

臓器性シュワルツマン反応の提唱について

——劇症肝炎の病態を中心に——

入江 宏

帝京短期大学 ライフケア学科

【抄録】

劇症肝炎、劇症心筋炎、劇症肺炎、急性腎皮質壊死など極めて急速な経過をとり死亡する疾患があり、その経過は通常の免疫では考えにくく、なにか特別な病態であることが想定されている。従来の考え方では劇症肝炎であれば強毒ウイルス感染か、抗体の過剰反応である Arthus 反応によるものか、T リンパ球の過剰反応や抗原抗体反応のアナフィラキシー反応等のいろいろな意見があるが、十分な回答は得られなかった。森らは人の劇症肝炎の一部にフィブリン血栓を観察し、血栓形成による虚血のための壊死に原因をもとめ、特に、臓器性、言い換えれば肝臓に主座をおく広汎な肝細胞死を肝臓という臓器特異的な Shwartzman 反応による可能性、すなわち、臓器性の Shwartzman 反応と考えた。しかしながら、人の例でも実験動物の例でも肝臓に血栓の観察される例は少なく、虚血のみで病態を考えるのは不十分であった。小笠原らが MRL/l マウスの系で広範性肝細胞壊死が FAS ligands の表出が肝細胞の広範なアポトーシスの原因となることを報告した。我々もシリカ (SiO₂) の前投与で細網内皮系 (単核貪食細胞系) (MPS) の機能を抑制したマウスに投与 24 時間後、通常肝炎をおこさないヘルペス・ウイルス 1 型を感染させると広範な肝細胞死が見られ、ネズミは 48 時間以内で全例死亡する。この広範な肝細胞死がアポトーシスであることを確かめた。シリカ投与による細網内皮系の機能の抑制に続くヘルペス・ウイルス感染により FAS ligand の出現が肝細胞に広範な細胞死を生じる。細網内皮系の抑制とウイルス接種の 2 段階の Shwartzman 反応に似た処置による広範性肝細胞死の出現であり、この系では事前のシリカゲル投与によるウイルス不活化能力の低下が細網内皮系の細胞であるマクロファージや血管内皮などによる感染防御のためと思われる FAS ligands の出現によりサイトカイン・ストーム様の反応が生じ肝細胞に広汎なアポトーシスを生じたものと考えられる。この実験系で TNF- α 抗体や血管内皮由来の iNOS の抑制に働く L-NMMA の感染直前または感染とほぼ同時の投与によりマウスに生存例が少数ながら見られることはサイトカイン・ストームの放出を抑えた結果と考えられる。この系では肝臓内に血栓形成は見られないが、線溶・凝固系とアポトーシスとの関係については今後の課題として残されている。以上から、森らの提唱する臓器性の Shwartzman 反応は臓器内の免疫細胞特に自然免疫の主体である細網内皮系 (単核貪食細胞系) 系の関係した異常な反応で起こるアレルギーの 1 型のアナフィラキシーに似た病型の可能性を考える必要がある。

【キーワード】 臓器性シュワルツマン現象 劇症肝炎, 細網内皮系, apoptosis, FAS-FAS ligands

I. Shwartzman (シュワルツマン) 反応 (現象) とはなにか

森亘先生が主力を置いて研究された Shwartzman 反応とはどのようなものかについて簡単に触れると 1928 年に Gregory Shwartzman がチフス菌の培養濾液をウサギの皮内に注射し、24 時間後に再び同液を今度は耳静脈内から接種すると注射後 4-5 時間に皮内注射部位の皮膚が

出血壊死を生じる現象である。その後、Apitz が実験的に致死量以下のコレラ菌の培養濾液をウサギに静脈注射しておき、その 24 時間後に大腸菌もしくはプロテウス菌の培養濾液を静注すると実験動物はショックに陥って死亡する現象を報告し、この反応は同じ機序により生じる可能性のあることから第 1 回目の注射が皮膚局所である場合を局所性の Shwartzman 現象、血管内投与であるのを全身性の Shwartzman 反応と命名した^{1,2)}。

動物の全身性の Shwartzman 反応では腎皮質壊死が死因であることが多いことが解剖で判明した。

局所性 Shwartzman 反応も全身性 Shwartzman 反応もその臓器における病理所見は臓器内に微小血栓の形成が見られ、その為の虚血により壊死を生じるものと考えられヘパリンや抗凝固剤の投与がこの病変をある程度抑制する例のあることから血栓形成による組織の乏血が原因であると考えた。Shwartzman 反応では1回目のエンドトキシンの投与等の処置を準備、2回目に病変を起こすエンドトキシンの投与の処置を惹起という2回の操作を必要とするが、自然界の動物等では1回の操作のみで Shwartzman 反応の2回目の現象と同じような病変を生じることがあり、この場合、1回目の Shwartzman 反応の準備状態が既に存在し、惹起のみで臓器に広範または致命的な病変を生じるものと考え、こうした状態は Shwartzman 準備状態がすでにあつたものとしている。人での妊娠や担癌状態、また腫瘍摘出等のための肝臓切除後の状態の一部等がこのような準備状態にあることが報告されている³⁾。こうした状態では惹起因子の関与のみで全身的且つ重篤なまた致命的な病態を生じるものと考えられている。

II. 人の疾患で全身性の Shwartzman 反応の関与が考えられている疾患にはどのような疾患があるか

従来 Shwartzman 反応が関係すると考えられる人の代表的な病変は早くから産婦人科領域で知られていた播種性血管内凝固症候群 (DIC) とされる病態があり、DIC は妊娠に関係した疾患で比較的高頻度で見られ、中でも胎盤早期剥離に関係するものが多く、その死亡例では死因は主に腎不全で、病理組織学的には両側腎皮質壊死等が見られることが知られている⁴⁾。

