

# 接触皮膚炎の病理組織学的研究

## II 実験的一次刺激性接触皮膚炎

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8月29日受付)

### Histopathological Studies on Contact Dermatitis:

#### II. Experimental Primary Irritant Contact Dermatitis

Shojiro Nakagawa, Yoji Takei

Hiroyuki Nagata, Daisuke Oka

and Hiroaki Ueki

Department of Dermatology, Kawasaki Medical School

(Accepted on August 29, 1985)

モルモットにおける DNCB 及びクロトン油に対する一次刺激性接触皮膚炎の病理組織学的変化を経時的に観察した。DNCB 皮膚炎にみられた特徴的所見は表皮の真皮からの分離を伴う表皮細胞の変性壊死, 再生表皮のリンパ球性基底部海綿状態と真皮上層の好塩基球浸潤であり, クロトン油皮膚炎のそれは毛のうの破壊を伴う表皮細胞の変性であった。

Chronologic development of histologic changes at the site of primary irritant contact dermatitis to DNCB and croton oil in guinea pigs was described in detail. Epidermal cell necrosis with epidermo-dermal separation, lymphocytic basal spongiosis in regenerative epidermis and infiltration of basophils in upper dermis were characteristic findings in DNCB dermatitis. Epidermal cell degeneration and damage of follicles were seen in croton oil dermatitis.

Key Words ① Primary irritant contact dermatitis ② DNCB ③ Croton oil

### I. 緒 言

我々は日常診療においてもっとも頻繁に遭遇する皮膚疾患の一つである湿疹, 皮膚炎の病態を明らかにする目的で, 4-dinitrochlorobenzene (DNCB) を用いてモルモットに種々の接触皮膚炎を惹起しそれを病理組織学的に検討する一連の実験を行っている。接触皮膚炎はその

成立機序によりアレルギー性と一次刺激性に大別され, 前者についてはすでに述べたので<sup>1)</sup>今回は後者の病理組織像の観察の結果を報告したい。強い免疫力を有する高濃度の DNCB 溶液と感作能力をもたないとされるクロトン油を用いてモルモットに一次刺激性接触皮膚炎を惹起し, 免疫能力と組織像との関連性について検討を加えいくつかの知見を得た。

## II. 材料と方法

Hartley 系雄性モルモット (300~400 g) のバリカンにて毛を刈った背部に 5% DNCB エタノール溶液あるいは 20% クロトン油オリーブ油溶液を 0.01 ml 直径 1 cm の円内に塗布し、3, 6, 9, 12, 24 時間後、2, 3, 4, 6, 10 日後に同部の反応を肉眼的に観察した。塗布部位に部分的に発赤のある反応を±, 全体に発赤が及ぶものを+, 発赤に浮腫が加わったものを++, 極めて強い浮腫が加わった反応を+++とした。判定の後塗布部位を生検して 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

DNCB 一次刺激性接触皮膚炎 (DNCB 皮膚炎)

