

総 説

アトピー性皮膚炎と真菌アレルギー

照井 正¹ 牧野 好夫² 岡田 美喜子¹
橋本 彰¹ 田上 八朗¹

¹東北大学大学院医学系研究科内科病態学講座皮膚科分野

²仙台市

要 旨

アトピー性皮膚炎の発症には様々な要因が絡んでいる。たとえば、非アレルギー要因としてバリアー機能の他、心理的要因や接触皮膚炎、物理的外力による刺激因子などがある。また、本稿で説明をしたようにアレルギー要因を考えた場合も、それぞれの患者が関わるアレルギータイプに差があり、また、悪化因子としてのアレルゲンの種類やその数も患者間で著明な差異がある。空中浮遊抗原のダニが重要なアレルゲンのひとつであるが、細菌の他、ここで述べたように皮膚に常在する真菌がADの修飾因子として働いている可能性を示した。さらに、アレルゲンの進入経路の違いにより、アレルギーの反応様式に差異があることを示した。ADのpathogenesisや発症や悪化の予防を考える上で重要であると考えた。

Key words: アトピー性皮膚炎 (atopic dermatitis), 真菌アレルギー (fungal allergy), カンジダ (*Candida*), マラセチア (*Malassezia*), 白癬 (*Trichophyton*)

はじめに

真菌が関係する皮膚疾患は大きく二つのグループに分けられる。1) 真菌が感染源となり、病原性を発揮することにより発症する皮膚真菌症と、2) すでに存在する皮膚疾患に真菌が修飾因子として働く場合である。二つの目のグループに入る代表的皮膚疾患としてアトピー性皮膚炎(AD)や脂漏性皮膚炎、乾癬が上げられる。今回の話題の中心は、真菌アレルギーの関与と抗真菌剤の有効性が報告されているADである。

アトピー性皮膚炎について

1) アトピー性皮膚炎(AD)の診断

喘息や鼻炎を含めたアトピー性疾患の診断条件として、1) 患者血清中に原因となるアレルゲンに対するレアギン(IgE)が存在し、2) このアレルゲンの投与で症状を惹起できることが上げられる¹⁾。ADは1935年HillsとSulzberger²⁾によって命名された皮膚疾患で、アトピー性疾患(喘息、枯草熱)を高率に合併し、軽快と悪化を繰り返す湿疹病変を示すと報告された。しかし、ADでは皮膚テストが高率に陽性を示すが、陽性となる抗原を投与しても悪化する例が少ないことが分かってきた³⁾。このように、皮膚反応を起こす原因アレルゲンを投与しても皮膚炎が再現されないため、アトピー性皮膚炎はア

トピー疾患でないとの反論があった⁴⁾。以後、この点は解決されないまま今日にいたっているといつてよい。

日本皮膚科学会の示したADの診断基準⁵⁾の要点は、1) 増悪・寛解を繰り返し、2) かゆみのある湿疹を主病変とする疾患であり、3) 患者の多くはアトピー素因を持つことであり、4) 他の鑑別すべき疾患を除外することにある。また、年齢により皮疹の好発部位が異なるので特徴的な皮疹の分布を考慮して診断している。Cocaの提案したアトピー疾患の診断条件では、アレルゲンによる皮疹の再現性について触れられているが、日本皮膚科学会で提案したAD診断基準では言及されていない。このような基準は簡便で、一般診療に役に立つ一方で、病因論的には異なる機序で生ずる疾患をADとして一纏めにしている可能性が否めないため、この診断基準のもとに集められた臨床研究データを解析する時には注意を払う必要がある。

2) ADのheterogeneity

ADの発症に関係するT helper (Th) 細胞として、互いに抑制的に働くTh1とTh2の二つが上げられる。Th2細胞はIgEの産生に関与するIL-4と好酸球の増殖と機能に関与するIL-5を産生し、Th1は細胞性免疫や腫瘍免疫に関与するIFN γ を放出する。AD患者の病変部や末梢血中では、Th2細胞がTh1細胞よりも優位であることが多くの研究者によって報告されている^{6,7)}。最近、AD患者のアレルゲン貼布試験部位を急性期と慢性期に分けて経時的に生検した興味深い実験結果が報告されている⁸⁾。その結果、急性期の病変ではTh2細胞が優位を占めるが、慢性期の病変ではTh1が関与していた。