その後の研究で DIC とされる疾患は妊娠に限らず、癌患者、白血病患者、敗血症患者等様々な疾患で見られることが示された。Mackey は妊娠中毒、子癇、胎盤早期剥離、両側腎皮質壊死、下垂体壊死などそれまでは個別に考えられていた疾患が全身の臓器、腎臓、肝臓、肺等の諸臓器に微小血栓を生じ臓器を直接障害するとともに線溶能の亢進があり、出血が生じる共通の所見から同一の病態であると推測し、Waterhouse-

Friderichsen syndrome の肺や急性腎皮質壊死、偽膜性腸炎等も考慮に含め、全身性の Shwartzman 反応と類似性のあることを指摘した⁴⁾。しかしながら、人以外の動物での Shwartzman 反応が壊死が主体であるのに対して DIC では出血が目立ち、二次線溶能の亢進が加わり、出血傾向の症状が目立つことから、一般には両者には差が見られる。

森らの研究グループでは人の疾患で極めて短い経過で肝臓全体が壊死となる予後の悪い疾患である劇症肝炎について肝臓という臓器に限局した、言い換えるならば肝臓を主座とした Shwartzman 反応を想定して実験を行った。

III. 人の劇症肝炎とはいかなる疾患か

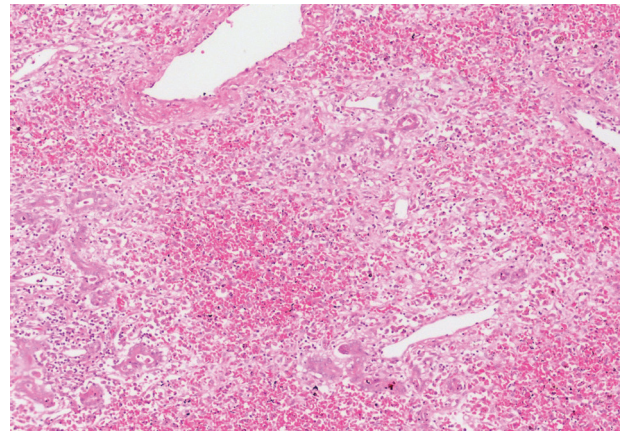


Figure 1. 人の劇症肝炎の病理組織所見
ほぼ小葉全体が壊死となり、出血を伴っている
(HE 染色 x200)

一般に人の劇症肝炎とされる疾患はそれ以前に肝機能異常の既往のない人で図1に見られるような急性で、且つ広範な肝細胞死を生じ脳症を併発して短期間で多くの例で死の転帰をとる極めて予後の悪い疾患をさすが、慢性の肝障害のある患者で急性に増悪し、死の転帰をとる例も肝機能異常の既往のない例での劇症化と同じような機序が働いて生じる可能性が想定されることから、acute on chronicと言われ、最終的に広汎な肝細胞壊死が起こる機序は同じと考えられている⁵⁾。そうした人の劇症肝疾患は急激におこる肝内の循環障害を基礎に説明しようとする考え方が一般的で以前より種々の研究がされており、肝臓の壊死部に程度に差があるものの血栓が観察される例が多く見られることが報告されていた。肝臓実質内の血管内の血栓形成に

よる肝臓の組織への酸素欠乏のための壊死か、壊死部に2次的に血栓が生じたものかは不明である。すなわち血栓形成が広範な壊死の一義的な原因か二次的に生じるものかは現在も明らかとなっていない。

IV. 臓器性の Shwartzman 反応の提唱

森らは劇症肝炎は皮膚に局限する壊死を生じる局所性の Shwartzman 反応と似た肝臓という臓器に局限した Shwartzman 反応である可能性を考え、実験的に兎の胆管内からエンドトキシンを注入し24時間後に耳静脈内からエンドトキシンを再度注入すると広範な肝細胞壊死が生じる例が見られることやエンドトキシンをB型肝炎ウイルスのHBs抗原に変えて胆管に注入し、24時間後に耳静脈から同じHBs抗原を静脈注射することでも肝臓に局限した広汎な壊死の見られる例があることに注目し、劇症肝炎の肝臓に局限した広範な肝細胞死に Shwartzman 反応が関与している可能性を指摘し、臓器性の Shwartzman 反応として提唱し、論文として発表した^{6,7)}。

この肝細胞の壊死は耳静脈から注入した2回目のエンドトキシンやHBs抗原により肝臓内の血管内皮の障害とフィブリンの析出による、血栓形成のための循環障害により肝細胞の壊死を生じたものと考えられた(図2, 矢印)



Figure 2.

図は Am. J. Pathol 1981 年の論文(引用文献 7)の論文内の図のコピーで臓器性 shwartzman 反応の提唱となった中の HBs 抗原の胆管からの注入による準備とその24時間後の HBs 抗原の静脈注射による惹起で生じた肝臓の広範性壊死部の門脈内の血栓(⇒)を示す。グ氏鞘周囲は一部肝細胞を残して小葉(図の下半分)は殆ど壊死となっている。

この場合1回目の胆管からのエンドトキシン

やHBs抗原の注入により肝臓内の生体の防御機構に参与し、異物を貪食する細胞群の総称で細網内皮系[(最近では Mononuclear phagocyte system:MPS)と呼ばれるマクロファージ(組織球)、単球など異物を貪食する能力を持つ細胞群とその機能による生体防御に関わる組織の総称]とされる機構を肝臓内では活性化、全身的には異物処理能力を抑制するものと当初から考えられた。

