富山医薬大医誌12巻1号　1999年

最終講義

病巣感染の病理

小泉　富美朝
富山医科薬科大学医学部病理学第二講座

病巣感染は20世紀のはじめに欧米で熱狂的に容認され，盛んに扁桃摘出（扁摘）や抜歯が行われたが，1930年代に入り予後追跡調査などから懐疑論が台頭し，以後病巣感染は1960年代まで見放されていた。しかし免疫学の発展と共に扁桃は局所免疫反応の場として役割が重視され，病巣扁摘後の二次疾患改善率の向上と相俟って再び病巣感染が注目されている。最終講義では総論として病巣感染の概念，各論として病巣感染における原病巣および原病巣と二次疾患との関連性について述べる。

Ⅰ．病巣感染の概念

1）病巣感染の定義：現在，一般的に受け入れられている定義は1939年 Gutzeit and Parade によって提唱されたもので，「病巣感染とは身体のどこかに限局性の慢性炎病巣（原病巣）が存在し，これ自身はほとんど無症状かあるいは周期的に活動する程度に過ぎないが，原病巣から直接の連絡なしに遠隔臓器に反応性の器質的変化ないし機能的障害（二次疾患）を惹起する病像をいう」とされている。しかし臨床的には，原病巣とみなされる一次病巣を切除するなどの治療によって二次疾患の改善，治癒が期待されたときに初めて病巣感染と判定されるので，いわば治療的診断によっている。従って，原病巣が複数ある場合には二次疾患が改善されない時があるので，ここに病巣感染診断の困難さがあり，従来から病巣感染は古くて新しい疾患概念とされ，未解決の問題が多い研究分野である。なお，病巣感染による二次疾患は，病巣感染症として取り扱われる。現在知られている原病巣は，頭部病巣として扁桃，歯，副鼻腔，唾液腺，中耳など，体幹部病巣として胆嚢，虫垂，前立腺，精嚢，卵管，拡張性気管支などがあり，いずれも解剖学的に外界と通ずる管腔に存在あるいは連結している。また二次疾患すなわち病巣感染症には，多数の疾患があり，臓器別では皮膚，腎臓，関節，心臓，口唇，眼などが代表的である。原病巣の治療によって二次疾患が高頻度（60～80％）に改善，治癒が期待されるものとして，扁桃病巣感染症では掌蹠膿疱症，胸肋鎖骨間骨化症，IgA 腎症など，歯性病巣感染症では肉芽腫性口唇炎，掌蹠膿疱症，結節性紅斑などが代表的である。なお，内科的には慢性微熱が不明熱（FUO）として取り扱われ，原病巣の検索には骨シンチグラフィなどが行われる。

2）病巣敗血症は病巣感染症か：病巣敗血症なる名称は1912年 Billings により初めて用いられ，原病巣からの細菌が直接血行に侵入して生ずる敗血症と定義して病巣感染に含めたが，原病巣を治療しても敗血症は改善，治癒が期待できないので，現在は病巣感染から除外されている。しかし，近年でも剖検例で低率（0.4％）に病巣敗血症は存在し，耐性菌や生体側の免疫力の低下などが誘因になる。

3）病巣感染の成因に関する従来の研究：これまでの学説をまとめると次の5つに大別される。ｉ）細菌説；臓器選択的親和性（Rosenow, 1921）　ii）アレルギー説；原病巣内の特殊刺激物（Schilling, 1936），病原体，菌毒素および組織の分解産物の抗原性（緒方，1940），遷延感作によるアレルギーと異常免疫現象（岡林ら1955, 1962），結合組織成分の抗原化；病巣抗原（堂野前ら1957）　iii）神経病学説；Reilly 現象（Reilly 1954），ストレス説（Selye ら1954, 1957）　iv）交叉抗原説；A群溶連菌と心筋（Kaplan ら1962），ブドウ球菌の熱ショック蛋白（伊崎ら1996）　ｖ）アジュバント作用説（山崎ら1986）。我々は岡林らの説を中心に免疫病理学的に検討している。

