

炎症学叢書 3

慢性炎症と免疫

監修

山村雄一

林秀男

編集

安平公夫

鶴藤丞

水島裕

1980年2月2日



炎症学叢書 3

慢性炎症と免疫

執筆

京都大学教授 安 平 公 夫

大阪市立大学教授 藤 本 輝 夫

金沢大学教授 梶 川 欽一郎

東京医科歯科大学助教授 小 守 昭

結核予防会結核研究所 大 塚 和 郎

徳島大学教授 大 塚 久 介

金沢大学教授 大 右 田 俊 介

新潟大学助教授 岡 崎 悦 夫

熊本大学教授 宇 宿 源 太 郎

岡山大学教授 大 藤 真

京都大学助教授 大 竹 田 俊 男

千葉大学名誉教授 岡 林 篤

国立病院医療センター臨床研究部 岡 田 正 明

(執筆順)



1975年3月

一 謝 林 山

一 長 森 村

医学書院

a.24~41

2222.

炎症学叢書 3
慢性炎症と免疫

<検印省略>
¥ 6,500

1977年1月15日発行 第1版第1刷

監修者 山村雄一・林 秀男
発行者 株式会社 医学書院
代表取締役 金原 元
東京都文京区本郷5-24-3
郵便番号 113-91
電話 (03) 811-1101

横山印刷・学術写真製版・馬場製本

3347-15803-0305

北越製紙/金襴/A44.5kg
日本加工製紙/特ア-ト/A46.5kg

炎症学叢書

監修

大阪大学教授 山村 雄一

熊本大学教授 林 秀男

編集

京都大学教授 安平 公夫

東北大学教授 鶴 藤 丞

東京大学物療内科 水 島 裕
京都大学講師



全 7 卷



医学書院

炎 症 学 叢 書

著 者

一 野 村 山 京都大学大

撰 者 林 京都大学大

編 者

夫 谷 平 交 京都大学大

志 藤 廣 京都大学大

谷 島 木 京都大学大
京都大学大



全 7 卷

1. 炎症反応
2. 炎症の Chemical Mediator
3. 慢性炎症と免疫
4. 炎症動物実験法
5. 抗炎症剤
6. 臓器炎とその疾患モデル (1)
7. 臓器炎とその疾患モデル (2)

国 会 図 書 館

刊行によせて

炎症は病理学における最も大きな課題の一つである。臨床医学的に考えても、炎症を除いては疾病論は成立しないことであろう。

だが、炎症は生理的な課題でもある。炎症の過程は生体の示す防衛機序の一つと考えられるからである。炎症という過程がおこらないときには、外来性の侵入物は生体内に長くとどまり、微生物は増殖を続け、炎症がおこるときよりもはるかに大きな傷害を生体を与えることであろう。

それにもかかわらず、炎症は病理学においても、疾病論においても重要な位置をしめている。炎症そのものに本来非合目的な要因が内在しているのであるのか、炎症反応にゆきすぎがあるために病変をひきおこしてくるのか、それとも未知の原因があるのか、興味のある問題である。

炎症が包括する生物学のおよび医学的問題の広さと深さを考えてみると、炎症学という学問の一つの分野を考えてよいのではないか。癌や肉腫に関してはすでに腫瘍学という分野が確立し、癌専門医が登録されている国もある。アレルギー学や臨床免疫学が独立した学問の一分野であるならば、炎症学も一つの分野として成立するはずである。

炎症学叢書全7巻は炎症学の確立を目ざし、炎症学の広さと深さ、あるいは生物科学から基礎臨床医学全般にわたる問題点を総括的に明らかにしようとしたものである。本叢書が近年における炎症学の進歩を正確に紹介するとともに、将来に対する飛躍的發展の礎石となることを祈りをこめて期待する。

1975年2月

山村雄一
林 秀 男



序

科学というものは、しごくあたりまえな、日常的な現象の中に、驚くほどの巧妙な法則のからくりを発見し、また逆に、奇妙で、不可思議ともみえる事象を、あたりまえのこと、必然的なこととして説明しつくす学問である。

現象を集め、これを解析し、普遍的な法則を抽出して理論を構成し、その理論の正当さを検討し、更に理論を再構築する——このような努力の積み重ねが、観察と実験を媒介とする“現象の凝視”を背景に、自然科学と社会科学との両者に共通する方法論の基礎を打ち立ててきた。

