

実験的結核症の細胞学的研究

第 1 編

半乾燥状態並びに菌浮游液のBCG生菌の極微量 皮下接種による特に初期の細胞反応について

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

結核菌に対する生体防禦反応，とりわけ結核性肉芽組織を構成する細胞の組織発生並びに細胞学的性格を究明することの重要性はここに贅言を要しない。元來結核症が特殊性炎として一般炎症と区別されるのは類上皮細胞を基本とした結核結節形成にある。従ってこの結核結節の主体をなす類上皮細胞の本態の究明こそ結核症の本態を闡明する上に甚だ意義があるものと考え。而して類上皮細胞の本態に関する研究は純組織形態学的観察に基づいて夥しく多くの学説を生じた。本細胞の本態究明に就いてはその後、引続き多くの学者によって行われ、検索方法の考案、改良等と相俟って諸説は次々と整理され、現今では網内系細胞説と血液単球説とが

最も有力であるが、論争は尚継続され闡明の域に達していない。私は斯る厳しく論争の繰返される現状に鑑み、結核性炎症に於て主役を演ずる細胞特に類上皮細胞等の組織発生並びに細胞学的諸性格の究明を志した。しかし通常の切片標本では結節形成の早期組織構造及び細胞の個々の観察には困難であることから、細胞反応をその機能の場に於て且細胞の個々の立体的の像をよく把握することが出来る小皮標本を用い、適用方法の吟味、即ち半乾燥状態の菌挿入時の細胞反応に重点を置き、これに従来の菌浮游液例を比較検討しながら早期細胞反応を詳細に観察すると共に菌染色を緊密に併用し、更に胎生期に溯って研索を行った。

実験材料並びに実験方法

動物はマウスを用い、菌は金沢大学結核研究所所蔵のBCG菌の2週間培養のものを用いた。菌接種はマンドリン挿入法（よく洗滌したマンドリンを装した儘の注射針を乾熱滅菌し、使用時マンドリンを前進させ、之を半乾燥状態の菌に軽く触れさせる程度とし、再びマンドリンを注射針内に引入れ、動物皮下に穿刺し、次いでマンドリンを前進させた後抜去する）と菌

液注入法（菌液は1mg/mlとし、各々0.025ml注入）とを用いた。動物は毛の挿入を防止する目的で、菌接種2日前に剃毛し、穿刺部位は両側背部各1箇所限定し、普遍的な反応像を得る為、動物はヘマトキシリン単染色5匹、菌染色3匹を群とし、夫々15分、30分、1時間、3時間、6時間、12時間、1日、2日、3日、4日、5日、7日、10日、14日、21日、28日、35

日, 49日, 70日, 110日の経時的観察を行つた。次に検索方法には下記の如き染色法を用いた。

1) Böhmerのヘマトキシリン単染色

Möllendorff 氏法に準じて皮下結合組織の伸展標本を作製し, 型の如くヘマトキシリン単染色を施す。

2) 結核菌染色 (Ziehl-Neelsen法)

実験成績

1 成熟期及胎生期マウスの皮下結合組織の組織像

成熟マウスの皮下結合組織の細胞は殆んど成熟型を示し, 網状に繋がる大型の線維細胞の間に遊離状, 多角形の大型組織球がほぼ同数散在性に認められる。又極少数, 小型単核細胞が散見される。胎生期では一般に疎な分布を示し, 所々に有糸分裂像を示す線維細胞は網状の配列をなすが, 組織球は集落状(Fig. 1, 2)に点在してやや不平等に分布し, 一般に数は少く, 全く存在しない部も見られる。ここに特記すべき事は之等組織球は類円形で一般に核質に富み, 胞体に乏しく, 強塩基性を示し, 裸核状を呈する小形のものから可成り広い胞体のもの迄種々の大きさのものが見受けられ, 中には胞体の繋がるものがあり, 大型化に従いクロマチン量を減ずる。併し成熟動物に見る様な大型組織球は稀である。生後2日例では胎生期の像と大差なく, 微弱刺激で惹起される極早期の反応像と一致する単核細胞の増殖像, 稀に巨細胞様細胞が観察される。(Fig. 3)

2 BCG生菌による細胞反応

従来試みられなかったマンドリン法によりBCG生菌微量挿入の皮下結合組織に於ける細胞反応を経時的に観察した。

15分: 斯る早期には菌に対する細胞反応は不定であるが, 挿入例の約70%は小型単核細胞の増生を認めた。該細胞は孤立性に存するものもあるが, 集簇を形成する像(Fig. 4)も見られる。該細胞は裸核状の極めて小形のものからやや大形のもの迄種々あるが核は極めてクロマチンに富み, 形態は發育段階により夫々趣を異にし, 円形のものより寧ろ軽度の陥凹を示す。尚核瘤(仮称)(4編Fig. 2), 分葉, 腎形等複雑な形態を示すものもある, 更に細胞の發育に

伴ない核は腫大し, その中央部が淡明となるもの, くびれを生じ核橋, 核糸の状を示すもの, 2核或は多核を示すものが見られる(多くは分裂核型と解される)。孤立状に見える小型単核細胞でも僅かの胞体の部で互に繋りを示すものがある。集簇形成巣の細胞も發育段階を異にす。中には顕著な膜様及び線維様胞体(Fig. 4)を伸長するものや粗剛な胞体を示すものもある。

