

## 結核性炎症の組織学的研究 特に初期の細胞反応について

金沢大学大学院医学研究科第一病理学講座(主任 渡辺四郎教授)

岩 川 常 雄

(昭和36年2月20日受付)

(本論文の要旨は昭和35年第49回日本病理学会総会において発表した)

結核性炎症の組織学的研究は古くから行われており、幾多の業績があるが、その多くは、類上皮細胞の研究に費やされている。元来結核性炎症が特殊性炎症として、他の一般の炎症と区別される理由は、結核性炎症が、多数の類上皮細胞で構成される肉芽を形成する特徴を具えているからである。それ故結核症の本態を究明する上において、当然この類上皮細胞の本態が追求されたのである。しかしこの問題に関して、多数の努力が払われたにも拘らず、この細胞の本態に関しては、諸説紛々としている。これら大別すると、組織細胞に由来する説と、血液細胞に由来を求むる説とに分けられる。前者には、Baumgarten<sup>9)</sup>、Weigert<sup>5)</sup>らが属し、固定組織細胞、例えば結合組織細胞、上皮細胞、網状組織細胞、血管内皮細胞等から由来するとしている。この他、組織細胞由来とする説の一部に、Marchand<sup>30)</sup>、Rössle<sup>40)</sup>らの主張する血管内皮細胞説もあるが、Aschoff、清野<sup>8)12)</sup>が生体染色によつて、細網内皮系説を確定して以来、類上皮細胞が生体染色陽性であることから、類上皮細胞は主として、組織球に由来するとする説が一世を風靡した。しかし氏らは、組織球の一部は血液に由来するものとして、単球と組織球とに区別をつけていなかったのである。これら組織細胞由来説に対して、Metchnikoff<sup>34)</sup>、Arnold<sup>7)</sup>、Maximow<sup>33)</sup>ら、古くから血液細胞由来説を信奉する学者があつたが、塩基性色素による超生体染色が、細胞学に取り入れられるようになると、Sabin<sup>4)</sup>らは、中性赤による超生体染色上、花冠形成は単球に特異であるとして、単球を組織球から分離し、類上皮細胞の源とした。天野ら<sup>5)</sup>もこの立場に立つて単球由来を説いた。しかしこれに対し赤崎<sup>1)2)3)4)</sup>らは、血液及び網内系の精細な研究の結果、類上皮細胞は、網内系の細胞に由来すると主張して、新しい網内系細胞由

来説を立てている。これらの類上皮細胞の本態究明に当つては、皆人が類上皮細胞形成期の前に出現する単核細胞に等しく注目しているが、しかしこれら単核細胞は殆んどが、好中球崩壊後に病巣に出現するものであつて、好中球遊出が高度なため、血管との関係或いは局所既存組織細胞との関係等の解析に不都合を生じ、所見を誤ることが多かつたと思われる。著者はこの点に鑑み、出来るだけ結核性炎症を単純化して、反応細胞の解析を容易にしようとした。この意図から、弱毒結核菌を選び、又その接種法には、松原<sup>33)</sup>の考案した微量挿入法を応用した。標本作製には、熱、乾燥等の著明に組織の変形を来たす要素を除き、しかも立体的観察が可能な未乾燥伸展法を採用した。又極めて早期から、細かく経時的に観察し、好中球遊出前期の観察を含めて詳細に検討した。又従来は細胞反応が強烈なため、薄い組織片を得ることが出来ない等の理由から、あまり利用されなかつた、結合組織細胞の位相差顕微鏡による観察が、微量挿入法の採用によつて可能となつた。同法は、炎症巣に屢々出現する小型単核細胞の極めて狭い胞体や、クロマチンに富む核の内部構造の観察に威力を示した。

これらの方法を用いて、好中球遊出前期から局所に増殖する小型単核細胞の出現から、結節の形成に至る迄を連続的に観察し、該小型単核細胞は組織球の幼弱型であり、又類上皮細胞は組織球に由来するものであることを認めた。

### 実験材料及び実験方法

#### 1. 実験材料

使用した動物は、体重20g前後のdd.系成熟マウスで、その背部皮下疎性結合織を用いた。又催炎刺激として、本学結核研究所所蔵のBCG株を使用した。こ

Histological Studies on Tuberculous Inflammation, with Special Reference to Initial Cell Reaction. Tsuneo Iwakawa, Department of Pathology (I) (Director: Prof. S. Watanabe), School of Medicine, University of Kanazawa.

の BCG は Sauton 培地に 4 週間培養したもので、それから所定の菌量を採り、これを瑪瑙乳鉢で長時間磨碎し、生理食塩水を加えて、所定の濃度の菌液を調整した。菌液は 30 mg/cc, 0.25 mg/cc の 2 種の濃度のものを用いた。

## 2. 実験方法

予備実験として、成熟マウスの正常皮下結合織について、常在細胞、特に組織球について、又尾血管末梢血内の単球・リンパ球の細胞学的性状を調べた。

本実験として、上記 2 種の菌浮遊液の各 0.1cc の注入によつて、或いは半乾燥菌を、松原の考案した微量挿入法による挿入によつて、炎症を惹起せしめ、その炎症を経時的に、各種検索法を使用して比較検討した。

松原の考案したマンドリン微量挿入法を略述すると、洗滌、滅菌した $\frac{1}{4}$ 乃至 $\frac{1}{2}$ の細い注射針に、適合したマンドリンを装着し、予めマンドリンを針の先端から少し出る位迄押し出しておき、そのマンドリンの先に微量の結核菌を附着させた後、これを注射針の中迄引き戻し、毛を刈つて清拭しておいたマウスの皮下に刺入し、マンドリンを再び押し出して、先端に附着している結核菌を組織内に入れ、しかる後にマンドリンを針と共に抜き取るという方法である。本法は炎症初期の細胞反応を解析する上において、催炎刺激を微弱化し、又次に述べる皮下疎性結合織の小皮標本に応用すれば、極めて優秀な方法である。

上記の各処置を施したマウスを、15分後から約 2 カ月の間、経時的に屠殺し観察したが、特に処置後 2 日迄の炎症初期の細胞反応を重点的に観察した。

観察方法としては、主として皮下疎性結合織の伸展小皮標本作製し、これに各種の染色を施して、普通顕微鏡で観察したが、病巣が大きくなり、小皮標本で観察不能となつた場合は、パラフィン切片法を使用した。又普通顕微鏡の外に、位相差顕微鏡による固定染色等の操作を加えない、生の組織の観察をも併用した。

小皮標本作製法には、Möllendorff<sup>37)</sup> 法と Jasswoin<sup>20)</sup> 法とがあるが、染色法によつて上 2 者を使い分けた。即ち

### (1) ヘマトキシリン染色法

中性フォルマリン固定、小皮標本は Jasswoin 法による。Böhmer のヘマトキシリンを使用した。

### (2) Ziehl-Neelsen-ヘマトキシリン重染色法

中性フォルマリン固定、Jasswoin 法で小皮標本作製。カルボール・フクシンで加温染色。水洗後ヘマトキシリンで核染色。

### (3) ペルオキシダーゼ反応

小皮標本は Möllendorff 法により、染色は、Mac Jankin 法<sup>2)</sup> を応用した。核はヘマトキシリンで染色した。

(4) May-Giemsa 染色法 (以下「M-G」) 小皮標本は Möllendorff 法による。乾燥しない前にメタノールで固定。これに蒸留水で倍量に稀釈した May-Grünwald 液をかけて数分。これを棄て、更に蒸留水 1cc に Giemsa 液 1 滴の割合に稀釈した液で 1 時間染色。水洗して軽く濾紙で拭い、無水デオキサンで脱水、キシロール透徹、バルサム封入。

### (5) 中性オスミウム酸-Sudan-Black B 染色

Möllendorff 法で小皮標本を作り、中性・オスミウム酸固定。Sudan Black B の 60% アルコール溶液で染色。グリセリン封入。ほぼ高良の原法に従つた。

### (6) トリパン青生体染色

Möllendorff 法により標本作製。1%トリパン青の生理食塩水溶液 1.0cc を 1 日 1 回連続 3 日、腹腔内に注入。最後の注射後 24 時間目に屠殺した。永久標本の作製には、小田の固定を応用し、核は 0.01% サフラニン水溶液で染色した。

### (7) 中性赤・ヤーマス緑超生体染色

各 0.1% 中性赤及びヤーマス緑の水溶液 1cc 宛取り、50cc の生理食塩水に混和し、37°C に加温したものの中へ、皮下結合織から採取した組織片を投入し、一定時間後それを載物硝子上に取りあげ、被覆硝子をかけ、周囲を封緘して観察に供した。

位相差顕微鏡は、千代田光学株式会社製で、対物レンズは主として D.M. 或いは B.M. の  $\times 90$  を、接眼レンズは  $\times 10$  を使用した。標本は、Möllendorff 法に準じた方法により、生理食塩水で封入し、周囲をパラフィンで封緘して観察に供した。又 0.1% 中性赤・ヤーマス緑等量混液にて封入し、超生体染色を行い乍らの観察も併用した。

## 実験成績

〔I〕 成熟動物における正常皮下組織中の細胞及び血液中の単球・リンパ球についての観察

### 1. 正常皮下組織球について

直径 10 乃至 20 ミクロンの通常組織球といわれている大型のものが大部分を占めている。この細胞は一般に、円形、多角形、菱形であるが、時には長紡錘形にもなり得る。辺縁凹凸不整。核は円形又は楕円形、腎形・亜鈴形、馬蹄形等種々のくびれを示すこともある。核膜は比較的厚い。クロマチン量は多く、核網はやや粗剛である。核小体は不明瞭なことが多い。胞体は特徴的で、固定染色標本では空胞が多く網目状に

見え、基質の量は多く、稠密で、やや濃く染まる傾向がある。生体染色では高度の陽性を示す。PAS 染色では可成り強度の粗大な陽性顆粒が胞体内に充滿していることが多く、ピロニン・メチルグリーン染色では、ピロニン陽性を示す。中性オスミウム酸・Sudan Black B 染色（以下 O-SBB 染色）では、SBB 可染性物質が原形質全体に拡がっている。Golgi 体（以下「G」）は、陥凹核ではその陥凹部に単胞形のもの、非陥凹核ではその一側に単純型のものを見る。ミトコンドリア（以下「ミト」）は多くは短桿状、顆粒状のもの多く、糸状のものは少ない。ペルオキシダーゼ反応（以下「ペ」反応）は陰性である。

