

フスタゲン末……………3.0瓦……………2日間

4例を検索して第2表の如き成績を得た。

第2表より凝集価及び阻止価の増減を集計すると第3表の如くなる。

上表で凝集価及び阻止価の変動を集計するため総括すると第4表の如くなる。

第四表 凝集価と阻止価の増減

	増加例	不変例	減少例
凝 集 価	3	4	5
阻 止 価	2	7	3

即ち凝集価の方が減少例やや多く、また不変例も少なく、阻止物質に比較してやや祛痰剤により減ずるようである。なお薬品別による影響は第2表に見る如くで著明な差は認められない。

第 5 結 論

1. 肺結核患者喀痰中の型物質は過半数に於て証明せられ、凝集素及び凝集阻止物質を共に排出する場合が多い。
2. 型物質の排出を10週に亘り観察するに連続排出する場合よりは不連続的に排出する場合が多い。
3. 型物質の凝集価及び阻止価には変動多く、或期間中(10週)一定値を示すものはなかつた。
4. 凝集価及び阻止価と体温(熱発)との関係は明かでない。
5. 祛痰剤の型物質に及ぼす影響には著明なるものはない。但し少数例乍ら凝集素が幾分減少したものがあつた。

本稿を終るに臨んで終始御懇篤なる御指導と御鞭撻を賜はつた恩師美甘教授に深甚なる謝意を表する次第である。

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2報 類上皮細胞組織発生論

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

塚 田 英 之

(主任、武田勝男、新保幸太郎)

第1章 はしがき

予は第1報に於いて肉芽腫炎の反応形式を解析し肉芽腫炎を構成する細胞成分中単球が最も重要な役割を演ずる事を述べた。

結核結節を始め他の肉芽腫炎に於いてもその細胞構成中最も重要且つ議論の多いのは類上皮細胞であつて、その母細胞が単球である事は議論の余地がないがその生成条件に関しては結核菌体の特殊化学成分に原因を求めるもの又アレルギー反応がその主体をなすとするもの等色々である。

第2章 実験方法

第1報に於いて述べたのと同じ方法を用い実験材料も同一であるがこの他に手術により摘出された新鮮なる結核腎、肺葉切除術を行つた新鮮な結核肺、家兎の実験的結核肺等の塗抹及び圧搾超生体染色法による検索も併せて行つた。

第3章 実験成績

実験成績を述べるに当つて単球の種々なる機能的形態学的変化像を超生体染色像の見地から定義分類する必要がある。余の定義及び分類によると単球の種々相は次の如くなる。

①血中単球……中性赤顆粒は花冠部に局在し鮮肉紅色、顆粒の境界は鮮鋭であり、花冠は扇形に近い形を有する。

②micromonocyte (小型単球)……胞体の大きさは血中単球のその $1/2 \sim 2/3$ 程度。核は胞体の大部分を占めその鋭い核陥凹部には微細にして境界不明瞭、恰も融合したかの如き觀を呈する中性赤顆粒群が小さい円形または橢圓形の花冠を形成して存在する。細胞原形質は狭小にして強い嗜塩基性を示す。

③monocytoid (類単球)……大小不同の中性赤顆粒が胞体内に広く且つ不規則に分散し花冠は形成しない。しばしば貪食物及び或る場合にはその消化産物を有する。胞

体の嗜塩基度は血中単球のそれより低く核も淡明となる。大きさは血中単球のそれからその数倍に達するものがある。

④異物細胞……多量の異物を貪食した類単球の謂である。

⑤真性類上皮細胞……胞体の大きさは血中単球のその3~4倍、中性赤顆粒はやや橙色の色調を加え、極めて微細にして境界不明瞭で花冠部に限局する。勿論この型で小~中型のものあり。小型のものは micromonocyte に一致する。小~中型のものは類上皮細胞といわぬ。

⑥粗大顆粒型類上皮細胞……中性赤顆粒の大きさは真性類上皮細胞のそれよりやや粗大なものから血中単球のそれに至るまでその輪廓は後者に至るほど鮮鋭、顆粒は花冠を形成する。本型のものにも中、小型がある。

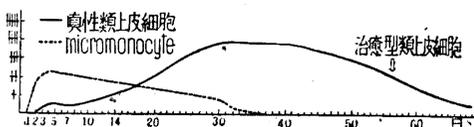
⑦治療型類上皮細胞(結核結節の場合)……中性赤顆粒の性格は血中単球のそれとはほぼ同様で輪廓も鮮鋭、花冠を形成するが上記2者より大で扇形に近い。

