

総 説

表在性真菌症および深在性皮膚真菌症の病態と防御機構

中 嶋 弘

横浜市立大学名誉教授

要 旨

皮膚真菌症の病態および防御機構を解明する目的で、著者の前腕皮膚に実験皮膚真菌症 (*Trichophyton mentagrophytes* による体部白癬およびスポロトリコーシス) を作製し、1/2 系列にステロイド軟膏 (S) の基剤を、残り 1/2 系列に S を 1 日 1 回外用し、それぞれの臨床症状、病理組織学的所見、免疫組織化学的所見、免疫学的所見などを 4 週にわたり比較検討した。その結果、表在性真菌症の病態は、CD-1 陽性細胞の動態を含めて接触皮膚炎 (CD)、特にアレルギー性接触皮膚炎に合致し、防御機構はこの CD に伴う表皮の turn over 亢進による異物排除にあることが示唆された。S 外用は、この防御機構を抑制することにより臨床症状は軽いが菌要素は多いという「いわゆる異型白癬」を生じさせ、この誘因であることも示唆された。

深在性皮膚真菌症の病態は、化膿性肉芽腫性病変、病理組織学的には mixed cell granuloma で、好中球、組織球が殺菌・消化を担っているが、周辺では異物ないし類上皮細胞肉芽腫が包囲し、拡散を防ぎ、これに経上皮排除が加わるものであることが示唆された。S 外用はこれら防御機構を抑制することにより臨床症状のみならず組織反応をも軽減させ、ついには組織球がただ菌を貪食し拡散を防ぐだけの状態の「いわゆる菌要素が無数に認められるスポロトリコーシス」を生じさせ、この誘因であることも示唆された。なお、トリコフィチン反応は 2 週目、スポロトリキン反応は 1 週目に陽転した。

Key words: 実験ヒト皮膚真菌症 (experimental human dermatomycosis), 表在性/深在性 (superficial/subcutaneous), 病態 (pathophysiology), 防御機構 (defense mechanism), ステロイド外用 (topical application of steroid ointment), 異型真菌症 (atypical dermatomycosis)

はじめに

皮膚の真菌症は表在性真菌症と深在性皮膚真菌症に大別される。皮膚真菌症の多くは健康者に生じ特有の症状を呈するが、全身性あるいは局所性免疫不全に伴って生じる場合には異型の病態を呈することが多い。これら特有のあるいは異型の病態とそれに対する生体の防御機構を解明する目的でヒトの皮膚に実験的皮膚真菌症を作製し検討した。

I. 表在性真菌症¹⁻³⁾

検討した表在性真菌症は *Trichophyton mentagrophytes* による体部白癬である。その理由は、体部白癬が白癬の標準的疾患であること、治療法が確立していること、*T. mentagrophytes* は分生子主体の菌液を作製しやすいこと、白癬病巣を確実に作製できることなどにある。

著者の前腕皮膚に 2 列の浅い切創を入れ、その上に菌液 ($10^8/\text{m}^2$) を 1 滴ずつ滴下し、プラスチックテープで 2 日間覆った。2 日目には、紅斑、丘疹、小水疱よりなる皮疹が生じ、個疹的には接触皮膚炎 (以下 CD と略)、特にアレルギー性 CD と合致するものであった。病理組織

学的にも basket-weave 状の角質増殖、表皮肥厚、海綿状態、真皮上層のリンパ球浸潤などがみられ、湿疹反応 (以下 ER と略) に合致するものであった。しかし、角層内には菌糸形に発展した菌要素が認められ、表在性白癬が成立したことが確認された。そこで 1/2 系列には最強のステロイド外用剤であるプロピオン酸クロベタゾール軟膏 (以下 S と略) を、残りの 1/2 側にはその基剤 (以下非 S と略) を 1 日 1 回単純塗布し、1 週ごとに生検を行い、4 週間比較検討を行った。

