

注) 充血: これを炎症の第二相ということがある。

◇ 血管透過性亢進

組織細胞から分泌される**ヒスタミン**や**ブラジキニン**、**サブスタンスP**などの作用により、細静脈や毛細管領域の**血管内皮細胞が収縮し細胞間隙が開く**。これを**血管透過性亢進**という。

- 注) ヒスタミン(histamine): 炎症において、組織侵襲直後から約30分後にピークに達する初期段階では、補体の作用によって分泌されるヒスタミンの作用によって血管透過性が亢進する。このため炎症の初期段階でおこる血管透過性亢進は、抗ヒスタミン剤ではほぼ完全に抑制できる。なお炎症の初期段階でみられるヒスタミン分泌にはIgEは関与しない。
- 注) ブラジキニン(bradykinin): 組織障害が重く、炎症の初期段階で反応が収拾されなかった場合には、ブラジキニンの作用によって血管透過性亢進が維持される。この反応は組織侵襲後4時間から24時間後をピークとする。
- 注) 血管内皮細胞が収縮し、細胞間隙が開く: 微小循環系におこる血管透過性の亢進は通常、収縮した血管内皮細胞の細胞間隙が開くことによっておこる。しかし一部の細菌感染や熱傷などでは、内皮細胞自体が崩壊することによってもおこることもある。このため広範囲におこった熱傷では、多量の血漿成分が血管外に滲出し、有効循環血液量の低下によりショックをきたすことがある。

◇ 滲出と腫脹

微小循環における血管拡張により、この部位の血流量は増加し、血管内圧は上昇する。また血管内皮細胞の接合部が開くことにより**血管透過性は亢進**する。これらの要因により、血管内の血漿成分は組織液側に漏れでていく。これを**滲出**という。

血漿膠質浸透圧は、毛細血管において血管外の水分を血管内に引き込む力として作用し、これは血管内に**アルブミン**などの**血漿タンパク**が偏在することで維持されている。ところが**炎症時にみられる滲出**では、**血管内のアルブミン**が広がった内皮細胞間隙をとって**組織液側に流出**する。これによって**血漿膠質浸透圧**が低下するため、多量の血漿成分が血管内から血管外に滲出する。

この結果、炎症局所の組織には多量の**滲出液**により水分が貯留し、**腫脹(浮腫)**を呈する。またこのようなメカニズムによって生ずる腫脹をとくに**炎症性浮腫**という。

炎症でみられる^{しんしゆつ}滲出液は^{ろうしゆつ}漏出液にくらべ、**血漿タンパクを多くふくむ**ため比重が高く、**混濁**している。この血漿タンパクには抗体や補体が**ふくまれ**、これらによって局所での免疫反応が促進される。

- 注) 組織液: 個体の内部にある液性成分は細胞内液と細胞外液に分けられる。この細胞外液のうち、血管・リンパ管などの脈管系の外にあるものを組織液(間質液)と総称する。
- 注) 血漿タンパク質が偏在: 生理的な状態では、血液をのぞく細胞外液中にタンパク質はほとんどない。これはタンパク質の分子量が大きい(サイズが大きい)ために血管壁を通りぬけることができないことと、たとえ血管外の組織液中に血漿タンパクがでて、リンパ管から回収されることによる。
- 注) 多量の血漿成分が血管内から血管外に滲出する: 血管透過性亢進によって血管外にでた血漿タンパクは組織液(間質液)とともにリンパ管によって回収されるため、血漿膠質浸透圧は時間経過とともにもとの状態に復する。
- 注) 血漿膠質浸透圧: 半透膜である毛細管壁内外の浸透圧を維持しているのは、アルブミンなどの分子量の大きな血漿タンパクである。この浸透圧を血液膠質浸透圧とい(Na⁺などの電解質は毛細管壁を自由に通過することができるため血管内外の浸透圧には関与しない)。すなわち分子量の大きな血漿タンパクは、毛細管から透過して血管外に出ることができないため、血液と組織液(間質液)の間には膠質浸透圧が生じ、この圧は毛細管内に体液を保留する作用を発揮する。なお血漿タンパクのうちもっとも量的に多いのはアルブミンであるため、この血漿アルブミンの量が血漿浸透圧を維持しているといえる。
- 注) 漏出液: 滲出とは、血管透過性の亢進により通常は血管外に出ることがない血漿タンパク質をふくむ血液成分が血管外にでることをいう。このため滲出液はタンパク濃度が高く、比重が高く、混濁しているという特徴がある。これに対し、毛細管内外にはたらく圧力バランスが変化することによって血漿液成分のうち小さな物質のみが選択的に血管外に押し出されたものは漏出液とよばれる。病的状態において浮腫がみられるとき、心不全、肝癰、肝硬変症、ネフローゼ症候群では静脈圧または血漿膠質浸透圧が変化して漏出液となり、感染症、結核、悪性腫瘍などによっておこる腹膜炎や炎症性疾患では、血管透過性の亢進がおこるために滲出液となる。

