

マルホ皮膚科セミナー

2015年4月9日放送

「第78回日本皮膚科学会東部支部学術大会②

教育講演1 接触皮膚炎のトピックス」

山梨大学大学院 皮膚科
准教授 川村 龍吉

はじめに

2011年にRalph Steinman博士ら3人の自然免疫学者がノーベル医学生理学賞を受賞しましたが、近年の自然免疫学研究の飛躍的な進歩に伴い、“皮膚疾患の中で最も基本的な自然免疫応答”である一次刺激性接触皮膚炎（irritant contact dermatitis、以下ICD）の病態解明も急速に進みつつあります。自然免疫とは、人が生まれながらに持っている免疫で、一次刺激性物質やアレルギーなどの外来異物や病源体を

Pathogen-associated molecular patterns（PAMPs）や Damage-associated molecular patterns（DAMPs）などを介して認識し、宿主免疫応答を惹起するシステムであり、PAMPsを認識するレセプターとしてはLectinsやToll-like receptors（以下TLR）などがあり、また自己由来の起炎性因子であるDAMPsとしてはアデノシン三リン酸（ATP）やIL-33などが知られています。一方、“皮膚疾患の中で最も基本的な獲得免疫応答”とされてきたアレルギー性接触皮膚炎（allergic contact dermatitis；以下ACD）でも、この自然免疫応答が重要な役割を果たすことが最近明らかになってきました。そこで今日は、自然免疫学的側面

■ **自然免疫** (生まれながらに持っている免疫)

外来異物（一次刺激性物質/アレルギー）や病源体を
Pathogen-associated molecular patterns ; **PAMPs**や
Damage-associated molecular patterns ; **DAMPs**などを介して認識し、宿主免疫応答を惹起するシステム

PRRs	DAMPs
PAMPsを認識するレセプター	自己由来の起炎性因子
Lectins TLRs NLRs RLRs	ATP IL-33 HMGB1 HSPs S100A8/A9

から新たに分ってきた ICD および ACD の病態に関するトピックスを中心に概説します。

発症メカニズムが明らかになってきた ICD (一次刺激性接触皮膚炎)

我々皮膚科医が日々の診療において最も多く遭遇する皮膚疾患は湿疹ですが、その病態の本質は外界物質による ICD であると考えられています。いわゆる“湿疹”の明らかな定義はありませんが、「原因となる刺激物質が明らかでない ICD の総称が湿疹である」とも定義できます。ICD の基本的な臨床および病理組織像は“湿疹”そのものであり、臨床的には滲出性紅斑、浮腫、小水疱、びらん、痂皮、壊死、潰瘍、苔癬化などがみられ、その病理像では海綿状態、真皮上層の浮腫、炎症細胞浸潤、表皮肥厚、不全角化などが認められます。ICD の病型は急性刺激性皮膚炎と慢性刺激性皮膚炎の二つに大別され、前者は許容濃度を超えて表面活性剤や体液などの刺激物が皮膚に付着することで起こり、後者は比較的弱い刺激の繰り返しで生じるもので、原因として肌着との摩擦や洗剤、ドライクリーニング溶剤、日用品などによる慢性刺激が挙げられます。

これまで「ICD は誰にでも起こりうる、皮膚に接触した刺激物質に対する炎症反応で、免疫系は活性化されない」とされてきましたが、この古典的な ICD の概念は近年の自然免疫学の飛躍的進歩により大きく変遷を遂げつつあります。例えば、皮膚バリア障害をもつアトピー性皮膚炎患者や filaggrin 遺伝子変異保有者あるいは TNF α や IL1 α といったサイトカインの polymorphisms をもつ人は ICD の発症率が高くなる