位相差顕微鏡によれば、〔附図 5, 6〕1乃至3個の核小体を認め、胞体はやはり辺縁迄暗く、内に多数の細顆粒と、数個、時には十数個の大小の液胞を容れている。組織片を 0.1% 中性赤、0.1% ヤーヌス緑生理食塩水の等量混液で灌流しつつ鏡検すると、前記細顆粒状物は、ヤーヌス緑によつて染色され、後者の大小液胞の中の或るものは、中性赤によつて染色される。中性赤液胞は普通粗大であるが、時には微細なものが核の陥凹部附近に集つて、花冠様の配列を示すことがある。これら液胞は、時間の経過と共に中性赤の色調を増し、又その間に、中性赤不染性の空胞を混ざりようになる。この細胞は一般に散在性に存するが、時には2個乃至十数個が集合して上皮様の配列を示すことがある。又刺激によつて高度に変形し、胞体が細長く線維細胞に類似の形態をとることもある。しかしその場合でも胞体の特徴は残っており、識別が可能である。又核の変形も広汎で、桿状、亜鈴状、馬蹄形等を取り、血液単球に類似の形態をとることがあるが、やはり胞体の形態によつて区別し得る。

これらの細胞に混つて、少数乍ら小型単核細胞が散在性に見られる。この細胞は小型リンパ球大から好酸球大迄種々あり、円形乃至多角型で、辺縁は比較的滑らかである。核は大で、円形乃至橢円形のものも多く、時に腎形等軽度の陥凹を示すことがある。核膜平滑明瞭で厚く、クロマチン量は多く、核網は粗剛、核小体は不明瞭、胞体は狭く、多少塩基好性で、時に核周に明庭をめぐらすことがある。一般に基質は濃厚で均質である。ピロニン染色で強陽性を示し、PAS 染色では陽性顆粒を胞体に充滿している。「ペ」反応は殆んど細胞に陰性であるが、胞体がやや広く、多少空胞状となり、好塩基性を減じたものでは軽度に陽性を示す。O-SBB 染色では、一般に SBB 可染性が強い。位相差顕微鏡では胞体内に細顆粒状の「ミト」を認めるが、その数は小リンパ球様のものでは比較的少

ないが、胞体が広くなるにつれて増加する。中性赤に染まる液胞は、胞体がやや広くなつた細胞では少数認めるのみで一般に少ない。該細胞は多くは散在性に少数見られるのみであるが、稀には数個集簇して見られることがある。

## 2. 線維細胞

皮下結合織に常在する細胞中で最も多数見出される。多くは紡錘形の胞体を持ち、辺縁極めて凹凸不整で、長い樹枝状の突起を有するものが多い。胞体は極めて菲薄で、ために細胞境界が不明なことが多い。Hyaloplasma が多く、位相差法では、散在性に顆粒状の「ミト」を少数認める外、中性赤可染性顆粒等特有の構造物を認めない。ピロニン陽性物質は少なく、PAS 染色では微細な陽性顆粒を少数認めるのみである。貪喰能及び「ペ」反応は共に陰性である。核はやや特徴的で、橢円形で陥凹を示すものはない。核膜は平滑で薄く、クロマチンの量は少ない。核網は細密で、3乃至5個の核小体を有する。

## 3. 組織肥胖細胞及び好酸球

前者は屢々十数個乃至数十個が集簇する傾向がある。後者は皮膚寄生虫に寄生されたマウスに多く見られる。両者共結核性炎症には特に関係がないように思われるので記述を省略する。

## 4. 単球及びリンパ球

正常皮下疎性結合織中では、単球は殆んど認められない。小型のリンパ球は極めて稀に見出される。この小型リンパ球と前述小型単核円形細胞との異同については、後に詳述する予定である。

（附）末梢血液中の単球、リンパ球の特徴について

### 1. 血液単球

赤血球の2乃至4倍大。円形。核には1個の陥凹を有する。陥凹の程度は種々で、腎形、馬蹄形を示すものが最も多く、その他S字形、亜鈴形、環形等を示すものがある。M-G 染色では、核はほぼ平滑でやや明瞭を欠いている。クロマチンに乏しく、核網は疎であるが繊細で、核小体は認め難い。胞体は菲薄であるが軽度塩基好性で、微細なアズール顆粒を核陥凹部に見ることがある。

位相差顕微鏡では〔附図 3, 4〕、胞体はやや暗く、「ミト」は細顆粒状で可成り多い。胞体内にはその他微細な液胞を相当数含んでいる。この液胞は多くは中性赤可染性であり、核の陥凹部に集簇する傾向があり、その中には明らかな花冠状の配列をとるものもあるが必ずしも花冠状配列がすべてに見られるとは限らない。又この液胞は、PAS 及びピロニン染色では極めて軽度にしか陽性を示さない。「ペ」反応は陽性を

示すものもあるが、陽性顆粒は一般に微細である。O-SBB 染色では、SBB 可染性は一般に核周のみに見られて、胞体辺縁には、SBB 非染色性の *Hyaloplasma* を有する。

## 2. リンパ球

赤血球の1.5倍大から約3倍大迄のものがあるが、主として小型リンパ球を中心にして記述する。胞体は円形で核は円形乃至橢円形、一側に軽度の陥凹を示すものが多い。核膜はやや不整で厚く、クロマチンの量は極めて多い。核網は粗剛。数個の核網結節を持つ。核小体は明瞭を欠いている。胞体は狭く軽度に塩基好性である。M-G 染色ではその他特別の構造を見ない。O-SBB 染色では、細胞質の SBB 可染性が全くないことが最大の特徴である。「ミト」は少数で短棒状である。多くは散在性に存する。「G」は屈曲、小棒状のものを認める。「ペ」反応はすべて陰性である。位相差顕微鏡で見ると〔附图1の左, 2〕, 核に陥凹を認めるものが多いが、陥凹の程度は種々である。胞体は明るく、「ミト」は細顆粒状で10個前後見られる。中性赤可染性液胞は微細で極めて少ない(1乃至3個)。時間と共に濃度、大きさを増す。核は彎入部がある時は往々そこに集合する傾向を有し、屢々花冠状配列を示す。

〔II〕皮下組織における実験的結核症の経時的観察

### 1. マンドリン 微量挿入法による 微量結核菌に対する反応

挿入15分後：多くはマンドリンの走行に従つて、線維細胞、好酸球乃至組織球の破壊、壊死に陥つた帯状の部分が見られる。該部附近には未だ浮腫を認めないが、時には既に小型の単核細胞が5乃至10個集簇をなして認められることがある。血管には軽度の充血が見られるが、内腔に白血球を入れる度合は普通に較べて特に多いとは思われない。又白血球の血管外への遊出及び血管周囲の細胞増加は全く見られない。挿入された結核菌は大小の塊をなして散在するが、菌を貪喰した細胞は見られない。又菌の周囲には細胞集簇を認めない。

挿入30分後：菌塊周囲の線維細胞、組織球の変性したものが増加し、核濃縮及び胞体の破壊、染色性の低下したものが見られる。しかし菌塊周囲には細胞集簇は見られず、菌の貪喰も亦見られない。血管はやや充血の度を増しているが、好中球の遊出は全く見られない。しかし注目すべきことは、菌塊からやや離れた部位に、小型単核細胞の集簇を認めることである(図9, 10, 13)。この集簇は10乃至20個の、主として小型リンパ球に類似する小型単核細胞からなっているが

(図14)、大・中型の組織球を混ざることもある。該小型単核細胞は、正常皮下結合織中に常に見られる小リンパ球様の小型単核細胞と酷似し、赤血球の1.5乃至2倍大で、円形。核も円形、橢円形であることが多く、浅い陥凹を示すものも少なくない。核膜はほぼ平滑で厚い。クロマチンの量は多く、核網は粗剛である。核小体は見られない。胞体は狭く可成り塩基好性である。貪喰能は殆んどなく、「ペ」反応は陰性である。屢々アミトーゼを見るが、ミトーゼも見られる。

これら小リンパ球様細胞に混つて、これより少し大型の細胞が見られる。この細胞は、核の性状は前記小型リンパ球様細胞と殆んど同様であるが、胞体はやや広く、橢円形乃至多角形のを混じている。胞体の好塩基性はやや減じ、小空胞を容れているものもある。この細胞もやはり「ペ」反応は陰性であるが、貪喰能は軽度陽性である。O-SBB 染色、位相差法による特徴については後述する。

挿入45分後：挿入された結核菌はなお塊状をなし、遊離状で、菌を貪喰した細胞は出現しない。前記小型単核細胞の増殖巣ではあまり変化がない。病巣周囲の血管では充血がやや高度となつてはいるが、好中球の遊出は未だ見られない。

挿入1時間後：菌塊周囲に少数の好中球を見る。大型組織球及び好中球の中には、菌を貪喰しているものも見られる。その他 *Karyophagie* 等も見られ、菌塊周辺部の変性細胞は、その数を減じている。病巣周辺部の小型単核細胞の集簇巣では、小型単核細胞と共に、中型の単核細胞の増加が目立ちミトーゼも見られる〔附图11, 12, 15, 16, 17, 18〕。

挿入2時間後：好中球が増加して菌塊を取り囲んでいる。その中には菌を貪喰しているものも見られる。菌塊周囲にはその他に大型の組織球と、小型の単核細胞が少数見られる。この小型の単核細胞は、前記の病巣周辺部に、巣状に増殖していた小型単核細胞に類似し、円形で好塩基性の狭い胞体を有する。核は円形、腎形のものも多く、クロマチンに富み、核網は極めて粗剛である。これらの細胞は前記病巣周辺部に集簇をなしていた小型単核細胞の遊走して来たものと考えられる。周辺部小型単核細胞の増殖巣では、小型単核細胞の外、これよりやや胞体の広い単核細胞の増殖が著しく、多数の核分割像が見られる(図19)。それと共にこれらの細胞は多少瀰漫性になる傾向が見られる。血管の充血は高度で、白血球を多数容れている。血管周囲の細胞成分も増加している。好中球及びプラズマ細胞様の細胞が主であり、血液単球と思われる細胞は認められない。プラズマ細胞様の細胞は、大きさ

は小リンパ球大で、楕円形乃至多角形を呈するもの多く、胞体はやや高度に塩基好性で、時に核周明庭を有する。核は円形で、偏在するもの多い。核膜は厚く、核質に富む。核網は粗く、時に車軸状の配列を示すものがある。血管に沿い鞘状に増加するものも多く、ミトーゼを見ることも稀ではない。

挿入2時間30分後：菌塊周囲に蟻集する多核白血球の数は増加し、前記小型単核細胞及び中型組織球の参加も、やや増加している。周辺部に見られる小型単核細胞の増殖巣附近でも、好中球の浸潤が認められるようになる。増殖小型単核細胞はいよいよ瀰漫性となり、好中球と混在するようになる。

挿入3時間後：好中球の増加が著しく、菌塊を密に取り囲み、周囲には高度に菌を貪食した好中球及び少数の大型組織球を見る。菌塊を圍繞する細胞中、小型の単核細胞はあまり多くない。病巣周辺部に、菌塊からやや離れて存在していた小型単核細胞の増殖巣は、瀰漫性になると共に、多核白血球の高度の浸潤をうけ、明瞭を欠くようになっていく。

