

接触皮膚炎の病理組織学的研究

I 実験的アレルギー性接触皮膚炎

川崎医科大学 皮膚科

中川昌次郎, 武井 洋二, 長田 浩行
岡 大介, 植木 宏明

(昭和60年6月20日受付)

Histopathological Studies on Contact Dermatitis:

I. Experimental Allergic Contact Dermatitis

Shojiro Nakagawa, Yoji Takei
Hiroyuki Nagata, Daisuke Oka
and Hiroaki Ueki

Department of Dermatology, Kawasaki Medical School

(Accepted on June 20, 1985)

モルモットにおける DNCB に対するアレルギー性接触皮膚炎の病理組織像を経時的に観察した。その結果、リンパ球性表皮基底部海綿状態、真皮上層部への単核球、好塩基球の浸潤、表皮肥厚が同皮膚炎の特徴的な所見であった。

Chronologic development of histologic changes at the site of allergic contact dermatitis to DNCB in guinea pigs is described in detail. Lymphocytic basal spongiosis, mononuclear cell and basophil infiltrates in upper dermis and acanthosis were characteristic findings.

Key Words ① Allergic contact dermatitis ② DNCB ③ Spongiosis

I. 緒 言

接触皮膚炎は皮膚表面に接触した物質（接触原）によって生ずる皮膚の炎症であり本症患者は皮膚科患者の10%以上を占め頻度の最も高い皮膚疾患の一つである。また接触皮膚炎は接触原が抗原となりアレルギー機序によって生ずるアレルギー性接触皮膚炎と接触原の化学的作用などによる一次刺激性接触皮膚炎に大別される。そして接触皮膚炎は比較的容易にヒトや動

物に起こすことができることから古くからその発生機序を解明するために実験的な研究が盛んに行われてきた。アレルギー性接触皮膚炎の病理組織学的研究はヒトおよびモルモットにおいて1920年代より開始され、以後免疫学の進歩に伴って好塩基球やランゲルハンス細胞の関与が明らかになるなど^{1),2)}いくつかの画期的な発見がなされ現在に至っている。我々は接触原として2,4-dinitrochlorobenzene(DNCB)などを用いそれをモルモットに塗布して種々の接触皮膚

炎を惹起し病理組織学的に検討する一連の実験を行っている。今回はアレルギー性接触皮膚炎の組織像を経時的に観察したので報告したい。

II. 材料と方法

Hartley 系雄性モルモット (300-500 g) の項部に 5% DNCB エタノール溶液 0.025 ml を塗布し、7日後にバリカンで毛を刈った背部に 0.2% DNCB エタノール溶液 0.01 ml を直径 1 cm の円内に塗布して 3, 6, 12, 24時間, 2, 3, 4, 6, 10日後に反応を肉眼的に観察した。塗布部位の一部に発赤のある反応を±, 全体に及ぶものを+, 発赤に浮腫が加わった反応を++とした。その後塗布部位を経時的に生検して 10%ホルマリン緩衝液溶液にて固定しパラフィンに包埋した。切片は HE, ギムザあるいはアストラブルー染色を行った。

III. 実験結果

Figure 1 に示すように反応は肉眼的に塗布部位に一致した発赤や浮腫として観察されるが、塗布3時間後にはすでに軽い紅斑が見ら

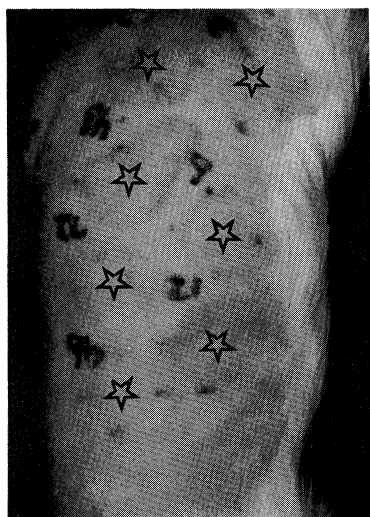


Fig. 1. Allergic contact dermatitis from 3 to 96 hours after skin testing by painting with 0.2% DNCB in guinea pigs sensitized with 5% DNCB (stars). Erythema and slight edema can be seen.

