

# 結核アレルギーの組織学的研究

## 第 2 報

### 結核菌菌体成分による皮内反応の組織学的研究

## 第 3 編

### 結核菌体アセトン可溶性脂肪及び蠟質を以つてする実験

金沢大学結核研究所細菌免疫部（主任：柿下正道教授）

上 田 稔  
宮 森 正 孝

（受付：昭和31年4月9日）

## 緒 言

既に Roulet & Bloch<sup>1)</sup>, Takeda & Ogata<sup>2)</sup> 並びに安平<sup>3)</sup> 等は結核菌菌体のアセトン可溶性脂肪及び蠟分劃による皮膚反応を病理組織学的に研究しその成績を報告しているが、我々も当教室の結核アレルギーの組織学的研究の一環と

して精製したこれ等の分劃を使用して健常家兎並びに実験的結核家兎について皮内反応を行い、その組織反応を逐時的に検討したのでこゝに報告する次第である。

## 実験材料並びに実験方法

- 1) 実験動物  
第2篇<sup>4)</sup>に於けると同様な健常家兎及び人型結核菌感染家兎を使用した。
- 2) 使用抗原  
使用抗原は人型結核菌青山B株より Anderson の方法に準じて抽出し、精製したアセトン可溶性脂肪及び

蠟分劃をエーテルに溶解し、次いで滅菌生理的食塩水にて夫々0.25mg/0.1mlの割のエムルジョンとしたものを使用した。

- 3) 標本作製術式  
第1篇<sup>4)</sup>に於けると同様であるが、標本の採取は抗原注射後6, 24, 72時間, 7, 14及び21日目に行つた。

## 実 験 成 績

- A. アセトン可溶性脂肪分劃の皮内注射による成績  
(1) 肉眼的所見（第1表参照）  
健常家兎並びに結核家兎に於いて共に注射6時間目には既に可成りの硬結が触知され、24時間目には硬結は更に増強したが発赤の色調は未だ淡く且つ境界は不明瞭であつた。

48時間目には発赤の境界は明瞭となり、72時間目には中央部が淡い白色を呈し、次いで5乃至7日目に至り発赤は殆んど消褪し注射部位には淡白色の低い隆起が認められた。両家兎群を比較すると硬結、発赤共72時間目迄は結核家兎の方に著明であつたが、5乃至7日目頃には殆んど差が認められなくなつた。

## (2) 組織学的所見

## i) 健常家兎に於ける成績

## 6時間目

極めて軽度の単核細胞浸潤並びに強度の多核白血球浸潤が網状層下部及び血管周囲を中心に認められた。又結合織並びに血管系反応も著明で、中等度の結合織線維の膨化、浮腫、淋巴腔の拡張、鬱血稀に出血像等が認められた。

## 24時間目

多核白血球浸潤は強くなり、特に中心部では可成り広範囲にわたつて密集し一部は既に退行変性を起し、単核細胞浸潤も毛嚢周囲並びにその下部附近の一部では可成り増強を示した。結合織並びに血管系反応も強くなり、軽度の細静脈拡張の像も認められた。

## 72時間目

中心部では変性崩壊した多核白血球の強い浸潤、その周辺部及び乳頭層の所々に単核細胞を主体とし少数の多核白血球を混えた細胞の小集団が認められた。結合織線維の膨化及び空胞変性、細静脈の拡張及び鬱血は全経過中最も強度であつたが、淋巴腔の拡張は軽度であり、出血像は認められなかつた。

## 7日目

単核細胞浸潤の広範囲な増加に不拘、類上皮細胞化の像は殆んど認められず、網状層では多核白血球の小壊死竈を中心に変性崩壊した多核白血球の浸潤が認められた。結合織及び血管系反応は全般的に減退を示し淋巴腔の拡張も既に正常に復し表皮の軽度な肥厚が認められた。

## 14日目

小壊死竈の周辺部には、多核白血球浸潤は殆んどなく、単核細胞が大小種々の集団を形成し、その中には類上皮細胞化の像も認められた。結合織及び血管系反応は細胞浸潤と同一部位に強度に、その周辺部では軽度に認められた。