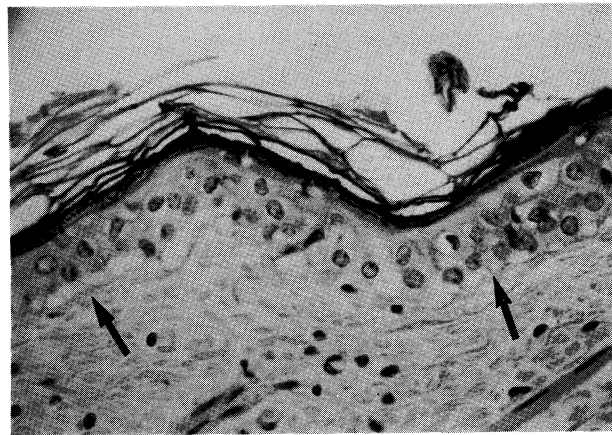
肉眼的には塗布 3 時間後にすでに塗布部位に一致した発赤がみられやがて浮腫



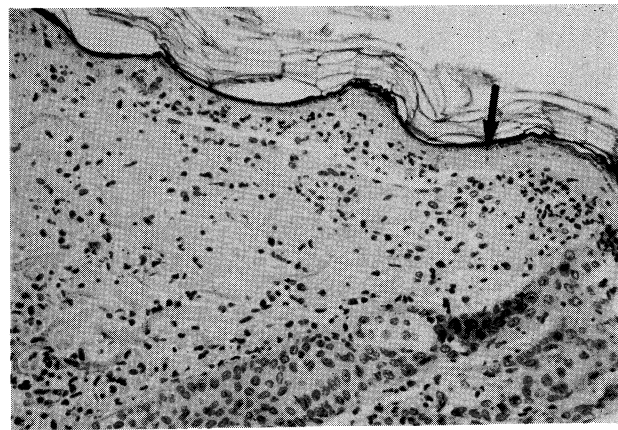
**Fig. 1.** Primary irritant contact dermatitis from 3 to 96 hours after painting with 5% DNCB in normal guinea pigs(stars). Erythema and edema can be seen.

が加わり 24 時間後にはそれらの反応が最高となった。以後次第に減弱して 10 日後軽い発赤と鱗屑を残すのみであった (Figs. 1, 7).

組織学的には塗布 3 時間後に表皮細胞内の軽度の浮腫がびまん性に見られ、部分的に真皮表皮結合部に小水疱が認められた。6 時間後には表皮細胞内浮腫は増強し境界部の小水疱は増加融合して表皮の真皮からの分離が始まる (Fig. 2)。12 時間後には表皮細胞の輪郭が不明瞭となって表皮は変性壊死に陥り毛のう間の表皮全体が真皮から分離して表皮下水疱を形成する



**Fig. 2.** Six-hour lesion: DNCB. Note formation of vacuoles in dermoepidermal junction(arrows) and intracellular edema in epidermis (HE,  $\times 400$ ).



**Fig. 3.** Twelve-hour lesion: DNCB. Complete epidermal necrosis (arrow) and partial separation from the dermis. Note accumulation of polymorphonuclears in the dermis and the intraepidermal cleavage (HE,  $\times 200$ ).

(Fig. 3). 毛のうの上皮は変化が比較的少なく構造も正常に保たれている。また水疱内、水疱底に好中球の著明な浸潤がみられる。24時間後には変性表皮の下に毛のうから再生表皮が伸びて3日後には顆粒層も現れ表皮の再生は完成する。再生表皮は変性表皮に比し約2倍に肥厚している。3日後からの再生表皮の下層には表皮細胞間浮腫と小円形細胞浸潤 (lymphocytic basal spongiosis) が観察される (Fig. 4)。真皮の浸潤細胞については総細胞数は塗布12ないし24時間後にピークのくるカーブを描くが、これは多核球数の推移に一致し単核球数は6時間以後あまり変化がみられなかった。また3日以後好塩基球の浸潤が著明であった (Fig. 7)。

クロトン油一次刺激性接触皮膚炎 (クロトン油皮膚炎)

肉眼的所見としては塗布部位に一致した発赤と浮腫であるが塗布3時間後にすでに観察され6時間後に最高に達した。以後減弱して10日後には見られなくなった (Fig. 7)。

組織学的には塗布3時間後にびまん性の表皮細胞内浮腫と真皮上層毛のう周囲の軽度好中球浸潤が見られた。6時間後には表皮細胞の変性はやや増強し毛のう上皮への好中球の浸潤と上皮細胞内及び細胞間浮腫を生じ、毛のう周囲への好中球浸潤も著明となる9時間後には毛のうの破壊は更に進み毛のう内に膿瘍も形成される。また表皮細胞の変性も顕著となる (Fig. 5)。24時間後から毛のう上皮の再生が始まり、変性細胞の周囲を再生上皮がとり囲む所見がみられる (Fig. 6)。2日後から毛のう開口部に変性組織が角栓のようにみられそれは時間の経過とともにやがて脱落する。真皮上層の細胞浸潤は塗布6—9時間後にその数は最高となり以後減少する (Fig. 7)。リンパ球を中心とする単核細胞は6時間後にピークにな

