

見によつて著しく支配される。

(本論文の要旨は第 25 回結核病学会で発表した。)

文 献

1) 佐藤陸平、田村政司、大田裕：結核掲載予定

2) 永井純義、星川亨：日本臨床結核 7. 165, (昭 23)。

3) 佐藤陸平、日本女医時報 結核特輯号 45, (昭 23)。

4) 大藤信之：日本外科学会雑誌 40, 659, (昭14)。

肉芽腫炎の細胞学的構造に関する研究

特に結核結節の細胞学的解析

第1報 肉芽腫炎の反應形式

北海道大学医学部第一病理学教室、北方結核研究所病理部(主任 武用勝男 新保幸太郎)

塚 田 英 之

第1章 まえがき

従来肉芽腫炎乃至は結節炎は滲出炎とは別個の組織反応であつて、後者が血管より滲出反応であるに反し、前者は固定性細胞の増殖性反応であると考えられていたが、最近はその主役を演ずる細胞が共に血流中に由来すると考えられるようになり、その区別は明確を欠くようになった。また肉芽腫自体についても殊に結核結節を特徴づけると考えられる類上皮細胞の組織発生、生物学的意義殊にその形成の条件については多くの議論が行われている。予は之等肉芽腫炎における細胞構成に関して、その細胞学的解析殊に結核結節のそれ及びその生成の機能的意義について検索した。

第2章 方法論的吟味

予は従来の古典的な病理組織学的検索法たるパラフィン切断による方法を排して、細胞を出来るだけその機能の場に於て検すべく、天野氏等によつて行われた家兎皮下結合織伸展固定、超生体染色法を主として採用した。本法による時は炎症に参加する細胞腫を確認しうるのみならず、立体的な場において経時的にその機能状態をかなり厳密に追求することが出来る。しかも本法を行つた後は乾燥固定染色しうるから超生体染色像と固定染色像を比較検討しうるの便があり、予は主として

Unna-Pappenheim 染色、Giemsa 染色を行い、その他脂肪染色、菌染色(Ziehl)及び Gram 染色)、Peraxydase 染色、Haemato-xylin-Eosin 染色等を併用した。勿論その他臓器組織における塗抹及び圧挫、標本の超生体染色、固定染色による検索も行つた。使用せる催炎物質は(1)異物としては獸炭末、卵白アルブミン乃至は旧ツベルクリン吸着獸炭末、石松子、パラフィン、セロイチン、蜜臘、珪酸、(2)蛋白として煮沸凝固乃至はアルコール凝固卵白アルブミン乃至は馬血清、(3)脂肪としてパルミチン酸、ステアリン酸、セロチン酸等の高級脂肪酸、レシチン、コレステリン、バター燐脂質(4)細菌及び細菌性物質としては人型結核菌、同エーテル分割、同エーテル、アルコール脱脂菌、同完全脱脂菌、B. C. G. 及びそのエーテル分割と完全脱脂菌、手型結核菌、鳥型結核菌、チモシー菌、葡萄状球菌、肺炎双球菌、チフス菌、大腸菌等の多数に上る。実験動物は家兎約 200 羽を使用した。また上記についての他、種々なる濃度の塩酸、乳酸、焦性葡萄糖、正酪酸、量曹、テレピン油、カンファー、卵白アルブミン、ツベルクリン、リチン、チフテリア毒素等を使用して滲出炎との比較検討を行つた。

第3章 実験成績

繁雜を避けるため代表的なものにつき述べる。

(1) 獣炭末 ($1/10$ mg)

適用後6~12時間で白血球の集族あられ、2~3日で最高となるが以後次第に変性崩壊し略々7日頃で消失する。単球は12~24時間頃出現し、局所で分裂増殖、3~7日で最高となるが早期より炭末貪食旺盛で中性赤顆粒も粗大分散化するもの多く胞体も膨大化する。

