

膠 原 病

畔 柳 武 雄



第 2 版

1976年 6月 1 册

病 原 膠

埼玉医科大学教授

雄 武 柳 畔

第 2 版



医 学 書 院

Printed in Bungo in Japan

検印
省略

膠原病

¥ 6,200

1968年1月20日 第1版1刷

1969年9月1日 第1版3刷

1973年10月15日 第2版1刷

編集者 くらやなぎ たけお
畔柳武雄

発行者 株式会社 医学書院

取締役社長 金原一郎
本社 東京都文京区本郷5-29-11
(電) 811-1101 (代) 振替東京96693

大阪出張所 大阪市北区梅田町46
桜橋第一ビル (電) 345-5830

九州出張所 福岡市博多区東大学前町1135
九州医療機器センタービル(電) 64-0945

株式会社学術写真製版所・株式会社三秀舎・有限会社長野製本工場

万一落丁乱丁など不良品がございましたら、お申込、捺印などの有無に拘らず、直ちに新品とお取替いたします。もし必要なメモなどお書込のために新品との交換をご希望にならない場合は、ご送本下されば、直ちに修理訂正の上、ご返却いたします。修理期間中(約2週間)に代替品をご入用の節はお申し越し次第お送り申し上げます。

3047-11089-0305

720902	1794
312317	2270
53735	2298	7309:0
.....

COLLAGEN DISEASE

IMMUNOLOGICAL AND CLINICAL ASPECTS

By

TAKEO KUROYANAGI M. D.

Professor of Internal Medicine, Saitama Medical School

© *Second Edition*, October 1973

IGAKU SHOIN Ltd. TOKYO

Printed & Bound in Japan

第2版 序

1968年膠原病を出版した当時、免疫学の立場から眺めた膠原病の解説をした書物が比較的少なかったためか、予想外の好評を博し、大変光栄に存じた次第である。

以来免疫学の進歩は目覚ましいものがあり、immune complex lesion, cell mediated immunity および免疫球としてのリンパ球、およびその subpopulation—T 細胞および B 細胞の意義などを中心として飛躍的進歩を遂げるに至った。

このような免疫学の進歩は、当然膠原病の病因論病態生理の理解および治療の面にも大きな影響を及ぼすに至った。今日膠原病の理解は、免疫学の基本的理論の理解なしには不可能であるといっても過言でない。

膠原病が一般の医家になじみ深い疾患となるとともに、膠原病は少数の専門医の“お家芸”的疾患から、臨床医家が routine に診療するごくありふれた疾患となるに至った。当然そこには、誰でも容易に診断出来るということが前提条件となり、しっかりした診断基準を設けたいという要望が、自然の成り行きとして生れてくる。この要望にこたえて、各種の診断基準なるものが発表されるに至っている。勿論このような診断基準を盲信することは、危険極わまりないことであるが、膠原病を一般臨床医家にも容易に理解しうるようにするには、診断基準の果たす役割は大きいものといわざるを得ない。

今回膠原病を改訂し第2版を上梓するにあたっては、前述した点を特に留意して改訂したつもりである。学問の進歩はとどまるところを知らない。近い将来に再び改訂の必要がくるものと考えられるが、現在の時点での免疫学の進歩をふまえて改訂を行なった。

昭和 48 年 9 月

畔 柳 武 雄

初版序

内科学が主として臓器別に専門化するのには、好むと好まざるにかかわらず、現代医学の趨勢であるといえる。しかしながら臓器別の精細な専門知識の単なる寄せ集めでは、どうしても律しきれない疾患群の存在することは否むことができない。膠原病なる疾患名で総括される一連の疾患群は、その代表的なものであろう。内科学全般にまたがる広い理解と、生体の防衛反応に対する深い洞察なくして、これら疾患群を語ることはできない。

こういった意味で、膠原病は、内科医にとって最も興味ある疾患の一つであるといえる。

Klemperer が全身性エリテマトーデス、硬皮症、皮膚筋炎および結節性動脈周囲炎を、臓器を超える全身性系統的疾患として、膠原病なる概念を始めて提唱して以来、本疾患群に対する関心がたかまり、決して稀な疾患群でないことが明らかにされるに至った。本疾患群が、アレルギーの関与を推定させるいくつかの特徴を有しながらも、決定的な決め手がないままに、膠原病は結合組織の生化学的ないし物理化学的変化により惹起されるとの Klemperer の提唱が、多くの学者により支持され、膠原病と免疫反応との関係はむしろ等閑視されていた。

