

マルホ皮膚科セミナー

2019年12月16日放送

「第118回日本皮膚科学会総会 ⑤

教育講演 18-4 好酸球が関与する種々の皮膚疾患」

京都大学大学院 皮膚科
助教 中島 沙恵子

はじめに

好酸球は、白血球の一分画で、細胞質に eosin でピンク色に染まる好酸性顆粒を持ちます。好酸球は、寄生虫感染から生体を防御するのに重要であると同時に、喘息などのアレルギー疾患の病態に関与します。

好酸球の生理的作用

好酸球は、骨髄造血幹細胞から Granulocyte macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF)、interleukin (IL)-3、IL-5 の刺激によって分化増殖し、血中、末梢組織へ分布します。特に IL-5 の作用は好酸球に選択的に重要であることが知られています。

好酸球は IL-5 や GM-CSF などによって活性化され、好酸球顆粒に存在する major basic protein (MBP)、マトリクスに存在する eosinophil cationic protein (ECP)などを放出します。これらは寄生虫障害作用を持つとともに、組織障害活性を持ちます。また、好酸球からの leukotriene C4 (LTC4)、LTB4、platelet activating factor (PAF)などの脂質メディエーター放出は、気道収縮や血管透過性亢進を促し病態を修飾します。また、過剰に活性化した好酸球は、ETosis という特殊な細胞死に至ることが知られており、この現象は、感染症やアレルギーなど様々な疾患で観察されています。

好酸球の関与する皮膚疾患分類法

好酸球は様々な皮膚疾患で検出され、病態への関与が示唆されています。好酸球の関わる皮膚疾患を分類する際に、2つの分類方法が文献的に提案されています。一つは、皮疹の性

状により疾患を分類する方法¹、もう一つは疾患のカテゴリーにより分類する方法²です。

皮疹の性状による分類方法では、湿疹型、丘疹状発疹型、蕁麻疹型、水疱・膿疱型、結節型、線維症型の6つに分類します(表1)。一方、疾患カテゴリーによる分類方法では、アレルギー疾患、寄生虫感染症、悪性腫瘍および増殖性疾患、HIV関連疾患、皮膚血管炎、自己免疫性水疱症、全身疾患、小児疾患、妊娠関連疾患、その他、の10項目に分類します(表2)。

好酸球が病名に入らないが好酸球の関与する皮膚疾患

アレルギー疾患

(1) アトピー性皮膚炎

アトピー性皮膚炎は、慢性の経過をとる掻痒を伴う湿疹病変を特徴とする炎症性皮膚疾患で、末梢血の好酸球増加をしばしば伴います。また、組織学的にも表皮の海綿状態、真皮の好酸球を混じた炎症細胞浸潤を認めます。アトピー性皮膚炎の病態において中心的な役割を果た

している Th2 細胞から産生される IL-5 は好酸球を誘導し、炎症を促進します。アトピー性皮膚炎において好酸球をターゲットとした治療法として抗 IL-5 抗体投与が試されましたが、末梢血の好酸球数の低下は認めるものの、臨床症状の有意な改善作用は認めなかったと報告されています。

(2) 薬疹

薬疹は、薬剤やその代謝産物が原因となって引き起こされる皮膚症状の総称です。しばしば末梢血の好酸球上昇、病理学的には好酸球を混じる炎症細胞浸潤を認めます。薬疹のなかでも、Th2 細胞が病態に関与するとされている播種性紅斑丘疹型薬疹で IL-5 や Eotaxin を介して好酸球が誘導され病態に関与することが示唆されています。

表1. 好酸球の関与する皮膚疾患 (皮疹の性状による分類)

・湿疹型	; アトピー性皮膚炎、接触皮膚炎、疥癬、皮膚リンパ腫
・丘疹状発疹型	; 薬疹、薬剤過敏症症候群 (DIHS/DRESS; drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms)
・蕁麻疹型	; Wells症候群、肥満細胞腫、PUPP (pruritic urticarial papules and plaques of pregnancy)、蕁麻疹様血管炎、Episodic angioedema with eosinophilia
・水疱/膿疱型	; 新生児中毒性紅斑、類天疱瘡、疱疹状天疱瘡、色素失調症、好酸球性膿疱性毛包炎
・結節型	; 痒疹、木村病、EGPA (Churg-Strauss症候群)、リンパ腫
・線維症型	; 好酸球性筋膜炎、限局性強皮症

