

# アレルギー性炎の病理形態学的研究

金沢大学医学部第一病理学教室(主任 渡辺四郎教授)

草 野 和 夫

(昭和34年1月10日受付)

## Pathological Morphological Study of Allergic Inflammation

KAZUO KUSANO

Department of Pathology (I), School of Medicine, Kanazawa University.

(Director : Prof. Dr. S. Watanabe)

### ABSTRACT

Mice were sensitized against fowl erythrocytes and reinjected with the same antigen into the skin at intervals of two weeks. The reaction of the skin was examined histologically at various intervals and the following results were obtained :

1) In non-sensitized animals, the erythrocytes injected into the skin were phagocytized by histiocytes which actively proliferated in the tissue (cellular digestion). When large quantities of the erythrocytes were injected into the non-sensitized animals, an exudative inflammation was found in the tissue at a certain interval of time after the injection. The tissue response was probably induced by the reaction between the antibody which was produced in the body against the erythrocytes, and the erythrocytes remained at the site of injection.

2) In sensitized animals, the tissue reaction was characterized by intensive exudative inflammation followed by formation of granuloma. Phagocytic activity of histiocytes was not prominent. Erythrocytes underwent agglutination and lysis. They were digested by leucocytes and exudative fluid (humoral digestion).

3) At variance with Rössle's conclusion, the absorption of erythrocytes was not always delayed in the sensitized animals. It could occur more rapidly in the sensitized animals than in non-sensitized ones, according to the intensity of the sensitization.

4) The allergic inflammation could be produced in mice by sensitization against homogenic erythrocytes, although the cellular response was more slight than that in animals sensitized against heterogenic one.

### 緒 言

アレルギー反応の組織学的表現は、Rössle,<sup>34)</sup> 36)<sup>37)</sup>, Kállos<sup>17)</sup>, Fröhlich<sup>8)</sup>, Klinge<sup>19)</sup>, Gerlach<sup>13)</sup>, 馬杉<sup>22)</sup>, 武田<sup>39)</sup> その他多くの学者によつて詳細に研究されている。アレルギー性炎は一般に滲出性炎を以つて始まり、肉芽腫の形成を以つて終る病変であるが、その性格はノルメルギー性炎と単に量的な差があるに過ぎないと考える人が多い。その反応の意味づけについては、Rössle<sup>34)</sup> は抗原を局所に抑留し (Sperrungsmechanismus), 局所を犠牲にして全身の障

碍を防衛しようとする反応であると解している。このような解釈のよつて来るところは、感作動物では抗原の局所からの吸収が遅れるという所見に基いている。しかし、局所に注射された抗原の運命を形態学的に追求することはかなり困難であり、様々な工夫がなされている。著者は抗原としてニワトリ赤血球を用いてマウスを感作し、そのアレルギー反応を追求した。いうまでもなくニワトリの赤血球は有核のため組織内の所在や変化を比較的容易に顕微鏡下に捉えることができ

るからである。この種の実験は既に Rössle<sup>34)</sup>, Roulet<sup>37)</sup> によつて試みられてはいるが、著者はマウス皮下組織を材料とし、Jasswoin<sup>15)</sup> の方法による小皮標本

を作製、検索し、Rössle, Roulet 等の成績と必ずしも一致しない結論に達したので、ここに報告し批判を仰ぎたいと思う。

## I. 実験並びに実験方法

実験動物： 外観上異常を認めず、栄養状態可良で、一定期間飼養に馴れた雄マウス。体重 16~20g.

実験方法： 下記の如く 5 群に分ち、それぞれ対照をつくり、比較観察した。

第 1 群： ニワトリ全血感作

ニワトリ（雄性）翼静脈より予めクエン酸ソーダを入れた注射器に、無菌的に採血し、その 0.1cc を、3 回、2 日毎にマウス腹腔内に注射し、感作する。注射の都度採血し、保存血液を用いなかつた。最後の注射より 2 週間後、背部脊椎の両側皮下 2 個所に、同種血液 0.5cc を注射した（効果注射）。対照として無処置マウスの両側背部に同量の血液を注射した。

第 2 群： 無稀釈ニワトリ赤血球感作

第 1 群と同様にして得たニワトリ血液を 1 分間 1000 回転で遠心、上清を捨て、数回生理的食塩水にて洗滌後、始めに捨てた血漿と同量の生理的食塩水を加える。この赤血球浮游液で第 1 群と同様にマウスを感作、効果注射を行つた。この場合も注射の都度新たに調製された赤血球浮游液を使用した。対照は無処置マ

ウスの背部に皮下注射した。

第 3 群： 10 倍稀釈ニワトリ赤血球感作

上記同様の方法にて得たニワトリ血液から赤血球の 10 倍浮游液を調製し、この液でマウスを感作し、効果注射を行つた。対照には無処置マウスに同量の赤血球を注射した。

第 4 群： 40 倍稀釈ニワトリ赤血球感作

前群と同様な方法にて、40 倍赤血球浮游液を調製した。10 倍稀釈の赤血球浮游液でマウスを感作し、2 週間後 40 倍稀釈の赤血球浮游液で効果注射を行つた。対照には 40 倍稀釈の赤血球浮游液を皮下注射した。

第 5 群： 同種血液感作

マウスの心臓穿刺により得た血液を、他のマウスの腹腔に 0.1cc 宛 2 日毎 3 回注射し、最後の注射後 2 週目に、同方法で得た血液を両側背部皮下に 2 箇所効果注射をした。

以上の如くして処置された動物は、感作群、対照群共 1 時間、3、6、12、24、48 時間、3、5、7、10、14 日目に撲殺し、一側の注射部位で Jasswoin<sup>15)</sup> 法に

第 1 表

群		感 作 量	効 果 注 射 量	使用マウス
第 1 群	感 作	全血 0.1cc 3 回	全 血 0.15cc	31 匹
	対 照		〃	39
第 2 群	感 作	無稀釈赤血球 0.1cc 3 回	無稀釈赤血球 0.1cc	15
	対 照		〃	11
第 3 群	感 作	10 倍稀釈赤血球 0.1cc 3 回	10 倍稀釈赤血球 0.1cc	55
	対 照		〃	53
第 4 群	感 作	10 倍稀釈赤血球 0.1cc 3 回	40 倍稀釈赤血球 0.1cc	22
	対 照		〃	19
第 5 群	感 作	同 種 血 液 0.1cc 3 回	同 種 血 液 0.1cc	12
	対 照		〃	11

計 268 匹

よる小皮標本, 他側注射部位でパラフィン切片標本を作製した。小皮標本では, 鉄ヘマトキシリン染色を主とし, Papanicolaou 染色, Gömöri 鍍銀染色を併用,

パラフィン切片標本では H-E 染色, Gömöri 鍍銀染色, Masson 染色, PAS 染色を行つた。実験方法を一括して第 1 表に示す。

## II. 所

### 1. 肉眼的所見

小皮標本作製に先立ち, はぎとられたマウス皮膚について皮下に注射された赤血球の状態を肉眼的に観察した。

#### 第 1 群 全血感作

1 時間目では対照群, 感作群共に径 10mm 余の不正円形の血液の集在が認められる。3 時間目では, 対照群 10×8mm, 感作群 6×5mm, 6 時間目, 対照群 8×6mm, 感作群 5×4mm と感作群の方が血液集在範囲の縮小度が強い。24~48 時間目では, 対照群, 感作群の差異は一層判然とし, 対照群では依然として不正形で平均 10×8mm なるに反し, 感作群では局所は類円形で 3×5mm と縮小を示す。3 日目, 対照群は 48 時間目に比し変化が見られないに反し, 感作群では 3×4mm に縮小し, 黄褐色で局所が稍膨隆した観を呈し, その中心には赤褐色点状の部分をも認める。5 日目に至れば対照群は 10×3mm の淡黄色を呈する局所の所々に赤色の小島塊状の部分が残る, 7 日目ではこれが消失して一様に橙黄色, 稍膨隆した病巣をなす。これに反し感作群では, 縮小した類円形の病巣の中心には, 7 日, 14 日に至るもなを褐色点状の部分で認められる。

#### 第 2 群 無稀釈赤血球

対照群に比し感作群の注射血球集在範囲の縮小程度は著明である。1~6 時間目では皮下に注射された血球は対照例では不正円形又は瀰漫性の拡りを示すに対し, 感作群では類円形となり大きさは小さい。12 時間目では, 対照群 12×10mm, 瀰漫性葉状, 感作群では 10×7mm, 類円形で時々水腫状の膨隆を示すことがある。24 時間目, 対照群, 5×7mm, 感作群, 5×4mm。3 日目~6 日目, 全血において認められたよりも程度は低いが, 両群共橙色より黄色に至る小結節状をなした隆起が残る。大きさは対照群 7×5mm, 感作群 4×3mm。10 日目, 両群の差異は認め難いが, 感作例において局所の中心部に淡黄色の部が存していることがある。

#### 第 3 群 10 倍稀釈赤血球

この実験群では, 既に初期から肉眼的に著しい差異

## 見

が認められる。

1 時間目, 対照群平均 18×8mm の不正円形乃至葉状の病巣をなすが, 感作群では 8×7mm の類円形をなす。3 時間目, 対照群 12×7.5mm, 感作群 8×4mm。6 時間目, 対照群の病巣の大きさは 10×3mm となり, 赤褐色不正円形であるに反し, 感作群では 3×4mm の淡黄又は灰白透明な類円形の部分の中に, 1×2mm の小円形赤色の数個の凝塊様集団が認められる。24 時間~48 時間目, 上記の変化は両群共縮小する。4 日目, 対照群は平均 5×4mm, 淡褐色乃至橙色の楔状を呈することが多い。感作群では平均 2×3mm の灰白不透明, 類円形となるが, ときにはその中心部が橙色を帯びることがある。5 日~7 日目, 共に局所は縮小し, 対照群も黄色乃至灰白色となるが, ときにはその周縁部に赤色斑を認めることがある。即ち, 局所の赤血球は, 感作群においては対照群に比しより早く処理されるものと思われる。10 日目以後では, 対照と感作群の差異は分明を欠き, 共に 2×3mm の灰白不透明の稍膨隆した病巣を残す。

#### 第 4 群 40 倍稀釈赤血球

1~3 時間目, 両群共に 13×5mm の不正円形乃至葉状の病巣を呈するが, 感作群においてその集在範囲の縮小度が稍強い。6~12 時間目, 対照群は瀰漫性に拡つた 10×8mm, 葉状の淡赤い色を呈するも, 感作群では 5×5mm となり, 所によつては淡赤色の小斑点が分散性に認められることもある。24~48 時間目に至れば, 対照群は 12 時間目よりその色淡く, 縮小して見えるが, 感作群では既に跡かたもなく消失している。3 日目になれば, 対照群においても赤血球は消失し, 感作群, 対照群共に肉眼的に局所の変化を認めなくなる。

#### 第 5 群 同種血液注射

ニワトリ血液全血注射例の対照群と凡そ同じ経過をとるが, 肉眼的には対照群, 感作群の差異は判然とは認められなかつた。注射後 1~2 日目においては, 対照群に比し感作群の血液集在範囲の縮小が稍強く認められることがある。両群共 7 日前後において肉眼的に皮下組織からの血液色の消失を見るが, ニワトリ全

血注射の場合の如き小結節又は隆起を認めることはできなかった。

## 2. 組織学的所見

### 第1群 全血感作

#### 1) 対照群

1時間：皮下疎性結合織内に注射されたニワトリの血液が瀰漫性に存在する。皮下組織は全般に著しく水腫状。注射された血液は、皮下組織を押拡げた如き状態で存在し、局所の線維は疎散するが、血球塊の周辺では、線維がしわよせされた状態で存在し、所々密集し、線維は稍々膨潤する。

小皮標本では軽度の単核細胞の遊走が認められ、局所においては線維細胞は萎縮状。組織球も萎縮状で崩壊するものも多い。注射局所より離れた部位ではこれらの細胞の変性は著しくないが、胞体内に空胞を認めるものが多い。

3時間：皮下の赤血球は多少分散の傾向を示し、赤血球の胞体は淡染するものが多い。皮下の水腫は減少、好中球、単核細胞の遊走は稍々増加する。

小皮標本では組織球が増加し始め、しばしば列状又は敷石状に並ぶ。胞体内の空胞は少ない。組織球には種々な程度に赤血球が貪喰されている(第1図)。線維細胞も亦多少増殖の傾向を示す。核は大、核小体を認めるもの多く、胞体は広く、空胞は殆んど認められない。肥胖細胞は小型、胞体濃染し、散在性に認められる。

6時間：前例と略々同様であるが、白血球の浸潤は稍々増加する。

12時間：注射された赤血球は皮下組織より皮下脂肪織内に不規則な形で分散する。分散した赤血球の胞体は淡染し、裸核状のものが少なくない。白血球の遊走は全般的に減少し、組織球の増殖が認められ、盛んに赤血球を貪喰する。

小皮標本でも組織球の増加が目立つ。類円形又は腎臓形の核を有し、比較的広い胞体を持ち、多少とも空胞が認められる。遊離状のものもあるが、数個列状をなし、又は敷石状に並ぶものが多い。組織球によつて赤血球又はその核が貪喰されている。線維細胞も増殖の傾向を示し、核は大、胞体は帆型を示して広く、少数の空胞を認める。時々合胞性に連つた線維細胞が認められる。

24時間：皮下の赤血球は、皮膚筋層に沿ひ又は皮下脂肪織内に瀰漫性に存在するが、稀れには皮膚筋層及び真皮内にもニワトリ赤血球が散見される。赤血球

周辺には膠原線維が多少密に集在する部分がある。赤血球の胞体は淡染、裸核のものも少なくない、核濃縮又は核消失した赤血球も多数に混在する。しかし溶血は殆んど認められない。組織球による赤血球の貪喰は高度となり、貪喰された赤血球の核は好酸性に傾き、淡染、消失する。しばしば好エオジン性の滴状物質として認められる。又ヘモゲドリンとして組織球内に存するものもある。

小皮標本では組織球の増殖がつづいている。胞体内には種々の程度に赤血球を貪喰する。組織球の胞体が赤血球で充満するものもある。線維細胞は紡錘型で突起は少なく、空胞は乏しく、幼若型を示す。

48時間：赤血球は皮下組織に局限性に存在するが、その量は減少する。その周囲には組織球の増殖が著明で、盛んに赤血球を貪喰する。その間には好中球の浸潤が軽度認められる。赤血球は核濃縮、淡染、縮小し、軽度の変性を示す。

小皮標本では組織球の増殖の状態がよく判る。核、胞体共に大、空胞少なく、多数群在、敷石状に配列する。増殖した組織球は、活発な赤血球貪喰を行う。10数個以上の赤血球を貪喰し、胞体が数倍に腫大した組織球が多数に認められる。赤血球の胞体は好酸性を失つたものが多く、貪喰された赤血球には核消失、濃縮等の変性をみる。線維細胞も亦核は大で、胞体は広く、突起をもつて互に連り、増殖の徴候を認めることができる。

