

マルホ皮膚科セミナー

2017年7月27日放送

「第68回日本皮膚科学会西部支部学術大会 ②

シンポジウム1-1 肉芽腫 up-to-date」

京都府立医科大学大学院 皮膚科
講師 浅井 純

はじめに

肉芽腫とは、病理組織学的に単球・マクロファージ系の単核食細胞が結節状に浸潤する状態を示す言葉です。肉芽腫性疾患は、感染性のものと非感染性のものがあり、非感染性の肉芽腫はさらに特発性のもの、代謝性疾患に伴うもの、血管炎や膠原病に伴うものなどに分類されます。これらの肉芽腫性疾患は特徴的な臨床像をとるものもありますが、一般的には多彩な臨床像をとるため、確定診断には皮膚生検による病理組織診断が欠かせません。肉芽腫は病理組織学的に、異物型、化膿型、サルコイド型、類結核型、柵状、間質型の6つに分類されます。

本稿では、肉芽腫性疾患が如何にしてこれら6種類もの多様なかたちを呈するのかについて、免疫学的な観点からお話いたします。

免疫学的にみた肉芽腫の分類

肉芽腫は、元来、外的異物や病原性微生物に対する生体防御反応として生じます。肉芽腫の組織型を免疫学的に考えると、免疫反応の強さによって分類することができます。

図1

病理組織学的にみた肉芽腫の分類

- foreign body granuloma (異物型)
- suppurative granuloma (化膿型)
- sarcoidal granuloma (サルコイド型)
- tuberculoid granuloma (類結核型)
- palisaded granuloma (柵状)
- interstitial granuloma (間質型)

異物型肉芽腫は、免疫原性の低い不溶性異物に対する原始的な反応として生じます。異物とそれを貪食したマクロファージから構成されます。マクロファージは結合し合って異物型の巨細胞を形成します。リンパ球の浸潤は一般に少なく、免疫反応の弱い肉芽腫に分類されます。それに対し、類上皮細胞性肉芽腫が出現する化膿型、サルコイド型、類結核型の3つの肉芽腫は、免疫原性の高い異物（たとえば病原性を有する微生物など）や、宿主側の免疫力が強い場合に見られ、免疫反応の強い肉芽腫に分類されます。らい菌による感染症であるハンセン病は、宿主の免疫力の強さによりTT型、BT型、BB型、BL型、LL型と5つに分類されますが、宿主の免疫力が低いLL型やBL型では類上皮細胞性肉芽腫が形成されず、組織中に多量の菌が同定されるのに対し、宿主の免疫力が高いTT型やBT型では、類上皮細胞性肉芽腫が形成され、組織中の菌量も少なくなります。つまり、ハンセン病は、免疫反応の強さと類上皮細胞性肉芽腫が相関することを示す例の一つと考えられています。

化膿型肉芽腫の病理組織学的特徴は、中央部の好中球の浸潤とその周囲を取り囲む類上皮細胞性肉芽腫です。好中球は、マクロファージと同様に食細胞の一種であり、組織に侵入した微生物や異物を細胞内に取り込み、殺菌・消化する作用を持っています。この働きは自然免疫の作用のうちの一つなのですが、細菌、真菌感染症の際に特に中心となって働くため、これらの感染症の際には好中球とマクロファージが主体となる化膿型肉芽腫を生じます。化膿型肉芽腫に対して、類結核型・サルコイド型は好中球の浸潤が少なく、代わりにリンパ球が出現します。リンパ球は、獲得免疫において重要な役割を担う細胞であり、外来異物や病原性微生物に対して第2の防御機構として働きます。つまり、類結核型、サルコイド型肉芽腫は、自然免疫によって外来異物・病原性微生物が排除できない場合や、外来異物・病原性微生物に免疫原性があり抗原として認識されやすい場合に、獲得免疫が働くことによって生じる免疫反応と考えられます。今までの話を簡単にまとめますと、異物型巨細胞や好中球といった自然免疫に関わる細胞が主体となる異物型肉

