

Priming effects of microbial or inflammatory agents in metal allergies

N. Sato^{1,3}, M. Kinbara¹, T. Kuroishi¹, H. Takada², K. Kimura³, S. Sugawara¹, and Y. Endo^{1*}

¹Departments of Molecular Regulation; ²Microbiology; ³Fixed Prosthodontics, Graduate School of Dentistry, Tohoku University, Sendai 980–8575, Japan

*endo@pharmac.dent.tohoku.ac.jp

Abstract. Although T-cells are thought to play central roles in Ni-allergy, this idea is based largely on in vitro studies, because in vivo studies have been limited by the paucity of adequate murine models of Ni-allergy (and indeed it has been said that it is difficult to induce Ni-allergy in mice). However, we recently found that a lipopolysaccharide (LPS) of *Escherichia coli* acted as a potent adjuvant, sensitizing mice to Ni. LPS also sensitized mice to other metals (Cr, Co, Pd, and Ag). Here, we report that in addition to LPS, a variety of microbial or inflammatory substances sensitize mice to Ni. Our findings suggest that a microbial or an inflammatory milieu is an important factor leading to metal allergies.

Key words. metal allergy, nickel allergy, adjuvant, inflammation, infection

1 Introduction

Metals are thought to cause various types of allergic reactions (including dermatitis, lichen planus, palmoplantar pustulosis, asthma, and rhinitis), and even to cause carcinomas. Ni, a constituent of many alloys, is the most frequent contact allergen. Unlike classical haptens, metal ions form geometrically highly defined, but reversible, coordination complexes with partner molecules. Thus, the host may recognize metal ions in complicated ways. The knowledge that the partner molecules are intact self-proteins led us to speculate that metal allergies might actually be forms of autoimmune disease. Although T-cells are thought to play central roles in Ni-allergy, this idea is largely based on in vitro studies, because the in vivo studies have been limited by the paucity of adequate murine models of Ni-allergy (and indeed it has been said that it is difficult to induce Ni-allergy in mice). However, we recently found that an *Escherichia coli* lipopolysaccharide (LPS) [a ligand of Toll-like receptor 4 (TLR4)] acted as a potent adjuvant, sensitizing mice to Ni, and that the Ni(+LPS)-allergy was fully induced even in nude mice lacking T-cells. LPS also sensitized mice to other metals (Cr, Co, Pd, and Ag). Here, the effects of a number of inflammatory agents derived from various sources, including microbial and chemical substances, were examined.

2 Materials and Methods

An equivolume mixture of 1 mM NiCl₂ and a solution of a test substance was injected intraperitoneally (0.1 ml/10 g body weight) into mice (BALB/c, C3H/HeN, or C3H/HeJ). Then, 10 days later, 5 mM NiCl₂ was delivered as a challenge by intradermal injection into the left and the right pinnae, near the root of the ear (20 µl each ear). Mice were anesthetized with ethyl ether just before the challenging injection. Ear swelling was measured at a site 2–3 mm distant from the challenge-site at the indicated times (using a Peacock dial thickness gauge, Ozaki MFG Co. LTD, Tokyo, Japan), and the induced difference (versus before the challenge) was recorded.

3 Results

The following microbial or inflammatory substances sensitized BALB/c mice to Ni: (a) an LPS of *Prevotella intermedia* (*P. int*) [prepared by the phenol–chloroform–petroleum ether extraction method (Galanos's method)], (b) a mannan of *Saccharomyces cerevisiae* (a putative TLR2 and/or TLR4 ligand), (c) a muramyl dipeptide (a cell-wall component of gram-positive bacteria, an NOD-2 ligand), (d) a double-stranded RNA (polyIpolyC, a TLR3 ligand), (e) concanavalin A (a T-cell mitogen), and (f) alendronate (an inflammatory bisphosphonate). *P. int* LPS (but not *E. coli* LPS) was effective even in C3H/HeJ mice (mice with a TLR4 mutation) as well as in their controls (C3H/HeN mice).

4 Discussion

These results suggest that a microbial or an inflammatory milieu (irrespective of the types of TLR present) is an important factor leading to metal allergies. Unexpectedly, the LPS preparation of *P. int* (an oral black-pigmented gram-negative bacterium) used in the present study exhibited adjuvant activity even in C3H/HeJ mice. This result—which suggests that the major adjuvant effect of our *P. int* LPS preparation is independent of TLR4 [unlike that of *E. coli* LPS]—raises the possibility that a contaminant substance(s) might be responsible for the adjuvant activity of the *P. int* LPS preparation. It would be of interest to identify this substance(s) in the *P. int* bacterium. Incidentally, *Porphyromonas gingivalis* (another oral black-pigmented gram-negative bacterium) contains a lipoprotein that strongly stimulates TLR2, making it a potentially interesting subject for study.