3日目(第2図)：注射された赤血球は皮下組織内に瀰漫性に分散する。赤血球の核は濃縮、更に融解、消失等種々の変性を示す。又胞体淡染或いは裸核状の赤血球も散見される。しかし一般に赤血球個々の形態は分明で、溶血は認められない。白血球は甚だ減少する。これに反して組織球の増殖は極めて著明となり、分散した赤血球間に増殖し、旺盛な貪喰を営み、常の数倍にも腫大した胞体内に数個乃至10数個の赤血球を貪喰している。胞体内の赤血球核は、濃縮又は崩壊状となる。又核消失し好酸性の滴状物と化した赤血球も認められ、又時々ヘモゲドリンを認めるものもある。線維細胞も亦増殖する。核は大、核小体を認め、豊富な胞体を有し、稀れに核分割に接する。

小皮標本では組織球、線維細胞の増殖の状態は、一層明瞭に認めることができる。大型、類円形の組織球が多数相接して増殖し、二核細胞も少なくない。増殖した組織球は赤血球を貪喰し、高度なものは赤血球が胞体内に充満し桑実状にみえる。線維細胞は、核は



大、核小体明瞭、胞体は広く、多数の突起を有し、互に相連なつて合胞細胞をつくるものがある。

5日(第3図)：急激な滲出炎が起つて組織像は一変する。赤血球の崩壊、変性が急激に増加し、健全な赤血球は殆んど認められない。核崩壊物、滴状に崩壊した赤血球胞体が多数散在する。これらの変性赤血球の間及びその周囲には、多数の好中球、大単核細胞の浸潤が認められる。組織球はしかし遊離状のものが多く、腫大した胞体内に変性赤血球、核破片又は褐色色素を貪食する。

小皮標本でも所見は略々同様で、組織球の増殖像は少なく、遊離状、円形の組織球が多い。線維細胞は、病巣遠隔部では増殖著明、胞体は広く、互に連なり、又しばしば合胞細胞をつくる。

7日：赤血球は殆んど完全に消失し、核崩壊、濃縮、裸核の小集塊が認められるのみである。その周囲には、黄褐色の色素沈着が多い。局所には好中球、単核円形細胞、組織球の浸潤が著明であるが、同時にこの時期には、線維細胞の増殖が活発となる。

小皮標本では線維細胞の胞体は広く、巨核を有するものがしばしば認められ、又稀れには核分割にも接する。組織球は萎縮状のものが多く、貪食はもはや殆んど認められない。

10～14日：赤血球は全く消失し、局所には結節性の肉芽腫が形成される。線維細胞の胞体は狭い。組織球は少なく、しばしば褐色色素を貪食する。

小皮標本では線維細胞の核は小、胞体は長く狭い突起を出す。組織球は遊離状で胞体は小、核は円形又は腎形、時々腫大した組織球内に褐色色素が貪食されている。

## 2) 感作群

1時間：皮下組織に注射されたニワトリ赤血球が集在するが、対照に比し組織における滲出は高度である。毛細血管の周囲には多数の好中球、単球の浸潤あり、皮下組織内にもかなり瀰漫性に遊走細胞の浸潤が認められる。血球の周囲には押しのけられた線維が集在し、膨潤状で、線維間には Masson 染色で青染する液状物質、橙染する顆粒状乃至線維素様物質が認められる。

小皮標本では赤血球注射局所に、白血球の浸潤が著明である。線維細胞、組織球は萎縮状を呈する。線維細胞の胞体は狭く、樹枝状の突起を有し、空胞は殆んど認められない。組織球は核濃縮、胞体小、不規則な突起を有し、大小の空胞を認める。肥胖細胞も亦崩壊

し、胞体内顆粒は散逸する。

3時間：滲出はなお高度である。赤血球は皮下組織に局限して存在し、分散の傾向は少ない。その周囲には線維が集まり、線維間には液状物質が多量に存在し、膨潤、細分するものが多い。稀れに線維素様変性を認める。白血球の遊走は前例に比し増強する。赤血球集塊の周辺部に存する赤血球の胞体は淡染、裸核状のものがしばしば認められる。このような部位には組織球が集合し、赤血球を貪食する。しかしその程度は軽微である。

小皮標本では白血球の浸潤著明で、線維細胞、組織球は依然として萎縮状のものが多く、組織球による赤血球の貪食は、対照に比して甚だ少ない。

6時間：滲出は皮下組織から真皮に拡大し、組織は水腫状、好中球の瀰漫性の浸潤がある。赤血球は滲出液に包囲されて局限性に存する。

小皮標本では白血球の浸潤著明、線維細胞はなお萎縮状であるが、組織球は略々増加の徴候を示す。小型円形核を有し、遊離状で、時々赤血球を貪食しているものに遭遇するがその数は多くはない。

12時間：注射された赤血球は、皮下組織に凝集して存在する。滲出はなおおつづき、又真皮、皮下組織に好中球、単球の浸潤が多い。水腫は前例に比し減少するが、赤血球集塊の周囲には Masson 染色で青染する濃厚な液状物質がかなり多量に存在する。鍍銀染色では膨潤した線維と、多数の細分した好銀線維が恰も赤血球集塊を包被する如く存在する。そこには線維細胞の増殖はない。注目すべきことは、凝集状の赤血球集塊の周辺に、多数の白血球の浸潤がしばしば認められることである。この像は対照例に比し遙かに高度である。白血球浸潤の周辺には、多数の核の崩壊物質が散在する。赤血球は胞体淡染、核の変性を主とし、時々エオジンに等質性に染む液状物質内に、裸核状の赤血球を散見する。これは溶血を思わせる所見である。濃縮した裸核の赤血球も少なくない。組織球には赤血球貪食が認められる。

小皮標本では好中球、単球の浸潤多く、線維細胞はなお萎縮状のものが多く、組織球は多少増加の傾向があり、遊離状のものが多く、胞体広く、空胞を有し、しばしば顆粒状の貪食物を認める。肥胖細胞は散在性に認められるが、形態学的には著変はない。

24時間：赤血球は皮下組織において、皮膚筋層の下に略々円形を示した凝集状の集塊として認められる。赤血球は個々の形態を識別し難く、等質性にエオ

ジンに染む液状物質の中に濃縮した核が浮んでいるように見える。溶血を示唆する所見である。赤血球集塊は好中球、単核円形細胞の層によつて包まれる。そこには多数の赤血球の崩壊が認められ、赤血球核は濃縮、融解し、多数の核破砕物質や、核の消失した赤血球が混在する。崩壊した赤血球は周辺より増殖せる組織球によつて貪喰されるが、しかしその程度は決して多くはなく、対照例の如く多数の赤血球を貪喰した組織球は認められない。赤血球集塊の周囲には、しばしば液状物質の浸潤を蒙つた線維性物質の増加が認められる。赤血球集塊の表面に略々平行して走る好銀及び膠原線維によつて赤血球は不完全ではあるが、包被される傾向を示す。そこには少数の線維細胞が増殖する。局所より離れた組織には、全般に白血球の浸潤は減少し、組織球、線維芽細胞の増殖が始まる。

小皮標本では白血球の浸潤は残存するが、組織球の増殖が目立つ。組織球は小型のもの多く、遊離状に、又は集在して存在する。赤血球核は淡染するものが多く、増殖した組織球によつて貪喰される。線維細胞も亦増殖を示す。

48時間：皮下赤血球集塊は稍々縮小し、その周囲は増殖した組織球で包まれる。組織球の増殖層の外側には、線維細胞の軽度の増殖が認められる。赤血球集塊は、不完全ながら太い好銀線維で色囲される。増殖した組織球は、変性した赤血球を貪喰する。

小皮標本では好中球、単核円形細胞の浸潤はなおかなり著明に認められる。組織球は比較的小型で、対照に比し貪喰は著しいことはない。

3日目：赤血球は皮下組織に凝集状に限局、その量は減少する。局所の病巣は細胞反応の種類により凡そ3層に分れる(第4図)。(1)赤血球集塊の最も中央部は、比較的通常の形態をもつ赤血球が密集する。(2)その周囲にはかなり明瞭な境界をもつて多数の好中球の浸潤を伴つた漿液性滲出物があり、多数の赤血球崩壊物質が認められる。その間に滴状をなした好酸性の大小の球状物質が混在する。赤血球は単核円形細胞によつて貪喰され、組織球による貪喰は殆んど認められない。外側に至るにつれ好中球は減少し、漿液性、線維素性の滲出液の浸潤があり、結合組織細胞の変性、線維の分散、膨化がみられる。(3)この外周には線維細胞、組織球の増殖が著明である。特に線維細胞の増殖は著しく、病巣内部に浸潤の状態を示す。組織球の増殖は対照例の如く独占的な増殖ではなく、その程度は劣る。

小皮標本では赤血球集塊周辺の線維細胞の増殖は甚だ活発である。核は大、胞体は広く、空胞は少ない。互に連なり、又合胞細胞をつくる。これに対し、組織球は所々に群在するものもあるが、多くは遊離状で類円形核をもち、時々胞体内に空胞が認められ、対照に比して赤血球貪喰は少ない。

5日：赤血球集塊の中央部まで赤血球の崩壊が進む。集塊の外周に浸潤する白血球の数は減じ、Masson染色で青染する等質性物質で包囲される。その間に粗剛な線維素の網工が証明される。その外側の線維細胞、組織球の増殖は著明となり、細胞間には新生した好銀線維がかなり多数に認められ、次第に肉芽組織が形成される。

7日(第5図)：崩壊した赤血球核の集団は著しく縮小し、小群に分れて残存する。外周の肉芽組織は増殖し、線維細胞は内方に存する液状物質の中に侵入する。その間には細い好銀線維が形成される。小塊に分散した変性赤血球の間にも線維細胞が侵入する。かくして崩壊変性した赤血球の集塊は、次第に肉芽組織によつて包被され、器質化される。

11~14日(第6図)：肉芽組織の増殖は益々著しくなり、その中央部には極く少数の赤血球核が崩壊物を認める。14日目には殆んど完全に赤血球は吸収され、局所は結節状の肉芽組織が残る。

## 第2群 無稀釈赤血球感作

### 1) 対照群

12時間：皮下組織には、かなり限局性に赤血球が集在する。赤血球個々の形態には著変あるものは少なく、所々濃縮した裸核の赤血球又は胞体の淡染するものが混在する。赤血球集塊の周辺には組織球が増殖し、多数の赤血球を貪喰する。その他少数の好中球と単核円形細胞が皮下及び真皮血管周囲に浸潤する。

小皮標本では小型組織球の増殖が目立ち、遊離状のものが多い。この時期にはまだ線維細胞の増殖は著しくない。

48時間(第7図)：個々の赤血球は凝集し、核濃縮、崩壊をみるものが混在するが核融解は殆んどみられない。切片標本では赤血球集塊の周囲には、組織球の増殖が軽度にみられるに過ぎないが、小皮標本では赤血球集団に接して小型組織球の増殖が明瞭にうかがわれる。増殖した組織球は多数の赤血球を貪喰する。その外周には、線維細胞の増殖が著明に認められる。

4日(第8図)：組織像は一変し皮下及び真皮深層に白血球の浸潤が甚だ著明となる。赤血球は皮下に

比較的凝集性に存するが、その周囲は多数の白血球で包囲される。更に白血球は赤血球集塊の深部に侵入する。白血球の浸潤を蒙った部位では、赤血球の崩壊は著しく、多数の核破片が認められ、又赤血球は腫大し、核の消失が認められる。滲出炎の焦点より離れた部位において、組織球の増殖も引きつづき認められ、多数の赤血球を貪喰する。又胞体内には褐色色素が多数に認められる。

7日：赤血球集塊は縮少し、その中心部では好中球の浸潤あり、周辺には組織球が増殖する。好中球の浸潤部位では、赤血球は完全に崩壊し殆んど原形をとどめず、多数の核破片をみるのみである。

小皮標本では瀰漫性に好中球の浸潤があり、変性を示した赤血球が、増殖した組織球の間になお残存する。組織球の胞体は腫大し、ヘモデリン様の顆粒又は赤血球の崩壊物質を容れている。10数個の赤血球を貪喰し、胞体が常の数倍に腫大しているものも少なくない。外側には線維細胞の増殖が益々著しくなってくる。

10日：皮下赤血球の集塊は全く消失し、局所は増殖した組織球によつて置換され、その組織球集団は少数の線維細胞の増殖を伴った線維性の薄い層によつて包囲される。組織球胞体内には褐色顆粒状の物質を容れている。

小皮標本では局所は組織球の集団によつて占められる。一般に組織球は小型、粗大顆粒状不定形微粒子状の物質を多数に容れている。その周囲には線維細胞の増殖がひきつづいて認められる。

14日（第9図）：皮下注射部位には比較的瀰漫性に組織球、線維細胞及び少数の好中球、小円形細胞を混ざる肉芽性組織が形成される。赤血球は殆んど完全に消失し、組織球内には多数の褐色色素が認められる。

## 2) 感作群

12時間：対照に比して滲出が著しい。皮下及び真皮下層に、瀰漫性に漿液性線維素性の滲出液及び多数の好中球、単球の浸潤が認められる。赤血球は皮下に凝集状に集在し、個々の赤血球は相互に密着し、その境界は不明なものが多い。核は淡染、融解を示し、赤血球集塊の周辺には、白血球の浸潤と多数の核破壊物を認めることができる。しかし、組織球の増殖は殆んど認められない。組織球の赤血球貪喰の程度は、対照に比し差は認められない。

小皮標本によつても好中球、単球の浸潤が主体をな

しており、線維細胞は核濃縮し、胞体は突起型で、一般に萎縮状のものが多い。組織球の増殖は全く認められない。

48時間：対照に比して赤血球は著しく縮小し、凝集状をなして存在する。赤血球集塊の周辺は線維素様物質と、多数の白血球を混じ、赤血球集塊はこれらの滲出液の厚い壁によつて包囲されている（第10図）。赤血球は核を失い、胞体は腫大し、滴状又は不定型の物質に変じ、核濃縮というよりむしろ核融解の傾向を示している。

小皮標本では組織球は多少とも増殖の徴候を示していることがうかがわれる。胞体内には稀れに細胞の崩壊物質を貪喰するが、対照例にみられるような赤血球の貪喰は全く存在しない。

4日：皮下赤血球の集塊中心部まで白血球が侵入し、健全な赤血球は殆んど認められない。赤血球集塊部は、多数の核破片で占められている。その周辺には組織球の増加が認められるが、赤血球の貪喰は少ない。

小皮標本では、赤血球集塊内に多数の細胞浸潤が認められる。その主体をなすものは組織球である。組織球は小型円形で、対照に比して赤血球貪喰の程度は少なく、多くは赤血球の崩壊物質と思われる粗大顆粒物質をいれている。貪喰物質は、しばしば胞体内の空胞の内にも存在する。又局所に同時に増殖する線維細胞内にも、一部これらの崩壊物質が摂取されている。

