

# 実験的結核症の細胞学的研究

## 第4編 小型単核細胞，類上皮細胞，巨細胞の細胞学的検索

金沢大学医学部病理学教室（指導：渡辺四郎教授）

坂 本 岩 一

（受付：昭和35年6月20日）

### 緒 言

3編までに実験的結核巣を構成する細胞の組織発生並びに細胞の組織形態学的観察を行つて来たが、本編に於ては種々な染色法を施行して

細胞の諸性格を究明し、以つて細胞学的検索を行つた。

### 実験材料ならびに実験方法

動物はマウス，菌は主として BCG 生菌を用い，マンドリン挿入法を行い，下記の如き各種染色法を施し，経時的に検索した。

(1) 中性赤（2.5万倍）ヤーヌス緑（5万倍）による超生体染色。

(2) メイ・ギムザ染色：Jasswoin 法に従い，未乾燥標本作製の為可及的迅速に皮下結合織の伸展を行い，メタノール固定後，May-Giemsa 重複染色を施し，無水ゾオキサソにて脱水。

(3) 中性赤生体染色（佐口法）<sup>23)</sup>

(4) トリパン青生体染色（小田法）<sup>24)</sup>

(5) ペルオキシダーゼ反応（McJunkin 法）

(6) 中性オスミウム酸 —— Sudan black 法（高良法）<sup>25)</sup>

(7) 新鮮鍍銀法：Jasswoin 法に従い，小皮標本を作り，0.1%硝酸銀液に浸漬（約1分）後，10%中性フォルマリン液に移し，人工太陽灯にて約5分照射，暗所に約2時間固定，以後型の如くヘマトキシリン単染色を施す。

### 実 験 成 績

#### 1. 超生体染色所見

炎症初期に増生する小型単核細胞は旺盛な増殖力と共に極めて旺盛な発育能を有する。而して肥大化の傾向が強く，各種段階のものが存在し，従つて中性赤顆粒の出現状況も多様である。中性赤顆粒の出現機序を見るに，裸核状では未だ顆粒を示さないものもあるが，顆粒の最初の顯示は核陥凹部である。胞体の増大につれ，該部に美麗鮮紅色の微細顆粒の小集簇を示す。次いで顆粒の増加が認められ，中性赤顆粒は対側に少量出現する。該顆粒は胞体の一部に密集の

傾向を帯びながらも胞体全域に分散して出現する。更に肥大し血液単球大の単核細胞で偏在核を示すものでは，核陥凹部に花冠形成が認められる。併し円形核で胞体の中央に存在するものでは核の全周に中性赤顆粒が見られる。次にヤーヌス緑顆粒は小型細胞で未だ中性赤顆粒を示さないものでも少数認める。ヤーヌス緑は主として核の周囲に見出されるが，その出現機序は中性赤顆粒と少々似た態度を示し，僅少で胞体の一部にのみ現われるもの，数を増し対側にも少数現われるもの，或は核全周に及ぶもの等種

々の像が認められる。小型単核細胞のヤーマス緑顆粒は中性赤に比し多く出現する。肥大を示した細胞で中性赤顆粒の花冠様配列を示すものでは、ヤーマス緑は花冠部にも少数認めるが、花冠を取巻いて密在を示し、更に核周の他の部にも顆粒を現わす。増殖巢の集簇細胞では、その肥大した細胞は多くの中性赤顆粒を胞体全域に示すことが多い。又二核細胞で中性赤顆粒が胞体に略々均等に現われるが、核に囲まれた胞体の部に稍々密に認められ、その周辺にヤーマス緑顆粒が多く分布し、核周辺に及べば一様の分散を示している。可成り肥大、成熟を示した細胞でも中性赤花冠を現わすものがあり、その顆粒は発達し、大小不同が見られる。集簇巢の中型・大型細胞は中性赤顆粒の著しい増加が認められ、花冠形成を示すもの、胞体全般に顆粒の出現を見るもの、又一部に濃密な顆粒を示し、更に胞体全般に小数の顆粒が分散するもの等がある。類上皮細胞は核が中央位のものが多く、従つて顕著な花冠を形成する事は無く、胞体全般に顆粒が密に分散する。但し核の偏在を示すものは花冠を形成し、顆粒は小さく且つ数を増している。巨細胞は核の周辺に多量の顆粒が出現するが、ラ氏型のは花冠を形成する。中性赤顆粒の増数は増殖細胞の胞体の緻密化に基因し、細胞の置かれる環境に即してより強力な機能を発揮し得る状態に改変されたものと考えられる。一般に中性赤顆粒やヤーマス緑顆粒の多いもの程一般に強力な食食能を發揮する。大型組織球では中性赤顆粒は常に不規則で大小不同が認められ、時に融合化を認める。ヤーマス緑顆粒は全胞体、特に核周に分布する。

## 2. メイ・ギムザ染色所見

小型単核細胞の核はメイ・ギムザ染色でクロマチン結節の輪廓を稍々明視し得る。核は肉厚で淋巴球核に酷似し、塊状のクロマチン結節が密に存在し、強く圧縮された状態でオキシクロマチンの部が狭く、この部も可染性で、全体として淋巴球よりクロマチン量が多い。クロマチン結節の配列が屢々淋巴球核に見る様は亀甲状を示すことがある。肥大した小型単核細胞でも

