皮膚のバリア，角層をめぐる炎症

田上 八朗*

special lecture

JAPANESE JOURNAL OF INFLAMMATION

京極先生，過分なご紹介いただきましてありがとうございます。

この炎症学会では私が東北大学に来てまだ2年目，京極先生が会長をされましたときに，乾癬の炎症に関して特別講演の機会を与えていただきました。それから14年がたち，今度はもう少し巾広く話をさせていただきたいと思います。

皆様の皮膚の表面には角層があるのですが，だれもこの角層の存在は気がつきません。せいぜい，そのかけらが皮膚の表面からフケなどで落ちるときに気がつくぐらいです。日に焼けたりすると1枚のペラッとした膜がむけてくるので，体の表面に垢の膜があるということに気がつきます。

病理組織で正常の角層というとスケスケな構造でしかなく，まず表皮に目がゆきます。けれども，実は表皮の存在の意義はこの角層をつくるためにあります。これがないと私たちは地上では生きてゆけません。

角層は表皮を構成する細胞，ケラチノサイトが約1カ月かけてゆっくりと死骸になって積み重なった構造で，約2週間で体の表面から垢として毎日々層がむけ落ちていきます。ですから表皮から角層までだいたい1.5カ月ぐらいの非常にゆっくりしたturnoverをしています。ところが少しでも皮膚が刺激を受けると，この過程が短くなり，ひどい皮膚炎では数日となりますから，機能のいいかげんな角層ができてきます。

そして炎症ということから重要な点は，ふつうは自分のものではないとして攻撃の対象になる組織はわれわれの体の中にないのですが，角層だけ

は体の外側につくられ捨てられている組織ですから，異物として認識されます。これはわれわれにとっては，ある意味では外敵に対し速やかに炎症反応を起こすために非常に大切な働きでもあるわけです。角層が傷つくことは炎症の一番最初の引き金を引きまします。

角層の機能

角層は厚さ10~20 μm のポリエチレンのラップぐらいの薄い膜状構造物です。一番メインの働きは水の喪失を防ぐことです。体の中に70%の水がないと，われわれは生命活動を行えませんので，そのためのバリア膜です。逆にいうと水もほとんど通さないから，ウイルスであろうと大きな分子であろうと角層に傷がない限り体の中へ入らないわけです²⁾。

本当の角層の姿は非常に緊密な組織で，凍結切片で見ると板のような平らな角層細胞がだいたい14~15層積み重なって，がっちりとお互いが結び合っています(図1)。この無構造な角層細胞一つ一つの蛋白の固まりの間をセラミドに富み，ラメラ構造をした脂質が満たしています。ですから体内の水分がここを通り抜けてくるなどということはなかなかできないし，われわれの体の外からもだいたい分子量500以上のものは通過できません。ただし炎症のあるようなところで，にわかにつくられた角層は，バリアの機能が悪いため外用剤を塗っても，よく吸収されて効くわけです。治ってしまった皮膚に塗ってもあまり入ってゆきません。

角層細胞の間のラメラ構造をした脂質は表皮の一番上層の顆粒細胞の層板顆粒の内容物が放出さ

* 東北大学大学院 医学系研究科 内科病態学 皮膚科学分野

図1 凍結切片に10%苛性カリ水溶液を滴下し、
膨潤した角層の組織像

れ、この角層細胞の間を全部満たしたものです。

この角層を生きたままで機能がどうであるかということ調べるために使われる方法は皮膚の表面から表皮を介して角層をわずかに通り抜けてくる水蒸気の量を計る方法です。

気温 20°C ぐらいで汗をかかない状態で表皮、角層を介して抜けてくる水の量を計ると、正常な皮膚ではほんのわずかです。こうして、角層のバリア機能、ものを通さない機能がはかれます。これを経表皮水分喪失 transepidermal water loss (TEWL) と呼んでいます。

粘着性のセロファンテープをはりつけ、はがすことによるストリッピングを20回ほどしながら皮膚の表面から角層を取り除いていくと、TEWLは次第に上昇し、最終的に角層がすべて除去されると水面からと同じ水の蒸散の状態になります。たとえばアトピー性皮膚炎などの病変部の皮膚は一見すると厚くカサカサしていますが、実はここから水がたくさん抜け出ています。正常皮膚のように見える非病変部からも水がごくわずかに通り抜けてきます。このように正常のゆっくりした角化の状態にくらべ、炎症のある皮膚でのように1週間、10日というような形で短期間にいいかげんな機能しかもたない角層がつくられると、もちろんバリアの機能も悪いことは当然です。