別刷請求先: 照井 正

〒980-8574 仙台市青葉区星陵町1-1

東北大学大学院医学系研究科内科病態学講座
皮膚科分野

このように、皮疹の stage によって関与する Th のタイプが異なることが明らかにされた。

上述したように AD の臨床症状やその経過は患者によって様々であり、その発症期序は単純ではない。AD の発症要因として、アレルギー要因の他にバリアー異常などの非アレルギー要因を考慮する必要があり、個々の症例を調べると、これら二つの要因の関与する割合は患者間でまちまちである。また、アレルギー性要因の強い患者間でも、発症や増悪にかかわるアレルゲンの種類は患者によって異なり、同じ患者でも加齢とともに特異 IgE の種類が変化する。さらに、アレルゲンに対するアレルギー反応の様式も異なることが分かってきた。

これまで、AD の発症に関与するアレルゲン検索法として以下の二つの皮膚テストが行われてきた。第一に、肥満細胞状の IgE がアレルゲンによって架橋されることによって生ずる即時型反応 (immediate reaction, IMR) で、第二は、T 細胞による細胞性免疫を介する遅延型反応 (delayed type hypersensitivity, DTH) である。IMR はアレルゲン曝露後 30 分前後で惹起され、DTH は 24 ~ 48 時間後を peak に引き起こされる反応である。以前から、喘息やアレルギー性鼻炎では、IMR に引き続いてアレルゲン曝露後 6 ~ 12 時間後に生じる反応が観察され、遅発型反応 (late phase reaction, LPR) と呼ばれてきた。この LPR は AD 患者でも観察され、好酸球と Th2 が関与した反応が指摘されている。私たちの研究でも、ダニ特異 IgE をもつ AD 患者で調べてみると、全例でダニのプリックテスト部位に IMR がみられたが、その同じ部位を 8 時間後に観察すると LPR が約半数で認められた⁷⁾。これらの患者の末梢血単核球にダニ抗原を加えて培養し、その上清中のリンフォカインを調べた結果、LPR は好酸球の増殖や機能高進させる IL-5 の産生と相関し、LPR のみられない患者では IL-5 の産生が低下していることが分かった。このように、アレルギー要因の関与が示唆される AD 患者でも、そのアレルギー反応様式は heterogeneous であり、個々の病例毎に検討すべきであり、それぞれのアレルギー反応にあった治療法を選択する時代がまもなくやってくると考えられる。

3) AD と IgE

本症では、皮膚炎の重症度とほぼ並行して血清 IgE 値が上昇し、かつ、多種類に及ぶ傾向にある⁹⁾。とくに、気道アトピーを合併した症例で高値を示すことが報告されている¹⁰⁾。一方で、田中らによれば大阪のアトピー疾患のない小学生 1360 人におけるダニのスコアが 2 以上の陽性率は 30% あると報告している¹¹⁾。さらに、アトピー性疾患の既往のない正常人の血清 IgE 値を調べた報告によると、アトピー疾患の症状を呈さなくても総 IgE 値が高かったり、ダニ特異 IgE が異常値を示す正常人がいることが分かった^{12, 13, 15)}。このように、IgE 検査はあくまで screening 検査であり、その結果は、気道アトピーの有無や臨床経過を十分考慮して判断されるべきである。日常の診療において、すべての症例で責任抗原を決定することは困難であるが、重症例や多剤抵抗性の AD 患者で

はできるかぎりの検索が必要である。

アトピー性皮膚炎と真菌

以前より、AD 患者、とくに重症の AD 患者血清中にカンジダやマラセチアに対する特異 IgE が検出され、一部の症例で抗真菌剤の投与が効果を示すことから、その発症や悪化に真菌アレルギーが関与することが指摘されてきた。以下に、真菌、特にカンジダやマラセチア、白癬と AD の関係について概説する。