胞体は強塩基性で胞体縁に至るまで明視し得る。細胞が大型化すれば核も拡大され、クロマチン結節も広く開散し、疎となり核全体が明るく見え、一部は片節状不規則の形を示し、或はクロマチン塊の細分像を示し、成熟するにつれ一部は粗大な核網結節に改変される (Fig. 1)。増殖小型単核細胞で上皮様配列を示す集団は胞体が広く、核の構造も上記、軽度の肥大型の細胞に一致する。肥大細胞の核は腎形・馬蹄形を呈し、核橋・核糸を認めるものもあり、時に核に1~2の皺襞を見るものもある。又核は境界明瞭な2~3のクロマチン結節の外、不規則な顆粒及び粗大な核網を示す。胞体は弱塩基性であるが、細胞の大きさに比例して次第に塩基性の度を減ずる。稀に各期の有糸核分裂像も見られる。小型単核細胞は核小体を屢々認め、核周全般に亘り比較的多くのアズール顆粒が見られる。該顆粒は大きさは不揃のことが多く、単球のそれより大きく数も不定である。又核陥凹を示すものでも決して陥凹部に限局されることはない。上皮様配列の細胞群では弱塩基性の内形質の部のみ認められ、且一見遊離状に見られるが、精査すると不染性で且つ軽度の屈光性を示す半透明の部を認め、夫々の細胞境界には微細な線が認められ、ズダン黒線等に一致する。それ等細胞群の中にはアズール顆粒を認めるものもある。小型単核細胞の中にはギムザ染色で明量を示すものが存し、好んで核陥凹部に見られるが決して限定されることなく全核周にも認められる。又細胞には2~3の核瘤 (Fig. 2) 或は核糸を示す分裂のものを見るが、斯る核では1~2の円形の核結節の外は残滓状、顆粒状或は粗大網状として見られる。細胞の肥大するものでは核も大きくなり漸増的に繊細な核網結節を明視し得る。巨細胞はその核の多くは小型化し (Fig. 3)、明瞭な1~2のクロマチン結節の外、塵埃状・分散状の染色質に富む粗剛な核網を示しており、小型単核細胞のクロマチン結節細分化のものと酷似する。胞体は弱塩基性を呈し青染するが、中央部は一部淡紅色を帯びている。又核の

重畳を示す5核の巨細胞の核は概して円形・腎形を呈し2～3のクロマチン結節の粗大結節の外、不規則で少々小さいクロマチン結節及び粗な核網が濃染して見られる。

### 3. 中性赤及びトリパン青生体染色並びに墨粒貪食試験所見

集簇巢の小型単核細胞は多くは中性赤陽性を示すが、裸核状の一部のものは陰性のことがある。而して胞体の一部に中性赤顆粒の集在を示し、僅かに肥大した細胞では全胞体に核に接して分布する微細顆粒を認める(Fig. 4)。小型単核細胞で核陥凹を示すものでは、その部に中性赤の多くの集在を示すが該部の対側及びその他の部にも僅少認めるのが普通である。殊に核の中央部の細胞では全胞体に均等に摂つている。連鎖状の細胞群では、核の全周に中性赤顆粒の出現を見る。一般に小型単核細胞は顆粒が核周に現われることが多く、辺縁は顆粒を見ない硝子質様部を示す。又該細胞は肥大化に比例して一層多量の中性赤顆粒を示す。而して早期には各種発育段階の小型単核細胞の存在の為、中性赤顆粒の出現像も多様である。細胞が中型・大型に発育したものでは中性赤顆粒の増大が見られ、顆粒の大小不同が目立つて来る。微細顆粒が一部輪状配列を示し、中空となつたものや、次いで該輪状の内部に散在性に顆粒を認めるものや、更に顆粒の充満により充実性の中性赤塊に発展するもの等を見る。又斯る場合種々の顆粒塊は隣接のものと同融合し著しく大きくなつてゐるものもある。これは胞体内の中性赤顆粒の発展段階とも称せられるものであろう。中性赤の量と関連して色彩に濃淡を生ずる。血液単球以上の大きさの細胞は全胞体に大小不同の中性赤顆粒を認める場合が多い。類上皮細胞及び巨細胞で核によつて囲まれた部に多くの中性赤顆粒が見られ、黄褐色の顆粒の密在中性赤塊を認める。老化したものでは不染性空胞を示すものもある。以上小型単核細胞が肥大した中型以上の細胞では局在細胞の何れの細胞よりも多くの色素を含有する。炎症に際し増殖した細胞は

胞体の緻密化が認められ、ミトコンドリア、中性赤の豊富な増加からも窺われる様に強力な活動能力を蔵している。トリパン青生体染色では中性赤のそれに類似するが、小型単核細胞の陰性を示すものが、中性赤列に比して少々多く、又大型細胞で顆粒が大小不同を示す傾向が強い。墨粒貪食では胞体に彌漫性に繊細な粒子を認めるが、墨顆粒の融合大型化は余り認められない。勿論単核細胞の墨粒貪食は顕著である。

### 4. ペルオキシダーゼ反応所見

未だ局所に好中球の浸潤を来さない極初期には、増生を示す小型単核細胞は総てペルオキシダーゼ反応(以下「ペ」反応)陰性である。成熟組織球・線維細胞・組織肥胖細胞も亦陰性である。「ペ」反応陽性を示す好酸球は屢々細胞集在部に現われ、時に崩壊し、陽性顆粒物質を周辺に放出飛散させる。而して肥大細胞の中には顆粒状に「ペ」反応陽性を示すものがある。之は顆粒物が少数であること、胞体内に不定に見られること、少数の細胞にのみ見られること、しかも近くに崩壊好酸球を見ることから貪食による陽性像と見做される。然るに好中球の浸潤を見る3時間から2日頃では「ペ」陽性細胞が多くなる。之は好中球の陽性物質に基因するものとする。而して3日以後好中球が局所から消退するに及べば「ペ」反応は好中球浸潤以前に復元する。円形細胞の「ペ」反応は陽性物質を貪食するもの以外は常に陰性である。類上皮細胞・巨細胞は「ペ」反応は陰性である。

### 5. 中性オスミウム酸—Sudan black 法による所見

45回日本病理学会で中性オスミウム酸—Sudan black 法(O-SBB法)を用い炎症細胞、特に小型単核細胞の性格について報告したが、其の後検索を続け、新発見を得たので以下取纏めて記述する。

#### 1) 胎生期皮下結合織のO-SBB染色所見

小型単核細胞の中には核と硝子質の胞体といった感じで未だ所謂細胞形質性細網(「細網」)及び「M」の可視的発達を遂げていないものも

あるが、僅かに「M」の出現するものが多く、Golgi 体（「G」）の存する部或は将来出現する部に之を取囲む如く配列し、細胞の次の成長で「M」が続いて出現する部は「G」と相對峙する反対極の部である。而して小型単核細胞では核の一端に「M」が多く、他端に僅かに認める。之は中性赤及びヤース緑顆粒が示す像と全く軌を一にする。続いて「M」は胞体の全周に及ぶが、「細網」は之に先だち発達を示すことが多い。併し胞体の辺縁の何れかの部に硝子質の部を見る。以上の形態を示すものを狭義の小型単核細胞とした。胎児の皮下結合織の細胞組成は肥大した小型円形細胞が多く、之等は炎症時増生する小型細胞と全く同様「M」が極めて豊富である。均質無構造の核は屢々豊富な「M」の立体的像の示す陰影を現わす。孤立状の細胞では「G」が比較的多数の細胞に認められ、時に多胞型の「G」を示すものもある。連鎖状及び上皮様細胞群の細胞境界は超微細顆粒の連続により黒い繊細な線、即ちズダン黒線（仮称）が染出され、之は胞体の有する硝子質の部の為に一層明視し得る。細胞の一部に「G」を明視し得るものがあり、「M」は殊に豊富で桿状顆粒状である。又充分に「細網」の発達を遂げているものもある（Fig. 5）。