菌染色: 孤立状或は集簇状増殖の小型単核細胞の中, 僅かに肥大した細胞や変形を示す細胞は屢々多くの菌を認める。菌の疎に分散する周辺部の成熟組織球は可成りの菌を貪食している。

30分: 局所には細胞集簇の漸増が見られ, 多くの小淋巴球様小型単核細胞の外に, 2連球様又は連鎖状細胞群或は前述の分裂核型のやや肥大し, 分裂過程を推定させる細胞が多く存在する。この時期には好中球の浸潤は見られないが, 小型単核細胞の増加が継続す。

菌染色: 小型細胞は稀に僅かの菌を貪食するが(Fig. 6), 未だ菌に対する細胞の増生は少なく, 菌は殆んど遊離状態にある。著明な貪食像は小型単核細胞の肥大した細胞に見られる。

1時間: 細胞集簇巣には炎症中期以後に見る様な大型細胞は見られず, 小型・中型単核細胞の集在である。細胞は複雑な核形態を示すものが多く, その著しいものでは好中球類似の形態を示す。肥大中型細胞が小型単核細胞の肥大したものであることは種々の中間的發育段階を示す細胞の混在から容易に推定され, 又核の複雑さは続いての核分裂と関連づけられる可能性を充分推測し得る。軽度ではあるが病巣周辺部には成熟組織球の索状或は網状細胞群を認

め、更に細胞分離を来しているものもある。而して細胞は円形化し、小型化が認められる。一般に之等娘細胞の核はクロマチンに富み、腎臓型を示すものが多い。

菌染色：2～3の細胞が胞体を非薄膜様に展開し、その中に菌を取り入れている像が見られる。細胞集簇部には多くの菌を認め、漸次貪食細胞の増加が見られるが、尚遊離の菌も多い。局在の大型組織球は菌を保持するが一般に少量に止まっている。

3 時間：集簇細胞の中には核の一側或は核周に不規則な明量を示す小型単核細胞群を見、核は種々の小瘤起を示し、2核分葉のものもある。或例では集簇細胞の個々が線維様に胞体を伸長し、著明な細胞網を形成する像が認められる。病巣に近い領域に限り、血管内には好中球の充盈が現われ、更に該細胞は局所に浸潤し、病巣参加の像が窺われる。

菌染色：細胞網、殊にその線維様突起部にも多くの菌を捕捉している。之は菌貪食の特異的な像として強調される。線維細胞には少量の菌を認めるものもあるが、之等の多くは変性を示している。

6 時間：小型単核細胞及びその肥大型細胞で集簇巣を形成するが、著明な好中球の浸潤が起って之に参加し、好中球が単核細胞を遙かに凌駕する集簇巣もある。反之、集簇巣には円形細胞が多く、好中球が少量に過ぎない例もあり、之は円形細胞の増殖が強く、好中球の浸潤が弱められた為と考える。核が小型化し、クロマチンに富む13核の「ラ」氏型や20核の異物型巨細胞も見られた (Fig. 5)。又極く稀に血液単球と思われるものが混在している。

菌染色：好中球の一部は菌を貪食しているが、多くは菌を圍繞して一時的に細胞壁を形成するに過ぎない。円形細胞、特にその増殖形態にある細胞群には多くの菌貪食が認められる。併し尚単核細胞や好中球の集簇を来さない遊離の菌も見られる。

12 時間：集簇巣に隣接して裸核状小型単

核細胞の夥しい集簇巣が見られる。夫等は孤立状、連鎖状、葡萄状、Zell an Zell の上皮様配列（以下上皮様配列と称す）の細胞群で、中には核が特に大きなものや、胞体の広いもの等も見られる。病巣に浸潤した好中球の多くは変性、崩壊を示している。この時期に一致して小型単核細胞の異常な増殖が再現されることが多い。一方強い細胞網形成が見られる例もあるが、変形した細胞網の間に多くの円形細胞の増生を見る。

菌染色：僅かの菌に対する細胞小集簇の場合、菌に接する中央部の大型化した細胞に多くの菌塊が見出される。

1 日：集簇巣には円形細胞の増生が著しく、一方好中球の浸潤は終熄し、病巣には好中球の著しい減少が見られ、多くは変性を示している。細胞網の部には円形細胞の著しい増生を見る。又細胞の肥大に伴い多くの分裂核型の像が現われる。病巣には変性細胞や多くの細胞破壊片を見るが、之等は大型細胞によって貪食処理され、5～10個の好中球を貪食している細胞が散見される。3～12時間頃は好中球の浸潤期で、夫等の混在によって形成された細胞集簇巣は、この期に至れば好中球が変性に陥り、益々円形細胞の増生を来し、真の結節様細胞集簇形成に進展する。而してこの時期迄を炎症の初期反応と見做す。

菌染色：島嶼状に形成された細胞集簇には小菌塊或は密在の菌を認める。細胞網は多くの散乱する菌を追うが如く、胞体を網状、樹枝状、束状に伸長し、菌を捕捉している。肥大型細胞は小型のものより多くの菌貪食を認める。菌の存在部には必ず細胞集簇が形成され、遊離の菌は殆んど見られない。