6日：赤血球崩壊物集団の外周は、組織球と線維細胞の増殖によつて包囲されている。細胞間には新生した好銀線維が多数に認められる。

小皮標本においても局所には組織球と線維細胞との増殖が目立ち、組織球は中型、少数の貪喰物質をいれている。小型の肥胖細胞が群在性に増殖し胞体は濃染する顆粒をもつて充満するが、時々顆粒が周囲に分散する像に接する。

14日：皮下組織には赤血球は完全に消失し、限局性に肉芽組織が認められる。対照に比して線維細胞の増殖が強く、遊走細胞は少ない。

## 第3群 10倍稀釈赤血球

### 1) 対照群

1時間：注射されたニワトリ赤血球は皮下組織、皮膚筋層下に沿つて瀰漫性に存在、その周辺部では胞体の好酸性を失い、裸核状のものが集在する。又数個の赤血球が集まつて小球状をなしているものもある。組織反応は軽微で、少数の単核細胞の浸潤をみるに過

ぎない。

小皮標本では赤血球注射局所では、線維細胞、組織球は萎縮状、少数の単核円形細胞の浸潤をみる。局所より稍々離れた部位では組織球は増殖の傾向にあり、線維細胞も亦増殖の徴を示す。

3時間：赤血球は皮下組織に瀰漫性に存在する。赤血球核は淡染、融解、消失を示すものが増加し、裸核のものも少なくない。少数の好中球、単核細胞が分散した赤血球の間に侵入する。かかる部位では核の崩壊物が多い。組織球の反応はまだ軽微であるが、稀れに赤血球又はヘモゲリン様の顆粒物質を貪食する。

小皮標本では切片標本で観察された赤血球の変性の他、赤血球が数個乃至10数個集する像にしばしば接する。組織球は稍々増加し、種々な程度に変性した赤血球を貪食し、貪食の高度なものでは、組織球の胞体は赤血球で充満する。単核円形細胞、好中球の浸潤も前例に比し増加し、赤血球の崩壊物質を貪食する。

6時間：赤血球集塊の辺縁部に組織球、単核円形細胞の増殖が認められる他、切片標本では前例と大差はない。

小皮標本では全般に細胞成分に富む。増加している細胞は、主として組織球と単核円形細胞である。組織球の赤血球貪食は活発であり、摂取された貪食物質の周囲は、明庭又は空胞をつくるものが多い。単核円形細胞の貪食は、組織球のそれに比すれば軽微である。線維細胞は広い細胞を有し、多数の突起をもつて連なる。合胞細胞をみることもあり、胞体内には大小の空胞が認められる。貪食は認められない。

12時間：赤血球は瀰漫性に皮下組織に存在するが、その量は稍々減少する。この時期で目立つのは組織球、線維細胞の増殖である。赤血球集塊の周辺には、核濃縮、融解、消失した赤血球及び核崩壊物質を多く認めることができ、そこには単核円形細胞、少数の好中球の浸潤を伴っている。この細胞浸潤に接し、旺盛な組織球の増殖がある。線維細胞も増殖する。組織球は互に相接着し、上皮様に並び、豊富な胞体内には多数の赤血球、核崩壊物質を貪食している。

小皮標本では組織球、単核円形細胞の増殖が目立つ。組織球は注射局所より離れた部位では、数個集存して存するが、局所近傍では遊離状、小型で活発な貪食を営む。単核円形細胞、好中球、稀れには線維細胞の胞体内にも赤血球の崩壊物質が認められる。線維細胞は、注射局所より遠隔部において増殖が認められ、稀れに核分割に接する。

24時間：この時期には組織反応は急激に変化し、著明な滲出現象が加わり、組織像は複雑となる。真皮、皮下脂肪組織の毛細血管は充血、白血球の遊走が起る。皮下組織に注射された赤血球は好中球、単球の浸潤により小塊に分断される。一部には、線維素の析出も認められる。赤血球の変性及び崩壊は著明となるが、溶血は殆んど認められない。特に白血球の浸潤が高度な部位では、多数の核崩壊物質が混在する。赤血球の集塊内に侵入した白血球は、盛んに貪食を営む。一方、組織球の増殖もひきつづいて行われる。胞体内に赤血球を多数貪食した多数の喰細胞が認められる。

小皮標本では、組織球、単球の増加は一層著明で、好中球の浸潤も多い。組織球は比較的小型、胞体は濃染し、数個相接して敷石状に並ぶものが多い。2核の組織球も散見される。赤血球の近傍では、これらの細胞の喰作用は甚だ旺盛である。数個乃至10数個の赤血球を摂取し、常の数倍に腫大した胞体を有する喰細胞が多数に認められる。線維細胞はこの部分ではむしろ萎縮状であるが、注射局所より遠隔部では前例同様、増殖の傾向がうかがわれる。

48時間：赤血球は皮下に分散状、一部集塊状に存するが、量はかなり減少する。白血球の遊走は消退する。単核円形細胞、組織球による赤血球の活発な貪食がつつく。

小皮標本では組織球の増殖と、その貪食が目立つ。

4日目：皮下組織には少数の赤血球が散在性に残存する。赤血球は核濃縮、融解、消失、核の扁在、胞体腫脹、淡染、裸核等種々の変性を示し、健常赤血球は殆んど認められない。好中球の浸潤は消失し、赤血球の間には、組織球の著明な増殖と赤血球貪食が認められる。時々ヘモゲリン様の褐色顆粒物を摂取している。これらの貪食物質の周辺は空胞状を呈するものが多い。

小皮標本では組織球の増殖は極めて顕著である。増殖した組織球は上皮細胞様に互に相接着して密在する(第12図)。赤血球の貪食は甚だ旺盛である。線維細胞も多少増加する。紡錘形で濃染する胞体を有し、細い突起を出すものが多い。

10日目(第13図)：赤血球は殆んど全部消失する。好中球、単核円形細胞の浸潤のほか組織球の増殖が目立つ。局所より稍々遠隔の部には、線維細胞が増殖する。

14日目：局所の赤血球は完全に消失し、皮下組織には限局性に褐色色素乃至紫紅色色素を貪食する組織

球及び増殖した線維細胞、少数の白血球を混じた肉芽組織が認められる。

小皮標本によると白血球の浸潤は全く消失し、組織球と線維細胞の増殖が一般に著明となり、線維細胞は帆型の胞体を有し、核の大型のものも散見され、処々核分割にも遭遇する。

## 2) 感作群

1時間：皮下組織に瀰漫性に、一部凝集状に赤血球が存在する。真皮、皮下組織の細血管充血、小静脈の血行停止、血管周囲の白血球の浸潤を認める。皮下組織は全般に水腫状となり、好中球、単核円形細胞の軽度の浸潤がある。

小皮標本では小型単核細胞の浸潤あり、少数の好中球を混ずる。局所の線維細胞、組織球は萎縮状、核は濃縮、胞体は狭い。稀に核崩壊物質を摂取している組織球に遭遇する。

3時間：皮下組織の水腫、血管周囲の白血球の浸潤は増加する。皮下組織には、瀰漫性に好中球の浸潤が認められる。注射された赤血球は核の濃縮、融解、消失、胞体の腫脹、裸核赤血球及びその崩壊物質等の像が増す。白血球は所々赤血球の凝集した集塊の周辺に集り、その部では赤血球の崩壊は特に著しい。崩壊した赤血球は喰細胞によつて摂取される。

小皮標本では赤血球が大小の集塊状に凝集するのが目立っている。凝集した赤血球胞体は好酸性を失い、好塩基性に染み、又は淡染乃至脱染するものが多い。単核細胞、好中球の浸潤は増加し、しばしばその胞体内に顆粒状物質が摂取されている。局所の線維細胞は萎縮状、組織球も亦核濃縮、胞体に空胞を有するものが多い。

6時間：注射された赤血球は皮下組織内に限局性に存在し、その周囲は多数の白血球で包囲される。皮下組織、真皮内にも白血球の浸潤は増加する。白血球で包囲された赤血球は、胞体腫大、脱染し、浸潤した白血球の間に多数の裸核赤血球及びその崩壊物質が認められる。時々エオジンに染む等質性液状物質内に赤血球核が浮遊している如き像に接する。そこでは核の融解よりむしろ胞体の破壊が行われている如き印象を受ける。崩壊した赤血球は、白血球によつて喰喰される。

小皮標本では赤血球は多数の塊をなして凝集して存在する。好中球、単核円形細胞の浸潤は高度で、崩壊した赤血球核を摂取するものが少なくない。組織球は稍々増加の傾向を示す。線維細胞は前例と大差はない。

い。

12時間：真皮、皮下組織内に瀰漫性に好中球、単核細胞の著明な浸潤が認められる。

皮下組織に限局した赤血球は多数のこれら遊走細胞によつて包囲される。赤血球集塊の周辺には裸核の赤血球及び核崩壊物質が多数に存在する。又エオジンに好染する大小の滴状物を認め、その中にはかすかに2～3個の核影を認めるものがある。これらの崩壊した物質は、局所に浸潤する遊走細胞によつて盛んに喰喰されている。赤血球集塊の中央部においては、赤血球の個々の境界は識別し難いことが多く、エオジンに等質性に好染する物質内に濃縮した赤血球核が密集している(第14図)。赤血球集塊近傍の皮下組織には、所々組織球の増殖をみる。胞体内に多数の赤血球を摂取しているものが散見される。

小皮標本では好中球、単核円形細胞の浸潤は著明、核崩壊物質を摂取する。組織球の喰喰も前例に比して著明となる。線維細胞はむしろ萎縮状である。

24時間：皮下組織の赤血球集塊は縮小、凝集状に限局する。その周囲には好中球、単核細胞の厚い層が形成される。そこには多数の変性、崩壊した細胞が認められる。赤血球集塊の中央部に至るまで変性が著明で、核の濃染、融解を来とし、胞体の輪廓は不鮮明となる。

小皮標本では好中球、単核円形細胞の浸潤が多い。単核円形細胞は遊離状に存在し、その胞体は円形又は腎形の核を有し、核は一側に扁在する。赤血球又はその崩壊物質を喰喰する。これらの単核円形細胞の大部分は単球と思われるが、小型の組織球と区別し難いものもある。赤血球集塊内にも多数の好中球、単核円形細胞が侵入し、胞体内に赤血球を充満した喰細胞が密集する。線維細胞は増殖の徴を示し、稀に核分割に接する。

48時間：赤血球の集塊は縮小する。限局性に皮下組織に存する赤血球の集塊周囲は好中球減少し、それに代つて著明な増殖を示す組織球の層によつて包まれる。組織球の核は円形のもの多く、豊富な好塩基性の胞体を有し、円形又は橢円形をなし、あるものは互に密着して上皮様に配列する。しかして極めて旺盛な喰喰を営む(第15図)。細胞外の赤血球はむしろ少なく、然も細胞外赤血球は殆んどすべて変性に陥っている。組織球の増殖層の外方には線維細胞が増殖する。

小皮標本では赤血球集塊周辺には、好中球、単核円形細胞の浸潤はなお残っているが、組織球の増加が目

立つ。胞体は前例に比し大で、数個集在して敷石状に並ぶものが散見される。線維細胞も増加し、胞体は豊富となり突起をもつて互に連なり、あるものは合胞細胞を形成する。核分割に接する。

4日目：赤血球の集在は完全に消失する。皮下組織には、小結節状の限局性肉芽組織が散在性に認められる。この病巣は主として組織球、線維細胞よりなり、その中央部には時々核の崩壊物又は核消失した赤血球胞体の残滓が認められ、この結節が注射された赤血球の存在部位であることを暗示する。

小皮標本では線維芽細胞の増加が著明となる。組織球は中又は小型のものが多く、胞体内に核破片又は不定型の粗大顆粒状物質を挟んでいる。好中球、単核円形細胞はなおかなり混在している。

10日目(第16図)：皮下に結節状の肉芽組織が形成される。この中央部には融解した赤血球の残滓が少量残っているが、その周囲には多数の組織球の増殖あり、好中球、単核細胞もかなり混在する。その外周には多数の線維細胞の増殖あり、線維の形成を伴っている。

小皮標本では好中球、単核円形細胞の浸潤多く、赤血球は殆んど消失する。組織球は小型、類円形を示し、胞体濃縮、喰作用是稀である。小型の肥胖細胞が群在性に増殖する。

#### 第4群 40倍稀釈赤血球

##### 1) 対照群

1時間：皮下組織に注射された赤血球は、皮膚筋層に沿って存在する。皮下組織は全般に水腫状、細胞反応は殆んど認められない。赤血球は核濃縮、淡染するものがある。

小皮標本では赤血球注射局所は水腫状、赤血球集塊の周辺部では、赤血球の変性を認める。多くは先ず核濃縮、核周囲における胞体の脱染、次いで胞体周辺も亦好塩基性となり、次第に脱染、胞体は縮小、遂には裸核の赤血球となる。赤血球はしばしば小球状に数個凝集するものがあり、時々喰細胞によつて2~3個の赤血球が摂取されている像にも接する。線維細胞、組織球は萎縮状である。

3時間：赤血球集塊の周辺に裸核のもの、喰細胞に摂取されたものが認められる。真皮下層、皮下組織に少数の好中球と単核円形細胞の遊走が認められる。

小皮標本では赤血球は分散状に存在する(第17図)。局所には単核円形細胞の浸潤が増加する。そこでは線維細胞、組織球は依然萎縮状である。しかし局所より

少しく離れた所では、線維細胞は肥大する。組織球は多少増加の傾向を示し、一般に小型のものが多く、1~数個の赤血球を喰喰している組織球にしばしば遭遇する。

6時間：皮下組織、真皮下層に好中球、単核円形細胞の浸潤は稍々増加する。赤血球は皮膚筋層下に集在性に存し、その周囲には組織球、線維細胞の増加が認められる。組織球は赤血球集塊を包囲する如く列状に並んでおり、その胞体内に、赤血球又はその崩壊物が喰喰されている。しかし喰喰の程度は高度とはいえない。鍍銀染色によると、赤血球集塊は不完全ながら緻密に配列する膠原線維で包被されている。しかし好銀線維の新生はない。

小皮標本では赤血球はかなり分散状、しかし所々数個の赤血球が凝集する。線維細胞、組織球の増殖は次第に増強し、線維細胞の核は大、しばしば巨大核を認める。組織球も亦増加し、中又は小型、円形核を有するもの多く、赤血球を胞体に充満するものが散見される。

12時間：赤血球は減少し、分散状に存在する。その間に赤血球を胞体内に充満した組織球が多数に認められる。

小皮標本では、単核円形細胞の浸潤は再び増加する。線維細胞の胞体は狭くなり、空胞が増加する。赤血球集在部位では、赤血球を喰喰した組織球がかなり多く認められるが、組織球の増加は前例に比し劣る。胞体は比較的大であるが空胞を認めるものが多い。

24時間：皮下組織の赤血球の数は減少し、分散、多数の小群にに分かたれる。個々の赤血球の変性は増強する。組織球の増殖が著明となり、多数の赤血球を喰喰して密集する。線維細胞も増殖の傾向を示し、好中球、単核細胞の浸潤も軽度認められる。