組織球の多くは円形を呈していることは興味あることである。線維細胞は長桿状・糸状で比較的密な「M」を核の一方或は周辺に分布する傾向にある。時に胞体辺縁部迄多くの「M」が見られることがあり、その現れず突起にも僅かであるが短桿状の「M」を認めることが屢々である。

## 2) BCG 生菌による炎症細胞の O-SBB 染色所見

炎症早期の観察、メイ・ギムザ染色、超生体染色、食食能等の所見から小型単核細胞は發育段階の細胞群であることが一応判明するが更に O-SBB 法での観察で之等細胞群の「M」の出現状況、原形質に現われる「細網」の発達等によつて之を確認し得る。単核細胞は殆んど裸核

に近いもの、若しくは核の一侧に僅かに胞体を現わすものが多く、「M」は少なく屢々全く認められない事もあるが、併し多くは核の一端、即ち胞体の広い部に出現し始め、次いで対側部に少数現われ、漸次核に接して核周に現われる。「G」は認め難いが、時に明瞭な小単胞型のものを核陥凹部、即ち「M」の集在部に見る。「細網」は欠如する場合があるが、多くは「M」の集在部に細線維様として軽度に発生する。軽度に肥大し明瞭な原形質を有する細胞では顆粒状或は短桿状の「M」が核に接して増加する（Fig. 7）。併し胞体辺縁部下には未だ之を認めない。更に血液単球大に肥大するものでは「細網」の発達は一般に著明で多くは原形質に広く拡がっている。「M」は顆粒状のものが多くその長さを増して短桿状・長桿状のものが見られる。又その分布も「細網」の発達に伴い胞体に分散して出現する傾向があるが、「細網」の範囲を越えて硝子質に及ぶことは少ない。「M」が核周辺に広く散布する細胞は小型組織球に酷似しているが、両者は「細網」が完全に硝子質に拡がっているかどうかで鑑別がなされる。以上の範囲を分類上小型単核細胞と称した。刺戟に際して強い増殖力と發育力の旺盛なことにより早期炎症巣に現われる細胞群は O-SBB 法によつても小型組織球と小型単核細胞との混在からなる事を知る。而して炎症では胎生期よりも遙かに小円形細胞の増殖發育が旺盛である。この為病巣には胎生期に見た小円形細胞の孤立状細胞及び細胞群は一層多く認められる。病巣の細胞はその大きさ、發育段階に於て前述小型単核細胞の O-SBB の現わす所見と一致するので割愛する。小型単核細胞で二連球状細胞群を見るが、斯る細胞は核周に密に短桿状或は顆粒状の「M」を見るが、硝子質の部は可成り広く、未だ細胞の境界は示さず、境界線も染出されない。

併し両細胞は「M」、「細網」の状態に多少の差があり、夫々發育程度を異にすることが知られる。又連鎖状細胞群で細胞境界を生ずるものは、その境界部に黒い顆粒状の繊細な線が見ら

れる。更に上皮様配列の細胞群の境界部に於ても多くの場合ズグン黒線を示す (Fig. 9)。尚個々の細胞を詳細に観察すると、極く少数ではあるが未だ「細網」に乏しく胞体の一極に核に接して僅かな「M」を見るものもあり又胞体の両極に、更に核に接し全周に「M」を見るもの等種々の発育段階の細胞が見られ、「M」は短桿状、顆粒状、時に2~3長桿状のものもある。更に狭い胞体に「細網」の充分な発達、「M」の豊富な存在が認められ、殆んど硝子質の部を見ない細胞もある。一般に細胞の大きさの増すに従い「細網」は益々発達し、又「M」の増加が随伴する。斯る際にも「G」が存在すればその周辺部に「M」の密在を見る、更に血液単球大の細胞で核彎入を認める場合、その部に「G」を明視し、之に放射状に短桿状、顆粒状の「M」が密在する。時に「M」は糸状、桿状、顆粒状で核の一側に集合する側向を帯び、「M」の花冠状配列の形成が認められる。併し中性赤花冠と異なり「M」は花冠の辺縁部に密在を示し、之は起生体染色で中性赤花冠の周辺に密在を示すヤーヌス緑顆粒と一致する。

斯くて小型単核細胞と小型組織球をその表わす硝子質によつて分類したのであるが、集簇巢をなす小型単核細胞は早期に小型組織球への移行が認められ、炎症の極早期から同処に連続的系列の細胞群を観察し得る。

「G」は小型細胞より大型細胞に又増殖細胞群のものより孤立状の細胞に発見率が高い。又「G」は細胞の大型になるに従い大きく明瞭に認められる。而して「G」は多くは単胞型であるが稀に多胞型のものも見られる。集簇巢で孤立状大型化したものは多くは明瞭な「G」を認め、「細網」も胞体全域に密に存し、又「M」も豊富な桿状・顆粒状として認められる。

組織球の中に環状核を示すものがあるが、之は好酸球より大型で、核の環内に密な「M」を見、又「G」の存在は殆んどこの部に限られ、核の外側に接近して短桿状或は顆粒状の「M」を見る。細胞分裂を推定する細胞では核の陥凹

が深まり、陥凹の一方の部にのみ単胞型「G」を認め、之を囲んで放射状に、特に糸状・桿状の「M」が認められ、辺縁部に及ぶに従い顆粒状となつている (Fig. 6)。又桿状・顆粒状の「M」を著しく豊富に分布する細胞で、核が大半分離を示し、胞体も略々之に一致して分離を示しているものが見られるが、「G」は核の一側のみ認められる。胞体を突起状に伸長した円形細胞で、その突起部に顆粒状の「M」を可成り多く認めることがある (Fig. 8)。

