

ラジオNIKKEI ■放送 毎週木曜日 21:00~21:15

マルホ皮膚科セミナー

2012年8月16日放送

「第55回日本医真菌学会学術集会②

シンポジウム4-4 皮膚真菌症と免疫反応」

国立病院機構福岡東医療センター

皮膚科部長 古賀 哲也

はじめに

皮膚には真菌の侵入に対して、非免疫学的防御機構と免疫学的防御機構があり、後者はさらに自然免疫と獲得免疫に分けられます。真菌の種類、感染部位により多少の違いはありますが、真菌に対する免疫反応が皮膚真菌症の臨床像形成にも関与しています。ここでは、皮膚真菌に対する免疫反応、また皮膚真菌症の臨床像と免疫反応との関連について解説します。

白癬菌に対する免疫反応

白癬菌は角層内で増殖し、白癬菌が放出する蛋白分解酵素、代謝産物などの抗原物質が表皮角化細胞などに触れると、皮膚構成細胞が相互に連携しながら免疫反応が起こってきます。白癬菌に対しては、表皮角化細胞、補体、好中球、マクロファージ、抗菌ペプチドなどによる自然免疫反応と、遅延型過敏反応などによる獲得免疫反応が重要な役割を担っています。

自然免疫反応としては、最近、特に表皮角化細胞が注目されています。白癬菌により表皮角化細胞の IL-8 などのサイトカイン、ケモカイン産生が増強され、膿疱などの炎症反応が惹起され、白癬菌に対する防御の最前線として働いています。白癬菌による表皮角化細胞の IL-8 産生誘導については、白癬菌抗原刺激による産生増強、白癬菌との共培養による産生増強、菌種の違いによる産生量の違いなどの報告があります¹²³⁴。さらに、抗菌ペプチドに関しては、白癬菌により表皮角化細胞の cathelicidin 発現が増強されます⁵。cathelicidin は抗白癬菌作用を有する抗菌ペプチドですので、白癬菌に対する防御の最前線として働いています。表皮角化細胞による白癬菌の認識に関わる受容体と誘導されるシグナルについては、TLR を介している可能性はありますが、現在の

ところ解明されていません。なお、マクロファージによる白癬菌の認識受容体として Dectin-2 が報告されています⁶。

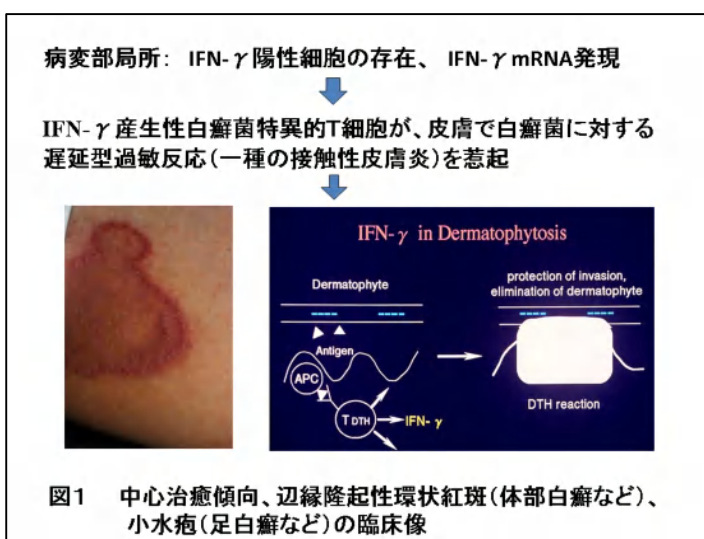
獲得免疫反応としては、遅延型過敏反応が主として関与しています。抗体の役割は明らかではありません。IFN- γ 産生能を有する白癬菌特異的 Th 1 細胞が、白癬菌に対する一種の接触性皮膚炎を引き起こしています。白癬菌の抗原物質がランゲルハンス細胞やマクロファージなどの抗原呈示細胞により処理され、T細胞に抗原情報が与えられます。白癬菌に特異的な Th1 細胞は IFN- γ などのサイトカインを産生し、遅延型過敏反応を引き起こします。そこではマクロファージが活性化され、白癬菌に対する抗菌物質が放出され、細胞外殺菌や静菌が効率よく行われます。また、表皮角化細胞の turn over が亢進し落屑が生じ白癬菌が角層より排除されます⁷。