挿入4乃至8時間後：好中球の浸潤は、4時間前後で極期を迎える。即ちこの時好中球は、全視野に増加し、特に菌塊附近では殆んど好中球によつて埋めつくされている。それに混つて、少数の小型単核細胞が見られる。この極期を過ぎると、遊出した好中球には徐々に変性傾向が見られ、核の崩壊、胞体の断裂、或いは高度の空胞化等が認められるようになる。これら変性傾向を示す好中球は、結核菌を胞体に充満しているものに多い。この時期になると、再び組織球及び小型単核細胞の増加が目立ち始める。しかしこの時期に増殖する小型単核細胞は、前回の小リンパ球様細胞は比較的少なく、それよりやや大型の細胞が多い。即ち大きさは赤血球の2乃至3倍大で、多くは不規則な多角形を示すこと多く、時には互に切面を作っている時もある。核は小リンパ球様小型単核細胞に似て、円形、腎形で核質が多く、核網粗剛であるが、中には核質の量をやや減じ、核小体が認められるような程度のももある。胞体はなお軽度塩基好性であるが、M-G染色標本で、2乃至3個の空胞を容れているものもある。O-SBB染色所見では「ミト」は短桿状のものが見られる。又SBB可染性は小リンパ球様のものより少し強い。Golgi体は単胞型のものが多い。位相差顕微鏡によると、胞体は暗い。やや微細な、顆粒状、一部短桿状の「ミト」が十数個胞体内に散在している。中性赤顆粒はやや粗大で数も可成り多い。「ペ」反応は胞体のやや広いものに稀に陽性のものが見られる。大型組織球中にも同種の陽性物を貪食しているものがある。

貪食能は胞体はやや広く網目状になつたものに陽性を示すものがある。そして今度は、はつきりした巣状を示さず、菌塊周囲に比較的広汎に増殖し、特に菌塊を大型、中型組織球と共に囲むようになる。これら増殖した小型円形細胞に混つて、大、中、組織球の増加が見られる。これら細胞は、菌を貪食した好中球が壊れた際に放出した菌を、その胞体内に高度にとり入れているものが、菌塊からやや離れた部位に見られる。又Karyophagieも見られる。結核菌の量が多いものでは、6時間を経ても好中球の減少は見られない。このような経過は、次に述べる菌液の注入の際によく見られるので、その項において詳述する。

挿入12時間後：菌塊を取り囲んでいるのは、殆んど大・中型の組織球及びやや胞体の広い小型単核細胞である。リンパ球様の小型単核細胞が少数見られるが、多核白血球は、著明にその数を減じている。菌塊からやや離れた周囲病巣においても、細胞の構成は菌塊の周囲とほぼ同様であるが、好中球の変性したものが多し。この時期には遊離状の菌塊は全く見られず、すべての菌は上記細胞に取り囲まれたり、又は貪食されたりしている。菌を貪食した細胞は殆んど大・中型組織球である。又この細胞中に、往々「ペ」反応陽性物質を認める。この陽性物質は比較的粗大なものが多く、しかも大小不同で、白血球の崩壊に起原する陽性物質を貪食したものと思われる。小型円形細胞では、かかる像を見ることは稀である(図20)。

挿入24乃至48時間後：好中球は殆んど姿を消している。菌塊をとりまいて結節を作っている細胞は、殆んどが胞体のやや広い小型単核細胞及び中・大型組織球で、この他大型で細長い複雑な胞体を有する細胞が、前記大小組織球及び小型単核細胞の間に少数見られる。この細胞の核は、多くは楕円形で、核膜薄く、核質は乏しい。核網は微細で、明瞭な核小体は2乃至3個有する。胞体は明るく菲薄である。特別な空胞や顆粒を見ない。線維細胞と思われる。この時期において、結節の大きさが最も大である。

挿入3乃至4日後：集簇している細胞の数は著減する。細胞の大部分は大・中型組織球で、小型円形細胞の参加は比較的少ない。大型組織球の中には、2核或いは4核位のもの迄見られる。核が棍棒状或いはその彎曲したもの等、不規則な形をしたものが多い。又この時期には、細胞数の減少と共に、散在する傾向があり、散在する大・小組織球中には、結核菌を貪食しているものが多い。ミトーゼは殆んど全く見られない。

挿入7日以後：3乃至4日目頃とほぼ同様である

が、多少集簇細胞の数が減少している。しかし菌塊附近では細胞まだ多く、周囲を紡錘形の線維細胞、或いは大型組織球で囲まれた小結節を作る。巨細胞の形成は、第1回実験の10日例及び12日例の各1匹に、定型的なラングハンス型巨細胞の出現を認めた。この巨細胞の核及び胞体の性状は、大又は中型組織球に類似し、胞体内に菌或いは生体染色に使用した墨粒を摂取したりしている。一般に菌挿入時、偶々同時に挿入されることのある自家体毛片周囲においては、初期から小型単核細胞の集簇が迅速、高度であり、しかも好中球の遊走少なく、速かに中及び大型組織球によつて包囲され、異物巨細胞を形成する傾向が極めて大である。dd系マウスに対しBCGは、巨細胞を作る傾向に乏しい。

20日以後になると、細長い線維細胞で取り囲まれた小結節の周囲に増加していた組織球、小型単核細胞は、分散して少なくなり、小結節がはつきりした境界を示して孤立するような状態になる。このような状態は長く続き、その間に、徐々に線維細胞の膠原線維形成により、結節は線維性となる。

## 2. BCG 浮遊液 0.025mg/0.1cc 注入実験

注入15分後：菌塊周囲は浮腫状で、核濃縮や核破壊の高度に起つた細胞が多数見られる。周囲には瀰漫性に、軽度大・小組織球の増加があるが、それに混つて小型単核細胞が可成り見られる。この小型単核細胞はマンドリン微量挿入法による実験時に見られた小リンパ球様の細胞と同様の形態を示している。増殖した組織球には2核のものが多数見られるが、ミトーゼは全く見られない。又この場合でも菌に直接接触している部位よりも、やや離れた部位における細胞増殖の程度がより高度である。

注入30分後：菌塊周囲には未だ細胞集簇は見られないが、菌と同時に誤つて刺入された自家体毛の切断端には、既に細胞の集積が見られる。15分とほぼ同様、組織球の増殖が目立つ他、この時期では菌注入局所に近い部位においても、組織球及びリンパ球様の小型円形細胞の増殖が見られ、特に後者の増殖は著しい。前者の中には破壊された核の細片を貪食しているものがある。一般にこれら増殖細胞の分布は広汎で、しかも瀰漫性であり、巣状の増殖を示さない。血管の周辺部に特に多いということはない。

注入45分後：未だ好中球の浸潤は見られないが、偶々血管の近くに注入されたものでは、少数乍ら好中球の遊出を認めるものがある。組織球及び小リンパ球様

小型単核細胞の増殖は著明であるが、瀰漫性である。これらの細胞には2核のものが多く、組織球では馬蹄形の核を示すものが極めて多い。ミトーゼは極めて少ない。

注入1時間後：少数の好中球の浸潤が見られる。これら好中球は、菌塊の表面を覆うように配列するものが多い(図21)。好中球及び組織球の或るものでは、菌を貪食しているものが見られるが、殆んど菌は未だ遊離の状態で見られる。小型円形細胞及び組織球の増殖はまだ続いているが、分布は瀰漫性である。

注入2時間乃至8時間後：好中球の遊出が漸次顕著となり、2時間以後では菌塊附近は殆んど好中球によつて包埋され、既存の組織球、線維細胞は覆い隠されている。増殖していた小型単核細胞も同様であるが、僅かに病巣中心部からやや離れた部位で、多数の好中球に混つて少数認められる。注入1時間目頃に、比較的屢々見られた2核の組織球、小型単核細胞の無糸核分裂像は全く見られない。好中球の遊出は、5乃至6時間でほぼその極に達し、以後その変性、崩壊が目立ち、数量を減じて来るが、これらに混つて組織球及び小型単核細胞の増加が見られるようになる。この時期に見られる小型単核細胞は、好中球遊出前の時期によく見られるリンパ球様の小型単核細胞の外に、微量挿入実験時に見られた好中球大或いはそれよりやや大きく、軽度塩基好性で、時に陥凹核を有する小型単核細胞が多い(図22, 23)。一般に細胞の分布は瀰漫性であるが、その中心部附近は特に細胞の密度が大で、結節を作る傾向が見られる。

注入12時間後：菌塊は好中球によつて包囲或いは貪食されているものが多いが、これらの好中球の変性傾向が著明で、組織球及び小型の単核円形細胞によつて包囲、貪食されたものが見られるようになる。これら細胞と共に線維細胞の増加も見られ、病巣中心部では結節を作るようになる。病巣周辺部においても好中球の変性崩壊と、増殖した組織球、小型単核細胞による貪食が見られるが、これら小型単核細胞は既に述べたように、小リンパ球様のものよりやや大型で、胞体は軽度空胞状で、貪食陽性。核は円形、橢円形が多いが、時に馬蹄形、分葉状或いは2核等可成り多様である。

注入24時間後：結節を構成していた細胞中、好中球は崩壊して減少し、殆んど単核細胞と線維細胞で占められている。結節の周囲では細胞密度が可成り減少しているが、未だ多少好中球が残っている。この時期で目立つことは、ここには大型の組織球が増加し、2核のものが多数認められることである。核崩壊物を貪食

しているものも多い。前に述べた胞体のやや広い小型円型細胞も多いが、リンパ球様の小型単核細胞はやや減少している(図24)。

注入3乃至4日後: 菌塊を中心とする細胞集簇は小さくなり、更に密となつている。この時期の細胞集簇を切片標本で見ると(図25)。

① 中心部: 中心に菌塊と好中球及びその崩壊物を混じた不定形の物質を容れる壊死巣が存在する。

② 壊死部に接する細胞層: 壊死巣の外周を、大小単核細胞が数層にとりまいていて、最内層で壊死層に接して並ぶのは、15乃至20 $\mu$ の大型細胞で、多角形のもの多く、核は円形、橢円形。核質は比較的少なく、核網は細く明瞭な核小体を1乃至2個有する。胞体は軽度好酸性で、微細顆粒状である。石垣状或いは上皮様の配列をとつている(図26, 27)。

③ 最外層: 2乃至3層のこれら大型細胞の外層には、これよりやや小型の細胞が見られる。この細胞は主として円形、橢円形、不規則多角形で、胞体は狭く軽度塩基好性のものから、やや広く淡明なものまで種々あり、核は多くは円形、橢円形、腎形で、核膜やや厚く、核質に富んでいる(図28)。

この細胞は少数の線維細胞と混在する。内層で壊死巣に接して存する大型の淡明細胞は、所謂類上皮細胞に相当するものであり、この中には菌を貪喰しているものがある。この細胞は、その外層にある軽度塩基好性の小型細胞との間に、種々の移行を認める。又これらの細胞はすべて「ペ」反応陰性である。

