



# 看護学生のための 病理学教室

～病気のしくみを学びにゆく～

いのうえ とある  
井上 泰 東京厚生年金病院病理診断科部長

## 第 11 回 炎症論⑩

### 1. 慢性炎症に関与するマクロファージ以外の細胞

慢性炎症におけるマクロファージの重要性は先回の講義でお話ししました。ここではマクロファージ以外の慢性炎症細胞についてまとめておきましょう。それは、リンパ球、形質細胞、好酸球、肥満細胞の4つです。

#### (1) リンパ球

抗原の情報を手に入れたリンパ球もまた、好中球や単球と同様にケモカインに導かれて炎症の現場に出現します。リンパ球は抗体を産生して体液性免疫活動を行うB細胞と、サイトカインを分泌して細胞性免疫活動を行うT細胞の2つのラインがありますが、活性化マクロファージが分泌するサイトカイン（TNF、IL-1、ケモカイン）の持続は炎症の場にこれらのリンパ球の動員を持続させます。このマクロファージとリンパ球の相互作用が、慢性炎症の要といえます。抗原提示細胞であるマクロファージがT細胞に抗原を提示すると、T細胞は活性化されインターフェロン $\gamma$ （INF- $\gamma$ ）を分泌します。このINF- $\gamma$  はきわめて強力なマクロファージ活性化因子ですから、慢性炎症の現場でマクロファージは持続的に刺激され活性化されることとなります。

#### (2) 形質細胞

B細胞が抗原刺激されると形質細胞に分化し、異物抗原また自己抗原に対する抗体を産生します。多数の

リンパ球、抗原提示細胞（マクロファージ）、形質細胞の集簇（集まり）がみられると慢性炎症の場がリンパ節のような構造をとり、長期にわたり炎症が持続します。関節の滑膜を傷害する関節リウマチはその代表です。

#### (3) 好酸球

IgEが関連する免疫反応と寄生虫感染症にかかわりの深い細胞です。上皮細胞、ヘルパーT細胞、肥満細胞が分泌するエオタキシンというケモカインは、好酸球を炎症の現場に急行させる化学走化性をもっており、慢性のアレルギー炎症に深くかかわっています。寄生虫に対する好酸球の攻撃についてはすでに述べました（本誌10月号）。

#### (4) 肥満細胞

この細胞は全身の結合組織内に定住しており、急性炎症と慢性炎症の両者に関与する炎症細胞です。細胞膜表面にはIgE抗体のFc部分に結合する受容体もっています。Fc $\epsilon$ 受容体といえます。即時型過敏反応では、Fc $\epsilon$ 受容体に結合したIgE抗体が抗原に結合すると肥満細胞は激しく反応し、ヒスタミンとプロスタグランジンを放出し急性炎症反応を起こします。食物、昆虫毒、薬物に対するアレルギー反応がその代表ですが、全身性のアレルギー反応であるアナフィラキシーショックはその最も重篤なものです。しかし、このような派手な急性炎症だけでなく、慢性炎症でも肥満細胞

は様々なサイトカインを分泌することで関連しています。

急性炎症の主役細胞であった好中球が、慢性炎症で主役となることがあります。骨の慢性細菌性炎症である骨髄炎では、病原細菌の持続とマクロファージやT細胞の活性化による好中球の持続的な動員刺激により、多数の好中球が数か月以上にわたって出現します。また、喫煙に代表される慢性の気道粘膜刺激による肺の慢性炎症でも、好中球は重要な役を演じています。

## 2. 慢性肉芽腫性炎症

慢性炎症では、マクロファージをはじめとする様々な炎症細胞が炎症の場に出現していましたね。では、炎症細胞以外の細胞や組織はどのように反応するのでしょうか。それは、マクロファージと血管内皮細胞が分泌する成長因子（VEGF：血管内皮増殖因子など）による組織反応で、微細血管やリンパ管の新生と増殖および線維芽細胞の誘導と線維の出現です。これを肉芽にくげといいます。いわば、組織欠損を修復しようとする生体の修復反応です。もちろんこの肉芽は慢性炎症だけでなく急性炎症でも炎症の組織反応として一般的にみられるものです。ただ、慢性炎症の場合、この反応は線維化を残しながら持続していくところに特徴があります。そして、慢性炎症のなかに、肉芽腫にくげしゅという特別な組織構造が出

現する疾患群があり、慢性肉芽腫性炎症とよびます。

肉芽腫は丸い形（実際は球体）をしています。肉眼で見えることもあります。顕微鏡でなければ見えない小さなものがほとんどです。感染症の場合と感染症が関係しない場合がありますが、免疫反応が関与しています。その本体は排除できなかった病原体を封じ込めようとする炎症細胞の反応で、活性化されたT細胞によるマクロファージの活性化による持続的な慢性炎症です。マクロファージは活性化されると細胞形態が変化し、上皮細胞に似た類上皮細胞や多核巨細胞たかくきょさいぼう（ラングハンス型巨細胞と異物型巨細胞が有名）に姿を変えます。代表的な慢性肉芽腫性炎症をまとめておきましょう（表1）。

