

図 2.23 隔壁性脂肪織炎 (septal panniculitis) と小葉性脂肪織炎 (lobular panniculitis) の区別

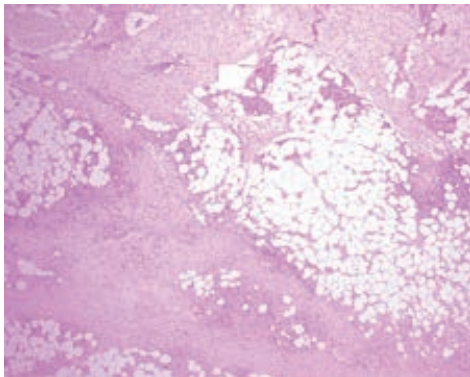


図 2.24 隔壁性脂肪織炎 (septal panniculitis) : 結節性紅斑

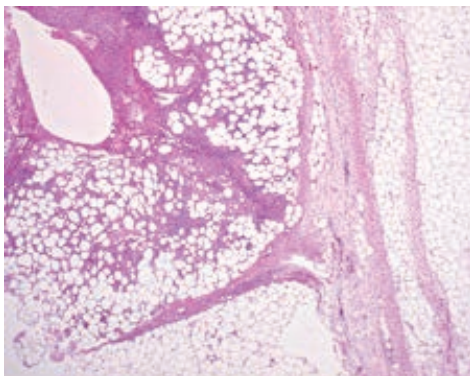


図 2.25 小葉性脂肪織炎 (lobular panniculitis) : 硬結性紅斑

4. 結合組織の変化 changes in connective tissue

膠原線維の変化による所見として、線維化 (fibrosis: 線維芽細胞と膠原線維の不規則な増生、癒痕や皮膚線維腫など)、硬化 (sclerosis: 線維芽細胞の減少、膠原線維の膨化や均質化、全身性強皮症など) がある。また、光老化や弾性線維性仮性黄色腫では、弾性線維の減少や断裂、変性がみられる。そのほか、膠原線維間の剥離と漿液貯留がみられる浮腫 (edema)、真皮乳頭の突出により皮表が隆起する乳頭腫症 (papillomatosis) がある。

5. 異物沈着 deposition of foreign substances

アミロイド (アミロイド苔癬など)、ムチン (粘液水腫や皮膚筋炎など)、石灰 (弾性線維性仮性黄色腫など)、ヘモジデリン (紫斑病、血管炎、ヘモクロマトーシスなど)、尿酸、ヒアリンなどが真皮に沈着する (17章参照)。

d. 皮下脂肪組織 subcutaneous fat tissue

1. 脂肪織炎 panniculitis ★

皮下脂肪組織を中心とした炎症をいう。皮下脂肪組織の隔壁を中心とした炎症が起こっているものを隔壁性 (中隔性) 脂肪織炎 (septal panniculitis)、脂肪細胞を中心とした炎症が起こっているものを小葉性脂肪織炎 (lobular panniculitis) と呼んで区別する (図 2.23)。前者の例として結節性紅斑 (図 2.24) があり、後者に硬結性紅斑 (図 2.25) などがある (18章 p.354 参照)。

2. その他の皮下脂肪組織の変化 other changes in subcutaneous fat tissue

リポジストロフィー、脂肪肉芽腫、脂肪壊死症、脂肪融解、腫瘍 (脂肪腫、脂肪肉腫) などの脂肪組織変化が存在する。

C. 免疫組織化学 immunohistochemistry

免疫組織化学とは、組織中の物質をそれに対する特異抗体を用いて検出し、組織における蓄積量や局在を推定することである。皮膚科領域では抗核抗体、自己免疫性水疱症の自己抗体、

あるいは悪性リンパ腫の腫瘍細胞の同定などに幅広く使われている。標識の方法には、蛍光色素を用いる蛍光抗体法、ならびに酵素とそれに対応する基質を用いる酵素抗体法があり、以下で解説する。皮膚科でよく用いられる抗体を表2.3にまとめた。

1. 蛍光抗体法 immunofluorescence ; IF

蛍光抗体法は、目的の抗原物質やそれに結合した抗体分子を検出するために、蛍光色素（fluorescein isothiocyanate ; FITC など）で標識した抗体を用いる免疫学的な染色法である。免疫組織化学検査では、病変組織に存在する抗原や抗体、補体、病原体の検索などを行う。標識抗体を反応させる経路によって、直接法、間接法、補体法に分類される（図2.26）。