注入7日後: 結節の大きさはやや減少し、又周囲浸潤細胞も減少している。結節は線維成分を増加して固くなつているが、これを切片標本で見ると、中央部の壊死巣は縮小し、それに接する淡明細胞層及びその外層にある単核細胞の中の紡錘形細胞が増加している。

注入2週以後: 大体7日頃に見られたと同様であるが、結節は更に線維成分を増加している。切片標本では、中央の壊死部が更に縮小すると共に、単核細胞層中の単核円形細胞はやや減少し、線維成分が増加し、厚く外周を取り囲むようになる。結節周囲組織の浸潤細胞は更に漸減し、10周を過ぎると殆んど認めなくなる。

### 3. BCG 浮遊液 3.0mg/0.1cc 注入実験

注入30分後: 注入附近の組織の浮腫は高度で、変性した組織球、線維細胞が見られる。微量挿入或いは菌液 0.25mg 注入実験時に見られる小リンパ球様の小型単核細胞の増加は極めて少ない。菌は殆んど遊離の状態で見られる。

注入1時間後: 好中球が浸潤し始め、菌を、1乃至

2層に包囲している。局所附近の細血管は著明に拡張し、多数の好中球を入れている。組織の浮腫はなお高度で、組織球、線維細胞は萎縮状であり、組織球の中には、胞体に大小の空胞を容れているものが多い。小型単核細胞は比較的少ない。

注入3時間後: 好中球の遊出が非常に高度となり、既存の組織球或いは線維細胞は、そのため隠蔽されて認め難くなつている。病巣中心部から少し離れた部位では、なお遊出した好中球に混つて、変性の軽微な組織球を認める。又ここには変性傾向を全く認めない小型単核細胞が、散在性に少数認められる。

注入6乃至12時間後: 遊出好中球はなお全視野に多く、特に菌塊の周辺に密在しているが、これらは好中球に核の濃縮、破壊、或いは胞体の変性、膨化等を示すものが増加して来ている。好中球の遊出は、7乃至8時間を極期として、以後漸減する。これを契機として、今迄病巣周縁部の好中球浸潤の軽微な所でのみ認められていた組織球及び小型単核細胞の増加が瀰漫性に起り、次第に病巣中心に近い部位にも好中球に混つて見られるようになる。これらの細胞の中・大型の組織球には、好中球等の核崩壊片、顆粒等を貪喰しているものが多い。小型単核細胞は、結核菌 0.025mg 含有菌液注入例の白血球遊出期にも見られるように、多形性が見られる。即ち小リンパ球様細胞とほぼ同様の核を有し、胞体やや広い細胞、更に大きく核に深い切れ込みを生じたもの等が見られ、これらの間には、互に移行を認める。

注入24時間後: 遊出好中球は可成り数を減少しているが、これに代つて、単核細胞が菌塊周囲を取り囲み、増加して大きな結節を作つている。結節の輪廓は未だそれ程明瞭でなく、結節周辺に増加している単核細胞の浸潤巣と、連続している所も存在する。結節周囲に増加している単核細胞は、集団を形成せず、瀰漫性に分布していて、好中球の崩壊産物を貪喰しているものが多い。

注入2日後: 遊出好中球は著明に減少している。結節の辺縁部は、紡錘形の細胞によつてとりまかれ、やや輪廓が明瞭となつている。病巣周辺部の単核細胞はなお増加している。最も多いのは胞体のやや広い小型単核細胞で、大型組織球もやや増加し、両者の間に移行を認める。リンパ球様の小型単核細胞は、比較的少ない。

注入5日後: 好中球は殆んど消失し、結節周辺の単核細胞はやや減少している。結節の辺縁部では、線維細胞が増加している。これを切片標本で見ると、中央にある壊死部が大で、中に多量の菌塊を含む点以外は、

0.025mg 菌量の菌液注入の3日例とほぼ同様である。

注入2週間以後：結節周囲組織の単核細胞は、漸次減少し、13週間以後では殆んど正常に近い細胞密度となる。結節は周辺の線維化が次第に著明となり、大きさも縮小する。切片標本で見ると、中心の壊死部は次第に小さくなり、内容も均質になっている。結節の最外層では、次第に膠原線維が増加し、単核円形細胞は漸減する。

### 実験成績総括

#### 1. 炎症層における小型単核細胞の出現、増殖の時期、組織球と小型単核細胞との関係について

正常マウスの皮下疎性結合織には、少数乍ら小型の円形細胞が見られる。多くは散在性に存するが、時には5乃至十数個の集簇をなして分布している。この小型円形細胞は、細胞学的性状が、炎症巣の小型単核細胞に酷似している。又結核菌を接種すると、好中球の遊出以前に、接種局所附近に小型単核細胞の著明な集簇を認める。この小型単核細胞の増加は、一旦好中球の遊出が盛んになるにつれて中止するが、好中球の崩壊、減少が著明になるに及んで、再び以前にも増して高度に増加し、結節を形成する。

なお、この単核細胞の増加と同時に、或いはこれに先行して、大型組織球と小型単核細胞との間に互に移行する像を認めた。

又結節形成に際しては、かかる小型単核細胞が主役を演じ、後に大型淡明細胞（マウスにおける所謂類上皮細胞と考えられる）になることを確認した。

#### 2. マウス皮下結合織細胞の結核菌に対する反応の概要並びに特徴

挿入又は注入された結核菌に対して、最初に反応するのは、前述の如く小型単核細胞であるが、この細胞は菌塊からやや離れた部位に出現、増殖し、直接菌塊に接する像を見ない。即ち最初に菌に接触し、これを包囲貪喰するのは好中球である。これに反し菌接種操作時に誤つて挿入されたマウス自家体毛の細片には、15分において既に小型単核細胞が、毛片周囲に高度に集積しており、好中球の遊出が殆んど見られない。結核菌では、接種後45分位で好中球の遊走が始まり、直ちに菌塊周囲に1層、2層と集積し、貪喰し始め、時の経過と共にその数を増し、6乃至8時間後にその極期となり、病層は殆んど好中球で埋めつくされるが、その後崩壊が著明となり、数を減じ、再び小型単核細胞が増加し始め、好中球と置換し、結節を形成する。この結節は、切片標本では人或いは家兎等の結核結節に見られるように、中心部から壊死層、大型淡明細胞

層、小型単核細胞層と、ほぼ3層に區別出来るが、しかし結核に特徴的といわれる乾酪化（凝固壊死）及び類上皮細胞が判然としない。即ちマウスの結核結節の中心部にある壊死層は、主として均質無構造の融解壊死の像に近い。この壊死層に接して存する大型単核細胞は人、兎等に見られる類上皮細胞と若干趣きを異にしているが、配列及び核の性状の類似から、マウスにおける類上皮細胞と見做して差支えないと思われる。

#### 3. 菌量及び接種法を異にした場合の組織反応の差異について

マンドリン微量挿入法によると、菌液注入法の場合に較べ明らかに菌量少なく、挿入範囲が狭く又液状成分を含まず、組織の障害程度は軽微である。而して細胞反応は好中球の遊出開始の時期に関しては、菌量に殆んど関係なく3者共ほぼ同様で、接種1時間後に遊出が始まるが、遊走好中球の数及び極期は自ら異なり、微量挿入実験及び0.025mg 菌液注入実験では、4乃至6時間に、3mg 菌液注入時は、8時間後に極期があり、好中球数は菌量に平行している。従つて好中球消失の時期もほぼこの順に遅れ、微量挿入法では24時間で殆んどなくなり、0.025mg 菌液注入例では3日頃に、3mg 菌液注入実験では1週間後に漸く消失している。又小型単核細胞に関しては、好中球遊出前の小型単核細胞は、微量挿入法の例では巢状に、菌液注入例ではやや瀰漫性に増加する傾向を有し、菌液注入例の方が増殖が高度であるが、しかし、菌量が多いと却つて増殖が少ない。一般に組織の障害程度が強い程、この前期小型単核細胞の増殖は弱い。好中球消退期から出現し始める小型単核細胞は、菌液注入実験例の方が、微量挿入法によるものよりも増殖は高度である。従つて菌液注入実験例では、病巣の範囲が広いことと相俟つて、中心に壊死部を有する大きい結節を作るが、微量挿入法によるものでは、結節は一般に小さく、屢々中心に壊死層を有しない結節を作る。

### 考 考

#### 〔1〕 マウス結核症の経過の概要及び特徴について

##### 1. 初期の細胞反応について

皮下結合織を用いる実験的異物性炎或いは細菌性炎の研究は古くから行われている。体毛、墨粒等を液体に浮遊させず、直接微量挿入するような特殊な場合を除き、細菌性炎及び異物性炎の大多数の場合は、初期に強い滲出性炎を来す。即ち局所血管の充血と浮腫について、好中球（又は偽好酸球）が血管から遊出し、炎症巣に浸潤し始める。催炎刺激を与えてから遊出開始迄の時間については、Woodruff<sup>52)</sup>は1時間、



リンパ球, 単球, 小型単核細胞鑑別表

|                  | 小リンパ球                    | 小リンパ球様<br>小型単核細胞  | 胞体のやや広い<br>小型単核細胞 | 単 球             |
|------------------|--------------------------|-------------------|-------------------|-----------------|
| 細胞の大きさ           | 8-12 $\mu$               | 8-12 $\mu$        | 13-20 $\mu$       | 13-20 $\mu$     |
| 形                | 円形                       | 円形                | 円形, 楕円形,<br>多角形   | 円形, 楕円形         |
| 核の大きさ            | 比較的大                     | 比較的大              | 中等                | 中等              |
| 形                | 円形                       | 円形, 楕円形<br>(截痕多し) | 多形性               | 腎形多し            |
| 核膜               | 厚                        | 厚                 | 厚                 | 薄               |
| クロマチン量           | 多                        | 多                 | 多                 | 少               |
| 核網               | 粗                        | 粗                 | 粗                 | 密               |
| 核小体              | 一                        | 一                 | +                 | 一               |
| 細胞質の広さ           | 狭                        | 狭                 | 中等                | 広               |
| 染色性              | 好塩基性                     | 好塩基性              | 好塩基性              | 軽度好塩基性          |
| 空胞               | 一                        | (一)               | ++                | +               |
| 位相差<br>顕微鏡<br>所見 | 中赤顆粒<br>ミトコンドリア<br>胞体の明度 | (一)               | ++粗大              | ++微細            |
|                  |                          | 顆粒状<br>十数個やや粗大    | 顆粒状<br>10個以内微細    | 顆粒状<br>十数個極めて微細 |
| パールオキシダ<br>ーゼ反応  | 一                        | 一                 | 一                 | +50%            |
| 貪食能              | 一                        | 一                 | +                 | (一)少数+          |