もう一つの角層の大切な働きとして、しなやかでなめらかな皮膚を保つことが挙げられます。だ

れでも梅雨時には角層の中に水が十分蓄えられて非常にやわらかな皮膚です。それが冬になると皮膚がカサカサになります。お年を取られるとさらに角層の水がなくなって冬はカサカサになって、しかもひび割れして、かゆくもなります。老人性掻痒症といいます。

角層は水がないと固くなるということは試験管内の測定ではわかっていましたけれど、皮膚に電極を当てて一瞬にして水分量を計る方法を、いまから20年前に私たちは開発しました。それは高周波の伝導度、あるいは電気容量、要するにインピーダンスをはかる方法です。電極を当てると一瞬にして角層の表面の水分含有量がわかります。

この器械でストリッピングをしながら皮膚の表面から中に入りつつ調べると、たった10 μm という薄い角層内に、湿った表皮と接する部分から乾いた表層までの水分の濃度勾配がみつかります。当然、皮膚炎のある皮膚で急造された機能的に劣る角層は水を保つことができないために白っぽく見えます。頭のフケも白っぽく見えますが、同じ水を保てない角層です。ですから病的な皮膚ではバリア機能と水分の保持機能は、ある程度関連した関係があります。

実際には角層にある水溶性の低分子のアミノ酸含有量(天然保湿因子)は臨床的な皮膚の乾燥の度合いとかなり比例します。そういうものが溶け出さないように、またそれ自身も水を保つように細胞間を充たしている、もちろんバリアに重要な角層の細胞間脂質も、角層の水分保持に大きな意味をもちます。ですから角層はちょうど風船のようにわれわれの体の中の水が失われるのをつなぎとめて皮膚の表面に水分を保持してやわらかさを、一方バリアとしてものを通さないという働きをしています。今までのことを実は3カ月前に私は中公新書で「皮膚の医学」という本に書きました²⁾。もし興味がおりでしたら角層の機能のことをやさしく書いたつもりですので、お読みいただけたらと思います。

角層が起こす炎症による皮膚疾患

さてこの炎症学会での今日のメインの話は、角

層自身がわれわれの組織液の補体に接すると、すぐにそれを活性化して炎症反応を起こすという話をさせていただきます。

爪も角層です。このごろは非常にきつい靴をはく方では足の親指の爪がつよく彎曲して陥入爪(ingrown nail)を生じ、炎症を起こして来ます。このように角層が皮膚組織に入ると非常に激しい炎症を起こします。あるいは、まれな疾患で穿掘性毛嚢炎(dissecting cellulitis)という慢性膿皮症では、実際には細菌感染はあまり関係なくて頭の皮膚に毛が刺さることが原因で非常に激しい炎症を起こします。おしりの周りの毛が刺さって起きる毛嚢瘻(pilonidal cyst)や毛が曲がっている人、とくに黒人の男性がヒゲを剃刀でそると、毛が刺さってよくあごの下に肉芽腫が出てきます。こういうふうに毛が刺さることによって鬚髯部偽毛嚢炎(pseudofolliculitis of beard)という炎症が起きます。

脇の下の化膿性汗腺炎(hidroadenitis suppurativa)はアポクリン腺の炎症といいますが、実際にはアポクリン腺が開口する毛穴の中に角層が詰まって破裂する状態が起きます。そうすると非常に激しい炎症が起きます。

たぶん皆さんも多かれ少なかれ必ずかかったことがある、いわゆるニキビ、座瘡では、毛穴の中に角層が詰まって、それが外へ出ないで破裂するために炎症を起こします。これは皮脂がたくさん出る年頃になると、だれにも起きます。

ステロイドを座瘡の治療に使うと、はじめは確かに炎症を抑えるのですが、実はステロイドは角層をますます毛穴の中に残りやすくして、結局ひどい、お互いがトンネルをつくり交通するようなステロイド座瘡も起こしえます。(図2)

角層の起炎作用

角層片を実験的に生体の皮膚の中に入れたと、24時間でこの周りに好中球がいっぱい集まってきたり角層を壊してゆこうとします。私たちの体でつくられる組織で、こういうことを起こすものは他にはありません。つまりわれわれの皮膚の表面には薄い異物が覆っていると考えていただいたら良