⑧偽性類上皮細胞……中性赤顆粒は粗大で大小不同。色調も赤~赤褐色様々でしばしば貪食顆粒、貪食異物を有する。花冠は前3者より遙かに大で扇形。輪廓鮮鋭な多数の中性赤顆粒を花冠部に充満して有する。

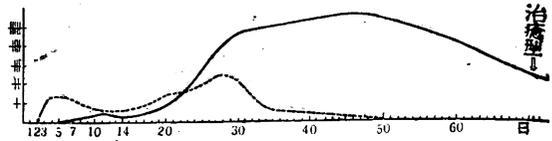
⑨ラングハンス型巨態細胞……初期ラ氏型は核数4~8、真性上皮細胞のそれに一致する中性赤顆粒群を胞体の中央にある輪廓の規則正しい花冠部に限局して有する。後期ラ氏型は胞体大で核数も遙かに多く、花冠の輪廓は多少の凹凸を示す事多く中性赤顆粒の性状は様々である。

⑩異物型巨態細胞……核は雑然と胞体内に散在し中性赤顆粒の性状も区々で貪食顆粒(貪食異物の消化産物で中性赤陽性)、貪食異物を有する事多く花冠の輪廓は極めて不規則でしばしば一胞体内に連絡なき数個の花冠を有する。以上の内最も問題になるのは類上皮細胞であるが予は花冠型の大型単球を類上皮細胞と定義しその内特別な性状の中性赤顆粒群を有するものを真性類上皮細胞とした。これは家兎の定型的な実験的結核結節の最も多い類上皮細胞である事、人体摘出結核腎、肺に於けるものも類上皮細胞はこれと同一の性格を有する事等から他の花冠型大型単球から独立せしめて考える必要がある。第1報にならつて代表的なものの実験成績を述べる。

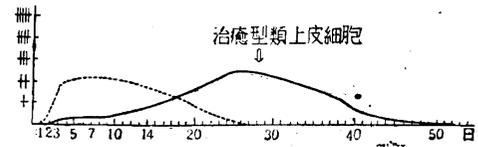
(1) 人型結核生菌初注射 (1/500mg)



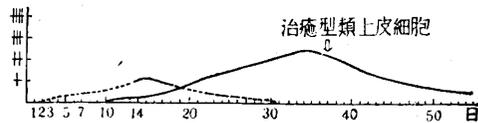
(2) 人型結核生菌初注射 (1/50mg)



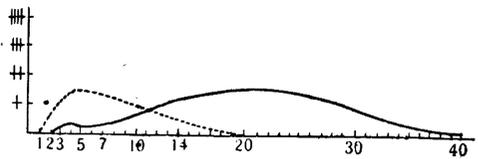
(3) 人型結核生菌再注射 (1/500mg)



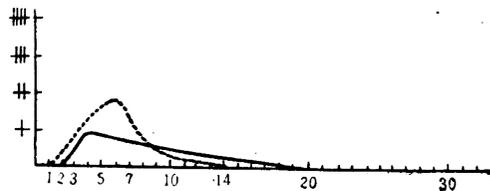
(4) 人型結核生菌再注射 (1/50mg)



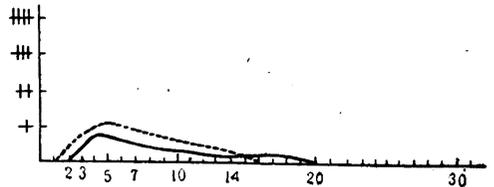
(5) 人型結核死菌初注射 (1/100mg)