De Graauw et al., *Immunol Allergy Clin N Am* 2015より筆者作成

表2. 好酸球の関与する皮膚疾患 (疾患カテゴリーによる分類)

アレルギー	薬疹、アトピー性皮膚炎、接触皮膚炎、蕁麻疹
寄生虫感染	疥癬、虫刺症
悪性腫瘍、増殖性疾患	皮膚リンパ腫、血裔悪性腫瘍関連好酸球性皮膚症、肥満細胞腫
HIV関連	好酸球性膿疱性毛包炎、pruritic papular eruption (PPE)
皮膚血管炎	蕁麻疹様血管炎、Recurrent cutaneous eosinophilic vasculitis (RCEV)
自己免疫性水疱症	類天疱瘡、疱疹状天疱瘡
全身疾患	HES, IgG4関連疾患, EGPA (Churg-Strauss症候群)
小児疾患	新生児中毒性紅斑、色素失調症、若年性黄色肉芽腫、annular erythema of infancy
妊娠関連	PUPP、妊娠性疱疹
その他	Wells症候群、好酸球性肉芽腫、好酸球性筋膜炎、丘疹紅皮症 (太藤)、episodic angioedema with eosinophilia, Eosinophilic, polymorphic and pruritic eruption associated with radiotherapy (EPPER)

Long et al., *Clinic Rev Allerg Immunol* 2016より筆者作成

(3) 接触皮膚炎

接触皮膚炎はいわゆる“かぶれ”のことで、原因物質が接触した部位に局限して生じる紅斑や漿液性丘疹、小水疱、びらんといった皮疹を特徴とします。接触皮膚炎は、獲得免疫応答を介さない刺激性接触皮膚炎と獲得免疫応答を介したアレルギー性接触皮膚炎に大別されます。病理組織学的には表皮上層の壊死、表皮細胞間浮腫、表皮から真皮にかけてのリンパ球や好酸球を含む多核白血球の浸潤を認めます。炎症局所に認められる炎症細胞のサブセットとしては好中球、好酸球、マクロファージなどが想定されていますが、詳細は未だ明らかになっていません。

我々は、刺激性接触皮膚炎の病態を明らかにすべく、クロトンオイルという化学物質を塗布することで刺激性皮膚炎を誘導できるマウスモデルを用いて、好酸球に着目して検討を行いメカニズムの一端を明らかにしましたので、ご紹介します。好酸球が欠如している好酸球欠損マウスに刺激性皮膚炎を誘導すると、野生型マウスに誘導される炎症反応と比較して炎症反応が有意に減弱しており、逆に、好酸球を過剰に産生しているマウスでは好酸球数が正常の野生型マウスと比較して、炎症反応が有意に増悪することが明らかになりました。

この結果から、好酸球が刺激性皮膚炎の増悪に重要な細胞であることがわかりました。さらに、皮膚へ誘導される炎症細胞を詳細に観察したところ、好酸球の誘導に先立って、好塩基球が誘導されていることがわかりました。そこで、好塩基球を除去し、刺激性皮膚炎の炎症の誘導がどのように変化するか、誘導される好酸球数が変化するか、について検討しました。すると、好塩基球を除去した場合、除去しなかった場合と比較して炎症反応は有意に減弱し、同時に組織に誘導される好酸球数も有意に低下することがわかりました。

このことから好塩基球が刺激性皮膚炎における好酸球の誘導に重要な役割を果たすことがわかりました。さらに検討を行った結果、好塩基球は好酸球を活性化し、線維芽細胞からのEotaxinやRANTESといった好酸球遊走因子の産生を促進することで刺激性皮膚炎の増悪に関与している可能性があることが明らかになりました(図1)³。