図2 ステロイド座瘡の臨床像

いかと思います。

私たちの教室の照井正講師と大学院生の小沢麻紀さんがやった実験では、ふつうの角層、あるいは爪、毛などを何も処理しない正常血清と混ぜると、そこに強い白血球遊走活性が出てきます。実際には補体の活性化の結果そこに生じてきたC5aアナフィラトキシンが白血球を引き寄せるわけです³⁾。この補体の活性化は試験管内で、角層をEGTAでキレートしカルシウムのないマグネシウムイオンだけある血清と、あるいは無処理の血清と混ぜて調べてみますと、どちらでも起こります(図3)。そして alternative pathway 活性化の場合にはファクターBがBbに変換します。

in vitro の状態で角層片を、カルシウムをキレートしマグネシウムイオンだけ存在する血清と混ぜても、ふつうの血清と混ぜても、同じようにBbができますし、C5aアナフィラトキシンも同じようにつくられます。ということで、角層は異物と同じように、補体の alternative pathway を活性化します。われわれの皮膚の表面には異物がある、というふうに考えられます⁴⁾。

皮膚からはがした角層に血清をかけて、それを洗って、そこに白血球をふりかけると白血球は角層に接着します。白血球のMac-1、つまりCD11b、それからCD18が角層上の補体のC3biにくっつくためです⁵⁾。Mac-1に対するそれぞれの抗体で処理すると、白血球はくっつかなくなります。つまり白血球はこういう血清処理し、オプソナイズした角層の上に補体を介して接着するようになります。角層をモルモットの皮内に埋め込んだ実験

図3 角層と血清との反応による白血球走化活性の産生

角層片とカルシウムをキレートしマグネシウムのみ存在する血清(CaCS)とを反応させると生じる白血球走化活性は、何の処理もしない正常血清(NTS)と反応させた場合とほとんど変わらない。FMLPは走化活性をもつ陽性対照であり、リン酸緩衝生理食塩水(PBS)、血清だけ、角層(SC)だけではほとんど活性はない。(文献⁹⁾より引用)

図4 乾癬の皮疹の臨床像

図5 乾癬病変部の病理組織像

表皮突起の延長と厚い角層内には好中球の遊走した残骸である Munro 微細膿瘍を認めるほか、真皮の血管周囲には、リンパ球の浸潤を見る。

で、4日目では、白血球もありますが、その周りにはマクロファージ、あるいは巨細胞が出現し、いかにも異物反応の様相を呈します。毛でも爪でも同じことが起きます。先ほどの小沢、照井たちの実験で、白血球と血清処理しオプソナイズした角層と結び合わせておいて、単球に対する走化活性がどうか調べると、接着した好中球がある程度単球を引っばる走化性因子を出します³⁾。

こういうことで、ひとたび正常の角層でも私たちの体の中に入れば激しい炎症を起こします。

角層下に無菌性膿疱をつくる皮膚疾患群

この角層を中心とした炎症の起きる病気で乾癬があります。白人ではだいたい50人に1人くらい、日本人ではそれよりも1けた少ないぐらいの病気で、中年からはじまります。このような赤い斑の上に角層の鱗屑がいっぱいいたまった変化が出てきます(図4)。

この病気で表皮が非常に増殖してきますので、かつては表皮の異常な増殖と角化の異常の病気というふうに理解されてきました。しかしこの病気にシクロスポリンが特効的に効く、しかもシクロスポリンは表皮の増殖を抑えないような濃度でも効くとか、あるいは実際にはT細胞に対するモノクローナル抗体、抗CD3あるいは抗CD4モノクローナル抗体で治療すると、投与されている間は、この病変が治ってしまうということで、T細胞を介する疾患であることがわかりました⁶⁾。

ごらんになるとおわかりのように、真皮にはCD4 T細胞を中心とした浸潤が、角層の中にはこのような白血球の死骸が見られます。Munroの微細膿瘍といいます(図5)。

炎症が激しくなると肉眼的にも膿疱が見えます。膿疱性乾癬です。これで亡くなる方もあります。こういうときには角層の下には海綿状の膿疱が形成され、たくさんの白血球の集積があります(図6)。

ですから乾癬は基本的には炎症性の疾患であって、しかもTリンパ球を中心として起きてくる病気ですが、ユニークなことは、角層の下にこのような膿瘍をつくりやすいということです。

図6 膿疱性乾癬の組織像
角層下に白血球を多数いれたKogoj海綿状膿疱形成をみる。

図7 掌蹠膿疱症の組織像
角層下の単房性の膿疱形成。角層に張り付くように白血球の集積がみられる。

あるいは角層下膿疱症という類症があります。これなどは乾癬のような病変はないけれども、膿疱だけが出てきます。いわゆる子供の黄色ブドウ球菌による膿疱疹(トビヒ)にそっくりです。

さらに乾癬の類症といえるようなものでは、掌蹠膿疱症(pustulosis palmaris et plantaris)という病気があります。手のひら、足の裏に慢性の膿疱、実際には菌がない無菌性の膿疱ができます。そして半数以上の人では扁桃などの慢性の感染病巣を治療すると治ってしまいます。ですから、それが引金を引いてこういう反応を起こしていると