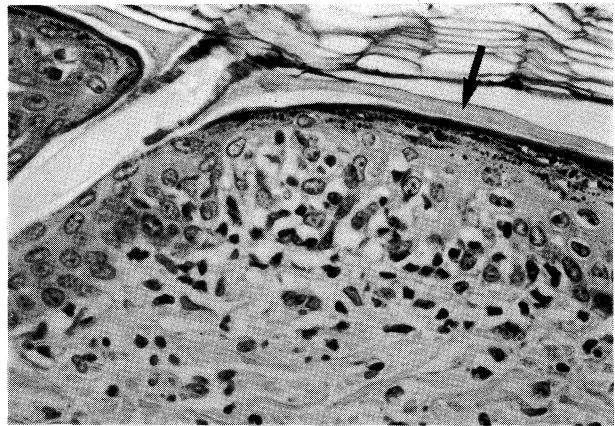


Fig. 4. Four-day lesion: DNFB. Lymphocytic basal spongiosis in the regenerated and acanthotic epidermis. The epidermis is overlaid with a slough (arrow) (HE,  $\times 400$ ).

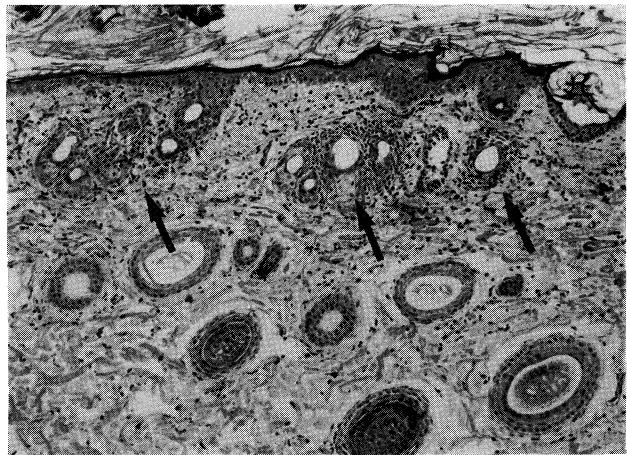


Fig. 5. Nine-hour lesion: croton oil. Vacuolization of epithelial cells of follicles and perifollicular polymorphonuclear infiltration in upper dermis (arrows) (HE,  $\times 100$ ).

るが多核球は9時間後がもっとも多くなった。多核球のほとんどは好中球で、好塩基球は塗布後9時間にわずかみられたにすぎない。肉眼的、組織学的所見の経時的変化を Figure 7 に図示した。

