

3. 急性および慢性炎症

1. Introduction

定義 原因

炎症の5徴 発赤、腫脹、発熱、疼痛、機能障害

2. 炎症の基本病変

- 1 細胞・組織の損傷（変性・壊死）
- 2 局所の循環障害と滲出
 - 1) 細動脈の一過性の収縮
 - 2) 細動脈の拡張
 - 3) 血管透過性の亢進
 - 4) 血漿成分の血管外への漏出
 - 5) 血流速度の低下、血液の濃縮、粘稠度の増大
 - 6) 白血球の遊走
 - 7) 白血球による貪食、白血球の脱顆粒・活性化
 - 8) リンパ球による特異的な防衛反応（免疫反応）
マクロファージによる壊死物質、起炎物質の除去
 - 9) 炎症反応の停止
- 3 細胞・組織の増殖、再生
血管新生、線維芽細胞の増殖刺激（再生）
肉芽組織の形成と組織の修復
- 4 治癒

3. 炎症の運命 完全治癒、瘢痕治癒、膿瘍形成、慢性炎症

4. 炎症の経過に影響する因子

5. 炎症の全身への影響

6. 炎症に関与する細胞（炎症細胞）

白血球：好中球、好酸球、好塩基球、マクロファージ、リンパ球

7. 炎症の化学的仲介物質

血管透過性亢進、白血球浸潤／活性化、組織傷害、発熱、疼痛

8. 臨床でみられる炎症

しょう液性、カタル性、線維索性、偽膜性、化膿性（膿、蜂窩織炎、膿瘍）
壊死性、増殖性
肉芽腫性炎症

1. Introduction

炎症：生体に加わる有害刺激に対する生体防御反応

有害刺激による局所の損傷から組織の再生・修復に至る一種の過程

Inflammation is a process, not a state

炎症は「過程」であって、「状態」ではない。

炎症の原因 = 細胞損傷と同じ

生物学的因子：感染症・・・細菌・真菌・ウイルス

例) 肺炎、胆嚢炎、膀胱炎、髄膜炎

物理的因子：熱、外傷、紫外線、放射線 例) 放射線肺臓炎

化学的因子：酸、アルカリ 例) 胃炎、胃潰瘍

その他：自己免疫疾患、膠原病

うっ滞-膝炎、胆管炎 血流障害-虚血性腸炎 ストレス

炎症の4徴(5徴) Celsus の4徴

発赤 腫脹 発熱 疼痛 機能障害

(ロビンス図 2-1) 炎症に関与する役者たち

間質細胞：線維芽細胞、マクロファージ、マスト細胞

間質基質：コラーゲン、男性線維、プロテオグリカン

血管内細胞：多核白血球、リンパ球、顆粒球、単球、血小板、補体 凝固因子

血管：内皮、基底膜、平滑筋

2. 炎症の基本病変

- 1 細胞・組織の損傷(変性・壊死)
- 2 局所の循環障害と滲出
- 3 細胞・組織の増殖、再生
- 4 治癒

2 局所の循環障害と滲出

局所の微小循環系の変化から炎症反応は始まる

微小循環系：細動脈～毛細血管～細静脈

- 1) 細動脈の一過性の収縮 数秒～数分 ロイコトリエンC、D
- 2) 細動脈の拡張 → 流入血液量の増加 → 毛細血管、細静脈の拡張 → 充血
プロスタグランジン、プロスタサイクリン(血管拡張性物質)
- 3) 血管透過性の亢進
・主座は細静脈 ・血管内皮の細胞間隙の拡大 ・血管内皮の小孔
ヒスタミン、キニン プロスタグランジン、プロスタサイクリン、
ロイコトリエン

(ロビンス図 2-2) 急性炎症の主な局所所見

- 1) 血管拡張 (発赤、熱感)
- 2) 血漿たんぱくの血管外漏出
- 3) 損傷部への白血球遊出

(ロビンス図 2-3) 血圧と血漿 コロイド浸透圧

(ロビンス図 2-4) 炎症による血管透過性の機序

- 内皮細胞収縮による間隙 直接損傷 白血球依存性損傷
細胞内輸送の亢進 血管新生

アラキドン酸

不飽和脂肪酸のひとつ。4つの二重結合を含む20個の炭素鎖からなるカルボン酸で、オメガ6脂肪酸に分類される。細胞膜中のリン脂質として存在し、なかでも脳に多く含まれる。アラキドン酸はホスホリパーゼ A2 によってリン脂質から遊離し、ここからプロスタグランジン・トロンボキサン・ロイコトリエンなど、一連のエイコサノイドがつくられ、また細胞間のシグナル伝達におけるセカンドメッセンジャーとして働く。