◇ 発熱

局所的な炎症にみられる**局所の熱感**は、**微小循環系の血液量が増加**することによっている。いっぽう**広範な炎症**がおきている場合は、**炎症局所で産生されるインターロイキン1(IL 1)**などの**内因性発熱物質**が**視床下部の温度調節中枢を刺激し、全身性の発熱**を呈する。

- 注) 血液量が増加: 血液は深部の組織を循環するときに核心温によって暖められ、皮膚などの体表面でその熱が奪われていく。このため体表面での血液量の増加は、その部位での外殻温度を上昇させる。
- 注) インターロイキン1(interleukin 1; IL 1): インターロイキン1は、マクロファージ、樹状細胞、皮膚のランゲルハンス細胞、B細胞、好中球などの免疫細胞のほか、血管内皮細胞、上皮細胞などによって産生されるサイトカインである。その作用は免疫系、炎症系、中枢神経系、内分泌系など広範囲におよぶ。
- 注) 内因性発熱物質: 内因性発熱物質としては、インターロイキン1のほか、ノルアドレナリン、セロトニン、プロスタグランジンE、プロスタグランジンDなどが知られている。

◇ 疼痛

炎症のケミカルメディエーター(化学伝達因子)にぶくまれるヒスタミン、セロトニン、ブラジキニン、プロスタグランジン、サブスタンスPなどは、内因性発痛物質でもある。これらの物質が炎症局所で産生されると、C線維末端にある自由神経終末(ポリモーダル受容器)が興奮し、これによって局所の疼痛が生じる。

注) 局所の疼痛: 炎症局所の疼痛は、その部位の安静を保つことで組織損傷から早期に回復させる働きがあると考えられる。

◇ 白血球浸潤とケモカイン

炎症部位の血管透過性亢進と血漿成分の滲出にやや遅れて、血管内を流れている白血球が血管外にでる。このような現象を白血球の浸潤(遊走)という。さらに血管外にでた白血球は、アメーバ様運動をおこなって炎症局所に集合する能力をもつ。これを白血球の走化性という。

