

ラジオNIKKEI ■放送 毎週木曜日 21:00~21:15

マルホ皮膚科セミナー

2014年10月16日放送

「第77回日本皮膚科学会東京支部学術大会④

チャレンジレクチャー8 「肉芽腫疾患」

埼玉医科大学総合医療センター 皮膚科
教授 伊崎 誠一

身体の生体防御反応

私たちの身体は幾重もの生体防御反応によって守られています。侵入してくる外敵に対して、まずは非特異的な防御反応が働きます。皮膚の角質層の物理的防御や微生物に対する弱酸性外套、口腔内リゾチーム、胃液、補体などに加え、近年注目されている Toll-like 受容体 (TLR) も新たに発見された自然免疫の重要な担い手です。

次の段階として、好中球 (小食細胞)および単球/マクロファージ(大食細胞)による非特異的貪食・消化が生体防御を担っています。数日遅れで抗原抗体反応による液性免疫の反応が強力に発動します。非特異的防御網を破り侵入する微生物に対し、Bリンパ球が産生した特異抗体が結合し、中和作用あるいは食細胞の貪食・消化・殺菌能を飛躍的に高めることによって殺菌・消化します。多くの外敵はここまでの急性炎症機序によって排除されますが、急性炎症によって撃退できない外敵・異物に対しては、慢性炎症の機構が発動せざるを得ません。液性免疫に少し遅れて数週のうちに細胞性免疫が働き、ウイルスによって傷ついた細胞、生体内に発症した腫瘍細胞に対して、特異的に活性化したリンパ球による細胞膜攻撃や自殺誘導攻撃によってこれらを傷ついた自らの細胞とともに排除します。

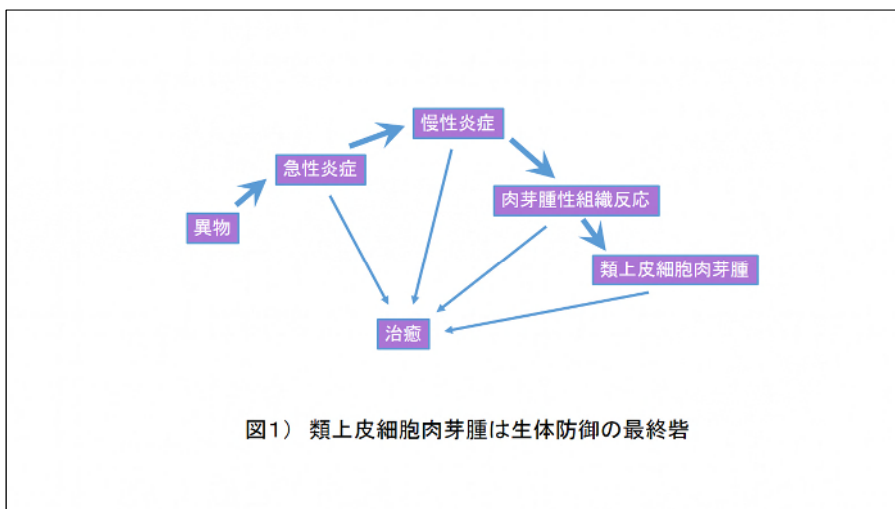
肉芽腫による生体防御

しかしながら、リンパ球による攻撃が無効、あるいは種々のサイトカインが働く強力な炎症反応による排除にも耐える異物は非消化性異物と呼ばれ、これらに対して生体は単核食細胞によって取り囲む肉芽腫 **granuloma** をもって対抗せざるを得ません。その代表的な例が結核、ハンセン病、あるいは非結核性抗酸菌症に見られます。