1) AD とカンジダ

AD 患者でアレルゲン特異 IgE が異常値を示す例が多いが、患者の年齢によって特異 IgE の種類や皮膚反応が変化することが分かっている。すなわち、小児では牛乳や卵、大豆などの食物抗原に対する特異 IgE が陽性になることが多いが、3 歳前後で低下し (outgrow)、それ以降は年齢を経るにしたがって、家埃中に含まれるダニや真菌に対する陽性例が増してくることが知られている。私たちの教室でも、乳幼児と成人の AD 患者間でカンジダに対する IMR と DTH には違いがあることを報告している。すなわち、ほとんどの乳幼児例では IMR を示さず、DTH のみみられるが⁷⁾、成人型では RAST が高く、皮膚テストでも IMR 陽性者の数が増加し、反対に DTH の陽性率は低下する^{13, 14)}。さらに、成人型 AD のカンジダに対するリンパ球幼若化反応も健常人コントロールと比較して低下していることを報告している¹³⁾。

Tanaka らのデータ¹³⁾を見直してみると、気道アレルギーを合併していない AD 患者 (pure AD) に比較して気道アレルギーを合併した AD 患者で総 IgE 値とダニなどの空中浮遊抗原に対する特異 IgE 値が高い値を示すが、皮膚に接触する、あるいは、感染する機会のある抗原に対する特異 IgE 値はむしろ pure AD で高いことが分かる。さらに、AD を合併しない気道アレルギー患者ではカンジダ特異 IgE が高値を示す症例は少なく、DTH も正常人と同じ程度であり¹³⁾、カンジダに対する異常は AD に特徴的な変化であることが分かった。このように、抗原の進入経路によって反応様式が時間的に質的に異なることが類推され、AD の発症予防に重要な示唆を与えると考える。

2) AD とマラセチア

マラセチアは好脂質性の真菌であり、常在真菌叢のひとつである。ほぼ全身に分布するが、顔面や頸部、被髪頭部、上背部などの脂漏部位に多く分布し、マラセチアの菌数は、皮脂の分泌と平行して年齢とともに変化する。また、マラセチアは皮膚に種々の炎症免疫反応を引き起こすことが知られている¹⁶⁾。マラセチアと AD の関係を調べると、難治な成人型 AD 患者では、本菌が高頻度で分布する顔面や頸部に治療に抵抗する皮膚炎が生じ、特異 IgE 値も高値を呈する。本菌に対する特異 IgE 抗体価は 10 歳以上で上昇し始め、総 IgE 値や AD の重症度と相関するとされる¹⁷⁾。マラセチアの抗原は多様な分子量からなる糖タンパクであり、一部カンジダ抗原と交差性を示すと言われるが¹⁸⁾、AD 患者の病変からマラセチア

の集落数が多く分離され、マラセチアがADの悪化因子として関係していることが示唆されており¹⁹⁾、難治な症例では抗真菌剤の外用や内服を考慮する必要がある。

3) ADと白癬

ADと白癬の関係を調べた報告はみあたらないので、今回、共同演者の牧野の協力を得て、成人のADにおける足白癬感染率とその病型について統計的に観察した。平成元年から平成10年までの10年間、牧野医院を受診したAD患者893例を対照とした。足白癬を発症した例は30例で、総AD患者の3.4%で観察された。成人の足白癬患者との比較を行うことはできなかったが、AD患者における足白癬の罹患率は低い数字であると思われる。また、牧野はADでない足白癬患者を比べて、AD患者の趾間が開大していることをその要因の一つと想定している。また、真菌学的検査の結果は、足白癬患者30例中、18例で*T. rubrum*が、8例で*T. mentagrophytes*が検出された。症例数が十分でないが、足白癬のタイプで真菌の片寄りはみられなかった。

AD患者にみられた足白癬の病型は、指間型が16例、小水疱型は1例で、角質増殖型は認められなかった。また、小水疱を形成せず、軽い鱗屑のみで角質増殖型の範疇に入らない鱗屑型（仮称）と呼ぶべき症例が18例あった。我々の行った足白癬患者の自然歴の調査では、青年期には水疱型足白癬でも、壮年期から老年期にかけて水疱形成は稀になり、鱗屑型になることが多く観察されることが分かった（未発表）。まだ、明らかな証拠はないが、鱗屑型の足白癬を合併したADの免疫学的背景が、壮年から老年期の正常人に共通するのではないかと推察することもできる。

