

総 説

自己免疫性疾患・炎症性疾患における白血球の役割について

池 淵 研 二

東京医科大学生化学

The Roles of Lymphocytes and Neutrophils in Autoimmune and Inflammatory Diseases

Kenji Ikebuchi

Department of Biochemistry, Tokyo Medical University

Summary Lymphocytes may produce antibodies against host tissues under several situations and could damage host tissues and cause diseases. The similarity between tissue and microorganism antigens as well as minor change in host antigens are suggestive causes. Neutrophils play an important role in the development of several inflammatory disorders such as ulcerative colitis and Crohn disease. They invade host tissues and oxygen radicals produced cause some damage on them. In several diseases, apheresis therapies such as plasmapheresis to reduce or eliminate harmful antibodies and cytapheresis to reduce neutrophils would be one therapeutic choice in addition to immunosuppressive and anti-inflammatory medicine.

Key words: neutrophil, lymphocyte, autoimmune disease, inflammatory disease, autoantibody, oxygen radical

1. はじめに

医療として行なわれるアフェレシスには患者の血漿中の病因物質を血漿とともに分離除去し、健常者から得た血漿と交換する血漿交換、病因物質を吸着し除去する血漿吸着（以上をまとめて血漿浄化）、病因物質を産生したり、直接病巣を形成したり関与するリンパ球や好中球を吸着材によって除去するサイタフェレシス、輸血用血液製剤を採取するための成分輸血用ドナーアフェレシスがある。

アフェレシス治療の対象とされる自己免疫性疾患や炎症性疾患としては慢性関節リュウマチ、潰瘍性大腸炎、クローン病などが代表的な疾患がある。本稿では自己免疫性疾患や炎症性疾患におけるリンパ球、好中球の役割、病態への関与、増悪因子としての関与などについて説明したい。

2. リンパ球

2.1 リンパ球の機能：B細胞

抗体の働きによる免疫機能を体液性免疫、抗体の関与なしにリンパ球によって営まれる免疫機能を細胞性免疫と大別できる。抗体産生はBリンパ球が担当するが、免疫グロブリン遺伝子の再構成により、おびただしい種類の抗体を産生できる。無数に存在する異種

抗原に対してあらかじめ対応できる抗体を準備しておく生命の妙がここにある。免疫グロブリンのH鎖の抗原結合部（可変領域）の遺伝子として染色体上にV, D, Jの3つの領域の遺伝子がある。すでに明らかにされているマウスの例ではそれぞれ約1,000, 10, 4種の遺伝子が属し、それらから1つずつ選びだして組み合わせ、新しい活性遺伝子が作成される。これらの数字を掛け算すると約 4×10^4 個となり、その数の遺伝子が産生可能とされる。ペアとなる免疫グロブリンのL鎖についてはV領域で300種、J領域で4種の遺伝子があり、掛け算すると 10^3 個以上の区別が可能となり、H鎖とL鎖の両方を組み合わせると 5×10^7 種類の抗体が産生できることになる。実際には遺伝子再構成の際に塩基の挿入や切除が起これるためますます種類が増える。RAG (recombination activating gene)-1, RAG-2 遺伝子の産物 recombinase によりDNA鎖を該当する遺伝子の存在する前後で切断し、介在部を除去し、断端を一部除き、そこに terminal deoxynucleotidyl transferase (TdT) で塩基を付加し、polymerase と ligase で介在部を除いた前後のDNAを再結合させて修復する過程がある。V, D, Jの結合に際し結合部に新たな塩基が挿入されることでさらに多様性が加わり、このことによる多様性は 10^{11} 近くになる。全体では 10^{17} もの莫大な種類の抗