2 日：集簇細胞の増加が著明となり、細胞網は漸次目立たなくなっている。一方病巣には類円形、長楕円形、時に瓢箪形を呈した水泡様淡明核を有し、小型円形細胞の7～8倍大の類上皮細胞が出現する。更に巨細胞様細胞（多数の核を持った細胞であるが、後に胞体分離

に発展するかどうか不明であるので斯く名づけたものである) で一方では巨細胞の形態を示し, 他方で小型円形細胞を分離すると思われる像が見られる (Fig. 7). 一般に細胞の増生が著しく小型細胞が多数出現する時期には巨細胞の出現は少ない。

菌染色 : 集簇巢の細胞の中で類円形, 紡錘形の大細胞は特に多くの菌を摂り胞体全域にほぼ均等に認めるが, 極一部の細胞は核の一侧に球状に摂り又核の偏在を示すものでは, 特に核陥凹部に多くの菌を認める, 細胞内の菌は顆粒状変性を示すものがある。

3 日 : 僅少の菌に集簇する細胞は爾後の増殖が不要の為, 殆んど細胞は肥大し大型化し, 類上皮細胞, 巨細胞を多数認める。病巣で細胞増殖の甚だしい巣では, 胞体に乏しい裸核状小型単核細胞の夥しい出現を見, 種々の増殖像を認める。又認められた大きな集簇巢では小型細胞がやや多いが, 単核細胞から巨細胞に至る迄の種々の段階のものが存し, 複雑な分裂核型を示すものも多い。巨細胞は核数に比例して胞体の増大が見られ, 厚さも増加している。時に核の重畳が認められ, 殊にラ氏型では環状配列をなす核が二層或は更に多層を示す。而して核が分裂増加する時は中央部迄核の増殖が見られ異物型となるものがある。一般に巨細胞は10~20核のことが多い。

菌染色 : 細胞集簇巢に於ける菌は小塊状に或は分散して存する。大型細胞は単独に或は協同して菌を囲み, 菌の方向に胞体を伸して一団となって巨細胞に擬した形態を取っている。類上皮細胞, 巨細胞等は多量の菌を貪食し多くは全胞体に均等に分布するが時には小塊状, 毬状に或は核の一侧に局限して認められる。

4 日 : 顕著な細胞集簇巢が点在し, 集簇巢及びその周辺には小型単核細胞を見る。併し集簇巢には大型細胞が多く, 又集簇巢は拡大扁平化された状を示す。稀に附近には大小不同, 種々の發育段階を示す所謂腫瘍様の増殖細胞巢が認められるが, 併し細胞の大きさと核質量と

は一定の相関関係が維持されている。小集簇巢では小型単核細胞の増殖が軽度であり, 反之細胞の肥大が著明で比較的早期に於ても類上皮細胞, 巨細胞が多く見られる。

菌染色 : 大集簇巢には小塊状或は分散状の菌が存在する。又集簇周辺には大型細胞が多量の菌を貪食して放射状に散在し, 細胞内の菌は集簇から遠ざかるに従い変形し, 顆粒状化が著明となる。

5 日 : 集簇細胞の多くは大型化が認められ扁平な薄い層の細胞集簇を示す。細胞の中には3核の細胞が存し, そのうち2核は両方にクビレを生じ5核の巨細胞とも見做されるものもある。之等の核はラ氏型配列を示す。

菌染色 : 大集簇巢にはこの期に於ても可成り塊状の菌が見られる。集簇巢の定型的なラ氏型巨細胞は何れも多数の菌を貪食し, 核に囲まれた中央部に充満する程の菌が見られ, 核の偏在を示す巨細胞ではその対側に菌の充満を見る。この時期に於ては菌に対する細胞の充分なる数の増生が見られ, 小型細胞は稀にしか菌貪食を示さない。

7 日 : 細胞の小集簇が播種状に形成されていることが多い。顕著な細胞集簇形成例では結節状からやや分散された状態にあり, 小型細胞の多数の増生が認められた。

菌染色 : 菌を多量に容れた細胞が広い領域に分散している。一般に局限性の細胞集簇巢にはもはや菌は塊状としては認められず, 散在性に時に密集状に見られ, 多くは大型細胞に貪食されている。

10 日 : 局限した大きい細胞集簇巢を認めるが, 該巢は更に小群に細分されている。集簇細胞の多くは肥大を示し, 異物型, ラ氏型巨細胞も混在する。集簇辺縁には細胞の分散像が見られ, 小型単核細胞が可成り増生し, 線維細胞の増加も見られる。細胞の増生が軽度で密な大型細胞の集在として認められる例もある。

菌染色 : 病巣部では菌量に対する細胞数の増加が充分になった為, 菌は大部分大型細胞

によって貪食され、小型細胞の増生は少なく且菌貪食像は殆んど見られない。又胞体内の菌は可成強い変性を示し、顆粒状のものが多く、巢内には菌の減少が目立つ。

14 日：細胞集簇は扁平化し、広い薄い層となり、細胞の肥大と呼応して周辺部への分散が著しく、結節様集簇の拡大が認められる。

菌染色：扁平化した細胞集簇内には散乱した菌を見、細胞に貪食されている周辺部には可成り遠隔迄菌を貪食した大型細胞が見られ、遠方の細胞の菌程変性が強く、貪食菌数は減少を示す。