類上皮細胞は長桿状・顆粒状の「M」を一般に核周に密在せしめるものが多いがその貪食する異物、殊に菌によつて局部的の変性像を現わし、「M」の部分的膨化、消化空胞の発生等で「M」の分布にむらを生じ、又「M」が顆粒状の膨化変性型を生ずるものもある。併し空胞と空胞の間にあつて尚桿状の「M」を示すことが多い。類上皮細胞で2核細胞を見るが両核間でしかも一方の核に接して単胞型の「G」を認める。巨細胞には小桿状よりも稍々長桿状の多くの「M」を全胞体に認める。併し核によつて囲まれた中央部は貪食物の影響の為か黒く過染し、微細構造は不明である。「G」はその確定は困難であるが、多くの核の中、内方に面して1~2の核に「G」を推定し得るものを見る。屢々胞体に黒色の太い糸状物、即ち菌が染色される事がある。炎症時増生した円形細胞は胞体の緻密化と共に「M」の豊富なことは局在の成熟組織球より遙かに多い。而して小型単核細胞は「細網」、「M」及び「G」の現わす程度により細胞の発育段階を窺知することが出来ると共に軽度に肥大したのから大型細胞・類上皮細胞・巨細胞に至る迄豊富な「M」が認められ、活潑な能力が具わつた細胞であると推定し得る。

#### 6. 新鮮鍍銀法による所見

増殖細胞の上皮様配列の細胞群の細胞境界を研索する目的で新鮮鍍銀法を施して観察したところ興味する所見に接した。即ち遊離細胞たると合胞性細胞群たるとを問わず、一般に銀顆粒

は胞体の辺縁に微細顆粒状として認められる。皮下結合織に於ける各種細胞について述べる。好酸球：胞体内には微細顆粒状の黄褐色の銀顆粒が僅少見られるが、併し胞体縁では顆粒も幾分大きく密に配列し著明に認められる。時に密な顆粒は連続を示し、糸状を呈することがある。又好酸球は屢々突起を示し、その尖端に至る迄明瞭に銀顆粒が認められる。之により従来他の如何なる染色法によつても明視し得なかつた好酸球の全胞体を鮮明に認め得る。而して該染色法により始めて好酸球の多様の形態を認識することが出来た。小型単核細胞：特に胞体縁にのみ顕著な銀顆粒を示す。又胞体内部に僅か微細顆粒を認めるものもある。細胞の肥大に伴い稍々趣を異にするが之は後述する。組織球：脂体全体に瀰漫性に微細な銀顆粒を認め、その為か黄褐色に着色し、胞体縁は稍々密に銀顆粒で縁取られている。炎症に於ける大単核細胞も斯る性状を有し、この種細胞の特性と見做され、線維細胞と容易に鑑別することが出来る。線維細胞：胞体、胞体縁の区別なく、銀顆粒は均等に微細顆粒状に見られ、線維と酷似した所見である。併し胞体縁には幾分多くの銀粒子が密在するので、胞体全貌を明視することが出来る。線維：線維には胞体縁に認めると同様、銀顆粒を比較的密に均等に、しかも規則正しい配列をなして認められ、為に狭い紐状の直線状或は波状走行

の線維として明瞭に認知し得る。

被刺戟時：小型単核細胞は特異的に殆んど胞体縁にのみ密に銀顆粒を認め、屢々暗褐色の線状を呈することがある。(Fig. 10)。細胞が小型なる程、顆粒が密在する傾向が強い。併し細胞の肥大に伴い銀顆粒が胞体内に現われるものが多く、胞体縁の顆粒は微弱となる。更に肥大すると胞体内の顆粒により黄褐色の着色を示すが、これは組織球と同一所見である。斯るものの胞体縁の銀顆粒は小型細胞に比し余り密な配列を示さないことが多い。類上皮細胞も同様の所見を呈する。上皮様配列を示す細胞群の各細胞境界には一般に稍々濃密な銀顆粒を認め、時に線状を呈することがある。之に反し細胞境界の未だ形成されないものでは之を欠如する。従つて銀顆粒の線状出現の有無で細胞境界を按ずることが出来る。

変性細胞と見做されるものには銀顆粒は余り認められない。新鮮鍍銀法は一般に好酸球と小型単核細胞・中型・大型円形細胞・組織球・線維細胞・線維等の順に親和性の度が逡減する。皮下結合織に新鮮鍍銀法を施す時は不用の銀沈着を生じない為細胞の観察は毫も妨げられず、染色性も低下せず、加うるに種々の有用な所見を提供してくれるので優れた染色法として推奨するに足るものと思う。

### 総括ならびに考案

#### 1. 小型単核細胞の細胞学的検索

小型単核細胞の形態学的検索は既に第2編に於て記載したが、更に細胞学的諸性格を精確に把握する為、種々の染色法を施して研究した。May-Giemsa 染色で粗大塊状のクロマチン結節の密な配列をなす小型細胞は肥大するにつれクロマチン結節の細分化が現われ、核網形成が認められる。而して血液単球のそれよりもクロマチンに富み、小塊状の結節存し、結節の境界は明瞭で、組織球核に類する。超生体染色所見から炎症の主体細胞は単球であると称した Sabin

<sup>41)</sup>は単球の中性赤顆粒は中心体を囲んで花冠配列をなすと記載した。天野はこの中性赤花冠に重要な意義を主張した。しかるに Simpson<sup>42)</sup>、馬杉<sup>20)</sup>、赤崎<sup>21)</sup>は組織球の一部に中性赤花冠を示すものを認め、更に前骨髄球や形質細胞にも之を認めた。新保<sup>43)</sup>は炎症単核細胞を中性赤超生体染色で分類し、炎症野で最も多く見られる細胞は中性赤顆粒が粗大分散化し、典型的な花冠形成が見られない類単球と呼ばれる細胞で、之は食食物によつて影響されるものであると考えた。私の観察では小型単核細胞の中性赤顆粒