繰り返えすが森らが提唱する臓器性 Shwartzman 反応とは、従来の局所性の Shwartzman 反応が皮膚に局限した壊死を指しているのに対してこの考え方を臓器に拡張し、肝臓といった臓器に局限して起こる病態と考えたものである。人の疾患では腎皮質壊死や特発性肺出血等も含め臓器特異的、且つ、その臓器に局限した広範な壊死を起こす予後の悪い病変は同じ機序が働くものと想定し、全身的ではなく、特にその臓器に局限した変化と考えた。繰り返すと比較的短時間にその臓器に特異的且つ臓器のほぼ全体に壊死を主体とする病変を指し、臓器性の Shwartzman 現象としたものである。一方、1回目の準備とされる処置が血管系を経由する場合、惹起とされる2回目の血管系を経由する処置により臓器障害は全身に波及する病態となり多くが全身性の Shwartzman 反応を生じ、人では DIC(播腫性血管内凝固症候群)といった病態になるものと考えられている。

これは全身性エリテマトーデス(SLE)のような全身性の自己免疫疾患に似た LE 現象を含む自己免疫障害を示唆する所見がありながら、蝶形紅斑や腎症等の全身症状を欠く肝臓のみを障害する、いかえれば障害が肝臓に局限したルポイド(lupoid)肝炎とされ病態との関係に似ている。

臓器性 Shwartzman 現象の提唱により、劇症肝炎は説明がついたかに思われたが、その後この臓器性 Shwartzman 反応で説明の難しい点が追加実験をした研究や劇症肝炎の人体解剖例の研究から指摘された。

森らの実験では広範な肝臓の小葉中心性の壊死部の微小血管に血栓の形成が比較的高頻度が見られたとされるが、その後、他施設でのエンドトキシンを用いた同様の実験やガラクトサミン等の他の劇症肝炎の実験系では血栓を観察することは少なく、また、人の劇症肝炎の剖検例

や生検例でも血栓の形成があまり目立たないことが報告され肝細胞壊死の原因として血栓形成が必ずとも一義的なものかについては疑問視されるようになった。しかしながら、人の劇症肝炎や肝梗塞等の劇症肝疾患の病状では患者の治療にヘパリンなどを使用する例が多いことも血栓形成が目立たないことに影響すると考えられたが^{8,9)}、血栓形成が主たる原因と考える臓器に特異的な Shwartzman 反応のみで、劇症肝炎の病態を完全に解明するには必ずしも十分ではないことが指摘され、その後も広範性肝細胞死の壊死の成因の研究が続けられた。

V. 広範な肝細胞死とアポトーシスの関与、また、肝臓内のサイトカイン・ストーム様の反応について

1993年に小笠原らは MRL/l マウスの実験系で FAS, FAS ligand の関与が広範な肝細胞死を生じる例のあることをことを指摘し、劇症肝炎の肝細胞死は FAS ligand の出現が広範なアポトーシスと関係することが明らかになった¹⁰⁾。この実験結果は人の劇症肝炎に見られる広範な肝細胞死も FAS ligand を介した広範なアポトーシスである可能性を示唆したものである。

私は当時、マウスの実験系でヘルペス・ウイルスの感染実験を行っていたが、マクロファ-

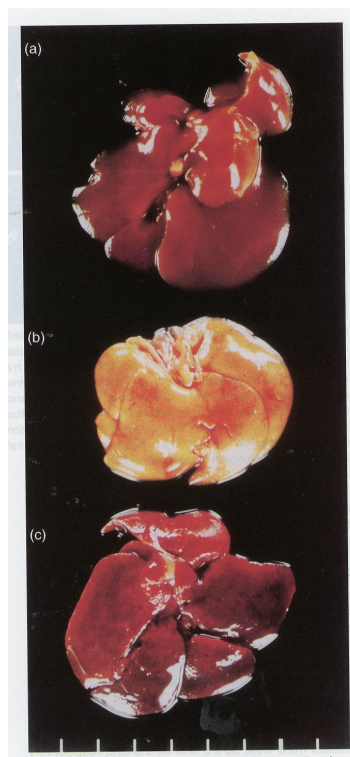


Figure 3. マウスにシリカ 2mg/0.2ml/mouse ip (腹腔内注入) 後 24 時間後に単純ヘルペスウイルス - 1 型 (Miyama 株 +GC) 1×10^6 pfu/0.2ml/mouse をマウス腹腔内感染後に見られる肝臓の肉眼的変化

- (a) 対照として示す非感染のコントロールマウスの肝臓、
 (b) シリカ ip24 時間後死亡例の肝臓、所謂、黄色肝萎縮とされる肉眼所見、
 (c) 48 時間後の出血性壊死の見られた肝臓 (いわゆる赤色肝萎縮と云われる肉眼所見)

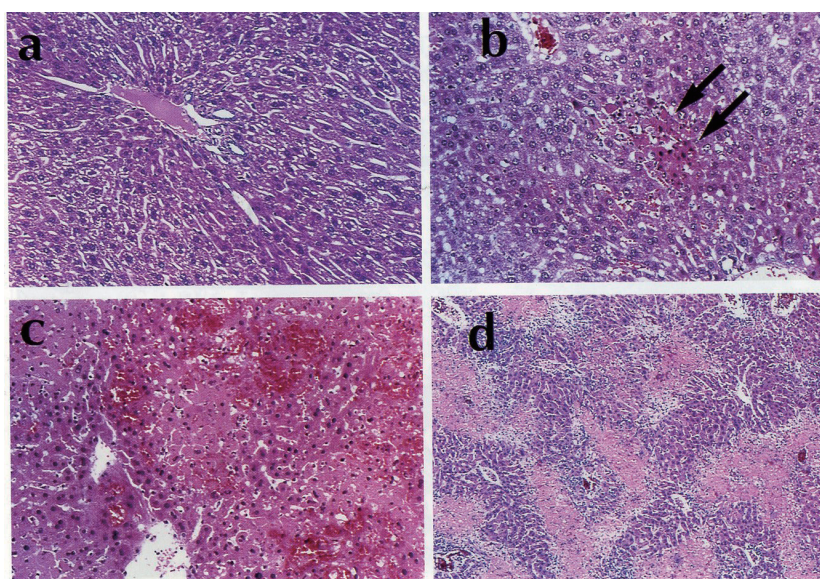


Figure 4. シリカ 2mg/0.2ml/mouse ip 注入後 24 時間後に単純ヘルペスウイルス -1 型 (Miyama 株) 1×10^6 pfu/0.2ml/mouse を腹腔内接種 (ip) 後の組織変化、