1) 蛍光抗体直接法 direct immunofluorescence ; DIF

検索したい物質を抗原とするような抗体を作製し、その抗体を蛍光色素で標識する。組織に標識抗体を作用させると、目的の物質が存在する部位のみに蛍光が現れるため、それを蛍光顕微鏡下に観察する。組織中に *in vivo* で沈着する自己抗体や補体の検索（天疱瘡や水疱性類天疱瘡などの自己免疫疾患）、組織中の病原菌の検索などに利用されている。

2) 蛍光抗体間接法 indirect immunofluorescence ; IIF

一般的に間接法とは、まず未標識の1次抗体を目的物に作用させたのちに、1次抗体と反応する2次抗体を作用させるもので、主に検出感度の向上を目的に2段階のステップを踏んで蛍光顕微鏡下で観察する手法のことである。

表 2.3① 皮膚科領域で用いられる主な抗体

抗体名	主な用途
抗IgG抗体	自己抗体沈着部の検出
抗IgA抗体	自己抗体沈着部の検出
抗IgM抗体	自己抗体沈着部の検出
抗C3抗体	補体沈着部の検出
抗C5b-9抗体	膜攻撃複合体沈着部の検出
抗IFN-α抗体	ウイルス感染の検出
抗IFN-β抗体	ウイルス感染の検出
抗IFN-γ抗体	ウイルス感染の検出
抗IL-1抗体	炎症反応の検出
抗IL-2抗体	免疫反応の検出
抗IL-4抗体	アレルギー反応の検出
抗IL-6抗体	炎症反応の検出
抗IL-8抗体	炎症反応の検出
抗IL-10抗体	免疫抑制反応の検出
抗IL-17抗体	炎症反応の検出
抗TNF-α抗体	炎症反応の検出
抗TNF-β抗体	炎症反応の検出
抗CD3抗体	T細胞の検出
抗CD4抗体	T細胞の検出
抗CD8抗体	T細胞の検出
抗CD19抗体	B細胞の検出
抗CD20抗体	B細胞の検出
抗CD30抗体	悪性リンパ腫の検出
抗CD45抗体	白血球の検出
抗CD56抗体	NK細胞の検出
抗CD117抗体	神経芽細胞腫の検出
抗CD119抗体	神経芽細胞腫の検出
抗CD133抗体	幹細胞の検出
抗CD138抗体	漿細胞の検出
抗CD147抗体	癌細胞の検出
抗CD151抗体	癌細胞の検出
抗CD152抗体	癌細胞の検出
抗CD153抗体	癌細胞の検出
抗CD154抗体	癌細胞の検出
抗CD155抗体	癌細胞の検出
抗CD156抗体	癌細胞の検出
抗CD157抗体	癌細胞の検出
抗CD158抗体	癌細胞の検出
抗CD159抗体	癌細胞の検出
抗CD160抗体	癌細胞の検出
抗CD161抗体	癌細胞の検出
抗CD162抗体	癌細胞の検出
抗CD163抗体	癌細胞の検出
抗CD164抗体	癌細胞の検出
抗CD165抗体	癌細胞の検出
抗CD166抗体	癌細胞の検出
抗CD167抗体	癌細胞の検出
抗CD168抗体	癌細胞の検出
抗CD169抗体	癌細胞の検出
抗CD170抗体	癌細胞の検出
抗CD171抗体	癌細胞の検出
抗CD172抗体	癌細胞の検出
抗CD173抗体	癌細胞の検出
抗CD174抗体	癌細胞の検出
抗CD175抗体	癌細胞の検出
抗CD176抗体	癌細胞の検出
抗CD177抗体	癌細胞の検出
抗CD178抗体	癌細胞の検出
抗CD179抗体	癌細胞の検出
抗CD180抗体	癌細胞の検出
抗CD181抗体	癌細胞の検出
抗CD182抗体	癌細胞の検出
抗CD183抗体	癌細胞の検出
抗CD184抗体	癌細胞の検出
抗CD185抗体	癌細胞の検出
抗CD186抗体	癌細胞の検出
抗CD187抗体	癌細胞の検出
抗CD188抗体	癌細胞の検出
抗CD189抗体	癌細胞の検出
抗CD190抗体	癌細胞の検出
抗CD191抗体	癌細胞の検出
抗CD192抗体	癌細胞の検出
抗CD193抗体	癌細胞の検出
抗CD194抗体	癌細胞の検出
抗CD195抗体	癌細胞の検出
抗CD196抗体	癌細胞の検出
抗CD197抗体	癌細胞の検出
