

Acute and Chronic Inflammation (急性および慢性炎症)

I Overview of Inflammation 炎症概論 Fig2-1

炎症とは：最初の侵襲によって生じた細胞や組織の壊死物と、細胞損傷を引き起こした原因を取り除く目的を持つ防御反応。

修復：損傷組織を実質細胞の再生 or 残りの欠損部を線維性癒痕組織(fibrous scar tissue)によって満たす。
炎症反応に働くモノ：血液細胞、血漿タンパク、血管壁の細胞、周囲の結合組織中の細胞外マトリックス。

好中球、好酸球、
好塩基球、リンパ球、単球、血小板

凝固因子、キモトリンゲン、補体

内皮細胞、平滑筋細胞

肥満細胞、マクロファージ

線維性構造タンパク(コラーゲン、エラスチン etc.)、ゲル状のプロテオグリカン、接着能のある糖タンパク(フィブロネクチン etc.)

chemical mediators ケミカルメディエーター：最初の炎症刺激により血漿・結合組織細胞から放出

→共同して次々と作用⇒最初の炎症反応増幅→血管・細胞反応調節

- ・急性炎症：液体と血漿タンパクの滲出と顕著な好中球集積を特徴。 数分～数日。
- ・慢性炎症：リンパ球と大食細胞の浸潤並びに血管増殖・癒痕形成を特徴。 数日～数年。

II Acute Inflammation 急性炎症 Fig 2-2

血管の変化：血管拡張、透過性の亢進 (=血漿タンパクの滲出)

細胞の反応：白血球の動員と活性化 → 病原微生物の除去、壊死組織の分解

徴候 { color (熱)、rubor (発赤)、tumor (腫脹) ←血管の変化と細胞の補給による。
dolor (痛み)、functio laesa (機能喪失) ←chemical mediators 産生による。

1) Vascular Changes 血管の変化

a. Changes in Vascular Caliber and Flow : 血管径と血流の変化

vasodilation 血管の拡張

erythema 紅斑…局所の血流量増加と毛細血管床の充血による。

stasis うっ血=赤血球で充満した多数の拡張細血管←濃縮された赤血球により、血液粘性↑ (=血行遅滞) ←血管透過性亢進によりタンパクに富んだ液体が血管外へ。

margination 辺縁趨向…白血球が血管内皮細胞表面に停滞。

b. Increased Vascular Permeability : 血管透過性の亢進 Fig 2-4

炎症の初期：細動脈拡張・血流量増加→血管内静水圧↑,毛細血管からの transudate 漏出液↑
※漏出液=血漿の限外濾過液。タンパク含量少ない。

⇒血管透過性亢進→exudate 滲出液(タンパクに富む液体)も間質へ移動。⇒edema 浮腫 Fig 2-3

endothelial cell contraction(収縮) chemical mediators によって起こる。即時的・一過性反応。

endothelial cell retraction(退縮)TNF,IL-1(サイトカイン性仲介物質)により、内皮の細胞骨格構造再編。

直接の内皮細胞損傷：内皮細胞壊死・剥離→血管が透過性に。

{ 即時的持続性反応：血栓が生じるか修復されるまで持続。
遅発性遷移性漏れ：直接損傷の数時間経過後に始まる。

白血球依存性内皮細胞損傷：炎症反応の間に白血球蓄積→有害酸素種・タンパク融解酵素放出

transcytosis(細胞内物質輸送) の亢進→細静脈透過性↑ by VEGF(血管内皮増殖因子)

新生血管からの漏出：angiogenesis 血管形成…細胞間接着装置が形成されるまで存続。

2) Cellular Events : 細胞の反応 Fig 2-5、6、7

血管腔から血管外腔への白血球の遊出過程

辺縁趨向・回転→接着・内皮細胞間への移動→走化性刺激への間質組織内での遊走

chemical mediators : 接着分子の細胞表面への表出を修飾。

a. margination と rolling (辺縁趨向とローリング)

辺縁趨向：血管内腔周辺部への白血球蓄積。←血流遅滞←血管透過性↑

⇒回転：白血球が内皮細胞上で転がり、一過性に内皮細胞に粘着。

…セレクトリンファミリー分子による。

E-セレクトリン(内皮細胞)、P-セレクトリン(内皮細胞、血小板上)、L-セレクトリン(白血球表面)