図2 免疫学的に見た肉芽腫の分類

異物型肉芽腫
 生体内に侵入してきた不溶性異物に免疫原性が無い場合や、生体側に免疫力が無い場合に起こるマクロファージを主体とした防御反応。（自然免疫）

類上皮細胞性肉芽腫
（化膿型・サルコイド型・類結核型）
 生体内に侵入してきた不溶性異物に免疫原性があり、生体側に免疫力があある場合に起こる肉芽腫性過敏反応。リンパ球の浸潤を伴う。（獲得免疫）

弱
免疫反応
強

* 分類が困難なもの：柵状肉芽腫・間質型肉芽腫

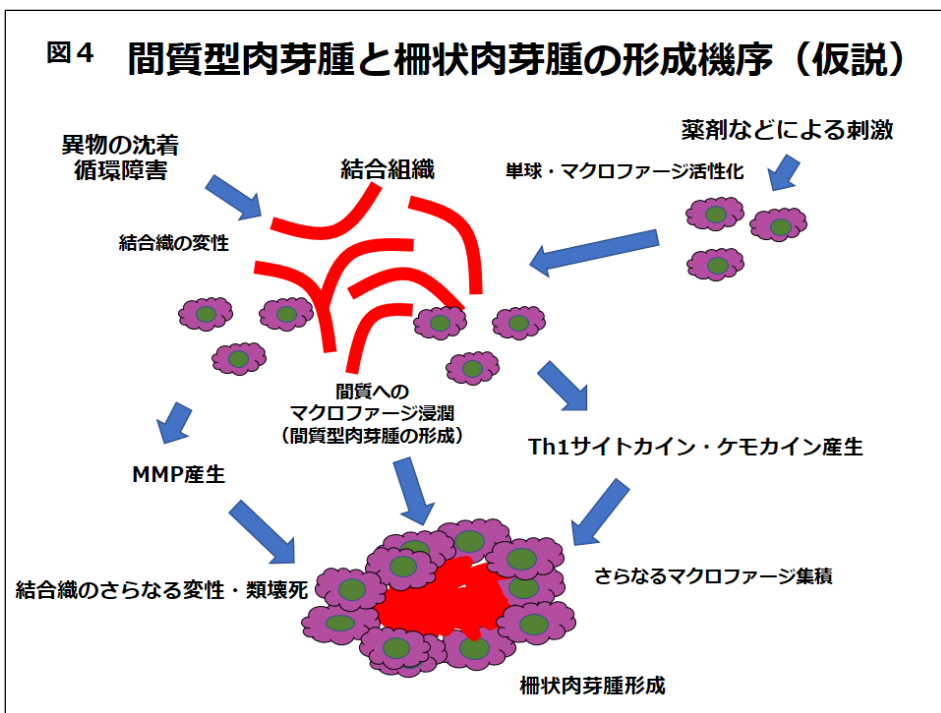
図3 化膿型・類結核型・サルコイド型の相違点

	化膿型	類結核型	サルコイド型
病理像			
特徴	中央に好中球浸潤	・まわりに緻密なリンパ球や形質細胞の浸潤 ・中央に壊死を伴う	・リンパ球浸潤の乏しい類上皮細胞性肉芽腫 (naked granuloma)
代表的な疾患	・細菌・真菌性肉芽腫 ・ruptured atheroma など	・結核 ・非結核性抗酸菌症 ・LMDf、酒さ	・サルコイドーシス ・肉芽腫性口唇炎 （・Hansen病）
異物や菌体の存在	証明できることが多い	様々	証明できないことが多い（あっても少量）
免疫の形態	自然免疫 > 獲得免疫	自然免疫 < 獲得免疫	自然免疫 < 獲得免疫

芽腫と化膿型肉芽腫は、外来異物や細菌・真菌感染症で多くみられるのに対し、類上皮細胞やリンパ球といった獲得免疫に関わる細胞が主体となる類結核型、サルコイド型肉芽腫は、感染症の中でも細胞内寄生菌など自然免疫では処理できない病原性や抗原性の高い物質に対する免疫反応としてみられるということになります。