1. 外的刺激が起こす皮膚の免疫反応

梶島健治 [産業医科大学皮膚科]

理解のためのエッセンス

- 生体は皮膚のバリア機能や免疫反応により外的刺激から防御する。
- 皮膚は、Toll like receptor や抗菌ペプチドなどを介する自然免疫機能も有する。
- 皮膚は Th1 型反応を誘導し、その代表的疾患として接触皮膚炎があげられる。
- 皮膚は Th2 型反応も誘導し、その代表的疾患としてアトピー性皮膚炎があげられる。
- 皮膚は紫外線照射や抗原大量曝露により、免疫寛容を誘導する。
- 皮膚は自然免疫や獲得免疫反応を誘導する場となる。
- これらの皮膚における種々の免疫応答を制御することで皮膚疾患の治療や免疫療法の有効性を高める可能性がある。

I. 外的刺激に対する皮膚免疫反応の総論

[エッセンス]

- 皮膚は多様な免疫応答を誘導し、外的刺激に対して防御反応を引き起こす。

生体は常に皮膚を介して外界と接しており、外的刺激には紫外線・温度・摩擦といった物理的刺激のみならず、化学物質や金属による刺激、あるいは常在菌などの微生物などがある。

生命はこれらの外的刺激から自己を守るためにバリア機能、自然免疫、獲得免疫などの防御機能をもつ。バリア機能とは、外的刺激が生体に侵入するのを防ぐためのものであり、表皮の最外層をなす角層と、角層をつなぐセラミドなどの角質細胞間物質、表皮最外層のシールドをするタイトジャンクションがこれらに当たる。生体は外傷や摩擦などによるバリア破壊を受けると、表皮角化細胞が活性化して TNF- α や IL-1 β などの前炎症性サイトカインなどを放出して、抗原提示細胞の活性化を促す。これは生体の外的危険にさらされる前に防御力を高めようとする機構であり、合目的である。これらのバリア機能が破綻し、皮膚が外来異物などの抗原曝露を受けると、各刺激に応じて異なる免疫応答を巧みに誘導する。

また、抗原や細菌などの外的侵襲に対する自然免疫と獲得免疫には、表皮角化細胞、ランゲルハンス細胞 Langerhans cell (LC)、真皮樹状細胞、マクロファージ、T細胞、B細胞、好中球、肥満細胞、好酸球、線維芽細胞など皮膚を構成するほぼすべての細胞が関与する。T細胞とB細胞は遺伝子再構成により、多様な抗原受容体のレパートリーを形成し、抗原特異性と免疫記憶を有する獲得免疫を担うが、この成立には3~5日間を要する。また、皮膚の過敏反応には主に、遅延型・遅発型・即時型過敏反応があり免疫担当細胞がさまざまな役割を演じることが知られており、これらの抗原曝露から発症までの時間、症状、関与する細胞やメディエーターを表1にまとめた。

一方、自然免疫は、上皮バリア、レクチン、補

体などの液性因子, 多核白血球, マクロファージ, LC, 樹状細胞などの貪食細胞や抗原提示細胞が担う。これらの自然免疫系には, 病原微生物共通の分子パターン pathogen-associated molecular pattern (PAMP) を認識する Toll-like receptor (TLR) が深くかかわっていることが近年明らかにされた¹⁾。実際, 皮膚では表皮を構成しているさまざまな細胞に TLR が発現しており, LC は TLR 1, 2, 3, 5, 6, 10 を発現し, 表皮角化細胞は TLR 1, 2, 4, 5, 9 などを発現しており, なかでも TLR 2 刺激により, IL-8 や抗菌ペプチドである β -defensin 2 の産生が誘導される。その他にも, TLR 7 アゴニストであるイミキモド外用薬はヒトパピローマウイルス感染症の治療に応用されている。TLR を介した自然免疫は獲得免疫の誘導にも関与しており, 多くの皮膚感染症, 炎症性疾患や悪性腫瘍などにも役割を果たしている可能性がある。