→細胞上のシアル化されたオリゴ糖類(eg.白血球上の sialyl-Lewis X)に結合。

P-セレクトリン：活性化されていない内皮細胞では細胞内の Weibel-Palade 小体内に存在。

→ヒスタミン、トロンビンにより細胞表面へ移動、白血球接着促進。

E-セレクトリン：IL-1・TNFなどの炎症性仲介物質の刺激により、細胞表面へ誘導。

b. adhesion と transmigration (接着と遊出・移行) Table 2-1

白血球：内皮細胞表面に接着→内皮細胞間から diapedesis 漏出→血管外腔へ

接着：内皮細胞上の免疫グロブリンスーパーファミリーと白血球表面のインテグリンが相互作用。

白血球側：LFA-1、Mac-1 VLA-4 …インテグリン：細胞膜貫通ヘテロダイマー(α鎖、β鎖)

↓ ↓

内皮側： ICAM-1 VCAM-1 …免疫グロブリンスーパーファミリー

diapedesis (漏出、血管外遊出)：細胞間接着部の間を通る…PECAM-1の相互作用による。

※PECAM-1：白血球、内皮細胞表面に存在する免疫グロブリンスーパーファミリー接着分子の一つ。

内皮細胞接合部を通過した後、白血球は コラゲナーゼ を分泌して 基底膜 を分解し、通過。

炎症反応最初の6～24時間：好中球主体、24～48時間：単球主体 Fig 2-8

c. Chemotaxis and Activation：化学走性(走化性)と活性化

血管外に出た白血球は走化性因子濃度勾配に従い、損傷部位へと遊走。

走化性因子になりうるもの

- soluble bacterial products 細菌の可溶性産物：peptides with N-formylmethionine 末端
- complement system 補体システム系：特に C5a
- アラキドン酸(AA)代謝のリポキシゲナーゼ経路の産物：特に LTB₄=leukotrien B₄
- サイトカイン：特にケモカインファミリー eg.IL-8

→白血球表面の G タンパク共役受容体に結合→phospholipase C 活性化⇒PIP₂ (細胞膜) →

DAG+IP₃⇒IP₃はERからCaイオン放出→細胞内Ca↑→細胞骨格の収縮成分組み立て→

pseudopod (偽足)により移動…先端部ではアクチンモノマーが重合。 Fig 2-9

また、走化性因子は白血球の活性化も行う。

DAGはprotein kinase C 活性化→様々な細胞内タンパク活性化→分泌/脱顆粒、接着分子修飾

また、phospholipase A₂を活性化させ、AA代謝産物を産生。

d. Phagocytosis and Degranulation：貪食と脱顆粒 Fig 2-10A

粒子を recognition&attachment(付着)→engulfment(巻き込み) →killing and degradation (分解)

認識&接着 by opsonins (オプソニン) =微生物表面の特異的分子に結合→白血球表面にある特異的オプソニンレセプターとの結合促進。

オプソニン：IgG(特にFc部分) C3b collectins コレクチン

↓ ↓ ↓

白血球側：FcR(Fcレセプター) CR1~3 C1q

→巻き込み→貪食小胞の形成→顆粒内容を ファゴリソーム 内に放出 = 脱顆粒 Fig 2-10B

→oxidative burst 酸化バーストにより活性酸素産生↑…微生物を殺すため。

O₂から NADPH oxidase により活性酸素産生。活性酸素→H₂O₂→H₂O+O₂

アズール顆粒(好中球のリソソーム)に含まれる ミエロペルオキシダーゼ myeloperoxidase(MPO) により、H₂O₂→HOCl・(塩化水素ラジカル) …強力な殺菌作用。H₂O₂は殺菌には不十分。

3) Defects in Leukocyte Function : 白血球機能の欠損 Table 2-2

Defects in adhesion(接着) LAD=白血球接着不全

LAD-1 : 白血球インテグリン LFA-1 と Max-1 の CD18βサブユニット合成に異常。

LAD-2 : fucose 代謝の異常→セレクチンと結合する sialyl-Lewis X 欠如。

Defects in microbicidal activity(殺菌活性)

CGD (慢性肉芽腫症) : NADPH oxidase 異常。

Defects in phagolysosome formation

Chediak-Higashi 症候群 : 細胞内小器官の細胞内移動異常…リソソーム顆粒放出障害。

4) Chemical Mediators of Inflammation (炎症のケミカルメディエーター=化学伝達物質) Table 2-4

local mediator(=炎症局所で細胞により産生)と systemic mediator(=血漿中に存在し、循環)。多くの mediator は標的細胞上の特異的な受容体に結合して効果発揮、一部は直接作用(酵素活性、毒性を發揮)。