思われます。この組織像も膿疱が角層下にあつて、白血球は角層に接着し、それをかき落としているように、あるいははげた角層片のまわりにロゼットをつくっています(図7)。こういう人で急に扁桃が痛くなって、上気道感染があつたりすると、全身に関節痛が出たり、多数の膿疱が出てきたりもします。

一般的な湿疹性病変、たとえばアレルギー性接触皮膚炎でも激しく起きると膿疱ができることがあります。ですから別に乾癬やその類症だけで白血球があのように集まるわけではなくて、正常の人でもこういう膿疱をつくることはあります。特に金属の接触皮膚炎ではそういう傾向がみられます。

白血球が角層下に集まってくるような病気でドイツの von den Driesch が白血球の細胞膜に何のレセプターが発現しているかを調べたところ、CD 18 と CD 11 b, 先ほどいいました白血球が血清処理した角層にくっついたと同じようなレセプター Mac-1 がほとんどのものに見つかる、ということを確認しています⁷⁾。

乾癬病変の炎症の発症機序

乾癬の炎症のある病変部から、凍結切片をつかって白血球をふりかけてみます。そうすると白血球が張りつく部分があります(図8)。ふつうの皮膚の角層にはくっつかないのです。白血球がくっつくのは全部病変部の C3 の沈着した角層のところです。しかもくっついた白血球は、NBT を一緒に与えると、それを貪食し活性酸素を出し、酸化し黒色の formazan の結晶が細胞質にみられます。つまり乾癬の病変部には白血球の粘着性をまし、それを活性化する物質があります⁸⁾。

先ほど京極先生がご紹介くださいましたように、今から二十数年前にこういう現象を起こすため、何か乾癬の鱗屑の中に特別な物質があるのではないかということで鱗屑をたくさん集めて、すりつぶして、当時は市販のものがないので、自分でボイデンチェンバーをつくり白血球走化活性を調べました。ボイデンチェンバーの下室に鱗屑の抽出液を入れ、上室に白血球を入れ、そして

図8 乾癬病変部皮膚の角層に対する白血球の付着反応

凍結切片に白血球懸濁液をかけると、白血球はその角層に接着し、加えた NBT を貪食し、活性酸素産生により黒い formazan を形成する(a)。対照で NBT 液のみ反応させても、ほとんど角層に変化はない(b)。このような角層には C3 の沈着が認められる(c)。(文献⁸⁾より引用)

3 μ 小孔をもつミリポアフィルターを介して引っぱられる白血球の数を数えてみました。

結果として分子量だいたい 1 万前後の分画に高い走化活性が見つかり psoriatic leukotactic factor (PLF) と名づけました。

これをモルモットの皮膚に注射すると、血液の中のエバンスブルーがその部分に漏れてくる(図9)。つまり白血球を引っばる力のほかに、血管を拡張し透過性を増す働きがあります。当時は補体の C5 a アナフィラトキシンが知られていたので、乾癬の鱗屑の中には C5 a があるだろう

図 9 Psoriatic leukotactic factor を含む乾癬の鱗屑の皮内注射部位。

血管内のエバンズ・ブルーが血管壁透過性の亢進により、数分後から漏出してくる

と考え、実際に抗アナフィラトキシン血清を使って確かめることもできました。この病変部角層の中に含まれる補体成分の中には、classical pathwayで出るC4の切れ端に比べ、より多量のalternative pathway活性化によるBbが必ず見つかります。ということで、その主体は角層と血清との反応が補体の傍経路を活性化し、白血球走化性活性をつくり出しているのだらうと考えました。

このpsoriatic leukotactic factorと、これに対する抗血清、抗アイタイアナフィラトキシン血清、それからPLF自身で沈降反応をさせますと、アナフィラトキシン以外の物質もたくさん存在することがわかりましたが、それらの本態が何であるかずっと不明でした。

抗C5aアナフィラトキシン血清はザイモザンで活性化した血清では、その活性をほとんど抑えてしまうのに、乾癬の角層の中の白血球遊走活性の全部は抑えません。乾癬、あるいは掌蹠膿疱症などのいろんな膿疱性疾患の鱗屑抽出液の同じ分画の活性をかなり抑えますが、少なくともそれ以外のペプチドの存在が確認されました(図10)¹⁰⁾。これが何かわからなかったのですが、ドイツの研究者たちが、anionic neutrophil activating peptide, ANAPという名前でも報告しました¹¹⁾。その時期にはじめてケモカインの存在がわかってきて、結局これはIL-8であるということが同定されました。つまり乾癬の鱗屑の中にはIL-8、実際