- a. 未処置、未感染マウスの肝組織、HE 染色 (x100)、 b. 感染後 12 時間後の肝臓の巣状壊死 (矢印) (HE 染色 x100)。
 c. 感染後 24 時間後帯状壊死を認める。HE 染色 (x100) d. 48 時間後の広範な壊死が見られる (HE 染色 x100)。

ジの機能の抑制の目的で感染させる 1 日前にシリカゲルを投与して、24 時間後、採血し溶血後、色素注入による方法で、比色計 (660nm) で色素の 50% 程度の血中色素の減衰を見た状態、言い換えれば、細網内皮系 (MPS) の異物処理の能力がほぼ半減したマウスに通常では肝炎を起こさないヘルペスウイルス 1 型 (HSV1) (深山株 +GC) の 5×10^5 pfu/0.2ml を腹腔内または静脈内に接種すると接種後 12 時間以降、肝臓は肉眼的に図 3 に見られる如く、所謂、12 時間では黄色肝萎縮 [図 3(b)], 24 時間以降は赤色肝萎縮 [図 3(c)] とされるような病変が生じ、48 時間までにマウスは全例死亡することが判明した。シリカの投与が Shwartzman 反応の準備、ヘルペス・ウイルス接種が惹起に相当すると考えられる。組織学的に見た肝臓の変化は主に小葉中心性の広範性肝細胞死で、人に見られる広範性肝細胞死 (劇症肝炎) と似た病変が観察される (図 4c, 4d) ことを発見した。

肝以外の臓器に目立った変化はない¹¹⁾。この臓器性 Shwartzman 反応に似た広範な肝細胞死と考えられる。そこでサイトカイン等の primers を用意し、肝細胞死の生じる過程での各因子の動向を調べた。この実験で見られる細胞死は DNA の fragmentation (Ladder の出現) からわかるようにアポトーシスであることが確認された (図 5a)。

そこで、この広範な肝細胞死に関係するであろうと思われる、肝臓内の E-selectin, iNOS,

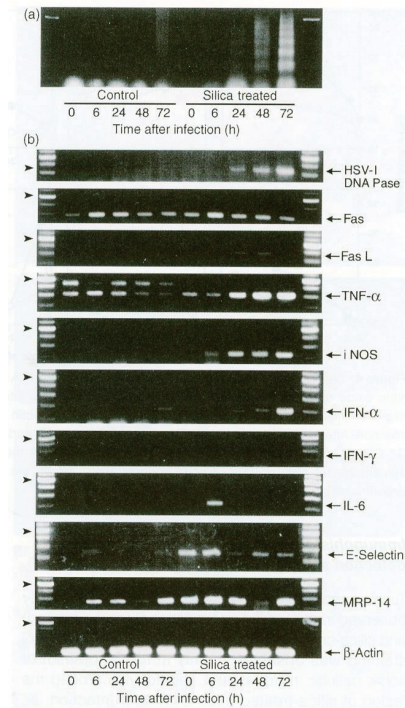


Figure 5.

- a) マウスにシリカ 2mg/0.2ml/mouse ip 注入後 24 時間後に単純ヘルペスウイルス-1 型 (Miyama 株 +GC) 1×10^6 pfu/0.2ml/mouse をマウス腹腔内に接種 (ip) (感染後) に見られる後 6, 24, 48, 72 時間の経過から見た増殖に伴う apoptosis (Ladder) の出現を示す。
- b) マウスにシリカ 2mg/0.2ml/mouse ip 注入後 24 時間後に単純ヘルペスウイルス-1 型 (Miyama 株 +GC) 1×10^6 pfu/0.2ml/mouse をマウス腹腔内感染後に見られる後、時間経過から見たマウスの肝臓内のウイルス増殖に伴う RT-PCR によるサイトカイン等のメッセージの経過を示す。

