Mini Review

好中球性炎症の病態と臨床

安井耕三
信州大学医学部小児医学講座

Neutrophilic inflammation: pathogenesis and clinical figures

The primitive roles of neutrophils are known as phagocyte to engulf and kill microorganisms which invade human bodies. Recently, it is well established that neutrophils play important roles to modulate inflammation. Clearance of apoptotic neutrophils by cells such as macrophages can lead to the resolution of inflammation. It is also important to clarify the mechanisms of neutrophilic inflammation and to develop therapeutic strategies based on the induction of neutrophil apoptosis in order to reverse or attenuate an inflammatory response. Several modulators of neutrophil apoptosis and activators of neutrophil priming have been discovered, they have been discussed in the pathogenesis of several diseases. However, we have no potential therapeutic strategy on the property so far. New clinical perspectives in future are expected.

Rec.11/4/2004, Acc.12/20/2004, pp173-176

Kozo Yasui
Department of Pediatrics, Shinshu University School of Medicine

Key words neutophils, priming, radicals, inflammation

はじめに

好中球は侵入した微生物に対し，貪食・殺菌を行う生体防御上重要な原始免疫細胞である．一方で単に感染免疫にとどまらず，広範囲な炎症病態に関わることが注目されている．好中球は本来殺菌に利用するべき各種の分解酵素ならびに強力な毒性物質である活性酸素を放出する．通常は，こうした機能は生体内で制御を受け，必要でなくなった好中球はアポトーシスに陥り速やかに処理される運命にあるが，血管内皮細胞・単球による活性化や，過剰なサイトカイン・生体撹乱物質の産生により正常組織が感染に関わりなく無差別に傷害される状況が生じてくる．

いくつかの慢性炎症性疾患や虚血再灌流障害，ARDSの病態に好中球の活性化が関与することはよく知られている．その他近年では，ヘリコバクター感染による胃潰瘍・気管支喘息の炎症において好中球性炎症とその制御の重要性が注目されている．好中球の持つ生体に対する両面性といえよう．

敗血症によるSIRS・ARDS，地中海熱，ベーチェット病，壊疽性膿皮症の病態を紹介し，好中球機能亢進の機序ならびに炎症の分子生物学的病態を提示する．好中球性炎症ではサイトカインや補体，諸酵素の関与のほか，マクロファージ，リンパ球，血管内皮細胞などとの相互作用により，機能が修飾されている．

好中球のプライミング

好中球は，直径7～9 μmの細胞で血中の白血球の約60％を占める．成人では総量にして連日100 gに相当する好中球が骨髄で生産されることになる．好中球は細菌を細胞内に取り込み細胞内小胞で消化，殺菌を行っている．細胞内小胞，とくに特殊顆粒には好中球エラスターゼ(PMN-E)，カテプシンG，ミエロペルオキシダーゼなどの酵素が存在している．サイトカインや接着分子の活性化により，これらの酵素や活性酸素群が細胞外に過剰に放出されると組織障害を引き起こす（活性酸素の中で不対電子を有する原子または分子をとくにフリーラジカルと称している；O_2^-，・OH）．