白血球の浸潤と走化性は、白血球を炎症局所へ導くサイトカインによってコントロールされている。このようなサイトカインをケモカイン(白血球走化性因子)と総称する。

またケモカイン(白血球走化性因子)は、組織液中に分散して存在するランゲルハンス細胞などの樹状細胞に対してもはたらき、これを炎症局所に誘導するはたらきがある。

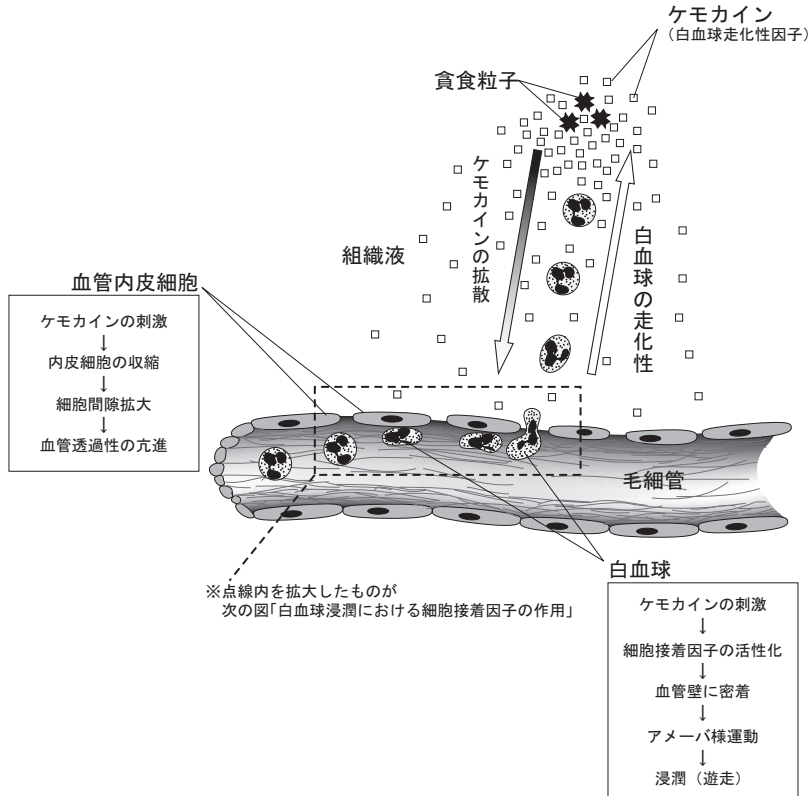
注) 白血球の浸潤(遊走): 浸潤する白血球としては、化膿性の炎症では好中球が多く、出血性の炎症では赤血球が多く、またアレルギー性の炎症では好酸球が多い。

注) 炎症局所に集合する: 炎症は組織障害によっておこる反応であるため、その局所には組織の崩壊産物や異物など生体防御機構によって除去すべきものが多くある。また生体において異物などの除去をつかさどるのは、白血球に属する細胞群の働きである。すなわち炎症反応において血管拡張、血管透過性亢進がおこることのおもな目的は、炎症局所に白血球を血管外に出し、炎症局所に向かわせることにある。

注) サイトカイン(cytokine): サイトカインとは、生体防御機構や免疫にかかわる細胞群が産生・分泌し、細胞間伝達物質としてはたらく非抗体性タンパク質細胞制御因子の総称である。サイトカインの作用は、ごく微量で生理活性をしめすことに特徴があり、近傍の細胞もしくは自身の細胞に対して情報を伝え、免疫応答の制御に関与している。

注) ケモカイン(chemokine): 現在までに50以上にもおよぶケモカインが同定されているが、代表的なケモカインとしては、インターロイキン8、補体(C5a)、ロイコトリエンB4、血小板活性化因子などが知られている。

白血球の遊走性と走化性



◇ 白血球浸潤のメカニズム

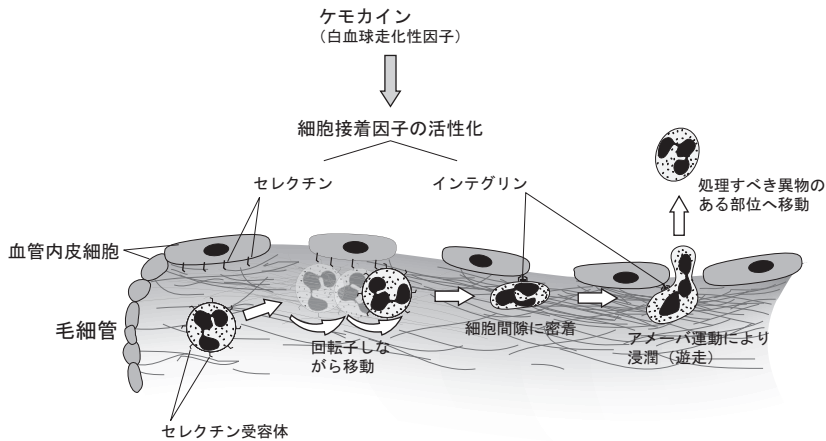
白血球が浸潤するメカニズムは以下のとおりである。

- ・ 微小循環における血管拡張と血漿成分の滲出によって、血液は濃縮され血流はゆるやかとなる(血流の緩徐化)。
- ・ 炎症局所にある細胞群から産生されるケモカイン(白血球走化性因子)が血管内皮細胞に作用し、内皮細胞の膜表面にある細胞接着因子(セレクチンやインテグリン)を活性化する。
- ・ 血流の緩徐化と細胞接着因子の作用により、白血球は毛細血管壁にそって回転しながら移動するようになり、ついには血管壁に密着する。ここで白血球はアメーバ様の運動をはじめ、内皮細胞の隙間から血管外に浸潤(遊走)する。このようにして白血球が血管外に