図 10 抗C5a血清による角層下膿疱を形成する疾患の病変部の鱗屑抽出液のPLFを含む分画の白血球走化活性抑制効果の比較。PVは尋常性乾癬、PPは膿疱性乾癬、PPPは掌蹠膿疱症、SPDは角層下膿疱症、EPFは好酸球性膿疱性毛嚢炎、ZASはzaymosanで補体を活性化した正常血清の略である。(文献¹⁰⁾より引用)

にはGro- α やその他のサイトカインも存在しますし、C5aアナフィラトキシンも存在します⁶⁾。IL-8は乾癬で確かに表皮内にも非常に大量もつくられますが、ほかの炎症でも出てきます。たとえば先ほどのストリッピングをして引っかいた皮膚でも表皮細胞はIL-8をつくりだします。非特異的な刺激、乾燥あるいは洗剤のsodium lauryl sulfateの刺激でもケラチノサイトはIL-8をつくるし、そのほか血管内皮細胞、あるいは線維芽細胞もIL-8をつくります。ということで、いろんな慢性的炎症で、ましてや乾癬の病変で皮膚の構成成分はIL-8をつくります。

乾癬の鱗屑の中の白血球遊走活性と、これらの成分との関係を調べてみました¹²⁾。IL-8は鱗屑の中に必ず見つかります。一方補体のC5aアナフィラトキシンは非常にばらつきがあり、見つからない例もあります。白血球走化活性と走化因子との関係では、C5aとの間には有意差が認められました。IL-8と補体成分の間にも関係が見つかるかと思ったのですが、見つかりませんでした(図

図 11 乾癬ならびに類症の病変部鱗屑抽出液の白血球走化活性と IL-8 と C5a の含有量との相関。○は正常角層，●は尋常性乾癬，■は膿疱性乾癬，□は紅皮症性乾癬，▲は掌蹼膿疱症，△は角層下膿疱症。(文献¹¹⁾より引用)

11). ノルウェーの研究者たちも、ザイモザンなど同じ重量のもので血清を活性化するよりも乾癬の鱗屑ではずっと大量の C5a があるという論文を 1992 年に発表しています¹³⁾。ですから C5a の存在は非常にユニークです。乾癬の病変部で、C3 の存在を調べると、やはりこの部分に C3 がいっぱい沈着しているのがわかります(図 8 c)。

その元地は何か。乾癬の病変部では全体に白血球の遊走があるかという、そんなことはないのです。むしろ多くの部分では慢性の皮膚炎の像からなり、表皮が増殖してリンパ球が浸潤するという像をとっています。教科書的な乾癬の病理組織というのは全般的には見つかりません。むしろ慢性の炎症のところどころに白血球の遊走のある部分があります(図 12)。ですから部分ぶんで非常に滲出反応があるけれども、基本はやはり T リンパ球を中心とする慢性皮膚炎であって IL-8 はその発症にかかわり、そこに C5a ができる状況が起きると白血球の反応が起きる病気で、激しく白血球の反応が起きると肉眼的にも見えるような膿疱性乾癬となります。

実際には先ほどのシクロスポリンその他の免疫

抑制剤の効果から、乾癬に関する免疫の背景が非常にはっきりし、いろいろなサイトカインと表皮のケラチノサイトとの間でのインターアクションがあって、そして乾癬特有のあの変化が出てくるということがわかりました¹⁴⁾。SCID マウスに、乾癬の患者さんの正常皮膚を移植して、そこに乾癬の患者さんのリンパ球をスーパー抗原で刺激して注射すると、実験的に乾癬様の病変をつくれる。ところが、正常人の皮膚を SCID マウスに植えて、正常人のリンパ球で刺激しても、せいぜい慢性の皮膚炎しかできないという実験結果を、アメリカの Nickoloff たちが発表しました¹⁵⁾。

ですから、乾癬の患者さんたちではリンパ球がもちろん異常であり、それと反応しうる皮膚の元地というものがある。その両者のインターアクションがあって、特有の炎症が非常に強く起き、IL-8 などがつくられて、T 細胞が表皮内に侵入し、さらにその反応が非常に強いと、表皮の上のほうの角層を覆っている部分まで壊されて、今度は補体の活性化が起き、白血球の遊走がはじまり膿疱が出てくる、というふうに考えています(図 12)。

図 12 乾癬病変部における炎症発現機序. (International Dermatology News Vol 27, No 5, p2 より引用)