21 日：14日例と同様の所見を示した。

30 日：長橢円形の核を持った紡錘形細胞の玉葱状或は束状配列を示す層の薄い集簇巢が見られる。之等の細胞の殆んどは類上皮細胞である。

菌染色：類上皮細胞は菌の存在部に一致して胞体に空胞化、或は透明化が見られる。一方菌は変性し、短糸状のものが多く、更に淡染顆粒状となり、菌が細胞内で死滅消化されることが窺われる。

35~50日：集簇巢の細胞は著しい減少を示すが、諸所に巨細胞或は類上皮細胞の集簇が散在する。之等は曾つて大きな結節様集簇巢の細胞が漸次周辺に分散した為、小集在として認められるに過ぎなくなったものと思われる。之等の大型細胞集在部に瀰漫性に可成りの小型単核細胞を認めるものもある。

菌染色：細胞内の菌は変性を示し、顆粒状化したものが多い。細胞の菌貪食力は胞体内消化の条件が生ずる為菌の検出量と多少趣を異にし、屢々少数の菌を貪食する巨細胞を見る。

70 日：一般に限局性集簇を示す例は少なく大型細胞の小集団或は散在を見るのみである。又小型単核細胞が可成り出現する場合もあるが一般に僅少にとどまる。

菌染色：50日例とほぼ同様の所見を呈する。

110 日：病巣は集簇細胞の著しい減少に

より正常に近い状態を示す。併し核数に比して胞体の広い3~5核の巨細胞や1~2核の類上皮細胞と僅少の単核細胞の混在する小巢を見る。類上皮細胞、巨細胞は突起を出し複雑な形態を示すものが多い。線維細胞は数や形態に於て正常に近い状態である。

菌染色：大型細胞で菌を胞体全域に均等に容れ、更に多くの突起を伸ばし、その先端に至る迄菌を満しているものもあるが (Fig. 9)、細胞反応の減弱によっても按じられる様に、局所は著しい菌の減少が認められ、菌は短糸状、染色性低下等を示し、更に顆粒化している。細胞集簇部から遠ざかるに従い、細胞の菌含有量は漸減し、顆粒状菌のみ少数容れているものが多く、死菌例に稍類似した像を示した。

3 菌液注入法による細胞反応

従来行われている菌浮游液の様式で局所に注入し、これによって惹起される細胞反応を観察し、既述のマンドリン挿入法と比較検討した。浮游液は1 mg/mlとし、約0.025ml注入す。

15 分：BCG 生菌浮游液注入局所に於ては、組織球及び線維細胞は僅かに変性に陥り、殊に後者は大小種々の空胞を示す。又局在の肥胖細胞は顆粒の細胞外流出を来している。小型単核細胞は周辺部に僅かに増生している。

菌染色：局所にはマンドリン法より遙かに多くの菌量 (約3~5倍) が小塊状或は散乱状態で広範囲に散布している。

30 分：周辺部には小型単核細胞が僅かに増加し、中には連鎖状或は小集団をなすものも見られる。菌巢周辺部にある成熟組織球は多量の菌を貪食している。

1 時間：局所には小型単核細胞の小群在を見るがマンドリン法に見る様な顕著な増生は見られない。その他の細胞はやや萎縮状を呈し、細胞の増加を全く認めない。又未だ好中球の浸潤を見ない。

菌染色：組織球の円形小型化したものか或は小型単核細胞の肥大化したものか何れとも判じ難いが、併し両者とも可能と思われる円形

細胞が多くの菌を貪食している。

3 時間 : 此時期に至って初めて細胞の群在する小巣が認められ、集簇巣は殆んど好中球によって形成されている。併しその間にあっても淋巴球様小型単核細胞が瀰漫性に認められる。血液単球と思われる細胞は殆んど見受けられない。

菌染色 : 好中球は菌貪食を示さないで小菌塊に蟄集しているものが多い。周辺部では組織球が多量の菌を貪食している。小型細胞の増生も僅かに見られるが、一般に該細胞は菌液、好中球の浸潤等の条件により著しくその増生が抑制される如く観察された。

6 時間 : 集簇巣の増大は好中球の増加によってなされた観があり、小型単核細胞の増生は見られるが僅少である。

12 時間 : この時期には集簇巣及び周辺部に多くは裸核状で染色質に富む小型単核細胞の可成りの増加が見られ、時に連鎖状、塊状の細胞群を見る。

菌染色 : 円形細胞が増加し、それ等細胞は多くの菌貪食を示す。

1 日 : 集簇巣では小型、中型円形細胞の増生が目立ち、今迄主体をなした好中球に取って代わる趨勢にある。而して局所には変性に陥った多くの好中球を見る。

菌染色 : 集簇巣形成の円形細胞は多くの菌を貪食している。小型単核細胞にも明らかに菌を認める。又多くの菌を包括する細胞網の出現を見る。

2 日 : 細胞集簇巣は結節様部と細胞網の部とを認める。周辺部には大きく膨化し、所々に空胞を示し屢々変性好中球を多食し、更に多量の菌を貪食する細胞を見る。

3 日 : 結節様或は広く拡散を示す扁平集簇巣が見られ、細胞網の著明なものを見る。

一般に分散集簇を作る傾向が強い。之は菌の状態がマンドリン法と相違することに基づくと思われる。

菌染色 : 帯状に断続する結節様集簇の殆んど細胞は多量の菌を容れている。広範囲に亘り病巣を認め、細胞増加が顕著で集簇周辺では菌が主として大型細胞に貪食され過剰に菌を取った細胞は変性崩壊し、その為に屢々遊離状の菌を認める。