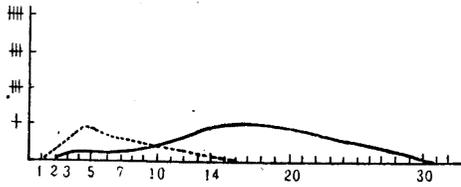
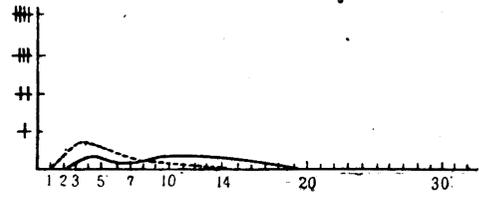
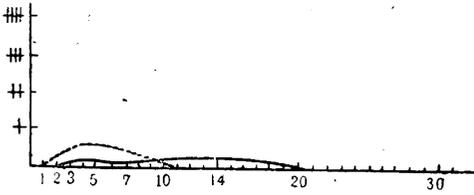
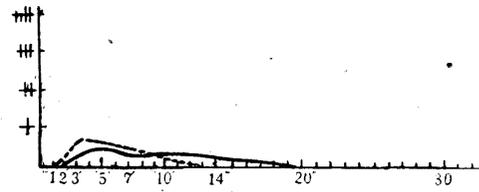
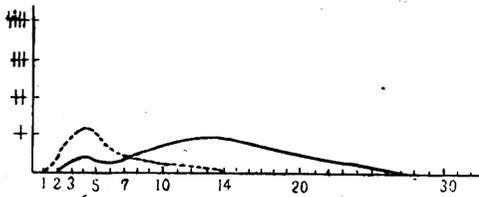
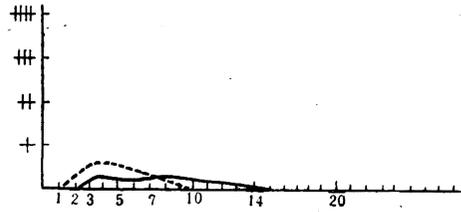
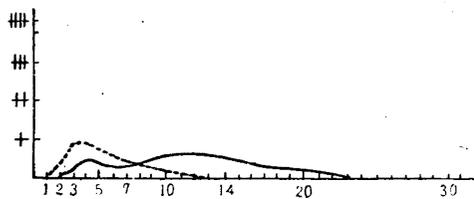
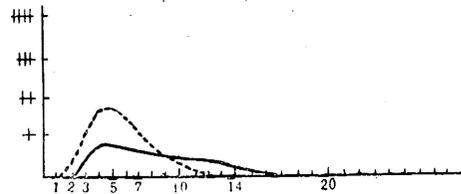
(6) 人型結核菌リポイド (1/50mg)



(7) 人型結核リポイド (1/5mg)



(8) 人型結核菌エーテル・アルコール脱脂菌

 $(1/100\text{mg})$ (13) チモシー菌 $(1/500\text{mg})$ (9) 人型結核菌完全脱脂菌 $(1/100\text{mg})$ (14) 鳥型結核生菌 $(1/500\text{mg})$ (10) 牛型結核生菌 $(1/500\text{mg})$ (15) 固形化(アルコール凝固)卵白アルブミン $(1/100\text{mg})$ (11) B.C.G. 生菌 $(1/500\text{mg})$ (16) セロチン酸 $(1/20\text{mg})$ 

第4章 総括及び考按

所謂肉芽腫細胞の母細胞たる単球は一部血流中に由来せる単球そのままの形であるが、多くは一旦滲出後局所に於いて分裂増殖爾余の所謂 micromonocyte に由来する。これは炎症巣に於ける単球中最も幼弱のもので別表の如く様々の機能的変化従つて形態学的変化を示し、その肉芽腫炎を機能的時期的に特徴づける。この炎症局所内単球分裂は滲出炎強度と厳密な関係にあり一定の最適閾値に於いて最もその分裂増殖が著明となり従つて単球型反応を示す。

この閾値は或る程度催炎物質の種類により異り蛋白質系物質では狭く脂質系物質では広い傾向にある。しかし脂質系物質と雖も使用量を多くすれば強められた滲出炎に影響されてその閾値は狭くなる。良い例は人型結核菌脂質及び完全脱脂菌体に見られ前者では単球反応が後者では白血球反応強く、前者の使用量をますと白血球反応増強と反比例して単球反応が減弱する。概していえば白血球反応と単球反応は一定程度以上互いに拮抗関係にあり、この二者の種々なる組合せにより肉芽腫炎の組織学的細胞学的表現が様々に変つて来る。