平田<sup>14)</sup>, 奥田<sup>35)</sup>, 赤崎<sup>3)</sup>は2乃至3時間としているが, 著者は1時間後に遊出し始めることを認めている。上の数人の報告で刺激後, 遊出開始迄に多少差異のあるのは, 使用動物, 催炎刺激の種類等の実験条件が, 夫々異なるためと思われ, 著者の同一動物種, 同一菌種を用いた実験では, 菌量に殆んど関係なく, 同時期に好中球が浸潤を開始した。これらは好中球が刺激後直ちには出現せず, 一定時間を要することを示している。このことは局所の細血管の状態からも推測出来る。即ち細血管は, 接種後45分頃から内腔の拡張を始めるが, 1時間前後から拡張高度となり, 血球を充満するようになり, 該血管周辺には, 遊出した好中球が見られるようになる。しかしこの際, 単球或いはリンパ球と見られる細胞は, 血管周囲には極めて少ない。このように好中球等の血液細胞が炎症局所に遊出するには, 一定の時間を要することは明らかであるが, 注目すべきことは, この好中球の遊出に先立ち, 催炎物挿入局所附近には, 既に小型単核細胞の集簇を認めることである。即ちその最も著しい例が, マンドリン微量挿入法で結核菌を挿入する際, 偶々誤って菌と同時に挿入されることのあるマウス自家体毛の場合であつて, その周辺, 特に両断端においては, 既に15分において, 小型単核細胞の集簇を認める。結核菌接種の際も, これより軽度であるが, 小型単核細胞の小集簇を認める。この時期に出現する小型単核細胞は, 小リンパ球様のものが比較的多いが, 可成り

多様で, 胞体のやや広い円形細胞をも多数混じている。これらの細胞には, アミトーゼが屢々認められる。この好中球の遊出前に出現する小型単核細胞について注目したものは比較的少なく, 赤崎, 小島<sup>4)</sup>, 坂本<sup>43)44)</sup>が結核菌を用いた研究でこの変化に注目し報告している。本実験では, この小型単核細胞は, 菌塊からやや離れた部位に発現, 増殖し, 微量挿入法では, やや瀰漫性に増殖する傾向があつた。又菌量が多く, 局所組織の破壊が強い場合には, この細胞の増殖は少なかつた。この小型単核細胞の起原については, 好中球の遊出前から発現すること, 血液中に類似の細胞を見ないこと, 菌塊周囲或いは局所組織の破壊が高度の場合には, 増殖が弱いこと等から, 血液由来の細胞ではなく, 局所既存の細胞に由来することは明瞭である。なおこの局所既存の細胞との関係, 特に2者間の変態については, 後に更に考察を加える予定である。この小型円形細胞は, 好中球遊出前から, 菌塊よりやや離れて, 多くは巣状に増殖しているのが, 好中球遊出前期になると多少瀰漫性となるので, 遊走能を有する如く思われる。又事実, 渡辺<sup>30)</sup>はこの細胞に可成り著明な遊走を認めている。にも拘らず, 菌塊に最初に接触するのは, 殆んど好中球であり, 増殖小型細胞で菌を貪食しているものを殆んど認めない。かかる所見と同様の像を, 松原<sup>31)</sup>が皮下澱粉末挿入実験において観察している。挿入異物に対するこのような反応を説明するのは, 今の所やや困難であるが, 異物の中で

も、マウス自家体毛、或いは松原の報告における細炭末では、かかる像が見られず、最初から、しかも極めて早期から、小型単核細胞が異物に接触し、包囲する像が見られる。これらの異物は、好中球を殆んど全く遊出させない種類の 催炎刺激物であることから、Leber のいう Leukotaxin の如きものがこの現象に密接に関与するものと考えられる。伊藤<sup>19)</sup>は異物巨細胞形成と好中球の浸潤との間にほぼ同様の関係を認めている。又武田<sup>20)</sup>は炭末等が好中球の遊走を阻止するのは、その起炎物自身の直接作用ではなくて、生体の作用を媒介とする二次的なものであるとし、その生体の作用としては、網内系の機能を重視している。好中球浸潤の極期は、実験条件によつて相当開きがあり、微量菌或いは弱毒菌種等比較的微弱刺激と思われる時は、2乃6時間にあり<sup>21)22)48)</sup>、強毒菌或いは大量菌では、12乃至24時間に極期が来る<sup>23)</sup>。著者の実験でも微量挿入法及び0.025 mg/0.1cc 菌浮遊液注入法では2時間前後に、3mg/0.1cc 菌浮遊液注入法では12乃至18時間前後に極期が見られた。この好中球浸潤の極期において、今迄増殖していた小型単核細胞は、好中球の集簇をなしている病巣中心部では認められなくなり、僅かに浸潤好中球の少ない病巣周辺部において、散在性に認められるに過ぎない。この極期を過ぎる頃から、遊出好中球の崩壊が著明となり、好中球はその数を漸減する。これと同時に今迄病巣周縁部にのみ見られた小型単核細胞が、中心部附近にも、少数の大型組織球と共に見られるようになる。この時期の小型円形細胞は、好中球遊出前に見られた小リンパ球様の細胞の他に、それより胞体のやや広い細胞が多い。この細胞は卵円形或いは腎形の核を有するものが多い。時には、深い截痕を有するもの、或いは2核のものなど複雑な核形を示すものがあり、稀に有糸分裂像を見るが、多くは無糸分裂によつて増殖すると思われる。この細胞は又大型組織球と共に可成り強い貪喰力を示し、崩壊した好中球の核片或いは顆粒を貪喰しているものがある。好中球の減退と共に、この種の細胞が支配的となり、次第に病巣の限局化が著明となる。それと同時に、円形であつた胞体が、多角形、紡錘形等不規則となり、又胞体辺縁に微細な突起を作り、胞体内に小空胞を多数容れるようになり、組織球の特徴を示して来るものもある。病巣限局化が顕著となる頃には、限局化病巣の周辺部に、長紡錘形で多数の突起を有し、菲薄な胞体を有する線維細胞及び紡錘形で塩基好性の強い胞体を有し、やや大きな核色質の多い楕円形核を有する線維芽細胞の増加が見られ、病巣の限局化が益々著明となつて結節を作る。結節の辺縁では、前記中型細胞或

いは大型組織球が可成り多いが、次第に変性崩壊して数を減じ、遂に殆んど正常の細胞密度になる。

以上がマウス皮下に結核菌を感染させた時の反応の概略である。

## 2. 類上皮細胞について

類上皮細胞の形成は、乾酪化現象と共に、結核を特殊な炎症として特徴づける重要な組織変化である。人、家兎或いは海狼に見られる類上皮細胞は、核が大きく、クロマチンに乏しく、微細な核網を有し、明瞭な核小体を有している。これらの点が上皮細胞に似ているという所から、この名が付けられたのである。しかるにマウスの結核結節においては、かかる細胞を見ない。結節中、類上皮細胞があるべき壊死巣に接する部分には、大型多角形の細胞が石垣状に配列している。この細胞の胞体は、エオジンに可染性の微細顆粒を有し明るい、核は円形、楕円形、腎形で小さく、クロマチン量は中等で、核小体は大体認められる。この細胞には、抗酸性の細顆粒を貪喰している像が屢々見られる。これが所謂 Foam-cell であり、Pagel<sup>24)</sup>によれば、海狼、家兎等結核菌に感受性の高い動物では見られず、マウスにのみ見られる特徴的な像であるとしている。Lurie<sup>25)</sup>は、本細胞を類上皮細胞の未熟型であるとしている。著者は本細胞の出現部位、貪喰能、核の性状から、他動物における類上皮細胞に相当するものとする。次に本細胞の起源についてであるが、既述の如く、古来論議の絶えない所である。しかし結節の形成過程を見ると、炎症の初期に見られる単核細胞が、結節形成に重要な役割を果していることは明白であり、又完成された結節については、中心附近にある Foam-cell と結節辺縁部にある単核細胞との間に、細胞体の大きさ、核形態等の面で移行が認められ、前記単核細胞が、Foam-cell の前段階にあることは明白である。そこで次に述べる炎症初期の小型単核細胞が問題となつて来るのである。

## 【II】 小型単核細胞の起源について

炎症巣に早期から出現、増殖し、好中球遊出時は、病巣周縁部に僅かに見られるが、好中球崩壊減少と共に再び急激に増殖する小型単核細胞は、前に述べた如く、明らかに局所組織の細胞に由来するものであるが、それでは組織常在細胞のいかなるものから由来するのであろうかが問題となる。

正常マウスの皮下組織中には少数乍ら、リンパ球に類似した小型の単核細胞が散在性、時には5乃至6個が巢状に集つて存在する。この細胞は、小リンパ球大の円形細胞で、核は円形で大きく、狭い胞体をめぐらしている。核質に富み、核網は粗剛で、数個のクロマ

チン結節を有する。胞体は狭く、軽度に塩基好性である。固定染色標本では、殆んど裸核状に見える場合が可成りあるが、位相差法で、ヤーヌス緑、中性赤の超生体染色を併用して未固定のものをを見ると、胞体内の構造が可成り明瞭となし得る。それによると、胞体は一般に暗く、ヤーヌス緑可染性の小顆粒が散在性に少数認められるだけで、中性赤可染性の顆粒を容れているものは比較的少ない。以上の如く、この細胞は、炎症時に出現する小型単核細胞と酷似しており、又微弱的な刺激に対しても敏感に反応して増殖するらしく、未処置例でも時に5乃至6個の巣状増殖が見られることがある。核及び胞体内構造の組織球との類似性、或いは移行を認める等の諸点から、幼若組織球と考えられ、炎症巣の小型単核細胞の一部は、この細胞に由来するものと考えられる。この正常皮下結合織中にある小型単核細胞については、Maximow<sup>33)</sup>、その他<sup>34)</sup>が既に注目記載している。Maximowは血液中のリンパ球或いは単球に、すべての組織常在小型単核細胞の由来を置いているが、著者の観察によれば、組織に常在するリンパ球の存在は認めるが極めて少なく、増殖している像を認めず、前述の容易に増殖する小型単核細胞は、細胞学的性状において、単球、リンパ球と異なることを認めている。赤崎・小島<sup>12)24)</sup>及び高良<sup>20)</sup>は、細胞内微細構造物の推移的变化から見て、この細胞に組織球系の由来を与えている。

### 〔Ⅲ〕 組織球の小型単核細胞への変態について

小型単核細胞が組織球に移行することは前述の通りであるが、ここで大型組織球の小型単核細胞への変態が問題になつて来る。これは炎症時小型単核細胞が増殖する時常に見られるのであるが、特に好中球消退時における小・中型単核細胞の増殖巣において最も屢々見られるのである。即ち辺縁に微細な突起を有し、不整多角形で、胞体に多数の空胞乃至顆粒を有していた大型組織球が、次第に微細な突起を退縮し、小型化し、胞体は球形化する。又胞体は好塩基性を増し、空胞の数を減ずる。核形は以前とほぼ同様であるが核質は増加する。かかる細胞の核膜は平滑で、核濃縮或いは胞体の染色性の変化等の変性傾向を全く認めない。このような大型組織球の小型化については、赤崎・小島<sup>24)</sup>、小島<sup>23)24)</sup>及び小島・綿貫<sup>25)</sup>が網内系賦活時に見ているが、氏は小型化の過程として、大型組織細胞の胞体突起に空胞化が起り、そこから突起を離断して、胞体を縮小するとしている。しかし著者はかかる像には遭遇しなかつた。このようにして出来た小型単核細胞も高度の増殖能を有し、炎症単核細胞の供給源となると考えられる。

