

2) 薬疹, 特に扁平苔癬型薬疹における免疫組織学的検索

新潟大学医学部皮膚科学教室 (主任: 佐藤良夫教授)

山口 茂光・田中 正明

松崎 照樹・佐藤 良夫

Immunohistological Study of Epidermal Cells and Dermal
Infiltrates in Lichenoid Drug Eruption

Shigemitsu YAMAGUCHI, Masaaki TANAKA,
Teruki MATSUZAKI and Yoshio SATO

*Department of Dermatology, Niigata University School of Medicine
(Director: Prof. Yoshio SATO)*

In order to study an immunopathological mechanism in lichenoid drug eruption, an immunofluorescence and an immunoperoxidase techniques were performed using monoclonal antibodies on frozen tissue sections from 4 patients.

OKT4-positive cells (helper/inducer T cells, DTH T cells) were major components of infiltrating cells in the dermis and were detected at the dermo-epidermal junction (D-E junction). OKT8-positive cells (suppressor/killer T cells) could also be identified in the epidermis and D-E junction. Increased numbers of OKT6-positive cells (Langerhans cells) were seen in the epidermis and dermis. OKIa1, a monoclonal antibody reactive with human HLA-DR antigens, showed positive labelling of keratinocytes and dermal infiltrates. Furthermore, there were some anti-IL-2 receptor-positive cells in the dermal infiltrates.

These findings suggest that expression of HLA-DR antigens on the keratinocyte membrane and activation of autoreactive T cells may play a significant role in the etiopathogenesis of lichenoid drug eruption.

Key words: lichenoid drug eruption, immunoperoxidase technique, monoclonal antibody, HLA-DR, autoreactive T cell

扁平苔癬型薬疹, 酵素抗体法, 単クローン抗体, HLA-DR, 自己反応性 T 細胞

Reprint requests to: Shigemitsu Yamaguchi,
Department of Dermatology, Niigata University School of Medicine, Niigata City,
951, JAPAN.

別刷請求先: 〒951 新潟市旭町通1番町
新潟大学医学部皮膚科学教室 山口 茂光

扁平苔癬型薬疹は個疹の形状および組織学的所見が扁平苔癬に類似する薬疹である。臨床的には扁平に隆起した光沢のある紫紅色丘疹で、表面に軽度の落屑や白色線状がみられる。しかし、通常の扁平苔癬と比較し、皮疹の性状が多彩であり、癒合したり全身に汎発する傾向が強いといわれている¹⁾。組織学的には表皮基底層における液状変性やコロイド小体の出現、表皮直下の小円形細胞浸潤など扁平苔癬と区別し難い場合が多いが、基底層の破壊がより高度であったり、小円形細胞浸潤が比較的血管周囲に強く、また好酸球を混ざるなどの特徴を有する場合もある。扁平苔癬型薬疹の主な原因薬剤は降圧剤、血管拡張剤などであるが、内服開始後皮疹の出現までに数ヶ月以上かかることから、これまではアレルギーの関与はなく、薬剤の蓄積による一種の中毒反応と考えられてきた。しかし最近、慢性型 graft-versus-host disease (GVHD)でも同様の皮疹がみられること²⁾、初期からリンパ球、特に T 細胞が表皮に接してみられること³⁾などから免疫学的機序が推測されるようになってきた。今回、酵素抗体法、蛍光抗体法を用いて免疫組織学的に本症を検索し、いくつかの興味ある結果を得たので報告する。

対象および方法

4例の本症患者の皮疹部凍結組織を用いた。酵素抗体法は OKT3, OKT4, OKT8, OKT6, OKB7, OKM1, OKIa1 (以上 Ortho 社), Leu7, anti-IL-2 receptor (以上 Becton Dickinson 社) を 1 次抗体とし、ABC 法にて行った。蛍光抗体法は抗ヒト IgG, IgA, IgM, IgE, C1q, C3 (以上 MBL 社) を用い直接法で行った。