体を造る潜在能力が存在する。

B細胞の抗原受容体は表面免疫グロブリンで、これで抗原と反応するとBリンパ球が細胞増殖を起こし、抗体産生細胞に分化する。この過程にはT細胞の補助も必要である。

2.2 リンパ球の機能：T細胞

Bリンパ球が抗体産生細胞に分化する過程をT細胞（ヘルパーT細胞）が助ける。抗原分子が仲介となってB細胞とT細胞が接触する場合をcognate相互作用と呼ぶ。もっともヘルパー機能の効率が高い。B細胞は自らの主要組織適合性遺伝子複合体（MHC）（ヒトではHLA）のクラスII分子上に外来性抗原ペプチドを結合し、細胞表面に表現する。同じMHCを持つヘルパーT細胞はそれに反応し、抗体産生細胞への分化を助ける。2つの細胞はMHCに拘束される。T細胞が産生するサイトカインも抗体産生細胞への分化を誘導する。インターロイキン（IL）4は抗原と反応したB細胞を活性化する。IL-2, IL-4, IL-5, IL-10, IL-13はそのB細胞を増殖に導く。IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-11, IL-13, インターフェロン γ は抗体産生細胞に分化させる。逆に抗体産生やT細胞のリンホカイン産生を抑制して免疫反応が過度にならないように調節するサプレッサーT細胞も存在する。

T細胞はキラーT細胞あるいは細胞傷害性T細胞として、他の個体の細胞、ウイルス感染細胞、腫瘍細胞を破壊する。また抗原と反応したT細胞がキラーT細胞に分化するのを助ける。キラーT細胞は細胞質顆粒中のパーホリンを放出し、標的細胞の膜に孔を開ける。パーホリンはpHの低い顆粒内では不活性状態にあるが、放出されると標的細胞表面で重合体となりドーナツ型構造を形成し、細胞膜に孔を開けることができる。顆粒から放出されるグランザイムはセリン

エステラーゼであり、パーフォリンの開けた孔を通して細胞内に進入し、細胞内プロテアーゼの一種ICE（IL-1変換酵素）を活性化する。これらはDNA修復を阻害するので細胞死を誘導する。またキラーT細胞はFas分子に対する分子（Fasリガンド）を表出し、Fas分子を表面に持つ標的細胞に働きかけてその細胞をアポトーシスに誘導する系でも機能する。

3. 自己免疫の成立¹⁾（表1）

免疫現象は生体にとって非自己なものを排除し、生体を守るために重要である。一方、自己の組織に向けられた抗体を自己抗体といい、実は生体内では傷害された組織や老化組織の除去に役にたっていたり、少量なら健康人でも保持しているとされる。ただしこの自己抗体が過量に作られたり、自己組織に反応するTリンパ球が発現したりして組織傷害が起きると病気が発生する。

監視機構が働いているのになぜ自己免疫が生じるのかに対しては次のような機序が考えられている。個体発生の過程では免疫系と接触を受けることなく発生できる臓器、組織（眼の水晶体、精子）が例外的に存在する。その抗原を隔絶抗原と呼ぶ。この組織が何らかの形で傷害を受け、リンパ球の侵入を受けるか、あるいはこの抗原が流れ出してリンパ組織に到達した場合には、抗原と認知されて自己免疫現象が生じることになる（水晶体ブドウ膜炎の例）。最近提出された別の考え方によれば、前眼房や精巣の細胞が攻撃されないのは、これらの組織がFasリガンドを表出していて、その抗原に反応して活性化されFas分子を表出したT細胞を殺し、免疫系の攻撃を受けないとされる。

また分子構造上内部に隠れていた部分が、分子構造に変化が生じて露出し、それに対してリンパ球が反応する場合もある（インスリン自己免疫症候群の例）。

表1 自己免疫の成因

成因	例
隔絶抗原露出	水晶体性ブドウ膜炎
ウイルス、薬物など非自己抗原の結合	メチルドーパ投与時溶血性貧血
交差反応性抗原	心筋炎（溶連菌Mタンパクと心筋） 潰瘍性大腸炎（大腸菌菌体と結腸） Guillain-Barré症候群（キャンピロバクターと神経ガングリオシド）
ヘルパー因子の異常産生	心房内粘液腫（IL-6）
サプレッサーT細胞不全	全身性エリテマトーデス
活性化リンパ球のアポトーシス不全	自己免疫性リンパ増殖症候群

隠されている抗原決定基のことを潜在抗原決定基 cryptic epitope と呼ぶ。

自己抗原がウイルス感染、化学物質、あるいは細胞がアポトーシスを起こした時の caspase の作用などで一部変化した時、非自己抗原として認識されることも考えられる。(メチルドーパ投与により惹起される溶血性貧血の例)。また抗原タンパクをペプチドに分解するプロテアソームの変化、mRNA のスプライシングにより通常とは違ったタンパクが造られた時、これらは非自己抗原となって免疫反応を惹起する。これら一連の反応の過程で、その抗原に近似している元の自己抗原への免疫応答に繋がる場合がある。