4 日, 5 日 : 結節様集簇が更に結節に細分される像を示す。結節周辺部にも細胞の密在を認め、小型単核細胞の出現は著明である。

菌染色 : 数個の小結節に細分された大集簇巣の細胞は殆んど菌を満している。又一部の結節は解体され、周辺に細胞の離散する像を見、或は播種状の小結節が認められ、その多くは小菌塊を中央に擁し、細胞により重層状に取巻かれている。

7 日, 10 日 : 結節様集簇は扁平分散化し、細胞の多くは肥大を示している。又2~3の大型細胞を中心として多くの裸核状の小型単核細胞の蟄集する像も見られる。結節周辺には散在性に多くの大型円形細胞を見、又病巣域には所々に上皮様配列を示す細胞群を認め(Fig.10,11)細胞境界はヘマトキシリン線を現わす。これ等集団をなす細胞は比較的早く孤立化するものと思われ、その一部のものは遊離の円形細胞として認められる。

以後の経時的観察はBCG生菌のマンドリン法と類似しており、ここに記述するの煩を避ける。

以上の所見から菌液注入の場合、注入後3日位の間は、マンドリン法によるものと異った像を示すが、その後は殆んど同様の所見を示した。

総括並びに考案

1 早期細胞反応について

従来実験的結核症の観察に於て極初期の細胞

反応を詳細に把握することがやや等閑視されて来た、之は細胞学的検索方法の不完全と結核症

の慢性疾患なる概念に禍された為であろう。併しこの早期反応こそ論争の絶えない主役細胞の組織発生を決定づける有力な拠点となり得よう。私は細胞反応を極めて明確に把握し得て、而も菌以外の影響を避け得る様留意し、半乾燥状態の結核菌の微量を皮下に挿入し、細胞を出るだけその機能の場に於て検し得る様、皮下結合織の小皮標本を作製し、菌挿入後15分の早期から詳細に細胞反応を観察した。炎症野に先ず出現増加する細胞は血中から浸潤する好中球と断じた学者に、Vorwald、武内、Kliner、新保、天野、平田、赤崎、上兼等多数ある。家兎の静脈内に人型結核菌を注入して観察したVorwald⁵⁵⁾は30分後、結核菌を盛んに貪食する好中球を毛細管に認め、18時間頃迄は結核菌貪食の主体をなす細胞で、この基礎の上に単核細胞が滲出して結核結節が形成されると述べ、武内⁵⁰⁾も血中から浸潤した白血球が集結して白血球性病巣を形成し、続いて乾酪化に陥り、この素地の上に結核特有の結節が作られるものとして白血球反応を重要視した。又天野・平田⁴⁾は家兎及びモルモットの皮下疎性結合織に惹起させた結核性病変を観察し、注入後30分で局所は注射液を含んでおり、2時間以内には浸潤細胞は皆無で局所常在成分のみが反応を示し、続いて2時間~24時間頃迄顆粒性白血球のみの反応期で、その集簇を見るが、之は非特異的な一過性反応で速かに変性壊死に陥いる。之に反し顆粒性白血球に続いて浸潤した血液単球は12時間頃には相当数認められ、時間の経過と共に数と大きさを増し、48時間には典型的な類上皮細胞に發展すると論じた。新保⁴⁸⁾は炎症に於ける組織反応は先ず充血に始まり、諸種の血液細胞は血管を通過して組織内に浸潤し、遊走速度の早い白血球が既に30分後から現われ、6~24時間に最高に達する。血液単球は好中球について約6時間頃から見られ、好中球数の下降と共に頂点に達する。爾後単球は局所で分裂増殖し、種々の機能的変化を示すと述べた。塚田⁵¹⁾もほぼ同様の結論に達している。Kliner²³⁾は経

門脈性に結核菌を注入し、15分後に肺の毛細血管及び小動脈に菌を見、30分で菌の周囲に白血球が蟄集するが、菌貪食を認めず、Vorwaldと異った見解を取っており、又菌を貪食した大単核細胞が2~3時間後出現すると述べている。Maximow²⁸⁾は12~15時間に小リン巴球や血液単球が毛細管から遊走する像を見、この毛細管通過の間に細胞は高度の改変を受け、続いて大貪食細胞へ転化することを強調した。又赤崎²⁾、上兼⁵³⁾は牛型結核菌を家兎皮下に注入し、30分後、既存の組織球が菌貪食を営むが未だ偽好酸球を見ず、3時間後から偽好酸球の遊出を認め、24時間迄該細胞が主体をなすが、一方リン巴球大から単球の1.5倍大に及ぶ単球様細胞が出現し始め、2~3日に至れば病巣で支配的となる。4~7日には組織球反応が著明となり、次々と結節状または束状に新生増殖し、円形化し類上皮細胞に發展すると見做している。Kageyama²¹⁾は結核菌を腹腔内に注射した際、生理的状态で腹腔内に遊走した組織球が先ず貪食機能を發揮するが、該細胞の増加は見られず、続いて好中球の滲出を見る。好中球もやがて消滅し、再び新しく組織球の遊走が現われると述べた。一方リン巴球が既に5分後に見られ、6時間迄に高度(95.5%)に達するという記載に接するが、氏の認めたリン巴球と新しく遊走した組織球の関連性については検討がなされていない。