結 果

酵素抗体法所見: OKT3⁺ 細胞は浸潤細胞のほぼ80~90%を占めた。OKT4⁺ 細胞は浸潤細胞の60%前後を占め、真皮表皮結合部に接して存在するものも多数みられた。OKT8⁺ 細胞は浸潤細胞の30%前後を占め、特に真皮表皮結合部に接して、あるいは表皮内にも多数みられた。OKT6⁺ 細胞、すなわち Langerhans 細胞は表皮内では正常皮膚に比較して著明に増加し、真皮内にもかなり認められた。OKM1⁺ 細胞は浸潤細胞の10~30%を占め、真皮浅層~真皮表皮結合部に多く、深い部分ではわずかであった。OKB7⁺ 細胞、Leu7⁺ 細胞はみられなかった。Anti-IL-2 receptor⁺ 細胞は浸潤細胞の20~30%を占め、均一に分布していた。OKIa1 は浸潤細胞のほとんどに陽性であった。さらに表皮細胞間、特

表 1 酵素抗体法所見

細胞	表皮	真皮
OKT3 ⁺ 細胞	+	80~90%
OKT4 ⁺ 細胞	+	約60%
OKT8 ⁺ 細胞	+	約30%
OKT6 ⁺ 細胞	++	約30%
OKM1 ⁺ 細胞	+	10~30%
OKB7 ⁺ 細胞	-	-
Leu7 ⁺ 細胞	-	-
Anti-IL-2R ⁺ 細胞	+	20~30%
OKIa1 ⁺ 細胞	+++	80~90%

表 2 蛍光抗体法所見

部位	免疫グロブリン	補体
真皮表皮結合部	-	-
コロイド小体	IgM (3/4例) IgA (2/4例)	-
真皮血管	-	-

に有棘細胞間にも OKIa1 が認められた。これらの所見は4例にはほぼ共通していた(表1)。

蛍光抗体法所見: 表皮細胞間、真皮表皮結合部、真皮血管周囲には IgG, IgA, IgM, IgE, C1q, C3 とともに陰性であった。コロイド小体に一致した IgM, IgA の沈着が、それぞれ4例中3例および2例に認められたが、IgG, C1q, C3 は陰性であった(表2)。

考 按

今回の検索より浸潤細胞は少数の好酸球と OKM1⁺ 細胞、すなわち macrophage を除き、ほとんどが OKT3⁺ 細胞、すなわち T 細胞であることが明らかとなった。OKB7⁺ 細胞、すなわち B 細胞は検索した4例とも認められなかった。浸潤 T 細胞は OKT4⁺ 細胞、すなわち helper/inducer phenotype を有するといわれる T 細胞が大部分を占め、真皮表皮結合部の液状変性をおこしている部にも多数認められた。また OKT8⁺ 細胞、すなわち suppressor/killer phenotype を有するといわれる T 細胞もかなり浸潤し、OKT4⁺ 細胞と同様液状変性部に多数認められた。浸潤細胞における OKT4⁺ 細胞と OKT8⁺ 細胞の占める割合の比は4例とも2:1~3:1で、末梢血中のそれとほぼ等しい値であった。浸潤 T 細胞は OKIa1, すなわち HLA-DR