実験ヒト表在性白癬の結果とまとめ

① 実験ヒト表在性白癬は 2 日で臨床的にも病理組織学的にも菌学的にも完成した。

非 S 群では、

② 臨床症状は 1 週間後には紅斑、丘疹、小水疱よりなり、CD の所見に一致するものであった (Fig. 1, below)。その後鱗屑も加わりますます激しい CD に発展したが、10 日前後をピークに自然消退に向かい、3 週間後には rest erythema を残して自然治癒した。

③ 病理組織所見は 1 週間後には basket-weave 状角質増殖、表皮肥厚、海綿状態、リンパ球浸潤など ER に合致するものであったが (Fig. 2)、2 週目からは軽快傾向に向かい、3 週目にはわずかな炎症反応を残すのみとな



Fig. 1.



Fig. 8.



Fig. 9.

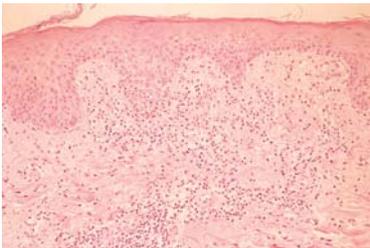


Fig. 2.

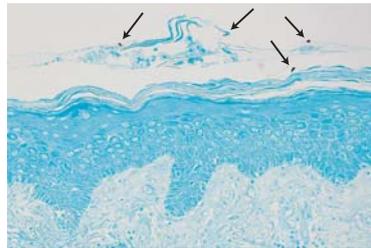


Fig. 3.

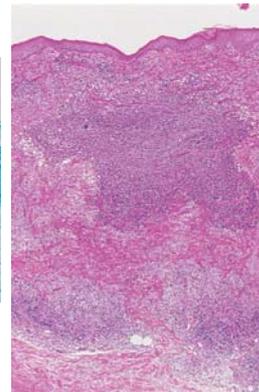


Fig. 10.

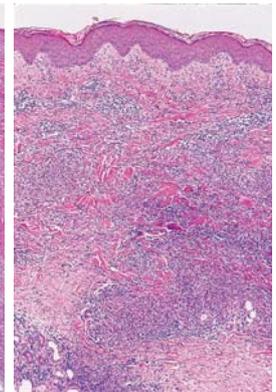


Fig. 12.

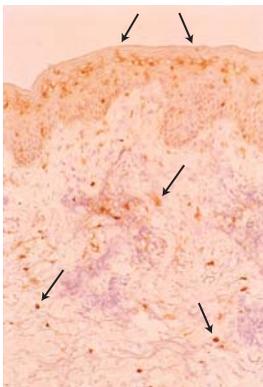


Fig. 4.

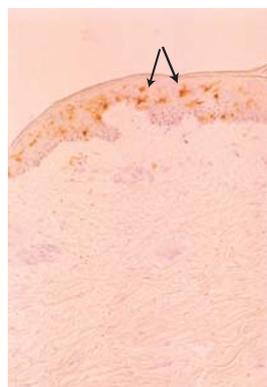


Fig. 7.

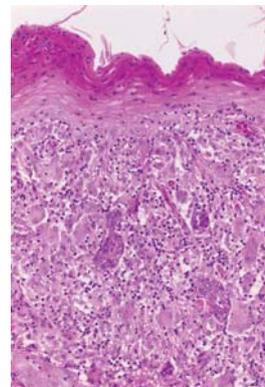


Fig. 11.

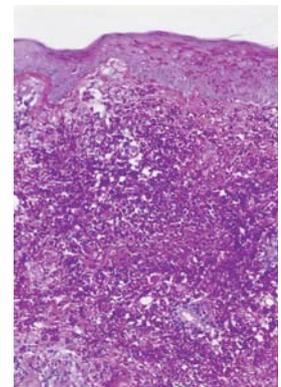


Fig. 13.

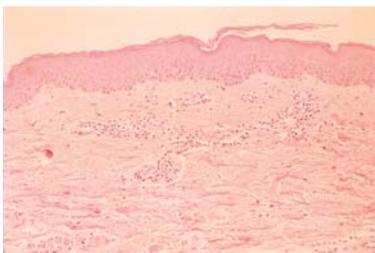


Fig. 5.

