

～退行性変化・代謝障害～

退行性変化

～細胞 Level の基本的な病変～

それぞれの障害作用により，細胞機能が低下，停止し，細胞死にいたるまでの変化を呼ぶ．その究極の死を**壊死**（necrosis）という．

細胞の正常構造および機能

細胞を構成する基本的な構成成分を原形質といい，細胞膜，細胞質，核からなる．

細胞膜は，主に細胞内環境の保持（生体高分子の保持）が主な機能であり，特にブドウ糖の出入り，Ca イオンの出入り，Na イオン，K イオンの細胞内外での調節を行うことにより，膜に発生する電位差の調節に大きな影響を及ぼす．細胞内で合成される ATP エネルギーを用いて，Na/K ATP pomp, H/K ATP pomp などにより強制的に濃度差が作られる．ブドウ糖の輸送には sGLUT1 が，Ca の輸送には Ca-pomp が用いられる．ATP エネルギーを用いなくても輸送できるものとしては，塩化物イオンが出入りするチャンネル（小さな入り口）方法やアミノ酸の輸送などである．

さらに，細胞外情報のキャッチ（レセプターなどの蛋白：ホルモン，サイトカイン，神経伝達物質など）なども行う．

細胞質では，ブドウ糖などの栄養分を解糖系により代謝し，クエン酸回路に組み込む．ミトコンドリアという部位では酸素を用いた酸化的リン酸化により大量に ATP エネルギーの産生を行う．リソソームでは不要物処理（活性酸素を発生）を行う．ゴルジ装置，リボソーム，粗面小胞体で酵素やその他の機能蛋白質の合成を行う．

核には遺伝情報（DNA）を持つ．司令塔の役割をし，mRNA という遺伝子のコピーを合成し，細胞質内での蛋白合成の情報を与える．

低酸素状態になると

解糖系が亢進し，乳酸が増加するため細胞内 pH が低下する．さらには低酸素のために酸化的リン酸化の障害が生じる．具体的には ATP 産生が追いつかなくなり，ATP 依存性の機能が低下することで，ミトコンドリアの膨化，電解質，糖などの調節障害，浸透圧維持が不可能となる．

また，活性酸素の発生が起こり，細胞膜が障害される．Ca イオンが細胞内に流入し，細胞膜の破壊，細胞骨格の破壊がおこる．これにより，細胞構造の維持ができなくなる．さらに細胞内に水分貯留がおこり，細胞が膨張する．蛋白合成に必要なリボソームなどが解離し，蛋白合成ができなくなる．リソソーム内の消化酵素により細胞質内の内容がさらに破壊され，細胞が自己融解する．細胞質内の変性した蛋白質と細胞膜などの脂質が沈着（脂肪変性）が起こり，核は濃縮，破壊される．

神経や心筋細胞は ATP 産生の 2/3 以上が膜で用いられており，細胞膜障害をきたしやすい．

心筋は 6 時間で，脳は約 3 分以上で不可逆性変化に陥る．

低ビタミン，低栄養では，解糖系が正常に稼動しないために ATP エネルギー産生が減少するために神経症状などが生じる．

壊死の種類

大部分は**凝固壊死**であるが，特殊な壊死もある．**乾酪壊死**は**結核**，非定型抗酸菌による感染が関係している．その他には脂肪様の変化を伴った脂肪壊死，組織に融解変化を伴った融解壊死（軟化，融解（脳，myelin などはリン脂質のため凝固しにくい））などがある．四肢の循環障害などが伴った強い壊死を**壊疽**という．（乾性壊疽，湿性壊疽，ガス壊疽（細菌感染が関係））．

アポトーシス（Apoptosis）

生理的でプログラムされた細胞死をいう．細胞が濃縮し，隣接細胞が取り囲む．リソソーム融合し消化される．

萎縮（Atrophy）

いったんは正常大に発育するが，**実質細胞の容積減少，数的減少を伴うもの**．

はじめから発育不十分なものは低形成（hypoplasia），高度の低形成や形成されないことを無形成（asplasia）といい，発生していない無発生（agenesis）などとは区別される．

萎縮の原因

生理的萎縮（年齢による），栄養障害性，圧迫性，廃用，中毒性，放射線障害，神経，内分泌性

変性（Degeneration）

組織，細胞に異常物質の出現，生理的存在する物質の異常多量出現（沈着）する．代謝障害で生じた形態学的変化の呼び名である．明らかな退行性病変に限り，変性を使用する．水腫変性（hydropic degeneration），脂肪変性（Fatty degeneration），硝子変性（Hyaline degeneration），粘液変性（mucous degeneration），コロイド変性，グリコーゲン変性などがある．

物質代謝障害

蛋白質代謝障害

アミロイド - シス (Amyloidosis)