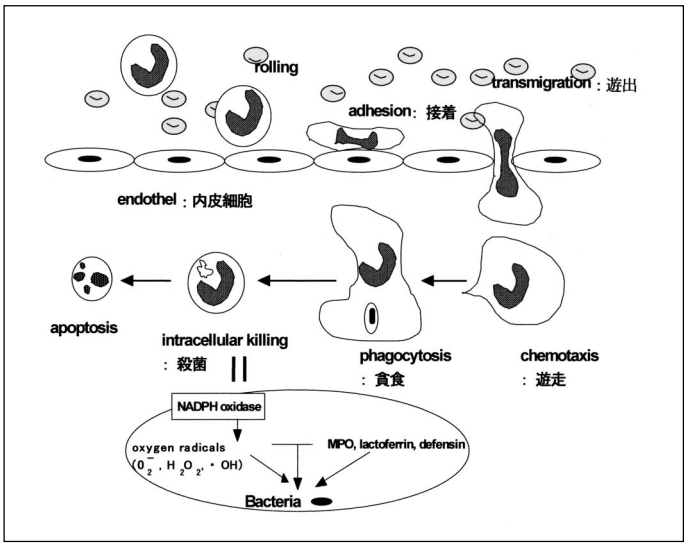

図1 血管から遊走する好中球の機能：血管内皮細胞との相互反応

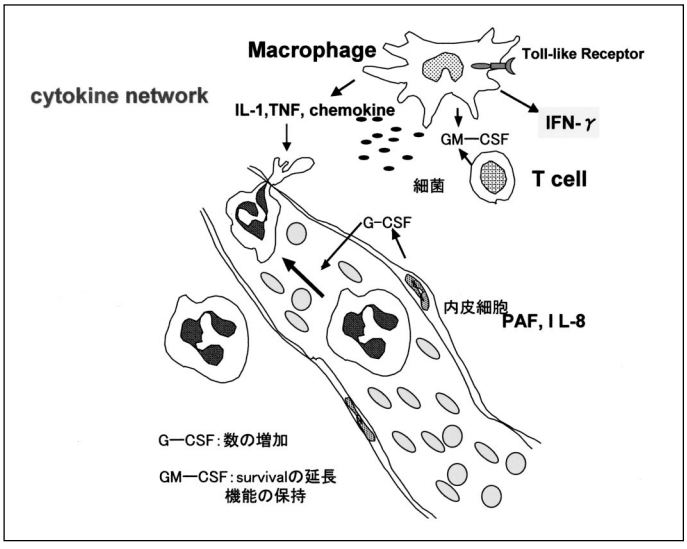

図2 サイトカインによる好中球機能の修飾：他の炎症細胞との相互関係

接着分子の発現は侵襲の強くみられる最初の組織・臓器にとどまらず，遠隔組織の血管内皮細胞に生じる．その結果，好中球は血管内皮細胞の間隙を通り抜け組織・臓器に浸潤する．血管外へ遊走した好中球は各種サイトカインにより機能亢進（プライミング）を受けている．生体ではさらに感染などの二次侵襲により，好中球から組織障害性の強いメディエーターが産生される．好中球の産生するメディエーターとしては，PMN-E，中性プロテアーゼと活性酸素のほか，ロイコトリエン，platelet activating factor(PAF)などのリン脂質代謝産物や少量ではあるが，一酸化窒素(nitric oxide; NO)などが挙げられる．こうした物質は相互作用により，単体よりさらに強力な組織障害物質（次亜塩素酸，peroxynitrite など）の産生をもたらしている（**図 1,2**）．

SIRS・ARDSの病態

SIRS・ARDS の疾患概念は，敗血症・膵炎・外傷などの原因疾患に合併した多臓器，とくに呼吸器における機能不全症であるが，その本態は前述したようにTNFαやinterleukin-1β(IL-1β)，interleukin-8(IL-8)などのサイトカイン産生や接着分子の発現によって好中球を主とする炎症細胞が臓器に集積し，活性化され，さらにサイトカインや活性酸素，タンパク分解酵素，炎症性メディエーターにより血管内皮細胞や気道上皮細胞の損傷が惹起され，細胞の壊死や血管透過性亢進による肺水腫や臓器機能障害が形成されるものである．

中でもエンドトキシンショックの病態における研究の中で自然免疫細胞の微生物認識機構として，Toll 様受容体の存在が明らかとなった．リポ多糖(lipopolysaccharide;

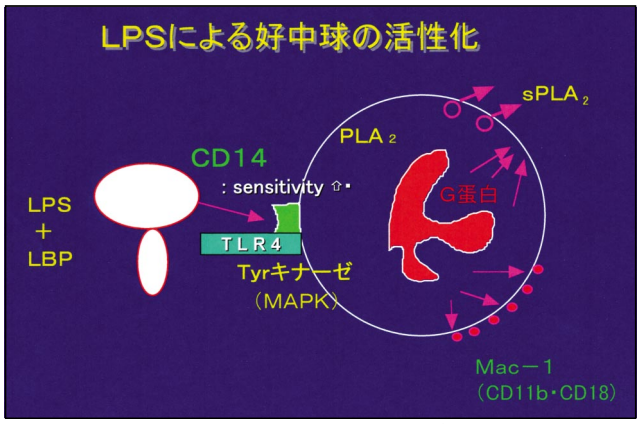

図3　好中球のLPSによるプライミング：CD14，TLR4との関連

LPS:lipopolydsaccharide, LBP: LPS binding protein, Mac-1: adhesion molecule, PLA2: phospholipase-2