ところが, 本来なら感染や異物侵入に対する防御機構であるはずの免疫反応は, 生体にとって利点だけではない。その典型例が接触皮膚炎であり, 生体は金属や漆などを外来異物とみなし, それを排除するための遅延型過敏反応を誘導し, 皮膚に炎症を惹起する。皮膚は, この遅延型過敏反応すなわち Th 1 型反応のみならず, 液性免疫に関与する Th 2 型反応(遅発型反応や即時型反応), さらに免疫寛容や免疫抑制なども誘発する。表 2 と図 1 に, ヘルパー T 細胞の分類と分化, 特異的マーカー, 細胞内シグナル分子, 誘導するサイトカイン, 産生するサイトカインやこれらの細胞を引き寄せるケモカインをまとめたが, これら 4 つのヘルパー T 細胞が皮膚免疫に関与することが明らかになっている。また, これらの細胞が関与している皮膚疾患も多岐にわたる(表 3)。この皮膚という場の多様性は, 人類が常に外的刺激を皮膚で受け止めてきた歴史の積み重ねによるものともいえる。

[表 1] 皮膚過敏反応の分類

	即時型	遅発型	遅延型
アレルギー分類	I 型		IV 型
抗原刺激後 発症まで	数分	3 時間	10 時間
症状のピーク 症状	15~30 分	6~8 時間	24~48 時間
主に関与する 細胞	膨疹	浮腫性紅斑 好酸球・ Th2 細胞	紅斑 Th1 細胞・ 抗原提示細胞
主要な メディエーター	肥満細胞 ヒスタミン	MBP, ECP	IFN- γ

II. 外的刺激に対する皮膚免疫反応の各論

1) 獲得免疫

[エッセンス]

- ・皮膚は即時型・遅発型・遅延型過敏反応を起こし, さまざまな皮膚疾患を誘発させる。

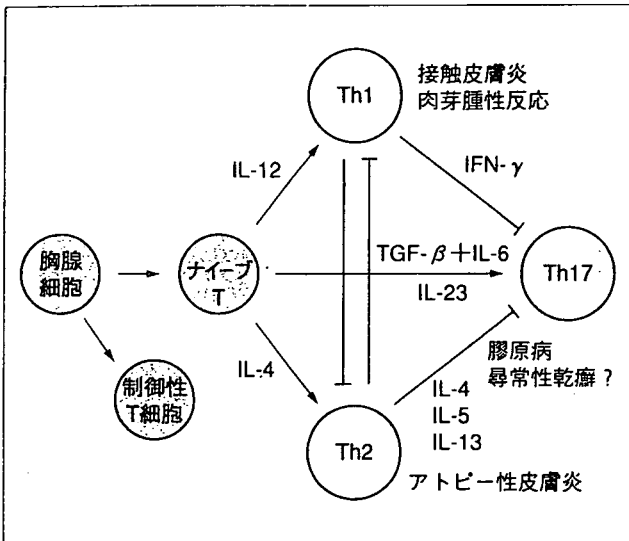
a) 接触皮膚炎

ヒトは, 化粧をしたり, ピアスや指輪をつけたりしてさまざまな化学物質や金属に常に曝露されている。生体はこれらに対し細菌だから排除するとか, ピアスだから体についていてもいい, というように分け隔てできるわけではなく, 化学物質や金属に対して排除するように働いてしまうことがある。これらが接触皮膚炎(いわゆるかぶれ)であり, 一次刺激性とアレルギー性接触皮膚炎の二つに分けられる。感作源としては, 植物・化粧品・金属・ラテックス・樹脂・農薬など多岐にわたる。一次刺激性接触皮膚炎はだれにでも起こりうる反応であり, 化学物質などの曝露がある閾値を超えると起こる現象である。洗顔フォームや手についた食器用の洗剤をきちんと洗い落とさないと顔や手がかゆくなるのは誰も経験したことがあると思う。

一方, アレルギー性接触皮膚炎は, ある特定の人に特定の物質に対してしか起こらないもので, 漆かぶれや金属アレルギーがその典型である。この反応は T 細胞を介する遅延型過敏反応であり, 感作相と惹起相の 2 相からなる。感作相では, 皮膚が外来抗原に曝露されると表皮細胞が TNF- α や IL-1 β , PGE₂ などのメディエーターを産生し, LC や真皮樹状細胞の活性を促す。す

