaka らによって初めて、免疫グロブリン活性を有していることが証明され、IgE と名付けられた。まさに画期的な発見であった。

その後、免疫学的に画期的ないくつかの業績が明らかとなった。第 1 には、1986 年の Mosmann らによる Th 1 /Th 2 細胞の発見である。Th 1/Th 2 のバランス説、あるいは陰陽説とも称される概念が導入されたことによって、IgE の産生調節機序が、細胞そして分子レベルで解析されるようになった。Th 1 細胞と Th 2 細胞は互いに抑制的に働く細胞群であるが、Th 2 細胞は IL-4 や IL-5 などのサイトカインを産生することによって、IgE の産生を亢進させ、好酸球の増殖を促す。実際に、AD 患者の皮膚炎病巣部や末梢血中では、Th 2 細胞が Th 1 細胞よりも、優位をしめることが多くの研究者によって報告された。AD の興味深い合併症の 1 つに、カポジ水痘様発疹症(重症の単純ヘルペスウイルス感染症)があるが、この病態形成の一部も Th 1/Th 2 バランス説で解釈可能かもしれない。健康人においては、単純疱疹ウイルスが皮膚内に侵入すると、Th 1 細胞が活性化され、抗ウイルス効果のある IFN- γ が産生されることによって感染がブロックされるが、Th 2 細胞が優位をしめる AD 病変部では、IL-4 や IL-10 が産生され、Th 1 細胞の活性化/IFN- γ の産生が抑制され、そのために単純ヘルペスウイルス感染症が高頻度に引き起こされるのではないかと、いうわけである。

第 2 の重要なポイントは、Bruynzeel-Koomen らによって、AD では表皮ランゲルハンス細胞(表皮内にある骨髄由来の樹状細胞で、強力な抗原提供能を有する)に IgE が結合していることが発見されたことである。その後、単球も IgE 陽性となることが確認された。この IgE の結合は、ランゲルハンス細胞や単球が発現している高親和性の IgE Fc receptor (Fc ϵ RI) を介していることも明らかとなった。Fc ϵ RI は、 $\alpha/\beta/\gamma$ 鎖からなり、肥満細胞、好塩基細胞、好酸球などのいわゆる脱顆粒する細胞に高率に発現される。興味深いことに、抗原提供細胞に発現される Fc ϵ RI は、 α/γ 鎖からなり、 β 鎖を欠如しているという。また IgE-Fc ϵ RI を介してアレルゲンが取り込まれると、通常の 100 倍～1000 倍も抗原提供能が増強されることも明らかとなった。すなわち、微量のアレルゲンで十分な抗原提供が可能であることを示している。このことは、IgE が肥満細胞を中心とした即時型反応のみでなく、抗原提示細胞-T 細胞を中心とする遅延型反応に対しても影響を与えうるということを示している。

第 3 の重要な発見は、1990 年の Picker らによる CLA (cutaneous lymphocyte-associated antigen) の同定である。CLA は T 細胞やその他の造血細胞に発現されている skin-homing receptor であり、その ligand は血管内皮細胞上の E-selectin である。最近、AD における抗原特異的な T 細胞の多くのものは、CLA 陽性(すなわち皮膚へ homing しやすい) T 細胞であることが報告された。この事実は、将来的に気道に homing しやすい T 細胞、鼻粘膜に homing しやすい T 細胞、消化管に homing しやすい T 細胞などが存在する可能性を示唆する極めて大きな概念を提示したものであった。

1982 年 Hanifin らのグループは、AD 患者の特に単球において cAMP-phosphodiesterase 活性が上昇しており、そのために cAMP の産生反応が低下していることを報告した。その後彼らは、このような単球では、PGE 2 や IL-10 の産生が亢進しており、その結果 T 細胞の IL-4 産生は増加し、逆に IFN- γ の産生は低下するために、T 細胞は Th 1 よりも Th 2 に分化しやすい傾向となることを明らかにした。

(4) アトピー性皮膚炎と dry skin

AD の特徴的な臨床症状の 1 つとして、著明な乾燥肌があげられる。この atopic dry skin は、一般的には皮膚炎

という炎症と密接に関連した現象であろうと考えられている。

atopic dry skin は、検査学的には transepidermal water loss の上昇、すなわち角質の水分保持能の低下としてとらえられる。それに関連して、従来さまざまな皮表脂質の異常が報告されてきた。最近、角質の水分保持能には、角質細胞間脂質とくにセラミドが重要な役割を担っていることが明らかにされた。AD 患者では、確かに角質層のセラミド含有量が有意に低下していることが報告され注目を浴びた。今後は、角質のバリア機能異常と皮膚免疫機能とがどのように結びついているかの解明も重要な課題である。