小皮標本では組織球の増殖が著明で、又単球及び好中球の浸潤も混在する。これらの細胞は赤血球集団内に多数に侵入し、活発な喰喰を営む。数個乃至10数個の赤血球を摂取した喰細胞が密集している。赤血球集団を離れた部位には、大型の広い胞体を有する組織球が多く、紡錘形をなすものも少なくない。線維細胞も亦再び増殖を始める。時々核分割が認められる。

48時間：組織球の増殖は更に著明となり、分散した赤血球を多数に喰喰する。

小皮標本では組織球、線維細胞の増殖はつづく。特に組織球の増殖は目覚ましい。多数の赤血球を喰喰した胞体は数倍に腫大する(第18図)。又不定型の粗大

顆粒物質を摂取しているものも少なくない。

4日：小皮標本で検するに組織球，線維細胞は依然増殖状態をつづける。組織球は中型又は小型で巣状に集在し，胞体内には多数の赤血球崩壊物を貪食する。

7日：細胞内には不定型，顆粒状物質が多数に存在するが赤血球は完全に消失し，皮下組織には組織球が軽度増殖する。少数の好中球，単核細胞を混ずる。この増殖巣は皮下に比較的瀰漫性に存し，結節を形成しない。

10日：7日目と略々同様であるが，細胞浸潤は更に減少し，瀰漫性となる。

14日：細胞浸潤は殆んど消失する。僅かに神経，血管周囲に線維細胞の増殖が認められるに過ぎない。

## 2) 感作群

1時間：赤血球は，皮下組織内に集在し，皮下組織は稍々水腫状，皮下組織，真皮内の血管周囲に小円形細胞，好中球の軽度の遊走がある。

小皮標本では赤血球は数個乃至10数個づつ凝集して存在する。凝集の状態は対照例に比し高度である。組織は一般にリンパ球様の小円形細胞及び大単核細胞の浸潤が目立つ。赤血球集団の近傍では，大単核細胞はしばしば赤血球を貪食している。組織球はむしろ萎縮状である。線維細胞は赤血球集団の局所においては多少萎縮状である。

3時間：赤血球は皮下組織に限局性に存する。好中球，単核円形細胞の浸潤は増加する。組織球も軽度増殖する。これらの細胞は赤血球集塊を包囲する如く存在し，赤血球は単核円形細胞，組織球等に摂取される。

小皮標本では赤血球の凝集は著明(第19図)。好中球，単核円形細胞の浸潤は増加する。組織球は小型，遊離状，2～3個の赤血球又はその崩壊物質を摂取するが，喰作用是まだ高度ではない。

6時間：赤血球核は融解，濃縮，胞体は淡染，周辺には裸核状赤血球を見る。所々赤血球の胞体の境界が不明瞭となり，エオジンに好染する液状物質内に種々の程度に変性に陥った核が認められる。周囲組織の細胞反応は3時間目と大差はない。

小皮標本では白血球の遊走は次第に増加する。赤血球は胞体淡染，塩基性に染色されるものが多い。しかし対照例の如く裸核状赤血球は少なく，又組織球の増加も著しいことはない。赤血球は小型組織球，単核円形細胞，好中球等によつて貪食されている。胞体内に

赤血球を充満している喰細胞が散在性に認められるが，その程度は全体としてまだ高度とはいえない。

12時間：この時期には細胞反応は著明となる。好中球，大単核細胞の遊走が目立ち，赤血球は凝集して多数の小塊に分かたれている。遊走細胞は，この赤血球の小塊を包囲する。そこでは赤血球核の消失，崩壊が著明で，好酸性の大小の滴状物及び多数の核破砕物質が認められる。遊走細胞は盛んにこれらの崩壊した赤血球を貪食する。白血球の浸潤の少ない部位では，組織球の増殖が著しい。比較的小型で数個集在し，又は赤血球小塊内に侵入して赤血球を貪食する。

小皮標本では，赤血球はかなり明瞭な境界をもつて凝集状に限局する。その周囲には，多数の赤血球貪食細胞が増殖し赤血球を包囲する。局所の細胞は，好中球，大単核細胞を主とする。組織球は赤血球集塊の近傍では小型，遊離状であるが，局所から稍々離れた部位では増加の徴を示す。線維細胞は局所では萎縮状であるが，遠隔部では増殖の傾向を示す。

24時間(第26図)：好中球，大単核細胞の遊走は更に増加する。遊走細胞は，赤血球集塊の内部に侵入する。赤血球は数個凝集，核は融解し，大小の好酸性の滴状物となるものが多く，健全な形態を示すものは殆んど認められなくなる。遊走細胞は赤血球の崩壊物質を多数に貪食する。

小皮標本では，局所には数個乃至10数個の赤血球を摂取した喰細胞が密集する。組織球は変性した赤血球を，大単核細胞，好中球はその崩壊物質を摂取しているものが多い。局所周辺には組織球，線維細胞の増殖は次第に著明となるが，しかしその程度は対照に比し劣る。

48時間：局所の赤血球は消失する。そこには大単核細胞の集在と，組織球の増殖が残っている。

小皮標本では局所は甚だ細胞成分に富んでおり，その殆んど全部が小型組織球である。核崩壊物質又は不定型の顆粒状物質を摂取しているものがかなり多数散在性に認められる。この組織球の増殖巣は限局して存する。その周囲には単核円形細胞，好中球の浸潤が混在する。しかし線維細胞の増殖は高度ではない。肥胖細胞は軽度増加する。

4日：小皮標本では細胞成分に富む。この細胞成分の主体をなすものは，増殖した組織球と線維細胞である。組織球は主として中型で，赤血球崩壊物の貪食は稀れに認められるに過ぎない。これらの組織球に混じて，旺盛なる線維細胞の増殖が認められ，しばしば

巨大核を混ざる。

7日：皮下組織には小結節状に細胞浸潤が認められ、これは主として組織球よりなっており、胞体は腫大し、稀れに不定型物質を貪食する。単核細胞がかなりに混在し、結節の外周には線維細胞が増殖する。

10日：結節の組織球は減少し、線維細胞が多くなる。小皮標本ではこの線維細胞は、帆型のもの多く、所々に合胞体をなして連なるものが見られる。組織球の数は、少なくはないが増殖型のものはない。肥胖細胞の増殖が目立ち、数個連なつて群在し、胞体内顆粒は濃染又は淡染し、しばしば顆粒の放出に遭遇する。

14日：前例と略々同様であるが、細胞成分は更に減少し、結節の境界は明瞭でなくなる。

小皮標本では組織球の形態は恢復し、空胞少なく、小型のものが多い。線維細胞は突起型又は帆型で、なお増殖型を示している。

#### 第5群 同種血液感作（小皮標本）

##### 1) 対照群

1日：赤血球集在局所には組織球、単核円形細胞が多数に浸潤し、赤血球又は核崩壊物質を盛んに貪食している。線維細胞は、ここでは多少萎縮状である。

3日：組織球の増加が特に目立ち、単核円形細胞、好中球の浸潤も少なくなく、これらの遊走細胞は赤血球又は核崩壊物質を多数貪食する。線維細胞の増殖は著しくない。

7日：組織球の増殖はつづき、貪食は前例に比し増加する。多数の赤血球を摂取し、泡沫状の胞体を有する喰細胞が少なくない。線維細胞の胞体は豊富であるが空胞が多い。好中球、単核円形細胞は減少する。

14日：赤血球は殆んど全部消失する。増殖した組織球内に少数の赤血球又はその崩壊物質、核破砕物質

が摂取されている。貪食の程度は、前例に比し遙かに減ずる。少数の単核円形細胞と好中球を混ざる。線維細胞の胞体の空胞は少なく、増殖の徴候を示す。

##### 2) 感作群

1日：単核円形細胞、好中球の浸潤が認められ、又組織球、線維細胞の増殖も著明。組織球は数個相接して上皮様に配列する。赤血球局所では、活発な喰作用を営む。線維細胞は翼状のもの多く、空胞は一般に少ない。又合胞細胞をつくるものが稀れではない。肥胖細胞は増加、群在し、比較的小型のもの多く顆粒の放出は稀れである。

3日：好中球、大単核細胞の浸潤は多い。組織球の増殖は著明で、小型のものが密集する。しかして、赤血球集在局所では盛んな貪食を営む。赤血球を貪食し、泡沫様に変化した多数の喰細胞が認められ、その程度は対照に比し高度である。局所では線維細胞は萎縮、変性を来すものが多い。

7日：赤血球は対照に比し減少する。組織球の増加は依然著しく、赤血球、核崩壊物質又は粗大なる顆粒物質を摂取する。好中球の浸潤はなおかなりに残り、線維細胞は突起型、変性の像を示すものが多い。肥胖細胞は増加し、多数群在し、しばしば胞体内顆粒の放散が認められる。

14日：赤血球は消失する。対照に比し好中赤、単核円形細胞の浸潤が目立つが、この時期には組織球の増加は著しくない。所々少数の赤血球崩壊物質を摂取している喰細胞が認められる。組織球は胞体大で、楕円形又は小突起状で、2～3核の合胞細胞が散見される。しかし一般には遊離状のものが多い。線維細胞は萎縮、変性を示す。

### Ⅲ. 所見の総括並びに考按

#### 1) 再注射された赤血球の運命

Rössle<sup>34)</sup>は、ニワトリ赤血球でモルモットを感作しておく、皮下に再注射された赤血球の吸収は、無処置の場合より遅れることを観察した。Röulet<sup>37)</sup>も同様、モルモットをニワトリ赤血球で感作し、肋膜腔内に再注射を行うと、局所には肉芽組織が形成され、注射された赤血球を包囲し、そのため赤血球の吸収処理は対照動物に比し遅れると報告した。

動物を感作すれば当然抗体が産生され赤血球の場合には溶血素が産生されるので、Pfeiffer現象と類似の現

象によつて、感作動物に再注射された赤血球は溶血をおこし吸収が促進されることが予想されたが(Rössle)、実際はむしろ反対の結果が証明されたのである。

Rössleは彼のいうヒペルギー性炎の特徴として反応のテンポが早く、強く且つその消退が遅延することをあげ、上記の赤血球吸収の遅延はArthus現象が局所に潰瘍をつくつて反応の消退が長びくのと類似の現象と解釈したのである。この解釈には二つの事象が含まれている。一つは再注射された抗原の処理であり、他は局所の組織反応である。勿論この両者は不可



分の現象ではあるが、組織反応の強さと再注射された抗原の処理の速さとは一応分けて考へべきものと思われる。何故ならば、組織反応の強弱と抗原処理の遅速とは必ずしも平行しないと思われるからである。従つて、先ず再注射された抗原が局所でどのような運命をとるかについて考察することにする。その際の組織反応については次節で考察する。

著者の実験ではニワトリ全血で感作した場合は、Rössle, Röulet のいう如く、赤血球の吸収は感作群においておくることが実証された。即ち、対照群では5日頃までは局所の赤血球は略々同一の拡がりを示すが、それ以後には急激に減少、局所は黄褐に着色され、7日目には殆んど消失してしまう。これは5日頃に局所に起る急激な滲出性反応に基づくと思われるのであるが、それについては後に詳述する。感作群では、注射後3時間目から赤血球の拡がりはいさくなり、日を経るに従つて次第に縮小の度を増し、黄褐の病巣を囲んだ灰白色の膨隆した小結節となり、赤血球の存在が肉眼的に完全に消失するには7~14日を要する。無稀釈赤血球の場合も、感作群では赤血球集塊の縮小は対照群より速いが、その吸収は多少おくれる。しかし10倍稀釈赤血球を用いた場合は、事情が異なる。即ち、感作群では赤血球の拡がりはいさしく縮小し、4日後では局所は黄灰白色となつて赤血球の存在は認め難くなる。対照群では、その頃には肉眼的になお赤褐点状の小斑を認め、局所が黄白色に褪色するのは7~10日目である。即ちこの場合には、感作群の方が赤血球吸収は促進されている。この関係は、40倍稀釈赤血球を用いた場合に一層明瞭に観察される。局所に注射された40倍稀釈赤血球は、感作群では急激に縮小して24~48時間後には跡かたもなく消失する。対照群では局所の赤血球は48時間~3日後には消失する。

以上の実験結果は Rössle のそれとは完全に一致せず、局所に再注射された抗原量が大量であれば、感作群の方がその吸収はおくれるが、抗原量が少量であれば、却つて吸収は促進されることが判る。全血で感作した場合と、稀釈赤血球で感作した場合とでは、当然産生される抗体量が差がありアレルギー状態に強弱ができていゝわけで、再注射量の多少によつてのみその吸収が左右されると断ずることは危険かも知れない。しかし第3群と第4群とを比較すると、両群とも同一濃度の抗原で感作され、再注射抗原量の少ない第4群の方が抗原の吸収が一層促進されている点から按ずれば、一般に再注射の量を適当に選ぶならば、感作動物

において抗原の処理が促進されることがあり得ると結論することができる。

さて、再注射された赤血球は形態学的にいかなる変化を呈するか。対照群と感作群においては実験条件の如何に拘らず一定の差異が認められる。対照群においては、個々の赤血球の凝集は少なく分散状である。時間の経過と共に数個の小集塊に分かれるが、感作群の如く赤血球全体が凝集状に集合することは認められない(第7, 第9図)。個々の赤血球の変性過程を追求するに、赤血球は先ず核の濃縮をきたし、核周囲は淡染、次いで胞体の好酸性を失ひ、全体に好塩基性となり次第に脱染する。その間赤血球は略々原形を保っている。変性が進むと、胞体は縮小し遂には裸核の赤血球となる。赤血球の核融解は感作群に比し甚だ少ない。右馬<sup>41)</sup>はヒトの血液を体外に保存した赤血球の退行性変化を追求し、赤血球の膨大、突起出現、次いで胞体の縮小を認めているが、著者の実験ではこのような形態上の変化は認められなかつた。藤井<sup>9)</sup>はマウスの腹腔及び皮下に、モルモット又はウサギ赤血球を注射してその処理の過程を観察し、赤血球が喰細胞に摂取されるに先立つて、その形を保つたまま脱色することを報告し、これは組織内における細胞外性溶血現象と見做している。著者の観察した赤血球の変性もこれと同一の形態である。しかし組織内に摂取された赤血球は必ずしも全部が好酸性を失つてはいないので、このような赤血球の変性が貪喰に先行する必要条件とは限らないと思われる。

感作群では赤血球全体が凝集する傾向が強い。これは既述の如く、肉眼的にも証明される。凝集した個々の赤血球は腫大し、互に接着して胞体の境界が不明瞭となり、橙紅色の等質性の物質内に核が浮んだように見える(第14図)。核は濃縮よりむしろ淡染、融解を示す。特に白血球の遊走が著しい部分では赤血球の崩壊が高度である。赤血球の核は消失し、胞体は腫大し、好酸性の大小の滴状物と多数の核の破片が認められる。赤血球で感作された動物の血液中には溶血素、赤血球凝集素が産生されることはいふまでもない(松谷<sup>21)</sup>。後述の如く感作動物に再注射が行われれば局所には強い滲出性反応が起るので、血中のこれら抗体が局所組織内に氾濫することは当然である。溶血素は血中より供給されるのみならず、感作動物の局所組織においても産生されるといわれている<sup>14) 18) 30)</sup>。従つてこれらの抗体は再注射された抗原(赤血球)と抗原-抗体反応を招来し、赤血球は凝集及び溶血を起すこ