白癬の臨床像と白癬菌に対する免疫反応との関連

具体的な臨床例を 5 例取り上げて解説します。

1 例目は、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です。このような白癬患者さんの末梢血液リンパ球では、白癬菌抗原に対して強い増殖反応を示し、また高い IFN- γ の産生が認められます。すなわち、患者さんの末梢血液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細胞が存在しています。また患者さんの病変部局所では、IFN- γ mRNA の発現や IFN- γ 蛋白の陽性細胞が認められます。以上の末梢血液と病変部のデータより、高い IFN- γ 産生能を有する白癬菌特異的 T細胞が、皮膚において白癬菌に対する遅延型過敏反応を強く引き起こし、白癬菌の排除が行われていると推定されます。遅延型過敏反応は、周辺へと白癬菌を追いかけたかたちで拡がり、中心治癒傾向のある皮膚炎の病変を形成します (図 1)。

2 例目は、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です。このような白癬患者さんの末梢血液リンパ球では、白癬菌抗原刺激による IFN- γ が低下しています。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ます。中心治癒傾向を欠いた落屑性紅斑や角質増殖などの皮膚症状は、白癬菌抗原に対する遅延型過敏反応が抑制され、代償的に表皮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 つと考えられます (図 2)。



3例目は、足白癬などでみられる角層下膿疱の臨床像です。白癬菌が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ります。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可能性、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などがこれまで指摘されてきました。最近、表皮角化細胞は、白癬菌抗原刺激によりIL-8産生が増強されることが知られています。このことから、白癬に見られる角層下膿疱の皮膚症状は、表皮角化細胞から産生されるIL-8もなんらかの形で関与している可能性があります(図3)。

末梢血液リンパ球の白癬菌抗原に対するIFN- γ 産生が低下

↓

白癬菌抗原に対する遅延型過敏反応が低下

↓



“代償的に表皮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に、慢性化している”という免疫反応の表現型の1つ。

図2 中心治癒傾向を欠いた落屑性紅斑(汎発性白癬) 角質増殖(足白癬)の臨床像

表皮角化細胞の白癬菌抗原刺激によるIL-8産生増強

↓

白癬菌の感染している角層へ好中球が遊走集積

↓

角層下膿疱形成
(表皮角化細胞は、IL-8などの産生を通して免疫反応を惹起、白癬菌に対する防御の最前線として働く)


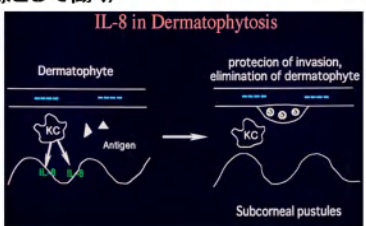



図3 角層下膿疱(足白癬など)の臨床像

4例目は、白癬菌の菌種によって異なる臨床像です。Microsporum canisなどの動物好性菌による皮膚症状は、一般的に炎症反応が強く、比較的急性の経過を示します。一方、Trichophyton tonsuransなどのヒト好性菌による皮膚症状は、一般的に炎症反応が軽微で、比較的慢性の経過を示します。これらの菌種による表皮角化細胞のサイトカイン、ケモカイン産生誘導能の違いが調べられ、興味深いデータが報告されています³。動物好性菌では、ヒト好性菌に比べて、より多くの種類の、しかもより大量のサイトカイン、ケモカイン産生が誘導されることが判明しました。これらのことより、菌種によって異なる臨床像は、菌種によって表皮角化細胞の免疫反応誘導能が異なることを反映している可能性があります。

5例目は、T. rubrum感染の白癬は、慢性化しやすいという臨床経過です。真菌は、生体の免疫反応に対して固有の抵抗性機構を持つことで、感染が慢性化することがあります。T. rubrum細胞壁構成成分の一つであるマンナンには、リンパ球の増殖抑制、表皮角化細胞の増殖抑制、マクロファージの貪食抑制作用があることが報告されています⁸。T. rubrum感染の白癬の慢性化は、この菌が生体の免疫反応を巧妙に回避できるようなこのような抵抗性機構を持っていることを反映している可能性があります。