## 21日目

単核細胞浸潤は、減退を示したが依然として類上皮細胞化の像は認められ、結合織及び血管系反応も鬱血を除いては極めて軽度となつた。

## ii) 結核家兎に於ける成績

## 6時間目

血管周囲を中心に多核白血球を主体とした著明な細胞浸潤、結合織線維の膨化、浮腫、鬱血及び軽度の淋巴腔の拡張等が認められた。

## 24時間目

一部退行変性を伴つた多核白血球浸潤が依然として強く、彌蔓性の単核細胞浸潤は乳頭層及び網状層の一部に認められた。結合織及び血管系反応はやゝ強度を増し、結合織線維の膨化並びに空胞変性、浮腫、淋巴腔の拡張、細静脈の拡張、鬱血、血流停止像の他、限局性に強い出血像も認められた。

## 72時間目

網状層下部では多核白血球の小壊死竈の周囲に強い細胞集団、毛嚢周囲並びにその下部附近では単核細胞の優勢な小集団が認められた。結合織反応は依然として強いが淋巴腔の拡張及び出血像は認められなかつた。

## 7日目

細胞浸潤は72時間目と類似の傾向を示したが、多核白血球は大部分退行変性を起し、単核細胞の小集団中には稀に類上皮細胞化の像も認められた。結合織及び血管系反応は72時間目に比してやゝ強く、一部に壊死像及び稀に小出血像も認められた。

## 14日目

網状層には類上皮細胞化の像を含む単核細胞の大小種々の集団及び弱い多核白血球浸潤が認められた。結合織及び血管系反応は7日目と大差なく只細静脈拡張の像が加わつた。

## 21日目

細胞浸潤は全般的に弱くなり、その主体は単核細胞で多核白血球は極めて少なかつた。又結合織線維の膨化、鬱血及び細静脈の拡張も減退した。

## iii) 小括

多核白血球浸潤は6時間目より強く、72時間目には変性崩壊を起し小壊死竈を形成した。単核細胞浸潤は24時間目迄は軽度であり、72時間

目より多核白血球の壊死竈の周辺部を中心にその数を増し7日目より細胞浸潤の主体となつたが、又この頃より少数の単核細胞に類上皮細胞化を認めた。結合織線維の膨化並びに空胞変性、浮腫、細静脈の拡張及び鬱血等は6時間目より認められ、72時間目乃至7日目には最も強く以後次第に弱くなつたが、淋巴腔の拡張及び出血像は24時間目に於いて最も顕著であつた。以上の所見は兩種家兎とも類似の経過を示したが、6時間目より7日目に至る間感染家兎に於ける反応は健常家兎のそれに比しやゝ高度であつた。

## B. 蠟質分割の皮内注射による成績

### (1) 肉眼的所見 (第2表参照)

健常並びに結核家兎とも注射部位に一致して終始盛り上る様な強い硬結を形成した。感染家兎では6時間目頃より既に硬結の中央部に出血点が認められ、これは12時間乃至24時間に一段と強くなつたが、健常家兎に於いては24時間目に極めて軽度の出血点認められるに過ぎなかつた。48時間目には既に兩種家兎ともに出血点は認められなかつた。発赤腫脹の境界は兩種家兎とも24時間目より明瞭であつたが、色調は旧ツベルクリン注射時に比較してやゝ淡かつた。48時間目には発赤中央部が蒼白色を呈するものもあり、72時間目には健常家兎では3mm、感染家兎では4mm前後の膿瘍を形成した。5日目を経て7日目には発赤は殆んど消失するが膿瘍の自潰するものも認められた。全般的に感染家兎に於ける反応は健常家兎に比し強く、形成された膿瘍もやゝ大であつた。

### (2) 組織学的所見

#### i) 健常家兎に於ける成績

##### 6時間目

多核白血球浸潤は血管及び毛嚢周囲では限局性に、網状層下部では彌蔓性に著明に認められ、単核細胞浸潤は全般的には軽度であつたが表層近くの小血管周囲に於いては可成り認められた。結合織及び血管系に於いては高度な細静脈の拡張、稀に血流停止像並びに小出血像が認

められた。

##### 24時間目

中心部では大部分退行変性に陥つた強い多核白血球浸潤、その周辺部並びに毛嚢周囲に於いては多核白血球或は単核細胞を主体とする細胞集団が認められた。又結合織線維の空胞変性は強くなり、細静脈には顕著な拡張を示すものも認められた。

##### 72時間目

密集部の多核白血球は変性崩壊を起し該部の結合織線維の膨化及び空胞変性も強く壊死竈を形成した。24時間目と同様な周辺部の細胞集団の他、乳頭層では彌蔓性出血像等も認められ、又表皮の肥厚が顕著であつた。