抗CD198抗体	癌細胞の検出
抗CD199抗体	癌細胞の検出
抗CD200抗体	癌細胞の検出
抗CD201抗体	癌細胞の検出
抗CD202抗体	癌細胞の検出
抗CD203抗体	癌細胞の検出
抗CD204抗体	癌細胞の検出
抗CD205抗体	癌細胞の検出
抗CD206抗体	癌細胞の検出
抗CD207抗体	癌細胞の検出
抗CD208抗体	癌細胞の検出
抗CD209抗体	癌細胞の検出
抗CD210抗体	癌細胞の検出
抗CD211抗体	癌細胞の検出
抗CD212抗体	癌細胞の検出
抗CD213抗体	癌細胞の検出
抗CD214抗体	癌細胞の検出
抗CD215抗体	癌細胞の検出
抗CD216抗体	癌細胞の検出
抗CD217抗体	癌細胞の検出
抗CD218抗体	癌細胞の検出
抗CD219抗体	癌細胞の検出
抗CD220抗体	癌細胞の検出
抗CD221抗体	癌細胞の検出
抗CD222抗体	癌細胞の検出
抗CD223抗体	癌細胞の検出
抗CD224抗体	癌細胞の検出
抗CD225抗体	癌細胞の検出
抗CD226抗体	癌細胞の検出
抗CD227抗体	癌細胞の検出
抗CD228抗体	癌細胞の検出
抗CD229抗体	癌細胞の検出
抗CD230抗体	癌細胞の検出
抗CD231抗体	癌細胞の検出
抗CD232抗体	癌細胞の検出
抗CD233抗体	癌細胞の検出
抗CD234抗体	癌細胞の検出
抗CD235抗体	癌細胞の検出
抗CD236抗体	癌細胞の検出
抗CD237抗体	癌細胞の検出
抗CD238抗体	癌細胞の検出
抗CD239抗体	癌細胞の検出
抗CD240抗体	癌細胞の検出
抗CD241抗体	癌細胞の検出
抗CD242抗体	癌細胞の検出
抗CD243抗体	癌細胞の検出
抗CD244抗体	癌細胞の検出
抗CD245抗体	癌細胞の検出
抗CD246抗体	癌細胞の検出
抗CD247抗体	癌細胞の検出
抗CD248抗体	癌細胞の検出
抗CD249抗体	癌細胞の検出
抗CD250抗体	癌細胞の検出
抗CD251抗体	癌細胞の検出
抗CD252抗体	癌細胞の検出
抗CD253抗体	癌細胞の検出
抗CD254抗体	癌細胞の検出
抗CD255抗体	癌細胞の検出
抗CD256抗体	癌細胞の検出
抗CD257抗体	癌細胞の検出
抗CD258抗体	癌細胞の検出
抗CD259抗体	癌細胞の検出
抗CD260抗体	癌細胞の検出
抗CD261抗体	癌細胞の検出
抗CD262抗体	癌細胞の検出
抗CD263抗体	癌細胞の検出
抗CD264抗体	癌細胞の検出
抗CD265抗体	癌細胞の検出
抗CD266抗体	癌細胞の検出
抗CD267抗体	癌細胞の検出
抗CD268抗体	癌細胞の検出
抗CD269抗体	癌細胞の検出
抗CD270抗体	癌細胞の検出
抗CD271抗体	癌細胞の検出
抗CD272抗体	癌細胞の検出
抗CD273抗体	癌細胞の検出
抗CD274抗体	癌細胞の検出
抗CD275抗体	癌細胞の検出
抗CD276抗体	癌細胞の検出
抗CD277抗体	癌細胞の検出
抗CD278抗体	癌細胞の検出
抗CD279抗体	癌細胞の検出
抗CD280抗体	癌細胞の検出
抗CD281抗体	癌細胞の検出
抗CD282抗体	癌細胞の検出
抗CD283抗体	癌細胞の検出
抗CD284抗体	癌細胞の検出
抗CD285抗体	癌細胞の検出
抗CD286抗体	癌細胞の検出
抗CD287抗体	癌細胞の検出
抗CD288抗体	癌細胞の検出
抗CD289抗体	癌細胞の検出
抗CD290抗体	癌細胞の検出
抗CD291抗体	癌細胞の検出
抗CD292抗体	癌細胞の検出
抗CD293抗体	癌細胞の検出
抗CD294抗体	癌細胞の検出
抗CD295抗体	癌細胞の検出
抗CD296抗体	癌細胞の検出
抗CD297抗体	癌細胞の検出
抗CD298抗体	癌細胞の検出
抗CD299抗体	癌細胞の検出
抗CD300抗体	癌細胞の検出