自己抗原と交差反応する微生物抗原の侵入が契機となって発生することも考えられる。溶連菌の M タンパクと心筋 (リウマチ性心筋炎)、大腸菌多糖類と結腸 (潰瘍性大腸炎)、マイコプラズマと赤血球 (溶血性貧血)、キャンピロバクターと神経組織ガングリオシド (GM-1) (Guillain-Barré 症候群)、コクサッキーウイルスとグルタミン酸脱水素酵素 (糖尿病)、ヒトレトロウイルス糖タンパクとトポイソメラーゼ I (強皮症)、単純ヘルペスタンパクと RNP (混合性結合組織病)、EB ウイルス EBNA 1 と II 型コラーゲン (慢性関節リウマチ) などがこの機序によるものと想定されている。微生物抗原には免疫源性があり抗体が産生される。その抗体が交差反応として本来は免疫源性のない自己抗原に反応すると考えられる。また微生物抗原に反応して抗体が産生されている間に B 細胞の免疫グロブリン可変部遺伝子に突然変異が生じ、その結果自己抗原に反応する抗体が産生されるようになるという機序も想定されている。自己抗原と微生物抗原の類似性とは、抗原ペプチドのアミノ酸配列が必ずしも一致していることではなく、同じ位置のアミノ酸の極性 (疎水性、親水性) や構造が類似していればよいとされる。

自己反応性の B 細胞やヘルパー T 細胞がアネルギー (不応状態) になっていて自己抗体を産生しないといったものが、何らかの原因で B 細胞が全般的に活性化されるような病態が発生し、自己抗体が産生されるようになる場合がある。細菌リポ多糖類、EB ウイルス感染が誘引となりえる。B 細胞を抗体産生細胞に分化誘導するサイトカイン (IL-6 や IL-4) が過剰に産生される状態でも起こりえる。例えば心房内粘液腫では血中、慢性関節リウマチでは関節液中の IL-6 が高値を示す。移植片対宿主病では IL-4 が高い。成人 T

細胞白血病ウイルス (HTLV-1) 感染例では IL-2 が高値であり T 細胞のアレルギーを解除する。細菌感染を契機にスーパー抗原が T 細胞活性化を起こす機序もある。抗原提示細胞が T 細胞を刺激する過程で、抗原提示細胞上の MHC 分子と抗原ペプチドの組み合わせに T 細胞レセプターが結合する以外に、さらに抗原提示細胞上の CD 80 あるいは CD 86 分子、フィブロネクチンと T 細胞上の CD 28 分子、VLA-5 分子の結合 (共刺激シグナル) が必要であるが、この共刺激が入らない場合には T 細胞は抗原に対し不応状態になる可能性があると考えられている。

4. アフェレシス治療の対象となる 自己免疫疾患の実例

全身性エリテマトーデスは顔面の蝶形紅斑、発熱、関節炎、腎炎、神経障害など多彩な病像を呈する疾患であるが、二重鎖 DNA, Sm, PCNA (増殖細胞に出現する核抗原) に対する自己抗体が成因と考えられる。腎糸球体基底膜のコラーゲンは DNA と親和性が強く、そこに結合し沈着した DNA に抗 DNA 抗体が反応して免疫複合体が形成されやすいと考えられている。

抗 DNA 抗体はリン脂質, IgG の Fc, 大腸菌やクレブシエラの壁成分, 連鎖球菌の一部などと交差反応が見られる。抗凝固作用を有する $\beta 2$ グリコプロテイン I に対する抗リン脂質抗体が産生され、その血栓形成作用が現れ、本例での血栓症や流産の原因と考えられている。 $\beta 2$ グリコプロテイン I は活性化された VIII 因子と IX 因子, V 因子と X 因子が血小板膜上のリン脂質を足場にして活性化される過程を阻害することで抗凝固作用を示すとされる²⁻⁴⁾。

関節リウマチでは IgG の Fc に対する自己抗体が証明され、リウマトイド因子と呼ばれる。IgG とリウマトイド因子の免疫複合体が関節に沈着し、それに好中球が反応し、活性酸素やリゾゾーム酵素 (中性プロテアーゼ) が放出され、組織傷害を起こす。滑膜細胞が産生する IL-8 がさらに好中球を遊走させ、滑膜細胞が産生する IL-1, IL-6, TNF- α は破骨細胞を活性化し骨の破壊を進める。EB ウイルス関連抗原 (EBNA-1) に対する抗体が滑膜の抗原と交差反応を示すことが病因に関わる可能性も考えられている^{5,6)} (表 2)。