上記研究とは別に、東北大学皮膚科を受診したAD患者41人と足白癬患者17人で血清中のトリコフィチン特異IgEを検索した。その結果、足白癬患者とコントロールの健常人12人でトリコフィチン特異IgEは検出されなかったが、AD患者では足白癬の既往がないにも拘わらず12人で検出された。このように、明らかな感染がなくても、白癬菌が環境抗原の一つとしてAD患者に浸入し、Th2型の反応が成立していると考えられた。AD患者に合併してみられる足白癬は、Th1が関与した水疱型ではなく、Th2が優位のため、Th1機能の相対的な低下が関与すると考えられる鱗屑型が多いことを部分的に説明する所見と考えた。

バリアーの破壊と蛋白抗原の侵入

AD患者の健常皮膚のバリアー機能は低下している²⁰⁾。このバリアー異常が先天的であるか、あるいは、すでに存在するsubclinicalな皮膚炎に基づくものかは、まだ、結論がでない。何れにしても、バリアーの異常で、正常の皮膚では通過しない分子量の大きい蛋白抗原が繰り返し皮膚に浸入していると推察される。Spergelら²¹⁾は、マウス皮膚に繰り返し卵抗原を塗布すると、ADに類似したTh2とTh1サイトカインがともに存在するような皮膚炎を惹起することができたと報告している。このよ

うな動物モデルの解析を通して、AD発症機序がさらに明らかになることを期待したい。

文 献

- 1) Coca AF: Principles of diagnosis and treatment of allergic diseases. *J Am Med Assoc* **97**: 1201-1203, 1931.
- 2) Hills LW, Sulzberger MB: Evolution of atopic dermatitis. *Arch Dermatol Syphilol* **32**: 451-463, 1935.
- 3) Sulzberger MB, Goodman J: The relative importance of specific skin hypersensitivity in adult atopic dermatitis. *J Am Med Assoc* **106**: 1000-1003, 1936.
- 4) Cooke RA: A consideration of some allergic problems. I. Allergic dermatitis (Eczema). *J Allergy* **15**: 203-211, 1944.
- 5) 荒田次郎: アトピー性皮膚炎のトピックスー病態から治療まで—I 診断基準. *皮膚臨床* **40** (特集38): 910-912, 1998.
- 6) Nakagawa S, Aiba S, Tagami H: Decreased frequency of interferon- γ -producing CD4⁺ cells in the peripheral blood of patients with atopic dermatitis. *Exp Dermatol* **7**: 112-118, 1998.
- 7) Okada M, Terui T, Honda M, Tanaka M, Chikama R, Tabata N, Tagami H: Cutaneous late phase reaction in adult atopic dermatitis patients with high serum IgE antibody to *Dermatophagoides farinae*: Correlation with IL-5 production by allergen-stimulated PBMC. (Submitted).
- 8) Thepen T, Langeveld-Wildschut EG, Bihari IC, van Wichem DF, van Reijssen FC, Mudde GC, Bruijnzeel-Koomen CA: Biphasic response against aeroallergen in atopic dermatitis showing a switch from an initial TH2 response to a TH1 response *in situ*: an immunocytochemical study. *J Allergy Clin Immunol* **97**: 828-837, 1996.
- 9) Furue M: Atopic dermatitis-immunological abnormality and its background. *J Dermatol Sci* **7**: 159-168, 1994.
- 10) 上原正巳: アトピー性皮膚炎のトピックスー病態から治療まで—I アトピー性皮膚炎とは. *皮膚臨床* **40** (特集38): 866-869, 1998.
- 11) 田中隆信, 中村洋之, 平塚友子, 田辺 操, 常俊義三: 学童の呼吸器症状別にみた血清IgE値. 厚生指標 **37**: 9-14. 1990.
- 12) 高松由佳, 竹原和彦, 高村利治, 橋本琢磨: 医学部学生における特異IgE抗体の検討. *日皮会誌* **108**: 953-958, 1998.
- 13) Tanaka M, Aiba S, Takahashi K, Tagami H: Reduced proliferative responses of peripheral blood mononuclear cells specifically to *Candida albicans* antigen in patients with atopic dermatitis -Comparison with their normal reactivity to bacterial superantigens. *Arch Dermatol Res* **288**: 495-499, 1996.
- 14) Matsumura N, Aiba S, Tanaka M, Aoyama H, Tabata N, Tamura G, Tagami H: Comparison of immune reactivity profiles against various environmental allergens between adult patients with atopic dermatitis and patients with allergic respiratory diseases. *Acta Derm Venereol (Stockh)* **77**: 388-391, 1997.
- 15) Tanaka M, Aiba S, Matsumura N, Aoyama H, Tabata N, Sekita Y, Tagami H: IgE-mediated hypersensitivity and contact sensitivity to multiple environmental

