

接触皮膚炎の病理組織学的研究 IX 実験的アレルギー, 一次刺激性接触皮膚炎の比較

武井 洋二, 中川昌次郎, 岡 大介, 長田 浩行, 方 東植, 植木 宏明

感作あるいは未処置モルモットに刺激濃度のDNCBを塗布し, 生じた接触皮膚炎の病理組織像を経時的に観察した. その結果, 表皮の壊死, 表皮, 真皮への多核白血球の浸潤及び壊死性変化の修復が主な所見であるが, 好塩基球の推移以外感作, 未感作動物に差がみられなかった. 好塩基球の浸潤は感作動物では惹起後24時間に最高に達するが未感作動物では4日以降にピークがみられた.

(昭和62年11月25日採用)

Histopathological Studies on Contact Dermatitis: IX. A Comparative Study of Primary Irritant and Allergic Contact Dermatitis

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

Chronologic development of histological changes at the patch testing sites by DNCB in a high concentration in the sensitized and non-sensitized guinea pigs are described in details. Necrosis of epidermis and polymorphonuclear and mononuclear cell infiltrates in the dermis were seen in the both groups of animals. The maximum number of basophils in the dermis was reached in the sensitized animals 24 hours after skin testing, whereas the non-sensitized animals showed a peak of basophil infiltrate 4 days after challenge or later. (Accepted on November 25, 1987) *Kawasaki Igakkaishi* 14(2): 194-199, 1988

Key Words ① Contact dermatitis ② DNCB ③ Basophil

I. 緒 言

接触皮膚炎 contact dermatitis (CD) 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, 接触原が抗原となって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 allergic contact dermatitis (ACD) 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 primary irritant contact dermatitis (PICD) に大別される. 日常診療におい

て, CD がどちらの機序によるものかを見極めることは, 本症を治療する上で重要なことであり, 古くから両皮膚炎の臨床的, 組織的な比較研究が盛んに行われてきた.^{1)~12)} 今まではACDを惹起するに際してできる限り純粋なアレルギー反応を得るために刺激作用の少ない低い濃度の接触原を塗布するのが一般的であった. このようにして惹起されたACDと高濃度の接触原を塗布して起こしたPICDの比較研究から得られる所見には限度があり, 臨床にお

いて経験する CD を扱うには必ずしも適切でない面がある。つまり日常にみられる CD は必ずしも低濃度の接触原によって生ずる純粋なアレルギー反応を来すとは限らず、むしろ両方の機序から生ずる場合が多い。

そこで今回我々は、DNCB により感作されたモルモットと未感作のそれに、比較的濃い刺激濃度の DNCB を塗布して CD を惹起し、両群における反応を比較検討したので報告する。

II. 材料と方法

Hartley 系雄性モルモット(300~400g)の項部に 5% DNCB エタノール溶液 0.02 ml を塗布して感作した。感作あるいは未感作モルモット(各 3 匹)の剃毛した背部に 0.5, 1.0% DNCB エタノール溶液を 0.01 ml 7 箇所塗布し、3, 6, 9, 24, 48, 72, 96 時間後に反応を肉眼的に観察した後同部を生検した。生検は 10% ホルマリン緩衝液にて固定し、パラフィン包埋して切片を作製し、ヘマトキシリン・エオジン染色、アストラブルー染色を行った。反応の肉眼的所見は、±: 塗布部位に部分的に発赤があるもの、+: 全体に発赤が及ぶもの、++: 発赤に浮腫が加わったもの、+++: 極めて強い浮腫を伴ったもの、の基準で表した。浸潤細胞の算定は、アストラブルー染色標本の真皮上層に一定の大きさの正方形の区画を設け、その中に含まれる単核細胞、好塩基球の数を数えた。1 切片につき 5 区画を算定しその平均値で表した。