甲状腺機能亢進症 (BASEDOW 病, GRAVES 病) では TSH レセプター抗体が関与する。この抗体の結

表2 自己免疫疾患における血清自己抗体陽性率(%)

抗核抗体	全身性 エリテマトーデス	慢性関節リウマチ	全身性硬化症	皮膚筋炎 多発筋炎	混合結合織病	シェーグレン 症候群
二重鎖 DNA	80~90	5~10	20~30	10	10~20	30
ヒストン	30~70	20~40	80	—	—	—
リポ核タンパク	40	5	20~30	5	100	10
Sm	10~30	0	0	0	0	0
セントロメア	0	0	30	0	5	0
PCNA	2	0	0	0	0	0

合が TSH の結合と同じ効果となって甲状腺からのホルモン産生を亢進させ甲状腺機能亢進症となる場合と、TSH の結合を阻害し、甲状腺機能低下症（原発性粘液水腫）をもたらす遮断抗体の場合とがある。特徴的な眼症状は、眼窩組織の線維芽細胞、外眼筋に TSH 受容体の発現があり、これが自己抗原となってリンパ球の浸潤を受けることによる。あるいは免疫複合体が産生され、これが種々のサイトカイン産生を誘導し、線維芽細胞のプロテオグリカン、グリコサミノグリカンの産生を亢進させることにもよる。この物質は含水量が高く容積を増やし、本症に特有の眼球突出を誘導する。外眼筋の運動障害も合併しやすい。

重症筋無力症ではアセチルコリンレセプター α サブユニットに対する自己抗体が産生され、レセプターとアセチルコリンの結合を阻害し、筋肉の収縮が阻害される。抗体や補体の結合したレセプターをキラー T 細胞やマクロファージが傷害することも機序の一つと考えられている。胸腺腫の合併が多く、胸腺内リンパ濾胞が自己抗体産生の場となっていると予想される⁷⁾。

多発性硬化症は中枢神経の脱髄疾患で、ミエリン塩基性タンパクに対する自己抗体が証明される^{8,9)}。

Guillain-Barré 症候群では多発神経炎による運動麻痺を発症する。神経の GM1 ガングリオシドに対する自己抗体が存在し、胃腸炎の原因菌キャンピロバクターのリポ多糖体に対する抗体と交差反応が見られる^{10,11)}。

GOODPASTURE 症候群では腎糸球体基底膜と肺胞毛細血管基底膜に対する自己抗体が成因と考えられる。腎病変と咯血・血痰を伴う肺病変を伴う疾患である。

尋常性天疱瘡では表皮細胞や表皮細胞同士をつなぐ分子（カドヘリンに属するデスマグレイン）に対する自己抗体が証明される。抗体の作用を受けた表皮細胞からタンパク分解酵素（プラスミン、プラスミノゲンアクチベーター）が放出され、表皮細胞間の解離融解が生じる。表皮間に水疱が形成される¹²⁾。

5. 好 中 球

5.1 好中球の特徴

5.1.1 遊 走 能

好中球は細菌感染に対する生体防御において中心的な役割を果たしている。細菌が組織に進入すると、好中球はまず化学走化性因子により組織に引き寄せられる。細菌膜によって補体の第二経路を介する活性化が起き、その結果生成された C5a, C5b67 や、細菌自身の産生する物質の一部 FMLP (formyl-methionyl-leucyl-phenylalanine) などが走化因子として働く。またマクロファージ、線維芽細胞などが放出する IL-1 や細菌物質の刺激で血管内皮細胞や線維芽細胞が産生するケモカインも好中球の集積に働く。

補体活性化の結果生じた C3a は好塩基球や血小板からヒスタミンを放出させる。このヒスタミンは血管透過性を亢進させ、好中球が血管外に遊出する過程を助長する。血漿成分も同時に漏れ、これは細菌侵入部に抗体や補体を供給する。肥満細胞と好塩基球が放出するヒスタミン、血小板からのセロトニン、好中球自身が放出する血小板活性化因子 PAF、プロスタグランジン、ロイコトリエン、血漿タンパク（補体系の C3a, C4a, C5a, プラジキニンや線維素溶解産物）など様々な物質が動員されて、血管透過性が亢進し、組織の浮腫が起こる。