は最初胞体の発達する部、核陥凹を示すものでは好んでその部に一致して多数現われるが、決して定形的な花冠とは見做し難く、花冠類似の配列を示すものであるが漸次胞体の増すに従い他の胞体の部にも現われる。色調並びに分布状態は極めて雑多であることが認められ、胎生期の皮下結合織の組織球に符合する。次にヤーマス緑及び O-SBB 染色で見られる糸粒体は血液単球では顆粒状で中性赤花冠の位置を取り囲む様に分布する事が多いが、小型単核細胞では顆粒状、短桿状のものが目立ち、その分布は核周に密である。O-SBB 法所見で、小型単核細胞は細胞の肥大に伴い「細網」の発達、「M」の著しい増加が見られる。小型単核細胞は胞体の或部に未だ硝子質を認めるが、次いで「細網」が胞体の隅々迄及べば小型組織球と称する。上皮様細胞群に於ても「細網」、「M」の種々の段階が示されるが、多くの細胞はその辺縁部に未だ硝子質を示し、細胞境界は SBB 線を現わす。而して斯る可成り広い胞体を示す細胞群は刺戟の微弱な場合に多く現われる。細胞は刺戟により種々変形し多様の突起を示すが、斯る突起の部にも「M」を認める。小型単核細胞で核・胞体共に発育を示したものは各種検索法により表示される諸性格から小型組織球と推定される。而して炎症早期には増殖・発育が旺盛で、小型単核細胞と小型組織球との混在が認められるが、両者を劃然と区別することに困難を感じる。両者の間に一線を劃するとしても初期増殖に於て両者が混在する点を考慮するとき、小型単核細胞から小型組織球に可成り迅速に移行する為、両者を一括して広義の小型単核細胞の範囲に属すことが妥当と思われる。更に初期細胞増殖群の中に小型単核細胞の域を逸脱する大型の多数核細胞（3～4核）或は種々の変形細胞を見ることが多く、菌注入後30分位で屢々膜様胞体、棍棒状突起或は一側又は両側に伸長した線状胞体が見受けられる。かくて変形の著しい細胞迄小型単核細胞の範疇に属させることは一考を要するが、兎も角、これ等細胞と幼若組織

球とを広義の小型単核細胞に属させる。これ等に対し O-SBB 法で硝子質を証明し得る小型細胞を狭義の小型単核細胞に分類することを提案する。細胞環境と貪食能について小型単核細胞は多少趣を異にする。渡辺<sup>50)</sup>はベンゾール注入実験で、炎症の極初期に極めて貪食能旺盛な小型円形細胞が多数現われ、而もこれ等は固着性の大型組織球の貪食の減弱に際しては旺盛な機能を発揮し、大型組織球の貪食の旺盛となるにつれて、貪食機能の低下が現われるという興味ある記載をなされたが、私の実験に於ても同様、初期には小型単核細胞のみの集簇で、これ等は活潑な貪食機能を発揮する。集簇細胞によつて菌塊が切崩された際、小型単核細胞には多くの菌貪食像が認められるが、細胞数に比し菌の少量の時、小型細胞は肥大した大型細胞に貪食を譲つた恰好で殆んど菌貪食が認められず環境に依じて細胞の貪食が左右されたものと考える。併し狭義の小型単核細胞にあつては幼若なこと、胞体の貧しいことに基因し、貪食像は僅少であつたが、乏しい胞体に明かに菌貪食像が見られ、本質的な貪食能保持を立証し得た。細胞の発育と共に「M」の増加の著しい小型単核細胞は強度の貪食能を発揮する。幼若型に於ても双連球様、連鎖状の増殖細胞群に於ては著明な菌貪食像を示すことは刮目すべきことである。又一見分散して見られる数個の小型単核細胞が繊細な線維様胞体で繋りを示し、斯る連繋する胞体内に屢々多くの菌を捉えていることが認められる。又孤立状単核細胞にあつても胞体の一部を挺出し、スポンジ状となり、その末端部に多くの菌を認めるものもあり、又半透明膜様胞体を伸長し、多数の菌、時に毬状菌塊を容れているものも存する。中には突起が長線維様となり、その突起に多くの菌を含んでいるが更にその突起の中途に於て分岐胞体とも見做される副枝的突起を出し、その部にも多くの菌が捉えられている像が見られた。其の他小型単核細胞には中性赤、トリパン青等の著明な生体染色像、墨粒等の強い貪食像が見られる。併し該細胞の「ペ」

反応は総て陰性の所見を呈した。

新鮮鍍銀法により胞体縁に密に銀顆粒の出現を見、他の細胞に比して特に銀に親和性を示した。以上記述した如く小型単核細胞は形態学的にも細胞学的にも組織球の性格に近く間葉性細胞に属するものと思われる。

## 2. 類上皮細胞に就て

結核結節を特異的な炎症として特徴づける類上皮細胞の組織発生については従来多く論議がなされている。之は本細胞の定義が詳細な細胞学的検討を経ないで、単に純組織形態学的の所見だけに基ついてなされたことによるものであるが、次々と検索法の考案改良がなされ、細胞学的研究は推進された。その結果類上皮細胞の起源に関する学説は大いに整理され、現今では網内系細胞説と単球説とが最も有力である。併し又両者の折衷説を唱えるものもある。Aschoff, 清野<sup>37)</sup>は生体染色強陽性細胞をもつて類上皮細胞の母細胞と見做し、それにより夫々細網内皮系細胞説、組織球性細胞説を唱えた。併し之は主に生体染色強陽性細胞を一系統に属させ一律の下に規定したもので、勿論細網細胞、組織球についての細胞学的諸性格も曖昧であり、又血液単球との区別も明確でなかつた。然るに中性赤及びヤーヌス緑を用いた超生体染色がSimpson<sup>47)</sup>によつて始められてからSabin<sup>38~40)</sup>及びその学派は更に検索を深め、広汎な観察の結果、単球由来説を唱えた。併し其の後Sabin<sup>41)</sup>等は結核病巣に出現する単球と組織球との移行を認め、両者の鑑別目標を見失ひ単球説は混沌となつた。然るに天野<sup>4)</sup>等は更に研究を進めmonoblastenの存在を強く主張し、単球系の独立の細胞系統を主張するに至つた。更に氏等は腹水内円形細胞をその表わす中性赤顆粒の花冠集合と複雑な分葉核を以つて単球に帰属せしめ、又多少とも上述の所見を示す結核病巣に出現する円形細胞を単球と認め、類上皮細胞の単球由来説を支持するに至つた。之に対し赤崎等<sup>42)</sup>は網内系を再検討して種々細胞学的の性格を明かにし、炎症野に出現する細胞は網内系由