陽性であった。HLA-DR は T 細胞では通常陰性で、抗原や mitogen で stimulation を受け activate されると陽性になるとされている。したがって浸潤 T 細胞は皮膚局所において抗原、すなわち薬剤によって stimulate された activated-T 細胞であると考えられる。では、T 細胞が皮膚に浸潤し、stimulate されるメカニズムはどのようなものであろうか。皮膚の抗原提示細胞としては Langerhans 細胞が有名である。この細胞は OKT6 陽性、OKM1 陰性で monocyte-macrophage 系ではなく、リンパ節や脾の interdigitating cell に近いとされている⁴⁾。今回の検索では Langerhans 細胞は表皮内で著明に増加しているだけでなく、真皮内にもかなりの割合で認められた。したがって、本症の発症においても Langerhans 細胞が重要な働きをしていることが考えられる。興味深いのは HLA-DR が表皮細胞間に表出していることである。正常表皮では HLA-DR は Langerhans 細胞にのみ表出され、角化細胞には表出されることはない。しかし、我々は以前扁平苔癬で角化細胞間に HLA-DR が表出されることを報告⁵⁾し、そのほかにも同様の所見を呈する疾患が報告されている⁶⁾。本症においても扁平苔癬と同様に角化細胞が T 細胞の浸潤、活性化に重要な役割を演じていることが推測される。最近、自己の抗原、特に MHC class II 分子と反応する T 細胞の存在が証明されつつある。自己 non-T 細胞との混合培養により T 細胞が増殖、活性化する反応、いわゆる autologous mixed lymphocyte reaction (AMLR) では、T 細胞は non-T 細胞、特に null cell あるいは macrophage 上の MHC class II 抗原を認識するといわれている⁷⁾。AMLR で刺激され増殖、活性化する T 細胞は OKT4⁺ 細胞とされ、その際 IL-1 が重要な役割を演ずるといわれている⁸⁾。この活性化された OKT4⁺ 細胞は IL-2 を産生し、OKT8⁺ 細胞を活性化 suppressor cell あるいは killer cell として機能分化させることも明らかになりつつある⁸⁾。多田隈ら⁹⁾は AMLR クローン化 T 細胞株 (Lyt1⁺2⁻) をマウスの footpad に注射することにより苔癬様組織反応の惹起に成功している。これは AMLR で活性化された遅延型過敏型 T 細胞 (DTH T 細胞) が苔癬様組織反応の形成に重要なことを示唆する。一方、mixed skin cell-lymphocyte culture reaction では表皮細胞が autologous の表皮細胞に対する killer T 細胞を誘導することができるが、抗 HLA-DR 抗体と補体の処理で誘導が抑制されるとの報告¹⁰⁾がある。今回の検索から、その機序は不明であるが、薬剤によって

表皮角化細胞に HLA-DR が表出され、HLA-DR あるいは HLA-DR+薬剤によって AMLR 様の反応が惹起され、それに引き続いて T 細胞、特に DTH T 細胞や killer T 細胞が活性化されて苔癬様組織反応が引き起こされたと考えることができる。AMLR 様反応で重要な働きをする IL-1 としては macrophage 由来のもののほか、表皮細胞由来の因子、いわゆる epidermal cell-derived thymocyte-activating factor (ETAF)¹¹⁾ が重要と思われる。

蛍光抗体法ではコロイド小体に一致して IgM, IgA の沈着がみられたが、前者は 4 例中 3 例、後者は 4 例中 2 例にみられたにすぎず、免疫グロブリン、補体ともまったく陰性の症例もあった。これらの所見は扁平苔癬におけるこれまでの報告¹²⁾とはほぼ一致する。コロイド小体が基底細胞の変性産物とされるのに基底膜部は蛍光抗体法陰性であること、他のコロイド小体の出現する疾患でもコロイド小体に一致して免疫グロブリン、補体の沈着が証明されること¹³⁾などから、むしろ 2 次的なもの、すなわちスポンジのように血漿成分を吸収するためとの見方が強い¹⁴⁾。

以上より本症の発症には免疫学的機序、特に AMLR 様の反応が重要と思われる。内服から発症までの期間が長いのは、表皮角化細胞の HLA-DR 発現やそれによる DTH T 細胞や killer T 細胞の誘導に、ある量以上の薬剤が必要なのか、あるいは時間が必要なためと推測される。