炎症を起こしうるサイトカインは、実際には表皮のケラチノサイトがいろいろつくるわけですが、補体系の中心をなすC3もケラチノサイトが産生します。これは私たちの教室の照井講師のデータです。ケラチノサイトを培養すると、C3はある程度 constitutively にも少しずつケラチノサイトからつくられます。しかし $\text{TNF}\alpha$ 、あるいは γ -インターフェロンなどの存在下でのケラチノサイトは大量のC3をつくるようになります(図13)⁹⁾。ですからTリンパ球が集まってきて、表皮が慢性的炎症を起こした場合、これらのサイトカインが表皮細胞を刺激して、補体のC3をたくさんつくって、角層が露出すればすぐに補体の活性化が非常に起こりやすくなるという状況をつくっています。

乾癬の発症機序はまだ最終的に決着がついていません。ではTリンパ球を刺激する抗原となるものは一体何かということもわかっていません。

乾癬の患者がよくのどが痛くなった後にたくさんの皮疹を出すようなことから、 β 溶血性連鎖球菌の抗原が何かしているのではないかとということで、いろいろ調べられ、そういう菌由来の抗原物質とケラチンとの間に交差性が見つかり、それが何か自己免疫的反応を起こすのではないかと

図 13 培養ケラチノサイトからのC3産生に対する種々のサイトカインの影響

High Caは培養液のカルシウム濃度を1.2 mMにして細胞の分化促進を図った状態、low Caはカルシウム濃度を0.15 mMに低くし、細胞の増殖を図った状態でのC3産生量を示す。

スペキュレーションをしている人もいます¹⁶⁾。はたしてどういうものかは最終的にはまだわかっていません。私たちもこの菌のスーパー抗原に対する特異的な anergy を患者末梢血リンパ球に認めています¹⁷⁾。

図 14 *Microsporum canis* による体部白癬
(文献²⁾より引用)

乾癬は皮膚の病気だけではなくて、関節も侵される病気です。ですから単に皮膚の成分だけではなくて、リウマチのような関節炎も起こすため、関節由来の物質も抗原に十分になりうるものです。

表在性真菌症にみられる炎症

さて、ここにお示ししたのは乾癬ではなくて、組織学的にそっくりですけれども、いわゆる昔でいうたむし、白癬です(図 14)。角層にかびが生える、つまり白癬菌が繁殖すると、炎症を引き起こして、このような環状になって菌がそこから周辺に逃げると、炎症がまた追いかける、というかたちで輪になって広がります。臨床的にも、ときに膿疱性乾癬に似た病変をつくります。

この場合は白癬菌が角層の中にいまして、ここへ向かって白血球が遊走します。当然、白癬菌が出す成分がケラチノサイトを刺激して、IL-8 なども出しますし、そういうことでTリンパ球は表皮内に入り、さらに菌体成分も補体を alternative pathway を介して活性化しますし、角層自体もそれを活性化するため、乾癬様の病変をとります¹⁸⁾。こういう変化はいずれも角層を侵す表在性真菌症で見られます。白癬以外には皮膚カンジダ症でも見られます。*Candida albicans* の人為的な接種で、48 時間すると必ず角層下の膿疱がつけられます。一般に *Candida* はおむつ皮膚炎とか、皮膚と皮膚が合わる湿った間擦部位でふえて、このような膿疱、さらには鱗屑形成というように炎

図 15 脂漏性皮膚炎の頭部、いわゆるフケ症のひどい状態

症を起こしてきます。

要するに、これらの真菌は角層内で繁殖すると補体の alternative pathway を活性化し、激しい炎症を生じ、その結果、今度は表皮が増殖をして菌のいる角層がむけ落ちる。先ほどいいましたように表皮細胞はちょっとした刺激で $TGF\alpha$ をつくり出し、その $TGF\alpha$ が表皮の増殖を刺激して、非常にスピーディーに角化して、いいかげんな機能しかもたない角層をつくります。それが乾燥してぼろぼろと皮膚の表面から鱗屑というかたちでむけ落ちるので、この菌も一緒に生体から捨てられてしまいます¹⁹⁾。こういうところにステロイド外用剤を塗って炎症を抑えると絶対に治らない白癬や *Candida* 症をつくることになります。こういうかびでもう一つ、角層の中には入らなくても、やはり乾癬様の病変をつくるものがあります。それは *Pityrosporum* というかびです。これは先生方全員が皮膚に常在菌でもっておられます。皮膚の毛穴から皮脂が出るような年齢になると、脂を好むかびである *Pityrosporum* が、頭あるいは顔、わきの下、股などにふえてきます。このかびは皮膚の脂ぎったところにたくさんいて、その菌体成分が頭あるいは顔の皮膚から吸収されます。吸収されるというのは、毛穴の内側の角層は良いバリア機能をもっていません。ですから毛穴からはタンパク成分でも少しは入るのです。卵に過敏な人に卵を塗ると、毛穴のところから蕁麻疹ができてくることを観察することができますし、毛穴からは短時間にして物質が吸収されます。そういうこ