(ロビンス図 2-14) アラキドン酸代謝産物の産生とそれらの炎症における役割

4) 血漿成分の血管外への漏出

→ 滲出 血管周囲の結合織の浮腫

浮腫液の分類

滲出液：血管壁の蛋白の透過性亢進

→炎症、悪性腫瘍による血管壁の破綻蛋白を多く含む、混濁、比重大

漏出液：毛細血管内圧の亢進、浸透圧の亢進による

→心不全、低蛋白血症 蛋白量は少ない、透明、比重小

5) 血流速度の低下、血液の濃縮、粘稠度の増大

白血球の血管内皮への接着 rolling → 停止 → 接着

セレクチン、インテグリンが関与

白血球の遊出 transmigration 内皮細胞の間隙を通過

(ロビンス図 2-5) 炎症における 白血球遊出

(ロビンス図 2-6)

P-SELECTIN はヒスタミン、トロンビンにより膜表面に移動する

血管内皮の接着分子は IL-1 TNF などのサイトカインにより誘導される

インテグリンはケモカイン、C5a, PAF などにより活性化される

(ロビンス図 2-7) 血管内皮細胞と好中球の相互作用を仲介する分子

血管内皮と白血球との相互作用が大切！！

6) 白血球の遊走

炎症の場へ遊走→白血球走化性因子による
細菌由来のペプチド 補体 ケモカイン
白血球走化性因子の濃度勾配によって遊走する方向が決まる

- 7) 白血球のによる貪食、白血球の脱顆粒・活性化
傷害された組織（壊死物） 炎症の原因物質（異物、病原体）の除去
細胞内外で分解、融解
内・・・貪食 外・・・脱顆粒（顆粒中の化学物質の放出）
リソソーム酵素（プロテアーゼ）、活性酸素

（ロビンス図 2-9）白血球活性化の生化学的経過

- 1：リセプター／リガンドの結合関連 G 蛋白の活性化
- 2：Phospholipase C の活性化 PIP2 の分解、IP3, DAG の産生
- 3：IP3 による細胞内小胞体や細胞外からの cytosol の Ca の増加
- 4：DAG が仲介する protein kinaseC の活性化、細胞内蛋白のリン酸化
- 5：分泌／脱顆粒、酸化的バースト アラキドン酸代謝物の産生

（ロビンス図 2-10）A 粒子のどん食 Bphagolysosome 内の酸素依存性殺菌機構

- 1：オプソニンの白血球表面レセプターへの接着、結合 2：飲み込み
- 3：どん食空包のリソソームとの融合、脱顆粒

- 8) リンパ球による特異的な防衛反応（免疫反応）
マクロファージによる壊死物質、起炎物質の除去

- 9) 炎症反応の停止
起炎物質の除去 炎症に関与する化学伝達物質の産生低下
炎症を抑制する物質の産生

（ロビンス図 2-19）炎症が回復する際の経過

- 1) 血管透過性の正常化 2) 浮腫液、蛋白のリンパ管への排出
- 3) マクロファージによる壊死組織好中球などの処理
- 4) マクロファージの退去

3. 炎症の運命

- 1 完全治癒 有害刺激が速やかに除去され、組織の障害が軽微な場合。
組織構築の変化を伴わずに治癒。
- 2 瘢痕治癒 組織の障害が大きい場合。
再生能の低い組織が障害された場合。瘢痕を残して治癒。
- 3 膿瘍形成
- 4 炎症の遷延=慢性炎症
・有害刺激の持続、除去不能 ・修復機転の妨害（免疫低下、栄養不良）

- ・初めから慢性炎症として発症

ウイルス性肝炎 自己免疫疾患（関節リウマチ） 糸球体腎炎

急性炎症と慢性炎症

急性炎症：	虫垂炎、肺炎	慢性炎症：	胆石、膠原病、慢性胃炎
	急性炎症		慢性炎症
期間	短期間（日）		長期間（月～年）
発症	急激		潜行性
生体反応	非特異的		特異的（免疫誘導）
浸潤細胞	好中球、マクロファージ		リンパ球、マクロファージ、形質細胞
臨床症状	大		小
滲出、浮腫	+		—
細胞増殖	小		大（組織破壊を伴う）
血管形成、線維化	—		+

（ロビンス図 2-18）急性炎症と慢性炎症の原因と帰結

4. 炎症の経過に影響する因子

傷害側	量 作用時間 毒力
	侵入力（菌のもつ酵素のちがい） 親和性
	化学療法に対する感受性・・・耐性菌
宿主側	血液供給 フィブリン
	免疫能 栄養状態、高齢者・乳幼児 ステロイド、免疫抑制剤
	抗癌剤、放射線 → 骨髄抑制