柵状肉芽腫と間質型肉芽腫

免疫学的背景がはっきりしている異物型、化膿型、サルコイド型、類結核型の4つの肉芽腫に対して、柵状肉芽腫、間質型肉芽腫は、その機序がまだはっきりしていない肉芽腫です。柵状肉芽腫は、類壊死と呼ばれる変性した線維とそれを取り囲む組織球によって形成されます。柵状肉芽腫は今から述べる2つの形成機序が推測されています。一つ目は、何らかの障害、例えば循環障害や異物の沈着などにより、組織の変性が先に起こり、その変性組織に対する反応として周囲に組織球の浸潤が出現するという機序で、もう一つは組織球が何らかの刺激、例えば薬物などにより活性化し、結合織中に浸潤することでまず間質型肉芽腫を形成します。そしてその後に組織の変性を引き起こし、柵状肉芽腫を形成するという機序です。痛風結節やリウマチ結節は、結合織への尿酸やフィブリンの沈着がまず起こり、その後に組織球が肉芽腫を形成するため、組織の変性が先に起こる機序が想定されます。それに対して環状肉芽腫は、薬剤によって生じることが知られていること、また間質型の亜型が存在することより、組織球の浸潤・活性化が先に起こる機序が想定されます。環状肉芽腫における組織球がTh1型サイトカインやマトリックスメタロプロテアーゼを産生しているという報告もあり、結合織の変性が浸潤マクロファージにより生じることが示唆されています。



肉芽腫と macrophage polarization

近年、マクロファージにもリンパ球と同様に様々なサブタイプがあることがわかってきました。大きく分けると、M1、M2 という二つのサブタイプがあります。M1 は、主に

免疫学的に活性化したマクロファージで、炎症作用、抗菌作用を有するのに対し、M2 は、免疫に対しては抑制的に働き、創傷治癒や組織修復など tissue remodeling に働くことが知られています。

これらマクロファージの phenotype についての研究は、感染症や腫瘍免疫、創傷治癒の分野で進んでおりますが、肉芽腫性疾患の分野ではまだそれほど研究がなされておられません。感染性肉芽腫の実験モデルを用いた実験系では、結核菌を用いて試験管内で肉芽腫を再現し、初期に M1 の phenotype を示したマクロファージが徐々に M2 へと変化していくことが判明しています。つまり、M1 マクロファージは肉芽腫の形成に促進的に関与し、M2 マクロファージは肉芽腫形成に抑制的に働くことが示唆されました。これは、おそらく非感染性肉芽腫においても同様のこと、つまり肉芽腫形成の初期には M1 マクロファージが、治癒過程に入り肉芽腫が消退する頃には M2 マクロファージが優位となると考えられております。しかしながら、感染性肉芽腫と異なり非感染性肉芽腫は確立された実験モデルが非常に少ないため、証明することができておりません。

図5 マクロファージのphenotypeと肉芽腫性疾患との関係（仮説）

マクロファージの phenotype	M1			M2	
サイトカイン	IL-2, IFN- γ , TNF- α			IL-4, IL-10, IL-13	
免疫応答	Th-1 (細胞性免疫)			Th-2 (液性免疫)	
マクロファージの主な機能	抗菌作用			組織修復	
ハンセン病の型	TT	BT	BB	BL	LL
肉芽腫の型	類上皮細胞肉芽腫 早期の柵状肉芽腫			異物型肉芽腫 晩期の柵状肉芽腫	
感染性肉芽腫	早期			晩期	
非感染性肉芽腫	早期の環状肉芽腫、サルコイドーシス			晩期の環状肉芽腫、サルコイドーシス リポイド類壊死症	

今後の課題

今後、肉芽腫性疾患の病態を解明するためには、まず研究の基礎となる実験モデルの確立が不可欠です。現在のところ、サルコイドーシスについてはアクネ菌を用いてマウスの肺に肉芽腫性炎症を生じさせる動物モデルが用いられております。しかし、皮膚における肉芽腫性疾患、例えば環状肉芽腫やリポイド類壊死、酒さなどを再現した実験モデルは確立されておられません。これら肉芽腫性皮膚疾患の実験モデルの確立が、今後の最も重要な課題です。我々の研究グループも、現在、これらの肉芽腫性疾患における動物モデルの確立に取り組んでいるところです。そして病態の解明、さらには新しい治療法の開発へとつなげることができればと考えています。