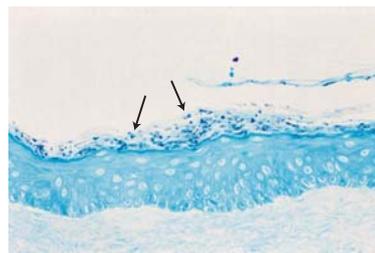


Fig. 6.

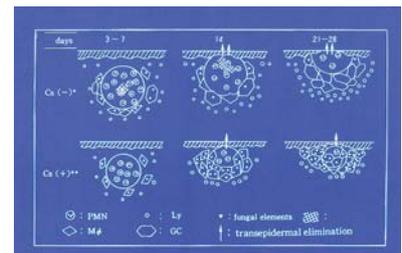


Fig. 14.

- Fig. 1. Clinical appearance of the experimental dermatophytosis on day 7. The vehicle-applied row (below) showed erythema, papules, vesicles, and scales, the same figures seen in eczema/contact dermatitis, but the steroid-applied row (above) showed obviously lesser inflammation.
- Fig. 2. Histopathological appearance of the vehicle-applied site on day 7. It showed an acute eczematous reaction with basket-weave hyperkeratosis, acanthosis, spongiosis, and lymphocyte infiltration. (HE, $\times 100$)
- Fig. 3. Fungal elements in the horny layer of the vehicle-applied site on day 7. Scant hyphae (stained black) were seen in the upper horny layer. (GMS, $\times 150$)
- Fig. 4. CD-1 positive cells (Langerhans cells) in the vehicle-applied site on day 7. The CD-1 positive cells (stained brown) were increased in number in the upper part of the epidermis, whose dendrites reached for the fungal elements in the horny layer. They were also seen sporadically in the dermis. (PAP, $\times 100$)
- Fig. 5. Histopathological appearance of the steroid-applied site on day 7. The horny layer showed compact hyperkeratosis, and less acanthosis, spongiosis, and lymphocyte infiltration than seen in the vehicle-applied site. (HE, $\times 100$)
- Fig. 6. Fungal elements in the steroid-applied site on day 14. Abundant hyphae (stained black) were seen in the compact horny layer. (GMS, $\times 150$)
- Fig. 7. CD-1 positive cells (Langerhans cells) in the steroid-applied site on day 7. The number and density of the cells were the same as in the normal tissue. (PAP, $\times 100$)
- Fig. 8. Clinical appearance of the experimental sporotrichosis on day 14. Small ulcers were formed on the top of the erythematous infiltrated plaques of the vehicle-applied sites (above), but in the steroid-applied sites (below) the inflammation seemed milder and no ulcer formation was seen.
- Fig. 9. Clinical appearance of the experimental sporotrichosis on day 28. The ulcers enlarged and the infiltration worsened in the vehicle-applied sites (above), but in the steroid-applied sites (below) the erythema was milder and infiltrated plaques smaller, about 1/3 the size of those in the vehicle-applied site. Still no ulcer formation was observed in them.
- Fig. 10. Histopathological appearance of the experimental sporotrichosis in the vehicle-applied site on day 14. An abscess was formed just below the epidermis, and around that granuloma was formed as if to lift up the abscess. (HE, $\times 100$)
- Fig. 11. Histopathological appearance of the experimental sporotrichosis in the vehicle-applied site on day 28. The abscess had been transepithelially eliminated and the dermis was occupied by a granuloma with many giant cells. (HE, $\times 100$)
- Fig. 12. Histopathological appearance of the experimental sporotrichosis in the steroid-applied site on day 14. The abscess and granuloma formation were indistinct, and no transepithelial elimination was observed. (HE, $\times 100$)
- Fig. 13. Histopathological appearance of the experimental sporotrichosis in the steroid-applied site on day 28. Abundant fungal elements (stained dark red) were seen but the giant cells, neutrophils, and lymphocytes were small in number. (PAS, $\times 100$)
- Fig. 14. Schematic illustration of the chronological pathological changes.