5. 炎症の全身への影響

- 1 発熱 発熱因子 外因性 細菌内毒素 内因性 IL-1→発熱中枢に作用
発熱 → 呼吸数増加、心拍数増加、発汗、体液・電解質の喪失
- 2 血液の変化 白血球増加 IL-1, G-CSF, GM-CSF による
(白血球が減少することもある 腸チフス、ウイルス感染)
赤血球沈降速度↑・フィブリノーゲン、免疫グロブリン↑による CRP ↑
フィブリノーゲン↑・・・IL-1 の刺激により肝細胞で産生（急性期反応物質）
- 3 抗体の産生 形質細胞（抗体産生細胞）による免疫グロブリン↑

6. 炎症に関与する細胞（炎症細胞）

白血球 顆粒球（多核白血球）・・・好中球、好酸球、好塩基球

単核球・・・単球（マクロファージ、組織球）、リンパ球

- 1 好中球 急性炎症で主たる役割を果たす
遊走能 (+) 貪食能 (+)
顆粒 (+) ライソゾーム 加水分解酵素 蛋白分解酵素 ペルオキシダーゼ
→殺菌、壊死物・異物の分解・除去 ケミカルメディエーターの放出
化学伝達物質（アラキドン酸代謝物、PAF、IL-1 など）
- 2 好酸球 皮膚、腸管、気道など外界と接する組織に多数存在
アレルギー反応（気管支喘息、アトピー性皮膚炎） 寄生虫感染症
- 3 好塩基球
- 4 肥満細胞 顆粒内にヒスタミン、セロトニンをもつ I型アレルギーにも関与
ヒスタミンの作用：血管透過性亢進、血管拡張 平滑筋収縮
- 5 リンパ球
生体における特異的な防衛反応（免疫反応）に関与。
B細胞・・・形質細胞へ分化 → 抗体を産生
抗体を介した免疫反応（液性免疫）に関与
T細胞・・・サイトカインを産生
サイトカインを介した免疫反応（細胞性免疫）に関与
・ヘルパーT細胞 ・細胞傷害性T細胞
NK（ナチュラル・キラー）細胞・・・非特異的に標的細胞を攻撃
- 6 単球（マクロファージ、組織球）
血液中から組織内に遊出してマクロファージに分化
肝臓クッパー細胞、肺泡マクロファージ、破骨細胞、ミクログリア
「単球-マクロファージ系」MPS;mononuclear phagocyte system
貪食 抗原提示 ケミカルメディエーターの放出（IL-1, TNF など）
肉芽腫性炎に関与
- 7 その他
線維芽細胞
血管内皮 組織の再生、修復 様々なケミカルメディエーターを分泌