##### 7日目

細胞浸潤の中心部には膿瘍の形成が認められた。周辺部の細胞浸潤及び血管周囲、毛根下部並びに網状層の限局性細胞浸潤は単核細胞を主体とし、その中には少数の類上皮細胞化の像が認められた。結合織並びに血管系反応は依然として強く、結合織線維の膨化、細静脈の拡張、血流停止像及び彌蔓性の出血像が認められた。

##### 14日目

大小単核細胞の浸潤が強く、多数の類上皮細胞及び少数の異物型巨細胞が認められたが、又限局性に多核白血球の優勢な部分もあつた。結合織及び血管系反応はやゝ減弱したが、鬱血、細静脈の拡張、結合織線維の膨化、稀に乳頭層では出血像等が残存し、表皮の肥厚は依然として強かつた。

##### 21日目

類上皮細胞を含む単核細胞の浸潤が著明で、稀にLanghans型の巨細胞も認められたが結核結節形成には至らなかつた。又血管系及び結合織反応は全般的に可なり減退を示した。

#### ii) 結核菌感染家兎に於ける成績

##### 6時間目

多核白血球浸潤は網状層及び乳頭層の全域にわたり、特に網状層下部に於いては顕著であつたが、単核細胞の浸潤は主として毛嚢及び血管

周囲に軽度認められるに過ぎなかつた。又結合織線維の膨化、浮腫、淋巴腔の拡張及び小血管の充盈等は著るしく、血流停止像並びに小出血像も認められた。

#### 24時間目

注射局所に退行変性に陥つた多核白血球の楕円形密集像、毛囊下部には中等度の限局性単核細胞浸潤が認められた。又結合織線維の空胞変性、細静脈の拡張及び鬱血も加わり著明な出血像も認められた。

#### 72時間目

中心部は膿瘍を形成し、その周辺部では大小単核細胞或は多核白血球を主体とする浸潤細胞の小集団が認められた。結合織及び血管系反応は全経過中最も強く、高度な結合織線維の膨化、空胞変性、細静脈の拡張、鬱血及び強い限局性出血像が認められたが、又表皮の肥厚も著明であつた。

#### 7日目

中心部の膿瘍部分と周辺部との境界は著明となり、周辺部では多核白血球の浸潤は軽度となつたが尙所々に類上皮細胞化の像を含む単核細胞の集簇像が認められた。結合織線維の膨化及び浮腫も稍軽度となり全般に組織反応は限局化の傾向が強かつた。表皮の肥厚は依然として顕著であつた。

#### 14日目

膿瘍の壁は表皮と類似の構造を示し、周辺部では類上皮細胞化した単核細胞が増加し異物型巨細胞も散見された。血管系の反応は依然として強く、著明な細静脈の拡張、鬱血及び血流停止像等が認められたが出血像は極めて軽度であつた。

#### 21日目

多核白血球は殆んど認められず類上皮細胞化した単核細胞は益々顕著となり、Langhans型の巨細胞も出現したが、結核結節の形成は認められなかつた。周辺部の結合織及び血管系反応は著るしく減退した。

#### iii) 小括

組織反応は注射局所に限局する傾向が強く、6時間目よりこの部分に多核白血球密集し72時間目には変性崩壊を起して膿瘍を形成した。単核細胞は72時間目より膿瘍の周辺部に著明に増加し、7日目より類上皮細胞化した単核細胞、次いで14日目よりLanghans型の巨細胞を混えた少数の異物型巨細胞の出現を見た。結合織及び血管系反応も注射局所では終始強く、特に72時間目前後に於ける鬱血、細静脈の拡張及び出血像等が顕著であつたが、周辺部に於ける結合織の反応は軽度であつた。これ等の所見は感染家兎では健康家兎に比し強かつたが、本質的な差は認められなかつた。

## 考 案

Takeda & Ogata<sup>2)</sup>は、アセトン可溶性脂肪及び精製蠟を海狸の腹部皮下に注射後2週間目の実験で、前者では細胞浸潤及び壊死竈は常に存在するが類上皮細胞の出現は僅かであり、後者では類上皮細胞及びLanghans型の巨細胞が出現して典型的な結核結節を形成し、磷脂質や脂肪よりも結核結節の形成に有力であると報告している。又安平<sup>3)</sup>は家兎の皮下に蠟質分割を与えると夥い白血球の浸潤を招き、組織は為に膿瘍を形成すると云い、併せて単球の類上皮細胞