#### IV. 考 按

一次刺激性接触皮膚炎は接触原の主に化学的作用により生ずる皮膚の炎症である。接触原はその種類により化学的作用が異なりその結果起

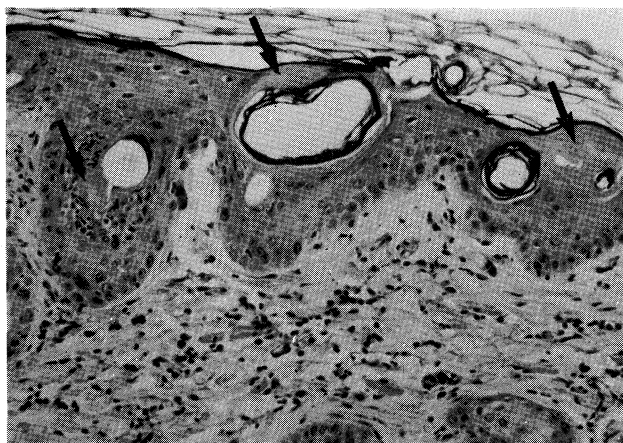


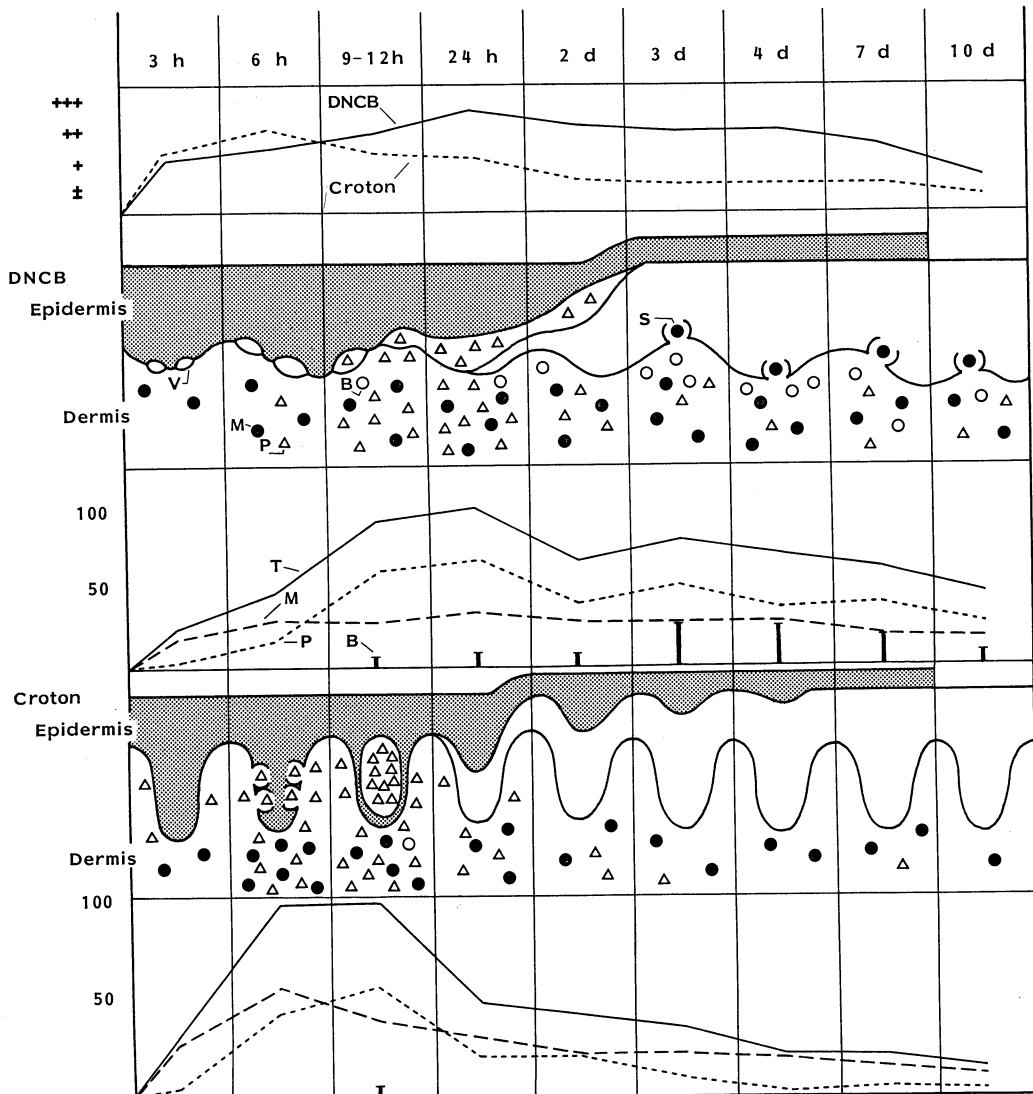
Fig. 6. Twenty-four hour lesion: croton oil. A slough around regenerated epithelial cells of follicles (arrows) (HE,  $\times 200$ ).