III. 実験結果

A. 肉眼的所見

感作群: 塗布 3 時間後より塗布部全体に発赤が出現し、経時的に浮腫

が加わり、24 から 48 時間後で最高に達した。その後徐々に減弱を示したが、96 時間後でも発赤と軽度の浮腫が認められた。

未感作群: 感作群と同様 3 時間後でも全体の発赤が認められ、その後浮腫が加わり、9 から 24 時間後で反応は最高になり、96 時間後にも発赤は残存していた。

B. 組織学的所見

1. 3 時間後

感作群: 表皮細胞は軽度の細胞内浮腫を示し

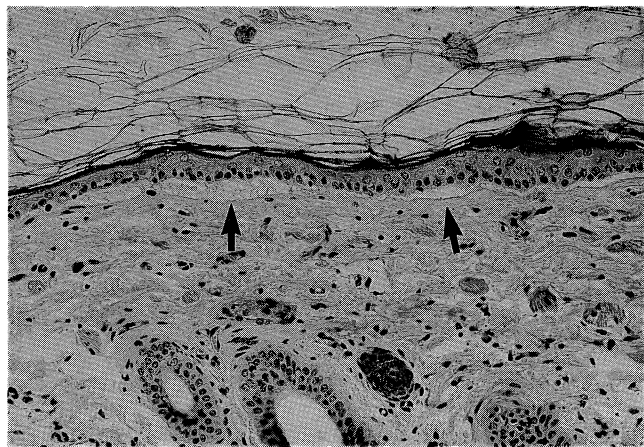


Fig. 1. Six-hour lesion by 1% DNCB application in the non-sensitized guinea pig. Note formation of sub-epidermal bulla (arrows, HE, $\times 20$).

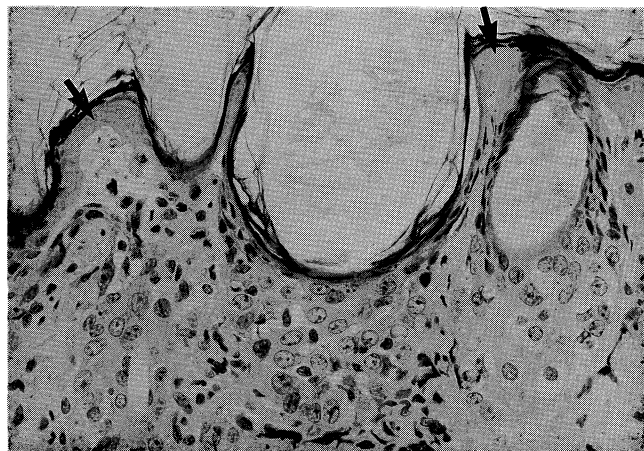


Fig. 2. Twenty-four-hour lesion by 1% DNCB application in the sensitized animal. Necrosis of epidermis (arrows), spongiosis and exocytosis are seen (HE, $\times 40$).

て淡染性となり、基底細胞間のわずかな浮腫と、真皮表皮結合部に小空胞が散見された。真皮内にはリンパ球を中心とした軽度の細胞浸潤を認めたが、好塩基球はほとんど認められなかった。

未感作群：感作群とほぼ同様の所見を呈したが、基底細胞間の浮腫は明らかでなく、真皮表皮接合部の小空胞はより多く観察された。

2. 6時間後

感作群：表皮細胞の変性は更に強くなり、表皮、毛のう上皮の spongiosis, exocytosis が認められた。真皮内の細胞浸潤は増強し、好塩基球も少数であるが見られた。

未感作群：spongiosis, exocytosis を除く表皮の変化は感作群と同様であるが、真皮表皮接合部の小空胞は互いに融合し表皮下水疱の形成を認めた (Fig. 1)。真皮内細胞浸潤は増強したが、好塩基球はほとんど見られなかった。

3. 9時間後

感作群：表皮細胞は好酸性に強く染まり、細胞の境界が不明瞭となり、核も pycnotic となるが、毛のうに著変なく spongiosis, exocytosis が所々に認められた。真皮内細胞浸潤は更に増強し好塩基球も6時間後と同程度認められた。

未感作群：表皮下水疱は著明となり表皮と真皮の分離が明瞭となった。真皮内細胞浸潤にわずかな好塩基球が認められるようになった。

4. 24時間後

感作群：表皮細胞はほぼ完全に壊死に陥って均一に好酸性に染まり、核はほぼ消失している。spongiosis, exocytosis を伴う残存した毛のうより再生表皮が認められた (Fig. 2)。細胞浸潤は最高に達し、好塩基球浸潤も著明に増加して最高に達し

た (Fig. 3)。

未感作群：spongiosis, exocytosis 以外は感作群とほぼ同様の所見が認められた。真皮内細胞浸潤は最高に達したが感作群に比しやや軽度であり、好塩基球の浸潤もわずかに見られた。