この単球反応は勿論滲出反応と増殖反応に分けて考察すべきで肉芽腫炎に於いて最も重要なものは後者である。

(1) 結核結節……人型結核菌を家兔皮下に初感染せしめる時は菌量が適当であつて余り強度の初期滲出炎を起さぬ時は(余の実験では $1/500 \sim 1/1000$ mg.)、局所で分裂増殖せる micromonocyte の一部は中性赤顆粒の粗大分散化を来さず、微細にして境界不明瞭なる中性赤顆粒群を確実に花冠部に局限したまま、胞体の膨大化、顆粒の増加を来し 2~3 日で既述の如き定型的眞性類上皮細胞となる。そしてその特徴ある中性赤顆粒及び花冠の性格は催炎後 36~48 時間にあらわれる中型単球にも見られ次の経過に於ける類上皮細胞の形成を予想せしめるに足るものがある。即ち眞性類上皮細胞は micromonocyte から常に花冠型で生長する。この類上皮細胞の特徴は新鮮な人体摘出結核腎に於いてもそのままあてはまる事から余はその独立性を確認した。この初期の眞性類上皮細胞は催炎刺激の動揺によつて容易に中性赤顆粒の粗大化、分散化を来し直接または粗大顆粒型類上皮細胞の形を経て monocytoid となるが之は結核菌の場合を含めて 7~14 日頃に見られるがこの時期には眞性類上皮細胞は減少し、再び多少の滲出炎が第 2 次反応として起り、易溶性、吸収性の物質ではこれと共に吸収に傾き肉芽腫炎も治癒期に入る。しかし人型結核菌ではこの時期に眞性類上皮細胞減少すると雖も結節は更に生長し略々 2 週頃から再び安定せる炎症状態の下に肉芽腫周辺に於いて新たに形成された眞性類上皮細胞は次第に増加し、中心部に白血球及び単球の変性崩壊巣を有する類上皮細胞結節となる。即ち類上皮細胞は結節の外周部に於いて生成添加するもので結節内部の単球から転化するものではない。また中心部変性壊死巣は初期滲出細胞(白血球、類単球)の壊死による膿瘍巣と、その外周部類上皮細胞層に於ける徐々なる neoprobiosis の層との二重構造を有する。かかる安定せる類上皮細胞結節は他の細菌乃至は固形性物質では容易に形成され難くこれは人型結核菌の菌体構造、抵

抗、増殖の状態を以て説明しなければならない。

類上皮細胞結節は $1/500$ mg. 初感染例では 30 日頃には中心部変性巣は乾酪化し外周部に於ける類上皮細胞添加形成従つて肉芽腫の生長は益々著明となる。この類上皮細胞もヘマトキシリン・エオジン染色法ではすべて他の大型単球と同様な性格を示すもので単に大型単球が出現するのみで結核結節成立機転を他の肉芽腫のそれと比較する事は甚だ危険である。即ち眞性類上皮細胞以外的大型花冠型単球乃至大型類単球の出現は極めて非特異的に行われるからである。その他類上皮細胞は $1/500$ mg. 人型結核菌初感染例では 50~60 日に至ると結節外周部の細胞の疎なる部に於いて中性赤顆粒の粗大鮮鋭化が起るが、これは治癒型類上皮細胞であつて花冠型に終始し、 $1/50$ mg. 初感染では 70~80 日、 $1/100$ mg. 再感染では 3~4 週、 $1/500$ mg. 再感染では 4~5 週に見られる。之は治癒機転の形態学的表現の一つと考えられる。以上は normergy 微量適用例であるが菌量を多くするか、強感作例に再感染せしめる時は初期に於ける強盛なる乃至は促進せられた滲出炎のため初期の類上皮細胞形成は強く阻碍され、大型単球は多くあらわれるが大部分は類単球である。従つて直接再感染では allergy 反応は大型単球反応を起すが眞性類上皮細胞形成の原因乃至は刺激とはならずむしろ悪い影響を与える。

結局再感染の全過程は初期には hyperergy—促進された白血球反応—単球の大型類単球化—眞性類上皮細胞形成阻碍、後期には hypoergy—治癒型類上皮細胞の早期出現その他の治癒反応の促進、加うるに中間期はむしろ非定型的結核結節—大型類単球多きも類上皮細胞の比較的貧少—中心部の強い膿瘍様変性、などによつて要約され炎症の状態は極めて不安定である。次に如何なる催炎刺激によつても初期滲出強き時、また出血を伴える場合は単球の膨大化と共に中性赤顆粒の粗大分散化と共に著明な貪食を行う。そして其後炎症状態が軽度に持続すれば単球は大型のまま顆粒は再び花冠部に集合し、可消化性異物は消化縮小し花冠部に集る。この状態にあるものを予は、偽性類上皮細胞と名づけ、これは眞性のそれとは形態学的にも生成過程乃至は条件からも全く異つたもので Sabin のいう I、II、III 型と分類せる類上皮細胞は予の偽性類上皮細胞の生成過程に於ける各型を示すに他ならず、その生成の非特異的な事は予の眞性類上皮細胞に於けるの比ではない。