様々な疾患で肉芽腫が出現しますが、表1の最下段の異物肉芽腫いぶつにくげしゅは、手術で用いた縫合糸（絹糸、ナイロン糸）や美容整形で用いたシリコンゲルが慢性炎症を起し肉芽腫を形成するもので、多数の核をもつ巨細胞（異物型巨細胞という）が出現します。また、生体内で出現する尿酸結晶なども、同様の異物肉芽腫を伴った慢性炎症を起します。抗酸菌である結核菌による結核は、慢性肉芽腫性炎症の代表です。その肉芽腫は中心に乾酪壊死かんらくえし（チーズのような均一な黄色の壊死）を伴う特徴的なもので、この形態から結核を疑うことができます。しかし、確実に診断するには、病

表1 代表的な慢性肉芽腫性炎症の分類

疾患名	原因	肉芽腫の形態
結核	結核菌	乾酪性肉芽腫（結核結節）。活性化マクロファージ、リンパ球、ラングハンス型巨細胞、中心のチーズ様壊死からなる。
らい病	らい菌	非乾酪性肉芽腫。らい菌はマクロファージの中にいる。
梅毒	トレポネーマ・パリダム	グンマ（中心壊死を伴った肉芽腫で形質細胞の浸潤あり）
猫ひっかき病	グラム陰性桿菌 <small>かんきん</small>	中心壊死を伴った肉芽腫。好中球がみられる。
サルコイドーシス	不明	非乾酪性肉芽腫（多数の活性化マクロファージの集簇）
クローン病 （炎症性腸疾患）	腸内細菌（自己抗原） に対する免疫反応	腸管壁の小ぶりの非乾酪性肉芽腫（強い慢性炎症細胞の浸潤あり）
異物肉芽腫	縫合糸、尿酸結晶など	多核巨細胞（異物型多核巨細胞）が異物を取り囲む。

原菌の染色、細菌培養、分子生物学的な方法（PCR：ポリメラーゼ鎖反応）のいずれかで確認しなければなりません。

結核による壊死を伴う肉芽腫（乾酪性肉芽腫、結核結節ともいう）と壊死を伴わないサルコイドーシスの肉芽腫の病理組織の実物を見ておきましょう（図1、2）。

### 3. 炎症が全身に与える影響

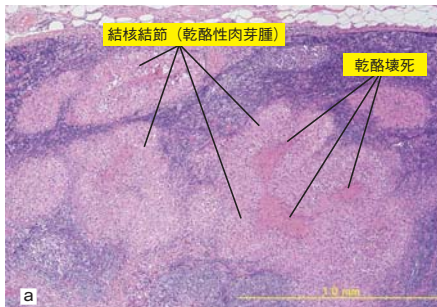
慢性炎症は潜在性では、はっきり自覚する症状のないまま進行し、症状が出たときには臓器障害がほぼ完成しており治療が難しいことが多いのですが、急性炎症は異なり、はっきり自覚する症状が出現します。ここではこの急性炎症で出現する炎症の全身に対する影響をまとめておきましょう。急性相反応あるいは全身性

炎症反応症候群（<sup>サーズ</sup>SIRS）といいます。

だれでも、風邪で発熱し身体がだるく食欲が低下した経験はありますね。高熱だと悪寒戦慄を伴うこともあるでしょう。この発熱・倦怠感・食思不振こそが急性炎症による全身症状の基本的自覚症状です。理学所見として、脈拍・血圧・呼吸数は増加し、皮膚表面の血流が深部血管に移動することで発汗は減少します。他覚所見として血液検査の白血球増多と急性相たんぱく質の増加が重要です。ここでは、なぜ発熱、白血球増多、急性相たんぱく質の増加が起こるのか、その成り立ちをお話ししましょう。

#### (1) 発熱

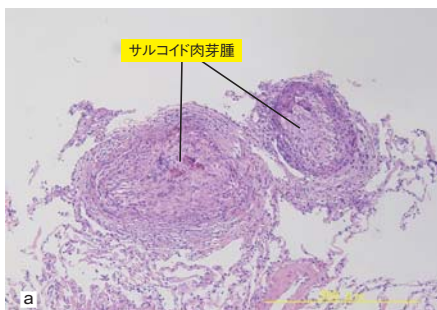
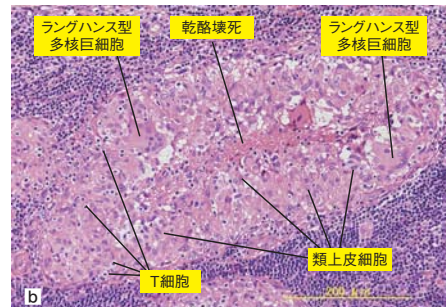
発熱は炎症の最も象徴的な症状であり、とりわけ急性炎症が感染症と関連している場合、必発といえます。