った。

- ④菌要素は1～2週後には basket-weave 状鱗屑の上方に少数認められたが (Fig. 3), 3週後には病理組織では勿論のこと KOH 法でも認められなくなった。
- ⑤CD-1 陽性細胞 (ランゲルハンス細胞) は1週後には表皮上層で多数増加しており, その樹枝状突起は角層の菌要素に向かって伸展していた。また一部は真皮内にも多数遊出していた (Fig. 4)。これら所見は CD, 特にアレルギー性 CD に見られる所見と同様であった。
- これに対して S 群では,
- ⑥臨床的所見は B 群と比べると明らかに軽微で (Fig. 1, above), 2週後には一見治癒したかに見える位までに軽減したが, 擦過するとかなりの鱗屑が採取された。そして, 菌要素は4週後でも KOH 法で多量に認められた。
- ⑦病理組織所見は ER であったが, B 群と比べると明らかに軽微であった (Fig. 5)。
- ⑧菌要素は, 病理組織学的には1週後では全角層においてきわめて多量に認められ (Fig. 6), 4週後においても依然として多量に認められた。
- ⑨CD-1 陽性細胞は, 表皮においても真皮においても正常皮膚とほとんど変わりが無い程度の所見であった (Fig. 7)。

以上の所見を総合すると, 表在性真菌症の病態は臨床的, 病理組織学的および免疫組織化学的にも菌要素ないしその代謝産物に対する CD で, 防御機構は CD による角層の turn over 亢進による異物排除にあり, 菌要素は鱗屑とともに排除され軽快ないし自然治癒に向かうというものと推察された。なお, 皮内反応 (細胞性免疫) の所見も勘案すると, アレルギー性 CD がさらに強く示唆された。S 外用はこの CD/ED を抑制し, 臨床症状を軽減させ, また表皮の turn over を抑制し, 菌要素の排除を抑制することになる。その結果, 菌要素は排除されず角層内に蓄積されることになり, ついにはきわめて多数の「いわゆる異型白癬」と同様の所見になる。したがって, 炎症反応は軽いが菌要素はきわめて多いというパラドキシカルな反応, すなわち「いわゆる異型白癬」の誘因は S 外用にあることが推察された。また, S 外用は急性の白癬を慢性化させ, 遷延化させることも示唆した。このことは逆に言うと, 慢性のものは自然治癒する可能性が少ないことを示唆していると思われる。なお, S には直接菌を増殖させる働きがないことを付記する。

II. 深在性皮膚真菌症²⁻¹²⁾

検討した深在性皮膚真菌症はスポロトリコーシスである。その理由は, 本症が最も多い深在性皮膚真菌症であること, 内臓病変などが生じる危険性が少なく, 治療法が確立していることなどにある。継代培養した *Sporothrix*

schenckii の菌株を掻き取り、ガーゼ濾過を繰り返して小分子が主体の菌液を作製し、この菌液を著者の前腕12カ所に0.1 ml (小分生子数にして約 1×10^6 個) ずつ皮内に接種した。そして1/2系列にはSを、残り1/2系列にはSの基剤を1日1回単純塗布し、1週ごとに生検した。

