

川崎病皮膚病変の免疫組織学的検討
(分担研究：川崎病の病因および発症機序に関する)
免疫病理学的研究

白井 俊一, 菅原 敏明,* 服部 進
広瀬 幸子, 古川 漸,* 薮田敬次郎*

要約 川崎病急性期の皮膚生検組織を用いこの皮膚に浸潤する炎症細胞につき病理組織学的, 免疫組織学的検討を行った。皮膚病変は強い滲出性炎症を呈するが好中球浸潤は殆んど認められず単核細胞の浸潤が真皮に認められることが特徴であった。浸潤細胞は主に活性化したLeu 3陽性T細胞とLeuM 3陽性マクロファージであった。また表皮KeratinocyteにHLA-DR抗原を認めた。これらの所見は遅延型過敏症の病変と類似性を示すものと考えられた。¹⁾

見出し語：川崎病皮膚病変, 単核球型, 遅延型過敏症, 麻疹皮膚病変

対象と方法 対象は, 川崎病の診断基準を満たし, 発症後第4~29病日で, 両親の同意を得て紅斑部位の皮膚生検を行い得た1歳~7歳までの男児7例女児2例の計9例で, うち3例はBCG接種部位から得た生検組織である。なお第29病日の男児例は川崎病再燃時のものである。対照としては麻疹の男児2名より得られた生検組織, 心臓カテーテル検査時に得られた先天性心疾患患者6例の大腿部皮膚を用いた。

蛍光染色に際しては, クリオスタットにて薄切した後冷アセトンにて固定しFITC標識抗体による直接法と, biotin化抗体にFITCおよびphycoerythrin (PE) 標識avidinを反応させるbiotin-avidin (BA) 法を用いた。また, 皮膚生検組織の浸潤細胞の同定には, 二重染色法をも用いた。一部の浸潤細胞の検索にはperoxidase 標識抗体を用いたBA法を行った。

結果 川崎病の皮膚病変の組織学的特徴は真皮乳頭層での毛細血管拡張を伴った著しい浮腫であった。ここでは炎症細胞の浸潤は殆ど見られないが, 単核細胞の浸潤が認められた。BCG部位ではこれらの変化が増強されていたが基本的には他の紅斑部位と同様の所見であった。免疫組織学的検索では, fibrinogenの滲出を真皮乳頭層内に認めたが, 人免疫グロブリンの沈着は乳頭層内, 真皮境界部及び血管周囲にも認められなかった。浸潤細胞の検索の結果は表1に示した。これらの細胞は主に, Leu4陽性T細胞とLeuM3陽性マクロファージであり, またT細胞の大部分はLeu3陽性T細胞でLeu2陽性T細胞はわずかに認められるのみであった(Fig.1)。二重染色によりLeu3陽性T細胞はHLA-DR陽性であり, 活性化T細胞であることがわかった。しかし, Leu2陽性T細胞はHLA-DR陰性であった。一方

所属 順天堂大学第2病理

順天堂大学小児科*

表-1 Cell surface phenotypes of infiltrating mononuclear cells in the skin lesions of Kawasaki disease and measles

Case	Age (years)	Sex	Days from onset	T cell marker			B cell marker		LeuM3	
				Leu4	Leu2	Leu3	Leu14	anti-μ		
KD ^a	1 MT ^b	1	M	7	+++ ^c	+	+++	-	-	++
	2 MO ^b	1	F	9	+++	+	+++	-	-	++
	3 TH ^b	1	M	7	++	+	++	-	-	+
	4 HM	7	M	4	++	+	++	-	-	+
	5 RH	1	M	4	++	+	++	-	-	+
	6 MT	1	M	7	+	±	+	-	-	±
	7 ST	1	M	9	+	±	+	-	-	±
	8 MN ^d	1	M	29	+++	++	+++	-	-	++
	9 KS	5	F	10	++	+	++	-	-	+
Measles	10 YK	1	M	6	+++	++	++	-	-	+
	11 HA	1	M	8	+++	+++	+	-	-	+

a, Kawasaki disease.

b, Skin specimens were obtained from the site of BCG vaccination.

c, +++,extensive; ++,moderate; +,a few; ±,occasional; -,none.

d, Recurrence of the disease.