Ⅱ．病巣感染における原病巣について

原病巣として病巣感染扁桃と歯性病巣の歯根嚢胞を取り上げて述べる。

1）形態学的特徴：解剖学的に口蓋扁桃は陰窩と呼ばれる小窩を形成し，第1次から5次陰窩まで分岐し表面積を広げて口腔に侵入する抗原性物質に対して局所免疫反応に関与している。従って，生後間もなく扁桃リンパ濾胞は活動を初め，剖検例による結果では既に生後1年3ヶ月で慢性扁桃炎が認められる（1970)。組織学的に陰窩表面の重層扁平上皮は，リンパ濾胞をドーム状に覆う部位では免疫担当細胞の浸潤により，いわゆるリンパ上皮共生 lymphoepithelial symbiosis を形成する。リンパ濾胞の暗殻は常に陰窩腔に対し三日月状に突出する。慢性扁桃炎が認められる生後1歳6ヶ月頃から正常に，血中には抗ケラチン抗体が種々の程度に産生される。次に歯根嚢胞は慢性根尖膿瘍または歯根肉芽腫から形成され，嚢胞内面は重層扁平上皮で裏打ちされるが，これは扁桃の陰窩上皮に相当する。上皮下肉芽組織には炎症性細胞浸潤が種々の程度に認められ，とくに形質細胞浸潤が強く，その80％は IgG 陽性細胞で IgD，IgM 陽性細胞は少ない。炎症性細胞浸潤による扁平上皮の索状化（120例中38例）は扁桃のリンパ上皮共生に相当する。肉芽組織内に認められるTとBリンパ球の集簇性浸潤巣は低率（5.8％）で，リンパ濾胞の形成はまれであり，胚中心の形成はほとんど見られない。なお，形質細胞浸潤は扁桃より高度である。

2）原病巣における病因物質：扁桃では陰窩内容物 lacunar debris，歯根嚢胞では歯根嚢胞内容物 radicular debris がある。両者とも異物（食物残査)，角化物質，微生物と毒素成分，各種免疫グロブリン，フィブリノーゲン，フィブリン，免疫複合物などが分析されている。我々は lacunar debris 内に各種免疫グロブリン，フィブリノーゲン，免疫複合物を免疫組織化学的に証明している（1976)。また radicular debris 内の免疫複合物は Trabinejad らにより報告されている。最近，我々は radicular debris の抽出液（遠心上清）を歯肉培養線維芽細胞に作用させて濃度依存性に IL-6，IL-8 を産生することを見出し，これは歯根部に常在する嫌気性菌由来ＬＰＳより強い産生能を示す。また嚢胞壁の扁平上皮や線維芽細胞，マクロファージ，T，Bリンパ球が IL-1，IL-6，IL-8，TNF α mRNA を種々の程度に発現することを in situ hybridization により証明している（1998)。つまり，これらの細胞が炎症性サイトカインネットワークを介して炎症性免疫反応に相乗効果を発揮していると考えられる。

3）原病巣における小潰瘍性病変とびらん性病変：扁桃陰窩では限局性に上皮の脱落を伴う小潰瘍性病変が認められ，我々はこれを Focus 病変と名づけた（1970)。この潰瘍底には毛細血管新生を伴う肉芽組織の形成があり，拡張した毛細血管には好中球浸潤や線維素血栓が認められ，拡張した毛細血管は潰瘍底に付着する lacunar debris の格好な侵入門戸となる。Focus 病変は習慣性扁桃炎（対照)，病巣扁桃ともに年齢差なく高率（70～90％）に認められるが（1983)，習慣性扁桃炎60例の扁摘後5年間の予後調査では，45例中43例が改善している。つまり Focus 病変は習慣性扁桃炎の発症でも重要な役割を演じている。

一方，歯根嚢胞では Focus 病変に相当するびらん性病変が40％程度に認められ，びらん底には拡張した毛細血管に好中球浸潤（16.7％）や線維素血栓（11.7％）を認め，radicular debris の格好な侵入門戸を提供するものと考えられる。

4）Focus 病変の組織発生と免疫学的個体差：雑系家兎に卵白アルブミンの一定量（100mg/dl/kg）を週2回の頻度で皮下注射し，1ヶ月後の血中沈降素価の産生程度をみると，大体，高反応群（68％)，中間反応群（24％）および低反応群（8％）の3群に大別された。さらに1ヶ月間感作を続行すると，高・中反応群では皮下膿瘍を形成したが，低反応群では硬結にとどまった（1973)。次にこれら3群の皮下病巣内に ^{131}I 卵白アルブミンを一定量注入して血中への出現程度を比較した実験では，3群ともに大体60分でピークに達し，低反応群は対照群に最も近い高値を示し，高反応群は最も低値で，中間反応群は両者の中間値を示した（1973)。つまり，原病巣である皮下膿瘍から抗原が血中に移行するには，免疫学的個体差が大きく影響するものと考えられる。これらの結果を踏えて，扁桃における原病巣（Focus 病変）の発生機序とその役割について図1のような仮説を立てた（1978)。ヒト扁桃リンパ組