とは容易に考え得ることである。著者の実験でみられた感作群における赤血球の変性は、このような抗体の特異的作用に基くと考えて大誤はないと思われる。しかし遊走した白血球を含んだ滲出液による非特異性の消化も無視することはできない。何故ならば、白血球遊走部位には赤血球の核融解、崩壊及び胞体の腫脹等が著しく、又対照例においても後述の滲出反応が増強する時期には程度は少ないが、同様な赤血球の種々な段階の変性像を認め得るからである。赤血球のこの形態学的変化は渡辺<sup>42)</sup>がウサギの耳静脈に注射されたニワトリ赤血球の崩壊過程において観察した所見に類似している。

要するに、対照動物では赤血球は主として核濃縮、胞体脱染の過程によつて崩壊し、感作動物では赤血球の凝集、溶血の像が多く認められるのである。而して赤血球は前者においては主として組織球の貪喰によつて処理され、後者においては抗体を含んだ滲出物によつて処理されることになる。換言すれば、前者は細胞性の消化であり、後者は液体性の消化であるともいえる。再注射された赤血球処理の速度は、赤血球のこれらの特異的並びに非特異的な変性と、それに対応する組織反応の種々なる組合せによつて左右されることになる。従つて再注射された抗原の吸収がおくれることをもつて一概にアレルギー反応の特徴の一つとすることはできないと思われる。

## 2) ノルメルギー反応—対照群の組織反応—

対照群の組織反応は注射された赤血球の量によつて程度の差異はあるが、本質的には同一の反応である。その反応の経過を一言にしていえば、組織球の増殖を主体となし、注射された赤血球の大部分はこの細胞によつて貪喰処理されるということである。滲出現象は一般に弱いが、一定時間後一過性に急激な滲出現象が起ることが注目される。注射血球が大量の場合は線維細胞の増殖が起つて瀰漫性の肉芽組織が残るが、注射赤血球が少量となるに従つて、この増殖性変化は微弱となる。以上の組織反応は、全血を注射した場合は、赤血球以外に血漿の作用が加わるので、反応は複雑であり又程度も強い。しかし一方からいえば、それだけ変化が明瞭であるので、全血注射の場合を中心として対照群の組織反応を考察しよう。

注射後1～3時間以内には、組織には多少とも滲出現象が起る。組織の水腫と少数の好中球の浸潤であるが、全般に軽微で感作群の組織反応が初期から激しい滲出で始まると著しい対照をなす。この初期の滲出

反応は全血注射の場合には赤血球浮游液の場合に比し多少強い。これは恐らく血漿の影響であろうと思われる。個々の結合組織細胞の反応はこの滲出反応が一旦消退してから著明に認められる。この際本来細胞の増殖は炎症の早期から開始されるが、滲出液の存在がその増殖を抑制するののか、或いは結合組織細胞の増殖は滲出が一旦減退した後に初めて起るのかが一つの問題である。宮田<sup>25)</sup> <sup>26)</sup>は軽微な刺激を与えるならば、炎症の極く初期から既に線維細胞、組織球や形質細胞の増殖が開始され、滲出が起るとこの増殖は一旦止むが、滲出が消退すると結合組織細胞は再び増殖をつづけることを観察した。つまり炎症に際しては、一般に考えられている如く、滲出と増殖とは継続的に起る現象ではなくして、増殖は炎症の初期から起るべきものではあるが、多くの場合は滲出液のために組織細胞が障碍され、増殖は抑制されるという考え方である。著者の実験においては、注射直後には組織に水腫が起り、線維細胞、組織球は萎縮状である。しかし小皮標本では、局所より少しく離れた部位では組織球、線維細胞が増加の傾向を示している場合の方が多い。又後述する如く、経過中に強い滲出が起るが、この時期にはそれまで増殖していた組織球、線維細胞は一時的に萎縮、変性に陥り、滲出が消退すると再び増殖を開始するのである。このような所見から按ずれば、組織球、線維細胞は、宮田の指摘する如く、刺激に応じて容易に増殖を開始するが、滲出現象はこの増殖に対して抑制的に作用すると考えられる。

体内に注入された赤血球に対して最も活発に反応するものは組織球である。この細胞は刺激に対して甚だ鋭敏で、種々の形態学的変化を示しつつ異物処理にあたる<sup>7)</sup>。全血注射の場合は3時間目より既に増殖が始まり3日目に頂点に達する。この組織球の増殖は注射赤血球の量によつて左右され、赤血球量が少ない場合は組織球の増殖は軽微であり、又早く頂点に達する。増殖した組織球の幼若なものは小型円形で、成熟するにつれて大型、上皮様となる。一般に小型組織球は反応に際して直ちに出現して防禦反応の主体をなすとされるが<sup>7)</sup>、赤血球注射の場合においてもこの細胞が最も活発に貪喰を営む。組織球の胞体に10数個の赤血球が貪喰されていることが稀れではない。

赤血球がどのような機序で組織球の胞体内に摂取されるかは明らかではない。一般に貪喰機序は昔から多くの研究があるが、詳細は今なお不明の点が多い。仁藤<sup>27)</sup>は貪喰さるべき粒子は先ず喰細胞表面に吸着し

(第1相), 細胞の無形形質の中に入り(第2相). 次いで粒子は中性赤顆粒の表面に集合する(第3相)と述べている. 最近は電子顕微鏡的観察によつて細胞膜や細胞質の構造が次第に明らかとなり, 貪食機構に関する二,三の報告がなされている<sup>14) 40)</sup>. 組織球内に摂取された小さな異物は, 電子顕微鏡的には, 組織球細胞質によく発達した滑面小胞体の内に存在することは明らかである. 小皮標本においても, 赤血球を貪食した組織球の胞体はしばしば空泡状又は網状を呈し, 特に摂取された赤血球周囲には明庭又は小空泡を認めることがある. これは拡大した滑面小胞体に相当するものかも知れないが, 微粒子の貪食過程が直ちに赤血球の如く大きな異物の貪食過程にあてはまるか否かは今後の検討を要する. 摂取された赤血球は細胞内で処理され **hemosiderin** となるわけであるが, 注射末期には肉眼的にも局所は褐色に染まる. これに対し, 組織球性の処理が少ない感作群では当然 **hemosiderin** の形成は少なく, 肉眼的にも褐染の程度は弱い.

対照群にみられる特異な反応の一つは, 一過性の滲出炎である. これは赤血球注射後一定時間に突然起り, 好中球, 単球の高度の遊走をもつて特徴づけられる. この変化は全血の場合は注射後5日目, 無稀釈赤血球の場合は4日目, 10倍稀釈赤血球の場合は24時間目, そして40倍稀釈赤血球の場合は12時間目に認められる. 即ち, 注射量が少ない程この滲出炎の発現までの時間は短縮し, 且つその程度は軽微となる. この反応が起ると, 赤血球の崩壊は急激に増加する. 好中球, 単球によつても多少は貪食されるが, 赤血球の大部分は多数の小片に分散され, その状態は滲出液による液体性の消化を思わせる. しかしてこの滲出により組織球の増殖は一旦抑制されるが, 間もなく増殖が再開され, 崩壊した赤血球は組織球の貪食と相俟つて一挙に処理されてしまうのである. 例えば全血の場合, この滲出による崩壊処理は特に激烈で, 7日後には赤血球は完全に局所から消失する. この関係は肉眼的にもはつきり示される. 前述の全血注射群で, 肉眼的に局所の赤血球の拡がりとは5日頃までは略々同一の状態であるが, それ以後は急激に局所の赤色が減ずるのはこの滲出反応が起つた時期に相当する. 即ち対照群における赤血球の処理は組織球の貪食が主体をなすが, それに一過性に滲出が加わり, その程度によつて赤血球処理の速度が影響されるわけである.

ところで, このような滲出炎を惹起する原因は何か. 反応の過程をみれば, 例えば痘毒を皮膚に接種し

た場合, 接種後7日頃に急激な滲出炎が起るのとい見類似している. 痘毒の場合はこの時期までに血清中に中和抗体の増加が証明され, 滲出炎と共に一過性の減少が起る. 即ち, この場合の滲出炎は痘毒接種によつて体内に産生された抗体と, 局所の痘毒の間に起つた抗原-抗体反応に原因すると考えられる<sup>38)</sup>. 天野<sup>39)</sup>によれば, この反応に先立つて局所の形質細胞の増殖があり, これは抗体産生の証拠であるという. 赤血球注射の場合は, 局所の形質細胞の増殖は証明されなかつた. しかしその反応の性格は, アレルギー反応に基だよく類似している. 武田<sup>30)</sup>は抗原の吸収をおくらせるため固形抗原によつて **Arthus** 現象を行つと, 1週間後に全身の組織に生じた抗体と, 局所の抗原が反応し, 滲出炎が新たに随伴することを述べ, このような反応を一次性アレルギーと称している. これに対して従来の効果注射後に発現するアレルギー反応を二次性アレルギーと称している. 著者の実験でみられた上述の滲出炎はこの一次性アレルギーと同一現象と見做すべきであろう. 即ち初回に注射された赤血球が抗体を形成し局所に残存する赤血球との間に抗原-抗原反応を起した結果, かかる一過性の滲出反応が発生するものと思われる.

**Roulet**<sup>37)</sup> はモルモットの肋膜に注射されたニワトリの全血は, 15日後完全に吸収され, 感作動物の如き肉芽組織の形成は認められないことを述べている. 著者の実験では全血, 無稀釈赤血球を注射した場合は, 感作群に比較すれば軽度ではあるが, 14日後に局所には線維細胞, 組織球の増殖が残り一種の肉芽組織の形成が認められた. 10倍稀釈赤血球注射の場合も, 程度は更に軽微とはなるが, やはり肉芽組織様の組織の改変が残る. 40倍稀釈赤血球の場合には, 血管, 神経の周りに少数の線維細胞の増殖はあるが, 明瞭な肉芽組織とはならない. この結果は **Roulet** の実験結果と多少相異なる. この原因は恐らく著者の場合に認められた一次性アレルギーの変化に求められるべきではないかと思われる. 即ち上述の肉芽腫の形成は, この一次性アレルギー反応の強いもの, 換言すれば強い滲出炎によつて組織障害が高度なるもの程明瞭に現われている. 対照群に認められた肉芽組織つまり線維細胞の強い増殖は, ノルメルギー反応そのものに原因するよりむしろ, その過程中に起る一次性アレルギー反応によつて惹起されたとみるべきではないかと思われる.

### 3) アレルギー反応

## i) アレルギー反応の組織学的表現

アレルギー反応の組織学的表現は Rössle 及びその他の人達によつて詳細に研究されている。個々の現象の重点のおき方は研究者によつて多少異なるが、滲出炎が前景に立つことには異論がない。その中血行停止 (Fröhlich)<sup>8)</sup>, 線維素様変性 (Gerlach)<sup>12)</sup>, 線維素血栓 (Opie)<sup>31)</sup>, 組織の水腫 (Rössle)<sup>34)</sup>, 血管壁の障碍 (馬杉)<sup>22)</sup>, 好酸球の浸潤 (Pagel)<sup>38)</sup> 等が重視されており、これらの滲出性変化は初期浸潤として一括されている (武田)<sup>39)</sup>。これらの滲出性炎は結局肉芽組織を経て癒着化されるのである。この際肉芽腫形成も亦アレルギー性炎の一つの特徴的反応といわれる<sup>10) 11) 17) 19)</sup>。

著者の実験では感作群においてはいずれも再注射によつて対照群に比して遙かに強い滲出性炎が認められた。その組織反応の程度は抗原量によつて多少異なるが、組織の水腫、小静脈の血行停止、血管周囲の好中球の浸潤、線維の膨化、線維素様変性等がその主なるものである。好酸球の浸潤は著明ではなかつた。アレルギー性炎における好酸球の意義については Pagel<sup>38)</sup> がこれを強調しているが、一般にはこれはアレルギー性炎の重要な特徴とは考えられず、むしろ一つの派生現象とみなされている<sup>39)</sup>。かかる滲出炎の局所は程度の差はあるが結局限局性の肉芽腫の形成が起るのである。この滲出炎はいかにして惹起されるのだろうか。

Friedli<sup>7)</sup> は赤血球で感作した モルモットの子宮を用いて Dale の実験を行つたところ、子宮は赤血球やその基質では収縮せず、溶血によつて赤血球より排出された蛋白 (血色素) に作用せしめた場合に収縮した。又血液を完全に洗い去つた臓器を、溶血血球と接触せしめると Dale 反応が起るので、この場合の抗原-抗体反応は細胞に即して行われると結論している。一方溶血素は結合組織細胞内に含有され、これが排出されることにより細胞外で溶血が起るといわれる<sup>9) 14)</sup>。

<sup>18)</sup> 著者の実験では注射された赤血球には溶血が認められたが、これは細胞から放出された抗体によるものか、或いは組織液に含まれている抗体によるものかは明らかでない。しかしいずれの方法によつても、一旦溶血によつて赤血球の蛋白が遊離されれば、Friedli の実験が示す如く、細胞固着抗原と抗原-抗体反応を起すことになる。恐らく細胞に即して行われた抗原-抗体反応の結果、細胞の変性、壊死を招き、かくして生じた物質 (H-Substance-Lewis<sup>6)</sup>, Leucotaxine-

Menkin<sup>23) 24)</sup>) が血管壁の障碍を惹起して滲出が開始されるものと思われる。

ところでこのようなアレルギー性炎の組織反応はアレルギーに特有な、ノルメルギーとは異質的な反応であろうか (Doerr<sup>5)</sup>, 緒方<sup>32)</sup>)。それとも Rössle<sup>34) 35)</sup> 等のいう如く単に ノルメルギー反応の増強したものの Hyperergie に過ぎないのであろうか。赤血球に対するノルメルギー反応は前節に述べた如く、組織球の増殖をもつて特徴づけられる。その過程に現われる滲出性炎は既に論じた如く、アレルギー反応に属するもので、本来のノルメルギー反応とは区別されるべきである。これに対し、アレルギー性反応では滲出液が注射後 1~3 時間以内に開始され、2~3 日つづき、その後始めて組織球の増殖が前景に立つ。松谷<sup>21)</sup> は赤血球で感作した場合は、網内系細胞の赤血球嚥作用が増強すると述べている。しかし著者の実験では、組織球の増殖は反応の後期に著明となるが、個々の細胞の赤血球嚥の像は対照に比し著明とはいえない。これは感作群では滲出が優勢であることが一つの原因になつていられる。即ち、局所周囲より組織球は増殖はするが、赤血球はすでに滲出細胞の厚い壁で包囲されており、組織球は直接赤血球に接する機会が少ないため、ノルメルギー反応に比して赤血球の嚥の程度が劣るものと思われる。又滲出が消退した後は赤血球は殆んどすべて滲出細胞によつて処理を受けているので、組織球の嚥作用が活躍する余地がないわけである。しかし赤血球少量注射の場合は、滲出現象は少なく従つて組織球の反応は増加し、赤血球は滲出液による液体処理の他組織球の嚥作用による細胞性の処理が優勢となる。しかし対照に比して赤血球嚥作用が旺盛であるという証拠はなかつた。この場合は感作の程度が弱いわけであるから、組織球の嚥作用も増強しなかつたのかも知れない。