標的細胞を刺激→二次的物質を放出…同じ作用により反応増幅 or 拮抗作用により反応抑制 mediator の機能は厳密に調節…ほとんどの mediator は有害な効果を引き起こしうるため。

a. Vasoactive Amines (血管作動性アミン)

Histamine : 小動脈拡張、炎症発生直後の血管透過性亢進 by 物理的損傷、mast cell 上の Fcεレセプターに IgE 抗体が結合する免疫反応、anaphylatoxins、neuropeptide etc. の刺激により放出。⇒血管透過性+粘液分泌↑。

Serotonin : 血小板の高電子密度顆粒内に存在。血小板凝集に際して放出。

b. Neuropeptides (神経ペプチド) : サブスタンス P etc.

c. Plasma Proteases (血漿のプロテアーゼ)

キニン、凝固系、補体

→全ての系で Hageman factor(XII因子)の活性化(XII→XIIa)が最初に行われる。 Fig 2-12
→HMWK(高分子キノーゲン)による。

キニン系 : 最終的に bradykinin 産生。血管透過性亢進、小動脈拡張、気管平滑筋収縮 kallikrein(中間代謝物) → Hageman 因子の potent activator=全プロセス増幅。

凝固系 : thrombin 活性化→フィブリンゲンを分解してフィブリン塊産生。

Xa 因子(中間代謝物)→血管透過性亢進、白血球遊出促進。

fibrinopeptides→血管透過性亢進、白血球に対し走化性。

fibrinolytic system(線溶系)、plasminogen→plasmin by plasminogen activator&カリクレイン

補体系 C1~C9 が存在。 Fig 2-13

MAC=小孔状 membrane attack complex を最終的に産生 : 侵入した微生物の膜に穴を開ける。

classic pathway 古典経路 : C1 が抗原抗体複合体に固定されることで開始。

alternative pathway 第二経路 : 細菌のポリサッカライド(LPS)等により開始。

C3→C3a+C3b by C3 コンバーターゼ

⇒C3b は C3 コンバーターゼ複合体に結合して C5 コンバーターゼ産生。

⇒C5→C5a+C5b by C5 コンバーターゼ

C3a と C5a : anaphylatoxins 血管透過性亢進、血管拡張←ヒスタミン from 肥満細胞

C5a : AA 代謝のリポキシゲナーゼ経路活性化、白血球の内皮細胞への接着亢進、走化性因子

C3b : オプソニンとして作用し、表面に C3b レセプターを持つ細胞による食作用増強。

C3、C5 : 炎症性滲出物中にあるタンパク質融解酵素によって活性化→自動的に持続。

d. Arachidonic acid metabolites : prostaglandins, leukotriens, and lipoxins Table 2-3