出る性質を**遊走性**という。

- 血管外に浸潤した白血球は、組織中のケモカイン(白血球走化性因子)の濃度の低い方から高い方へと移動し炎症局所に集合する。
- 一般の急性炎症では、**早期には好中球**など多核白血球が多く浸潤し、**後期にはマクロファージ(単球)、リンパ球**が血管外にでることによって生体防御機構が活発にはたらく。

白血球浸潤における細胞接着因子の作用



- 注) セレクチン(select in): セレクチンは血管内皮細胞と白血球の間ではたらく細胞接着因子である。この細胞接着因子は、血管内皮細胞の血管内腔側に形づくられる。白血球はその膜表面にある受容体によって血管内皮細胞のセレクチンとゆるく結合し、血管内腔を内皮細胞にそって転がるようになる。
- 注) インテグリン(integrin): インテグリンは血管内皮細胞と白血球の間ではたらく細胞接着因子である。これは白血球表面にあり、ケモカインの作用によって活性化される。活性化されたインテグリンは血管壁をゆっくりと移動する白血球を血管内皮細胞表面にしっかりと結合するはたらきをもつ。
- 注) 浸潤(遊走): 白血球の浸潤(遊走)は細静脈でもっとも活発におこり、毛細血管においてもみられる。さらに炎症の度合いが高度であると、細動脈においておこることもある。
- 注) 濃度の低い方から高い方へと移動: 炎症局所で産生・分泌されたケモカイン(白血球走化性因子)の濃度は炎症局所に近い組織液中で濃く、離れた部位ほど薄くなる。白血球はこの濃度勾配にさからって、濃度が薄い部分から濃い部分に向かって進む性質をもつ。
- 注) マクロファージ(単球): 単球は、組織中に出た好中球が産生するケモカインの作用によって血管外に遊走する。このように白血球に属する細胞群が、血管外に浸潤する順番は、ケモカインによってコントロールされている。

◇ 組織の修復と炎症の終息

急性炎症の後期になると炎症のケミカルメディエーター(化学伝達因子)は、線維素などの組織修復をになう物質や細胞の滲出をうながし、創傷治癒機転(肉芽組織・瘢痕形成)をすすめる。また血管壁の損傷部位では、血液凝固系の反応により血管が修復され、さらに線維素溶解系(線溶系)のはたらきにより血流が再開される。

急性炎症の多くは、以上のプロセスを経て終息に向かう。

- 注) 肉芽組織: 肉芽組織は、赤みをおびた軟らかい組織であり、増殖のさかんな若い結合組織からなる。これは損傷された組織の再生能力が弱いか、あるいはまったくない場合に、その組織に増殖し補充するものである。肉芽組織には豊富な毛細血管が分布して赤みをおびるようになり、これによって十分な栄養が補給される。これにくわえて肉芽組織の基本的構成成分としては線維芽細胞がある。肉芽組織では線維芽細胞がつくる線維成分が徐々に増加し、瘢痕組織に移行する。ただし組織障害が小さく、組織の再生力が高く、しかも感染も生じていない場合には、瘢痕を残すことなく治癒する(一次治癒)。
- 注) 瘢痕形成: 肉芽組織では、とぎがたつにつれてまず好中球が消失し、リンパ球、形質細胞も消失し、単球やマクロファージも消失し、液体成分も吸収され、さらに毛細血管も消失する。また膠原線維などの線維形成が進行し、かたくて緻密な線維性結合組織に変わる。この状態を瘢痕または瘢痕組織という。
- 注) 血液凝固系: 血液凝固系は、流動性のある血液が固まるときにはたらくメカニズムである。止血は、さまざまな血液凝固因子や血小板の破壊によって生じる因子が作用しあって、血漿タンパクであるフィブリノーゲンを不溶性のフィブリンに変え、フィブリンが塊をつくることによる。
- 注) 線維素溶解系: 出血時には血液凝固系がはたらいて血管内にフィブリンを生じるが、血管壁が再生された後までフィブリン塊が残存すると、これは循環障害を引きおこす。線維素溶解系は、一度凝固したフィブリン塊を溶解するメカニズムである。血漿中のプラスミノーゲンは、フィブリン(線維素)に吸着する性質をもつ。ここで血管壁の細胞中から活性化因子が放出されると、プラスミノーゲンはプラスミンとなり、これがフィブリンを分解する。
- 注) 以上のプロセスを経て終息に向かう: 局所に持続的な感染や貪食不能な起炎物質がある場合や、宿主の免疫応答が正常に機能しない場合、炎症は慢性的に経過する。