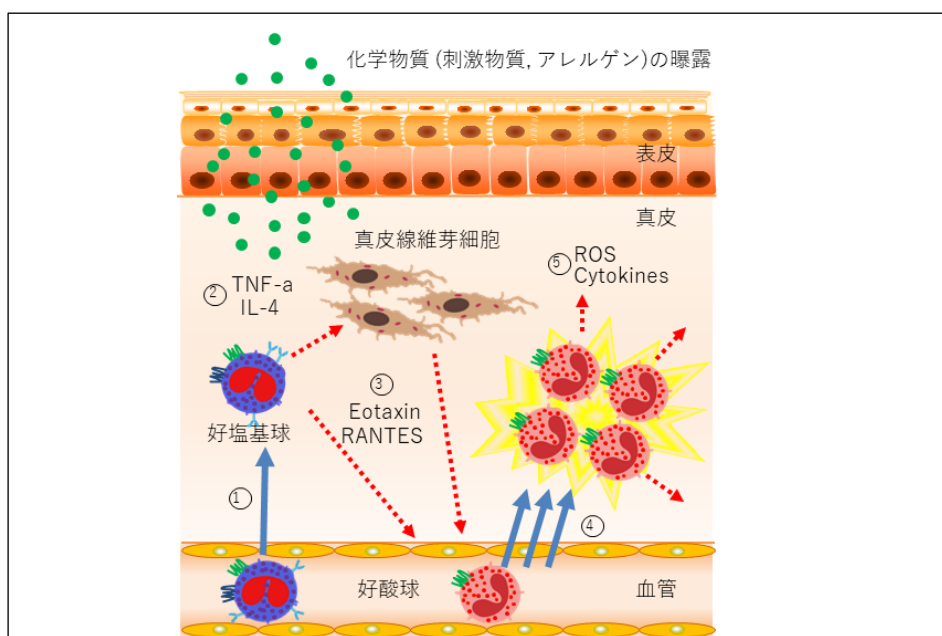


図1. 刺激性接触皮膚炎の発症機序

化学物質などの刺激物質が真皮に到達すると、サイトカインやケモカインが放出され、①好塩基球が血管内から浸潤する。②活性化した好塩基球はサイトカインを介して間接的または直接線維芽細胞に作用し③eotaxinやRANTESといった好酸球遊走因子の産生を誘導し、④組織に好酸球が浸潤する。⑤浸潤した好酸球はROSやサイトカイン産生を介し皮膚炎の形成に寄与する。

小児疾患

(1) 新生児中毒性紅斑

新生児中毒性紅斑は、生後1から3日の間に、掌蹠を除く体幹を中心に出現し、境界不明瞭な大小様々な紅斑が多発し、特に癒合傾向を示します。紅斑の中央に丘疹や膿疱が生じることが特徴で、膿疱の内容は好酸球が主体で診断的価値が高いとされています。

(2) 色素失調症

色素失調症は、生下時から生じる紅斑、水疱を特徴とし、その後色素沈着を呈して消退する、という特徴的な経過をとります。NEMO 遺伝子の変異により発症することが明らかになっており、X連鎖優性遺伝で、女子に多いです。末梢血中の好酸球増多を認め、病理組織学的には著明な好酸球浸潤を伴う表皮内水疱を認めます。

自己免疫性水疱症

(1) 疱疹状天疱瘡

疱疹状天疱瘡は、掻痒を伴う紅斑の辺縁に小水疱が環状に配列する特徴的な外観を呈します。大小不同の紅斑が全身に多発・癒合しのちに色素沈着を残します。末梢血の好酸球増加、組織学的には好酸球性海綿状態を認めます。

(2) 水疱性類天疱瘡

水疱性類天疱瘡は、高齢者に好発する緊満性水疱をきたす自己免疫性水疱症です。

BP180 や BP230 蛋白に対する自己抗体によって生じます。末梢血で好酸球増加、組織学的には好酸球の浸潤を伴った表皮下水疱を特徴とします。水疱性類天疱瘡の病態において、IL-5 で活性化した好酸球が水疱形成に重要であることや、好酸球が細胞表面状の Fc ϵ イプシロン受容体を介してヘミデスモゾームに結合