来であると主張した。而して類上皮細胞の由来については夫々見解を異にするが、炎症野で主役をなす細胞が類上皮細胞に分化するという事は一致した意見である。私も結核結節に於ける細胞学的検索を行ない、特に炎症に於て主役を演ずる細胞は血中由来か或は局在細胞由来かを究明することに努力をほらい、炎症早期の細胞反応を経時的に詳細に観察し、併せて種々な細胞学的研究の裏付けを行い、以つて細胞の帰属の解明に努めた。既述の如く小型単核細胞は血中から好中球の遊出の時期前、既に局所で旺盛な増殖をしているが、該細胞は増殖力と共に旺盛な食食力を具えている。而して食食能と細胞の發育段階とは相関関係を有し、小型でより幼若な細胞では食食能は劣るが、血液単球大、更にそれ以上に肥大を示すものでは顕著な食食能を発揮する。而して肥大大型細胞は大型組織球よりも一層顕著な食食能を示す。更に細胞は著しく肥大を示し類上皮細胞となる。類上皮細胞は核、胞体共に大きく、染色の淡明化が認められ、核は殆んど類円形であるが、時に腎臓形、瓢箪形、分葉形、二核を示し、核質に乏しく水泡様を呈するものも認められる。胞体は弱塩基性・菲薄で、殊に辺縁は不明瞭となつているものが多い。又「細網」は明瞭である。細胞の中には空胞を示すもの、細胞片や、塵埃様物を食食しているものもある。而して類上皮細胞は巨細胞と共に結核性炎症巣で最も活潑に食食を行う細胞である。之は実験の後期に於て小型・中型細胞には菌が少なく、類上皮細胞のみに多くの菌を証明し得ることによつて明瞭である。かゝる特殊性は中性赤及びトリパン青生体染色、墨粒食食に於ても認められるところである。

血液単球が肥大して類上皮細胞に發展するという説の有力な根拠をなしたものは中性赤超生体染色所見であるが、Sabin<sup>38)</sup>はClasmatocyteの中性赤顆粒は原形質の到る所に散布し、而も赤・橙・黄色の色調を示すのに、血液単球では均等な鮭肉色で、中心体を取りまいて花冠状配列し、周辺に小さな「M」が多数分布し、又類



上皮細胞や巨細胞は単球同様花冠を形成し、顆粒は小さく、且数は増加すると述べたが、その後更に単球は特定な場所を限定することなく、結合織内でも容易に発生し、機能的に Clasmatoocyte と親密な類似性があり、結合織内の定型的な Clasmatoocyte よりもより若い型であり、その移行を認めるに至つた。馬杉<sup>29)</sup>も血液単球と組織球の関係について検索し、単球は中性赤花冠を示すが Sabin 等の信じた様な定型的な花冠状配列のものではないとし、中性赤花冠に重要な意義を置かなかつた。氏は組織球と単球とは環境に基づく機能相の相違によるもので、それ等は網内系の同一細胞であると云つた。私の実験では類上皮細胞は核の偏在を認める細胞が小数混在するが、それ等は中性赤花冠を形成し、顆粒は小さくなつていくが数の増加が認められ、花冠の大きさの増大が見られた。併し核が中央位にあるものは顕著な花冠形成は見られず、核周かな胞体の辺縁部にかけて密に胞体全域に顆粒を認めた。従つて中性赤の超生体染色所見を根拠として細胞種の異同を論ずることは早計と思われる。次に類上皮細胞の発生条件並に発生時期に就いて述べる。武内<sup>50)</sup>は該細胞の出現は病巣で結核菌の余り繁殖しないものに多く、換言すれば類上皮細胞は弱毒菌又は菌の少量の時に出来ると述べた。私も細胞増殖の需要が弱い環境に於て円形細胞肥大が強く促進され、従つて類上皮細胞への変態が強く招来された。之は適当な微弱刺戟や炎症の中期以後に類上皮細胞の多数出現することによつても推定し得られるところである。

Roulet<sup>37)</sup>、Sabin<sup>40)</sup>、天野<sup>4)</sup>等は菌体成分、特にその磷脂質により発生すると述べた。天野は48時間以内に単球が類上皮細胞化することを認めたのに対し、武田<sup>49)</sup>は結核菌菌体成分によりアレルギーを考慮し得る時期に至つて初めてその結節に類上皮細胞の発現を見るもので、類上皮細胞の発生は典型的な結核結節の作られる3週間後であるが、再感染の場合はその発生時期は短縮されると述べた。又塚田<sup>51)</sup>は3～5日

頃で単球は類上皮細胞化するが、2週間迄不安定で、結節形成以後安定すると述べている。私の実験では菌を中心に形成される細胞集簇に1～2日で既に類上皮細胞が認められ、4～5日で顕著な類上皮細胞群を見た。類上皮細胞の成生がアレルギー状態で増強されるとしても、該細胞が武田等の考える様にアレルギーと必然的に結びつくものとは考え難く、従つて私はアレルギーと無関係に発生し、而も細胞増殖の軽度な病巣に生じ易いことを認める。O-SBB法で観察した類上皮細胞は「細網」の構造も著明で、桿状、短桿状、顆粒状の「M」を一般に核周から辺縁部に亘つて認める。之は細胞の強い菌貪食と共に活潑な機能面が窺われる。併し一部のものは局部に変性像が現われ「M」の部分的膨化、空胞の発生等で「M」の分布にむらを生じ、多くの「M」は顆粒状の膨化変性を生ずる。類上皮細胞は総てペルオキシダーゼ反応は陰性を示した。

以上経時的観察と共に類上皮細胞のあらゆる細胞学的諸性格は胎生期組織球と最も類似するものであり、増殖小型単核細胞にその由来を求め得る。

### 3. 巨細胞に就いて

Rokitansky<sup>36)</sup> や Virchow<sup>64)</sup> により注目され、Langhans<sup>26)</sup>、Wagner<sup>58)</sup> によつて強調された結核の巨細胞は、その成因に関して大いに論議されている。巨細胞の表わす偏周位核について、Weigert<sup>61)</sup> は細胞の中央部の胞体や核の変性によりラ氏型巨細胞になると云い、若林<sup>59)</sup> は巨細胞の中央部に中心体を認めることにより偏周位配列が齎されると考えた。Bakács<sup>62)</sup> は群在する類上皮細胞の内、中央に位置する細胞が先ず障害され細胞境界を失ひ細胞混合を生ずる。其の後は核のみの旺盛な増殖が始められ、次いで胞体の中央から辺縁部に及び壊死を来し、核や周辺部は残り、ラ氏型が形成されると主張した。Goest u. Emschoff<sup>20)</sup> は類上皮細胞と巨細胞の態度は完全に一致し、巨細胞の発生の導かれる瞬間は確認していないが融合によつ