さて慢性炎症という場合、科学の方法論のどのあたりに、これを位置づけることが出来るであろうか。慢性炎症の呼び名は古く、医学の発祥とともに始って、医学の歩みとともに進んできた。しかし慢性炎症への理解は極めて感覚的なものに留った。“急性炎症のわだかまり”，あるいは“不十分な防衛”という程度の理解から出ることなく現在に至っている。それゆえ慢性炎症の領域では、事態は未だ前近代的というべきであろう。本書の巻頭を飾る予定であった“炎症慢性化の意味あるいは要因”という項目は、ついに日の眼をみずに終わったが、これらの項目に寄せられた編者らの期待そのものが、慢性炎症研究の現実に比べ、あまりにも甘い近代化への幻であったことを意味するものかもしれない。

急性炎症の研究が、血管透過亢進を起こす *endogeneous* な *chemical mediator* という近代化の旗印を得たように、慢性炎症は今後肉芽形成とその *mediator* を中心に近代化が進められるであろうという予測を筆者は持っている。肉芽形成ということであれば、まず組上に乗るのは異物性肉芽、第二が感染性のそれであろう。殊に後者に関しては、*Mycobacterium* や真菌類の感染時に肉芽症を起こしやすい事実があり、菌体成分に

対する特殊なアレルギーの関与が注目を浴びている。また著明な肉芽形成を示しながら、しかも病因不明とせられてきたいくつかの疾患も、最近では何らかの免疫異常下における慢性感染症であることの可能性が指摘されることが多い。

アレルギー反応の経過において肉芽を発生することは、アルサス肉芽やツベルクリン反応巣の組織学的検査結果として周知である。異種蛋白による遷延感作(岡林)はみごとにそれを示しているが、更に進むと免疫組織の癆瘵を来し、免疫の部分欠落に原因する反応異常を惹起する。かくして抗体産生と細胞性免疫との拮抗する homeostasis に破綻を生じ、あるときは抗体産生系細胞の、またあるときは肉芽形成細胞の増殖に抑制がかかり難くなるという状況も生じるであろう。本書の重要な構成要素として、肉芽に関する基礎的な研究に加えて、肉芽腫の成立機作に関心が寄せられているのも以上の理由によるのであろう。

慢性炎症の研究に際しては、まず遷延化した血管透過性の異常、またそれに由来する血管構築異常に眼を向けるべきであるという主張には、十分傾聴に値するものがある。しかし慢性炎症研究の現実には、むしろその組織表現である肉芽形成を中心に進められている。この際もし免疫現象が関与しているのであれば、肉芽の消長を指標として、慢性炎症における免疫の動態を知ることが出来るかもしれない。このことこそ慢性炎症と免疫という本書の表題の意味するところであり、これはまた編者らのひそかな希いの表現でもあった。

意図するところが過ぎて、かえって及ばざるに似たところがある。将来に託しつつも、なお本書が、炎症研究の一つの道標であり得るならば、この上もない幸いと願っている。

1976年11月

安平公夫

目次



第1章 感染症と免疫	安平公夫	1
A. 微生物の感染と宿主		1
1. 微生物の病原性		1
a. トキシン		1
b. 細菌性酵素		2
c. アレルギーによる病原性		3
2. 生体内菌発育形成		6
a. 細胞内寄生性細菌		6
b. 細胞外寄生性細菌		9
c. 細胞と微生物との共生		12
d. 感染の種々相		14
B. 免疫による感染の変貌		15
1. 抗体と免疫		15
2. 即時型アレルギー反応と免疫		19
3. 感染における細胞性免疫		20
C. 感染アレルギー		22
1. 即時型アレルギー		22
2. 遅延型アレルギー		24
3. 肉芽形成		27
D. 感染症の慢性化と自己免疫性疾患		30
第2章 遷延感作と病巣感染	藤本輝夫	36
A. 炎症の免疫学的基礎		36
B. 病巣感染—その概念と問題点		37
C. 遷延感作殊に遷延病巣感作とその病理学的意義		42
D. 生体と免疫学的応答		50
第3章 肉芽組織の発生とその構造	梶川欽一郎	54
A. 大食細胞		55
1. 大食細胞の起源—他種細胞との関係		55
2. 大食細胞の超微構造		57