ことが最近相次いで報告され、これまで誰にでも等しく起こりうると考えられてきた ICD が、実はある特定の遺伝的素因をもつ人に発症しやすいことが分かってきました。

また、自然免疫学の飛躍的進歩によって、ICD の炎症がどのように引き起こされるかというその発症メカニズムも徐々に明らかになってきました。ICD は、外来刺激物質の作用あるいは摩擦などの刺激が繰り返されることによって皮表脂質膜、角層細胞間脂質、天然保湿因子などの皮膚のバリア機能が障害され、その後、刺激物質がバリアを通過して表皮角化細胞を障害することで発症します。障害を受けた表皮角化細胞からは ATP や Heat shock proteins (HSPs)、尿酸などの DAMPs が即時的に細胞外に放出されますが、特に ATP は重要なメディエーターであり、隣接する表皮角化細胞からの CXCL1、CXCL2 などのケモカイン産生を誘導することで、好中球を主体とした炎症反応を惹起します。また、刺激物質による直接刺激によっても表皮角化細胞あるいは様々な免疫担当細胞から TNF α や IL-1 β な

一次刺激性接触皮膚炎反応を規定する因子

Extrinsic factors;

刺激物質の特性、曝露時間、濃度、曝露回数、機械的刺激性

Intrinsic factors;

皮膚バリア障害はICDリスクと相関

*アトピー性皮膚炎患者でICD ↑

J. Cork, et al. JACI 2006

*filaggrin遺伝子変異でICD ↑

M. J. Visser, et al. L. BJD 2013

J. A. Davis, et al. CD 2010

*filaggrin遺伝子変異はICDでIL-1 ↑

S. Kezic, et al. JACI 2012

Cytokine polymorphismsはICDリスクと相関

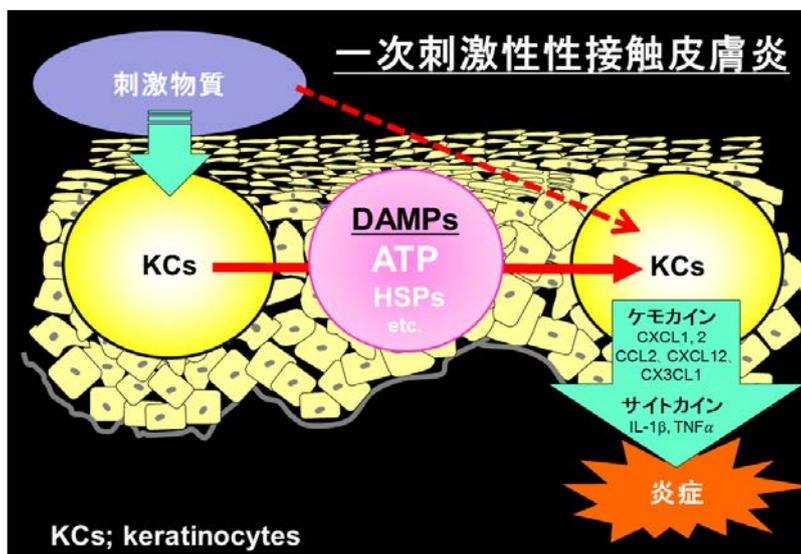
*TNFA-238/TNFA-308 polymorphisms

L. Landeck, et al. CD 2012

*IL1A-889 polymorphisms

L. Landeck, et al. JEADV 2013

どのサイトカインあるいは CCL2、CXCL12、CX3CL1 といったケモカインが放出され、初期炎症反応が引き起こされます。DAMPs は好酸球、マクロファージ、樹状細胞などの炎症性細胞の炎症部位への遊走や炎症性サイトカインの産生、あるいはリンパ球の活性化なども引き起こしますが、最近の研究により、刺激物質曝露によって数時間で血中から好塩基球が皮膚に浸潤し、次いで局所で産生された Eotaxin や