実験ヒト皮膚スポロトリコーシスの結果とまとめ
非S群では、

- ①臨床は基本的には化膿性肉芽腫性病変であった。1週後には紅斑浸潤性局面であったがSporotrichin 反応の flare up と呼応して局面内に丘疹が発生し、2週後にはこの丘疹反応は消失したが中央部に潰瘍を形成した (Fig. 8, above)。4週後にはさらに拡大した潰瘍を中心とする浸潤局面を形成し、軽快傾向は認められなかった (Fig. 9, above)。
- ②病理組織所見は好中球の多寡はあるが基本的には mixed cell granuloma であった。1週後には菌液の注入した真皮中央部に膿瘍形成があり、その周辺を肉芽腫が取り囲み、T細胞はさらにその周辺部に存在した。2週には膿瘍は表皮直下に移動し経表皮排除 (潰瘍形成) に向かい、それを後押しするかのごとく肉芽腫が発達していた (Fig. 10)。そして4週後には巨細胞を伴う肉芽腫で大部分は占められ、通常のスポロトリコーシスと同様の所見になった (Fig. 11)。
- ③菌要素は初期には好中球に貪食・殺菌され膿瘍内では著減し、周辺の組織球内に認められたが、ここでも減少を続け3~4週後には発見困難なほどまでに減少し、通常のスポロトリコーシスと同様発見困難なくらいまで減少した (Fig. 14)。

これに対してS群では、

- ④臨床所見は非S群に比べて炎症症状が軽度で、潰瘍形成もなく、しかも小型であった (Fig. 8, 9, below)。
- ⑤病理組織所見は好中球の減少、膿瘍の不鮮明化、異物性ないし類上皮細胞性肉芽腫の形成不全、経上皮排除の欠如などで (Fig. 12, 14)、4週後には未熟な組織球を主体とした肉芽腫となった。
- ⑥菌要素は1週後より組織球に貪食されて増加傾向を示し、4週後には「いわゆる菌要素が無数に認められるスポロトリコーシス」と同様きわめて多数となり、大小不同で、HEでも十分に確認できるようになった (図 13, 14)。したがって、この異型のスポロトリコーシスはSの外用によって誘発されることが示唆された。
- ⑦Sporotrichin 反応 (細胞性免疫) は、3日後は陰性、1週後には陽性となり、3日目に陰性であった部も flare up を示した。また、抗 *Sporothrix schenckii* 凝集価は1週後から徐々に上昇を始めた。

以上の所見を総合すると、防御機構は最前線では好中球が菌要素を貪食・殺菌・消化するが、殺菌出来ないときには組織球が好中球ごと貪食し、これでも防御出来な

いときには異物性ないし類上皮細胞性肉芽腫で包囲して菌の増加、拡散を防ぐというもので、これに経上皮排除が加わるというものと推察された。これに対して、ステロイドの外用は好中球、組織球の浸潤、貪食・殺菌・消化能などを抑制し、また類上皮細胞性肉芽腫などの形成を抑制し、さらに経上皮排除をも抑制するので、やむなく菌要素の拡散を防ぐために殺菌能力のない非活性型の組織球がただ菌要素を貪食し拡散を防止している病態と推察された。すなわち菌要素は殺菌も、排除もされず蓄積を続けることになり、最終的にはいわゆる「いわゆる菌要素が無数に認められるスポロトリコーシス」になることが示唆された。したがってこの異型の病型はS外用が誘因であることが推察された。

なお、関連する事項を1, 2追加すると、スポロトリコーシスに対するヨウ化カリウムの作用機序はブロムカリウム/ナトリウムでも有効なことから好中球の myeloperoxidase-halide-H₂O₂ antimicrocidal system Klebanoff が関与していることが示唆された。また膿瘍を形成したスポロトリコーシスの膿瘍内液のサイトカインを治療前後で測定したところ病変部で働いているサイトカインは通常炎症性サイトカイン (γ IFN, IL-1, IL-6, IL-8) であることが示唆された。