cyclooxygenase、lipoyxygenase と eicosanoids (=AA metabolites) Fig 2-14

Cyclooxygenase 経路

prostaglandins (PGs)、thromboxane A2 (TXA2) PGI2 vs TXA2

{ PGI2 : 血管拡張を惹起、血小板凝集を抑制。←内皮細胞で産生。

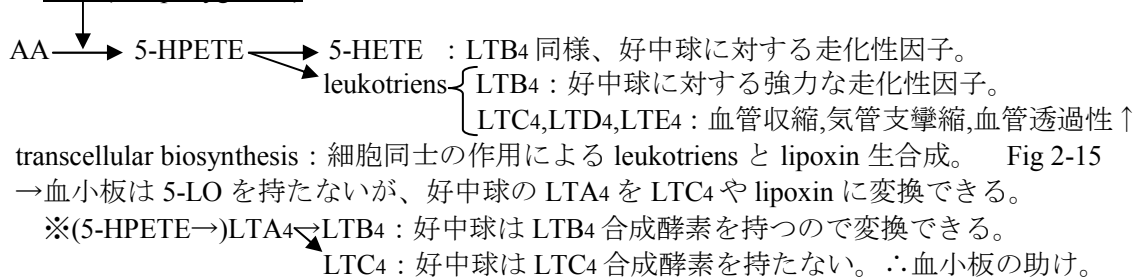
{ TXA2 : 血管収縮を惹起、血小板凝集を促進。←血小板で産生。

PGD2 : 肥満細胞内の Cyclooxygenase 経路の主要な代謝産物。血管拡張、浮腫形成。

PGE2 : 発熱、痛覚感受性を増幅。

Lipoxygenase 経路

5-LO(5-Lipoxygenase)…好中球の中の AA 代謝の主要な酵素。



transcellular biosynthesis : 細胞同士の作用による leukotriens と lipoxin 生合成。 Fig 2-15

→血小板は 5-LO を持たないが、好中球の LTA₄ を LTC₄ や lipoxin に変換できる。

※(5-HPETE→)LTA₄↔LTB₄ : 好中球は LTB₄ 合成酵素を持つので変換できる。

LTC₄ : 好中球は LTC₄ 合成酵素を持たない。∴血小板の助け。

Lipoxins : LXA₄, LXB₄。血小板単独では作れないが、好中球の LTA₄ から生成。

Lipoxins は leukotriens の作用に対する neg.ative 調節因子。eg.血管拡張, 好中球の走化性抑制。

Aspirin, NSAIDs(非ステロイド抗炎症薬) : COX-1, COX-2 を阻害→prostaglandins 合成阻害。

COX-1 は胃粘膜でも発現→prostaglandins は酸による損傷に対して防御的に働く。

⇒Aspirin, NSAIDs は炎症を抑える一方で、胃潰瘍を起しやすくする。

- e. Platelet-Activating Factor (PAF) 血小板活性化因子 : acetyl glycerol ether phosphocholine
 炎症促進効果を持つ、リン脂質由来の仲介物質。phospholipaseA₂ により作られる。

GPCR (G protein coupled receptors G タンパク共役型受容体に結合)

→血小板凝集、血管収縮、気管支攣縮。

- f. Cytokines : 主に活性化したリンパ球、大食細胞からのポリペプチド性産物。別の種類の細胞を制御。

colony stimulating factors、growth factors、cytokines、chemokines

pleiotropic 多面発現性、redundant 冗長性

autocrine(それを産生する細胞自身に作用), paracrine(隣接細胞に), endocrine(内分泌=全身に)