貪食単球は10~14日になると融合を始め、巨細胞を形成し、これは長く局所に残存するが、20~30日頃には繊維細胞及び繊維による分割を受け、大小の巨細胞群となり、更に30日頃では毛細血管の肉芽腫内進入を認める。巨細胞は始めは異物型であるが、後にその一部はラ氏型となる。また組織球は1~2日に中性赤顆粒の粗大淡明化が認められ、あるものはそのまま空胞化して崩壊するが、他のものは5~7日において類離断現象を示し、顆粒は縮小、茶褐色化する。10~14日頃には軽度の増殖を認める。リンパ球は20~30日に軽度の集簇を認める。肉芽腫は30~50日に至れば完全に巨細胞群とそれを埋没する結合織性被覆のみとなる。

(2) 卵白アルブミン吸着獣炭末 ($1/10$ mg)

初回注射たるとまた感作家兎への再注射たるとを問わず、略々獣炭末におけると同様な変化を示すが、白血球及び単球反応、殊に前者においてやや早期かつやや著明であり、リンパ球の集簇も量的にやや強められる。滲出炎の強さに比例して組織球の中性赤顆粒の粗大淡明化、空胞変性化も強くあらわれる。

(3) アルコール凝固卵白アルブミン ($1/10$ mg, $1/50$ mg) 反応は使用量により異なるが初期における反応は略々上記のものに近いが白血球反応がかなり強くなる。7~10日に至れば肉芽腫中心部のアルブミン塊は消失し、肉芽腫はそれよりややおくれ、14~21日頃で消失し、後には結合織、組織球の軽度の増殖を残す。大量適用例 (1 mg) 適用例に於ては膿瘍を形成する。

(4) セロチン酸 ($1/5$ mg, $1/50$ mg, $1/100$ mg)

初期の反応は基本型 (獣炭末の場合) に比して単球反応が強くと、しばしば白血球反応を凌駕し初期における分裂型巨細胞形成、類上皮細胞形成、

後期における融合型巨細胞形成を認める。勿論適用量が多いと白血球反応が強められ、単球反応は弱くなる。

(5) コレステリン ($1/50$ mg)

セロチン酸と同様脂質に属するものであるがその反応型は凝固卵白アルブミンに近い型を示す。

(6) 人型結核生菌 ($1/500$ mg, $1/50$ mg, $1/10$ mg.)

$1/500$ mg. 強毒株 (中野株) 生菌によつてはごく初期の反応は固形化アルブミンに類似するが、2~3日頃より単球の増加著明となり、白血球は7~14日で肉芽腫の中央部において変性崩壊し、単球及びその種々なる変化相の細胞のみとなる。

中心白血球崩壊巢に近接する単球層は10~14日頃より変性に傾き、その変性は時日の経過と共に次第に肉芽腫の外周部に向つて進み、30日頃では中心部に乾酪変性巣を有する粟粒結節となる。組織球、リンパ球の状態及び消長は他のものと変りないがリンパ球は14日目頃に出現次第に増加し、30日頃には可成の数となつて肉芽腫周辺部にみとめられる。出来上つた結核結節は中心部より周辺部に変性壊死が進み、肉芽腫周辺部においては単球分裂増加して生長するが、40~50日頃には成長を停止する。そしてその頃に肉芽腫周辺部に融合型巨細胞出現し、始めは異物型であるが、次第にラ氏型に移行する。変性に陥入らない単球層は次第にうすくなり、同時に結合織の増生によつて被覆される。 $1/50$ mg, $1/10$ mg. では初期における白血球反応の強化は単球反応のそれをおおひ、肉芽腫は恰も膿瘍の如くなるが、後に至つて単球反応も強く乾酪変性も広範囲により早く生ずる。融合型巨細胞形成、リンパ球滲出もおくれる。

また感作動物に再注射する時は、初期反応殊に白血球反応は増強促進せられるが、結節の吸収消失は初注射例に比しはるかに早く、 $1/500$ mg 例では30~40日、 $1/50$ mg. 例では50~60日である。

(7) 人型結核死菌 ($1/50$ mg, $1/100$ mg.)