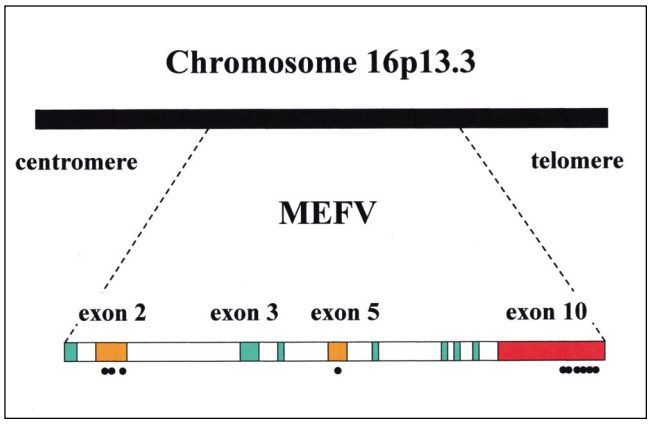

図4　地中海熱の責任遺伝子

日本人ではエクソン10に変異が多く認められる．

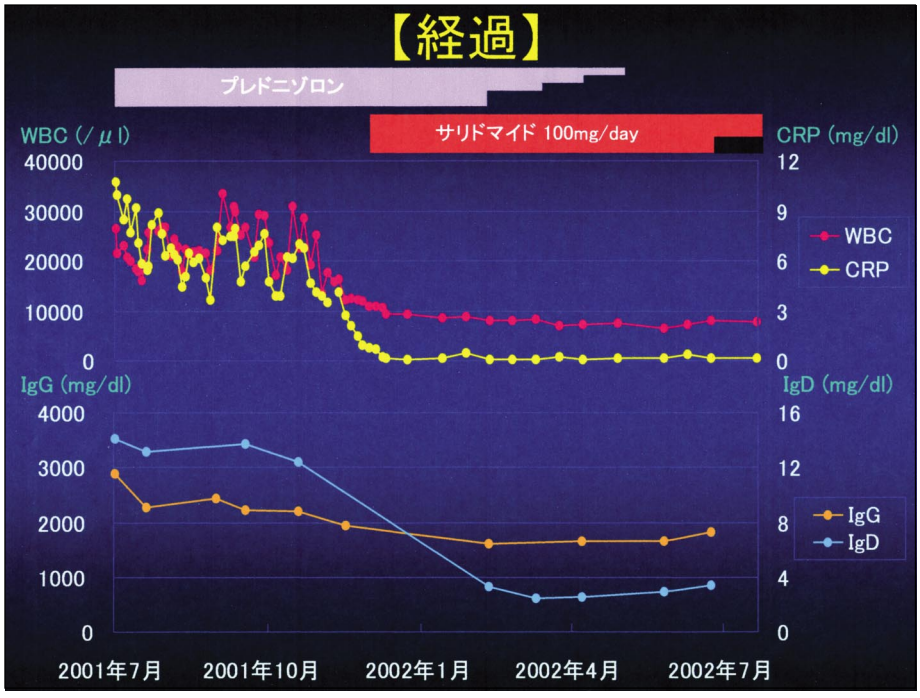

図5　腸管型ベーチェット病患者の治療経過

サリドマイド100 mg/dayから投与開始して3週間目には検査値が正常化した．

LPS)はグラム陰性菌外膜の主成分であり，マクロファージ，樹状細胞を活性化し，サイトカイン産生を強く誘導する．LPSは血中ではLPS結合タンパク(LPS binding protein; LBP)と協同して強力な活性化に関与している．LPSはマクロファージの細胞膜上でCD14と結合することにより保持されているが，引き続きLPSに結合し，活性化される受容体がTLR4と呼ばれている．ご存知のようにMyD88がアダプター蛋白として働き炎症性サイトカインを誘導する経路が活性化される．CD14は好中球にも表出されており，筆者らはLPSの好中球活性酸素産生プライミングがマクロファージと同じく，CD14を介して惹起されることを証明した（**図3**）[1,2]．エンドトキシンショックの治療として抗サイトカイン療法（とくに抗TNF療法）が有効でない機序には，今までマクロファージの活性化が先行して好中球機能障害が発生するとされてきた仮定に誤りがあり，好中球が第三者に依らずLPSにより直接プライミングされることにあると考えられる[3]．現在エンドトキシンショックの治療薬としては，血管保護作用のあるプロテインCならびに好中球の組織障害の中和作用としてプロテアーゼインヒビター，SOD(superoxide dismutase)が有望

との報告もあるが，多くは動物実験のレベルであり，臨床での画期的な薬剤の開発が望まれている．

地中海熱

周期性の発熱と同時期に無菌性の漿膜炎，滑膜炎を来す遺伝性疾患群が知られている．その中で常染色体劣性遺伝形式をとる家族性地中海熱(familial Mediterranean fever; FMF)は，一部のユダヤ人，アルメニア人，トルコ人，アラブ人などの地中海周辺人種に多くみられ，発熱時に漿膜滑膜に好中球の浸潤が確認されている．1997年，この疾患の責任遺伝子としてpyrinという蛋白をコードする遺伝子(MEFV)が発見されている（**図4**）．このタンパクは好中球の細胞骨格ならびに寿命に関係するいくつかの蛋白との協働関係が推察されており，好中球のmicrotubulesに作用し，とくに細胞の遊走能に影響を与えるコルヒチンの投与が本疾患の予防に有効である．