[表 2] ヘルパーT細胞の分類

	特異的マーカー	細胞内シグナル分子	誘導するサイトカイン	産生するサイトカイン	引き寄せるケモカイン
Th1	CXCR3, CCR5	STAT1, STAT4, T-bet	IL-12 あるいは IL-12+IL-18	IFN- γ , LT- α	MIG, IP-10, I-TACK
Th2	CCR4, CCR8	STAT6, GATA-3	IL-4 あるいは IL-18+IL-2	IL-4, IL-5, IL-13	TARC, MDC
Th17	不明	不明	IL-23 あるいは TGF- β +IL-6	IL-17, IL-17F, IL-6, TNF- α	不明
制御性T細胞	CD25, CTLA4, GITR	Foxp3	IL-10 あるいは TGF- β (without-IL-6)	IL-10, TGF- β	不明



[図 1] T細胞の分化と関連疾患

るとこれらの抗原提示細胞は抗原を取り込み、プロセッシングを行い、ケモカイン受容体である CCR7 や共刺激分子の CD86 などを発現し、成熟しながら所属リンパ節へと遊走し、さらにリンパ節で、ナイーブT細胞と相互作用を行い、メモリーT細胞へと分化・成熟を誘導する。そしてメモリーT細胞は血液中に入り体全体を巡回し、抗原特異的な免疫反応を引き起こす準備が整う。この感作相にはおよそ3~5日間要するといわれている²⁾。惹起相では、皮膚が感作相と同一の抗原にさらされると表皮細胞は、炎症性のメディエーターを産生することにより局所の血管を刺激し接着因子を活性化したり²⁾、表皮細胞自身が CTACK (CCL27) などケモカインを産生することにより³⁾、メモリーT細胞を接着因子の CLA や CCR10 などのケモカイン受容体により皮膚の局所へ引き寄せる。そして、メモリーT細胞は再度抗原提示を受け、IFN- γ などの Th1 サイトカインなどを産生し、さらにマクロファージなどを活性化することにより炎症を引き起こす(図

[表 3] ヘルパーT細胞の関与する皮膚疾患

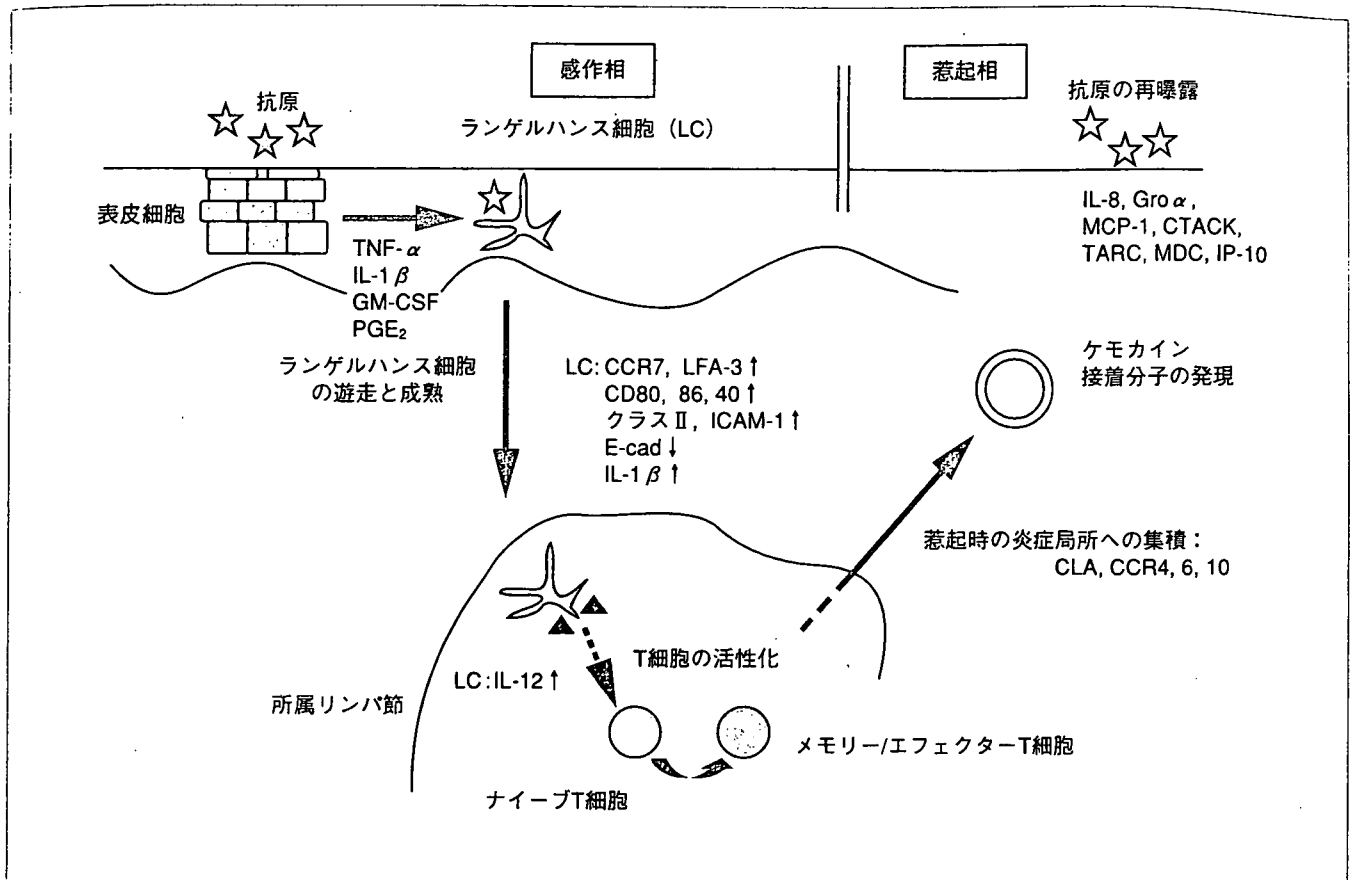
Th1	扁平苔癬 接触皮膚炎
Th2	アトピー性皮膚炎 亜急性性痒疹 好酸球性膿疱性毛包炎 木村氏病 Wells 症候群 水疱性類天疱瘡 皮膚T細胞リンパ腫
Th17	尋常性乾癬 強皮症などの自己免疫疾患一般
制御性T細胞	成人T細胞白血病?