化と強い血管障害を述べている。我々の実験に於いても前述の如くこれ等の報告と略々同様な結果を得たが、蠟質分割注射によりTakeda & Ogataの報告している様な典型的な結核結節の形成を見ることは出来なかつた。併しながら我々の研究は皮内注射によるものであり、或は抗原の精製度及び注射部位等研究方法の相違に関するものかも知れない。

次に前編<sup>5)</sup>に報告した結核菌体磷脂質分割による組織反応と、アセトン可溶性脂肪、並びに蠟

質分割の組織反応とを比較検討するに、初期には三者によつて共に注射局所に強い多核白血球の密集を招き、反応は一般的に注射局所に限局性であるがこれ等の傾向は燐脂質によつて最も強く、蠟質これに次ぎ、この両者では局所に膿瘍を形成するが、アセトン可溶性脂肪ではこの傾向比較的軽度で小壊死籠の形成を見るに過ぎなかつた。次いで7日目には類上皮細胞化した単核細胞の出現を見るが、燐脂質によつて最も著しく、蠟質これに次ぎアセトン可溶性脂肪では極めて僅かに過ぎなかつた。14乃至21日目には燐脂質並びに蠟質では少数の異物型巨細胞の出現をみたがアセトン可溶性脂肪では出現を見

## 結 論

健常家兎並びに実験的結核家兎の背部皮内に結核菌菌体アセトン可溶性脂肪及び蠟質分割の0.25mg/0.1mlを夫々注射して生ずる局所反応を組織学的に逐時観察して次の如き成績を得た。

(1) アセトン可溶性脂肪による組織反応は初期には多核白血球浸潤が強く小壊死籠を形成するが、その周辺部では次第に単核細胞浸潤が著明となり、7日目より少数の類上皮細胞化した単核細胞の出現を認めた。

## 文 献

- 1) Roulet, F. & Bloch, K. : Virchouis A., 298 (2), 311, 1936. 2) Takeda, Y. & Ogata, K. : Jap. J. Tbc., 2 (3), 314, 1954. 3) 安

ず、Langhans型の巨細胞は蠟質の場合にのみ稀に認められた。血管系反応は三者に於いて終始強かつたが特に蠟質分割によつては肉眼的にも24時間目を中心に注射局所に出血点を認め組織学的にも細静脈の拡張、鬱血及び出血像が顕著であつた。燐脂質分割では組織学的に蠟質分割に略々近い所見を認めたが肉眼的には出血点を見ることなく、アセトン可溶性脂肪ではこれ等に比してやゝ軽度であつた。併しながら我々の行つた実験に於いては、何れの抗原によつても典型的な結核結節の形成を認めることは出来なかつた。

(2) 精製蠟質分割による組織反応は注射局所に限局する傾向が強く、多核白血球は変性崩壊を起して膿瘍を形成するが、7日目より類上皮細胞化した単核細胞、14日目よりLanghans型の巨細胞を混えた少数の異物型巨細胞の出現を認めた。

(3) これ等の所見は夫々感染家兎では健常家兎に比し強かつたが、本質的な差異は認められなかつた。

## 献

- 平公夫：アレルギー，2 (6)，304，1954. 4) 上田稔：印刷中. 5) 上田稔：印刷中.

第1表 アセトン可溶性脂肪注射による皮膚反応の肉眼的所見

発赤径 判定時間	結核感染家兎	健常家兎
24時間	12 × 12 (i)	9 × 9 (i)
48時間	8 × 9 (i)	6 :: 6 (i)
72時間	6 × 6 (i)	5 × 5 (i)
5日	4 × 5 (i)	4 × 5 (i)
7日	3 × 4 (i)	4 × 4 (i)

〔註〕 iは硬結を示す

第2表 蠟質注射による皮膚反応の肉眼的所見

発赤径 判定時間	結核感染家兎	健常家兎
24時間	14 × 15 (i,B)	12 × 12 (i,B)
48時間	12 × 12 (i)	9 × 9 (i)
72時間	9 × 10 (i)	6 × 7 (i)
5日	7 × 8 (i)	5 × 6 (i)
7日	7 × 7 (i)	5 × 6 (i)

〔註〕 iは硬結，Bは出血を示す