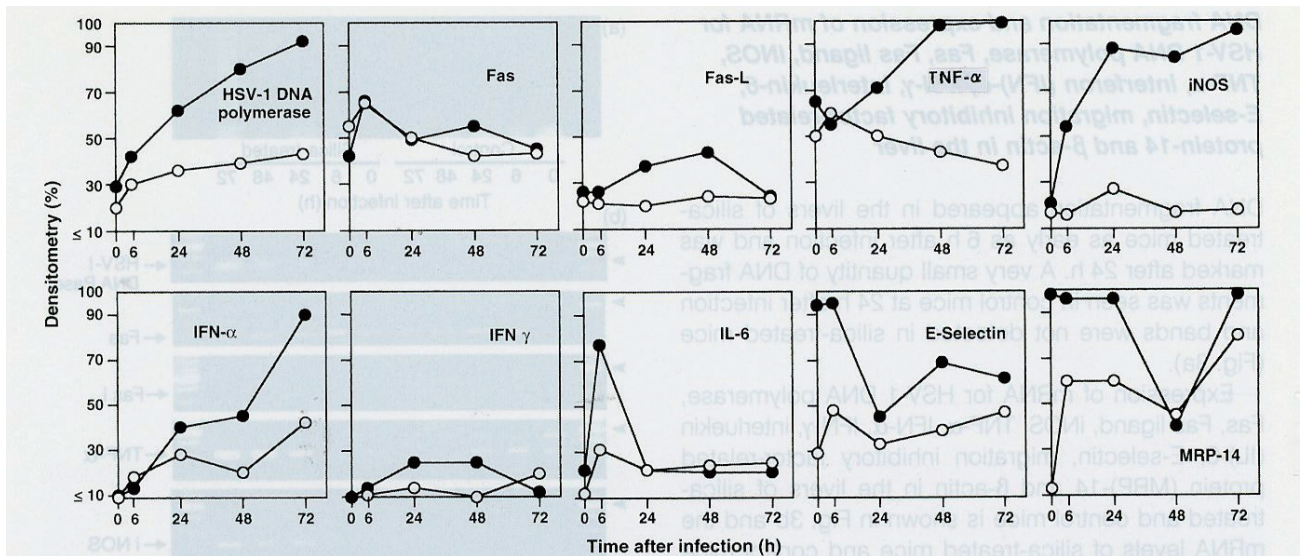


Figure 6. 5b の各 band の Densitometer による濃度解析によるウイルスの増殖 (HSV-1 DNA Pase) (上段の左上) とサイトカイン等の RNA の経時的変化

- : シリカ 2mg/0.2ml/mouse ip 注入後 HSV-1 ip (1×10^6 pfu/0.2ml/mouse) 感染したマウス
○—○ : シリカ non-treated mice, に HSV-1 ip (1×10^6 pfu/0.2ml/mouse) 感染させたマウス

MRP-14, TNF や IFN γ , IL6 等のサイトカイン等の主にマクロファージ等の細網内皮系の機能を示すと思われる因子について実験経過中の動向を調べた。その電気泳動の結果は図 5b に示す。この電気泳動の結果を Densitometer による濃度解析をしてその増減をグラフで示したものが図 6 である。

図 5b と図 6 の結果からマウスの肝臓では FAS 抗原は肝細胞にほぼ常時発現しており、通常発現していない FAS ligand がシリカを接種されたマウスではウイルス接種後 24 時間以降 48 時間程度まで発現し、この時期に肝細胞は massive な apoptosis を生じ、これとほぼ一致してマウスは死亡することが明らかとなった。このシリカ処置後のヘルペスウイルス感染系で見られる広汎な肝細胞死は FAS, FAS Ligand の関与する apoptosis であることが証明された¹²⁾。

感染後の FAS ligand の発現がどの細胞に由来するかは現在のところ不明であるが、血管内皮, NK 細胞やマクロファージが関係する可能性がある MRP-14, E-selectin 等の因子がシリカ投与によりヘルペス・ウイルス感染前, すなわち, 0 時で見られることや (図 6, 7), こうしたマクロファージを抑制する anti-TNF- α の投与や iNOS の inhibitor である L-NMMA の投与によりマウスに少数ながら生存例の見られたことは生存例では FAS の発現が抑えられ、ヘルペス・ウイルス感染によるサイトカイン, ストーム様の反応の結果と思われる広範性肝細胞死 (肝細胞のアポトーシス) が抑えられたものと考えられる (図 8)。

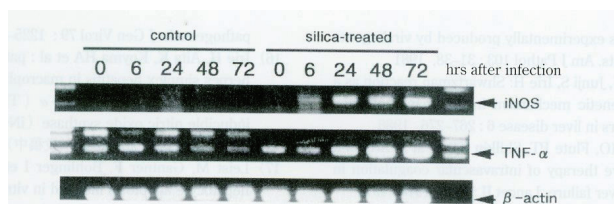


Figure 7. 未処置 (control) マウスとシリカ 2mg/0.2ml/mouse ip 注入後, HSV-1 (1×10^6 pfu/0.2ml/mouse) 接種後のマウス肝臓内の iNOS と TNF- α RNA の経時的発現 iNOS と TNF- α RNA の経時的变化

また、全身性 Shwartzman 現象で見られる腎皮質壊死も FAS/FAS リガンド系の関与したアポトーシスによる細胞死の可能性が示唆されてお

り¹⁴⁾, Shwartzman 反応で見られる細胞死の血栓形成は 2 次的で、アポトーシスによる可能性が高いことが考えられたが、動物では壊死が人では出血が病変の主体となり肝病変には多少の差があり、今後、線溶・凝固系と細網内皮系との関係は課題として残っている。

以上の実験結果からこの臓器性 Shwartzman 反応と考えられる実験を含め事前のエンドトキシンやシリカの投与による、細網内皮系のマクロファージの機能や白血球等の機能が活性化した状態に、さらなる因子、ヘルペスウイルス 1 型やエンドトキシン等の惹起因子を接種すると臓器内でサイトカイン・ストームともいべき主に獲得免疫の担当細胞による広汎なサイトカインの活性化がおり、肝細胞に広範な肝細胞死を生じるものと考えられる。従って、ウイルス接種前や直後にマクロファージや単球が産生するとされる TNF α (腫瘍壊死因子-) を抑制する TNF- α 抗体や血管内皮細胞の産生する iNOS の阻害剤である L-NMMA (N^G -monomethyl-L-arginine) の投与などの処置によりマウスに生存例が見られ、多少とも治療として有効なことが判明した。(図 8)