5. 48時間後

感作群：変性表皮下にみられる表皮の再生は延長し、部分的にびらんを残すのみとなる。spongiosis, exocytosis はなお認められた。細

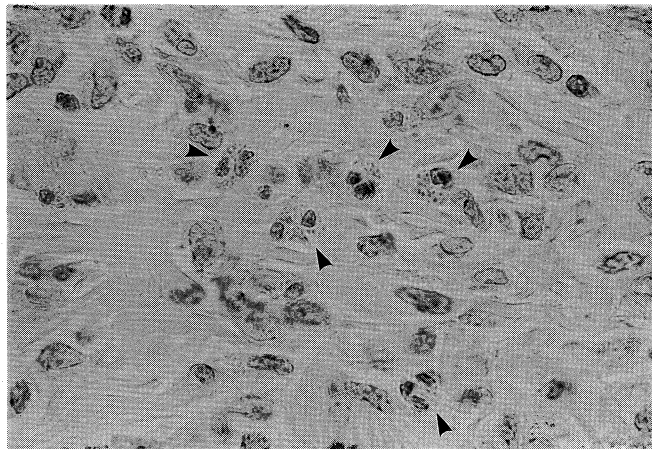


Fig. 3. Twenty-four-hour lesion by 1% DNCB in the sensitized animal. Cell infiltrate in upper dermis consists of basophils (arrows) and mononuclear cells (Astra blue, $\times 100$).

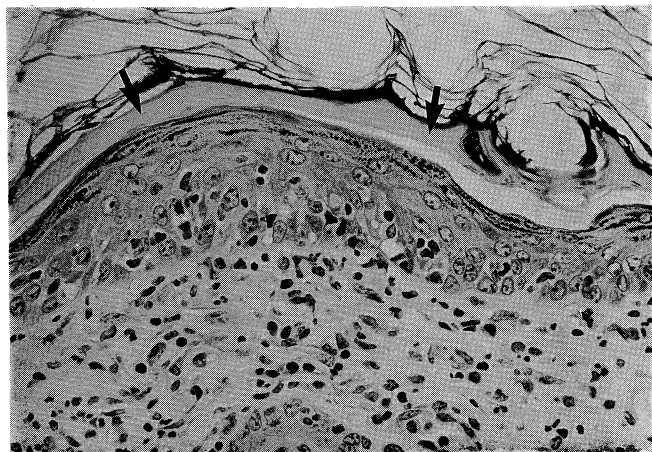


Fig. 4. Ninety-six-hour lesion by 1% DNCB in the non-sensitized animal. Note the regenerative epidermis with a marked acanthosis and lymphocytic spongiosis under the necrotic epidermis (arrows). Mononuclear cell infiltrate is seen in the upper dermis (HE, $\times 40$).