血中の好中球と血管内皮細胞間の相互作用も重要である。顆粒球表面に存在する特異的な接着タンパク（インテグリン integrin）と血管内皮細胞に存在する特異的な受容体タンパク（セレクチン）との間でローリング、さらに細胞接着が生じ好中球は血管壁を通過して炎症部位に到達する。好中球が接着分子 L セレクチン, SLe^x, LFA-1 (lymphocyte function associated antigen) と血管内皮細胞の接着分子 GlyCAM-1, E セレクチン, ICAM-1 がこの接着に関与している。細菌物質の刺激で線維芽細胞が産生した IL-1, TNF- α は血管内皮細胞のセレクチン, ICAM-

1の発現を高め、好中球が血管外に遊出することを促進する。

5.1.2 貪食・殺菌能

好中球の表面にはIgGのFc部に対する受容体と活性化補体C3bに対する受容体が存在する。細菌と抗体が結合すると、その抗体のFc部と好中球のFc受容体が結合し、細菌は抗体を介して好中球に捕捉される。細菌膜表面で補体が活性化されるとC3bは細菌表面に結合し、細菌は好中球の補体受容体を介して好中球に捕捉される。

好中球が細菌を捕らえ、それを包み込むように細胞質内に取り入れる過程が始まる。これが刺激となって好中球の代謝系が爆発的に活性化、同時に活性酸素が生成される。細菌を包み込んだ細胞膜の袋(食空胞)と好中球細胞質内のリソゾームは融合し、リソゾーム内の殺菌物質(タンパク分解酵素、ペルオキシダーゼ、塩基性タンパクなど)が食空胞内に放出され、この中で細菌が殺され、消化され、処理される。

好中球は好氣的解糖とペントースリン酸経路が活発であり、いくつかの特異的な酵素(ミエロペルオキシダーゼ、NADPHオキシダーゼ)を保有する。顆粒球は細菌を貪食すると呼吸バースト(respiratory burst)と呼ばれる酸素消費の急激な増加が起こる。呼吸バーストに必要な電子伝達系(NADPHオキシダーゼ)の働きで酸素は1電子還元されてスーパーオキシド陰イオンとなる。なおNADPH自体はペントースリン酸経路によって生成される。ついで2分子のスーパーオキシド陰イオンからスーパーオキシドジスムターゼが触媒する反応で過酸化水素が生成される。 $(2 O_2^{\cdot-} + 2 H^+ \rightarrow H_2O_2 + O_2)$ 。生成した過酸化水素はミエロペルオキシダーゼによりハロゲン基と反応し、次亜塩素酸のような殺菌剤を生成する。 $(H_2O_2 + X^- + H^+ \rightarrow HOX + H_2O)$ ($X^- = Cl^-, Br^-, I^-$ または SCN^- 、 $HOCl =$ 次亜塩素酸)。またスーパーオキシド陰イオンと H_2O_2 から鉄の存在下に $\cdot OH$ (ヒドロキシラジカル)が造られる。

酵素に依存した上記の反応以外に酵素非依存性過程も備わっている。好中球が持つリゾチームは細菌表面のペプチドグリカンを加水分解し殺菌的に働く。補体の活性化が進むとC5b6789が形成され、細菌膜に結合すると、膜攻撃複合体membrane attack complexとして細菌膜に孔をあけ溶菌する。好中球は細胞質顆粒中にdefensinというペプチドを持つが、これは陽性に荷電しており陰性に荷電したリン脂質が多

い細菌膜に結合すると重合体を作って細菌膜に孔をあけ殺菌作用を示す。

5.2 好中球異常症

顆粒球の機能を理解するための参考として好中球異常症を説明する。

遺伝性好中球減少症は好中球の発生障害が主因で乳児早期から細菌感染症を反復する疾患である。多くは幼児期までに死亡する。膿皮症、歯肉炎、中耳炎、肺炎、尿路感染症、敗血症などを頻回に罹患することが臨床の特徴である。顆粒球コロニー刺激因子G-CSFの連日投与により顆粒球をある程度増加させ、感染症をコントロールできる場合もあるが、重症例では骨髄移植が適応になる。一部の症例ではG-CSF受容体遺伝子の異常が報告されている。