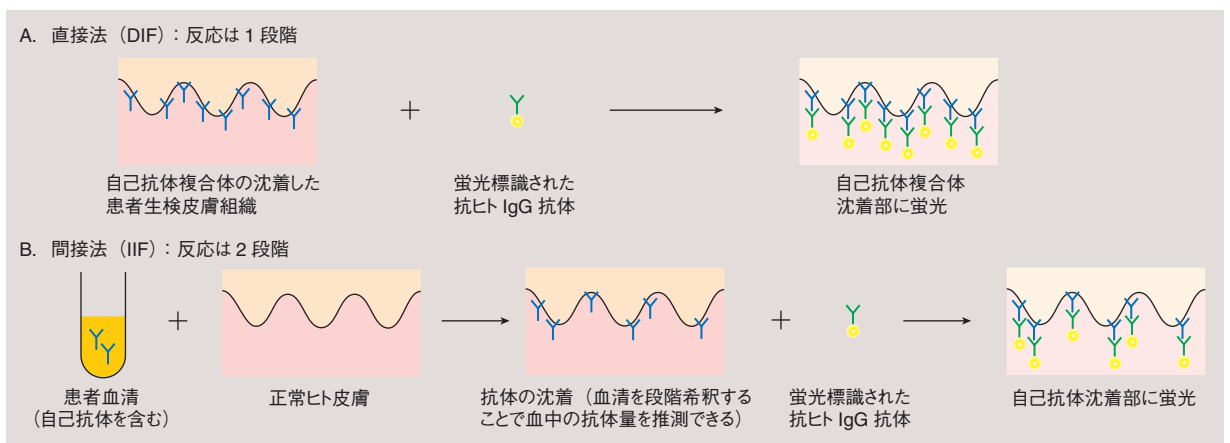


図 2.26 蛍光抗体法の原理 (水疱性類天疱瘡患者の場合)

2 表 2.3② 皮膚科領域で用いられる主な抗体

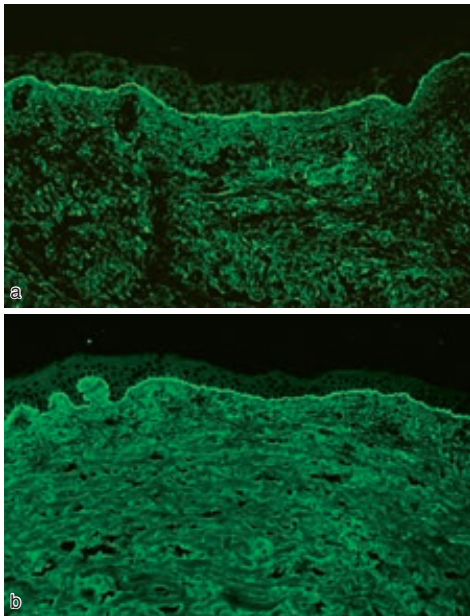
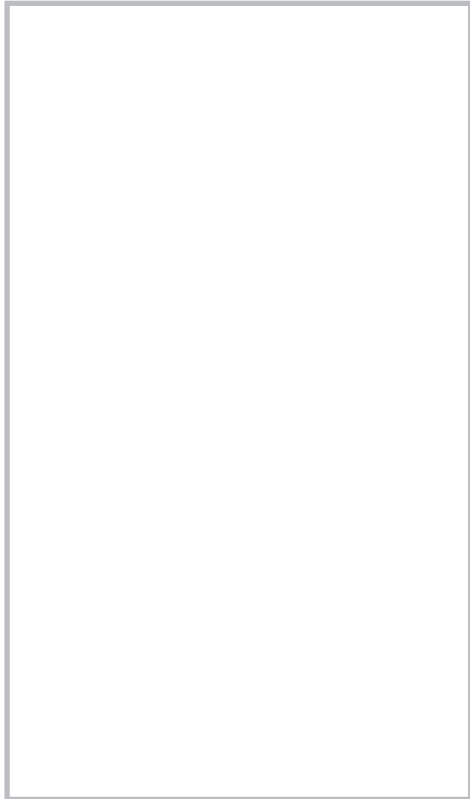


図 2.27 蛍光抗体法 (水疱性類天疱瘡)
 a: 直接法 (DIF). 患者皮膚の基底膜部に IgG が線状に沈着している. b: 間接法 (IIF). 320 倍に希釈した患者血清と健康人皮膚を反応させた. 血中に抗基底膜抗体が存在していることがわかる.