胞浸潤は徐々に減弱し、好塩基球数もやや減少した。

未感作群：再生表皮，毛のう上皮に spongi-
osis, exocytosis が認められるようになる。
細胞浸潤はわずかに軽減するが好塩基球は増加

傾向を示した。

6. 72時間後

感作群：表皮の再生は完成し顆粒層も出現した。再生表皮は表皮肥厚が著明で正常の約2倍となった。spongi-
osis, exocytosis は引き続き

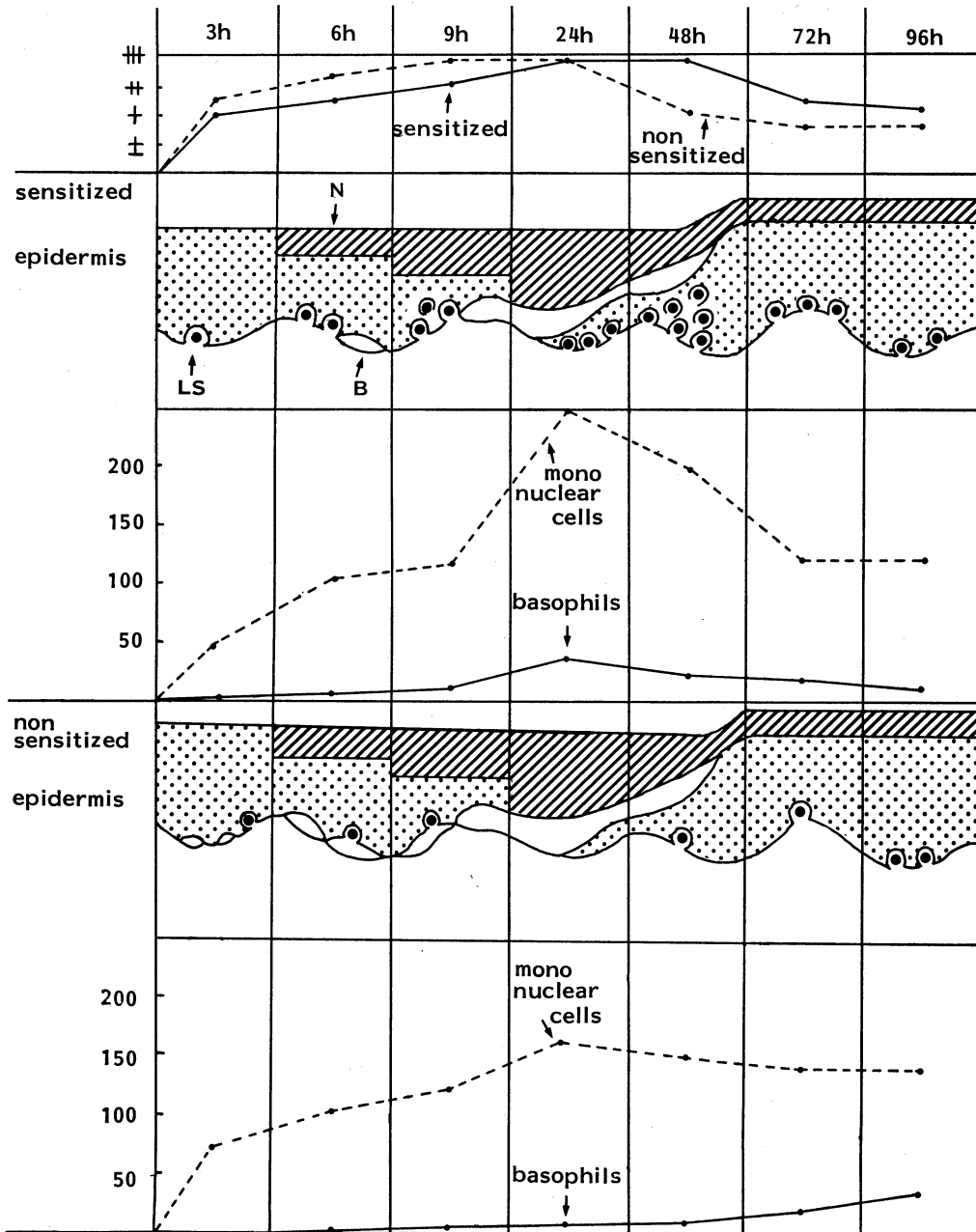


Fig. 5. Schematic summary of macroscopic (a top column) and histopathological findings of allergic (a middle column) and primary irritant (a bottom column) contact dermatitis. Ls, lymphocytic spongiosis; N, necrosis; B, bulla

Table 1 Chronologic changes of mononuclear cell and basophil infiltrates at the patch testing sites by 1.0% DNCB in the DNCB sensitized and non-sensitized guinea pigs.

hours after skin testing	sensitized animals		non-sensitized animals	
	mononuclear cells	basophils	mononuclear cells	basophils
3h	47.8±2.0	0 (0%)	51.4±3.9	0 (0%)
6h	114.6±2.2	3.8±0.6 (3.7%)	108.5±5.4	0 (0%)
9h	136.2±5.2	5.9±0.8 (4.3%)	123.3±7.3	1.5±0.2 (1.2%)
24h	260.6±3.3	35.8±4.6 (13.8%)	163.8±1.1	3.5±0.7 (2.1%)
48h	192.0±3.4	22.1±1.5 (11.5%)	153.8±6.3	7.3±0.6 (4.8%)
72h	167.2±4.7	17.7±0.9 (10.6%)	140.3±0.9	15.5±2.2 (11.1%)
96h	140.7±3.5	9.8±0.7 (7.0%)	142.0±3.2	33.8±3.9 (23.8%)

認められ、リンパ球、好塩基球も減少した。

未感作群：再生表皮は spongiosis, exocytosis を含め感作群とほぼ同様な所見であった。浸潤細胞総数は減少傾向を示すものの好塩基球は明らかに増加した。

7. 96時間後

感作群：72時間後とほぼ同様の所見であったが好塩基球を含む細胞浸潤は更に減少した。

未感作群：再生表皮の spongiosis, exocytosis はより明瞭になり (Fig. 4), 浸潤細胞総数は72時間後と著変はなかったが好塩基球は著明に増加した。