Rössle<sup>34)</sup> はアレルギー性炎の研究で、再注射の量が少ないか又は感作の程度が弱いと、組織反応は白血球の浸潤が減少し、組織球性の浸潤に移行することを述べている。武田<sup>39)</sup> は固形抗原を注射した場合、その感作の程度により急性滲出炎より増殖性炎に至る反応の変化がみられることを述べている。この種の反応は常に滲出性炎で反応する Arthus 現象型の反応に対し、Koch 現象型の反応と呼ばれている。武田によれば Koch 現象型の反応と Arthus 現象型の反応との差異は、用いた抗原の物理的性状、即ち抗原が固型の場合は Koch 現象となり、溶液の場合は Arthus 現

象型になるという。著者の実験条件は、この分類に従えば Koch 現象に属すべきものであり、組織反応は、感作と注射量とによつて左右される。即ち10~40倍稀釈赤血球注射群では、大量赤血球の再注射群より渗出炎は軽く、組織球の増殖は比較的早期に開始され、ノルメルギー反応に近づく。しかしこのことはアレルギー反応の性質が変つたことを意味するのではなく、単に抗原-抗体反応が弱まつたこと、つまりアレルギー反応の量的減弱を示すに過ぎない。感作が充分行われ、多量の赤血球が再注射されれば、アレルギー反応は当然強くなりその表現は常に渗出炎なのである。若し溶液抗原で感作した場合のアレルギー反応（即ち Arthus 現象型の反応）は一見 ノルメルギー反応の渗出炎が増強された形にすぎないように見える（Rössle のいわゆる ヒペレルギー性炎）。しかし赤血球の如き難溶性の固形抗原を用いると、ノルメルギー反応は組織球の増殖という形で現われるが、その抗原で感作された場合、組織は依然渗出炎をもつて反応する（アレルギー反応）。これはノルメルギー反応には催炎物質は赤血球であるに対し、アレルギー反応では抗原-抗体の結合によつて生じた別種の物質が催炎性刺激となるからであると思われる。このように考えるならば、アレルギー反応は単にノルメルギー反応の増強（即ちヒペレルギー）とはいいい切ることではできないと思われる。抗原と感作の程度を適当に選ぶならば、組織像の上からも著者の実験で示された如く、アレルギー反応とノルメルギー反応との間には質的な相異をつくりだすことができると思われる。ノルメルギー反応とアレルギー反応とは単に程度の差に過ぎない反応の如く見えることがあるのは感作の程度が弱いとか、或いはノルメルギー反応の際に既にアレルギー反応と同一の範疇の渗出性炎をもつて反応する如き実験条件を用いるため、両者の性格を分別することが困難となることに基くものと思われる。両者は少なくとも赤血球を抗原とした場合は、催炎性刺激の上からも組織像の上からも別個の組織反応とみるべきであろうと思われる。この組織反応の差異は感作によつて個体の反応性が変化したとみるべきではなく、むしろ抗原-抗体反応による別種の催炎物質の産生に対する組織反応と見做すべきである。組織の側からは常に一定範囲の反応性を示すのであり、アレルギー性炎の場合は催炎物質が渗出炎を起す如き刺激であることを示しているに他ならない。

一般に結合組織細胞の増殖性変化は、先に触れた如

く、炎症の初期から開始され、滲出はその増殖を一時抑制するが、滲出が消退すると再び増殖がつづけられる。赤血球によるアレルギー性炎においては線維細胞は初期から増殖を示すのではあるが、その程度は対照に比し強い。この旺盛な線維細胞の増殖は病巣の限局化に意味をもつ過程であると思われる。全血又は無稀釈赤血球注射例では、感作群において局所に結節状の肉芽組織が形成され、又対照群でも略々同様の肉芽組織が形成される。これは既述の如く対照群にも或る程度のアレルギー性炎（一次性アレルギー）が加味されたためであろう。しかし、この反応の参与が少ない10倍乃至40倍稀釈赤血球注射例では感作群の方が明らかに限局性の肉芽腫を形成する。対照群の方は、この場合肉芽組織は殆んど形成されないか、形成されても瀰漫性で程度は弱い。線維細胞のこのような増殖を促す因子は現在なお明らかではないが、ある程度の組織障害が必要な因子となつてゐることは疑いない。南<sup>29)</sup>は鍼灸の如き極めて軽度の刺激でも線維細胞の増殖を促すことを述べている。かかる軽微な結合組織の刺激状態で線維細胞が敏感に反応し、増殖することは明らかであるが、その増殖は軽微で到底肉芽腫にまで发育はしない。肉芽腫の発生にはある程度の既存の組織構成の破壊が必要であると思われる。アレルギー性炎において多くの場合、肉芽腫の形成が随伴するのは、この反応が本来具備している強烈な滲出現象による組織障害が線維細胞の増殖を促進するためであろう。この際線維細胞の増殖促進が、抗原-抗体反応による特定の催炎刺激そのものに基づくのではないかという疑が残る。しかし、宮田<sup>30)</sup>等は感作したウサギにあんまを施して局所に強い渗出炎を起させると、線維芽細胞が純培養の如く旺盛な増殖を示すことを観察している。この場合は特異反応は起つていないわけであるから、線維芽細胞の増殖は必ずしも抗原-抗体反応に基づく必要がない。このように考えるならば、アレルギー性炎における線維細胞の増殖、肉芽腫の形成はアレルギー性炎の本質的な変化ではなく、その強い組織障害に対して招来される必然的な結果と見做されるのである。

#### ii) アレルギー反応の意義

前に触れた如く、Roulet<sup>37)</sup>は赤血球で感作したモルモットに再注射された赤血球は、対照に比して吸収がおくれることを観察し、一般にアレルギー性の個体では抗原の吸収がおくれ、肉芽腫の形成が起ることを結論した。Rössle は Roulet の考えを更に拡張し、

アレルギー反応の特徴は、抗原を局所に抑留する点にあることを述べた。即ち血行停止、血栓形成によつて抗原の蔓延は防止され、水腫によつて抗原は稀釈されると同時に、抗原は強い滲出炎、次いで肉芽組織によつて包囲され、局所は健康部位と遮断される（*Sperungsmechanismus-Rössle*）。局所の変化はノルメルギーに比して激烈ではあるが、これは所局を犠牲にして全身の障害を防禦しようとする生体の合目的な防禦反応の表現と解釈されている。凡そ炎症における目的論的な概念は古くから学者の脳裡を去らず、炎症をすべて機械論的に説明しようとする人達と鋭い対立をなしている。

ところで著者の実験においては、前節で触れた如

く、再注射された赤血球はそれが大量の場合は、*Rössle, Roulet* の実験結果と同様に対照に比して吸収はおくれるが、注射量が少ない場合は赤血球の吸収は却つて対照に比し促進されるのである。これらは如何に説明されるか。この場合赤血球の吸収が促進され又は遅延するというのは、対照と比較していわれることであり、感作群にせよ対照群にせよ、注射量が少なくなれば吸収が早くなることはいうまでもない。従つて感作群における赤血球吸収の速度の表現は、感作群の組織反応の他、対照群の組織反応とを比較して考慮しなければならないのである。対照群と感作群における組織反応と、それによる赤血球処理の状態は第2表に総括して示した。

第 2 表

	赤血球 注射量	二次アレルギー -による液体 性消化	一次アレルギー -による液体 性消化	組織球による 細胞性消化	肉芽腫	赤血球 の吸収
対 照 群	大 量	—	+	++	+	速
	少 量	—	—	+	—	遅
感 作 群	大 量	++	—	—	++	遅
	少 量	+	—	+	+	速

注射赤血球が大量の場合は、対照群において4～5日後にいわゆる一次性アレルギー反応が起り、このために赤血球は一挙に処理されてしまうことは前に述べた。即ち組織球の貪喰に加うるに、液体性の消化によつて赤血球は処理されることになる。組織学的にも肉眼的にもこの変化が起る日を境にして赤血球は激減するのである。しかるに感作例では、注射赤血球が大量の場合は主として抗体を含んだ液体性消化及び遊走細胞の喰作用によつて赤血球は処理され、組織球による旺盛な喰作用は殆んど参画しないのである。勿論液体性消化によつて赤血球は大いに破壊されはするが、この場合は間もなく線維細胞の強い増殖が促されて対照より早期に局所は肉芽組織によつて包被される傾向がある。これは液体性にしろ、胞細胞性にしろ、残存赤血球の処理をおくらせる結果となる。これに反し、注射赤血球が多量の場合は、対照群では一次性アレルギーによる滲出炎は弱く、殆んど専ら組織球の喰作用によつて処理されることになる。感作群では、滲出反応は減弱すると共に、組織球は増強して、液体性と細胞性の二つの方法によつて赤血球は処理されることになる。従つて予め液体性に消化された赤血球は、組織球

の喰作用によつて容易に処理されてしまうわけである。このような感作群と対照群の組織反応の差が、結局感作群の赤血球の吸収を早めるのであると思われる。

要するに、アレルギー反応において特に抗原の処理がおくれるとはいえない。まして抗原の抑留作用を、アレルギー反応の特徴といい切ることはできないと思われる。一般にアレルギー反応は滲出反応が強いので、その結果前述の如き種々の現象によつて抗原の拡大は防止され、抗原が局所に抑留される結果になるかも知れない。しかし若し著者の実験で示されたように、抗原の量を適当に選ぶならば、抗原の処理は促進されることになる。いい換えれば、抗原処理の速さはアレルギー反応を特徴づけるものではなく、それは抗原—抗体反応の強さ、組織反応の強さによつて左右される事柄に過ぎない。アレルギー反応の滲出炎は、抗原—抗体反応の必然的な結果で、ある場合には抗原の吸収を早めるように働き、ある場合には抗原処理を「対照に比し」おくらせる結果になり、恰も抗原が局所に抑留されたと解釈し得るような像を呈するものと考えられる。

## 4) 同種赤血球の抗原性

一般に自家或いは同種動物の蛋白質は抗原性に乏しいということは、周知の事実である。しかし、同種動物の蛋白質が全く抗原性を存していないか否かは、なお批判の余地がある。Geissendörfer<sup>12)</sup>, Letterer<sup>20)</sup>はこの問題を取り上げて次のような実験を試みている。彼等はモルモットの自家又は同種血液を皮下及び腹腔内注射によつて感作し、21日後に効果注射を行つた皮下及び臓器組織の反応を検索した。その結果によると、自家血液の場合でもノルメルギー動物に比して局所反応は早く現われ、その程度は強く、特に水腫が認められ、同種血液ではこの反応は一層強くなり、組織の水腫、線維の膨化、白血球の浸潤がノルメルギーの場合よりはつきりと増強されていることが示された。この成績から彼等は自家或いは同種血液によつて動物は感作され、同種蛋白によるアレルギーは異種蛋白によるそれとは原理的には同一であつて、単に程度の差に過ぎないという結論に達している。要するに、同種蛋白の非経口的投与によつて動物は感作され得るものであり、その際に起る組織反応は、異種蛋白による感作の場合とは単なる程度の差に過ぎないというわけである。Letterer はアレルギー反応の本態は、非経口的に与えられた蛋白質のいわば毒物刺激に対する感受性の亢進と解している。自家血液では、この刺激は閾値以下であるが、同種、異種蛋白となるに従つてこの刺激は高まり局所反応が増強すると説明している。同種血液がそのまま抗原性を有するのか、或いは非経口的に与えられた場合、体内で抗原性を獲得するのかは問題として残るが、同種血液によつても動物が感作され得ることは以上の実験によつて示されている。

## 結

マウスをニワトリ赤血球で感作し、一定期間後、皮下組織に再注射を行い、局所の組織反応を検討し次の結論を得た。

1) 対照群では、注射されたニワトリ赤血球は主として局所に増殖する組織球の喰作用によつて処理される。大量の赤血球が注射された場合は、注射後一定時間内に局所に滲出炎が発生する。この反応の発生までの時間は、注射されたニワトリ赤血球の量が少なくなるに従つて短縮され、反応の程度は減弱する。この滲出性反応は、注射されたニワトリ赤血球によつて産生された抗体と、局所に残存する赤血球との間に生じた

著者の実験においては対照群では組織反応は甚だ乏しく、その主体をなすものは組織球性の反応で、単核円形細胞の軽度の浸潤が伴っている。Letterer<sup>20)</sup>が *lympho-histiozytäre Reaktion* と称した型の組織反応である。赤血球は組織球の喰作用により約14日目では局所から消失し、殆んど特定の組織変化を残さない。同種赤血球の場合は異種赤血球の如きいわゆる一次性アレルギー反応は認められなかつた。これは同種赤血球が異種赤血球より抗原性が乏しいことを物語っている。しかし同種赤血球には全く抗原性がないかというところではない。何故ならば感作群においては対照群に比して明らかに滲出反応が強いからである。それは主として好中球、単核細胞の浸潤によつて特徴づけられる。組織の水腫、線維の膨化も起る。勿論その程度は異種赤血球で感作した場合に比較すれば劣る。組織球は対照群と同程度か、若しくは稍々高度な増殖を示す。線維細胞も亦多少増殖はするが、肉芽組織を形成する程組織障害は甚だしくはない。そして対照群と同様、注射後14日目には赤血球は局所から消失する。即ち、感作群では対照群と略々同様な速度で赤血球は処理される。このことは、アレルギー反応に特徴的な滲出反応による液体性の消化が存在はするが、この場合は低調であり、液体性消化がなく、専ら組織球性の喰作用によつて赤血球が処理され、つまり両者の組織反応が類似してくることに基づくものと思われる。

このことは換言すれば、同種赤血球の感作力、即ち抗原性が少ないことを示しているわけである。しかし、感作群に多少とも滲出反応が現われることは同種赤血球によつても感作が行われると考えてよいと思われる。

## 論

抗原-抗体反応によるものと解せられる。

2) 感作群では反応の初期から滲出炎が強く、そこに示される組織反応は、対照群と質的な差が認められる。

ニワトリ赤血球には凝集と溶血が認められ、対照群において、赤血球核の濃縮、胞体の淡染、脱染が認められるのと対照的である。組織球の喰作用は低調で、赤血球は主として液体性に処理される。滲出性反応が著しい場合は、局所に肉芽組織の新生による組織の改変が残る。

3) 注射されたニワトリ赤血球の吸収の速度は、注

射量、感作の強さによつて左右され、Rössle, Rouletの実験に反し、感作動物において必ずしも抗原の吸収がおくれるとは限らない。注射量を適当に選べば感作動物において却つて抗原の吸収が促進されることもある。