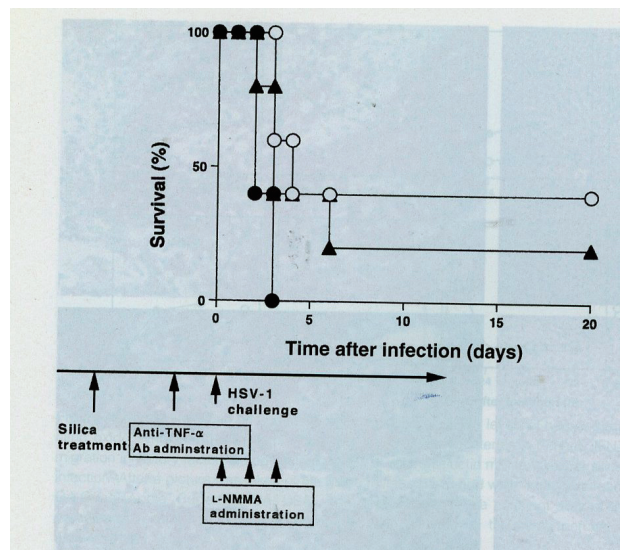


Figure 8. シリカ注入 24 時間後, HSV-1 接種 (1×10^6 pfu/0.2ml/mouse)シリカの投与が Shwartzman 反応の準備、ヘルペス・ウイルス接種が惹起と考えられる。

- : シリカ 2mg/0.2ml/mouse ip 注入後 HSV-1ip 感染マウス,
- : シリカ 2mg/0.2ml/mouse ip 注入後 HSV-1ip 感染マウスに L-NMMA を ip 摂取した群,
- ▲—▲: シリカ 2mg/0.2ml/mouse ip 注入後 HSV-1ip 感染マウスに anti-TNF α 処置をした群

従来からの同じような実験系であるガラクトサトミンとエンドトキシンとの組合せによる広範な肝細胞死や Con A をマウスに投与することによる広範な肝細胞死に関してもおそらく同じような機序で広範な肝細胞死が生じる可能性があると思われる。血栓についてはシリカとヘルペスウイルス 1 型による広範性肝細胞死の実験系では目立たなかったが、動物での Shwartzman 反応が血栓形成による虚血による細胞死が目立つのに比べ、人の Shwartzman 反応ではあまり血栓形成が目立たないこと等差があり、これについては劇症肝炎実験系のいくつかには肝臓内の Kupffer 細胞の活性化から肝臓内の肝細胞特にミトコンドリアに対する影響から血液・凝固系に影響を与え血栓を生じる可能性のあることや微小循環障害により生じる肝細胞死を早め再生に有利にするために再生力の強い肝臓等では再生を目的としてすみやかにアポトーシスが生じる可能性等が想定されている。血液、凝固系とアポトーシスとの関係は十分には解明されておらず、このため虚血による肝細胞の死と肝細胞のアポトーシスの両方が劇症肝炎において見られるとする報告もある¹⁵⁾。これについては今後の研究が必要となろう。

VI. Shwartzman 反応はアレルギーの一型か。

従来から免疫が関与する疾患をクームスが 4 型に分け、最近では 2 型の亜型とも考えられるバセドウ病がホルモンを産生することから 5 型

として別に成書に記載されている。森亘先生は私が先生の研究の手伝いを始めた初期から、いつも Shwartzman 反応についてその現象が前処置（準備）と 2 回目の処置（惹起）とされる病変の出現や動物の死にいたるまでの期間が極めて短い経過であることに注目し、この病態について「通常の免疫が働くと考えるには経過が早すぎるよ。」とっておられたことが思いだされる。また、以前から、Shwartzman 反応では準備とされる処置後に好中球やマクロファージの肝臓の組織への早期浸潤等が注目されていたものの^{16,17)}、また、細網内皮系（mononuclear phagocyte system）（MPS）所謂、自然免疫系の因子が関与する可能性はそれほどには取り上げられず、また、当時はサイトカイン等の研究のまだなさない頃であったこともあり、現象としてのみ報告されていた。細網内皮系とそれに関係するサイトカインやインターフェロン、iNOS 等が炎症に係わることが判明してきている現在の状況ではこの論文で紹介した臓器特異的な Shwartzmann 反応や全身性 Shwartzman 反応等は、細網内皮系（MPS）とそれに関与するサイトカイン等に係わる免疫反応の一種の病態であり、今後、細網内皮系の因子やサイトカイン等のこの炎症に係わる動向が明らかになるとサイトカ・インストームを生じるアレルギーの一型として、アナフィラキシーにも似た自然免疫系（MPS）の関与する炎症反応として取り扱われる可能性があり、森亘先生の考えられた臓器性 Shwartzman 反応の今日的な意義としてここに記載した次第である（表 1）。

Table 1. アレルギーの表

表 アレルギーの分類		
アレルギーの型	関与する因子	主な疾患
I型アレルギー	IgE 抗体、肥満細胞	アレルギー性鼻炎、アトピー性皮膚炎
II型アレルギー	抗体、補体	血液型不適合輸血、重症筋無力症
III型アレルギー	免疫複合体	糸球体腎炎、膠原病
IV型アレルギー	T リンパ球	接触性皮膚炎、ツベルクリン反応
V型アレルギー	抗体、補体	甲状腺機能亢進症
VI型アレルギー	細網内皮系（マクロファージなど）	臓器性シュワルツマン反応 劇症肝炎 etc 全身性シュワルツマン反応 DIC

おわりに 臓器性 Shwartzman（シュワルツマン）反応 の提唱者 森亘先生と私

私が森亘先生（元東京大学病理学講座教授、元東京大学学長）にお会いすることになったのは私が金沢大学医学部を卒業後6年間大学や一般病院で内科医として勤務したのち、以前から興味があったことと友人の吉村吾志夫先生（昭和大学藤が丘病院、腎臓内科元教授、現在、善仁会、横浜第一病院院長）のお父様で当時横浜市立医科大学の病理学の教授をしておられた吉村義之先生の紹介で森亘先生（東京大学、医学部・病理学教授）の大学院に入り、終了までの4年間とその後の助手として2年間を森亘先生の研究の一端をお手伝いしたことに始まります。