2)⁴⁾。一方、抗原提示細胞として、LC、真皮樹状細胞、真皮マクロファージなどが存在するが、Th1 や Th2 型反応や免疫寛容の誘導にどちらが関与するのかといった役割分担は明らかにされていない。

b) アトピー性皮膚炎

また、ダニやハウスダストなどの外来抗原に対する反応が引き起こす、重要な皮膚疾患に Th2 型反応の代表とされるアトピー性皮膚炎がある(表 3)。アトピー性皮膚炎は、バリア破壊と外来抗原に対する皮膚免疫反応の結果生ずると考えられる。特に近年皮膚バリア機能の役割を有するフィラグリン遺伝子の変異が、乾燥肌のみならず、アトピー性皮膚炎と喘息を引き起こしうるという報告から、皮膚バリアの障害そのものが免疫反応を引き起こし、アトピー性皮膚炎の直接の原因となるのみならず肺疾患をも引き起こしうることが明らかになった⁵⁾。

これまでアトピー性皮膚炎は免疫学的には Th2 に傾いた病態であると考えられていたが、実際には Th1 反応も低下しているわけではない。また、患者の皮膚には黄色ブドウ球菌をはじめとする細菌が常在しており、これらの産生する



[図2] 接触皮膚炎発症機序のシエーマ

スーパー抗原性外毒素も T 細胞の活性化にかかわっている可能性がある。一方、塩原らのマウスハプテン反復塗布モデルにおいて、Th1 型反応から Th2 型反応へシフトする現象がみられることが示されたが、これらのマウスの皮膚は、組織学的にもアトピー性皮膚炎に類似しており、現在アトピー性皮膚炎モデルとして用いられている⁹⁾。以上の事実を考えると、アトピー性皮膚炎は、乾燥肌などのバリア機能が破壊された状態での抗原曝露により、抗原が生体内に侵入する。最初は接触過敏反応のような Th1 型の遅延型過敏反応が起こるのであろうが、慢性の抗原曝露により、Th2 型の遅発型や即時型反応にシフトしてくるのが、アトピー性皮膚炎であるのかもしれない。そもそも皮膚の過敏反応とは、トカゲのしっぽ切りのようなもので、いらぬものを排除する機構である。抗原に曝露されても最初は遅延型過敏反応で悠長に対応していたものの、何度もその抗原に曝露されれば、生体もより早く排除できるよう

に免疫応答を即時型、あるいは遅発型反応にシフトさせるのは合目的的のように思える。一方、Th1 細胞は抗原提示細胞により産生される IL-12 により誘導され、Th2 細胞は IL-4 により誘導される(表2, 図1)が、ハプテンなどの抗原反復曝露によりどのようなメカニズムで Th1 から Th2 へシフトするのかは明らかではない。

2) 自然免疫

[エッセンス]