Medawar, Billingham の免疫学的寛容なる概念の提唱、Burnet の免疫の Clone 撰択説 (Clonal Selection Theory of Acquired Immunity) の提唱により、免疫現象に対する考え方が大きく変化するとともに、自己免疫疾患なる概念がクローズアップされ、膠原病と自己免疫との関連が改めて見直されるに至り、膠原病を免疫病として考えようとする機運がおり、現在においては、自己免疫現象の理解なくして膠原病を語る事が出来ない状態となっている。

私は、本書において、膠原病を免疫病の一つとして見る立場から、膠原病を自己免疫の立場から理解しようとする知見の概要を織り込んだつもり

4 序

である。しかしながら最近の免疫学における進歩は誠に眼をみはらせるものがある。本書の内容も、そんなに遠くない将来において、追加訂正をすべき問題がいくつか出てくるに違いない。未長く本書を育て上げていきたいと思っている。

私は膠原病なる名称を用いた。この名称が最も適した名称であるとは思っていないが、現在本邦で最も広く用いられている疾患名という意味で用いた。また本書に掲げた疾患のうちいくつかの疾患は膠原病として総括することは、必ずしも適当でないと思っているが、免疫病の一つとして所謂膠原病の類縁疾患という意味で取上げたものである。

昭和43年1月10日

畔柳武雄

目次

A. 免疫理論	1
1. 抗体産生細胞系	1
免疫反応の二系統	1
抗体産生細胞系	3
2. 免疫グロブリン	9
免疫グロブリンのクラス	9
免疫グロブリンのサブクラス	12
免疫グロブリンの構造	12
免疫グロブリンの抗原的性質	18
3. 補体	20
補体成分の命名法	20
補体の生化学的特性	21
溶血反応における補体の反応順序	22
免疫反応によらない補体による溶血	24
補体の生物学的活性	25
人疾患と補体	26
4. 免疫反応による組織障害	30
I型反応	31
II型反応	33
III型反応	34
IV型反応	34
5. 抗体産生のクローン選択説	38
免疫学的寛容	38
免疫学的寛容の Clonal Selection Theory による説明	41
6. 免疫抑制	45
Antibody Formation Kinetics	47
免疫抑制薬の抗体産生抑制機序における Timing の重要性	52

6 目次

a. Inductive phase	52
b. Proliferative and productive phase	54
免疫抑制薬による免疫学的寛容	57
7. 自己免疫疾患	62
自己免疫疾患の分類	62
自己免疫疾患の診断基準	63
自己免疫疾患の成立機序	64
各種疾患における血清自己抗体の検出	66
血清自己抗体の多様性	68
自己抗体の細胞傷害性	70
組織固着性自己抗体	77
自己抗体による病変の成り立ち	79
8. 自己免疫と遺伝	83
臨床的事実	83
動物実験	85
Lupus diathese	86
9. 遷延感作と自己免疫	89
ミンクのアリュージョン病	89
異種抗原による遷延感作と自己免疫	91
慢性感染と自己免疫現象・膠原病症状	92
10. 胸腺の臨床	95
正常人における胸腺の重量	95
胸腺の形成不全と免疫不全症候群	96
胸腺低形成に関係のない抗体欠乏症候群	100
胸腺腫	101
重症筋無力症と胸腺	102
11. 自己免疫の検出	108
血清自己抗体の検出法	109
ゲル拡散法	109
Radioimmuno-electrophoresis	112
抗グロブリン試験	114
抗グロブリン消費試験	116
被働性赤血球凝集反応	117
Latex 凝集反応, Collodion 凝集反応	117

補体結合反応	117
免疫粘着反応	118
Passive Cutaneous Anaphylaxis	119
蛍光抗体法	120
B. 膠原病総論	124
1. 結合組織	124
結合組織の形態学	124
膠原線維の生化学	126
細網線維	130
弾性線維	130
基礎物質基質	131
酸性ムコ多糖質	131
結合組織の代謝	134
2. Fibrinoid 変性	135
3. 膠原病の概念	139
膠原病概念の変遷	139
膠原病各疾患の間の臨床症状および病理組織像の重なり	141
4. 膠原病と血管病変	151
動脈病変	153
毛細管および細静脈の変化	154
血管病変の膠原病における病因的意義	155
5. 膠原病と自己免疫	159
抗核抗体	163
a. 抗核抗体の多様性	163
b. 抗 DNA 抗体	167
c. 抗核抗体の意義	169
リウマチ因子	176
a. リウマチ因子研究の歴史	176
b. 自己抗体としてのリウマチ因子	177
c. リウマチ因子と反応する γ -globulin の抗原	181
d. リウマチ因子の免疫グロブリン型	182
e. IgG の allotype (Gm, InV) とリウマチ因子	183
f. 非リウマチ型の anti- γ -globulin 抗体	185
g. リウマチ因子産生細胞	186
h. リウマチ因子と遺伝	187