◇◇ 炎症における白血球のはたらき

◇ 浸潤白血球のはたらき

炎症局所に浸潤した白血球などの細胞群は以下のような特徴をもつ。

- ・ 血管外に遊走する白血球は、初期には好中球が中心である。好中球は小食細胞とよばれるように、比較的小さな異物や壊死物に対し

て食作用を発揮する。

- ・ 好中球について**単球**も血管外に遊走し、**マクロファージ**(**組織球**)となり炎症局所に集まり、その食作用により異物の除去をおこなう。マクロファージは**大食細胞**とよばれるように、比較的大きな異物や壊死物に対して**食作用を発揮**する。
- ・ **ランゲルハンス細胞**などの**樹状細胞**や、**マクロファージ**は**抗原提示細胞**としてはたらし、**リンパ球**に対して抗原情報を引きわたす(**抗原提示**)
- ・ 抗原提示を受けたリンパ球は、細胞性・体液性免疫によって異物を排除する。

注) 単球: 単球は骨髄で産生された後、末梢血中に放出される。末梢血中の単球は遊走性にすぐれており、これが血管外に遊出したものをマクロファージまたは組織球という。

注) 組織球: 一般に組織球という場合は食細胞として一定の結合織内にとどまっているものをさし、マクロファージという場合は炎症局所などに出現する遊走食細胞をいうことが多い。代表的な組織球には肝クッパー細胞(クッペル星細胞)、肺泡マクロファージ、腹腔マクロファージなどがふくまれる。

◇ 食作用と食細胞

外部から侵入した病原体や異物、または傷害された組織の残骸や異常産物は、組織内を正常な状態にたもつため、すみやかに除去されなければならない。局所の組織において、これらを取りのぞくもっとも初歩的な方法は、これらを細胞内に取りこみ、吸収してしまうことである。

好中球や**マクロファージ**(**単球**・**組織球**)などは、その細胞質中に**リソソーム**(**ライソソーム**)**顆粒**を多くもつ。これらは、異物や壊死物を**ファゴソーム**(**貪食空胞**)に囲いこみ、**リソソーム顆粒**にふくまれる**リゾチーム**によって加水分解する。

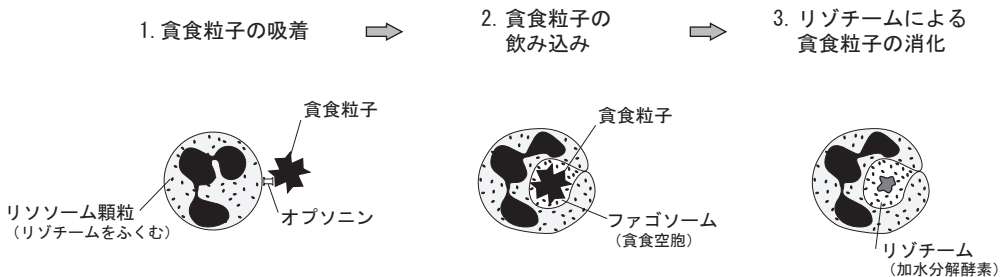
このように細胞外液中にある**細かな物質粒**あるいは**細菌類**を取りこみ、消化してしまうことを**食作用**または**貪食能**といひ、このような機能をもつ細胞群を**食細胞**とよぶ。ヒトにおける食細胞には**好中球**や、**単球**(**マクロファージ**・**組織球**)などがある。