以上の人々は炎症野に先ず増加する細胞は血中からの好中球の浸潤であるということを認めている。併し大部分の学者は好中球浸潤に先だって局在細胞の貪食を以って炎症の始まりと見做すと同時に、局所細胞は斯る早期には増殖を見ないという事も共通した意見である。以上を概括すると天野、新保、塚田等は一次的血球反応について血液単球が浸潤し、之が炎症で主役を演ずる細胞となし、Maximowはリン巴球、赤崎は局在の組織球の著しい増生に重きを置いている。武田⁴⁹⁾は一定量の結核菌を静脈内或は気道内に入れて家兎肺の結節形成を観察した結

果, 結節の成立は先ず菌を中心に比較的早期に顆粒細胞が集合し, その周辺に類淋巴球細胞(組織球或は間葉性細胞)が増殖して一次性的な非特異的な結節が形成され, 7日に至れば結節の中心に近い類淋巴球細胞は肥大して類上皮細胞に分化すると述べ, 又Seeman⁴⁶⁾は炎症の3~5時間からの観察により, 炎症野に顆粒性白血球と共に類単球細胞, 単球の多数を見, 続いて6~8時間で白血球と単球の漸増, 更に後者の肥大による組織球化と共に, 局所の組織球の動員が見られると言ひ, 組織球の二元的由来を唱えた。堀地¹⁹⁾, Sabin一派³⁸⁻⁴¹⁾は好中球に先んじて単球の増生を認めた。堀地は気道内及び腹腔内に菌を注入して肺の結核性変化を観察し, 好中球に先だち小単核細胞及び大単核細胞の増生を認め, 又Sabin, Doan³⁹⁾は家兎の静脈内に牛型結核菌を注入し, 1日後から観察し, 2日でClasmatocyte(組織球)の増加を, 3日で単球芽細胞を認めた, Joest u. Emschoff²⁰⁾は結核モルモットの淋巴節に於て, 結核結節の発生やその病巣拡大に際しては白血球の浸潤を見ず, 初め類上皮細胞の小巣を認め, 有糸分裂による細網細胞や類上皮細胞の増生の継続を強調すると共に一方淋巴球の崩壊が述べられている点は注目される。

私は前述の如くマウスを用いマンドリン法並に菌液注入法で結核菌の微量を挿入して皮下結合組織を詳細に観察し, 第45回³⁰⁾⁴³⁾, 第46回⁴⁴⁾, 第47回⁴⁵⁾日本病理学会で既に発表した如く, 半乾燥の微量菌挿入後, 既に15分で局所には強弱の差はあるが小型単核細胞の増生を認め, 就中顕著な増生を示した例では屢々結節様集簇の形成が認められた。小型単核細胞は後述する如く, 小淋巴球に類似した細胞で, 正常成熟マウスの皮下結合組織にも極めて少数認められ, 刺戟に対して強く反応し, 顕著な増殖を示す細胞である。次いで2~3時間頃から菌挿入局所領域の血管内には好中球の充盈を見, 病巣に浸潤を来す。浸潤した好中球は集積し, 小型単核細胞と共に武田の言う様に, 一次性的な非特異的な結

節を形成する。併し12時間乃至24時間でその大部分は変性崩壊に陥るが, この時期に合致して小型単核細胞の著しい増加が見られる。早期には菌量に対して細胞数の均衡が保たれない為環境に即応して細胞の種々の変形が現われ, 著しいものでは屢々細胞網形成を示すが, 細胞の十分な増殖を見るに至れば, 円形細胞の形態を示し, 爾後細胞の漸増により真の結節に発展して行くものである。この時期迄を私は炎症の早期反応と名づける。之は私の実験では菌挿入後大体1~2日迄の時期である。而して早期反応を3期に分け得る。

第1期: 小型単核細胞の増生を以て始まり, 好中球の浸潤を見ない3時間以前菌は小型単核細胞及成熟組織球によって貪食される。

第2期: 好中球の浸潤期, 好中球及小型単核細胞で一次性的な非特異的な結節形成期。

第3期: 好中球が変性に陥り, 再び小型単核細胞の増殖により真の結節形成がその緒につく時期。

結核性炎症に於ける好中球の意義に関してはVorwald⁵⁵⁾, 武内⁵⁰⁾は白血球浸潤に重要な意義を置き, 白血球病巣は結核菌に対する最初の変化であり, 菌を撲滅する意味を有し, この素地の上に結節が形成されると述べ, 之に対し赤崎¹²⁾, 天野⁴⁾, 武田⁴⁹⁾は一次性的な非特異性反応であるとした。私の観察からすると初めはやや著明な小型単核細胞の増生後, 遅れて浸潤する好中球は小型単核細胞に比して菌の貪食は著しく劣り, 単に菌を取囲んでいる事が多く, やがてそれは変性崩壊するもので, 非特異性の一次反応と考える。又私の菌液注入例では小型単核細胞の増生が著しく抑制され, 増殖は認めるが僅少に止まる所見から推して, 好中球の浸潤を以て炎症の細胞反応の初期像の様に見做されて来たのである。併し小型単核細胞の増生は輕微ながら好中球滲出前から認められ, 爾後増生は継続し, 殊に好中球が変性崩壊期に入ると一層著明となり, マンドリン法による場合と時期的に多少のずれはあるが同様の反応像を呈する