抗酸菌は酸やアルカリで洗浄して他の細菌が死滅するような条件下でも生き残る、非常に強い菌ですから、マクロファージに貪食されてもその食胞の中でもしぶとく生き続け、細胞内寄生菌となります。体の中では貪食したマクロファージの周囲を幾重にも取り囲み、菌をその外側に出さないようにしなくては生体防御の意味をなしません。これが肉芽腫 **granuloma** であり、この組織反応の中心的役割を演じるのは単核食細胞系(**Mononuclear phagocyte system, MPS**)の細胞で、われわれ皮膚科医にとってなじみ深い組織球 (**histiocyte**) もそのひとつです。これらは免疫によって活性化されると、類上皮細胞 **epithelioid cell** にその形態を変え、一部の細胞は融合して巨細胞 **giant cell** になります。そしてこの取り囲み型炎症反応にもいくつかの種類がありますが、類上皮細胞肉芽腫 (**epithelioid cell granuloma, ECG**) がその完成形です。しかも、ここにあって強調すべき事ですが、この反応は数ヶ月から年余にわたる長期間維持されなければなりません。

抗酸菌に対する類上皮細胞肉芽腫反応が発動する際にも、またその維持にとっても、細胞性免疫が何らかの形で関わっています。もし、抗酸菌に対する免疫が不十分の状態であると、類上皮細胞肉芽腫が完成されず、閉じ込めが不十分なため菌が体内で播種し、感染が全身におよぶ状態になって生命を脅かします。これは粟粒結核や LL 型のハンセン病の例を考えると理解できます。また近年の高齢者、悪性腫瘍患者、種々の治療により免疫抑制状態に陥った患者では、しばしば結核の再発が生じます。これも長期間の閉じ込め反応の破綻と考えると理解できましょう。すなわち肉芽腫反応が有効な生体防御として維持されるためにはな

んらかの活発な免疫反応を必要としていることは明白です。もし幸いに貪食した異物の処理に成功しますと、線維化・瘢痕化して治癒することができますが、治癒に至らず一生が過ぎてしまうこともあり得るわけです。これが肉芽腫性炎症の自然史(ヒストリー)です(図 1)。



さて、抗酸菌以外にも深在性真菌症や寄生虫疾患にも肉芽腫が認められます。また微生物ではなく、無生物の異物であっても、その物質がある種の免疫、すなわち過敏性・アレルギー性の性質を発揮しやすいものである時、免疫が積極的に関与する肉芽腫すなわち過敏性肉芽腫・アレルギー性肉芽腫となります。その原因物質としては、シリカ、ジルコニウム、

アルミニウム、ベリリウム、刺青、ウニのとげなどがあげられています(表1)。このような過敏性・アレルギー性肉芽腫では、やはり類上皮細胞性肉芽腫の構造をとることが病理組織学的に確認できます。一方異物に過敏性が備わっていない時には、いわゆる異物型肉芽腫となるのです。

表1) アレルギー性ならびに非アレルギー性肉芽腫を生じるさまざまな異物

非アレルギー性	アレルギー性
パラフィン	ウニのとげ
シリコン	シリカ
タルク	ジルコニウム
デンプン	アルミニウム
サポテン	亜鉛
角質	ベリリウム
毛髪	刺青
	ウシコラーゲン

Lever's Histopathology of the Skin より

肉芽腫の発達に関わる過敏性はこれまでの種々の観察あるいは動物実験の結果から接触性過敏とは少し違うとされ、肉芽腫性過敏と称されることがあります。異物には前述のもの以外にも、本来は自己の生体内物質であった結合織成分の変性物もあります。

いまだ外敵が明らかでないサルコイドーシス

さて、本日の主題、サルコイドーシスは、全身に、多臓器性に、非乾酪性類上皮細胞肉芽腫を多発してくる疾患です。そのような疾患は、免疫学的に決して不活発なおとなしい疾患ではなく、むしろ活発な疾患であることを御理解ください。その病変は胸郭内、眼に多く発症し、ついで皮膚に生じやすく、サルコイドーシス患者全体の 20-30% に皮膚病変が見られると言われています。

ヒトが進化の過程で獲得してきたいろいろな免疫反応にはそれぞれ生体防衛的意義があると考えられます。しかし一方では、過剰な免疫反応、間違った免疫反応が引き起こす疾患も多数知られています。いろいろなアレルギー反応や自己免疫疾患もそのような例に含めることができます。さて、サルコイドーシスは、外敵が未だ明らかでない疾患です。しかしその反応だけが疾患となって現れています。いまだ不明の異物・外敵に対し、人体の幾重もの生体防衛の最終段階に位置するべき囲い込み型肉芽腫性反応が自動的に発動してしまっているとしか考えざるを得ない疾患です。