生菌例とほぼ同様であるが、結節の吸収消失はるかに早く、 $1/100$ mg. 例では30~40日である。

(8) 人型結核菌エーテル分割 ($1/5$ mg, $1/50$ mg.)

セロチン酸例とほぼ一致しているが白血球反応がやや強い。

(9) 人型結核菌完全脱脂菌($1/10$ mg. $1/50$ mg. $1/100$ mg.) ほぼ固形化卵白アルブミンに近い反応を示すが、白血球反応においてはるかに強く、単球反応において弱い。

(10) 人型結核菌エーテル・アルコール脱脂菌(同上量) 反応は死菌と完全脱脂菌例の中間に位する。

(11) B. C. G. 生菌($1/50$ mg. $1/500$ mg.)

人型結核死菌に近いがやや白血球反応に近い。

(12) B. C. G. エーテル分割($1/5$ mg. $1/50$ mg.)

人型菌の同分割にほぼ一致。

(13) 葡萄状球菌 ($1/50$ mg. $1/500$ mg.)

人型結核菌完全脱脂菌例に近く強い白血球反応、弱い単球反応を有する。

第4章 総括及び考按

生体に固形性物質を与えると、それを中心として各種遊走細胞の集簇及びその機能的変化、固定性細胞の反応等により肉芽腫を形成するが、これは予の家兔皮下結合織部における実験についても同様であり、それは使用せる物質の溶解性、吸収性、化学的刺戟、増殖性、また個体の反応状態にアラジー状態によつて種々に修飾されるが、その間に基本的形式として使用せる物質の如何を問はずほぼ一定した反応形式を認める。殊に炎症初期においては、血管周囲における細胞反応(滲出炎)と異物周囲における反応(肉芽腫炎乃至は結節炎)とは程度の差こそあれ、本質的に全く同様の変化であり、肉芽腫炎としての特異性はみとめられないが、時日の経過と共に予の所謂肉芽腫細胞たる単球の増殖及び、種々なる機能的従つて形態学的修飾が加わつて所謂増殖炎としての性格をあらわす。肉芽腫炎に関与する細胞は白血球、単球、組織球、淋巴球、結合織細胞、時に形質細胞であるが、この内単球は肉芽腫の細胞構成成分として最も重要な役割を示すので別報に詳細に論ずることとする。

炎症初期殊に 24 時間目頃までは血流中に由来する白血球は多数異物塊周囲に集簇するが、その量的関係、時期的関係は使用せる異物の *leucotactic character*. 使用量、個体の感作状態の程度

によりかなりの差異があり、その強盛に行われる場合には膿瘍となる。これを予の実験例については、結核完全脱脂菌、葡萄状球菌、チモシー菌において最も強く(滲出炎の実験例ではテルペンチン油、水溶性カンファー、塩酸等)、人型結核菌エーテル・アルコール脱脂菌、B.C.G. 凝固卵白アルブミン、コレステロール等これに次ぎ、脂質殊にセロチン酸等の高級脂肪酸等に最も弱い傾向がある。獣炭末その他の異物によるものは脂質と固形化アルブミンのほぼ中間に位する。

また高度に感作せられたものにおける程、適用量多い程白血球反応は強盛となる。

白血球反応に次いで単球が血中より滲出、異物周囲に集簇するがこれは該部において旺盛な分裂増殖を営み(12~72時間位)、長期間肉芽腫の外周部において分裂増殖を続け、更に使用せる物質の性質及び状態、個体の反応状態の如何により単なる単球の形態から異物細胞、類上皮細胞、各型の巨態細胞等に分化し、その肉芽腫の特徴及び状態をあらわし、肉芽腫細胞として最も重要な役割を演ずる。白血球が使用せる物質に差異はあれ、5~20日の中に肉芽腫内部において或は急速に、或は徐々に、変性崩壊して消失するに反して単球は未だ肉芽腫内に出現しない炎症の極く初期、即ちほぼ 12 時間以内を除けば肉芽腫の常在細胞構成成分である。予は単球及びその変化した機能状態の形態学的表現ともいふべき類上皮細胞その他が肉芽腫の常在成分であり、且つ肉芽腫炎の機能病理学的解析によつて最も重要な細胞であることから之等を一括して肉芽腫細胞と呼びたい。