スポロトリコーシスに対する免疫反応と臨床像の関連

本症は *Sporothrix schenckii* による皮膚の深在性真菌感染症であり、主として肉芽腫性病変を形成し、慢性の臨床経過をたどります。本菌に対しては、好中球、マクロファージ、樹状細胞などによる自然免疫反応と、遅延型過敏反応などによる獲得免疫反応が重要な役割を担っています。菌の認識に関わる受容体については、TLR4などを介しているとの報告⁹がありますが、現在のところ詳細は不明です。*S. schenckii* に特異的 T 細胞が、遅延型過敏反応を引き起こし、肉芽腫性病変を形成します。IFN- γ で活性化されたマクロファージは、感染局所での菌の排除や全身への拡散防止に働いています。なお、抗体の役割は明らかではありませんが、抗体でオプソニン化された菌は、マクロファージに貪食されやすいとの報告があります。

固定型やリンパ管型スポロトリコーシスの結節性皮疹の臨床像は、*S. schenckii* に対する遅延型過敏反応による肉芽腫性炎症反応を反映していると思われます。まれな重症型として 播種型スポロトリコーシスや内臓型スポロトリコーシスが知られていますが、最近報告例が増加しています。発症の要因として、患者の免疫力低下、また菌の病原性や免疫反応の回避などが指摘されています。分離株による樹状細胞活性化の違いが検討され、内臓分離株は、皮膚分離株に比べて、IFN- γ 産生誘導能が低いことが判明しました¹⁰。内臓分離株に対しては、IFN- γ によるマクロファージ活性化が強く誘導されないため、感染局所での菌の排除や全身への拡散防止が不十分であることが想定されます。このことが内臓侵襲要因の一つとも考えられます。

以上、皮膚真菌症と免疫反応について、感染防御と臨床像形成の両方の側面からお話させていただきました。

文献

- ¹ Koga T, Ishizaki H, Matsumoto T, et al : Enhanced release of interleukin-8 from human epidermal keratinocytes in response to stimulation with trichophyton in vitro. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 76 : 399-400, 1996.
- ² Nakamura Y, Kano R, Hasegawa A, et al : Interleukin-8 and tumor necrosis factor alpha production in human epidermal keratinocytes induced by Trichophyton mentagrophytes. *Clin Diagn Lab Immunol* 9: 935-937, 2002.
- ³ Shiraki Y, Ishibashi Y, Hiruma M, et al : Cytokine secretion profiles of human keratinocytes during Trichophyton tonsurans and Arthroderma benhamiae infections. *J Med Microbiol* 55:1175-1185, 2006.
- ⁴ Tani K, Adachi M, Nakamura Y, et al : The effect of dermatophytes on cytokine production by human keratinocytes. *Arch Dermatol Res* 299:381-387, 2007
- ⁵ Lopez-Garcia B, Lee PH, Gallo RL: Expression and potential function of cathelicidin antimicrobial peptides in dermatophytosis and tinea versicolor. *Antimicrob Chemother.* 57:877-882, 2006.
- ⁶ Sato K, Yang XL, Yudate T, et al : Dectin-2 is a pattern recognition receptor for fungi that couples with the Fc receptor gamma chain to induce innate immune responses. *J Biol Chem* 281:38854-38866. 2006.
- ⁷ Koga T: Immune surveillance against dermatophyte infection, In : *Fungal Immunology : from an organ perspective* (Fidel PL, Huffnagle GB ed), pp.443-452. Springer, New York, 2005.
- ⁸ Campos MR, Russo M, Gomes E, et al : Stimulation, inhibition and death of macrophages infected with Trichophyton rubrum. *Microbes Infect.* 8:372-379, 2006.
- ⁹ Sassá MF, Satri AE, Souza LF, et al: Response of macrophage Toll-like receptor 4 to a Sporothrix schenckii lipid extract during experimental sporotrichosis. *Immunology* 128:301-309, 2009
- ¹⁰ Uenotsuchi T, Takeuchi S, Matsuda T, et al; Differential induction of Th1-prone immunity by human dendritic cells activated with S. schenckii of cutaneous and visceral origins to determine their different virulence. *Int Immunol* 18:1637-1646, 2006