こってくる炎症にも差が出てくることは当然予想される。また一方接触原は免疫学的にみるとアレルギーを起こす能力のあるものとそれのないものに分類される。今回の実験に用いた DNCB は前者の代表的なものでありクロトン油は後者に属する。化学的作用や免疫能力の差が一次刺激性皮膚炎の組織像にどのような違いを生ずるかを検討することが今回の実験の目的である。

両接触原による皮膚炎の組織学的所見においてまず観察される差異は、DNCB 皮膚炎では表皮の真皮からの分離が大きな変化であるのに対し、クロトン油皮膚炎ではそれが全くみられないことである。このことはすでに Jidoi ら<sup>2)</sup>によって指摘されている。さらにクロトン油皮膚炎においては毛のうの変化が著明であるが DNCB 皮膚炎では毛のう上皮細胞の変性はむしろ少ない。以上に述べた両皮膚炎の特徴は免疫能よりは化学的作用の相違により生ずるものと思われる。溶媒の違いによる可能性もあるが (DNCB はエタノール溶液、クロトン油はオリーブ油溶液)、Fisher ら<sup>3)</sup> は 2-5% DNCB オリーブ油溶液をモルモット皮膚に塗布した場

合表皮の真皮からの分離が主な組織学的変化であったと報告している。そして毛のうを中心とした変化は記載していない。これは DNCB エタノール溶液を塗布した我々の結果と一致しており、両接触原による組織像の相違が溶媒の違いによるものではないことを示す結果と考える。皮膚表面に接触した物質が体内に吸収される場合 (経皮吸収) 表皮を通して体内に入る経路 (経表皮吸収) と毛のう、脂腺などを経て入る経付属器吸収が考えられているが、DNCB は前者、クロトン油は主として後者の可能性が考えられる。

次に DNCB 皮膚炎において塗布 3 日後から再生表皮下層に小円形細胞の浸潤を伴った海綿状態 (lymphocytic basal spongiosis) がみられたが、これはクロトン油皮膚炎ではほとんど観察されていない。この組織学的所見は前報<sup>1)</sup>でも指摘したようにアレルギー性接触皮膚炎の特徴的組織像と考えられる。Fisher ら<sup>3)</sup>も 2-5% DNCB 塗布 6 日から 9 日後に同様の变化を観察し flare up 反応と説明している。この反応は例えば DNCB を塗布するとそれにより数日後に感作が成立して感作リンパ球が産生される。それは血流を経て塗布部位に達して残存している DNCB と反応する現象をいう。さらにまた DNCB 皮膚炎では塗布 3 日後より真皮上層においてかなりの好塩基球の浸潤が観察された。クロトン油皮膚でも若干の好塩基球の浸潤は見られたが DNCB 皮膚に比較するとその数は少ない。好塩基球の浸潤はアレルギー性接触皮膚炎の特徴的な所見であることは Medenica ら<sup>4)</sup> や Dvorak ら<sup>5)</sup> により指摘されている。これら DNCB 皮膚炎とクロトン油皮膚炎の組織像の差異は両者の免疫能の違いと考えられよう。



**Fig. 7.** Schematic summary of macroscopic and histopathological findings of primary irritant contact dermatitis. A top column shows chronologic macroscopic changes and middle and bottom columns demonstrate histopathological changes. V, vesicle; M, mononuclear cell; P, polymorphonuclear cell; B, basophils; S, spongiosis; T, total infiltrate cell count.

## 文 献

- 1) 中川昌次郎, 武井洋二, 長田浩行, 岡大介, 植木宏明: 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. 川崎医学会誌: 11: 222-226, 1985
- 2) Jidoi, J., Kitano, M. and Urabe, Y.: A comparative study of primary irritant and allergic contact dermatitis in guinea pigs—Macroscopic and histopathologic observation—Hiroshima J. med. Sci. 23: 115-125, 1974
- 3) Fisher, J. P. and Cooke, R. A.: Experimental toxic and allergic contact dermatitis. II. A histopathologic study. J. Allergy 29: 411-428, 1958

- 4) Medenica, M. and Rosenberg, 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
- 5) Dvorak, H. F., Simpson, B. A., Best, R. C., Jr. and Leskowitz, S.: Cutaneous basophil hypersensitivity. III. Participation of basophil in hypersensitivity to antigen-antibody complexes, delayed hypersensitivity and contact allergy, passive transfer. *J. Immunol.* 107: 138—148, 1971