に至る。

2 菌の適用方法に関する考察

細胞反応像を確実に把握する目的で菌の微量を用いたが、更に可及的菌のみの刺戟による細胞反応像を得る目的で半乾燥状態の菌を挿入する方法を案出した。而して本法に於ては反応像が比較的軽微で反応開始時の早期から詳細によく観察し得ることを確認した。又従来一般に採用されている菌浮游液による実験をも行った。

半乾燥状態の菌例では挿入後15分より既に局所では小型単核細胞の局所増生が認められ、炎症の全期を通じて該細胞の局所増生が見られた。しかし好中球の浸潤時は一時その増生が抑制せられ、好中球の崩壊期に再び顕著な増生が

出現した。菌浮游液例では菌液の為に局所は軽度の変性を示し15分～60分の早期では小型単核細胞の増生は挿入周辺部に於て軽微に認めるのみで余り目立たない。

次いで3時間では好中球の浸潤が見られ、細胞反応は斯る好中球の浸潤を以て開始された観がある。12～24時間の好中球の崩壊期に至り小型単核細胞の増生が認められる。該細胞はその現わす細胞の形体が血中の単核細胞にやや類似するところから血中単球説が唱えられたのであろうが、私は半乾燥状態の菌挿入実験例や菌浮游液例の注意深い観察から局所で増生した小型単核細胞と推定せざるを得ない。

結

成熟マウスの皮下結合織に半乾燥状態並びに菌浮游液の BCG 生菌の極微量を挿入して細胞反応を経時的に観察し、マウス胎児の皮下結合織の組織像をも観察した。

1) 菌挿入局所では既に15分で小型単核細胞の増生を認めた。

論

2) 炎症早期に於て小型単核細胞の増生は半乾燥状態の菌挿入例では顕著であり、菌浮游液例ではその増生は軽微であった。

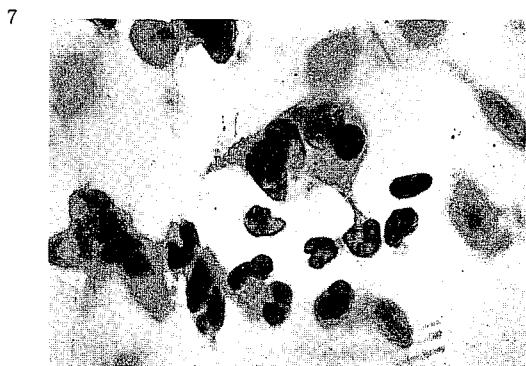
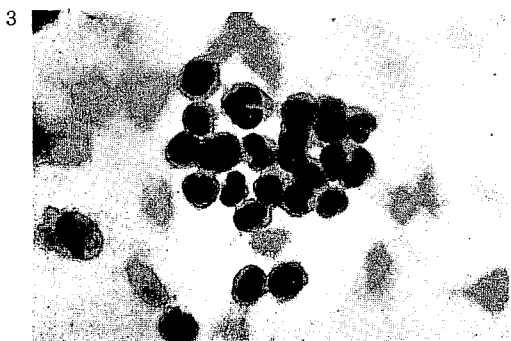
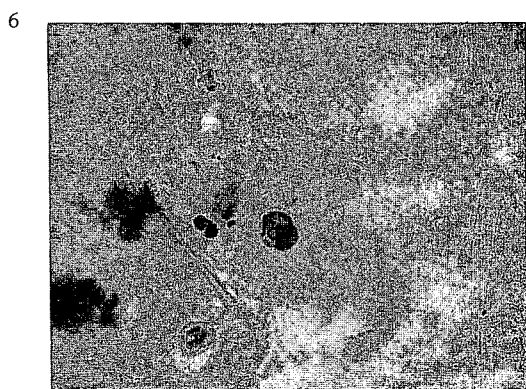
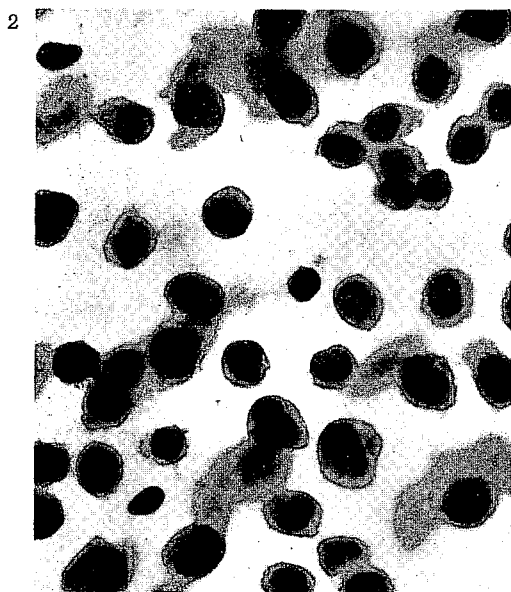
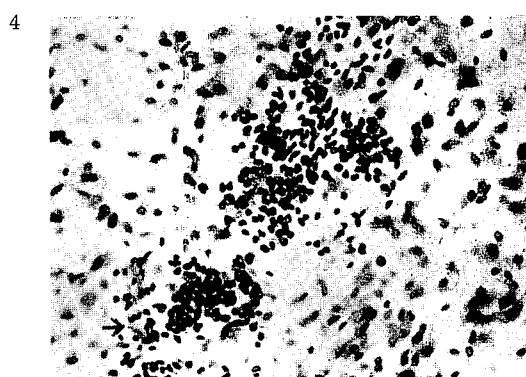
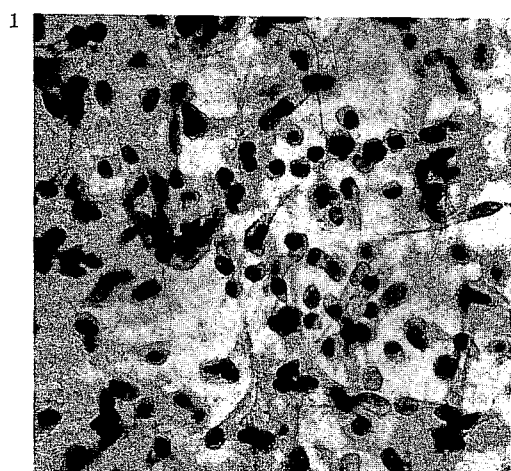
3) 胎生期の皮下結合織の組織球は炎症早期の増殖細胞に類似する。