すること、活性化した好酸球が活性酸素をはじめとする様々な炎症性メディエーターを産生することで、炎症の誘導や水疱形成・掻痒の誘導に関与することが報告されています(図2) 4。実際に、水疱性類天疱瘡では好酸球をターゲットとした治療が進んでおり、抗 IL-5 抗体であるメポリズマブや抗 Eotaxin-1 抗体であるベルチリムマブが疾患の重症度を改善させ、ステロイド投与量を漸減できる、との報告がなされています。

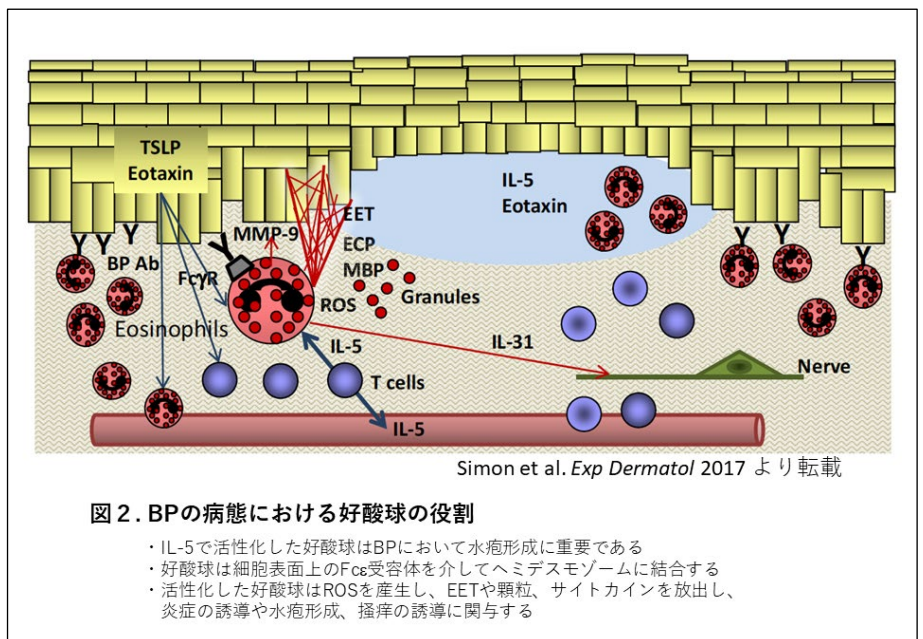


図2. BPの病態における好酸球の役割

- ・IL-5で活性化した好酸球はBPにおいて水疱形成に重要である
- ・好酸球は細胞表面上のFc ϵ 受容体を介してヘミデスモゾームに結合する
- ・活性化した好酸球はROSを産生し、EETや顆粒、サイトカインを放出し、炎症の誘導や水疱形成、掻痒の誘導に関与する

おわりに

好酸球はアレルギー性皮膚疾患のみならず様々な皮膚疾患の病変部で検出されますが、病態への関与が明らかになっている疾患は未だ多くはありません。しかしながら、刺激性皮膚炎など一部の疾患では病態への関与が明らかになってきています。また、水疱性類天疱瘡では好酸球の病態への関与が明らかになるとともに、好酸球をターゲットとした生物学的製剤の有効性が明らかになってきており、今後の新たな治療選択肢として期待が持たれます。

参考文献；

1. de Graauw, E., Beltraminelli, H., Simon, H.-U. & Simon, D. Eosinophilia in Dermatologic Disorders. *Immunology and Allergy Clinics of North America* **35**, 545–560 (2015).
2. Liao, W., Long, H., Chang, C. & Lu, Q. The Eosinophil in Health and Disease: from Bench to Bedside and Back. *Clin Rev Allerg Immu* **50**, 125–139 (2016).
3. Nakashima, C. *et al.* Basophils regulate the recruitment of eosinophils in a murine model of irritant contact dermatitis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* **134**, 100-107.e12 (2014).
4. Simon, D., Borradori, L. & Simon, H.-U. Eosinophils as putative therapeutic targets in bullous pemphigoid. *Exp Dermatol* **26**, 1187–1192 (2017).