3. 大食細胞における貪食	61
B. 線維芽細胞	66
1. 線維芽細胞の起源	66
2. 線維芽細胞の超微構造	67
3. 線維芽細胞によるコラーゲン線維の形成	69
4. 肉芽組織における酸性ムコ多糖	76
C. 肉芽組織におけるコラーゲンの分解	77
D. 毛細血管の新生	79
第4章 肉芽腫症の発生と免疫および過増殖	84
I. いわゆる軟部組織好酸球(性)肉芽腫	小守 昭 84
A. 本疾患の名称について	85
B. 頻度と地域特異性	85
C. 一般的性状	86
D. 臨床検査所見	88
E. 病理学的所見	89
F. 治療と予後	92
G. 鑑別診断について	93
H. 原因ならびに発病機序について	96
II. サルコイドーシス	岩井和郎 101
A. サルコイド病変	101
B. サルコイド様反応	105
C. サルコイドーシスにおける免疫異常	109
D. Kveim 反応	111
E. 免疫の立場からみたサルコイドーシスの病像とその進展	115
III. Hodgkin 病における肉芽腫と腫瘍	大塚 久 121
A. Jackson-Parker の分類とその問題点	121
B. Lukes らの分類と Rye 分類	123
C. マウスのB型細網細胞性腫瘍	126
D. ヒトの Hodgkin 病に対する SJL/J マウス病変の意義	128
1. ヒトの Hodgkin 病との類似性	128
2. Hodgkin 病の発生に関する考え方	132
3. マウスB型病変組織の移植	134
4. 単発性か多発性かの問題	135
E. マウスB型病変の原因について	136
1. ウイルス起源か	136
2. 胸腺摘出とウイルス	137

3. 免疫異常とB型病変	137
IV. Freund の肉芽腫と形質細胞腫	右田俊介・岡崎悦夫 142
第5章 慢性炎症と間質	156
I. 炎症巣のコラゲナーゼ	宇宿源太郎 156
A. 動物性コラゲナーゼの性格	157
B. リウマトイド関節炎とコラゲナーゼ	162
1. 滑液膜コラゲナーゼ	162
2. 関節液のコラゲナーゼ	164
C. 多核白血球コラゲナーゼ	166
D. 歯齦, 角膜その他の組織の炎症とコラゲナーゼ	168
E. カテプシン系酵素とコラゲナーゼ	170
II. 慢性炎症と膠原病	大藤 真 175
A. 膠原病における慢性炎症	175
B. fibrinoid degeneration の本態	178
C. 膠原病変の免疫学的機作	181
1. 自己免疫の発生機転	181
2. 膠原病における immune complex lesion	184
a. 血清病における immune complex lesion	184
b. ループス腎炎における DNA・抗 DNA 抗体複合物	185
c. Cryoglobulin とループス腎炎	193
d. Immune complex による組織障害	196
III. 膠原線維—その生合成と代謝	安平公夫・竹田俊男 204
A. コラーゲン (カラジン)	204
1. 膠原線維の構造	204
a. 膠原線維の形態	204
b. コラーゲンの subunit	205
c. 新生 α -chain の水酸化	205
d. α -chain への糖の付着	206
e. α -chain の組み合せ	206
f. triplehelix の空間構造	208
2. コラーゲンの生合成	209
a. gene expression	209
b. コラーゲン産生細胞	209
c. 線維芽細胞中での procollagen の合成	210
d. amino-terminal end の役割	213
e. procollagen の細胞膜透過	214

12 目次

f. procollagen から tropocollagen へ	214
g. cross-linkage	214
h. cross-link の測定	216
3. コラーゲンの分解, 代謝	218
a. コラゲナーゼ	218
b. 他のプロテアーゼ	219
c. コラーゲンの phagocytosis	219
4. コラーゲン生合成, 代謝のホルモン支配	221
a. 性ホルモンの影響	221
b. その他のホルモンの影響	224
5. 薬剤効果	226
a. lathyrim	226
b. 銅欠乏症	227
c. penicillamine	227
B. 弾力線維	229

第6章 炎症応答の変容—遷延抗原刺激実験の示唆

岡林 篤・岡田正明… 235

A. 抗原刺激と炎症応答, 「炎症臓器」の機能亢進と「炎症病巣」の生起	235
B. 遷延抗原刺激実験と炎症応答の変容	240
1. 局所免疫反応において	243
2. 系統免疫反応において	244
3. 病巣免疫反応において	246
C. 炎症応答変容の機序と意義	247
索引	251