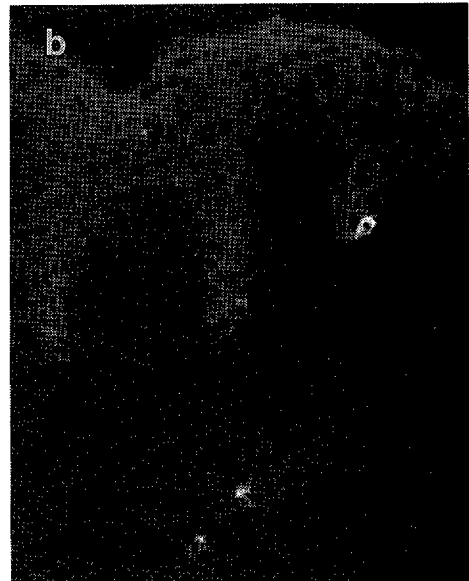
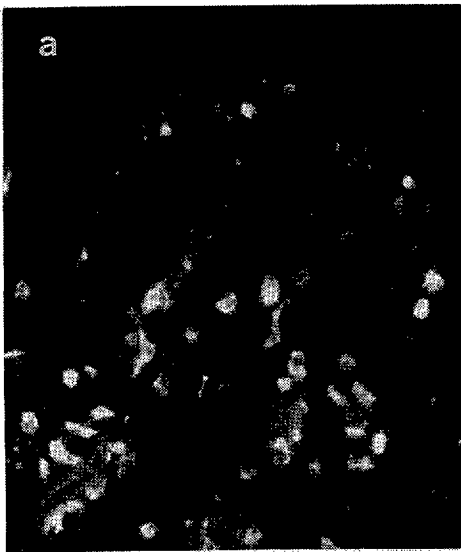


Figure 1. Leu 3⁺ (a, FITC) and Leu 2⁺ (b, PE) T cells, determined by double immunofluorescence staining of the same skin specimen of case 5.

HLA-DR 抗原が表皮 keratinocyte に認められた (Fig. 2)。

OKT6 にて Langerhans 細胞の検索を行ったが川崎病と正常対照の間に差はなかった。対照とし

た麻疹患者の皮膚病変を調べたところ川崎病に比べ多くの単核細胞の浸潤を認めた。これらの細胞は主に Leu 2 陽性 T 細胞であり川崎病の病変と異なっていた。

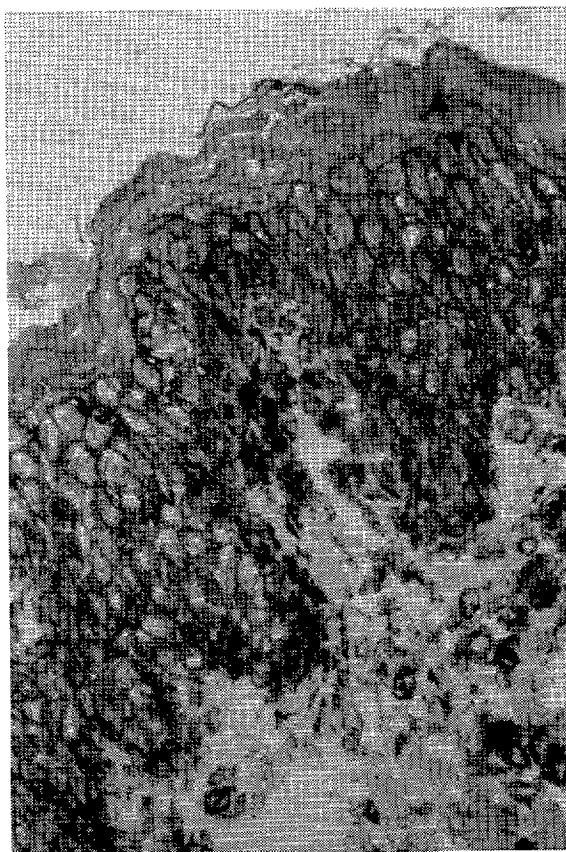


Figure 2. HLA-DR expression on the epidermal keratinocyte surface in case 3 (peroxidase) .

考察 川崎病の皮膚病変の特徴は、滲出性病変でありながら、そこには好中球の浸潤は殆んど認められず単核細胞の浸潤を認めるということである。今回の検索で、浸潤細胞は主に活性化 Leu3 陽性

T 細胞と LeuM3 陽性マクロファージであった。また表皮 Keratinocytes に HLA-DR 抗原陽性であった。人において Keratinocytes に HLA-DR 抗原を表現することは遅延型過敏反

応を含むリンパ球浸潤皮膚病変に認められている。^{2)~4)}

Keratinocytesに表現されたHLA-DR抗原の意味は現在のところ不明であるが、その表現については、マウスにおいてヒトLeu3に相当するL3T4陽性T細胞が γ -interferonを産⁵⁾し、これがマクロファージのIa表現を増強することが知られている。⁶⁾従ってKeratinocytesにおけるHLA-DRの表現には浸潤している活性化Leu3陽性T細胞の関連していることが示唆される。