謝 辞

以上の研究は、毛利 忍君、大井田美保君をはじめ多くの協力者によりなされたもので、この場をお借りして深謝致します。

参考文献

- 1) 大井田美保: 実験的ヒト表皮在性白癬の病態とステロイド外用による影響の研究. 横浜医学 47: 271-280, 1996.
- 2) 中嶋 弘: 皮膚真菌症の病理組織学, その意味するもの. Dermatofile, 第28号, 6-9, 2002 (第45回日本医真菌学会総会, モーニングランチョンジョイントセミナー, 東京, 2001.9).
- 3) Nakajima H, Mohri S, Kurosawa T, Arai H, Nakajima H: The defense mechanisms against superficial and subcutaneous dermatomycosis, proceedings of Joint Meeting of the 2nd Congress of Asia Pacific Society for Medical Mycology and the 5th China-Japan International Congress of Mycology, p.9, Kunming, China, Aug. 23-25, 2001 (Supecial lecture).
- 4) 中嶋 弘, 黒沢伝枝, 高橋泰英: 皮膚におけるスポロトリコーシス, クロモミコーシス, クリプトコックス症. 真菌誌 26: 176-187, 1985.
- 5) 中嶋 弘, 高橋泰英, 大勝美保, 早川広樹, 金井塚生世: スポロトリコーシス. 病理と臨床 9: 1160-1165, 1991.
- 6) 中嶋 弘: スポロトリコーシスにおける防御機構. 臨床免疫 7: 1049-1057, 1975.
- 7) 中嶋 弘, 黒沢伝枝, 高橋泰英, 毛利 忍, 馬場直子: スポロトリコーシスにおける病理組織学的並びに免疫組織化学的研究. 真菌誌 28: 148-157, 1987.
- 8) 中嶋 弘: 実験ヒト皮膚スポロトリコーシスにおける生体防御反応とコルチコステロイド外用の影響, 真菌症と生体防御機構 (宮治 誠, 高橋 久, 高橋伸也編). pp.251-265, 協和企画通信, 1988.

- 9) Mohri S: Study in Sporotrichosis. Yokohama Med Bull **38**: 19-48, 1987.
- 10) Mohri S, Nakajima H, Kurosawa T, Takahashi Y, Nagai R: Three cases of sporotrichosis with numerous fungal elements. J Dermatol **14**: 88-93, 1987.
- 11) 中嶋 弘 : スポロトリコーシスに対するブロム化合物の効果, 特に作用機序について. 皮膚臨床 **18**: 159-165, 1976.
- 12) 村上麻里, 高橋生世, 杉田泰之, 中嶋 弘 : 大きな嚢腫を形成した皮膚リンパ管型スポロトリコーシスの1例. 第42回日本医真菌学会総会, 東京, 1998.10.

The Pathophysiology and Defense Mechanism Against Superficial and Subcutaneous Fungal Infection

Hiroshi Nakajima

Emeritus Professor of Yokohama City University

322-1 Matsudasoryo, Matsuda-machi, Ashigarakami-gun, Kanagawa 258-0003, Japan

To determine the pathophysiology of the fungal infection and defense mechanisms against superficial dermatomycosis, two series of experimental infections of *Trychophyton mentagrophytes* were made on the forearm of a male volunteer. One series was applied topical steroid ointment, the other the vehicle alone. The infected sites were biopsied from each row weekly up to the 4th week, and the set of sites were studied and compared clinically, histopathologically and immunohistochemically. For the study against subcutaneous fungal infection, the same experiments were studied using the subcutaneous inoculation of *Sporothrix schenckii*.

The pathophysiology of the superficial dermatomycosis was thought to be the same as those of the contact (allergic) dermatitis, including the physiodynamics of CD-1 cells. The principal mechanism of the defense lay in the removal of the foreign materials (fungi) together with keratinocytes whose turnover increased because of the eczematous reaction. It was proved that the topical application of steroid ointment suppressed the immune reactions locally, thus forming a paradoxical feature with little inflammatory reaction and abundant fungal elements (so-called atypical tinea).

The pathophysiology of the subcutaneous fungal infection was thought to be a suppurative granulomatous reaction and pathologically showed a mixed cell granuloma. The neutrophils and macrophages engulfed and digested the fungi in the forefront, but the circumference was surrounded by epithelioid cells and/or foreign body granuloma. Transepithelial elimination also played some role in the defense. It was proved that when the defense mechanism was weakened by the topically applied steroid ointment, not only the clinical symptoms but also the fungicidal tissue reaction were subdued, and histocytes only engulfed fungi to protect them from dispersion.

The trichophytin reaction turned positive on the 14th day, and the sporotrichin reaction on the 7th day.