4) 同種赤血球によつて マウス は感作され得る。再

注射の場合の局所反応は、異種血球感作の場合に比して軽微ではあるが、本質的には同一の反応とみるべきである。

執筆するに際し、御懇篤なる御指導御鞭撻を賜つた、故宮田栄教授並びに堀川欽一郎助教授に衷心より感謝すると共に、御校閲を賜つた渡辺四郎教授に深く感謝致します。

## 文

- 1) 赤崎・小島：炎症巣に於ける網内系細胞の態度。血液討議会報告，第7集，121—154，1954。
- 2) 赤崎・小島：炎症防衛機構に於ける網内皮系統の役割について。最新医学，13，174—191，昭23。
- 3) 天野：炎症特にその基本型式の細胞生理学的解析について。日病会誌，38，15—27，1949。
- 4) Carrel, A. : Leucocytic trephones. Am. J. Med. ass. 82, 255—258, 1924。
- 5) Doerr, R. : Die lokale Anaphylaxie als hyperergische Abwehrreaktion. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektsk. 118, 623—651, 1936。
- 6) Florey, H. : Lectures on general pathology p. 27, London, Loyd-Luke, 1954。
- 7) Friedli, H. : Analyse der Erythrozytenanaphylaxie mit Hilfe der Daleschen Versuchen. Z. Hyg. u. Infekt. 104, 233—240, 1925。
- 8) Fröhlich, A. : Über lokale gewebliche Anaphylaxie. Z. f. Immunitf. 20, 5, 475—500, 1914。
- 9) 藤井：単球及組織球の赤血球処理について。日血誌，10，54—57，昭22。
- 10) 藤巻：アレルギー特にこれと免疫との関係について。69, 6, 433—499, 昭30。
- 11) 藤巻：免疫の組織反応特に肉芽腫性炎と免疫乃至 Allergie との関係。Act. Med. et. Biol. 2, 2, 567—584, 1953。
- 12) Geissendörfer, H. : Über die Erzeugung geweblicher Überempfindlichkeit nach wiederholter Einspritzung arteigenen Blutes bei Meerschweinchen. Virchow's Arch. 285, 385—389, 1932。
- 13) Gerlach, W. : Studien über hyperergische Entzündung Virchow's Arch. 247, 294—361, 1923。
- 14) 堀江：組織溶血素の比較観察。日組記録，4，190—194，1953。
- 15) Jasswoin, G. : Eine zuverlässige Herstellungsmethode der Häutchen

## 献

- des lockeren Bindegewebes. Z. f. wiss. Mikrosk. 49, 191—194, 1932。
- 16) 堀川：炎症に於ける結合組織線の破壊と新生。最新医学，13，230—244，昭33。
- 17) Kallós, P. : Fortschritt der Allergielehre (Forschung u. Klinik) Karger, New York, 4 : 1—30, 1954。
- 18) 木村：組織培養からの溶血素産生。Act. scholae med. Kioto, 15, 78—81, 1932。
- 19) Klinge, F. : Die Merkmale der "Hyperergischen Entzündung". Klin. Wochschr. 6, 2265—2267, 1927。
- 20) Litterer, : Versuche über Umstimmung der gewebsreaktion nach wiederholter Injektion von arteigenen Eiweiss Verhandl deutsch. path. ges. 26, 199—206, 1931。
- 21) 松谷：網状織内皮細胞系の超生体赤血球貪喰能に関する研究。第3編，無核赤血球免疫が網内系の赤血球貪喰能に及ぼす影響について。日本体質学雑誌，14，43—95，昭24。
- 22) Masugi, M. : Die Allergie und ihre pathologische Bedeutung. 日病会誌，29, 603—631, 1939。
- 23) Menkin, V. : Dynamics of Inflammation. New York, Mc Millan, 1940。
- 24) Menkin, V. : Note concerning the mechanism of increased capillary permeability in inflammation. Proc. Soc. Exper. Biol. & Med. 47, 456—460, 1941。
- 25) 宮田：結合組織の病理形態学的研究。日病会誌，42，24—46，昭28。
- 26) 宮田：末梢血管系統の構造とその変化について。日病会誌，40，224—225，1951。
- 27) 宮田・南・佐田：結合組織の刺激状態に関する研究。殊にあんま，アレルギーの影響について。十全医学会雑誌，59，297—306，昭32。
- 28) 南：結合組織の刺激状態に関する形態学的研究，殊に各種細胞の計数的観察。未発表。
- 29) 仁藤：



二十日鼠腹腔内遊走細胞の貪喰及び之と超生体染色及生体染色との関係に就て。同時にセビヤメラニンを応用せる新実験の報告。実験医学雑誌, 14, 1122-1150, 1930.

30) 岡崎 : 溶血素の血液並に諸臓器越幾斯中に於ける量的関係。岡山医雑誌, 43, 1846-1848, 1931.

31) Opie, E. L. : Pathogenesis of the specific inflammatoryreaktion of immunized animals (Arthusphenomen) The reaction of local "sensitization" to immuuity. J. immunol. 9, 259-268, 1924.

32) 緒方 : 血液学の領域から, 東京, 河出書房, 昭22.

33) Pagel, W. : Pathologie u. Histologie der allergischen Erscheinungen. Fortschritt d. Allergielehre (herausgegeben von P. Kallós) Kager, New York, 73-146, 1939.

34) Rössle, R. : Die geweblicher Äuserungen der Allergie. Win. Klin. Wschr. 45, 609-613, 648-651, 1932.

35) Rössle, R. : Über die

Merkmale der Entzündung in allergischen Organismus. Verhandl. deutsch. Path. Ges. 17, 281-285, 1941.

36) Rössle, R. : Referat über Entzündung. Verhandl. deuts. path. Ges. 15, 18-68, 1932.

37) Roulet, F. : Über die granulomartige allergische Entzündung. Verhandl. deutsch. path. Ges. 26, 189-199, 1931,

38) 新保・山田 : 実験的牛痘毒 Allergie の組織学的研究。北海道医雑誌, 11, 1137-1140, 12, 1163-1173, 昭22.

39) 武田 : アレルギーと結核。大日本結核全書, 東京, 東西医学社, 昭26.

40) 内野 : 食細胞の電子顕微鏡的研究。日血会誌, 20, 63-75, 昭32.

41) 右馬 : 保存赤血球の退行性変化に関する形態学的研究。日血会誌, 14, 2, 73-76, 昭26.

42) 渡辺 : 生体内に於ける異種細胞処理に関する研究。日血会誌, 16, 27, 17, 238, 昭29.

## 附 図 説 明

Fig. 1. 全血注射, 対照例, 3時間, 小皮標本, 鉄ヘマトキシリン・ラック染色, 組織球の赤血球貪喰

Fig. 2. 同上, 3日, 切片標本, H-E 染色, 赤血球は主として組織球により貪喰, 白血球の浸潤は少ない。

Fig. 3. 同上5日目, 切片標本, H-E 染色, 強い滲出性炎が起り, 赤血球の崩壊は著明。

Fig. 4. 全血注射, 感作例, 3日, 切片標本, H-E 染色, 赤血球健在部 (I) のまわりに白血球浸潤と細胞の崩壊 (II) があり, その外周には組織球, 線維細胞の増殖が認められる (III)。

Fig. 5. 同上, 7日目, 切片標本, H-E 染色, 分散した赤血球集塊の周囲に肉芽組織が形成される。

Fig. 6. 同上, 11日, 切片標本, H-E 染色, 崩壊した赤白血球をかこんで結節性の肉芽腫が形成。

Fig. 7. 無稀釈赤血球注射, 対照例, 2日, 切片標本, H-E 染色, 皮下の赤血球周囲の細胞反応は極めて軽微。

Fig. 8. 同上, 4日, 切片標本, H-E 染色, 白血赤の著明な滲出 (一次性アレルギー)。

Fig. 9. 同上, 14日, 切片標本, H-E 染色, 赤血

球は消失し, 瀰漫性の肉芽組織が成形。

Fig. 10. 無稀釈赤血球注射, 感作例, 2日, 切片標本, H-E 染色, 赤血球集団の外周には, 好中球を混じた滲出液で包围される。

Fig. 11. 10倍稀釈赤血球注射, 対照例, 24時間, 切片標本, H-E 染色, 赤血球は変性を示すが, 溶血は認められない。(Fig. 14 と比較)。

Fig. 12. 同上, 4日, 小皮標本, 鉄ヘマトキシリン・ラック染色, 組織球の著明な増殖。

Fig. 13. 同上, 10日, 切片標本, H-E 染色, 赤血球は完全に消失, 局所には組織球, 単核円形細胞の増殖があるが, 肉芽腫の形成は著明でない。

Fig. 14. 10倍稀釈赤血球注射, 感作例, 12時間, 切片標本, H-E 染色, 赤血球核は濃縮, 胞体の境界は認められない (溶血)。

Fig. 15. 同上, 48時間, 切片標本, H-E 染色, 組織球の増殖と赤血球貪喰。

Fig. 16. 同上, 4日, 切片標本, H-E 染色, 赤血球は完全に消失し, 小結節状の肉芽腫が形成。

Fig. 17. 40倍稀釈赤血球注射, 対照例, 3時間, 小皮標本, Papanicolaou 染色, 赤血球は分散し存す

る (Fig. 19. と比較).

Fig. 18. 同上, 48時間, 小皮標本, Papanicolaou 染色, 組織球の赤血球貪喰.

Fig. 19. 40倍稀釈赤血球注射, 感作例, 3時間,

---

小皮標本, Papanicolaou 染色, 赤血球の凝集.

Fig. 20. 同上, 24時間, 切片標本, H-E 染色, 遊走細胞による赤血球の貪喰.

# 草 野 論 文 附 図 ( 1 )

Fig. 1

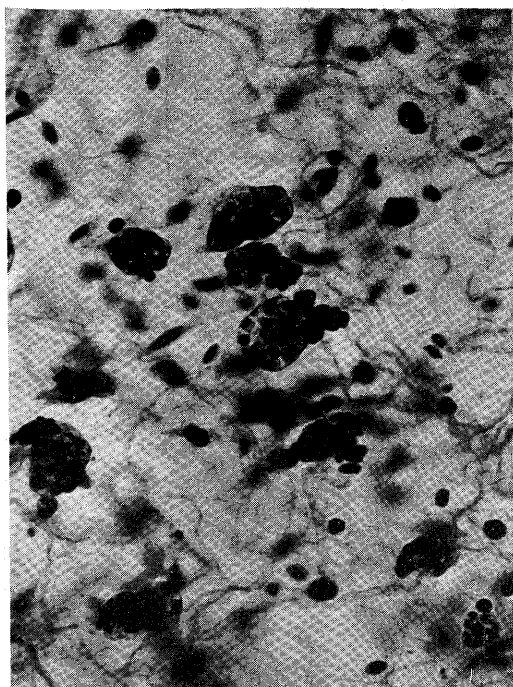


Fig. 2

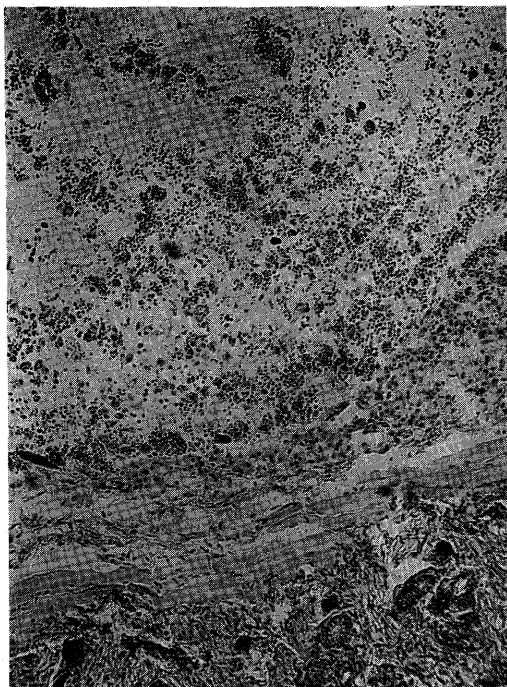
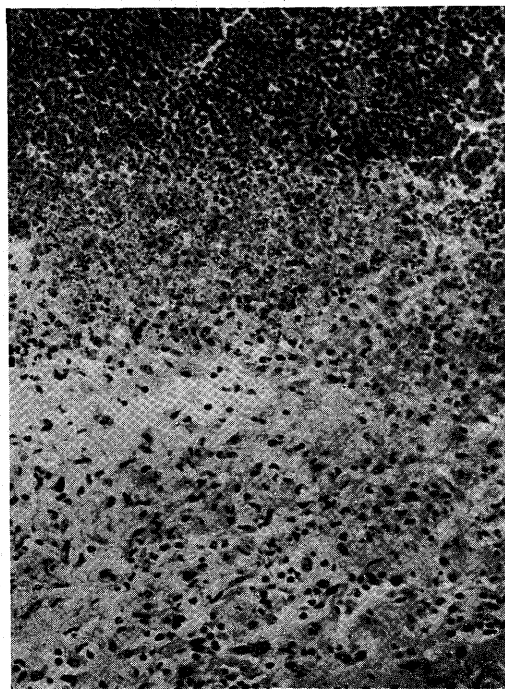