### 〔Ⅳ〕 炎症巣の小型単核細胞の細胞学的性状について (特に鑑別上重要な所見を中心として)

#### 1. 形態的性状

先ず大きさについては、相当大きな幅があり、小は小リンパ球大から、大は好酸球以上の大きさ迄種々のものがある。しかし好中球浸潤前には小リンパ球大のものも多く、浸潤後には大なるものが多い傾向にある。胞体の形は殆んどが円形をなしているが、細胞が相接して存在する集簇巣では、互に切面を作つている。胞体の辺縁は多くは平滑であるが、細胞が大となるに従つて辺縁に微細な突起を示すようになる。胞体内の構造の解明については、位相差顕微鏡が有力な方法を提供した。即ち固定染色では細胞を著しく萎縮させ、一般に狭い胞体を有する単核細胞の胞体は一段と狭くなり、時には殆んど裸核状に見え、観察に重大な支障を来すことが屢々ある。又固定液による胞体内の構造の変化も著しく、胞体の粗大空胞化、或いは網目状化、粗大顆粒状化等が見られる。これらの点では、オスミウム酸固定は、相当優秀な成績を示すが、核内構造の解明という点では全く無力であつた。位相差顕微鏡による方法は、これらの点を一挙に解決するものである。炎症巣単核細胞の「ミト」、「G」等原形質内微細構造の記載は比較的多く、特に「ミト」については、ヤーヌス緑超生体染色によつて比較的よく観察されている<sup>35)36)42)46)</sup>。しかしこれらの微細構造を位相差顕微鏡によつて観察したものは少ない。著者はヤーヌス緑・中性赤超生体染色の他に、位相差顕微鏡法を併用し検索した。両者の併用によつて、超生体染色標本で見難かつた微細顆粒も判然とし、又他の原形質内微細構造或いは核との関係を明らかにし得た上に、写真撮影を可能にした。又この他高良のO-SBB染色所見を参考に供した。氏によると同法は原形質の微細構造を主として脂質の面から観察するもので、「G」、「ミト」及び原形質内の網状構造物を染出し、これらの染出された構造は、古典的な検出法による同種構造物と同定出来たとしている。以下位相差顕微鏡法による所見と、O-SBB法による所見を対比しながら考察を加えて行く。先ず位相差法(Dark)によつて、殆んどすべての炎症巣小型円形細胞の胞体は暗く見える。特にリンパ球様のものはこの傾向が強くなり、胞体が広がるにつれて少しずつ明るくなる。大型組織球も可成り暗い。血液単球も多少この傾向はあるが、ほぼ同大の小型単核細胞に較べて明るく、特にリンパ球においては非常に明るい胞体を有している。この胞体の明度は中心部及び辺縁部を問わずほぼ一様である。高良はO-SBB染色で、原形質内にSBB可染性網状構

造物を認め、小胞体或いは *Microsoma* に相当するものであるとし、更にその分布及び密度が細胞鑑別の尺度となし得るとした。即ちリンパ球では殆んどこれを認めず、小型単核細胞では核周に、組織球は全胞体にこれを認めている。著者はこの SBB 可染性網状構造物は、網状に見えるよりも、均質な構造物に見えることが多いところから、胞体の SBB 可染性と表現して来たが、位相差顕微鏡法による「胞体の明度」はよくこれと一致し、細胞種の同定に有力である。

次に「ミト」についてであるが、染色標本で「ミト」を観察すると、糸状、顆粒状、小桿状の構造物として認められる。これが糸状及び小桿状の場合同定は容易であるが、顆粒状の場合は、他種の顆粒との鑑別は必ずしも容易でない。しかもリンパ球或いは小型単核細胞における「ミト」は顆粒状、短桿状のものが多くことから、O-SBB 染色は小型単核細胞の「ミト」の観察にはあまり適していないと考えられる。位相差法で見ると、小型単核細胞中、小リンパ球様のものは、顆粒状の「ミト」が狭い胞体内に散在性に認められるに過ぎず、ほぼ同大のリンパ球が十数個を有するものに較べ少ないが、胞体が広くなるに従つて、「ミト」の数は増加する。それと共に短桿状のものを混ざるようになる。「ミト」の分布は比較的均等に散在性に散布するが、僅かに核周、或いは陥凹核を有するものではその陥凹部に集まる傾向が見られる。

Golgi 体：O-SBB 染色では小型単核細胞の「G」は多くは単純型が核の一侧に見られ、陥凹核を有するものはその陥凹部に単純型又は単胞形の「G」を認める。単球、リンパ球、小型単核細胞の「G」は、夫々目立つ特徴がなく、細胞鑑別には有力とは思えない。又位相差法によつては「G」を認めない。

中性赤可染性顆粒について：炎症巣小型単核細胞の中性赤可染性顆粒は比較的少なく且つ微細である。核が陥凹を示す時は、その陥凹部に集合する傾向がある。そのような場合に、花冠状の配列が見られることが比較的稀で、多くは不規則な集簇をなし、特殊な配列は示さない。一般に胞体辺縁の平滑な小リンパ球様のものは、かかる中性赤可染性顆粒を容れることは少ないが、胞体がやや広くなり辺縁の凹凸不整が著明となるにつれて、該顆粒は数を増し又顆粒もやや粗大となる傾向がある。Cunningham・Sabin・Sugiyama・Kindwall<sup>11)</sup>、Sabin・Doan<sup>42)</sup>、Sabin<sup>41)</sup>は、中性赤花冠形成が単球に特有であるとし、これをもつて組織球と単球との鑑別が可能であるとした。天野<sup>7)</sup>及びその一門も<sup>15)17)19)</sup>同様中性赤花冠形成を単球に固有のものとして、結核菌或いはその菌体から抽出された磷脂

質の接種によつて形成された類上皮細胞及び「ラ」氏型巨細胞に中性赤花冠の見られることから、これら細胞を血液単球由来であると断定した。これに対して Hall<sup>12)</sup>は中性赤花冠は単球に特有のものではなく、他の種の血液細胞或いは結合組織細胞にも見られ、又「ミト」と共に中性赤体は細胞の代謝に直接関係しているから、その数、形、大きさ、位置等は、細胞の分類の指標となし得ないとしている。又赤崎・小島<sup>14)</sup>らは細網内皮系に關しての広汎な研究から、同系の細胞は炎症性刺激によつて核形態や中性赤顆粒等細胞構成物に著しい変化を来とし、屢々中性赤顆粒の花冠様配列を呈するようになることを示し、中性赤花冠が単球に特有のものでないことを指摘している。このように中性赤花冠が単球に特異なものであるという説には疑義が多いが、今仮に一步譲つて、単球に固有のものであると認めたととしても、前述の如く、炎症巣の小型単核細胞中花冠を示すものは比較的少なく、又その出現の仕方が決して一様でなく、赤崎・小島の指摘する如く単球の花冠と可成り趣きを異にしている等の理由から、炎症巣の小型単核細胞は単球由来であると断定することは出来ない。

次に核形態についてであるが、楕円形、腎形で一側に陥凹を示すものが多い。その他馬蹄形、亜鈴形等不規則な形態を示すものは、好中球消退期の小型単核細胞に多数見られる。核膜は平滑、明瞭でやや厚く、核質に富む。固定染色標本では、核網は粗剛で数個のクロマチン結節を有し、核小体は明瞭を欠くことが多いが、位相差顕微鏡では明らかな核小体を1乃至3個認める。炎症巣の単核細胞を血液単球由来とする論者が挙げる他の根拠の一つとして、該小型単核細胞の核形態が血液単球のそれに似ているとしている<sup>16)</sup>。事実炎症巣の小型単核細胞中には、単球様の腎形を呈するものが可成り多いが、前述の如く該小型単核細胞の核は多形性を以て特徴としており、腎形以外の不規則な截痕を有するものが極めて多い。又核膜の厚い点、核網の粗剛な点等で、血液単球と明らかに区別される。

## 2. その他の性状

### 1) 貪喰能

トリパン青の生体染色或いは墨汁貪喰試験は小型単核細胞中、小リンパ球様のものではすべて陰性を示した。しかし胞体がやや広く多少網状を呈するようなものでは、可成り強度に陽性であつた。即ち胞体の広さ、或いは網状構造の発達度合と貪喰能との間に密接な関係があることを知つた。Hertzog<sup>13)</sup>は種々の血液疾患の患者の白血球の菌貪喰能を *in vitro* で測定し、貪喰能は成熟度或いは胞体の量に比例すること

を明らかにしている。又 Konstantinow<sup>20)</sup> はトリパン青生体染色によつて Polytlast の貪喰能を検討した結果、胞体が泡沫状で大きいもの程貪喰能は強く、リンパ球様の細胞では最も弱いという関係を示している。このように小型単核細胞の貪喰能の差異は、細胞の発育段階による差異と理解される。貪喰能を細胞種の鑑別に用いることは Aschoff・清野<sup>21)22)</sup> 以来屢々用いられる手段であり、有効な場合も少なくない。本実験の場合、リンパ球様小型単核細胞とリンパ球と、又胞体のやや広い小型単核細胞と単球との鑑別が問題となつていたのであるが、前2者は共に貪喰試験陰性であるためこの方法による鑑別は不能である。後2者については、マウス単球の殆んどが陰性で、陽性のものも網内系細胞のそれに比して弱いといわれているので、鑑別の手段としては有効であると考えられる。炎症巣中で陽性を示した細胞は大体網内系と考えられる。

#### ii) 「ペ」反応

組織球のすべてが陰性であり、マウス血液単球の約半数において陽性であるといわれているので、鑑別の手段としては有効である。炎症巣単核細胞はすべて陰性であり、単球が殆んど存在しないことを物語るものである。しかし、小型単核細胞の中で稀に陽性に出るものがあるが、胞体のやや広いものに限られ、陽性顆粒は大小不同のことが多く、又出現の時期は好中球の遊出期とはほぼ一致し、好中球消退すれば、再び陰性化するので、好中球或いは好酸球の崩壊によつて放出された「ペ」反応陽性顆粒を貪喰して陽性化したものと考えられる。

### 結 語

種々の菌量の弱毒結核菌を、成熟マウス皮下結合織内に接種し、その際の細胞反応を、主として皮下結合織の伸展標本を用いて観察し、次の結果を得た。

1) 小型単核細胞は、好中球の遊出期を境として、2相性に増殖する。即ち、好中球が局所に出現する以前に、菌接種後15分で既に巣状に増殖するが、好中球の遊出と共に、一旦消退する。好中球の崩壊が著明となるに及んで、再び高度に増殖し、以後の炎症の主役を演ずる。