第1章

感染症と免疫

A. 微生物の感染と宿主

1. 微生物の病原性

微生物の多くのものは、生体外の自然環境の中で生棲する力がある。しかしある種の微生物は、外界よりも生体内の方がその生存、繁殖に快適で、生体のみがその生存の場であるものさえ少なくない。後者に属するもののうち、その生存が何らかの意味で宿主に傷害を与えるとき、これを病原性微生物と呼び、それは病原性を備えているものと考え。しかし病原性を持つ微生物の生体内侵入が直ちに宿主の傷害に連るわけではない。病原性が宿主の中で発揮されるまでには、微生物は種々の barrier を通過することが必要で、その繁殖を可能にする環境、放出する毒素に対する宿主の感受性、抗原性のある構成要素に対する宿主の反応性等がその重要な内容を成している。一方宿主傷害の現われ方も様々で、異なった種類の傷害が、時期を異にして、また同時に重複して現われる。以下その傷害原因を要素的に、分析的に、2, 3 取りあげて記しておく。

a. トキシン Toxin

トキシンという言葉は、時には狭く特殊な物質に限定して、時には広く傷害惹起因子を包括して呼ぶ場合がある。したがってトキシンの作用機序、すなわち傷害惹起に至るまでのメカニズムは、未だ十分明らかとなつ

ていないものが多い。しかし後に述べるように、免疫による抗毒素の発生と、その作用のからくりとは、感染の慢性化の原因を探ろうとする本論文の重要な視点でもあること故、多少古典的ではあるが Pappenheimer ら (1947) の、*Corynebacterium diphtheriae* の exotoxin に関する研究を挙げておく。

元来 exotoxin として知られているものの多くは蛋白性物質である。*C. diphtheriae* の exotoxin もその一つで、この蛋白は porphyrin 及び鉄各 4 分子と結合して cytochrome 系の酵素となり、生理的には菌の呼吸に与かるものと考えられる。この酵素の蛋白部分が菌体より放出されるときは、宿主の cytochrome 系酵素、多分 cytochrome b の電子伝達経路に障害をもたらすものと想像される。それはおそらく機能的な障害というよりも、むしろ酵素の合成阻害であるらしい。蛋白分子相互間の、酵素合成途上での competition によるものであろうか。例えばこのトキシンは蚕の幼虫や成虫には有毒で、これらは活性 cytochrome 系を有している。しかし蛹に対しては無毒であり、蛹にはこれらの活性酵素がない。

ジフテリー、破傷風、脱疽、猩紅熱等の exotoxin 産生菌がグラム陽性菌であるに対し、グラム陰性菌の多くはエンドトキシン (endotoxin) を有している。前述した exotoxin はそれぞれに、対応する感受臓器あるいは組織をもっているが、エンドトキシンはいずれの菌由来のものもほぼ同様の作用を有し、その症状は発熱、血圧低下によるショック、下痢、出血、筋肉痛のごときのもので、感受臓器も一定せぬ。化学的には lipopolysaccharide であるとされ、シュワルツマン反応として知られている血管傷害作用が特徴的である。しかし現在この反応はアレルギーによるものとされる傾向が強い。事前に腸内細菌等で感作がおり、これが "natural" antibody として存在し、ためにアルサス型の反応が、その抗原である lipopolysaccharide の注射で惹起されるものであると考える (Schaedler ら, 1961²⁷)。

b. 細菌性酵素

α -toxin は *C. perfringens* の産生する exotoxin で、赤血球の溶血や組織の壊死を惹起する。このトキシンは lecithinase としての活性を有しており、細膜膜構成要素として大切な phospholipid の一種であるレシチンを水解する。連鎖球菌の hemolysin である streptolysin O と S も同様の作用を有するものと思われる。そのうち streptolysin O は SH 酵素であり、SH group の酸化によって溶血活性を消失し、白血球に対する致死因子“leucocidin”に転化する。

グラムに陽性菌のあるものは、hyaluronidase を産生する。これは結締組織の基質をなす酸性ムコ多糖を分解し、組織の透過性を亢進する。また連鎖球菌の産生する streptokinase には線維素溶解作用があり、これらは共に菌の宿主侵襲を援ける作用があるものと考えられている。他に連鎖球菌は streptodornase や coagulase 等の酵素をも産生する。またコラゲナーゼや他のプロテアーゼを産生する菌株もあり、いずれも菌の病原性になんらかの関係を有することが想像される。

c. アレルギーによる病原性

グラム陰性菌のエンドトキシンで起こされるシュワルツマン反応が、その lipopolysaccharide による直接の毒性によるものでなく、その抗原性の故に起こるアレルギーに原因することは上に述べた通りである。このように菌から放出されるトキシンは、宿主に対して異種蛋白として免疫反応を惹起させる力がある。トキシンばかりでなく微生物は、その構成成分として特有の蛋白、多糖体等を有しており、それらの多くが単独で、あるいは複合した形で抗原性を発揮する。そしてこれらが免疫原となり、アレルギー反応を介して宿主に傷害を起こし、これによって微生物が病原性をもつものとされる場合がある。他に2, 3の典型的な例を示しておこう。