れ、それは12から24時間後に最高の強さに達した。以後漸減して6日後にはおよそ消失した。

組織学的には塗布3時間後には表皮基底細胞の空胞化が部分的に見られ (Fig. 2), 6時間後には表皮下層の表皮細胞内および表皮細胞間浮腫 (海綿状態) と表皮への小円形細胞の浸潤が軽度見られる。これらの変化は時間とともに増強して24時間後に最高になり (Fig. 3), 以後減じて6日後には観察されなくなる。塗布24時間後の組織からかなりの表皮肥厚が認められた (Fig. 5)。また、塗布6日, 10日後に角層と顆粒層の間に壊死表皮の層が見られた。一方真皮の細胞浸潤についてはアストラブルーあるいは

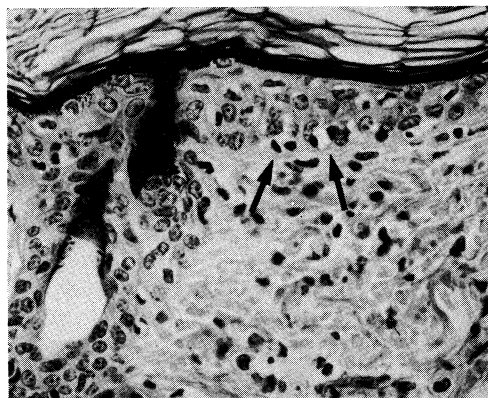


Fig. 2. Three-hour lesion. Note formation of vacuoles adjacent to the cells which are in proximity to the epidermis (arrows) (HE, $\times 400$).

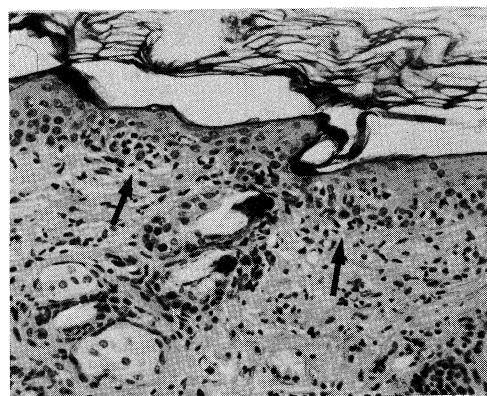


Fig. 3. Twenty-four-hour lesion. Lymphocytic basal spongiosis (arrows) and cell infiltration in upper dermis are observed (HE, $\times 200$).

ギムザ染色を行った標本の真皮上層に一定の大きさの正方形の区画を設けて中に含まれる浸潤

細胞の種類別の数を算出した。1切片につき5区画数えてそれらの合計で表した (Fig. 6 下段)。浸潤細胞総数は24時間後に最多となるが、リンパ球を中心とした小円形細胞数は12時間にピークとなり以後漸減した。好塩基球は24時間後に最も多く見られたがその際リンパ球の浸潤

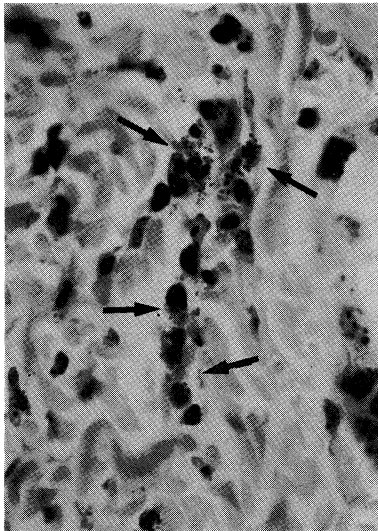


Fig. 4. Twenty-four-hour lesion. Cells infiltrating upper dermis consists of basophils (arrows) and mononuclear cells (Giemsa, $\times 1000$).

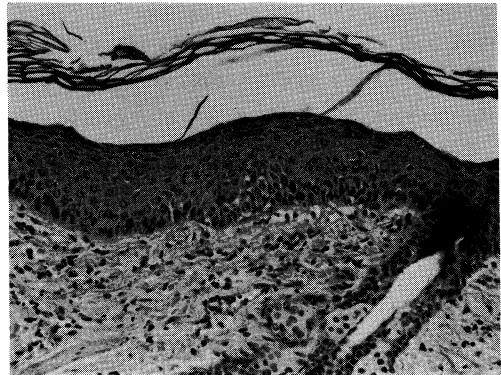


Fig. 5. Two-day lesion. Note marked acanthosis. Slight lymphocytic spongiosis and cell infiltrate in upper dermis are also seen (HE, $\times 200$).