◇ 食作用

好中球や、単球(マクロファージ・組織球)などの食細胞は以下のよ
うなプロセスで食作用を發揮する。

- ・ 食細胞は、ケモカインに誘導されて局所に集まってくる。
- ・ 貪食粒子に近づいた食細胞は、オプソニン^{*}の助けをかりて貪食粒
子を細胞膜表面に吸着する。
- ・ 食細胞は細胞膜をくびれさせて小胞を形成し、貪食粒子を細胞質
内に飲みこむ。このとき形成される小胞をファゴソーム(貪食空胞^{どんしよくうほう})
という。
- ・ 細胞質のリソソーム(ライソソーム)顆粒にふくまれるリゾチーム^{*}な
どの加水分解酵素をファゴソーム内にだして貪食粒子を殺菌し消
化する。

食作用



注) オプソニン (opsonin) 食作用がおこなわれる場合は、組織液にみたまされた細胞間隙である。この
ような場所で食作用が十分に發揮されるためには、食細胞が貪食粒子を逃がさないように
確実にとらえておく必要がある。このため細胞外液中には、異物粒子と結合し食作用を補助
する化学物質群が存在する。このような物質群をオプソニンと総称する。また食細胞に容易
かつ確実に食作用を發揮させるはたらきをオプソニン作用という。オプソニンは、まず組織内
で貪食粒子の表面に吸着する。いっぽう食細胞の膜表面にはオプソニンと結びつく受容体
があり、周辺の食細胞がこれと結合する。これにより食細胞は貪食粒子を確実にとらえるこ
とができる。代表的なオプソニンとしては、補体や抗体がある。このうち抗体は、N末端 (Fab鎖)
に異物をとらえ、反対側のC末端 (Fc鎖) で貪食細胞の膜表面にあるFc受容体と結合する。
また補体の活性化産物、とくにC3bは、貪食細胞の膜表面にC3b受容体と結合する。オプソ
ニン作用は感染初期の防御因子として重要である。

注) リゾチーム (lysozym): フレミング (A.Flemming) によって発見 (1933) された溶菌酵素。グラム
陽性菌の細胞壁の一部を加水分解する。

◇ 抗原提示

炎症局所において、食作用のみでは完全に排除できない異物（抗原）がある場合には、T細胞（Tリンパ球）やB細胞（Bリンパ球）による抗原特異的な免疫応答がおこなわれる。

抗原特異的な免疫応答がおこるためには、その最初のステップとして異物の抗原情報をヘルパーT細胞に伝達する必要がある。これを**抗原提示**という。

抗原提示をおこなう細胞群を**抗原提示細胞**といい、これには**樹状細胞**、**マクロファージ**（単球、組織球）、**B細胞**（**Bリンパ球**）がある。この中でもっとも強い**抗原提示能力**をもつものは**樹状細胞**である。

抗原提示細胞は、**抗原決定基**と主要組織適合抗原との連結物をその細胞膜上にのせている。これがヘルパーT細胞の細胞膜表面にある**受容体**に結合すると、ヘルパーT細胞はこれについて自己か非自己かの識別をおこなう。

抗原提示を受けたヘルパーT細胞は、その抗原を非自己であると判断した場合にのみ、さまざまなサイトカインを分泌し、リンパ球による一連の抗原特異的な免疫応答、すなわち**T細胞**（**Tリンパ球**）による**細胞性免疫**や、**B細胞**（**Bリンパ球**）による**体液性免疫**が開始される。

注) 抗原： 個体にとっての異物（非自己）は、獲得免疫を誘発する。抗原とは、このような反応を誘発する物質の総称である。抗原となりうるものには、タンパク質・糖質・脂質・核酸などがある。たとえば細菌などの微生物の場合、抗原となり個体にとって異物であると認識されるのは細胞膜上の物質である。