図 16 いわゆるフケ症と正常人の頭の角層における C5a アナフィラトキシンの含有量の比較。(文献²¹⁾より引用)

とで顔や頭の皮膚は非常に吸収がいいので、菌体成分の刺激で、まさに乾癬と同じような鱗屑ができます。だれでも大人では、たとえば 10 日間ぐらいを頭を洗わないと、フケだらけの頭になります(図 15)。それを私たちは脂漏性皮膚炎と呼んでいました。顔面、あるいは頭にできます。

こういうフケを顕微鏡で見ると、角層の中に白血球がいっぱいあるのがわかります。つまり私たちはフケ、フケとよんでいます。実はフケは炎症性の白血球が集まった角層による鱗屑です。組織的にはこの脂漏性皮膚炎は乾癬と非常に似た白血球の遊走が見られる病気であるということを、今から約 30 年前に Pinkus らが報告しています²⁰⁾。そういうことで、角層を中心とした真菌症では、まさに乾癬と同じような病変の病理組織が見られます。

これは資生堂の研究者たちと今から 10 年ほど前に報告したものです²¹⁾。正常人の頭のフケの中にも白血球遊走活性があつて C5a が認められます。フケ症だという人たちにはそれがもっと見つかるというものです(図 16)。

結局は白癬、*Candida*、それからこのような *Pityrosporum* による脂漏性皮膚炎は、いずれもが乾癬様というような像をとる疾患です。

まとめ

今までに申しましたように、実は角層は私たちの皮膚を覆っていながら、からだの外側につくられ捨てられる異物です。だれもが抗角層抗体という抗体をもっています。ただしこの抗体はあまり病理性的な変化を起こす働きはありません。

そして角層は私たちの血清と接するとすぐ補体を活性化して、激しい炎症を起こします。ですから外傷とか真菌の感染など角層を中心にして生体の環境が乱れるようなことがあると、すぐに炎症が起きて、それが表皮細胞を刺激し、その増殖と角化過程の促進化をはじめます。そういう角層は鱗屑としてむけ落ちていって、生体環境を乱すものを追い払う。ただし、乾癬のように自己免疫疾患で、そこには何も微生物がいなくても角層下膿疱のできるような病気の場合には、結局この過程がうまく働かない。というか、どうしてもないわけです。一般的にはわれわれにとって非常に重要な角層はバリアとしての働きをもっていますが、私たちが見る慢性の病気のなかには角層を中心としたこういう炎症が起こりつづけます。昔は「らい病」としてこういう人たちは差別を受けたり、社会生活も送れなかったりといういろんなつらさを味わうことにもなりました。

いままでのことを簡単にまとめますと、表皮のケラチノサイトは炎症性刺激を受けると IL-8 を出します。これが非常にたくさんできることによって炎症により角層が組織液に露出すれば、その角層を中心として補体の活性化が起きます。

今日は申しませんでした。もちろんこういう炎症細胞は当然アラキドン酸由来の chemotactic factor も出します。ですから患者さんの鱗屑のな

かにはたくさんのこういう起炎物質があります。実際には表皮細胞も脂質由来の起炎物質をつくるということもいわれていますが、メインは炎症細胞由来のものと思われます。それから白血球を含め炎症細胞自体も、IL-8 などを出しますから、ますます炎症が激しくなって角層下に膿疱がつられていきます。

以上が角層を中心とする炎症のお話です。何も環境条件を乱されなければ私たちの表皮細胞はゆっくりと角化し1カ月ぐらいで死骸の角層細胞になって、それがさらに2週間して毎日まいにち1枚ずつ皮膚の表面から垢としてむけ落ち、非常に平和な状態を保つことができるけれども、もしひとたび、ちょっとでも爪を立ててひっかくだけでも非常に激しい炎症が起きます。ですから、かゆいといってひっかくことは、われわれにとって非常によくないことです。そのようなことで、角層は私たちにとって非常に大切なバリアであり、しかも人間は他人を美的な意味でも評価しますので、その点でも角層は水分を保ってわれわれの皮膚を美しく見せるという働きもしています。

どうぞご静聴ありがとうございます。(拍手)

(本稿は第20回日本炎症学会[平成11年7月15・16日]の会長講演を補足・修正したものである)