2) 該小型単核細胞は、血液由来のものではなく、既存の組織の細胞に由来するもので、その起原細胞としては、局所既存の幼若組織球と、更に大型組織球の小型組織球への変態が考えられる。

3) 細胞体の大きさ、核形態、細胞質内構造物の変化等、細胞学的解析により、この小型単核細胞は組織

球に移行することを認めた。

4) 又該細胞は結核結節形成に際しては、中心乾酪巣の周辺に見られる大型単核細胞に変化した。

5) この大型単核細胞は、人・家兎或いは海狸の結核症において見られる類上皮細胞とはその形態がやや異なるが、類上皮細胞に相当するものと考えられる。又「ラ」氏型巨細胞は、数頭(約300頭中)において認められたに過ぎず、一般にマウス結核症では、巨細胞を作る傾向は極めて少ない。

摘筆するに当り、終始御懇篤なる御指導御校閲を賜つた恩師渡辺教授に衷心より謝意を表する。

### 文 献

- 1) 赤崎兼義・小島 瑞：血液学討議会報告，第7輯，121頁，(1953)。
- 2) 赤崎兼義・小島 瑞：日病会誌，45，378 (1956)。
- 3) 赤崎兼義・小島 瑞：日本臨床，15，5 (1957)。
- 4) 赤崎兼義・小島 瑞：最新医学，13，175 (1958)。
- 5) 天野重安：日血会誌，7，62 (1934)。
- 6) 天野重安：血液学の基礎，上巻，丸善，(1948)。
- 7) Arnold, J.: Virchows Arch., 133, 1 (1893). 文献(18)より引用。
- 8) Aschoff, L., Kiyono, K.: (1913): 文献(3)より引用。
- 9) v. Baumgarten: Zeitschr. klin. Med., 9, 244 (1885). 文献(18)より引用。
- 10) Borchart, H.: Folia haem., 42, 410 (1931)。
- 11) Cunningham, R. S., Sabin, F. R., Sugiyama, S. and Kindwall, J. A.: Bull. Johns-Hopkins Hosp., 37, 231 (1925)。
- 12) Wall, B. E.: Folia haem., 43, 206 (1931)。
- 13) Hertzog, A. J.: Amer. Jour. Path., 14, 595 (1938)。
- 14) 平田もとゑ：日血会誌，11，63 (1948)。
- 15) 平田もとゑ：日血会誌，12，33 (1949)。
- 16) 平田もとゑ・藤井淳子：日血会誌，7:57 (1943)。
- 17) 平田もとゑ・中島操・福井道子：日病会誌，36，44(1947)。
- 18) 生田 功：日病会誌，11，111 (1948)。
- 19) 伊藤良二：北海医誌，9，2188 (1931)。
- 20) Jassowin, G.: (1932). 文献(35)より引用。
- 21) Kiyono, K.: Folia haem., 18, 149(1914)。
- 22) 清野謙次：生体染色の研究，(1929)。
- 23) 小島 瑞：日病会誌，45，389 (1956)。
- 24) 小島 瑞：日血会誌，20，(3号補冊)，78 (1957)。
- 25) 小島 瑞・綿貫 勤：日病会誌，46，371 (1957)。
- 26) Konstantinow: (1928). 文献(10)より引用。
- 27) 高良

- 武明 : 十全会誌, 58, 1049 (1956). 28)  
 Lurie : 文献(39)より引用. 29) Mac  
 Junkin, F. A. : J.A.M.A., 124, 17 (1920).  
 30) Marchand : Beitr. Path. Anat., 4, 1 (1889).  
 31) 松原藤継 : 日病会誌, 43, 360 (1954).  
 32) 松原藤継 : 日病会誌, 44, 59 (1955).  
 33) Maximow, A. A. : 文献(18)より引用.  
 34) Metchnikoff, E. : Virchows Arch., 97, 502  
 (1884). 35) 宮田 栄 : 日病会誌, 27, 172  
 (1937). 36) 水平敏知 : 位相差検鏡法とそ  
 の応用, 医学書院, 東京. (1952). 37)  
 Möllendorff (1926) : 文献(47)より引用.  
 38) 奥田芳明・家森武夫 : 日病会誌, 43, 58 (19-  
 54). 39) PageI, W. : Amer. Rev. Tuberc.,  
 12, 58 (1940). 40) Rössle, R. : Virchows  
 Arch., 288, 780 (1932). 41) Sabin, F. R. :  
 Amer. Rev. Tuberc., 25, 153 (1932). 42)  
 Doan, C. A. : J. exper. Med., 46, 627 (1927).  
 43) 坂本岩一 : 日病会誌, 45, 434 (1956).  
 44) 坂本岩一 : 日病会誌, 46, 446 (1957).  
 45) Schreiter, H. : Zeitschr. mikro. anat. For-  
 sch., 40, 613 (1936). 46) Seeman, G. :  
 Beitr. Path. Anat. u. z. allg. Path., 85, 303 (1930).  
 47) 関 正次 : 解剖誌, 20, 35 (1942). 48)  
 新保幸太郎 : 医療, 2, 6 (1949). 49) 武田  
 徳晴 : 文部省総合研究報告集録, 医学及び薬学編,  
 154頁. 50) 渡辺四郎 : 十全医誌, 36, 2032  
 (1931). 51) Wigert : Virchows Arch. 77,  
 269 (1879). 文献(35)より引用. 52) Woodruff,  
 C. E. : Amer. Rev. Tuberc., 46, 319 (1942).

## Abstract

Tuberculous lesions induced by a small dose of B.C.G. in the subcutaneous tissue of mice were examined histologically by use of spreading preparation and following results were obtained. In the initial cell reaction attention was concentrated on the proliferation of small mononuclear cells, which apparently resembled to lymphocytes. They were found scattered in small cluster in a short time period after the injection of B.C.G. and infiltrated diffusely into the tissue within two hours. The proliferation of cell was interrupted by the infiltration of polymorphonuclear leucocytes but with decreasing of the leucocytes the cell continued to proliferate and clouded together around masses of the bacilli. The characteristics of the cell were dark nucleus surrounded by a thin layer of cytoplasm which was slightly basophilic. The nucleus was spheroid: on one side of it often showed a more or less marked indentation. With Sudan black staining rod-shaped or granular mitochondria and the Golgi body could be demonstrated in the vicinity of the nucleus. The peroxidase reaction, phagocytic activity of carbon, vital staining with trypan blue were negative. The cytoplasm contained fine vacuoles. The properties of which were similar to those in histiocytes. Judging from the histological characteristics the small mononuclear cells were thought to be immature histiocytes.

## 附 図 説 明

〔図-1より12迄は位相差法による〕

図-1: 楕円形核の細胞は大リンパ球。胞体の明度大。顆粒はやや粗大。他の細胞は好中球。×800

図-2: 小リンパ球。胞体の明度大。顆粒は微細。ヤーヌス緑に染まる。×600

図-3及び4: 単球。胞体の明度はやや小。大小の顆粒の中、大は大部分が中性赤に、小はヤーヌス緑に染まる。×800及び×600

図-5及び6: 組織球。胞体の明度小。大小の空胞及び顆粒で充満。(5)は2核。(6)は中型組織球。×800

図-7及び8: 結合織中に常在する小型単核細胞。胞体の明度は小。顆粒は少ない。×800

図-9及び10: 微量結核菌挿入15分後、小型単核細胞の小集簇。×1200

図-11及び12: 同一時間後、小型単核細胞中、胞体のやや広いものでは、顆粒が増加している。×1200

〔図-13以下は染色標本による〕

図-13: 微量菌接種後30分。小型単核細胞の小集簇。×120

図-14: 同。×600

〔図-15乃至18は18時間頃に見られる組織球の各種変態像〕

図-15: 大型組織球と、その小型化せるもの。×1200

図-16: アミトーゼ。×1200

図-17: 球形化し、核、胞体共に染色性を増した組織球。×1200

図-18: 不規則な核形態を示す1例。×1200

図-19: 2時間後、小型単核細胞の集簇。核形態は極めて多形性を示し、又2核のものも多い。矢印はアミトーゼ。×600

図-20: 12時間後、小型単核細胞の大集簇。中央にミトーゼ。×600

図-21: 0.025/0.1cc 菌浮遊液注入1時間後、菌塊に集つているのは、多くは好中球。×600

図-22: 同8時間後、SBB染色。×200

図-23: 同強拡大。胞体のSBB可染性は強い。×1200

図-24: 3mg/0.1cc 菌浮遊液注入28時間後。×120

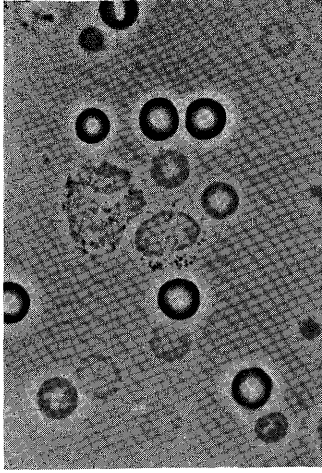
図-25: 0.025mg/0.1cc 菌浮遊液注入後1週間後。×600

〔図-26乃至28は3mg/0.1cc 菌浮遊液注入3週間後の結節の切片標本〕

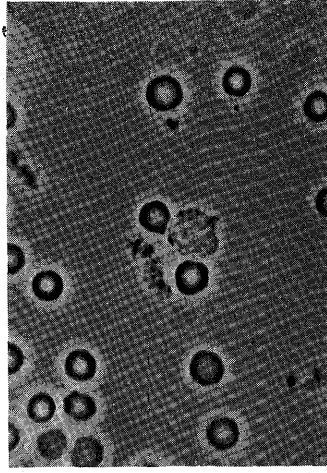
図-26: 壊死部に接して存する所謂 foam cell

図-27: 同強拡大。胞体中に少数の抗酸性顆粒を容れる。

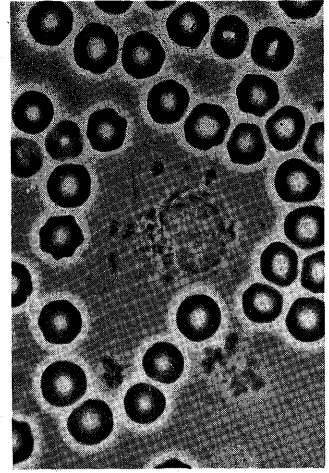
図-28: 結節辺縁部の小型単核細胞層と淡明細胞層。



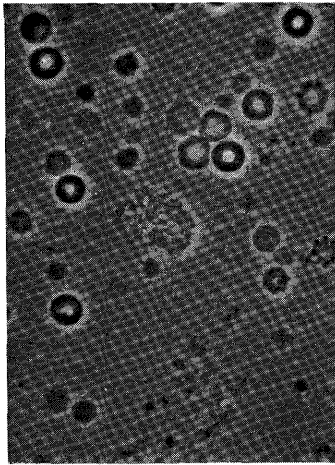
[1]



[2]



[3]