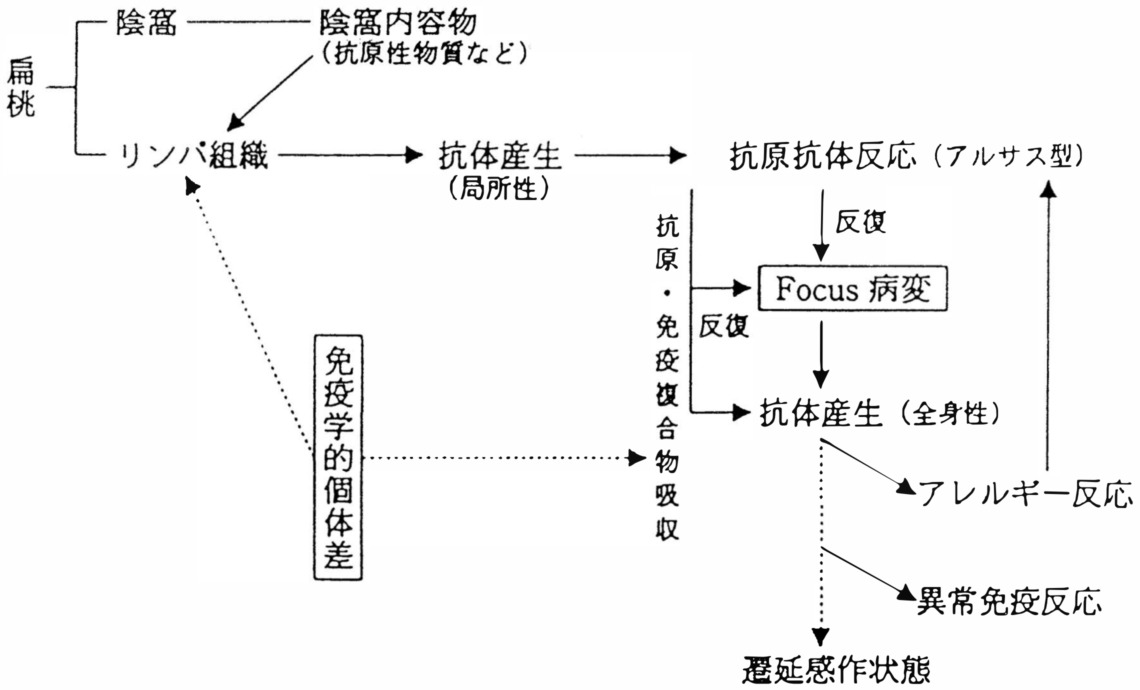

図1.扁桃における原病巣(Focus病変)の発生機序とその役割(仮説)

織では抗体産生により局所で抗原抗体反応を生じ,免疫複合物を形成する。さらに抗原が徐々に反復吸収されて全身性の抗体産生へと進み,抗体過剰状態でアルサス型アレルギー反応を生じ,Focus病変が発生するものと想定した。また,局所における抗原抗体反応や抗原と免疫複合物の血中への移行には免疫学的個体差が大きく影響し,これが二次疾患を誘発するアレルギー反応や遷延感作に基づく異常免疫反応を規定するものと推測している。

Ⅲ.病巣感染における原病巣と二次疾患の関連性

ここでは紙面の関係で扁桃病巣感染症として掌蹠膿疱症(PPP),歯性病巣感染症として肉芽腫性口唇炎(CG)を取り上げ,これまでの成果から総括的に述べる。

1)扁桃病巣とPPPとの関連性:これまでの成果と文献的考察からPPPの発生病理について図2のように想定している。PPP扁桃38例の組織像の特徴は,年齢差なくリンパ濾胞の萎縮とT細胞領域の拡大で,そこに$CD4^+$細胞と$S\text{-}100\beta^+$細胞(IDC)の増加および高率に多核巨細胞の出現があり,これは働き続けた扁桃の異常免疫状態の組織表現と考えている(1983, 1994)。扁桃の$CD4^+$細胞はCLA陽性で特異的に手掌,足蹠部の表皮有棘細胞内に浸潤し,有棘細胞が活性化して炎症性サイトカイン産生により表皮内に小水疱が形成される(初期水疱)。この小水疱内には$CD4^+$細胞が多く,小水疱が拡大して角化層境界部の透明帯に達して破壊される時期には$CD1\text{-}a^+$細胞(ランゲルハンス細胞)が増加し,恐らく本細胞により抗原(ケラチン)提示が行われるものと想定される(1991)。一方,PPP膿疱内には多数の好中球とIgG, C3, C3a, C5aが証明されており,水疱から膿疱に移行する際には,皮膚局所で血中に増加した抗ケラチン抗体と免疫複合物を形成するⅢ型アレルギー反応が惹起するものと推測される。