感作群、未感作群における肉眼的、組織学的所見、浸潤細胞の経時的变化を Figure 5 と Table 1 にまとめた。

IV. 考 按

ACD の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 PICD と ACD の比較研究が行われてきた。その際、感作が成立した動物にできるだけ低濃度の接触原を塗布して ACD を実験的に惹起し、一方 PICD は未感作の動物に同じ接触原の高濃度のものを塗布するかクロトン油など別の接触原を用いて誘発するのが常であった。^{1)~12)} このような方法を用いると PICD と ACD の惹起条件が大きく異なる可能性がある。そこで今回我々は同じ濃度の接触原を用いて CD を惹起し、感作、未感作動物の間の相違を検討した。感作動物では、ACD

と PICD 両者の混合した反応が生じるはずである。

組織学的に感作、未感作両群に共通してみられた所見は、表皮の壊死と表皮、真皮への細胞浸潤である。感作群に惹起後早期にやや表皮への単核細胞浸潤と spongiosis が目立つが決定的な差とは言えず、HE 染色による所見では両者に差異が認められなかった。しかしながらアストラブルー染色による好塩基球浸潤の経時的観察では、感作群で24時間後をピークとする早期の増加が見られたのに対し、未感作群では漸増して96時間以後に最高値に達する推移を示した。以上の所見は低濃度の DNCB により ACD を、高濃度の DNCB で PICD を誘発した以前の我々の実験^{13), 14)} の結果に一致する。ACD の反応局所に好塩基球の浸潤が著しいことは Medenica ら⁹⁾ により指摘された。同じ頃 Dvorak ら¹⁵⁾ は好塩基球浸潤によって特徴づけられるいくつかのアレルギー反応に対して cutaneous basophil hypersensitivity という概念を提唱し、ACD もその一つであるとした。

かつては ACD は Tリンパ球とランゲルハンス細胞を含む monocyte-macrophage 系細胞の関与を特徴とする反応で、一方 PICD は多核白血球浸潤が主体であるとされてきた。しかし近年のヒトにおける研究^{9)~12)} では PICD においても多核白血球浸潤よりむしろ Tリンパ球浸潤やランゲルハンス細胞とリンパ球の並置現象が ACD と同程度みられることが指摘され、

両者の組織学的差異が改めて問題となっている。今回の我々の実験が示すように、好塩基球の動向が両者の比較の鍵を握る可能性が考えられ、一層の追求が望まれる。

文 献

- 1) 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
- 2) Fisher, J. P. and Cook, R. A.: Experimental toxic and allergic contact dermatitis. A histopathologic study. *J. Allergy clin. Immunol.* 29: 549—560, 1961
- 3) Miescher, G.: Abgrenzung des allergischen und toxischen geschehens in morphologischer und funktioneller sicht. *Arch. Klin. exp. Derm.* 213: 297—313, 1961
- 4) Groth, O.: The epidermal infiltration of lymphoid cell in allergic contact dermatitis. *Acta Derm. Venereol.* 44: 1—20, 1964
- 5) Hunziker, N.: Experimental studies on guinea pig's eczema. Berlin, Heidelberg, New York, Springer-Verlag. 1969
- 6) 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
- 7) 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 appl. Immunol.* 40: 305—315, 1971
- 8) Jidoi, J., Kitano, M. and Urabe, Y.: A comparative study of primary irritant and allergic contact dermatitis in guinea pigs. Macroscopic and histopathologic observations. *Hiroshima J. med. Sci.* 23: 115—125, 1974
- 9) Reitama, S., Tolvanen, E., Konttinen, Y., Kayhko, K., Forstrom, L. and Salo, O. P.: Allergic and toxic contact dermatitis: Inflammatory cell subtypes of the epicutaneous test reactions. *Br. J. Dermatol.* 105: 521—527, 1981
- 10) Ranki, A., Kanerva, L., Forstrom, L., Konttinen, Y. and Mustakallo, K. K.: T and B lymphocytes, macrophages and Langerhans cells during the course of contact allergic and irritant skin reactions in man. *Acta Derm. Venereol.* 63: 376—383, 1983
- 11) Kanerva, L., Ranki, A. and Lauharanta, J.: Lymphocytes and Langerhans cells in patch tests. *Contact Dermatitis* 11: 150—155, 1984
- 12) Willis, C. M., Young, E., Brandon, D. R. and Wilkinson, J. D.: Immunopathological and ultrastructural findings in human allergic and irritant contact dermatitis. *Br. J. Dermatol.* 115: 305—316, 1986
- 13) 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
- 14) 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. II 実験的二次刺激性接触皮膚炎. *川崎医学会誌* 11: 318—323, 1985
- 15) Dvorak, H. F., Simpson, B. A., Bast, R. C., Jr. and Leskowits, 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