周期性好中球減少症は3週間ほどの周期で顆粒球が減少を繰り返す疾患である。顆粒球産生の調節系の異常が想定される。減少は数日で回復するが、発熱、歯肉炎、口内炎、皮膚感染症、陰部潰瘍、などを反復する。G-CSFの投与で減少症を軽減できる場合がある。

Lazy leukocyte症候群では骨髄からの好中球の遊走が傷害されており、末梢血中で好中球減少症が見られる。走化因子に対する受容体の異常が原因と考えられている。

好中球アクチン機能異常症では遊走運動に必要な微小線維、収縮タンパクアクチンの欠陥が認められる。好中球遊走不全症であり貪食能の低下も認められる。

Chediak-Higashi症候群は顆粒球の微小管の異常による遊走傷害、食空胞へのリソゾームの融合障害による殺菌不全が生じる疾患である。好中球の巨大顆粒、NK細胞機能低下に特徴があり、細菌感染症を反復する。毛髪、皮膚、眼底の部分的色素脱失も合併する。常染色体劣性遺伝疾患である。

白血球粘着不全leukocyte adhesion deficiency (LAD)ではLFA-1に欠陥がある。LFA-1は白血球が血管内皮細胞に粘着して血管外に出ることや、リンパ球が抗原提示細胞あるいは他のリンパ球との相互作用を営む際に相互の粘着を助けることや、キラー細胞が標的細胞に粘着することなどを介助する重要な細胞接着因子である。細胞表面の糖タンパク質であり、 α 、 β 2本のプリペプチド鎖(CD11a, CD18)から構成されるが、 β 鎖の遺伝子異常が報告される。 β 鎖は食細胞の補体受容体の2本のポリペプチド鎖(CD11b, CD18)の一方と共通であるため、 β 鎖異常は補体受容体の欠損も伴う。臨床的には好中球の遊走能、貪食

能, リンパ球に増殖反応, 細胞傷害作用の不全のため, 歯周囲炎, 皮膚軟組織感染, 肺炎, 中耳炎, 膿瘍形成不全, 創傷治癒遅延が顕著に現れる。

慢性肉芽腫症 chronic granulomatous disease では NADPH oxidase の欠陥が認められる。殺菌に必要なスーパーオキシド, 過酸化水素などの活性酸素の産生にはペントースリン酸経路によりブドウ糖から生成される NADPH が必須である。この経路に関わる NADPH oxidase の活性化障害が本症の成因であり, 食細胞は菌を貪食できるが, 殺菌できない。ブドウ球菌, 緑膿菌, 大腸菌, クレブシエラ, アスペルギルス, カンジダ感染を繰り返し, 皮膚膿瘍, リンパ節の炎症, 膿瘍形成, 肝膿瘍, 骨髄炎, 肛門周囲膿瘍と, リンパ節, 肝, 肺, 脾, 皮膚の肉芽腫が現れる。

5.3 好中球と疾患の成立

好中球が本来の機能を果たし微生物感染が消退することが望まれるが, 一方で過剰な反応が疾患の成立に関与している場合がある。活性酸素種や殺菌機能物質が組織の炎症の成立を助長するため, 好中球除去が治療的に実施される例がある。

潰瘍性大腸炎は大腸の粘膜, 粘膜下層がび慢性, 連続的に侵される原因不明の炎症性疾患である。直腸より上行性, 連続的にびらん, 潰瘍, 浮腫, 充血, 炎症性ポリープなどを形成する。組織所見では粘膜や粘膜下層に毛細血管の拡張, うっ血が見られる。消化管粘膜の杯細胞は減少, 炎症性細胞浸潤, 陰窩(腺管)内腔に好中球の浸潤・集簇した陰窩膿瘍が見られる。

治療には抗炎症剤としてサラゾピリン (salicylazosulfapyridine), ペンタサ (5-aminosalicylic acid) が用いられ, 副腎皮質ステロイド, シクロスポリンなどの免疫抑制剤も効果が期待される。難治例には白血球除去療法が行なわれる。侵された粘膜を外科的に除去することは疾患の性質上適応が限られる。