そしてそのあらわす形態学的変化は実に複雑であつて使用せる物質の性質及び状態、個体の催炎状態によつて厳密に規定される。

予は新保との共同実験において滲出炎の反応形式に白血球反応型、単球反応型を分類したが本質的に滲出炎と差異のない肉芽腫炎においても同様のことが成立する。勿論、白血球反応型と単球反応型は適用物質質量、個体の感作状態によつて移行しうるが、物質の種類にかなりの程度まで特異的である。その好例は予の実験例では同一適用量で人型結核脂肪は単球反応型をとり同完全脱脂菌で

は白血球反応型をとるのが認められた。勿論脂質でも適用量をますと白血球反応が著明となるが、完全脱脂菌における如く容易に膿瘍化することはない。

しかし注意すべきは白血球反応は滲出反応で物質の *leucotactic character* 及び血管の障害の程度に関係し、単球反応は局所における単球の分裂即ち増殖反応であつて物質の *monotactic character* 及び血管障害には必ずしも関係しない。

そしてその白血球反応と単球反応とは概ね反対の立場において起る。即ち単球反応は滲出炎の強度とは一定度以上反比例して起るのであるが、これと共にその物質の単球分裂催起因子も特異的なものとして見のがすことが出来ない。その他感作個体に再注射する場合は白血球反応型を取ることが多く、また蛋白系物質は白血球反応型に近く、高級脂肪酸ではかなり特異的に単球反応型をとる。

次に炎症中～後期に至れば(早いものは7日位、おそくとも14日位)多かれ少かれ淋巴球がまたある場合には、殊に肉芽腫が細血管の近くに形成された場合には多少の形質細胞がその周辺に集簇する。この両者の反応は程度の差こそあれ、ほぼ血管周囲部の反応に平行して消長するが、淋巴球の集簇は肉芽腫の治癒的傾向と関係ある如く考えられるが、単なる異物結節の治癒期に余り多く出現せず、長期間動揺した肉芽腫炎に多い所から、軽度に持続する炎症状態を必要とすると考えられる。また形質細胞の出現(主として血管周囲に出現し外膜細胞より發育する。)は血管周囲におけると同様個体の感作度、血清抗体の量とは必ずしも平行せず、また予のアゾ蛋白に関する実験によると血流中に適用された膠状アゾ蛋白は毛細血管より外膜細胞、形質細胞層に摂取されることなく外膜組織球、更に遠隔位の組織球に至つて摂取されることが殊に形質細胞に富む家兎の大網の伸展所見から証明される。そしてこれを最も良く摂取するものは肝星状細胞、脾組織球性細胞、骨髓網内系細胞、適用局所の組織球で、アゾ蛋白に対する抗体形成を外膜、形質系細胞の機能とする根拠にも必ずしも賛成しえずその生物学的意義は

未だ不明であるが、血管修復機転と何等かの交渉を持つことが予想される。

治癒期にある肉芽腫炎に於ては肉芽腫周辺部時にその内部において結合組織細胞及び線維の増生をみとめる。そして肉芽腫炎が非吸収性の状態において治癒する時は(例えば獣炭末)肉芽腫は厚い結合組織層によつて被覆せられる。その他治癒の形式には融合型巨細胞の形成がある。炎症局所にある単球は炎症状態の消褪と共に融合を開始し巨細胞となる。即ちこれは常に肉芽腫炎の外周部より始まり巨細胞自体は始めは異物型であるが炎症状態側及び巨細胞自体側に一定の条件が満足される時はラ氏型へと移行する。以上2種の治癒機転が完全に行われる好例は獣炭末例で、獣炭末を多量に貪食した巨細胞群が結合組織により、いくつかの群に分割され、更に全体として厚い結合組織被覆の中に埋没することになる。なほ結核結節の治癒傾向の表現として類上皮細胞の中性赤顆粒の粗大化があるが、これはこの場合における融合型巨細胞形成とほぼ平行してあらわれる。また肉芽腫炎の治癒傾向は生菌を用いる場合は再注射例において初注射例に比してはるかに促進されてあらわれる。