中心に壊死を伴った肉芽腫が多数みられ、一部は癒合している (a)。さらに拡大して見ると中心の乾酪壊死を多数の類上皮細胞が取り囲み、ラングハンス型多核巨細胞がところどころに出現し、外側からTリンパ球（T細胞）が取り囲む (b)。

(東京厚生年金病院病理科標本)

図1 頸部リンパ節結核にみられた肉芽腫



肺組織の中に500μ以下の肉芽腫が2個見える (a)。拡大をあげると、壊死を伴わない肉芽腫で類上皮細胞が重なり合って丸い肉芽腫を形成しているのがわかる (b)。

(東京厚生年金病院病理科標本)

図2 肺サルコイドーシスの肉芽腫

発熱とは通常、体温1～4℃の上昇をいいます。視床下部の血管系細胞におけるプロスタグランジン合成を促進させる発熱物質が、発熱を引き起こします。発熱物質には外因性発熱物質として細菌内毒素（リポ多糖；LPSなど）、ウイルス、傷害組織があります。これらの外因性発熱物質が好中球・単球・マクロファージを刺激し放出されるサイトカイン（IL-1、TNFなど）も発熱物質で、内因性発熱物質といえます。内因性発熱物質はアラキドン酸をプロスタグランジンに変換するシクロオキシゲナーゼという酵素を増加させます。プロスタグランジン（特にプロスタグランジンE2：PGE2）は神経伝達物質（アデノシンモノホスファターゼなど）の産生を刺激し、この物質が視床下部における体温のセットポイントをより高値にリセットすることにより、発熱という現象が生じるのです。アスピリンを含むNSAIDs（非ステロイド性抗炎症薬）は、プロスタグランジン合成を抑制することで解熱効果を現します。

## (2) 急性相たんぱく質

炎症が起こると、肝臓は様々な血漿たんぱく質を合成します。その濃度は数百倍にも達するといわれています。C反応性たんぱく質（CRP）、フィブリノゲン、血清アミロイドA（SAA）がその代表です。炎症で出現するサイトカインが肝細胞を刺激することにより、IL-6はCRPとフィブリノゲンを、IL-1やTNFはSAAを上昇させます。CRPとSAAは病原微生物の細胞膜に結合しオプソニン（病原体を中和する作用）としてはたらき、核のクロマチンに結合して壊死細胞の処理を容易にします。フィブリノゲンは赤血球に結合し、赤血球を重積させます（連銭形成という）。その結果、赤血球沈降速度（ESR、赤沈）が亢進するわけです。SAAが長期にわたって高値を示すと二次性アミロイドーシス\*の原因になります。また、鉄調節ペプチドであるヘプシジンが慢性的に高値だと鉄利用が低下し、慢性炎症でみられる貧血の原因となります。

\*二次性アミロイドーシス：慢性炎症に続発するアミロイドーシスで、アミロイドが肝・脾・腎に沈着し、臓器障害を起こす。

## (3) 白血球増加症

炎症反応、とりわけ細菌感染症で白血球数は増加します。通常、1万5000～2万/ $\mu$ Lまで増加しますが、時に、4万～10万/ $\mu$ Lと異様に増加することがあり、類白血病反応といえます。白血病との鑑別が必要になります。白血球の増加は、炎症で出現するサイトカイン（特にTNFとIL-1）によります。増加する白血球は骨髄の白血球予備プールから動員されるのですが、幼弱な好中球の増加（核の左方移動という）がその特徴です。細菌感染の白血球増加症は好中球が中心なので好中球増加症と表現されます。しかし、ウイルス感染（伝染性単核症、ムンプス、風疹など）ではリンパ球が増加するのでリンパ球増加症、気管支喘息・アレルギー・寄生虫感染では好酸球が増加するので好酸球増加症と表現されます。

逆に、白血球が減少する白血球減少症が、ある種の感染症（腸チフスやある種のウイルス、リケッチア、原虫）で見られます。

このようにみえてくると、SIRSは高サイトカイン血症と深くかかわっていることがわかります。きわめて重篤な細菌感染症となると、血液中に侵入する細菌と細菌が分泌する毒素の量は尋常ではなく、サイトカイン（特にTNFとIL-1）の量は飛躍的に増加します。その結果、播種性血管内凝固症候群（DIC）、心不全、代謝障害が重篤化して敗血症性ショックの状態になります。最後にSIRSの診断基準を示しておきましょう。

表2 SIRSの診断基準

以下の2項目以上を満たすときSIRSと診断する。

- (1) 体温 $>38^{\circ}\text{C}$ または $<36^{\circ}\text{C}$
- (2) 心拍数 $>90/\text{分}$
- (3) 呼吸数 $>20/\text{分}$ または $\text{PaCO}_2 < 32\text{Torr}$
- (4) 白血球数 $>12000/\mu\text{L}$ または $<4000/\mu\text{L}$ あるいは未熟顆粒球 $>10\%$