8 目次

i. リウマチ因子の意義	188
j. リウマチ因子抑制物質	189
k. リウマチ因子の診断的価値	190
6. 膠原病の治療	194
Salicylates	194
副腎皮質 Steroid Hormon	195
Alkylating agents	197
代謝拮抗薬	197
その他	198
C. 膠原病各論	202
1. エリテマトーデス	202
定義	202
歴史	202
病理組織像	203
臨床像	207
臨床検査成績	219
免疫学的事項	219
a. 抗核抗体	219
b. 抗細胞質抗体	224
c. 抗 IgG 抗体：リウマチ因子	224
d. 寒冷グロブリン	224
e. 循環抗凝固因子	225
f. 抗膠原抗体	225
g. 梅毒反応の生物学的偽陽性	225
h. 臓器特異性自己抗体	226
i. 遅延型アレルギー	226
j. 補体	226
経過	226
診断	227
治療	233
a. 副腎皮質	233
b. 抗マラリア薬	236
c. 免疫抑制薬	236
d. 抗炎症薬	237
病因論	237
SLE と遺伝	246
Lupus diathese	247

ウイルスと SLE	248
異種抗原による遷延感作と自己免疫	251
2. 多発性筋炎, 皮膚筋炎	266
病型, 病期分類	266
病理組織像	273
皮膚筋炎と自己免疫	273
症 状	276
臨床検査成績	282
鑑別診断	285
治 療	288
経過観察の指標	290
生活指導	290
予後とその統計	291
3. 結節性動脈周囲炎・多発性動脈炎	294
定義および分類	294
病理組織像	295
結節性動脈周囲炎の免疫病理	297
臨床症状	301
臨床検査所見	305
診断および鑑別診断	307
治 療	309
4. Wegener 肉芽腫	313
定義および病態生理	313
Wegener 肉芽腫と異常免疫反応	315
臨床症状	316
診 断	318
治 療	318
5. 大動脈炎症候群	320
本症候群の概念	320
病 理	321
免疫病理	322
臨床症状	325
慢性期および癒痕狭窄期における症状	325
臨床検査	327

10 目次

予後	328
治療	329
6. 硬皮症	322
病態生理	332
硬皮症における結合組織の代謝	334
硬皮症における amino 酸代謝	335
硬皮症における Ca 代謝	336
硬皮症における免疫反応	336
硬皮症と遺伝	338
臨床症状	339
臨床検査	344
臨床経過および予後	345
治療	345
7. Sjögren 症候群	353
定義	353
病理組織像	353
免疫反応の異常	353
臨床症状	358
臨床検査	359
治療	361
8. Behçet 症候群	364
定義	364
病態生理および病因	364
臨床症状	366
9. リウマチ熱	370
病態生理	370
症状	385
急性期	386
臨床検査成績	391
予後ならびに経過	393
診断および鑑別診断	394
リウマチ熱の活動性の判定について	397
治療	398
予防	399

10. 慢性関節リウマチ, リウマチ様関節炎	405
定義	405
病理	410
病態生理	412
慢性関節リウマチと免疫反応	415
慢性関節リウマチにおける LE 現象と抗核抗体	420
慢性関節リウマチの疫学	421
臨床症状	421
慢性関節リウマチの異型	432
慢性関節リウマチの治療	434
11. 間葉失調症候群	443
症例	444
間葉失調症候群	454
索引	467

A. 免疫理論

1. 抗体産生細胞系 Immunocyte System

免疫反応の二系統

アナフィラキシーやアルチュス反応は、その強さがほぼ血清抗体価と平行し、また感作動物の血清を注射することによりこれらの反応を正常動物に移譲 passive transfer することが可能である。これに反しツベルクリン反応のような遅延型アレルギーや実験的アレルギー性脳脊髄炎（同種または異種動物の脳脊髄ホモジネートを Freund's complete adjuvant とともに注射することにより惹起される）の程度は血清抗体価と平行関係がなく、また感作動物ないし発症動物の血清の注射によっては、これらを正常動物に移譲することは不可能である。これらの移譲は感作動物または発症動物の生きたリンパ球を正常個体に移植することにより初めて可能となる。

以上の事実は免疫反応には、主として血清抗体の関与するものと、主として細胞免疫 cell mediated immunity の関与するものと二種類が存在することを物語る。