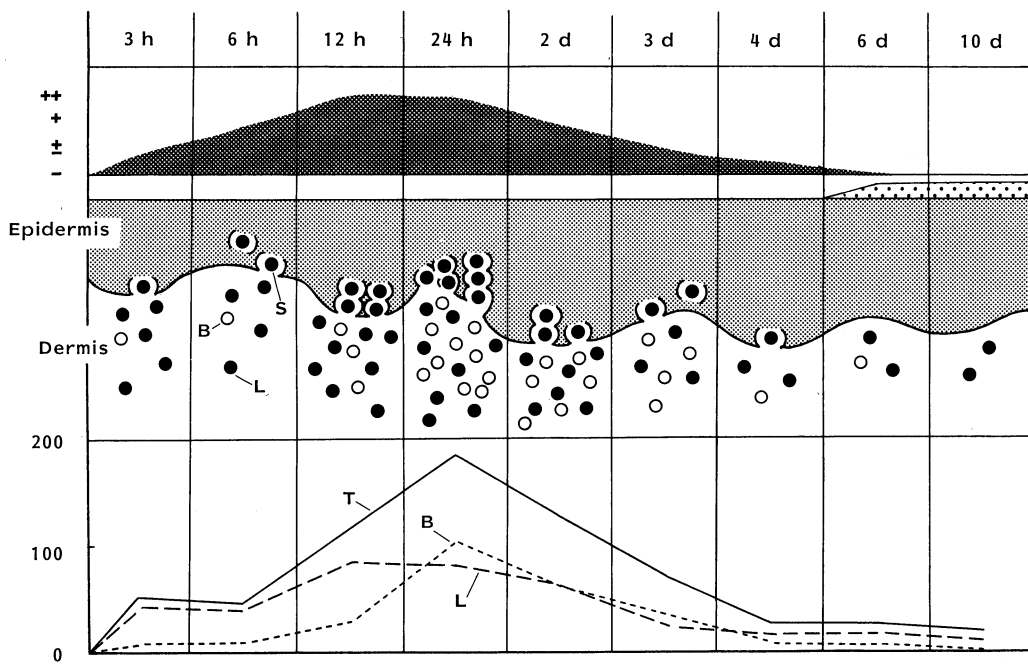


Fig. 6. Schematic summary of macroscopic and histopathological findings of allergic contact dermatitis. A top column shows chronologic macroscopic findings, and middle and bottom columns demonstrate histopathological changes. S, spongiosis; B, basophil; L, lymphocyte; T, total infiltrate cell count.

数より多かった (Figs. 4, 6). 以上の所見をシェーマにまとめたのが Figure 6 である.

IV. 考 按

アレルギー性接触皮膚炎の組織学的な特徴を明らかにする目的で古くから多くの研究者による一次刺激性接触皮膚炎とアレルギー性接触皮膚炎の比較研究が行われてきた.^{8)~10)} 1951年 Miesher¹¹⁾ はヒトのアレルギー性接触皮膚炎を経時的に追究して、湿疹アレルギー型組織像の特徴は限局性上向性のリンパ球性海綿状態であり反応初期からリンパ球が主要な役割を演ずることであると、この見解は今日でもなお否定されていない。今回の我々の観察においてもリンパ球の表皮内浸潤を伴う表皮下層の細胞間浮腫(海綿状態)を認め、表皮肥厚を除けば表皮において観察された唯一の組織学的変化である。また Matsumura¹²⁾ はアレルギー性表皮湿疹反応をその強さにより、lymphocytic basal spongiosis, それに vesicle を伴った反応, epidermal allergic secondary irritation に分けているが、我々の観察した変化はこの内の lymphocytic basal spongiosis に一致する。彼は後二者の反応は1% DNCB を5ないし10回毎日塗布して動物を強く感作した際に観察されたとしている。