て成立することを支持した。清野・平田は類上皮細胞が融合しつゝある様な像に遭遇したと述べ、更に Evans, Bowmann, Winternitz<sup>13)</sup> は巨細胞は隣接のクツパー星細胞の融合により増大する事を推定した。胞体の分離を伴わず核の分裂のみによつて巨細胞が形成されると主張するものに上兼<sup>53)</sup>, Kageyama<sup>21)</sup>, Roulet<sup>37)</sup> があり、上兼は少くとも初期に出現する巨細胞は胞体の分裂を伴わず、核のみの分裂によつて生ずるものであると云い、Kageyama や Roulet も亦巨細胞は肥大した細胞核の核だけが分裂を継続して発生すると記載した。新保<sup>48)</sup>, 塚田<sup>51)</sup> は Micromonocyten の肥大により、その一部は炎症状態の消退と共に融合を始め、異物型巨細胞となり、更に改変されラ氏型巨細胞となることを認めた。一方炎症初期に、後には個々の細胞分離を来す細胞核のみの分裂による巨細胞の形成を認めている。武田<sup>49)</sup> はラ氏型巨細胞の形成を間葉性細胞の分化過程に於ける一異型と認め、その成因を適確に論じ得ないとし、更に血清粉末抗原に依る結節中の巨細胞は結核菌のものと差異を認め難いものが多いと述べている。私は確認し得る細胞の融合像に接した事はなく、唯融合の可能性が推測される像を極く稀に認めたのみで、殆んど胞体の分離を伴わない直接核分裂によつて巨細胞が形成されることを確認した。而して巨細胞出現は最も早い例では6時間後既に10数核のラ氏型巨細胞が散見されたが、一般に2~3日後から現われる。而してラ氏型巨細胞の成生を武田は間葉性細胞の分化過程に於ける一異型と認めたが、私は細胞増殖過程に於ける一異型と考えるもので、後に細胞分離を来すと推測される巨細胞様細胞の出現を見、更に分離過程の細胞が見られるものもある一方、胞体分離を伴わない巨細胞が出現する。又巨細胞核の一部のものに孤立状細胞に見られる様な核瘤、瓢箪形、くびれを現わすもの、核橋、核糸で連なるもの等の所謂分裂核型が屢々認められ、爾後の直接核分裂を予測させる。核の直接分裂の方向は環状の方向に営まれる場合

が多く、従つてラ氏型配列をなすものが多い。斯くて巨細胞は類上皮細胞から発展するものもあるが、単核細胞から胞体の分離を伴わず漸次核分裂が継続され、増殖の一異型として形成されるものも多く、特に之を強調する。この事は巨細胞の種々の段階が一般観察に於ても認められる外、菌貪食が発育の程度によつて種々の差を生ずることからも推定されるところである。尙巨細胞様形態を示したもので細胞の分離に発展するものもあり、特に強刺激にはこの様式が多いと考える。巨細胞の核の大きさは時に不揃のこともあるが、一般に一様な大きさを示し、類上皮細胞よりクロマチンに富み、小型化していることが多い。又巨細胞の形態は類円形、楕円形、紡錘形等多様で、屢々突起を認めるものもある。一般に巨細胞は核数に比して胞体の広さ、厚さが著しく増大しているが、之は小皮標本でのみよく把握し得られるところである。尙胞体の著しく厚いものは屢々核の重疊が認められ、ラ氏型巨細胞で二層或は多層の環状配列のものもある。ついで継続して核の増加を来す時は胞体の中央部に向つて次第に核の出現を認める。新保・塚田は炎症状態の消退と共に巨細胞が出来ると云い、Bakács<sup>5)</sup> は多くの巨細胞の存在は結核経過の進行を意味し、その欠如は結核の経過の終熄を意味すると主張した。私は微量の菌量で余り円形細胞の増生を来さない時、換言すれば、細胞分裂の緩慢な時に細胞の肥大が起り、類上皮細胞、巨細胞が形成され易く、又その度が死菌に稍々多く、生菌に少い事等から巨細胞の多数の出現は炎症の減弱を意味するものと解する。巨細胞の超生体染色所見では中性赤顆粒の集団が胞体の中央部に認められ、中性赤花冠を形成し、顆粒の小型化、数の増加が認められる。又中性赤密在の周辺にヤーヌス緑顆粒も多く出現する。O-SBB 法で染出される巨細胞の「M」は顆粒のものより糸状、桿状のものが多く、全胞体に豊富に認められる。又巨細胞で突起を出したものは該部にも顆粒状、短桿状の「M」を認める。併し多くの巨細胞は核によつ

て囲まれた中央部は食食物の影響の爲か黒く過染し、この部の微細構造は不明瞭で又「G」に至つてはその確認は困難な事が多い。以上の観察から巨細胞は増殖した小型単核細胞の肥大し

たもの及び類上皮細胞の一部から殆んど胞体分離を来すことなく核分裂によつて生じたものと判断する。

## 結 論

BCG 生菌の微量をマウス皮下疎性結合織に挿入して結核性炎症を惹起させ、炎症野に出現する細胞の諸性格を究明し、次の結果を得た。

1) 小型単核細胞は間葉性細胞に属し、幼若組織球と見做され、組織球に発展する。

擱筆するに当り、絶えず御懇篤なる御指導及び御校閲を載いた恩師渡辺教授に深謝致します。又御便宜を与えて下さつた金沢大学結核研究所の伊藤教授並びに吉村助教授に感謝致します。

(本研究の要旨は第45回、第46回、第47回日本病理学会総会において発表した。)