Lymphocytic choriomeningitis (LCM) はウイルスによって起こされるマウスの疾患で、このウイルスを生後2カ月以後のマウス成獣に注射するときは、脳膜炎を起こして8~9日目に死亡する。幼若動物(生後1週)に接種すると動物の死亡率が減少し、生存した動物にはウイルス中和

抗体を検出することが出来る。ただしウイルスは完全に排除されるわけではなく、単に増殖が抑制されている場合が多い。脳膜炎症状も現われる。生下時のマウスにウイルス感染を行うと、脳では十分なウイルスの増殖がみられるが、脳膜炎は起こらず、中和抗体も作られない。ほとんどの動物がウイルスを持ちながら生存する。すなわち成獣感染ではウイルス増殖と共に感作が起こり、アレルギー性脳膜炎を惹起するが、新生時のマウス感染はウイルス抗原に対して tolerance を招来し、動物は脳膜炎を免れて生存する (Hotchin, 1958⁹⁾。

ある種の結核菌はその表面に、cord factor と呼ぶ glycolipid を有しており、これが結核菌の virulence を決定する有力な因子であろうと示唆された (Middlebrook ら, 1947¹⁰⁾; Bloch, 1950¹¹⁾)。本物質はマウスに対して強い毒性を示し、また結核結節様の病変を惹起するという。後者すなわち結節形成作用に関しては、著者はロウDの混入によるものであろうと考えているが、前者すなわちその直接の毒性は、肝の脱水素酵素系の障害を起こすことによるものであることが、その後 Kato ら (1957)¹²⁾ によっても確かめられている。しかし cord factor が毒性を示すのはマウスに対してのみであって、他の動物種に示す結核菌の病原性は、本物質によって説明することが出来ない。そこで著者は Anderson の方法その他に従って、結核死菌体より、あるいはその培養濾液より、各種の菌体成分を抽出精製し、それらの動物組織に対する生物活性の検討を行った (Yasuhira, 1960¹³⁾)。表1はその要約を示すもので、菌体の抽出画分は、その生物活性の上から次の4群に別けることが出来ることを示している。その第1はロウ A, B, C, アセトン可溶脂肪等の脂質及び核酸で、これらは結核感作動物、非感作動物いずれにも著しい組織変化をもたらさない。勿論注射初期の非特異的な異物反応及びその修復的反応、また時に巨細胞形成等が認められるが、これらはいわゆるリポイド肉芽に属するもので、注射に際して各資料の担体 (vehicle) として使用された流パラ・ラノリンの混合液によっても、ほぼこれに近い反応が惹起される。第2はツベルクリン多糖体

表 1 兎とモルモットにおける結核菌成分に対する組織反応 (安平, 1960)

Materials*	Tuberculo-sensitized				Nonsensitized				Neutrocytic, necrotic	Nonspecific, granulomatous	Epithelioid, granulomatous	
	3(d)	1	2	3	4(w)	3(d)	1	2				3
Heat-killed tubercle bacilli	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	+	+
Choucroun's crude extract	+	+	+	+	+	-	-	-	+	+	+	+
Yamamura's lipoprotein	(#)	(#)	+	+	+	-	-	-	+	+	+	+
Tuberculo-polysaccharide	+	+	-	-	-	-	-	-	+	+	+	(+)
Tuberculo-protein (TA 4)	+	+	-	-	-	-	-	-	+	+	+	(+)
Phosphate A 3	+	+	+	-	-	-	-	+	+	(+)	-	+
Choucroun's R (Sensitizing material)	+	+	+	+	+	-	-	-	+	+	+	+
Choucroun's PMK ₄ (Toxic substance)	-	+	+	+	+	-	-	-	+	+	-	+
Wax D	-	+	+	+	+	-	-	-	+	+	(+)	+
Wax A	+	-	-	-	-	+	-	-	-	-	+	(+)
Wax B	+	+	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-
Wax C	(+)	-	-	-	-	(+)	-	-	-	-	-	(+)
Acetone-soluble fat	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
DNA	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

* 各資料の 0.5 mg を含有する FIA 0.1 ml を気管支より肺に注入 (モルモットの場合には 2/5 を使用)