アミロイドといわれる蛋白の沈着症である。全身に沈着するものが全身性アミロイドーシスである。原発性全身性アミロイドーシスでは、AA **アミロイド**が沈着するタイプとAL **アミロイド**が沈着するタイプとがある。その一種に肝臓で産生され Serum amyloid - A 蛋白の沈着である AA アミロイドでは、全臓器の血管周囲性に沈着する。主には家族性地中海熱などの疾患で生じる。形質細胞による抗体由来 Light chain がびまん性に沈着する。

続発性全身性アミロイドーシスとは、基礎疾患に継続して生じる全身性アミロイドーシスで、慢性炎症、リウマチ性疾患、腫瘍に伴う変化などでAL **アミロイド**が沈着する。**多発性骨髄腫**など是有名である。

限局性アミロイドーシスとはアミロイドーシスが限局して生じるものをいう。甲状腺の髄様癌、膵臓 B 細胞に沈着するアミロイド、**アルツハイマー病**の神経細胞内にみられる**老人斑**、**透析によるアミロイドーシス**==手根間症候群 (B2-microglobin の沈着) などがある。

アミノ酸代謝障害

フェニルケトン尿症：フェニルアラニンの代謝障害。低フェニルアラニン食が治療。知能障害はない。

白皮症：メラニンの形成異常。神経伝達物質のドーパミン、ノルアドレナリンなどが形成できない。知能障害を伴う。

ポルフィリン症：ヘモグロビン合成過程の異常で、鉄が入る前の骨格形成の異常。

尿毒症：腎障害により排泄障害　尿毒症毒素　毛細血管透過性亢進、肺水腫など引き起こす。

核酸代謝障害

痛風 (Gout)：最終産物は尿酸で拇指基関節に沈着して、異物反応、好中球浸潤、滑膜 A 細胞が結晶を貪食する。IL-1 など急性炎症のサイトカイン分泌され、さらに好中球、リンパ球浸潤が起こりこの変化が繰り返される。

Lesch-Nyhan syndrome：ヒポキサンチン代謝酵素欠損により生じる。サルベージ経路 (再利用経路) の障害により生じる。新生児の自傷行為が生じる。

脂肪代謝障害

細胞膜の構成成分が脂質である。血中では脂質 + アポ蛋白と結合している状態で存在し、これをリポ蛋白という。**高脂血症**とは、血中にこれらが増加することを言う。詳しくは各論で述べる。

~ 脂肪が沈着する病態 ~

全身に脂肪組織が増加することを肥満症といい，限局性に脂肪組織が増加するものもある．その中で**脂肪肝**が有名である．これは肝臓の小葉中心性に増加する場合，低酸素や貧血，ショックが原因になることがある．肝臓の小葉周辺性に増加する場合，高脂肪食で肝臓の代謝が限界を超える場合沈着することがある．

糖代謝障害

糖原病：1-8 まで分類されている．低血糖，乳酸アシドーシスなど起こす．

糖尿病：1 型，2 型に分かれる．高血糖．

1 型：ウイルス感染後，インスリンの分泌細胞(**膵臓ランゲルハンス島細胞**)に対する抗体ができる．インスリンの分泌がない，**小児の糖尿病**．

2 型：インスリンの分泌が減少，インスリンの組織抵抗性などが原因．**成人の糖尿病**．遺伝．

内分泌・代謝機能

ホルモン

生体内の環境を一定に維持するために目的とする細胞，組織に刺激を与える物質である．

脳の視床下部 放出ホルモン

下垂体前葉 刺激ホルモン

各ホルモン分泌臓器(内分泌臓器) ホルモン

刺激ホルモン多くなると放出ホルモンは減少．各ホルモンが多くなると放出ホルモン，刺激ホルモンは減少．これを**ネガティブフィードバック**という．逆は**ポジティブフィードバック**である．

ホルモンの種類

成長ホルモン：成長に関係する．

甲状腺ホルモン：基礎代謝の亢進に関係する．

副腎皮質ホルモン：ストレスに対する反応に関係する．

副腎髄質ホルモン：ストレス他に対する反応に関係する．

女性ホルモン(エストロゲン，プロゲステロン，黄体ホルモン)：女性の性機能に関係する．

男性ホルモン(アンドロゲン)：男性性機能に関係する．

下垂体後葉ホルモン(バソプレッシン)：抗利尿ホルモンといわれる．

インスリン(血糖が下がる)，グルカゴン(血糖が上がる)，ソマトスタチン：膵臓のホルモン

副甲状腺ホルモン：これらのホルモンは視床下部，下垂体のコントロールからはずれている．

これらの具体的な機能に関しては病態をあわせて各論で詳しく学習する．