- g. Interleukin 1 and Tumor Necrosis Factor(TNF : 腫瘍壊死因子) Fig 2-16

マクロファージにより産生。

エンドトキシン、免疫複合体、毒素、物理的刺激、炎症仲介物質などの刺激により分泌。

→内皮細胞活性化 : 接着分子表出、サイトカイン分泌、エイコサノイドや NO の産生、血栓形成。

IL-1 や TNF によって引き起こされる、感染や外傷に伴う全身性急性期反応

=発熱、嗜眠、cachexia 悪液質(=代謝の疲弊)、血中への好中球放出。

TNF : 敗血症性ショックの際の血圧低下効果。

- h. Chemokines

様々な白血球の活性化因子や走化性因子として作用。分子量小さい 8kD~10kD。

ECM に結合→補給された細胞が一定方向へ遊走するのに必要な走化性因子の濃度勾配維持。

CC ケモカインと CXC ケモカイン→GPCR に結合して活性発揮。

- i. Nitric Oxide and Oxygen-Derived Free Radicals Fig 2-17

NO

短命で可溶性のフリーラジカルガス。

{ 神経伝達物質放出と血流量調節 @ 中枢神経系
 { 細胞毒性代謝物 @ 大食細胞

内皮細胞で産生(=EDRF)→血管平滑筋の guanylate cyclase 活性化→cGMP ↑→血管拡張

合成速度による調節 NOS=NO synthase により Arg、酸素分子、NADPH から NO 合成。

• nNOS (type I) : constitutive(常に一定量存在)な神経細胞性 NOS。活性は Ca²⁺濃度依存性。

• iNOS (type II) : inducible(誘導因子により産生速度変化)、Ca²⁺非依存性。

サイトカインや IL-1、TNF、IFN-γ、LPS で誘導。多くの細胞に存在。

• eNOS (type III) : constitutive に合成される NOS。主に内皮細胞内に存在。Ca²⁺依存性

血管平滑筋の弛緩(=血管拡張)、血小板活性化(接着,凝集 etc.)の拮抗作用、炎症巣への白血球供給減少、活性化大食細胞内での殺微生物効果。

oxygen-derived free radicals←NADPH オキシダーゼ経路で合成。

走化性因子、免疫複合体、食作用によって刺激された好中球・マクロファージから放出。

low level : inflammatory cascade ↑ high level : 組織損傷←抗酸化的保護機構により毒性 ↓

j. Lysosomal Constituents リソソーム構成成分

食胞形成の際の漏れ or frustrated phagocytosis(大きくて消化できない表面)に際して放出。

酸性プロテアーゼ : phagolysosome 内でのみ活性。

中性プロテアーゼ : ECM で active → 組織損傷、anaphylatoxin(C3a,C5a etc.)産生

血清や ECM 内の抗プロテアーゼ : 上記の効果を抑制。

eg. α 2-macroglobulin, α 1-antitrypsin(好中球エラスターゼの阻害) → 欠損による組織傷害

5) Inflammation-Induced Tissue Injury (炎症によって誘導される組織傷害) : 略。

6) Outcomes of Acute Inflammation (急性炎症の転帰) Fig 2-18

resolution 消炎 : 正常状態に回復。 Fig 2-19

scarring or fibrosis 癒痕形成、線維化 : 大きな組織損傷 or 炎症が再生しえない組織に生じた場合。

fibrinous exudates 線維性滲出液(吸収されない場合)→organization 器質化: 結合組織が入り, 線維化。

abscess 膿瘍形成 : 広範な好中球浸潤の場合 or pyogenic 化膿性の細菌・真菌感染の際。

progression to chronic inflammation 慢性炎症への進展 → regeneration 再生、癒痕形成

III Chronic Inflammation 慢性炎症

急性炎症、組織損傷、治癒過程が週から年単位にかけて、同時に進行 Fig 2-20

- 大食細胞、リンパ球、形質細胞など単球("慢性炎症性")細胞の浸潤
- 炎症性細胞によって導かれる組織破壊。
- 血管形成 angiogenesis と線維化をもたらす修復。

viral infections ウイルス感染

細胞内感染→リンパ球・大食細胞により、感染細胞を同定して根絶。

persistent microbial infections 遷延性細菌感染

直接の病原性は低い→delayed type hypersensitivity 遅延性過敏症、しばしば granuloma 肉芽腫

mycobacteria (結核菌)、Treponema pallidum (梅毒菌)、真菌などによる。

毒性のある因子に対する長期間暴露 (eg. silicosis 珪肺症、anthracosis 炭粉症)

autoimmune disease 自己免疫疾患 eg. 慢性関節リウマチ、多発性硬化症

1) Chronic Inflammatory Cells and Mediators 慢性炎症性細胞とメディエーター

a. macrophages マクロファージ : mononuclear phagocytic system 単核食細胞系

血中の monocyte 単球に由来する組織細胞。

- Kupffer 細胞 (肝臓)、sinus histiocyte 洞組織球 (リンパ球)、
 - microglial cell マイクログリア (神経)、alveolar macrophage 肺胞マクロファージ (肺)
- マクロファージの活性化 : epithelioid macrophages (類上皮マクロファージ) Fig 2-21
→細胞 size ↑、リソソーム酵素含有量 ↑、代謝活性 ↑、殺菌力 ↑

by T リンパ球由来のサイトカイン(特に IFN- γ)、細菌のエンドトキシン、メディエーター、ECM
⇒活性化されるとマクロファージは以下の産物を分泌。

酸性および中性 proteases、補体成分、凝固系、ROS、NO、eicosanoids、cytokines
→阻止されないと線維化=慢性炎症(…マクロファージ死滅せず、炎症巣に蓄積。)

giant cells 巨細胞←IL-4、IFN- γ …マクロファージを融合させて多核細胞に。

b. lymphocytes, plasma cells, eosinophils 好酸球 and mast cells

lymphocytes リンパ球 : 特異的免疫刺激(感染 etc.)に反応

T リンパ球 : マクロファージと相互作用。 Fig 2-22

=活性化リンパ球が IFN- γ をマクロファージに分泌→マクロファージ活性化→リンパ球に IL-1&TNF

B リンパ球 : 形質細胞となり抗体産生

eosinophils 好酸球 : 寄生虫感染、IgE の関与する反応(アレルギー反応)

eotaxin(上皮細胞由来のケカイン)によって誘導される。

MBP (major basic protein 陽性荷電タンパク) を特異的に含む。…寄生虫に対して毒性。

mast cells 肥満細胞：結合組織に存在する sentinel(番兵)細胞、IgE の腕を持つ。
 抗原と遭遇すると、histamine&AA 代謝産物を放出。
 anaphylactic shock の主役（第5章参照）。
 “acute chronic inflammation” 好中球(急性炎症の目印)が浸潤を続ける。