1956年 Glick¹⁾ は新生仔期の家鶏の bursa Fabricius（原始肛門の後方に位置する憩室でリンパ上皮性組織である）を外科的ないしホルモンの摘除すると、生長後も血清抗体の産生能が著明に低下することを初めて見出した。ついで Szenberg & Warner²⁾ は家鶏で新生仔期に胸腺摘出を行なうと、生長後も同種移植片の拒絶反応能が低下するが、血清抗体産生能には全く影響がないことを明らかにした。Cooper³⁾ らは家鶏における胸腺摘出による同種移植片拒絶反応能の低下および bursa 摘出による血清抗体産生能の低下は、X線照射を併用することにより著しく増強され

2 A. 免疫理論

ることを明らかにした。

Miller⁴⁾ は 1961 年マウスにおいて新生仔期または胎生期末期に胸腺摘出を行なうと、末梢リンパ球の著減、リンパ組織の萎縮、同種移植組織片の拒絶能の著しい低下および感染症に罹患しやすくなるなどの変化が起こることを明らかにした。マウスにおける新生仔期の胸腺摘出では血清抗体の産生能の障害は比較的軽度であるが、羊赤血球および牛血清アルブミンに対する抗体産生能のみが著明に低下する。マウスにおけると同様の成績はラッテ、ハムスターでも認められている。

家兎では、新生仔期に胸腺摘出を行なっても血清抗体産生能は殆んど影響を受けないが、同時に虫垂摘除を併用すると、血清抗体産生能の著明な低下が起こる。

以上の諸種の事実から免疫反応には2系統⁷⁾があり、胸腺依存性 thymus dependent の cell mediated immunity と bursa 依存性 bursa dependent の血清抗体による免疫現象とに分類されるに至った、胸腺依存性免疫の免疫中枢は胸腺であり免疫球は小リンパ球である。bursa 依存性免疫の免疫中枢は bursa であり、immunocyte はリンパ母細胞および形質細胞である。家鶏では bursa Fabricius が存在するが、哺乳動物では bursa は存在しない。哺乳動物の bursa equivalent organ としては、扁桃、虫垂、消化管リンパ組織の Peyer 板が考えられているが、尚検討すべき点も少なくない。人においても胸腺および bursa equivalent organ の障害により、免疫能の低下が起こることが知られている。例えば先天的に胸腺^{8,9)}を欠如する症例では、cell mediated immunity の低下がみられたが、免疫グロブリンは正常域にある。Swiss 型の無ガンマグロブリン血症¹⁰⁾では、胸腺依存性免疫および bursa 依存性免疫の不全を示し、胸腺の形成不全、小リンパ球の著減扁桃および Peyer 板におけるリンパ母細胞の欠如および形質細胞の欠如を示す。Hodgkin 病^{11,12)}では血清抗体の産生能および抗原刺激時の形質細胞反応は比較的よく保たれているが、小リンパ球の phytohemagglutinin による blastoid transformation

(cell mediated immunity の指標となると考えられている) および遅延型アレルギーの著明な低下を示す。

抗体産生細胞系 immunocyte system

胸腺依存性免疫における免疫担当細胞 (active immunocyte ないし executive cell) は小リンパ球であり、血清抗体産生の active immunocyte は主として形質細胞である。

さて血清抗体の産生に関与する細胞には二系統が存在する。すなわち抗原が生体の内に入ると、macrophage¹⁴⁻¹⁷⁾により貪食され、macrophage は抗原の不必要な部分を消化し、抗原決定基のみを残す。この部分は約 15 個の amino 酸より構成され、直ちに macrophage の RNA と結合し、このものがリンパ球に与えられ、IgG 抗体の産生を促進する。さらに macrophage は 抗原を貪食する過程において分子量約 160,000 の遊離 RNA (4~7S) を生成し、この RNA は IgM 抗体の産生を誘起するものとされている。Macrophage が抗原を貪食することにより生成する抗原決定基と結合した RNA および遊離 RNA はすべて messenger RNA 的性格を有するものと考えられている。さて macrophage よりこれらの RNA がリンパ球に伝えられる機序は、次の如く考えられている。すなわち foot appendage と名付けられる現象で macrophage の細胞膜に粘着した小リンパ球に rhopheocytosis (骨髓細胞より赤芽球に ferrifin が移行する現象に対し、Bessis が名づけた) と同じ機序で伝えられるものと考えられている。

Rhopheocytosis で RNA を受取った小リンパ球は脱分化 De-differentiation を起こし、免疫芽球 immunoblast となる。この immunoblast は大型のピロニン好性のリンパ球で、lymphogonia リンパ胚球¹⁸⁾ (天野), transitional cell (Fagreau), large pyroninophilic lymphocyte (Gowans), lymphoreticular cell (Moeschlin), などと呼ばれる細胞に一致する。