文 献

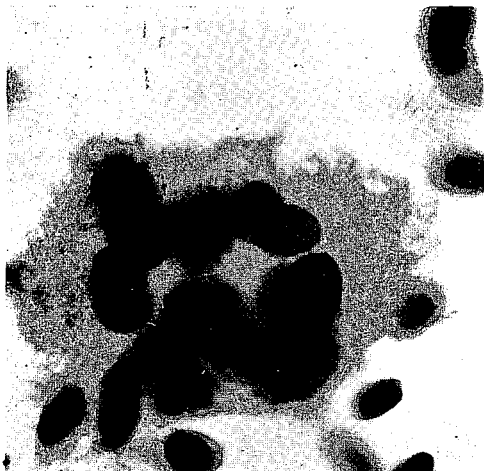
第4編に掲載する。

附 図 説 明

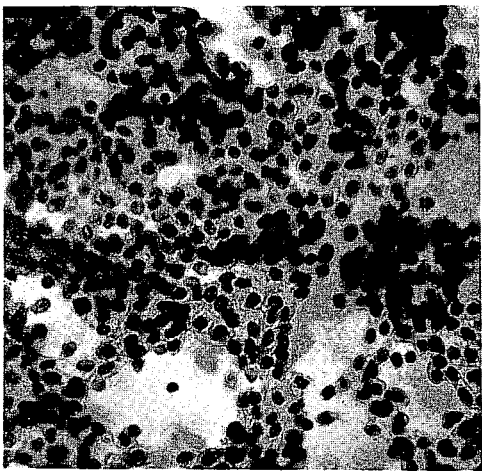
- Fig. 1 マウス 胎児皮下結合織, 組織球の密在部. 300×.
- Fig. 2 胎児, 幼若組織球集在, 細胞の一部に胞体の繋りを認める. 750×.
- Fig. 3 生後2日, 幼若組織球の増殖像. 750×.
- Fig. 4 BCG 生菌微量挿入, 15分, 小型単核細胞集簇.
- Fig. 5 同, 6時間, 円形細胞の集簇. ラ氏型巨細胞を混在. 300×.
- Fig. 6 同, 30分, 裸核状小型単核細胞の菌貪食像. 750×.
- Fig. 7 同, 2日, 核分裂で巨細胞が形成され, 他方細胞の分離移行を認む. 750×.
- Fig. 8 ラ氏型巨細胞
- Fig. 9 同, 110日, 3~4核の巨細胞並びに類上皮細胞の菌貪食, 胞体を多方向に伸張, その尖端迄菌を認む. 750×.
- Fig. 10 BCG 菌液注入, 10日, 顕著な上皮様配列の増殖細胞像. 300×.
- Fig. 11 同拡大, 細胞境界はヘマトキシリン 線を現わす. 750×.



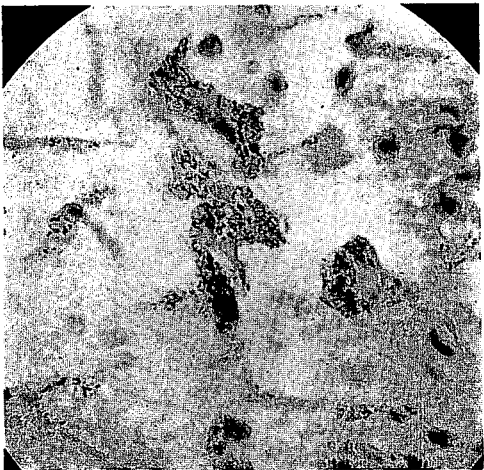
8



10



9



11