信州大学小児科ではこの遺伝子の検索から日本人において，すでに6家系の異常を見出している[4,5]．

ベーチェット病・壊疽性膿皮症

ベーチェット病は，再発性口腔内アフタ性潰瘍，外陰部潰瘍，ブドウ膜炎，皮膚症状（結節性紅斑・毛嚢炎様皮疹・血栓性静脈炎）を主症状とする原因不明な疾患であるが，HLA-B51と関連した遺伝的素因とともに病変や分離した好中球の機能亢進を特徴とする疾患であり，地中海沿岸や日本人に患者が多い．特殊病型として腸管型・血管型・神経型があり，いずれも難治性である．

一方，壊疽性膿皮症はSweet病との異同が問題となる好中球の細胞浸潤から皮膚組織の壊死に陥った病変を指している．こちらは一般的にリンパ腫やmyelodysplastic syndrome(MDS)，骨髄増殖症候群に合併することが多い．末梢血好中球が増加している．また，病変部位ではIL-8が高値であり，MDS以外の血液疾患においてもG-CSF投与中に認められる例があることからも好中球が病変に重要な働きをしていることは疑いのないところである．両者の病変はSweet病も含めてNeutrophilic dermatitisと総称されている．8トリソミーモザイク症候群にMDS，腸管ベーチェット病を合併した報告がみられるなど，病態論を考えるうえで興味深い．

筆者らはこれらの病変に対してサリドマイドを使用して劇的な改善をみた（**図5**）[6]．好中球による病変はステロイド反応性が乏しい．ステロイドが好中球のアポトーシスを抑制するためと考えられ，とくに少量のステロイドでは症状が悪化することが認められている．サリドマイドの好中球性炎症に対する作用は，マクロファージの活性を抑制（とくにTNF産生の抑制）することによると主に考えられているが[7]，サリドマイドには直接好中球機能を抑制する作用が報告されており，今後の検討課題であろう．

おわりに

好中球は前述したように炎症の場において，中心的役割を有する炎症担当細胞といえるが，時に病的に亢進した機能が正常組織の障害をもたらしている．病態によりその機序は異なっており，一様ではないと思われる．Neutrophilic inflammationという概念が確立され，病態へのアプローチが治療への足がかりとなると考えている．

文　献

1) Yasui K, Becker EL, Sha'afi RI: Lipopolysaccharide and serum cause the translocation of G-protein to the membrane and prime neutrophils via CD14. Biochem Biophys Res Commun, 183: 1280-1286, 1992.
2) Yasui K, Komiyama A, Molski TFP, Sha'afi RI: Pentoxifylline and CD 14 antibody additively inhibit priming of polymorphonuclear leukocytes for enhanced release of superoxide by lipopolysaccharide: possible mechanism of these actions. Infect Immun, 62: 922-927, 1994.
3) Fisher CJ Jr, Agosti JM, Opal SM, Lowry SF, Balk RA, Sadoff JC, Abraham E, Schein RM, Benjamin E: Treatment of septic shock with the tumor necrosis factor receptor: Fc fusion protein. The Soluble TNF Receptor Sepsis Study Group. N Engl J Med, 334: 1697-1702, 1996.
4) Shinozaki K, Agematsu K, Yasui K, Nagumo H, Naitoh H, Naganuma K, Komiyama A: Familial mediterranean fever in two Japanese families. J Rheumatol, 29: 1324-1325, 2002.
5) 篠崎康治，南雲治夫，池上みのり，山崎崇志，小林法元，上松一永，安井耕三，内藤肇，長沼邦明，中沢孝行，山崎敏生，小宮山淳：家族性地中海熱の4家系．小児科臨床，56: 325-329, 2003.
6) Yasui K, Misawa Y, Shimizu T, Komiyama A, Kawakami T, Mizoguchi M: Thalidomide therapy for juvenile-onset entero-Behcet disease. J Pediatr, 143: 692-694, 2003.
7) Yasui K, Kobayashi N, Agematsu K: Thalidomide as an immunotherapeutic agent: the effects on the neutrophil-mediated inflammation. Curr Pharm Design, 11: 395-401, 2005.