次に組織球は受動的役割を演ずると考えられる形態学的変化を示すにすぎない。勿論組織球は恐らく抗体の産生母地と考えられるし(アゾ蛋白についての実験から)、また単球滲出期前にはかなりの異物貪食処理を認めるが、単球滲出後貪食処理の主役は単球に移り(アゾ蛋白も固形となると単球はよく貪食する)、組織球は貪食物及び炎症の刺激を受けて単球よりはるかに容易にかつ高度の変性像を示す。この組織球が単球より抵抗が弱いことは超生体染色施行後時間の経過と共に単球よりもかなり早く、かつ容易に核及び原形質の彌蔓性染色を来たすことからもうなすかれる。先ず組織球の変化としてあらわれるのは、催炎後1~2日目、強く炎症が起る時は6~12時間にして中性赤顆粒は粗大淡明化し、色調も本来の赤色から橙色となつて胞体に充満するに至る。ヤーヌス緑顆粒は著明に減少乃至は消失する。胞体はその突起を消失し、胞体の境界は不明瞭となつて膨大化する。この際刺激が更に強度であれば中性赤顆粒は

益々橙黄色化、淡明化し、更に不染の空胞となつて変性におちいる。その変性空胞は水腫様変性の如きものから脂肪変性までいろいろな型を示し、生成も不規則である。変性の度が強くなると胞体は遂に崩壊し、変性空胞は遊離する。この時期の単球にはかかる強い変性像は認められないことが多い。初期滲出炎最盛期において幸いにして変性を免れた組織球は次の時期において予の所謂刺戟型に移行する。

これに対して上述の型は膨化型更に変性型である。完全に刺戟型となつた組織球は著明な類離断現象を示し、胞体は狭長となる。その中性赤顆粒は小、茶褐～赤褐色となり、しばしば沈渣様の黒褐色顆粒を混える。これは天野氏等の感作型に一致するものであるがその機能的意義から必ずしも感作型とすることは出来ない。即ち本型は非感作元性純異物の適用によつても生じ、また炎症前期即ち白血球滲出が未だ著明とならない時期にもしばしば一過性に本型に近いものが出現するのであつて、これはむしろ最盛期滲出炎終了後の炎症の状態及び経過した滲出炎の強さによつて規定される。

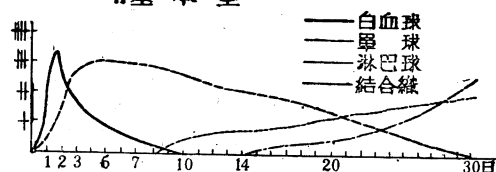
即ち激烈でない催炎刺戟が継続することにより生じた刺戟型と見ることが出来る。炎症の次の時期(2週～4週)においては組織球は漸くこの刺戟型を脱して増殖が行われる。その程度及び速度は肉芽腫周辺部では他部に比し寧ろ軽度かつ遅延するが、これはその局所に炎症性刺戟が残存し、組織球の増殖に必ずしも好適でないことを示す。このことは急性炎症期に強い反応を示した肉芽腫炎が吸収された後、組織球の増殖が極めて著明で、組織球花壇ともいふべき状態を呈することに符号し、即ち組織球増殖の程度は以前に行われた急性炎症の強さにも関係する。この型のもは即ち幼弱型で小型でヤース緑顆粒を著明に出現せしめ中性赤顆粒は小かつ少い。これらはその後炎症の消褪と共に常態に復帰する。組織球の増殖が肉芽腫周辺部において必ずしも著明でないに反し、治癒期乃至は慢性期にある肉芽腫においては結合繊細胞及び線維の増生著明であつて治癒した非吸収性肉芽腫は結合繊によつて包埋される。