- allergens in atopic dermatitis. Arch Dermatol **130**: 1393-1401, 1994.
- 16) 照井 正, 工藤和浩, 田上八朗: *Malassezia furfur* の引き起こす皮膚の炎症・免疫反応. 真菌誌 **40**: 63-67, 1999.
- 17) Kieffer M, Bergbrant I-M, Faergemann J, Jernic GBF, Ottevanger V, Skov PS, Svejgaard E: Immune reactions to *Pityrosporum ovale* in adult patients with atopic and seborrheic dermatitis. J Am Acad Dermatol **22**: 723-742, 1990.
- 18) Savolainen J, Broberg A: Crossreacting IgE antibodies to *Pityrosporum ovale* and *Candida albicans* in atopic children. Clin Exp Allergy **22**: 469-474, 1992.
- 19) 比留間政太郎, 孟 杜在, 小林美保子, 須藤 一, 小川秀興: 真菌とアトピー性皮膚炎. 真菌誌 **40**: 79-83, 1999.
- 20) Watanabe M, Tagami H, Horii I, Takahashi M, Kligman AM: Functional analysis of the superficial stratum corneum in atopic eczema. Arch Dermatol **127**: 1689-1692, 1991.
- 21) Spergel JM, Mizoguchi E, Oettgen H, Bhan AK, Geha RS: Roles of TH1 and TH2 cytokines in a murine model of allergy. J Clin Invest **103**: 1103-1111, 1999.

Learning from Fungus Allergy in Atopic Dermatitis Patients

Tadashi Terui¹, Yoshio Makino², Akira Hashimoto¹,
Mikiko Okada¹, Hachiro Tagami¹

¹Department of Dermatology, Tohoku University School of Medicine,
Seiryomachi 1-1, Sendai 980-8574, Japan

²Sendai

It has been recognized that there are considerable variations in their skin reactivity to environmental allergens as well as in immunoreactivities, even in AD patients with similar signs and symptoms. Some AD patients have high serum IgE antibody levels, while others show low levels. There are also differences in the kinds of triggering factors that are related to the development and maintenance of AD, e.g., allergic or non-allergic. Even among AD patients with high titers of serum IgE antibodies, the kinds and number of allergens involved in the exacerbation of AD are different and can change with time. The types of the underlying allergic reactions vary as well, i.e., some show immediate reactions, while others show delayed type hypersensitivity responses to environmental allergens. Thus, even AD patients diagnosed by the established criteria may have remarkably different backgrounds. When we looked over our published data, we noticed that there were differences in levels of IgE RAST and skin reactions between AD with atopic respiratory diseases (ARD) and pure AD without ARD. Levels of IgE RAST against airborne allergens, which come into the body mainly through the respiratory tract, were higher in AD with ARD, while those against allergens such as *Candida albicans* and *Malassezia furfur*, which can colonize on the skin, were higher in pure AD. In addition to these Th2-mediated immunological abnormalities, Th1-mediated DTH reaction and lymphocyte proliferation indices against airborne allergens were remarkably low in AD with ARD, whereas those against *Candida albicans* and *Malassezia furfur* were relatively preserved, although they were lower than those found in normal subjects. We understand from these findings that routes of allergen entry are important for the outcome of the resultant allergic reactions. This point of view is important answering questions such as how AD develops and how it can be prevented from the insults of each allergen.

この論文は、第43回日本医真菌学会総会の“シンポジウム II: 真菌アレルギーの基礎と臨床”
において発表されたものです。