Crohn (クローン) 病も終末回腸を好発部位とする慢性の炎症性疾患である。しかし口腔から肛門まで消化管のいたるところの部位が侵される。粘膜面に縦走潰瘍と数石像が形成される。数石像は粘膜下層の浮腫, 細胞浸潤, 粘膜筋板のひきつれが原因で大小不同の密集した粘膜隆起が形成された病変である。特徴として病変が飛び飛びに分布し, 飛び越し病変 skip lesion と呼称される。組織的には形質細胞やリンパ球からなる細胞浸潤と浮腫, 線維化などの炎症が認められ, これが腸壁の全層を侵す。裂溝, 裂隙が形成されその部位には壊死や好中球浸潤層が認められる。これが腸管

壁を越えて脂肪組織, 隣接腸管, 膀胱, 膣などに波及して内瘻を形成したり, さらに腹壁に穿通して外瘻を形成したりする場合もある。腹腔内膿瘍, 炎症性腫瘍も形成しうる。治療として完全静脈栄養で食物の経口摂取を禁じることが増悪期には選択される。潰瘍性大腸炎と同じく副腎皮質ステロイド, サラゾピリン, ペンタサの内服が有効である。抗 TNF- α 抗体が一部の例に有効とされる。内瘻, 外瘻, 腫瘍形成にて合併症がある場合には外科的治療の選択される^{13,14)}。

6. おわりに

リンパ球と好中球は生体防御機構に重要な細胞であり, それらの機能が低下すると種々の疾患を発症させる。あるいは正常な制御系を外れて亢進することでも異常な病態を惹起する。自己免疫疾患や炎症性疾患の治療は病期に応じた薬剤, 免疫抑制剤による治療が原則として行なわれるが, コントロールがつかない症例では原因となる自己抗体の除去, 自己抗体産生細胞の除去, そして組織の炎症を増悪させる好中球除去などアフェレシス手段を用いた治療が併用されることがある。

文 献

- 1) 矢田純一: 自己免疫現象と自己免疫病. 医系免疫学 394-420, 2001
- 2) 長沼信治, 阿岸鉄三, 佐中孜, 他: SLE に対する選択的血漿成分吸着器 (SL-01) を用いた血漿吸着法の有用性. 人工臓器 21: 1178-1182, 1992
- 3) 矢野新太郎, 廣村桂樹: 血管炎, 抗リン脂質抗体症候群. 腎と透析 40: 769-773, 1996
- 4) Hashimoto H, Yano T, Kawanishi T, et al: Outcome of collagen vascular disease by treatment with plasmapheresis. Therapeutic Apheresis 2: 268-272, 1998
- 5) Harris ED: Rheumatoid arthritis. Pathophysiology and implication for therapy. N Engl J Med 322: 1277-1289, 1990
- 6) Harris ED: The rationale for combination therapy of rheumatoid arthritis based on pathophysiology. J Rheumatol (Supple) 44: 2-4, 1996
- 7) Drachman DB: Medical progress: myasthenia gravis. N Engl J Med 330: 1797-1810, 1994
- 8) Hohlfeld R: Biotechnological agents for the immunotherapy of multiple sclerosis: principles, problems and perspectives. Brain 120: 865-916, 1997
- 9) Udick RA, Cohen JA, Weinstock-Guttman B, et al: Management of multiple sclerosis. N Engl J Med 337: 1604-1611, 1997
- 10) Hartung HP, Pollard JD, Harvey GK, et al: Immunopathogenesis and treatment of the Guillain-Barré syndrome. Part I, II. Muscle Nerve 18: 137-164, 1995
- 11) French Cooperative Group on Plasma Exchange in Guillain-Barré Syndrome: One year follow-up. Ann

- Neurol 32: 94-97, 1992
- 12) Takamori K, Yamada H, Morioka S, et al: Long term remission successfully achieved in severe types of pemphigus vulgaris and bullous pemphigoid by the use of plasmapheresis. Eur J Dermatol 3: 433-437, 1993
- 13) Sawada K, Ohnishi K, Fukui S, et al: Leukocytapheresis therapy, performed with leukocyte removal filter, for inflammatory bowel disease. J Gastroenterol 30: 322-329, 1995
- 14) 澤田康史, 大西国夫, 福永健, 他: 白血球除去療法単独で寛解に至った初発重症全大腸炎型潰瘍性大腸炎の1例. Gastroenterol Endosc 30: 322-329, 1995