2) Granulomatous Inflammation 肉芽腫性炎症 Table 2-5

活性化マクロファージが扁平上皮様(=類上皮)に蓄積、giant cell 巨細胞 Fig 2-23
 結核菌、梅毒(ゴム腫を生じる)、真菌に対する持続的 T 細胞反応→T 細胞由来サイトカイン
 →持続的マクロファージ活性化
 異物性肉芽腫：縫合糸、砲弾破片等、不活発な異物に対する反応。

3) Lymphatics and Lymph Nodes in Inflammation (炎症におけるリンパ管とリンパ節)

単核性食細胞系と共に、第二防御ラインとして働く。
 リンパ管液は血管外液と同じ。∴リンパ管の内皮細胞結合はゆるい。
 ⇒炎症→リンパ管流量↑→血管外腔から浮腫液排出。
 広範な炎症の場合、浮腫液は有害な因子も輸送→lymphangitis リンパ管炎, lymphadenitis リンパ節炎
 bacteremia 菌血症：微生物が第二防御ラインを乗り越え、リンパ管を通過して血行中へ。
 →骨髄、脾臓、肝臓などの phagocytic system(食食能アリ)→心内膜炎、髄膜炎、腎膿瘍、化膿性関節炎

IV Morphologic Patterns of Acute and Chronic Inflammation 急性・慢性炎症の形態的パターン

Serous Inflammation 漿液性炎症：比較的クハクハの少ない液=effusion 漏出液 Fig 2-24A

eg. 水疱…火傷やウイルス感染によるもの。

(※↑ロビンス日本語版では「滲出液」。でもクハクハ少ないのは漏出のはず。)

Fibrinous Inflammation 線維素性炎症：fibrinous exudate 線維素性滲出液 Fig 2-24B

血管透過性亢進→フィブリノーゲンなど大きな分子が内皮細胞通過→血管外に線維素蓄積=好酸性。

resolution 消炎：線維素性滲出物が線維素溶解により分解、大食細胞により除去され正常に。

organization 組織化：線維素を完全に除去できない場合→線維芽細胞と血管が入り込み瘢痕形成。

Suppurative (purulent) Inflammation 化膿性炎症

pus 膿：好中球、壊死細胞、浮腫液からなる。

pyogenic 化膿性：ある種の微生物は化膿を起こしやすい。eg. ブドウ球菌

abscess 膿瘍：膿が貯留したもの。中心に大きな壊死領域、周りには好中球の層。Fig 2-24C

その外側には拡張血管と線維芽細胞の増生帯←修復の始まりを示す。

Ulceration 潰瘍形成

上皮性表面(皮膚、胃上皮、結腸粘膜、膀胱上皮)が壊死性となり、侵食された炎症巣。

しばしば粘膜下に急性と慢性の炎症を伴う。

上皮性表面への中毒性 or 外傷性損傷(eg. 消化性潰瘍)、血管異常によって生じることもある。

V Systemic Effects of Inflammation 炎症の全身性影響

Acute phase reaction 急性期反応：炎症の全身性効果。

発熱、傾眠、倦怠感、食嗜不振、低血圧 etc.

Cytokines：TNF は IL-1 を産生させ、これは今度は IL-6 の産生を刺激。

TNF、IL-1：視床下部の体温調節中枢に PGE 産生を介して作用←aspirin、NSAIDs に解熱効果。

IL-6：肝臓での fibrinogen 合成刺激。⇒赤血球沈降速度の亢進。

Leukocytosis 白血球増加：ほとんどの細菌感染で起こる。

leukemoid reaction 類白血病反応：過剰な白血球増加。

left-shift 左方変移：感染当初は骨髄からの放出により、幼弱な好中球増加。TNF、IL-1 による。

→感染が長引くと、骨髄で前駆細胞増生。

neutrophilia 好中球増加症、eosinophilia 好酸球増加症、lymphocytosis リンパ球増加症

Leukopenia 白血球減少症：ほとんどのウイルス感染、リケッチア、原虫など。