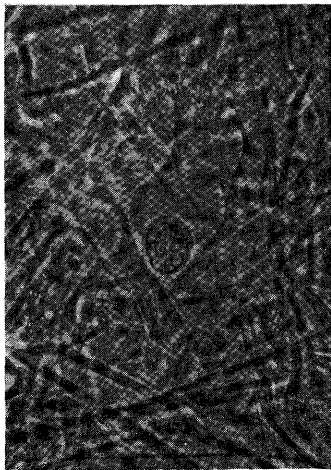
[4]



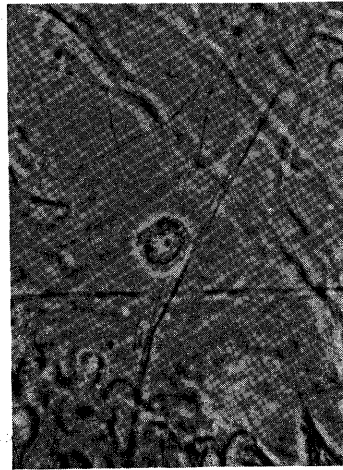
[5]



[6]

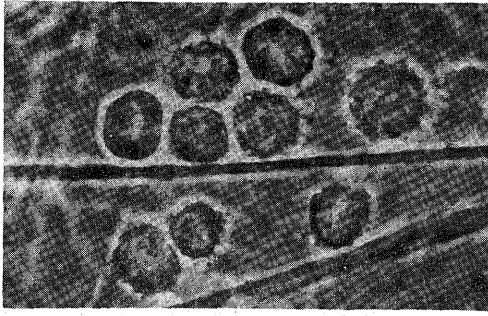


[7]

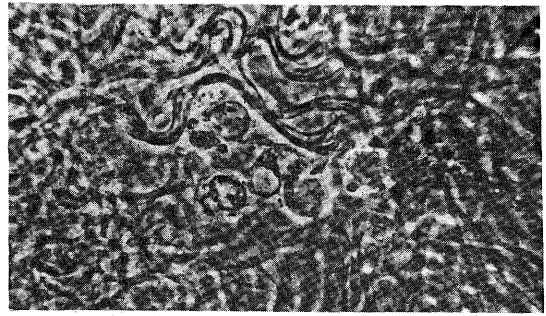


[8]

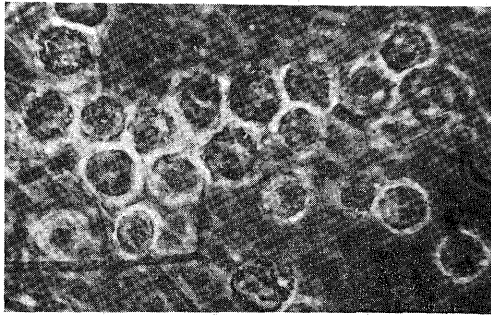




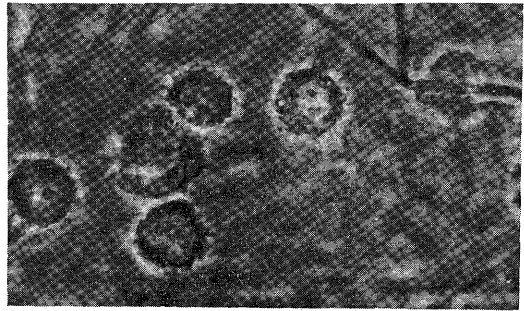
[9]



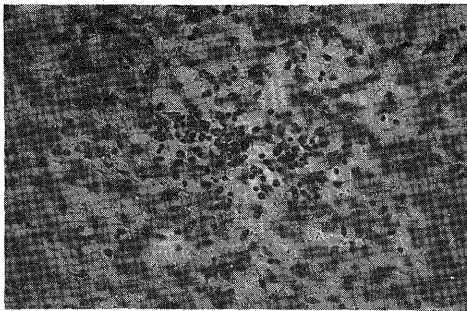
[10]



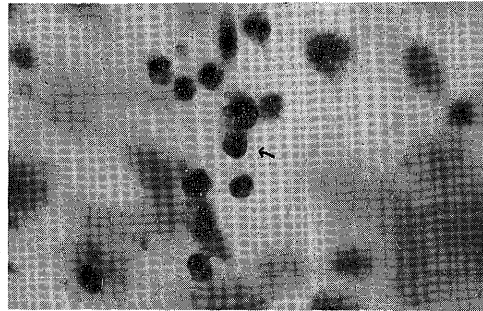
[11]



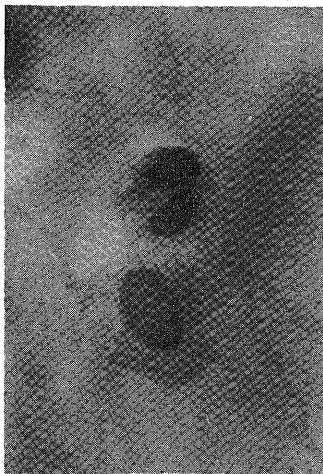
[12]



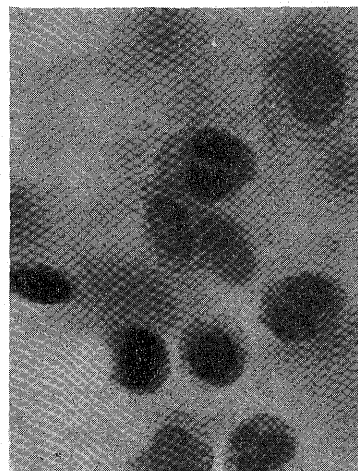
[13]



[14]



[15]



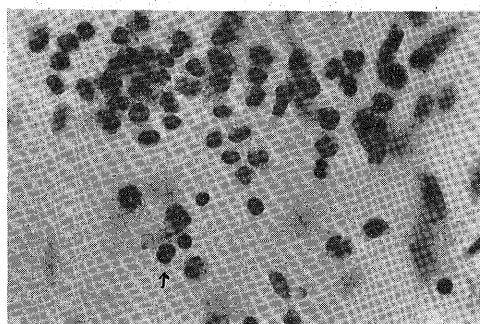
[16]



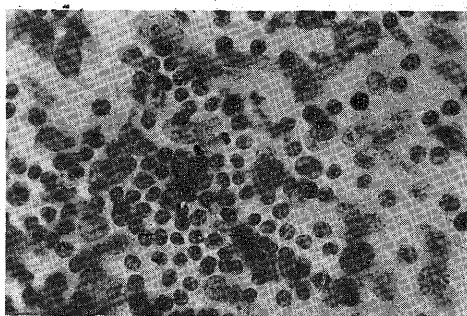
[17]



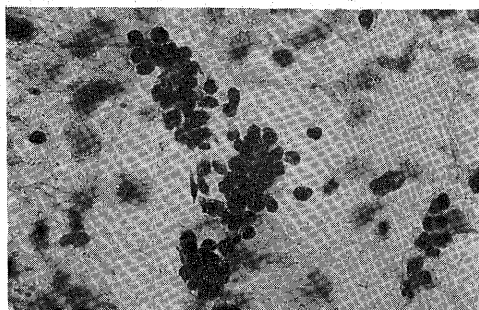
[18]



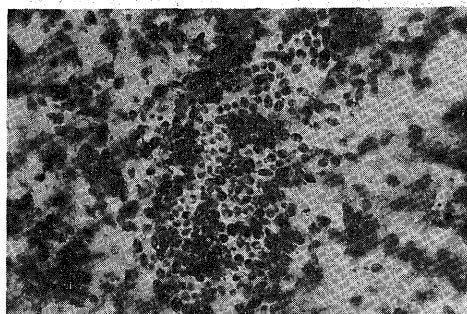
[19]



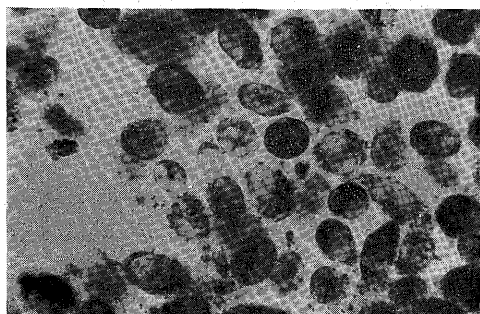
[20]



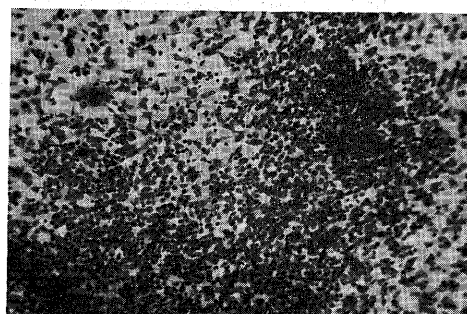
[21]



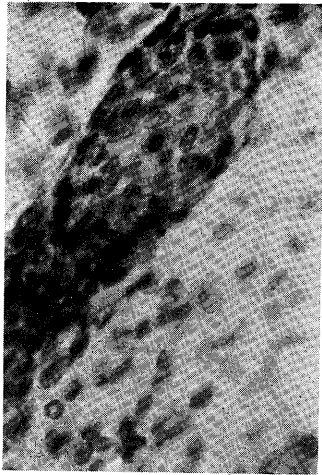
[22]



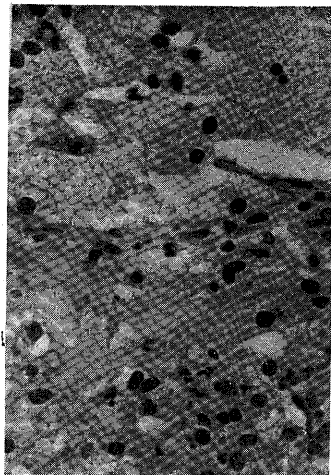
[23]



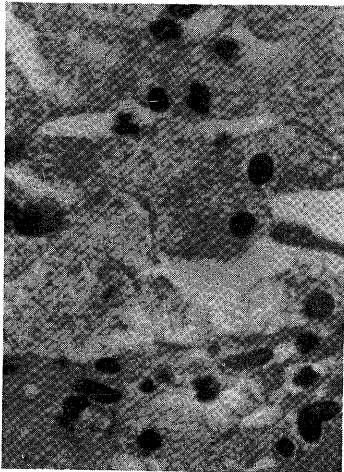
[24]



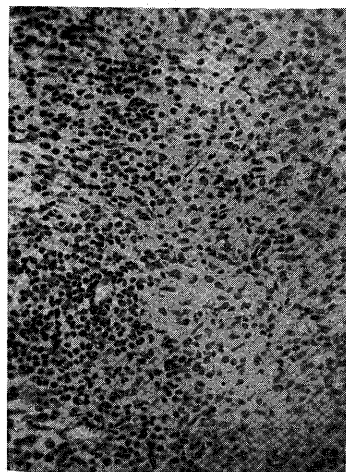
[25]



[26]



[27]



[28]