2)歯性病巣とCGとの関連性:CGはMelkersson-Rosenthal症候群の口唇腫脹を主とした単一症候群とみなされており,その病因については病巣感染説,クローン病説,サルコイドーシス説などがある。我々はCGが齲歯のある口唇側に好発し,抜歯による改善例が多いことに注目して病巣感染の立場から検討している。ここではCG自験例8例の免疫組織学的検索の結果を総括する。CGは組織学

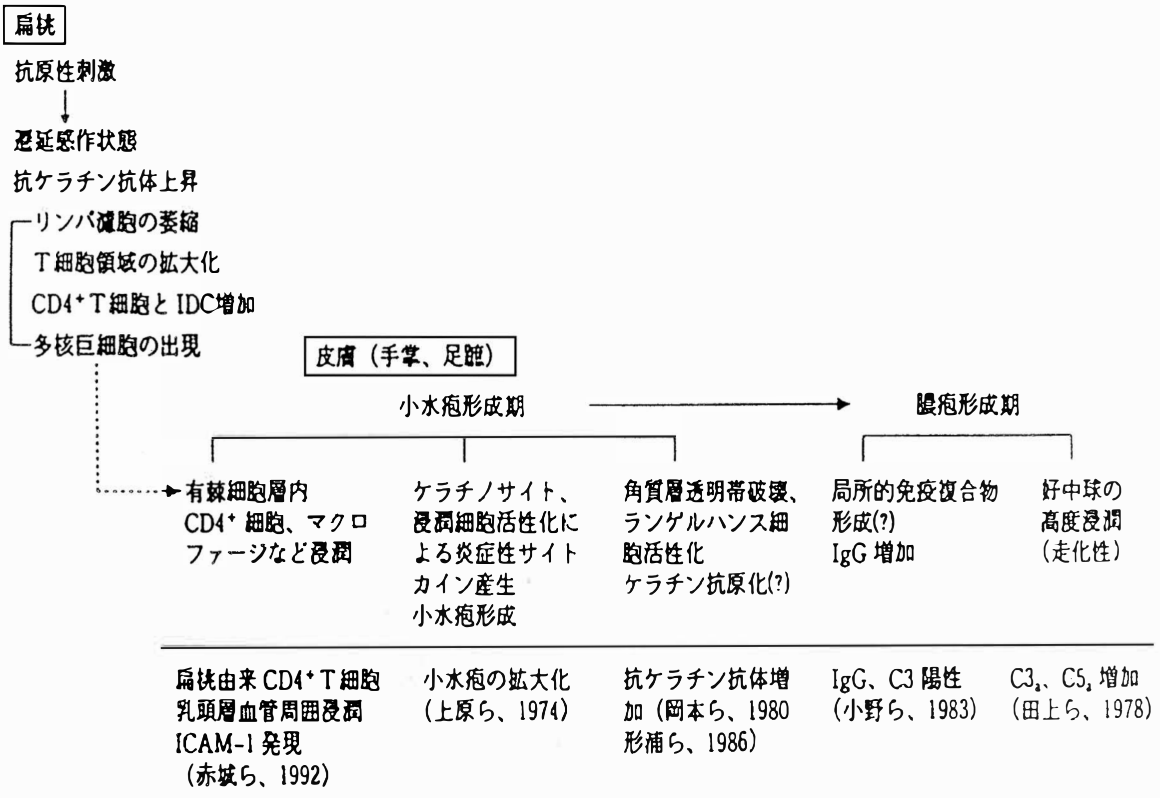

図２．掌蹠膿疱症の発生病理と病巣扁桃との関連性

的には，口唇粘膜組織において著明な血管とリンパ管の拡張を認め，脱顆粒を示すマスト細胞の増加がみられ，散在性に類上皮細胞性肉芽腫の形成が特徴的である。本肉芽腫は粘膜組織内とリンパ管内に形成され，種々の程度に$CD3^+$，$CD45RO^+T$ 細胞やS-100α^+とβ^+細胞浸潤が認められる。また肉芽腫内の類上皮細胞や多核巨細胞には，in situ hybridizationで TNFα，IFNγ mRNA が発現しており，マスト細胞には TNFα，IL-1，IL-6 mRNAの発現が認められた。これらの結果を考慮すると，歯性病巣感染に伴う CG の発症には，マスト細胞依存型および肉芽腫型の細胞性免疫反応の関与が推測される。前者ではマスト細胞の脱顆粒による血管透過性亢進と血管拡張を呈し，後者ではリンパ網内系細胞の活性化による肉芽腫の形成がリンパ管内外に生じ，リンパ管を閉塞し浮腫を増強させるものと考えられる(1998)。なお本症の治療にトラニラストが使われることは，マスト細胞の脱顆粒抑制効果を期待している。

紙面の関係で文献は省略し，自著論文は発表年代のみを括弧内に示した。