川崎病と遅延型過敏反応の皮膚病変の形態を比べると、真皮乳頭層の著しい浮腫などいくつかの点で類似点が見られる。⁷⁾⁸⁾一方ウイルス性の小児紅斑性疾患の一つである麻疹では、著しい単核細胞の浸潤を認めるものの真皮での著しい浮腫は認められない。また浸潤細胞もLeu2陽性T細胞で川崎病のものとは異なっている。以上の観点から、川崎病の原因を探る一つの方向性として、遅延型過敏反応を皮膚に誘発するような病因の検索が重要と考えられた。

文 献

- 1) Sugawara T, Hattori S, Hirose S, Furukawa S, Yabuta K, and Shirai T, Immunopathology of the skin lesion of Kawasaki disease. In proceedings of Second International Kawasaki Disease Symposium. (ed. by S.T. Schulman), Alan R Liss, Scientific, Medical and Scholarly publications, New York, pp.185-192 1987.
- 2) Lampert IA, Suitters AJ, Chisholm PM (1981). Expression of Ia antigen on epidermal keratinocytes in graft-versus-host disease. Nature 293:

149-154.

- 3) Lampert IA (1984). Expression of HLA-DR (Ia like) antigen on epidermal Keratinocytes in human dermatoses. Clin Exp Immunol 57:93-100

- 4) Aida S, Tagami H, (1984). HLA-DR antigen expression on the Keratinocyte surface in dermatoses characterized by lymphocytic exocytosis (e.g. pityriasis rosea). Brit J Dermatol 111:285-294.

- 5) Mosmann TR, Cherwinski H, Bond MW, Giedlin MA, Coffman RL (1986). Two types of murine helper T cell clone. I. Definition according to profiles of lymphokine activities and secreted proteins. J Immunol 136: 2348-2357.

- 6) Steeg PS, Moore RN, Johnson HM, Oppenheim JJ (1982). Regulation of murine macrophage Ia antigen expression by a lymphokine with immune interferon activity. J Exp Med 156: 1780-1793

- 7) Hirose S, Hamasima Y (1978). Morphological observations on the vasculitis in the mucocutaneous lymph node syndrome. A skin biopsy of 27 patients. Eur J Pediatr 129:17-27.

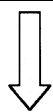
- 8) Dvorak AM, Mihm Jr MC, Dvorak HF (1976). Morphology of delayed-type hypersensitivity reactions in man. Lab Invest 34:179-191.

Abstract

IMMUNOPATHOLOGY OF THE SKIN LESION OF KAWASAKI DISEASE

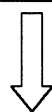
Toshikazu Shirai, Toshiaki Sugawara, Susumu Hattori, Sachiko Hirose, Susumu Furukawa and Keijiro Yabuta

The skin lesion of Kawasaki disease was typified by extensive edema associated with dilatation of small vessels in the papillary dermis. Despite this exudative nature of the inflammation, neutrophil emigration was slight and most of the infiltrates were mononuclear cells. The site of BCG vaccination showed a marked swelling. The histopathological changes at this site were basically similar to those described above, although the inflammatory changes were more severe, exhibiting exudation of fibrinogen and increase in mononuclear cell infiltration. These mononuclear cells were mainly comprised of macrophages and T cells and there were no or few B cells. The major population of T cells belonged to the Leu 3⁺ helper/inducer subset. A large population of these Leu 3⁺ T cells was also HLA-DR⁺, thereby probably activated. Leu 2⁺ T cells were negative for HLA-DR antigen. Expression of HLA-DR was also noted intercellularly in localized areas of the epidermis in case of Kawasaki disease. A typical example was observed at the site of BCG vaccination. These findings demonstrate the similarity of skin lesion between Kawasaki disease and the delayed-type hypersensitivity. Therefore, the agents responsible for Kawasaki disease, if any, would bear the potential to induce a skin lesion such as delayed-type hypersensitivity.



検索用テキスト OCR(光学的文字認識)ソフト使用

論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります



要約 川崎病急性期の皮膚生検組織を用いこの皮膚に浸潤する炎症細胞につき病理組織学的,免疫組織学的検討を行った。皮膚病変は強い滲出性炎症を呈するが好中球浸潤は殆んど認められず単核細胞の浸潤が真皮に認められることが特徴であった。浸潤細胞は主に活性化した Leu3 陽性T細胞と LeuM3 陽性マクロファージであった。また表皮 Keratinocyte に HLA-DR 抗原を認めた。これらの所見は遅延型過敏症の病変と類似性を示すものと考えられた。