・獲得免疫に比べ、自然免疫は病原体などの侵入に対し迅速に対応することができる。

皮膚の表面は角層、常在菌、分泌型 IgA、皮脂膜、低 pH、体液中の抗菌活性物質、抗菌ペプチドなどの細菌、真菌、ウイルスなどに対する感染防御機構があり、生体内部への侵入を防いでいる。ところがひとたびバリアが破壊され病原体が皮内に侵入すると、補体の活性化、好中球やマクロファージによる貪食、サイトカインやケモカインの分泌などの自然免疫機序が働きこれらを除く

する。貪食細胞は病原菌表面のPAMPを認識するTLRを有している。TLRは現在TLR1からTLR11までの11種類が明らかになっており、TLR2はペプチドグリカン、グラム陽性菌、真菌構成成分により、TLR3はウイルスの二重鎖RNA、TLR4はlipopolysaccharide(LPS)、TLR5はフラジェリン、TLR6はマイコプラズマ、グラム陽性菌、真菌の構成成分、TLR7やTLR8は抗ウイルス薬イミダゾキノリン誘導体やウイルス由来の一本鎖RNA、TLR9はCpG-DNAを認識する¹⁾。また、マウスのLCはTLR9を発現していないが、表皮角化細胞に存在するTLR9からの刺激によるGM-CSFなどのサイトカインの産生を介してLCの活性化を促すことが明らかになり、今後は単一細胞のみでなく、TLRを介した他の細胞の機能制御も重要になってくると考えられる。

細菌などが真皮へ侵入してから約5日経つと、病原体の抗原を認識したT細胞やB細胞による特異的な細胞性免疫や抗体産生などの獲得免疫による排除を行う。ところが、黄色ブドウ球菌やA群β溶血連鎖球菌の外毒素はMHCクラスII分子に直接結合し、T細胞受容体のVβ鎖に認識され、10%程度のT細胞を活性化させるスーパー抗原を産生する。痒疹の患者の患部に溶連菌感染を起こすと同部のIFN-γの産生は亢進するが、IL-4産生は増加しにくくなり、痒疹が消失する現象が認められており、この事実はスーパー抗原が免疫調節機能に影響を与えることを示す1例である。

3) 免疫抑制・免疫寛容

(エッセンス)

・皮膚はある種の外的刺激に対し、免疫応答を抑制的に作用させることもできる。

生体は可視光、紫外線(UVA, UVB, UVC)に曝露されている。特にUVAやUVBは生体にさまざまな影響を及ぼす。紫外線は、急性障害である紫外線紅斑、サンバーン、サンタンなどの日焼け(32頁参照)、慢性皮膚障害である老化(37頁参照)や発癌(41頁参照)などを引き起こす。また、UVBは免疫抑制に関与することが知られて

おり、UVB照射により表皮角化細胞により産生されるPGE2がIL-10の産生を誘導するという説や、制御性T細胞を誘導するという報告などがある(48頁参照)。

臨床的にもnarrowband UVBやPUVA療法が皮膚リンパ腫や尋常性乾癬などの疾患に応用されているが、作用機序としては、リンパ腫細胞などへの直接障害のみならず、免疫学的プロセスが深く関与しているとされる。UVBなどの紫外線照射は表皮角化細胞からのサイトカインやケモカインの産生を亢進させるが、このサイトカインやケモカインの産生パターンが、Th1やTh2などの免疫学的環境のバランス制御に働いているのかもしれない。

他にもハプテンなどの抗原が大量に生体に曝露されると、感作を誘導するのではなく、逆に抗原特異的に免疫寛容を誘導するという脱感作の現象が認められる。さらに、植皮片を移植した部位では一定期間免疫反応が減弱している。これらの脱感作や免疫寛容・抑制のメカニズムを利用して治療への応用が試みられているが、その効果に対して一定の見解は得られていない。

III. 皮膚免疫反応の制御による臨床応用の可能性

(エッセンス)

・皮膚免疫応答の多様性のメカニズムの解明は臨床応用につながりうる。

すでに述べたように皮膚という場合は外的刺激に対し、多様な免疫応答をすることが可能であり、これらの結果としてさまざまな皮膚疾患が起こる。そのため、多くの皮膚疾患に対してT細胞などの免疫細胞の機能を阻害するステロイドは有効である。さらに、疾患ごとの免疫学的機序の解明をもとにして新たな治療も試みられており、尋常性乾癬に対する抗TNF-α抗体やアトピー性皮膚炎に対するリコンビナントIFN-γがその例である。また、近年の免疫学のトピックとして、抗原提示細胞や表皮角化細胞が産生するIL-23、あるいはTGF-βとIL-6により誘導されるIL-17を産生するTh17がある(表2, 図1)⁷⁾。Th17