これは人体摘出結核腎における古い結核結節の超生体染色所見において結合繊細胞が類上皮細胞よりはるかに多く、組織球は僅かしか認められぬことに一致する。即ち従来固定切片標本により類上皮細胞と考えられていたものは超生体染色法によれば大部分結合繊細胞に他ならないのである。以上の如く組織球の迎る変化を考える時は明かに単球系細胞とは形態学的のみならず機能的にもその反応乃至は生物学的機能分担を異にし全く別種の細胞であることが明かとなる。

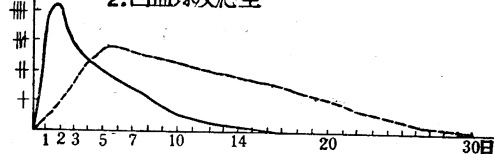
第5章 結 論

(1) 炎症は滲出炎と肉芽腫炎に分けられるが、肉芽腫炎と雖もその構成細胞は血中に由来し、その中単球は局所で増殖して種々なる肉芽腫細胞に分化し、長くその最も重要な構成成分として肉芽腫炎の細胞反応曲線

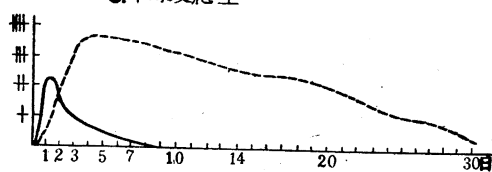
1. 基本型



2. 白血球反応型



3. 単球反応型



参与し、その肉芽腫の特徴、状態、時期をあらわす。

(2) 肉芽腫炎に於ては単球反応型、白血球反応型が分類せられ、前者には人型結核菌脂質、高級脂肪酸等が属し、後者には人型結核完全脱脂菌、蛋白系物質が属する。勿論前者でも使用量を多くすると漸次白血球型に移行する。

(3) Allergy 反応にもこの2型があるが、

一般に白血球反応に強く単球反応において弱い。

(4) 肉芽腫炎においても滲出炎と同様一定の基本的反応形式がある。

(5) 組織球は形態学的にもまた機能的にも単球とは全く別種の細胞で両者間の移行なく、肉芽腫炎に積極的な干渉は持たない。組織球は寧ろ抗体産生母地としての意義を有するものと考えられる。

ストレプトマイシンによる結核療法の 病理解剖学的研究*

(第一篇) ストレプトマイシン療法の結核性

髄膜炎に及ぼす影響

札幌医科大学 病理学教室 (主任 新保幸太郎教授)

新保幸太郎・塚田英之

*本研究は我々が北方結核研究所病理部在籍中より引続き行っているもので前北方結核研究所長、有馬博士、北大病理、武田教授の多大な御援助を戴いた。

第一章 まえがき

過去に於ける結核の化学療法は失敗の歴史であつたというも過言ではない。それだけに今回登場したストレプトマイシン (以下ストマイと略) 療法は化膿性疾患に於けるペニシリン療法の如く治療界の劃期的発見として期待もされ、又我々の関心と興味を惹く。ストマイが米国当局の好意によつて結核患者に使用が許可されてから約一年、一応その成績の結論がえられる段階に達した。我々は昨年6月以来、北方結核研究所病理部に於いて北海道全体に亘つてストマイ療法を受けた結核屍の剖検を行つて来たが本年3月までに約70例に達し、ストマイの功罪を病理解剖学的見地から確

かめる事が出来たので、剖検記録中から本報では結核性髄膜炎に関する部分を撰んで報告する。

第二章 剖検記録

当局の指示によつて一応適応症が定められているので、初めは殆ど結核性髄膜炎及び粟粒結核例のみであり、しかも粟粒結核例に於いてもストマイ治療中乃至は治療後に髄膜炎を併発するもの多く純粹の所謂粟粒結核例は極めて少い。最近その適応範囲が拡大されてから、一般肺結核、腸及び喉頭結核、腎結核など多数の興味ある例が我々によつて剖検された。

(1) 臨牀所見の概略。

各例につき臨牀的事項を詳細に述べる事は繁雑