## 文 献

- 1) 赤崎兼義：血液学討議会報告，7，121，1954.
- 2) 赤崎兼義，小島瑞：日本臨牀，15，5，1957.
- 3) 天野重安：日血会誌，6，269，1942.
- 4) 天野重安，平田もと系：医学と生物学，10，51，1947.
- 5) Aschoff, L. & Kiyono, K. : Fol. haemat., 15, 383, 1913.
- 6) Bakacs, G. : Virchow's Arch., 260, 271, 1926.
- 7) Baumgarten, P. : Zeit. Klin. Med., 9, 93, 1885.
- 8) Bloom, W. : Arch. Exper. Zellforsch., 5, 269, 1928.
- 9) Carrel, A. & Ebeling, A. H. : J. Exper. Med., 44, 285, 1926.
- 10) Castren, H. : Arb. Path. Inst. Univ. Helsingfors. Neue Folge 3, 101, 1925.
- 11) Conway, E. A. : Arch. Path., 25, 200, 1938.
- 12) Downey, H. : J. Labor. & Clin. Med., 45, 499, 1955.
- 13) Evans, H. M., Bowman, F. B. & Winternitz, M. C. : J. Exper. Med., 19, 283, 1913-14.
- 14) Fresen, O. : Virchow's Arch., 317, 491, 517, 1950.
- 15) Gottlieb, R. : Amer. Rev. Tbc., 25, 172, 1932.
- 16) Herxheimer, G. & Roth, W. : Beit. Path. Anat., 61, 1, 1916.
- 17) Hetherington, D. C. & Pierce, E. J. : Arch. Exper. Zellforsch., 12, 1, 1932.
- 18) 平田もと系：日血会誌，10，46，71，1947.
- 19) 堀地四朗：十全医会誌，37，2528，1932.
- 20) Joest, E. & Emshoff, E. : Virchow's Arch., 210, 188, 1912.
- 21) Kageyama, S. : Beit. Path. Anat., 74, 356, 1925.
- 22) Kiyono, K. : Fol. haemat., 18, 149, 1914.
- 23) Kliner, G. : Virchow's Arch., 332, 311, 1952.
- 24) Kolouch, F. : Amer. J. Path., 15, 413, 1939.
- 25) 高良武明：十全医会誌，58，1049，1956.
- 26) Langhans, Th. : Virchow's Arch., 42, 382, 1868.
- 27) Maximow, A. : Beitr. Path. Anat. Suppl. 5, 1, 1902.
- 28) Maximow, A. : Arch. Exper. Zellforsch., 5, 169, 1928.
- 29) Masugi, M. : Beitr. Path. Allg. Path., 76, 396, 1927.
- 30) 松原藤継，高良武明，坂本岩一：日病理会誌，45，301，1956.
- 31) Metschnikoff, E. : Virchow's Arch., 113, 63, 1888.
- 32) 宮田栄：日病理会誌，42 (総会号)，24，1952.
- 33) Naegeli, O. : Blutkrankheiten u. Blutdiagnostik. 5 Aufl. 1, Berlin, 1931.
- 34) 小田幸保，太田五六：日病理会誌，39 (地方会号)，153，1950.
- 35) Oppenheimer, R. : Virchow's Arch., Beiheft. 194, 254, 1908.
- 36) Rokitsansky, C. : 1855. (26)より引用.
- 37) Roulet, F. :

- Virchow's Arch., 294, 262, 1935. 38) Sabin, F. R., Cunningham, R. S. & Kindwall, J. A. : Bull. Johns Hopkins Hosp., 37, 231, 1925. 39) Sabin, F. R. & Doan, C. A. : J. Exper. Med., 46, 627, 1927. 40) Sabin, F. R., Doan, C. A., Sugiyama, S. & Forkner, C. E. : J. Exper. Med., 52, Suppl. Bd3, 1, 1930. 41) Sabin, F. R. : Amer. Rev. Tbc., 25, 153, 1932. 42) 佐口栄 : 医学と生物学, 4, 551, 1943. 43) 坂本岩一 : 日病理会誌, 45, 434, 1956. 44) 坂本岩一 : 日病理会誌, 46, 446, 1957. 45) 坂本岩一 : 日病理会誌, 47, 576, 1958. 46) Seemann, G. : Beit.Path. Anat., 85, 303, 1930. 47) Simpson, M. E. : J. Med. Research., 43, 77, 1922. 48) 新保幸太郎 : 新臨牀, 3, 43, 1948. 49) 武田勝男 : 日新医学, 32, 921, 1943. 50) 武内清 : 臨牀医学, 29, 912, 1932. 51) 塚田英之 : 結核, 26, 5, 65, 107, 1951. 52) Taliaferro, W. H. : Annual. Review of Microbiology. 3, 159, 1949. 53) 上兼堅治 : 日血会誌, 18, 107, 1955. 54) Virchow : (26)より引用. 55) Vorwald, J. A. : Amer. Rev. Tbc., 25, 74, 1932. 56) 渡辺四郎 : 十全医会誌, 38, 36, 1933. 57) 渡辺漸 : 血液討議会報告, 3, 76, 1950. 58) Wagner, E. : (26)より引用. 59) Wakabayashi, T. : Virchow's Arch., 204, 421, 1911. 60) Weatherford, H. L. : Zeit. Zellforsch. Mikr. Anat., 17, 518, 1933. 61) Weigert : 1885. (6)より引用.

### 附 図 説 明

- Fig. 1. BCG生菌, 30分, メイ・ギムザ染色, 連鎖状小型単核細胞と単離状肥大細胞との間に漸次核の改変が認められる. 750×.
- Fig. 2. 同, 5日, 分裂移行を推定する核瘤(仮称)形成, 750×.
- Fig. 3. 同, 2日, 9核の巨細胞, 核は小型化が認められ, 核網の他, 明瞭なクロマチン結節が見られる. 750×.
- Fig. 4. 同, 1日, 中性赤生体染色, 裸核状小型単核細胞は中性赤陽性, 肥大細胞は輪状配列, 更に充実, 塊状等の中性赤を認める.
- Fig. 5. 胎児皮下結合織のO-SBB染色上皮様配列の細胞群, 核周に豊富な「M」を見るが未だ可成りの硝子質部を見る. 各境界部にSBB線を示す. 900×.

- Fig. 6. 同5日, 2核分裂を想定する. 細胞の核陥凹部には単胞状「G」を見, これを囲み豊富な「M」を認めるが, 未だ硝子質部残存. 750×.
- Fig. 7. 同, 僅かに硝子質部を示すものがあるが, 多くは「細網」の発達を見, 豊富な「M」, 中間的發育段階の細胞. 750×.
- Fig. 8. 同, 2日, 可成りの肥大を示す. 多くの細胞は「G」を具え, 豊富な「M」, 線維様胞体にも「M」を見る. 750×.
- Fig. 9. 同, Fig. 5の胎生期の上皮様配列の細胞群と類似した像, SBB線, 豊富な「M」. 750×.
- Fig. 10. 同, 2日, 新鮮鍍銀法, 連鎖状細胞群の胞体縁には銀顆粒が認められ, その境界部にも密在が見られる. 750×.