はこれまで Th1 疾患と考えられていた多発性硬化症などの発症に重要な役割を果たしていることが明らかになり、尋常性乾癬や強皮症などの自己免疫疾患の患者で IL-17 の上昇が認められ、皮膚疾患への関与が推測される。今後のさらなる解析が待たれる。また、本稿では主に CD4 陽性ヘルパー T 細胞に焦点を当てたが、CD8 陽性 T 細胞もさまざまなサイトカインを分泌していること、また、本稿では、アトピー性皮膚疾患などを Th1, Th2 型反応に分類したが、実際の皮膚疾患は他のさまざまな要素が加わり Th1 や Th2 などと必ずしも明確に区分できるわけではない。ただ、この皮膚という多彩な免疫応答を誘発できる場での免疫学的調節は、皮膚疾患の治療のみならず、全身性の自己免疫疾患や悪性腫瘍の免疫療法の有効性の向上などさまざまな方面で役に立つ可能性を十分に秘めていると考えられる。

文献

- 1) Akira, S et al : Toll-like receptor signalling. *Nat Rev Immunol* 4 : 499-511, 2004
- 2) Grabbe, S et al : Immunoregulatory mechanisms involved in elicitation of allergic contact hypersensitivity. *Immunol Today* 19 : 37-44, 1998
- 3) Homey, B et al : CCL27-CCR10 interactions regulate T cell-mediated skin inflammation. *Nat Med* 8 : 157-165, 2002
- 4) Kabashima, K et al : Prostanoids in the cutaneous immune response. *J Dermatol Sci* 34 : 177-184, 2004
- 5) Palmer, CN et al : Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis. *Nat Genet* 38 : 441-446, 2006
- 6) Kitagaki, H et al : Immediate-type hypersensitivity response followed by a late reaction is induced by repeated epicutaneous application of contact sensitizing agents in mice. *J Invest Dermatol* 105 : 749-755, 1995
- 7) Iwakura, Y et al : The IL-23/IL-17 axis in inflammation. *J Clin Invest* 116 : 1218-1222, 2006

抗炎症作用のある抗菌薬

椛島健治

尋常性痤瘡(通称：にきび)は、非炎症性と炎症性に大きく二分される。非炎症性痤瘡は皮脂の産生・貯留亢進と毛包漏斗部上皮の剥離・脱落過程の異常による面皰形成によるものであり、治療は洗顔、スキンケア、イオウ製剤などが中心となる。この面皰に痤瘡桿菌(*P. acnes*)が増殖し炎症を伴ったものが炎症性痤瘡である。そのため、炎症性痤瘡は単なる感染症ではなく好中球を中心とした炎症・免疫反応と毛包組織障害であり、表皮角化細胞(ケラチノサイト)からの前炎症性サイトカイン産生、抗原物質の接触過敏反応、細菌のスーパー抗原としての作用やTLR2のリガンドとしての作用による好中球からのIL-6, IL-8, IL-12などのサイトカイン産生などさまざまな要因が原因となる。わが国における炎症性痤瘡の治療は抗菌薬の外用や内服が中心であり、この抗菌薬の選択においては「抗菌薬再評価による適応の読替え」がなされ、マクロライド系、ニューキノロン系、βラクタム系の抗菌薬のみに痤瘡の保険適応がなされた。一方、近年ロキシスロマイシンをはじめとするマクロライド系を中心に、抗菌薬による表皮角化細胞、ランゲルハンス細胞などの皮膚構成細胞の機能を制御する抗炎症作用を有することが明らかにされ¹⁻³⁾(図1)、これらを標的とした抗菌薬の役割の拡大が期待される。

What's new?

表皮角化細胞

- 1) サイトカイン・ケモカイン産生抑制
IL-1 α , GRO- α , GM-CSF, MDC, TARC
(Th2優位)
- 2) MHCクラスII陽性表皮角化細胞の
スーパー抗原提示能抑制
- 3) IFN- γ 誘導性MHCクラスIIおよび
ICAM-1表出抑制
- 4) TLR発現の抑制



炎症と炎症細胞
浸潤を抑制



ブ菌を主体とする
T細胞反応を抑制



T細胞の集積を抑制



菌に対する自然免疫
反応を抑制

ランゲルハンス細胞

- 1) ハプテンおよびスーパー抗原提示能抑制
- 2) IL-1 β 産生抑制
- 3) MHCクラスII分子および共刺激分子発現抑制

図1 ロキシスロマイシンの表皮角化細胞、ランゲルハンス細胞に対する免疫調整作用

炎症性痤瘡の機序と抗菌薬の作用部位をまとめた図と、臨床で用いられている抗菌薬の抗菌作用以外の作用をまとめた表を示す(図2, 表1).