Fig. 3



Fig. 4



I  
II  
III

Fig. 5

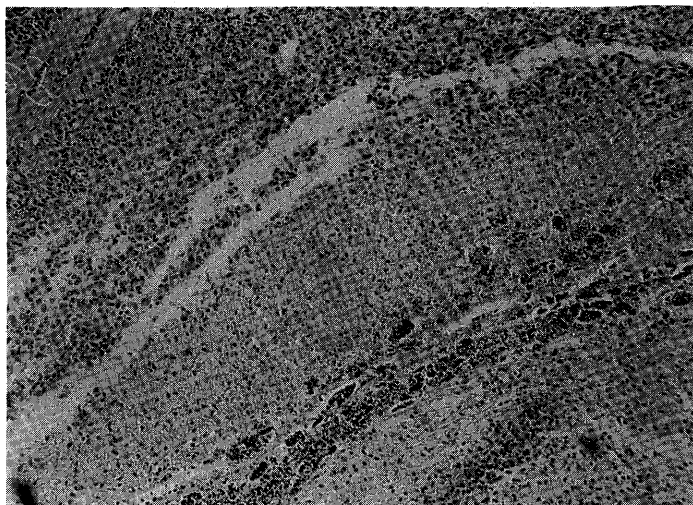


Fig. 6

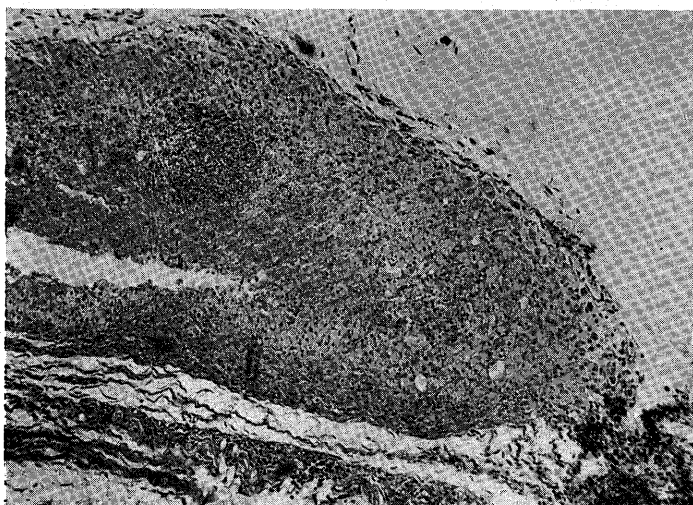


Fig. 7

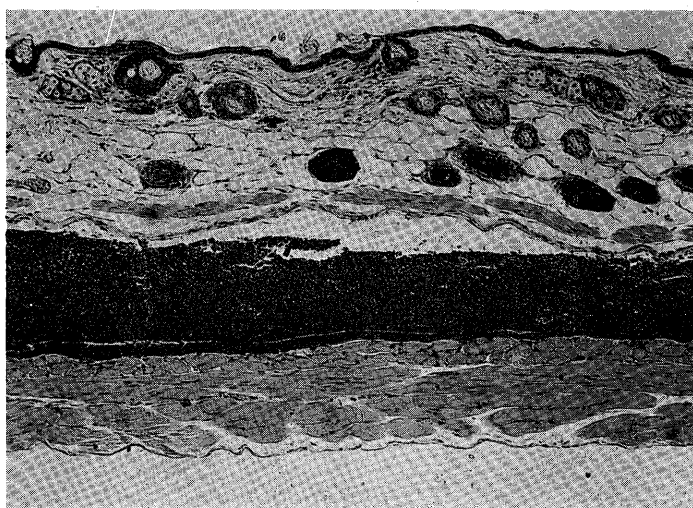


Fig. 8

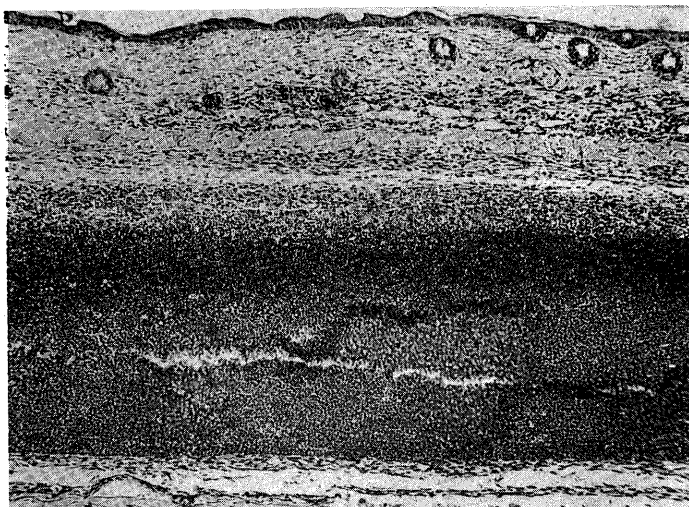


Fig. 9

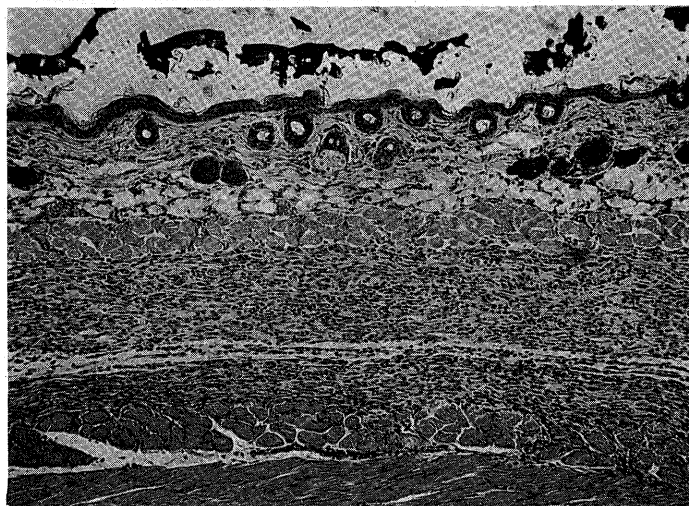
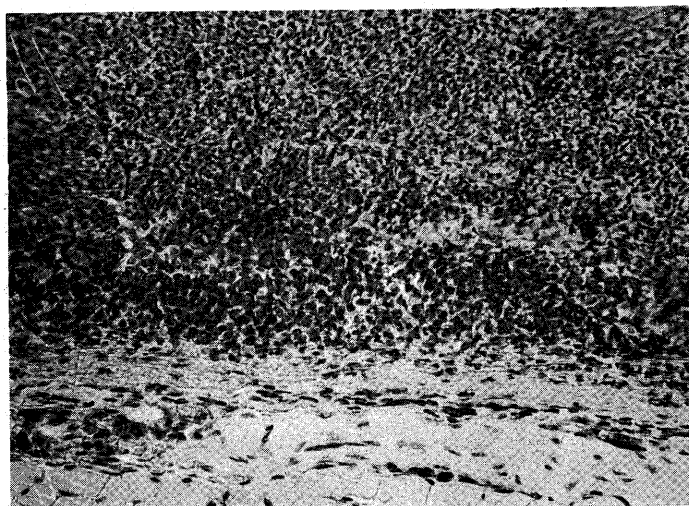


Fig. 10





草 野 論 文 附 図 ( 4 )

Fig. 11

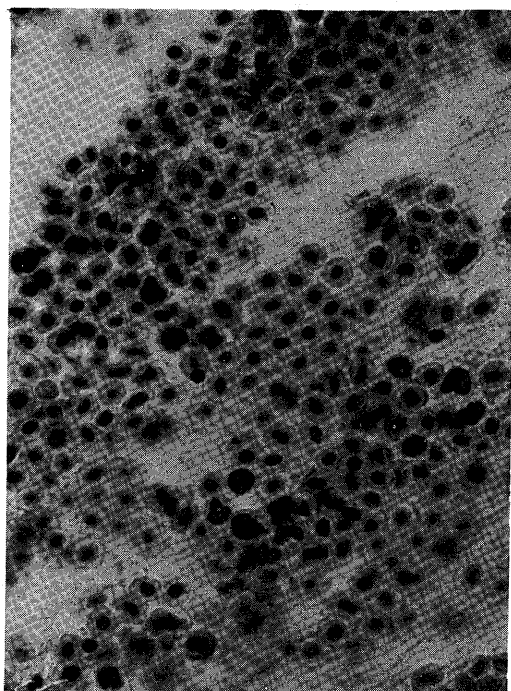


Fig. 12

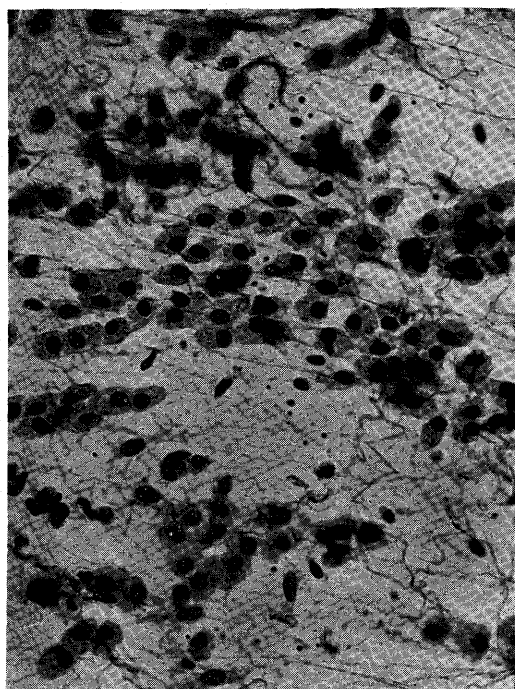
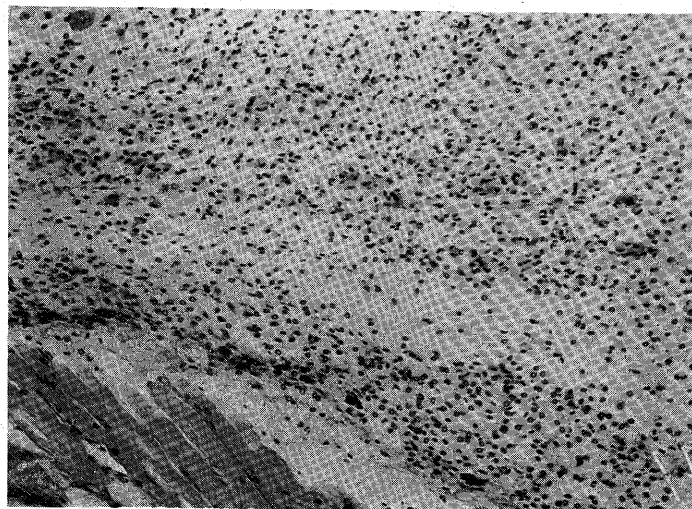


Fig. 13



草 野 論 文 附 図 ( 5 )

Fig. 14

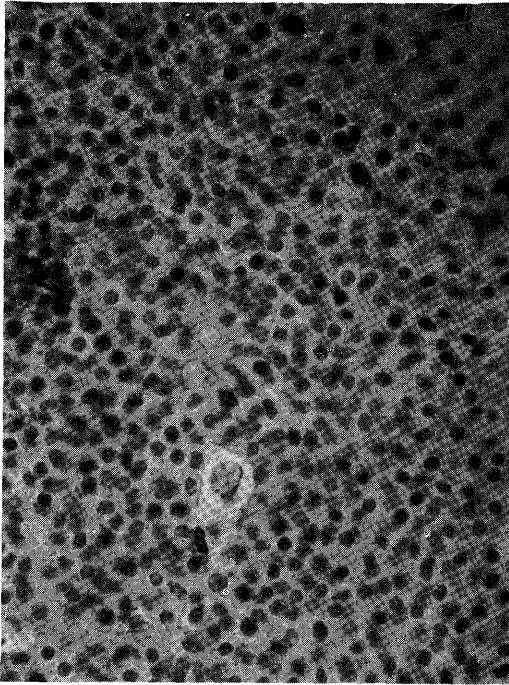
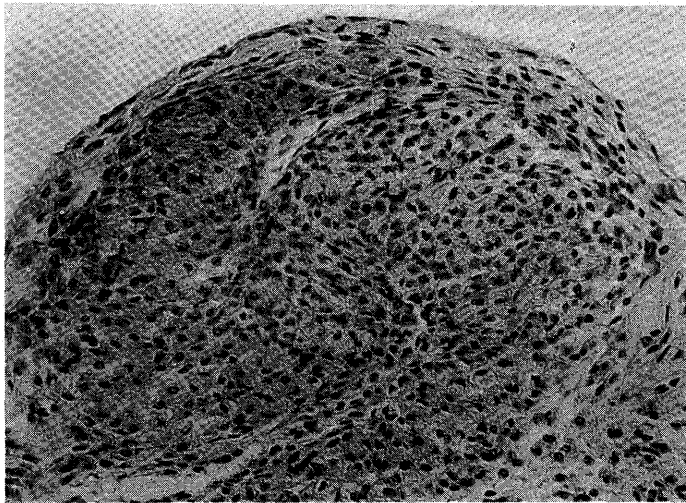


Fig. 15



Fig. 16



草 野 論 文 附 図 ( 6 )

Fig. 17

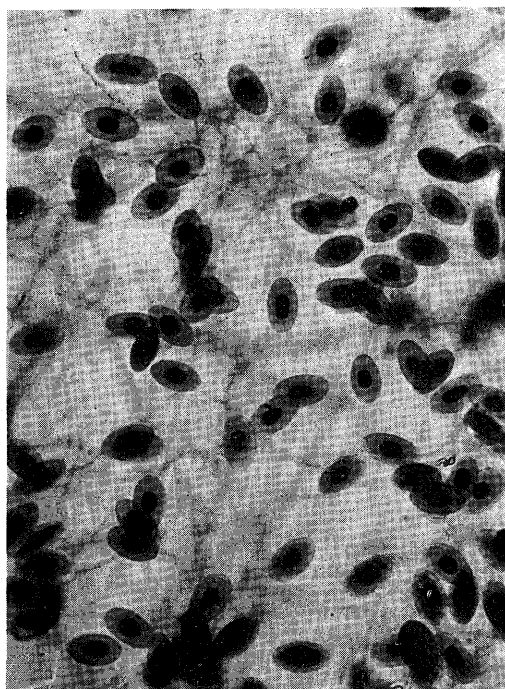


Fig. 18

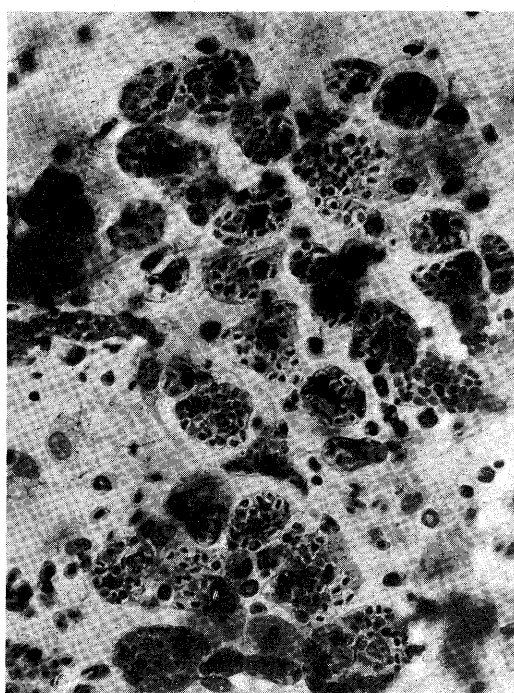


Fig. 19

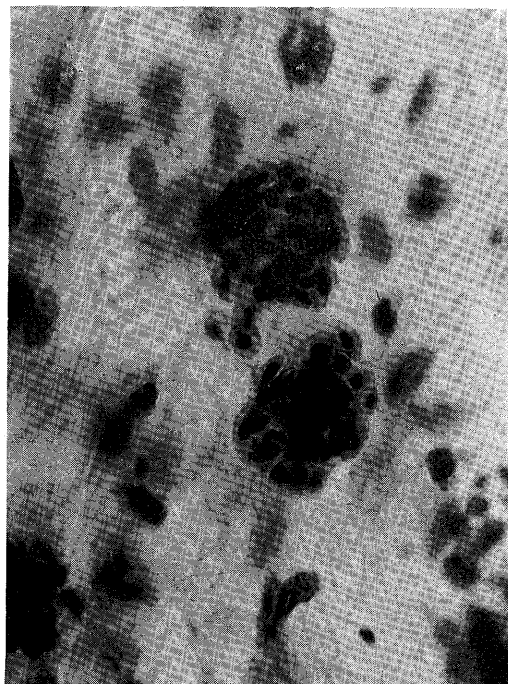


Fig. 20