(ロビンス図 2-8) 炎症の時間経過と組織像 浮腫—好中球—単球/マクロファージ

(ロビンス図 2-11) 炎症の化学的仲介物質

炎症局所で細胞で作られるもの 肝で産生され全身を循環しているもの

7. 炎症に関与する化学伝達物質

chemical mediator 炎症の各段階の進行を制御する物質

血管透過性亢進、白血球浸潤、活性化、組織傷害、発熱、疼痛

1 血管透過性因子

ヒスタミン：肥満細胞、好塩基球から放出される

キニン：血漿中キニノーゲンが代謝されて産生される 疼痛の原因

アラキドン酸代謝物：細胞膜に含まれるリン脂質から産生される

プロスタグランジン、プロスタサイクリン、ロイコトリエン

補体：血漿蛋白の一つ

活性化されると標的細胞の細胞膜表面に複合体を形成し、膜に穴を開ける。

好中球を走化、食作用を促す（オプソニン作用）

プラスミン：血漿中プラスミノーゲンが代謝されて産生される

フィブリン（血栓）を溶かす

キニン・カリクレイン系の図、補体の図

2 白血球走化因子

細菌由来ペプチド ケモカイン（白血球走化性をもつサイトカイン） 補体

3 その他のサイトカイン

インターロイキン類 腫瘍壊死因子(TNF)類

インターフェロン(IFN)類 コロニー刺激因子(CSF)類

作用 局所の炎症細胞の活性化 細胞の増殖刺激

炎症に伴う全身症状の原因となる → 発熱、疼痛、白血球増加

特に IL-1, TNF は炎症反応の最初の引き金となるため急性期反応物質 acute phase reactant (APR)とも呼ばれる。

IL-1, TNF

産生細胞：マクロファージ

標的：リンパ球、血管内皮細胞、線維芽細胞、肝細胞、脳幹

作用：細胞増殖・刺激、肝細胞での急性期反応物質の産生の亢進、発熱

(ロビンス図 2-17) NO とフリーラジカル

血管内皮、マクロファージ：NO 産生 血管拡張、白血球、血小板の接着性低下

8. 臨床でみられる炎症

1. 漿液性 漿液（血清）が主体のもの蛋白質を多く含む。

例) 虫さされ、熱傷、アレルギー性鼻炎、じんましん、腹膜炎

2. カタル性 粘膜に生じる 漿液の滲出+炎症による腺の分泌の亢進

(粘液・漿液産生亢進) 炎症は粘膜表層にとどまる

例) カタル性鼻炎、カタル性胃腸炎

3. 線維素性 高度な血管透過性亢進 → フィブリンノーゲンを含む滲出液が主体

フィブリンが表面に付着し、ビロード状、ざらざらになる。

例) 肺炎、胸膜炎、心外膜炎 (絨毛心)

4. 偽膜性 壊死物質、炎症細胞とともに凝固して膜様物でおおわれるもの
例) 偽膜性大腸炎、喉頭ジフテリア

偽膜性大腸炎 原因) 抗生剤投与

腸内細菌叢の変化 (菌交代現象) Clostridium difficile の異常増殖
菌の産生する毒素により腸炎発生 治療) 抗生剤の中止

喉頭ジフテリア 原因) ジフテリア菌の飛沫感染による

クループとも云う 年少児に多い。 喉頭に偽膜形成

強い咳嗽 (犬吠様) 嘔声 呼吸困難・気道閉塞 ときに死亡原因となる。

5. 化膿性 多数の好中球浸潤を伴う炎症

ブドウ球菌、連鎖球菌、緑膿菌による感染症で多い

膿が形成される場合・・膿瘍 膿が形成されない場合・・蜂窩織炎

膿 pus 滲出液、好中球、炎症細胞の変性・壊死物

黄白色～黄緑色の濃厚液

- A 蜂窩織炎：結合織内にびまん性に一樣に好中球が浸潤するもの 膿 (-)

例) ひょうそ、丹毒、虫垂炎

ひょうそ：手足の指先などの結合織に起こる蜂窩織炎

黄色ブドウ球菌、連鎖球菌による

丹毒：A群β連鎖球菌による皮膚蜂窩織炎 顔面、下肢に多い。

- B 膿瘍：組織の壊死、融解により腔が形成され、好中球(膿)が貯留したもの

潰瘍・・表層の組織が欠損したもの

瘻孔・・細い管で体外と連続したもの 例) クロウン病、胆汁瘻

- C 蓄膿 既存の腔に膿が貯留したもの

膿胸～胸腔、蓄膿症 (副鼻腔炎) 一副鼻腔、

胆嚢蓄膿症～胆嚢、卵管留膿症～卵管

6. 壊死性 炎症性変化に比べ、組織の壊死が目立つもの。

胃潰瘍 胃液による自己消化 肝炎 ウイルス感染による

乾酪壊死 (結核) 結核菌感染による

壊疽 壊死性病変に感染を伴ったもの 腐敗し、悪臭を伴う

ガス産生菌の感染によるもの・・ガス壊疽

クロストリジウム菌 (ウェルシュ菌) 組織内に気泡を伴う

7. 増殖性炎

・線維芽細胞、マクロファージなどの細胞増殖や結合織の増殖が目立つもの

・慢性炎症で見られる (または、急性炎症から慢性炎症に移行して見られる)

例) 糸球体腎炎、肝硬変、肺線維症、肉芽腫性炎

肉芽腫性炎症 肉芽腫形成を特徴とする慢性炎症の特殊型 (ロビンス P67)

- 肉芽腫 類上皮細胞、多核巨細胞から構成される結節状の細胞集合体
活性化したマクロファージが正体
- 類上皮細胞：マクロファージが自らの酵素で消化困難な物質を大量に
貪食した場合に変化する
- 多核巨細胞：マクロファージの融合による異物型、ラングハンス型など
原因：抗酸菌（結核、ハンセン氏病）、サルコイドーシス、
リウマチ、異物、梅毒
- メカニズム：細胞性免疫（IV型アレルギー）が関与
- サルコイドーシス
- ・原因不明の全身性肉芽腫性疾患 ・若年者に多い。
 - ・肺門部リンパ節腫大 肺、皮膚の結節性病変ぶどう膜炎が特徴

慢性炎症の特徴

- 1 リンパ球、形質細胞が炎症細胞の主体である。 リンパ濾胞の形成
- 2 細胞の増殖がメイン 線維芽細胞、血管の増生→肉芽組織の形成