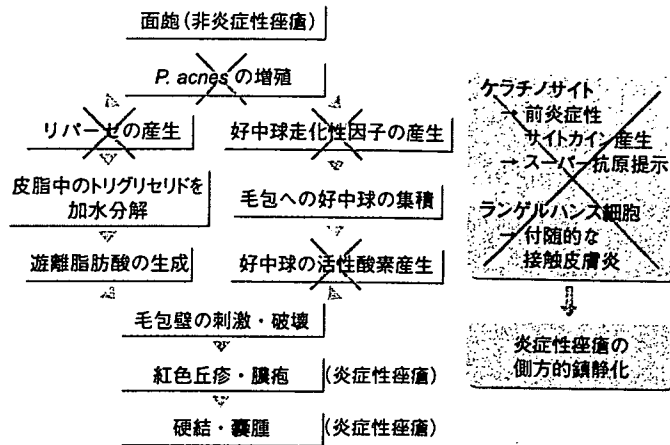


図2 炎症性痤瘡に対する抗菌薬の抗炎症作用

抗菌薬の一部には炎症性痤瘡の発症機序におけるケラチノサイトやランゲルハンス細胞の機能などのさまざまなステップを阻害して、抗炎症作用を発揮する。

Essence

表1 抗菌薬の新規抗炎症作用等について

	マクロライド	ニューキノロン	テトラサイクリン
適応薬剤	ロキシシロマイシン(内服) (クラリスロマイシンは適応外)	トシル酸スフロキサシン(内服) レボフロキサシン(内服) スパルフロキサシン(内服) ナジフロキサシン(外用)	塩酸ミノサイクリン(内服) 塩酸ドキシサイクリン(内服) (ともに保険適応外)
抗生物質としての特徴	エリスロマイシンの改良型で 安全性と抗菌性が高い 静菌性	幅広い抗菌スペクトル 皮膚組織への移行良好 痤瘡桿菌への高感受性 殺菌性	毛包脂腺への集積良好 痤瘡桿菌への高感受性 静菌性
抗炎症作用などの特徴	抗炎症作用 好中球の遊走抑制 抗リパーゼ活性 活性酸素の産生抑制 TNFの産生抑制 免疫調整作用 ランゲルハンス細胞や 表皮角化細胞の機能抑制 抗アンドロゲン作用 表皮角化細胞増殖抑制 神経系への作用 微小血管内皮細胞における 接着分子 発現抑制	抗炎症作用 炎症性サイトカイン 産生抑制 好中球の遊走抑制・ 活性酸素の生成抑制 抗アンドロゲン作用 表皮角化細胞に対する 抗炎症作用 前炎症性サイトカイン IL-1 α ・IL-6・IL-8・ GM-CSFの産生抑制 末梢血単核球における 免疫調整作用 IFN- γ ・IL-12の産生抑制	抗炎症作用 好中球の遊走抑制 活性酸素のスカベンジャー 抗リパーゼ活性 T細胞機能・増殖抑制 TNF, IFN- γ の産生抑制

Why important?

炎症性痤瘡は、痤瘡桿菌が引き寄せた好中球による活性酸素や、痤瘡桿菌の産生するリパーゼ作用による遊離脂肪酸が引き起こす毛包壁の刺激や破壊によって誘発される。そのため治療に難渋し、長期間抗菌薬を使用する選択を取らざるを得ないことも少なくない。近年、抗菌薬の抗炎症作用が基礎研究により明らかになってきているが、さまざまな病態を呈する痤瘡において、どのような病型に依る抗菌薬がより有効であるかは不明である。この問題の解決には、皮膚科医が抗菌薬の抗炎症作用を理解したうえで抗菌薬を選択し、患者の臨床症状の変化を詳細にフォローしていくことが非常に重要である。

References:

- 1) Murata K, Sugita K, Kobayashi M et al: *J Dermatol Sci* 42: 91-99, 2006
- 2) Kobayashi M, Shimauchi T, Hino R et al: *Cell Immunol* 228: 27-33, 2004
- 3) 林 伸和: *Monthly Book Derma* 114: 113-117, 2006