(5) アトピー性皮膚炎と痒み

AD にとって痒痒は最も重要なおそらくは根本的な臨床症状である。痒みは無髄線維である C-fiber あるいは A δ -fiber を介して伝搬される。痒みの伝達物質 (pruritogenic mediator) に対する解析は少ない。ヒスタミンが哺乳類の組織より初めて分離され、アナフィラキシー様の効果を惹起することが明らかになったのは、1910 年のことである。1953 年には、組織内のヒスタミンのほとんどが肥満細胞に局在し、脱顆粒に伴って肥満細胞より遊離されることが証明された。ヒスタミンは、AD の痒みの major な pruritogenic mediator ではないようである。Wahlgren らは、ヒスタミンを皮内に注射し痒みを惹起する最小濃度を、AD 患者と健常人で比較しているが、両者に有意差はなかったと報告している。また抗ヒスタミン剤の止痒効果は蕁麻疹の場合と異なり、AD では顕著ではない。pruritogenic mediator として neuropeptides も注目されている。Pincelli らは、AD 患者では SP 陽性神経線維や NY 陽性の樹状細胞が増加し、ソマトスタチン陽性の神経線維は減少していると報告している。SP, VIP, neurokinin は皮内に注射すると、痒みと蕁麻疹反応が惹起されるが、これらの物質が肥満細胞を刺激し、ヒスタミンを遊離させることがその原因の一つと考えられている。しかしながら Giannetti らは、AD 患者に SP, neurokinin A, CGRP を皮内注射すると、紅斑反応は減弱しているが、痒みの程度については健常人と有意差はなかったと報告している。

古くからモルフィンなどの opioid もヒスタミンを遊離させ、蕁麻疹反応を惹起することが知られている。しかし最近 opioid には、ヒスタミン遊離とは無関係に、痒みを誘発あるいは増強することが次々と明らかになった。opioid antagonist である nalmefene が、AD の痒痒を抑制することも報告されている。また AD においては血漿中のエンドルフィンが増加していることが報告された。これらのことは AD の pruritogenic mediator としてのオピオイドの可能性を示唆するものであり、今後の検討が期待される。

AD の皮膚炎局所には、T 細胞や単球を中心とした細胞浸潤が認められるが、当然これらの浸潤細胞から産生されるいろいろなサイトカインも痒みを惹起する可能性は十分に考えられる。しかし現在までのところ、痒みという観点からサイトカインの作用を検討した報告は極めて少なく、IL-2 に関する報告が若干認められるのみである。Wahlgren らは 20 mg の IL-2 を AD 患者 8 例と健常人 8 例に皮内注射し、惹起される痒みと炎症所見を比較検討している。健常人群でも AD 群でも、IL-2 は注射後 6~48 時間をピークとする軽度の痒みと、12~72 時間持続する紅斑を誘発するが、AD 患者ではこれらの反応は、より早く、より弱く観察される傾向にあった。蕁麻疹の出現は IL-3 の投与によっても観察されている。今後は、痒みと他のサイトカインの関連性、その機序の解明も重要な研究課題となろう。

(6) アトピーの遺伝学的研究

最近、様々な角度からアトピーの疾患遺伝子の解析がなされている。アトピーと HLA 型との関連については、数多くの研究がなされているが、今のところそれを示唆する決定的な証拠はない。Shirakawa らは(1)皮内反応が陽性、(2)血清総 IgE 値が高値、(3)RAST 陽性、の 1 つ以上を満たすことをアトピーの条件とすれば、第 11 番染色体上の 11 q 13 locus に連鎖が認められることを明らかにしたが、この locus 内には IgE の高親和性レセプターである Fc ϵ RI の β 鎖の遺伝子があることから、Fc ϵ RI の β 鎖の遺伝子の塩基配列を解析したところ、血清 IgE 値が高く、

花粉に対する特異 IgE を有する患者では、FcεRI の β 鎖の 181 番目と 183 番目のアミノ酸 (第 6 エクソンがコードしている) がロイシンに置換されているケースが多いことを報告した。しかし他の研究グループによる追試では確認されていない。

Ohe らは、 β 2 adrenergic レセプター (chromosome 5 q 31-32) の制限酵素断片長多型 (RFLP: restriction fragment length polymorphism) を検討した結果、一部の日本人喘息患者の気道反応性と連関することを示し、喘息では疾患遺伝子の 1 つとして重要と考えられると述べている。また IgE の産生調節と chromosome 14 とくに T cell receptor α 鎖との連鎖を示した Moffat らの報告や、IgE の産生調節と chromosome 5 q 31.1 との連鎖を示した Marsh らの報告がみられる。第 5 染色体には IL-4 (chromosome 5 q 23-31) などの遺伝子が局在していることを考えると興味深い。

参考文献

- 1) Sulzberger MB: Historical notes on atopic dermatitis: Its names and nature. *Seminar in Dermatology*, 2: 1-4, 1933.
- 2) 増田 勉: アトピー性皮膚炎, 日本皮膚科全書, 第 3 巻, I - II 湿疹およびその類症, 北村包彦, 三浦修, 高橋吉定編, 金原出版, p. 301-401, 1966.
- 3) Hanifin JM. Atopic dermatitis. *J. Am. Acad. Dermatol.* 6: 1-13, 1982.
- 4) Imokawa G, Abe A, Jin K, Higaki Y, Kawashima M and Hidano A: Decreased level of ceramides in stratum corneum of atopic dermatitis: an etiologic factor in atopic dry skin?. *J. Invest. Dermatol.* 96: 523-6, 1991.
- 5) Furue M: Atopic dermatitis, immunological abnormality and its background. *J. Dermatol. Sci.* 7: 159-168, 1994.