

白 癬 の 免 疫

古 賀 哲 也

福岡赤十字病院皮膚科

Key words: サイトカイン (cytokine), 白癬 (dermatophytosis), IFN- γ , IL-8, 遅延型過敏反応 (delayed-type hypersensitive reaction), Th1

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。また、種々の感染症で、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。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. 表在性白癬の免疫

1) 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：

このような表在性白癬を有する患者の末梢血リンパ球では、白癬菌抗原に対して強い増殖反応を示し、また高い IFN- γ の産生¹⁾ が認められる。このように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。また病変部局所では、IFN- γ mRNA の発現²⁾ (RT-PCR 法) や IFN- γ の陽性細胞³⁾ (免疫組織染色) が認められ、また、抗原呈示細胞であるランゲルハンス細胞が増加³⁾ 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 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 (一種の接触性皮膚炎) を強く引き起こし、このような白癬の臨床像が出現していると考えられる。

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-2⁴⁾、GM-CSF⁵⁾ 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、Th1 の活性化が選択的に誘導されている。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⁶⁾ 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 Th1 細胞は種々のサイトカインを産生し、遅延型過敏反応 (一種の接触性皮膚炎) の像を引き起こす。ここではマクロファージが活性化され、白癬菌に対する抗菌物質が放出され、細胞外殺菌や静菌が効率よく行われ、また、表皮角化細胞の turn over が亢進し落屑が生じ白癬菌を角層より排除する。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。

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。

2) 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：

このような白癬病巣を有する患者末梢血リンパ球では、白癬菌抗原刺激による IFN- γ ⁷⁾ と GM-CSF 産生⁸⁾ が低下している。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。このような臨床像は、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、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

別刷請求先：古賀 哲也

〒815-8555 福岡市南区大楠 3-1-1
福岡赤十字病院皮膚科

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。

3) 角層下膿疱を有する白癬患者:

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ことがある。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可能性が指摘されてきた。培養表皮角化細胞は、白癬菌抗原刺激によりIL-8(好中球に対する走化性活性を有する)産生が増強⁹⁾されることから、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ある。

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膿疱などの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。

2. “いわゆる深在性白癬”の免疫

“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、白癬菌抗原に対する遅延型過敏反応も引き起こされている。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面の臨床像は、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。“いわゆる深在性白癬”患者の末梢血リンパ球は、白癬菌抗原刺激により、通常の表在性白癬患者に比べて高いIFN- γ 産生が認められ、また、病変部局所ではIFN- γ 陽性細胞(免疫組織染色)が認められる。以上より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ており、このような反応が感染局所での白癬菌の排除に関与し、また、浮腫性隆起性紅色浸潤局面などの臨床像を反映していると考えられる。

3. 爪白癬の免疫

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。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、白癬菌抗原刺激による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¹⁰⁾。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特異的免疫反応の低下

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、遺伝的要因などがおそらく関与していると思われる。

4. Toll-like receptorを介した免疫の可能性

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。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、または表皮角化細胞のTLRを介して、自然免疫と獲得免疫(Th1免疫反応など)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り、これらの側面から今後解析する必要がある。

参考文献

- 1) Koga T, Ishizaki H, Matsumoto T, Hori Y: *In vitro* release of interferon- γ by peripheral blood mononuclear cells of patients with dermatophytosis in response to stimulation with trichophyton. *Br J Dermatol* **128**: 703-704, 1993.
- 2) Miyata T, Fujimura T, Masuzawa M, Katsuoka K, Nishiyama S: Local expression of IFN- γ mRNA in skin lesion of patients with dermatophytosis. *J Dermatol Sci* **13**: 167-171, 1996.
- 3) Koga T, Duan H, Urabe K, Furue M: Immunohistochemical detection of interferon- γ -producing cells in dermatophytosis. *Eur J Dermatol* **11**: 105-107, 2001.
- 4) Koga T, Ishizaki H, Matsumoto T, Hori Y: Cytokine production of peripheral blood mononuclear cells in a dermatophytosis patient in response to stimulation with trichophyton. *J Dermatol* **20**: 441-443, 1993.
- 5) Koga T, Ishizaki H, Matsumoto T, Hori Y: *In vitro* release of granulocyte/macrophage colony stimulating factor by peripheral blood mononuclear cells of dermatophytosis patients in response to stimulation with trichophyton. *Clin Exp Dermatol* **19**: 94-95, 1994.
- 6) Koga T, Shimizu A, Kubota Y, Nakayama J, Sohda T: Tinea manus during interferon- α therapy for chronic hepatitis C. *Eur J Dermatol* **10**: 565-566, 2000.
- 7) Koga T, Ishizaki H, Matsumoto T, Hori Y: Decreased release of interferon- γ by peripheral blood mononuclear cells of patients with chronic dermatophytosis in response to stimulation with trichophyton. *Acta Derm Venereol (Stockh)* **75**: 81-82, 1995.
- 8) Koga T, Ishizaki H, Matsumoto T, 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 trichophyton. *Acta Derm Venereol (Stockh)* **75**: 247-248, 1995.
- 9) Koga T, Ishizaki H, Matsumoto T, 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.

10) Koga T, Shimizu A, Nakayama J: Interferon- γ

production in peripheral lymphocytes of patients with tinea pedis: comparison of patients with and without tinea unguium. *Medical Mycology* **39**: 87-90, 2001.

Immune Response in Dermatophytosis

Tetsuya Koga

Department of Dermatology, Fukuoka Red Cross Hospital,
3-1-1 Ookusu, Minami-ku, J-815-8555 Fukuoka, Japan

A delayed-type hypersensitivity (DTH) response to a dermatophyte antigen is one of the host defense mechanisms. Peripheral blood mononuclear cells from patients with dermatophytosis produce a high level of IFN- γ in response to stimulation with trichophytin. The presence of IFN- γ mRNA in skin lesions of dermatophytosis was detected using reverse transcription-polymerase chain reaction. IFN- γ -positive cells were observed immunohistochemically in the upper dermis of the skin lesions. These findings support the hypothesis that the skin lesions of dermatophytosis are associated with a Th1 response. The Th1 response, which is characterized by IFN- γ release, is thought to be involved in the host defense against dermatophytes and to reflect cutaneous reaction in dermatophytosis.

The stimulation of trichophytin significantly enhanced the release of IL-8 from keratinocytes. These findings account for the accumulation of neutrophils beneath the stratum corneum. The capacity of trichophytin-stimulated keratinocytes to release an enhanced level of IL-8 thus suggests that these cells can indeed help to induce the acute inflammatory response seen in dermatophyte infection. It therefore appears that keratinocytes not only play an important structural role in the formation of a physical barrier to dermatophytes but may also play an important functional role in initiating cutaneous inflammatory reactions, which might be involved in the host defense against dermatophytes.

The production of IFN- γ by peripheral blood mononuclear cells from patients with tinea unguium in response to stimulation with trichophytin was not impaired in contrast to that from patients without tinea unguium. Comparable lymphocyte proliferation with trichophytin was observed in both groups. No deficiency in Th1 response to dermatophyte antigen was shown in patients with tinea unguium by measuring the release of IFN- γ , which plays a role in the effector phase of the DTH reaction. A deficiency of Th1 response to dermatophyte antigen, therefore, does not appear to play an important role in the establishment of tinea unguium.

この論文は、第46回日本医真菌学会総会の“シンポジウムV: 白癬の現状と将来I”において発表されたものです。