その後、私が関東中央病院、帝京大学に就職し、先生の研究を継続してきました。

その間、出身大学が金沢大学で、大学の薬理学講座に所属していたことと金沢大学が開発したOK432という抗癌剤が中外製薬で製品化され、ヒットしたこともあり、中外製薬の高田研究所に席（研究員と顧問）をおいて研究を続けてきました。

私の主たる研究は Shwartzman 反応と中外製薬との縁で私の生涯の研究対象となったウイルス学、中でもヘルペス・ウイルスに関する研究ですが、ヘルペスウイルスの研究で、森亘先生の提唱する臓器性の Shwartzman 現象の一つとされる劇症肝炎モデルに似た処置で広汎性の肝壊死がヘルペスウイルス1型のマウス感染のモデルで見られることから森亘先生の提唱された臓器性の Shwartzman 現象についてさらに実験した結果、この現象が細網内皮系（Mononuclear phagocyte system）の関与する免疫系の過剰な反応で、この現象がアレルギーの一形態とも考えられることから、森亘先生の希望でもあり「Shwartzman 現象の今日的意義」としてこの事実を書き残そうと思った次第です。

また、私達、森亘先生の門下生も殆どが高齢となり、森亘先生の考え方や先生の人柄についても私の知る一部を論文を書く機会を得て残したいと考えた次第です。

森亘先生は2012年に亡くなりましたが、森亘先生の人柄についていつも思い出すのは平成2005年に私達の帝京大学の解剖学講座が主催し

て解剖学会地方会が開催された時に、たまたま先生とお会いした際に学会で講演して頂けませんかとお願しましたところ快く引き受けて頂きました。

学会での講演の内容は最近の自然科学の向かう方向が、遺伝子等細かなことに集中し、大きな現象をとらえることを忘れる傾向のあることに対する警告とも言える約40分程度の講演をして頂きました。この講演の記録はCDに保存し（図9）、



Figure 9.

森亘先生の帝京大学での解剖学会地方会での講演をいれたCD

森亘先生の死後、森亘先生の御嬢様とまた森亘先生と関係の深い方達に差し上げました。その講演の終了後、先生が私の教室で休息された時に教室に残っていた5名の教室員が森亘先生に「色紙を書いて頂けませんか。」とお願いしました。森亘先生は「いいですよ。」「ここに名前を書いておいて下さい。」と言われて、メモを渡された時に私は忙しい森亘先生にそのような時間があるのかと思ひ私は驚きました。森亘先生は「出来ない約束はしない。」というのが基本の方でしたので驚いたわけです。その7年後に森亘先生は亡くなりました。護国寺の葬儀もすんで、一週間程度たつたのでしょうか、わたし宛に6枚の色紙が森亘先生のお嬢様から送られてきました。開封するとお嬢様からの手紙が入っており、それによると森亘先生は亡くなる約半年前、入院中でしたが、お嬢様に色紙を用意するようにいわれ、床上で依頼された解剖学講座

の職員の一人一人に名前つけて色紙を書かれ、亡くなったあと私に送るようにと言われたことが書いてありました。図 10 に掲げる七言絶句は講演後教室で休息された時、職員が書を希望した際に「入江君は色紙はいらないの」と申されましたので、「私は先生から仕事で手紙を頂いており、大事にしておりますので特にいりません。」とお答えしましたが、亡くなられた後、送られてきた色素の中に私当ての色紙があり（図 10）

七言絶句が書かれていました。

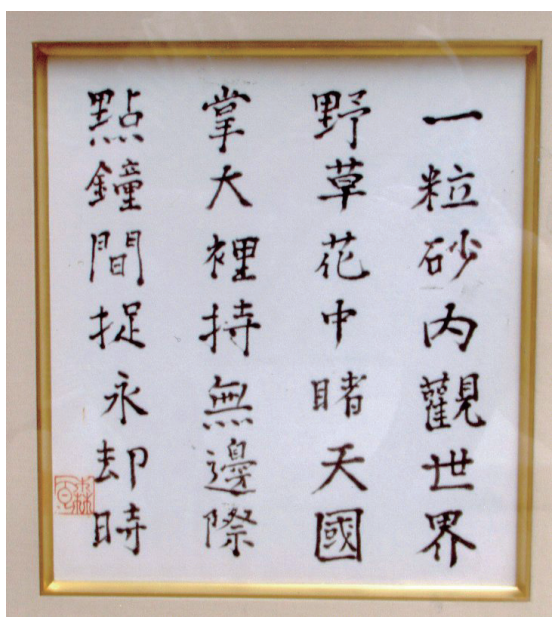


Figure 10.

森亘先生から頂いた色紙

病理を含む自然科学を志す人の心構えを書かれたものと思われます。私は感謝するとともに驚きました。色紙は依頼した方々にお渡ししましたが、皆、大変驚いておりました。森亘先生の性格が良く現われた件としてここに紹介する次第です。

[謝辞]

論文の作成投稿するにあたり、機会をあたえて下さった紀要の編集者の方々や帝京短期大学、柔道整復専攻の先生方に感謝します。

[文献]

- 1) Shwartzman G A. (1928) A new phenomenon of local skin reactivity B.typhosus culture infiltrate. Proc Soc Exp Biol Med 25:560
- 2) Apitz K. (1935) A study of the generalized,

Shwartzman phenomenon. J. Immunology 29:255-266.