サルコイドーシスの原因菌として、結核菌説、非結核性抗酸菌説はこれまで何度も提唱され、その証拠となる観察結果が有名一流紙に繰り返し発表されてきました。しかしこれらはいまだ確立されず、国際サルコイドーシス学会の重要な討議事項の

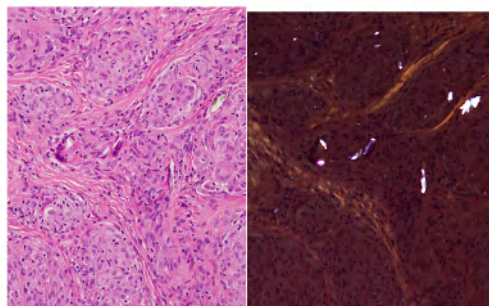


図2) サルコイドーシス患者の瘰癧浸潤

偏光顕微鏡にて類上皮細胞食胞内の異物の重屈折性が確認

ひとつになっています。興味深いのは、サルコイドーシスにおける癬痕浸潤です。サルコイドーシス患者の膝蓋部あるいは肘頭部には、一見肥厚性癬痕様の結節がしばしば認められます。ここには類上皮細胞肉芽腫が密に集積して認められるばかりでなく、この部の類上皮細胞あるいは巨細胞の胞体内には偏光顕微鏡で確認される異物が認められ(図2)、その多くはシリカです。ではこの癬痕部に生じたサルコイドーシスは、アレルギー性の異物肉芽腫であるシリカ肉芽腫とどこが異なるのでしょうか？局所的にシリカにのみアレルギー性肉芽腫反応が生じているのであればシリカ肉芽腫であって、全身性・多臓器性に肉芽腫反応が起きているのであればサルコイドーシスなのです。

シリカ以外にも近年肉芽腫原性をもったものとして注目をあびているのが *Propionibacterium acnes* ニキビ桿菌です。はじめ松島らがマウスを用いた動物実験によりニキビ桿菌に高度の肉芽腫原性があることを発表しました。その後サルコイドーシス患者の胸部リンパ節やその他の部位に生じた病変部に次々とニキビ桿菌の存在が発表され、現在サルコイドーシスの起因菌であるかどうか日本サルコイドーシス学会で熱心に議論されています。癬痕浸潤を示すサルコイドーシス患者の皮膚病変にもこの菌が証明され、シリカとニキビ桿菌のどちらが病因的に重要なのか、悩みの種です。

一般にサルコイドーシスは心病変をもたない場合は予後の良い比較のおとなしい疾患と認識され、ステロイド治療についても抑制的な使用が推奨されています。しかし私たちが過去10年間に経験した50例近いサルコイドーシス患者の中には3例が発熱、倦怠感、疼痛などの全身症状を示し、積極的な治療を必要としました(図3)。肉芽腫性炎症は慢性に継続する比較的緩徐な疾患と思われていますが、病変が多数、多量に存在する時、体内で動いているサイトカインやリンパ球による免疫反応も相当量であることが予想できます。学会の

チャレンジレクチャーではそのような症例を例として示し具体的な解説を試みましたが、本稿ではもう少し原理原則を詳しく解説しました。今後サルコイドーシスに関するコンセプトに若干の修正が加わってくる可能性があることを指摘して、結びと致します。

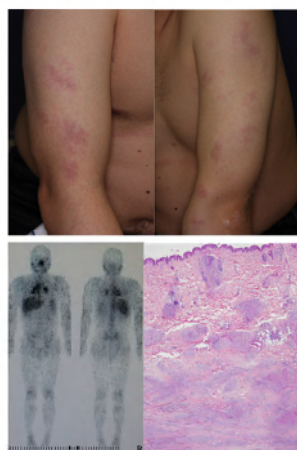


図3) 30歳男性, 全身の皮膚に多発する
紅斑結節を主訴として受診した全身
症状を伴うサルコイドーシス患者の例