文 献

- 1) Tagami H, Parrish JA, Ozawa T : SKIN. Interface of a living system. Perspective for skin care system in the future. Elsevier, Amsterdam, 1998.
- 2) 田上八朗 : 「皮膚の医学. 肌あれからアトピー性皮膚炎まで」. 中公新書 1467, 中央公論新社, 1999.
- 3) Ozawa, Terui T, Tanita M, Kato T, Tagami H : Release of monocyte chemoattractants by polymorphonuclear leukocytes stimulated by their adhesion to stratum corneum opsonized via complement activation, measured with a human acute monocytic leukemia cell line, THP-1. *Exp Dermatol* 7 : 151-156, 1998.
- 4) Terui T, Kato T, Tagami H : Stratum corneum activation of complement through the antibody-independent alternative pathway. *J Invest Dermatol* 92 : 593-597, 1989.
- 5) Terui T, Zhen Y-X, Kato T, Tagami H : Mechanism of human polymorphonuclear leukocyte adhesion to serum-treated corneocytes. *J Invest Dermatol* 104 : 297-301, 1995.
- 6) Tagami H, Aiba S : Psoriasis. (ed. Bos JD), *Skin Immune System (SIS). Cutaneous Immunology and Clinical Immunodermatology*. Second Ed, CRC Press, Boca Raton, 1997, p523-530.
- 7) von den Driesch P : Epidermotropic neutrophilic granulocytes express MAC-1 (CD 11 b/CD 18) rather than LFA-1 (CD 11 a/CD 18). *Arch Dermatol Res* 285 : 444-446, 1993.
- 8) Tagami H, Iwatsuki K, Takematsu H : Psoriasis and leukocyte chemotaxis. *J Invest Dermatol* 88 : 182s-23s, 1987.
- 9) Terui T, Ishii K, Ozawa M, Tabata N, Kato T, Tagami H : C3 production of cultured human epidermal keratinocytes is enhanced by INF γ and TNF α through different pathways. *J Invest Dermatol* 108 : 62-67, 1997.
- 10) Takematsu H, Terui T, Ohkohchi K, Tagami H, Suzuki R, Kumagai K : Presence of chemotactic peptides other than C5a anaphylatoxin in scales of psoriasis and sterile pustular dermatoses. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 66 : 93-97, 1986.
- 11) Schröder JM, Christophers E : Identification of C5a des arg and an anionic neutrophil-activating peptide (ANAP). *J Invest Dermatol* 139 : 53-58, 1986.
- 12) Takematsu H, Tagami H : Quantification of chemotactic peptides (C5a anaphylatoxin and IL-8) in psoriatic lesional skin. *Arch Dermatol* 129 : 74-80, 1993.
- 13) Bergh K, Iversen OJ, Lysvand H : Surprisingly high levels of anaphylatoxin C5a des Arg are extractable from psoriatic scales. *Arch Dermatol Res* 285 : 131-134, 1993.
- 14) Tagami H, Aiba S : Overview of Immunology. (eds. Roenigk HH Jr, Maibach HI), *Psoriasis*. 3rd Ed. Revised and Expanded, Marcel Dekker, New York, 1998, p191-208.
- 15) Nickoloff BJ, Kunkel SL, Burdick M, Strieter RM : Severe combined immunodeficiency mouse and human psoriatic skin chimeras. Validation of a new animal model. *Am J Pathol* 146 : 580-588, 1995.
- 16) Tagami H : Triggering factor. *Clinics in Dermatol* 15 : 677-685, 1997.
- 17) Horiuchi N, Aiba S, Ozawa H, Sugawara S, Rikishi H, Kumagai K, Tagami H : Peripheral blood lymphocytes from psoriatic patients are hyporesponsive to β -streptococcal superantigens. *Br J Dermatol* 138 : 229-235, 1998.
- 18) Tagami H, Kudoh K, Takematsu H : Inflammation and immunity in dermatophytosis. *Dermatologica* 179 : 1s-8s, 1989.
- 19) Tagami H, Kudoh K, Tanaka M, Aoyama H, Saijo S : Biodefense against cutaneous candidiasis. (eds. Suzuki S, Suzuki M), *Fungal cells in biodefense mechanism*. Saikon Publishin Co, Tokyo, 1997, p89-95.
- 20) Mehregan AM, Hashimoto K : *Pinkus' Guide to Dermtohistopathology*. Fifth Ed, Appleton & Lange, Norwalk, 1991.
- 21) Kikuchi T, Horii I, Sakamoto T, Nakayama Y, Tagami H : Demonstration of neutrophil chemotactic anaphylatoxins in human dandruff. *Arch Dermatol Res* 281 : 482-486, 1989.