結 語

扁平苔癬型薬疹を免疫組織学的に検索した。その結果、

1) 真皮浸潤細胞の大多数は OKT4⁺ 細胞、OKT8⁺ 細胞であり、表皮の液状変性部にも両細胞が多数認められた。

2) OKT6⁺ 細胞、すなわち Langerhans 細胞が表皮内、真皮内ともに著増していた。

3) Anti-IL-2 receptor⁺ 細胞が真皮内に認められた。

4) OKIa 1 は浸潤細胞のほとんどに陽性であり、表皮細胞間にも認められた。

以上より、本症の発症には Langerhans 細胞、表皮細胞の HLA-DR 発現、自己反応性 T 細胞が重要と考えた。

参 考 文 献

- 1) 坂本ふみ子, 小川 力, 佐藤良夫: 扁平苔癬型薬

- 疹—臨床・病理組織学的検討—, 臨皮, 35: 379 ~ 382, 1981.
- 2) Saurat, J.H., Didier-Jean, L., Gluckman, E. and Bussel, A.: Graft versus host reaction and lichen planus-like eruption in man, *Br. J. Dermatol.*, 92: 591~592, 1975.
 - 3) Walker, D.M.: Identification of subpopulations of lymphocytes and macrophages in the infiltrate of lichen planus lesions of skin and oral mucosa, *Br. J. Dermatol.*, 94: 529~534, 1976.
 - 4) Watanabe, S., Nakajima, T. and Shimosato, Y.: T-zone histiocytes with S100 protein. Development and distribution in human fetuses, *Acta Pathol. Jpn.*, 33: 15~22, 1983.
 - 5) Tanaka, M., Yamaguchi, S., Hayashi, R. and Sato, Y.: Immunological study of epidermis and infiltrating cells in lichen planus, *Proc. Jpn. Soc. Invest. Dermatol.*, 8: 19~21, 1984.
 - 6) Tjernlund, U.M., Scheynius, A., Kabelitz, D. and Klareskog, L.: Anti-Ia-reactive cells in mycosis fungoides: A study of skin biopsies, single epidermal cells and circulating T lymphocytes, *Acta Dermatovener. (Stockholm)*, 61: 291~301, 1981.
 - 7) Indiveri, F., Wilson, B.S., Russo, C., Quaranta, V., Pellergrino, M.A. and Ferrone, S.: Ia-like antigens on human T lymphocytes: Relationship to other markers, role in mixed lymphocyte reaction, and structural profile, *J. Immunol.*, 125: 2673~2678, 1980.
 - 8) Palacios, R., Guy, K. and Heyning, V.V.: Monoclonal antibodies against HLA-DR antigens acting on stimulator cells prevent OKT8⁺ T lymphocytes from acquiring sensitivity to interleukin 2 and expressing suppressor function, *Eur. J. Immunol.*, 13: 64~72, 1983.
 - 9) 多田隈卓史, 田村啓彦: 自己反応性 T 細胞の性状と自己認識機構, *臨床免疫*, 16: 797~806, 1984.
 - 10) Faure, M., Dezutter-Dambuyant, C., Schmitt, D., Gaucherand, M. and Thivolet, J.: Langerhans cell induced cytotoxic T-cell responses against normal human epidermal cells targets: in vitro studies, *Br. J. Dermatol.*, 113(suppl): 114~117, 1985.
 - 11) Luger, T.A., Stadler, B.M., Katz, S.I. and Oppenheim, J.J.: Epidermal cell (keratinocyte)-derived thymocyte-activating factor (ETAf), *J. Immunol.*, 127: 1493~1498, 1981.
 - 12) Baart de la Faille-Kuyper, E.H. and Baart de la Faille, H.: An immunofluorescence study of lichen planus, *Br. J. Dermatol.* 90: 365~371, 1974.
 - 13) Abell, E., Presbury, D.G.C., Marks, R. and Ramnarain, D.: The diagnostic significance of immunoglobulin and fibrin deposition in lichen planus, *Br. J. Dermatol.*, 93: 17~24, 1975.
 - 14) Black, M.M.: What is going on in lichen planus?, *Cli. Exp. Dermatol.*, 2: 303~310, 1977.