皮膚科領域において間接法というときには、血中の自己抗体を標識抗体で検出する方法をさす場合が多い。すなわち、健康皮膚成分に反応する患者血中の自己抗体を検出する手段である。病変部位の *in vivo* の抗体沈着を直接証明するのではない。

具体例として、基底膜蛋白に対する IgG が産生される水疱性類天疱瘡 (14 章 p.256 参照) で説明する。患者皮膚基底膜に *in vivo* で結合した IgG に対して、標識抗ヒト IgG 抗体を直接作用させて観察するのが直接法である。一方、血中に存在する抗基底膜抗体を検出するために、まず健康人皮膚に患者血清を反応させ、次に結合した抗体に対し、標識抗ヒト IgG 抗体を作用させて蛍光を確認すれば間接法となる (図 2.27)。この方法は皮膚科領域に限らず広く利用され、自己抗体の検出、梅毒の FTA-ABS 法 (27 章 p.560 参照) などで用いられている。

3) 蛍光抗体補体法 complement immunofluorescence

まず、目的とする物質に対する未標識 1 次抗体を作用させ、ついで補体成分を与える。補体は 1 次抗体に結合し複合体を形成するので、これに対する標識 2 次抗体 (標識抗 C3 抗体) を反応させることによって、蛍光として観察されるようにする。すなわち、3 段階のステップを踏んで観察する間接法の一つとすることができる。間接法と同様、抗核抗体や抗皮膚抗体の検索に用いられる。

2. 酵素抗体法 immunoenzyme method

蛍光色素のかわりに酵素を抗体に結合させて標識とし、酵素反応を利用して目的とする抗原や免疫グロブリン、補体を検出する方法である。ペルオキシダーゼなどの酵素を抗体に標識させ、蛍光抗体法と同様に組織に反応させる。ついで、その酵素によって色素を形成するような基質を反応させる (一例として、diaminobenzidine を過酸化水素とともに反応させると、酵素の存在する部位に茶褐色の生成物が形成される)。これにより、色素の存在や分布が目的とする物質の存在や分布を表現することになる。

本法は蛍光抗体法と比較すると、酵素反応を利用するために光学顕微鏡で観察が可能であること、観察しやすく感度が高いこと、保存が可能なことなどが長所となる。また、手技によっては電子顕微鏡で、微細構造上の抗原分布を観察できることが大きな利点である。

D. 電子顕微鏡・免疫電顕 electron microscope (EM) & immuno EM

標本に対して、可視光線のかわりに電子線を照射することで強拡大像を得る装置が電子顕微鏡である。光学顕微鏡では不可能な1,000倍以上の拡大倍率を得ることができ、細胞内や細胞間の微細構造を観察することができる。

電子顕微鏡は電子線の検出方法により2種類に大別される。透過型電子顕微鏡は標本に電子線を照射し、透過してきたものを検出して拡大像を得るものであり、皮膚科学分野では主にこれが用いられる。約50万倍まで拡大することが可能になる。免疫染色と電子顕微鏡を併用する免疫電顕は、自己免疫性水疱症における自己抗原の微細局在の同定(図2.28)など、皮膚科学の発展に大きく貢献した。

走査型電子顕微鏡は対象物に電子線を照射し、反射されたものを検出する方法である。立体構造を知ることができるが、拡大倍率はそれほど高くない。

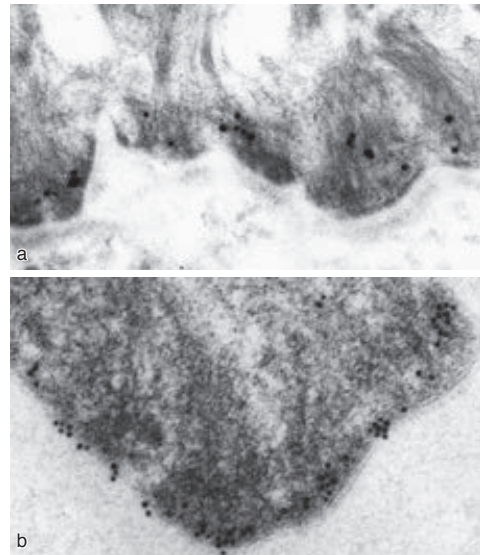


図 2.28 2種類の水疱性類天疱瘡抗原の微細局在部位を示した免疫電顕写真

正常ヒト皮膚(金コロイドでラベリング). a: BP230 蛋白. 基底細胞のヘミデスモソーム細胞内だけに限局して存在する膜裏打ち蛋白である. b: BP180 蛋白(17型コラーゲン). 膜通過蛋白であるが、水疱形成に最も重要な役割を果たす NC16a ドメインは基底細胞の細胞膜に沿って存在する。