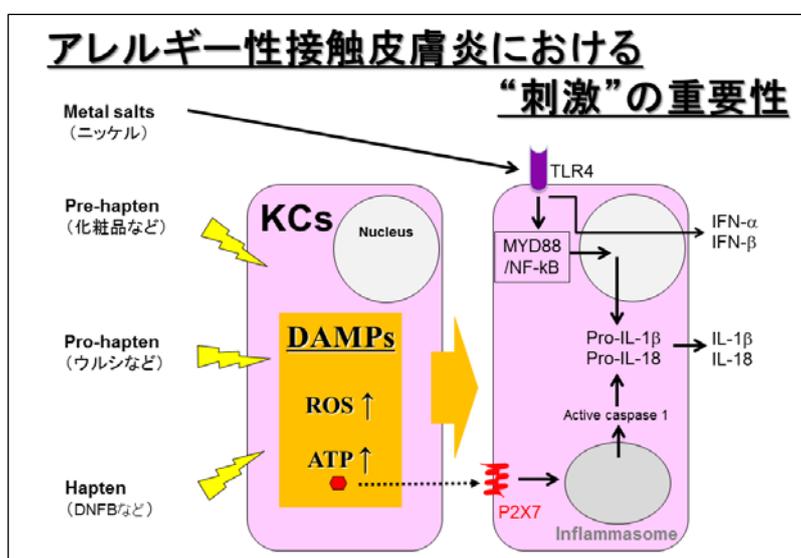
RANTES などのケモカインによって約 24 時間後に好酸球が皮膚に浸潤して活性酸素やサイトカインを産生することで ICD の炎症反応が増幅されることも分かってきました。

このように古典的な ICD の概念は、近年の自然免疫学の進歩によって大きく変わり、現在では「ICD は特定の遺伝的素因をもつ者に発症しやすく、皮膚に接触した刺激物質により自然免疫が活性化されることによって起こる炎症反応である」と考えられるようになってきています。

概念が大きく変遷しつつある ACD (アレルギー性接触皮膚炎)

一方、近年の自然免疫学の進歩により、ACD の概念も大きく変遷を遂げつつあります。以前から ACD においてもアレルゲンの一次刺激性による初期炎症反応が認められることや、アレルゲンとしてのハプテンの感作効率はその物質がもつ一次刺激性と相関することが指摘されてきましたが、驚くべきことに代表的な DAMPs である細胞外 ATP の受容体

(P2X7) を欠損したマウスでは ACD 反応が完全に消失することがわかり、ICD 同様に ACD においても自然免疫応答が必須な役割を果たすことが明らかになってきました。また、化粧品などのプレハプテン、ウルシなどのプロハプテン、あるいは DNFB などのハプテンは代表的な ACD の原因物質ですが、これらは接触アレルゲンであると同時に皮膚刺激物質でもあり、皮膚への接触によって ATP や活性酸素な



どの DAMPs を皮膚にもたらすことも最近明らかになりました。一般に、約 500 daltons より小さな物質は角質層バリアを通過して表皮内に侵入できるとされていますが、外来物質がハプテンあるいはハプテン化された自己蛋白として皮膚感作性を獲得するためには、これらの物質がさらに自然免疫システムによって認識される必要があります、外来物質の皮膚感作性はその物質の表皮角化細胞に対する“一次刺激性”、すなわち「ATP などの DAMPs の誘導を介して自然免疫応答による炎症を引き起こす能力」と相関すると考えられています。また、ACD の原因物質としてもっとも頻度の高いニッケルは、DAMPs を介さずに、表皮角化細胞に発現される TLR4 を直接刺激することで ACD を惹起することなども最近明らかになってきています。

おわりに

これまで ICD、ACD の両接触皮膚炎は、ICD が感作の不必要な非特異的炎症として、そして ACD が感作の必要な T 細胞性免疫反応として、明確に区別されてきました。しかし、これまで述べたように、近年の自然免疫学の飛躍的進歩によって接触皮膚炎における ICD、ACD 両疾患の概念的相互関係にパラダイムシフトが起こりつつあります。つまり、“ACD でも常に ICD が起きている”ことが明らかとなり、皮膚への“一次刺激性”の有無で ICD と ACD の区別をすることはできなくなってきました。

この観点から両疾患の病名を改めて考えると、ICD にのみ「一次刺激性」を呼称に取り入れるのは不適切であり、これまで ICD と ACD がアレルギー応答の有無によっても区別されてきた経緯や、鼻炎の分類ではアレルギー性鼻炎に対して非アレルギー性鼻炎という呼称が定着しつつある現状を踏まえると、従来の ICD を非アレルギー性接触皮膚炎と呼ぶのが相応しいのかも知れません。

今後、ICD および ACD の病態解明に向けて、さらなる研究が期待されます。