注) 抗原決定基と主要組織適合抗原との連結物： 通常の細胞膜表面には主要組織適合抗原（MHC）のクラスI分子が表出するが、樹状細胞やマクロファージなどの抗原提示細胞の膜表面には、これと少しかだけ構造がことなるクラスII分子が表出する。すなわち抗原提示細胞内で切り出された抗原決定基は、クラスII分子の台座に乗せられて、膜表面に提示される。

注) 抗原決定基： ある抗原が実際に個々の生体にとって免疫反応を引き起こすかどうかは、その物質分子全体の構造ではなく、部分的な化学構造によって決まる。この分子構造をとくに**抗原決定基**という。抗原決定基は分子量400～1000程度のもの、すなわちアミノ酸5～8個、または糖4～6個程度からなる。たとえばタンパク質の抗原の場合、ペプチド鎖の末端や屈曲部のほか、不連続なアミノ酸がつくる特定の立体構造が決定基となる。また細菌がもつ糖質抗原では多くの場合、くり返し構造が決定基となる。

注) T細胞の細胞膜表面にある受容体： 抗原提示をうける代表的なT細胞であるヘルパーT細胞（Th）の場合、その細胞膜表面にある受容体（T-cell receptor; TCR）は、クラスII分子だけを認識する（一般的な細胞が表出するクラスI分子には反応しない）。このため抗原提示細胞からの抗原提示は、ヘルパーT細胞（Th）にのみなされることになる。

注) 細胞性免疫： 細胞性免疫ではT細胞（Tリンパ球）が中心的役割をはたし、これらの細胞群が抗

原(異物)に対して直接的な作用をおよぼすことによって、これらを排除する。細胞性免疫が主役をになうのは、細胞内で増殖するウイルス、結核、ハンセン病などの病原体に対してなどである。

- 注) 体液性免疫: 体液性免疫は、B細胞(リンパ球)から分化した形質細胞が産生する抗体とよばれるタンパク質が体液中に拡散することによってなりたつ。産生された抗体はオプソニン作用などを発揮して抗原(異物)の排除をおこなう。体液性免疫が主役をになうのは、細胞外で増殖する細菌群、細胞内に到達するまでの種々の病原体、病原体が産生する毒素に対してなどである。

◇ 樹状細胞

樹状細胞^{じゅうじょう}は生体内の組織・器官に広く分布する樹枝状の構造をもつ細胞である。これはさまざまなサイトカインを分泌することで他の免疫担当細胞を活性化させる作用をもつが、とくにT細胞に異物粒子の情報をつたえる**抗原提示細胞**としての作用が強い。また**樹状細胞**のうち、**表皮に分布するもの**をとくに**ランゲルハンス細胞^{ランゲルハンス細胞}**という。

灸施術による微小炎症で免疫系を活性化するための抗原提示には、樹状細胞(ランゲルハンス細胞)が関与すると考えられている。

- 注) 樹状細胞(dendritic cell; DC): 樹状細胞は造血幹細胞を起源とし、樹状あるいは樹枝状の形態を呈する免疫担当細胞の総称である。これには骨髄系樹状細胞、形質細胞様樹状細胞、指状嵌入細胞、ランゲルハンス細胞、ヴェール細胞、真皮内樹状細胞、胚中心樹状細胞などがふくまれる。

- 注) ランゲルハンス細胞(Langerhans cell; LC): ランゲルハンス細胞は、接触性皮膚炎、アトピー性皮膚炎などの発症にも関与する。

◆◆ 炎症のケミカルメディエーター

◇ 炎症のケミカルメディエーター

炎症がおこった局所において、刺激を受けた組織細胞が産生・分泌する化学物質群は、他の細胞や組織にさまざまな情報を伝える役割をにない、炎症における連鎖反応をになう因子となる。このような作用をもつ一群の化学物質を**炎症のケミカルメディエーター(化学伝達因子)**という。これには**ヒスタミン、セロトニン、ブラジキニン、プロスタグランジン、サブスタンスP、トロンボキサン、ロイコトリエン**などがある。