アレルギー性接触皮膚炎の反応局所に好塩基球の浸潤が著しいことは Medenica ら⁸⁾ により指摘された。同じ頃 Dvorak ら²⁾ は好塩基球浸潤で特徴づけられるいくつかの反応に対して cutaneous basophil hypersensitivity という概念を提唱し、アレルギー性接触皮膚炎もその一つであるとした。我々の観察でも反応惹起24時間後にピークに達する好塩基球浸潤を認めた。好塩基球浸潤の時間的推移については Medenica ら⁸⁾ は12~24時間後に最高となる我々とほぼ同様の結果を報告しているが、Hunziker ら¹³⁾ は24時間後より48時間後により多くの好塩基球の浸潤を認めている。我々の以前行った実験¹⁴⁾ でも48時間後に最多の好塩基球浸潤を来すアレルギー性接触皮膚炎が得られた。これらはいずれも DNCB を抗原として用いているが感作法が各々異なり、それによるものと思われる。好塩基球のアレルギー性接触皮膚炎惹起における役割であるが、Dvorak ら¹⁵⁾ がヒトのアレルギー性接触皮膚炎において好塩基球の脱顆粒現象を観察しているように、顆粒中の vasoactive な物質による関与が考えられている。しかしながら血管透過性亢進による真皮の浮腫が表皮の海綿状態に直接結びつかないことは皮膚科学的に明らかであり今後の解明が待たれるところである。

文 献

- 1) Silberberg, I., Baer, R. L. and Rosenthal, S. A.: The role of Langerhans cells in contact allergy. *Acta Derm. Venereol.* 54: 321-331, 1974
- 2) Dvorak, H. F., Simpson, B. A., Bast, R. C., Jr. and Leskowitz, S.: Cutaneous basophil hypersensitivity. III. Participation of the basophil in hypersensitivity to antigen-antibody complexes, delayed hypersensitivity, contact allergy and passive transfer. *J. Immunol.* 107: 138-148, 1971
- 3) Baer, R. L., Rosenthal, S. A. and Sims, C.: The allergic eczema-like reaction and the primary irritant reaction. A histologic comparison in the acanthotic skin of guinea pigs. *Arch. Dermatol.* 76: 549-560, 1957
- 4) Fisher, J. P. and Cook, R. A.: Experimental toxic and allergic contact dermatitis. A histopathologic study. *J. Allergy* 29: 549-560, 1961
- 5) Miescher, G.: Abgrenzung des allergischen und toxischen Geschehens in morphologischer und funktioneller Sicht. *Arch. klin. exp. Derm.* 213: 297-313, 1961
- 6) Groth, O.: The epidermal infiltration of lymphoid cell in allergic contact dermatitis. *Acta*

- Derm. Venereol. 44: 1—20, 1964
- 7) Hunziker, N.: Experimental studies on guinea pig's eczema. Berlin, Heidelberg, New York, Springer-Verlag, 1969
 - 8) Medenica, M. and Rostenberg, A., Jr.: A comparative light and electron microscopic study of primary irritant contact dermatitis and allergic contact dermatitis. *J. invest. Dermatol.* 56: 259—271, 1971
 - 9) Liden, S., Groth, O. and Fichtelius, K. E.: Relationship between epithelial cell proliferation and lymphoid cell infiltration in contact reactions in guinea pigs. *Int. Arch. Allergy* 40: 305—315, 1971
 - 10) Jidoi, J., Kitano, M. and Urabe, Y.: A comparative study of primary and allergic contact dermatitis in guinea pigs. Macroscopic and histopathologic observations. *Hiroshima J. med. Sci.* 23: 115—125, 1974
 - 11) Miesher, G.: *Handbuch Haut-u. Geschl. kr. Ergaenz. II.* Berlin, Springer 1962, p. 20
 - 12) Matsumura, T.: Studies on the epidermal eczematous reaction due to the sensitization by contact: The experimental eczema guinea pig and autosensitization dermatitis. *Acta Dermatol. (Kyoto)* 63: 85—87, 1968
 - 13) Hunziker, N. and Winkelmann, R. K.: Cell population in experimental contact dermatitis. *Arch. Dermatol.* 113: 1543—1549, 1977
 - 14) 中川昌次郎: 接触皮膚炎における好塩基球について. *日皮会誌* 82: 834, 1972
 - 15) Dvorak, A. M., Mihm, M. C. and Dvorak, H. F.: Degradation of basophilic leukocytes in allergic dermatitis reaction in man. *J. Immunol.* 116: 687—695, 1976