- 3) Good RA, Thomas L (1952) Studies on the general- ized shwartzman reaction. II. The production of bilateral cortical necrosis of the kidneys by a single injection of bacterial toxin in rabbits previously treated with thorotrast or trypan blue. J Exp Med 96: 625-641.
- 4) Hadraway R M and Mckay D G (1963) The syndrome of disseminated intravascular coagulation. Rev Surg 20:279-329
- 5) 入江 宏, 浅野安信. (2018) 劇症肝炎. 肝炎の劇症化とはなにか。帝京短期大学, 紀要, 213-232.
- 6) Mori W, Shiga J, Ayako K. (1979) Extensive hepatic cell necrosis produced by the Shwartzman mechanism. Virchows Archiv A. 383: 179-189.
- 7) Mori W, Aoki N, Shiga J (1981) Acute hepatic necrosis experimentally produced by viral agents in rabbits. Am J Pathol 103: 131-38, 1981.
- 8) Mori W, Shiga J, Irie H. (1986) Shwartzman reaction as a pathogenic mechanism in fulminant hepatitis, Seminar in liver disease 6: 267-276.
- 9) Irie H and Mori W. (1986) Fatal hepatic necrosis after shock. Acta Pathol Jpn. 363-374,
- 10) Ogasawara, J. Watanabe-Fukunaga R, Adachi R et al. (1993) Lethal effect of the anti-FAS antibody in mice. Nature 364: 806-809.
- 11) Irie H, Koyama H, Fukuda A et al. (1998) Herpes simplex virus hepatitis in macrophage-depleted mice: the role of massive, apoptotic cell death in pathogenesis, J Gen Viol. 79: 1225-1
- 12) Irie H, Shiga J. (2005) Pathogenesis of herpes simplex hepatitis in macrophage-depleted mice: Possible involvement of tumor necrosis factor- α , and inducible nitric oxide synthase in massive apoptosis, Anatomical Science International 80:199-211.
- 13) 入江 宏, 志賀淳治. (2001) 劇症肝炎の病理と病態. 肝胆膵. 401-406.
- 14) Koide N, Narita K, Kato Y. et al (1999) Expression of FAS and FAS ligand on mouse renal tubular epithelial cells in the generalized, Shwartzman reaction and its relationship to apoptosis. Infection and Immunity, 67: 412-418.

- 15) 藤原研司, 持田 智. (1999) 劇症肝炎. 病態解明 日本内科学会雑誌 4:64-70.
- 16) MaKay D G, Margaretten W, Phillips L L (1967) The role of the leukocyte in generalized, Shwartzman reaction, 511-515.
- 17) Sleyster E C, and KD.L Knook. (1982) Relation between localization and function of rat liver Kupffer cells. Laboratory Investigation 47: 484-490.

Organ-specific Shwartzman reaction

—Focusing on investigation of the pathogenesis of fulminant hepatitis—

Hiroshi IRIE

Department of life Care , Teikyo Junior College.

【abstract】

There are diseases such as fulminant hepatitis, fulminant myocarditis, fulminant hemorrhagic pneumonia, and acute renal cortical necrosis that progress extremely rapidly and can lead to death, and these progressions of natural history are unlikely to be explained by normal immunity, so it is assumed that they are some kind of special pathogenesis. According to conventional thinking, fulminant hepatitis is caused by a highly virulent viral infection, an Arthus reaction (an excessive antibody response), an excessive T lymphocyte response, or an anaphylactic reaction (an antigen-antibody response), and there are various opinions, but no satisfactory answer has been obtained.

Mori et al. observed fibrin thrombi in some cases of fulminant hepatitis in humans and thought to determine the cause of ischemia due to thrombus formation, and considered the possibility of a Shwartzman reaction, particularly an organ-related Shwartzman reaction due to ischemia primarily in the liver. However, there were few cases of thrombus formation observed in either humans or experimental animals, and it was insufficient to consider the pathology solely in terms of ischemia by thrombus.

Ogasawara et al reported that the expression of FAS ligand is associated with widespread hepatocyte death in a system using MRL/l mice. We also administered silica (SiO₂) to mice, in other words we suppressed the function of the reticuloendothelial system (mononuclear phagocyte system) (MPS). 24 hours later, we infected these mice with herpesvirus type 1, which does not normally cause hepatitis, and found widespread hepatocyte death, with all mice dying within 48 hours. This is a phenomenon similar to the Shwartzman reaction, this widespread hepatocyte death was confirmed to be apoptosis., in which FAS ligand appears and widespread hepatocyte cell death occurs due to herpes virus infection following the suppression of reticuloendothelial function by silica gel administration. In this system, prior administration of silica gel and subsequent viral infection causes a cytokine storm-like reaction by reticuloendothelial cells such as macrophages, vascular endothelium, and NK cells to defend against infection, and the appearance of FAS ligands is thought to cause apoptosis in hepatocytes. In this system, when TNF- α antibodies or L-NMMA, which have the effect of suppressing iNOS, were administered before or at approximately the same time as infection, a small number of mice were observed to survive, which is thought to be the result of suppressing the release of cytokine storm. Although no thrombus formation in the liver was observed in this system, the relationship between the fibrinolytic and coagulation systems, as well as the reticuloendothelial system and apoptosis, remains a topic for future research.

Based on the above, the organ-specific Shwartzman reaction proposed by Mori et al. may be a type of allergic reaction caused by an abnormal reaction of immune cells within the organ, Similar to anaphylaxis, particularly the reticuloendothelial system (mononuclear phagocyte system).

【Key words】 organ specific Shwartzman reaction, fulminant hepatitis, reticuloendothelial system,apoptosis, FAS-FAS ligands