次に牛型、B.C.G.、チモシー、鳥型各菌に於いては初期滲出炎比較的強く割合に一過性のため初期類上皮細胞形成は弱く結節の大部分は類単球で容易に類上皮細胞結節は形成せず 30 日以内に吸収されるものが多い。しか

も肉芽腫中心部の壊死塊は膿瘍に近い形を示す。かく人型菌が他の抗酸菌と著明な反応の相違を示すことはその豊富な脂質が重要な役割を演ずるものと考えられる。

(2)人型結核菌分割剤…人型加熱死菌では生菌に比し初、後期共真性類上皮細胞形成は可成り弱いが之は前述の通り強い滲出炎と類上皮細胞形成に有効な刺戟を与える菌量との関係のため、その重なり合う形成至適条件は $1/50 \sim 1/100$ mg 初接種である。また後期には菌増殖なきため生菌に比し類上皮細胞結節形成は遙かに弱いのは当然であるが、牛、鳥型、チモシー、B.C.G. より強いのはその分割まで帰納して追求する必要がある事を示すものである。先ず Anderson 法による完全脱脂菌体では初期白血球反応強く大型単球と雖も殆ど類単球で $1/100$ mg 位でも類上皮細胞形成は極度に阻害される。また後期に於いても結節の主体は白血球を除けば類単球と偽性類上皮細胞であつて、他の脱脂菌と同様脱脂処理が白血球反応を強く、単球反応を弱からしめる事を示すに他ならない。そしてエーテル脱脂菌は正にこの完全脱脂菌と死菌との中間反応を示す。次に脂質分割では、初期に於ける類上皮細胞形成は死菌を凌駕するが後期に於いてははるかに弱く2~3週で容易に吸収治癒する。勿論使用量を増せば白血球反応を強く示す様になるが脂脱菌では量と関係なく白血球反応を示し両者の間に本質的な刺戟及び反応の相違が認められる。即ち人型結核菌に於ける真性類上皮細胞形成の度合は最適な条件に於いて生菌、死菌、脂質、エーテル脱脂菌の順となる。

(3)アルコール凝固固形化卵白アルブミン……本実験例でも好適な場合($1/100 \sim 1/50$ mg 初注射)は、初期に軽度一過性に真性類上皮細胞を形成し人型完全脱脂結核菌より有力である。しかしその消化乃至は吸収と共に(7~10日)、真性類上皮細胞は類単球化し肉芽腫は吸収される。再注射例では菌結核と同様な関係が生ずる。

(4)高級脂肪酸……殊にセロチン酸では強い、単球反応、初期の強い真性類上皮細胞反応を示しその反応全過程は人型結核菌脂質に近い反応である。勿論量をますと白血球反応型を混じえて来る事は結核脂肪と同様である。

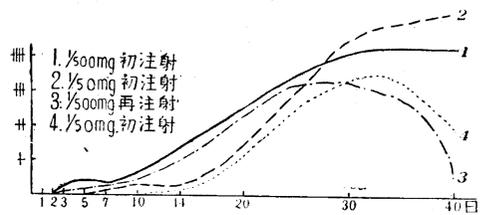
(5)人型生菌家兎静脈内及び気道内、初及び再感染によつては皮下の場合と違い、類上皮細胞形成は遅延且つ極めて貧弱でこれは主にその解剖学的構造が強い滲出炎を起し易いため、初期に著明な大型類単球反応を示す事によつてもうなづかれる。なお別の実験であるが家兎皮下伸展組織培養により、単球は旺盛な分裂をなし、新生せるものは micromonocyte に一致する事が確認された。

第5章 結 論

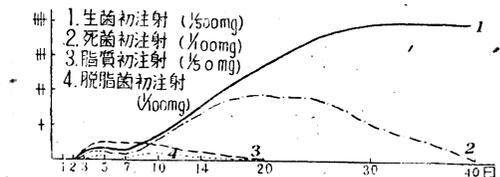
(1)以上の如く実験材料及び人体材料から類上皮細胞を大型花冠型単球としその中特有な中性赤顆粒及び花冠を示すものを真性類上皮細胞と定義した。これは定型的で結核結節の主要細胞構成成分で人体材料もこれに一致する。そして大型単球を全部類上皮細胞とし結核結節の成立を論ずる事はその方法論自体に誤謬を有する。(2)真性類上皮細胞生成は物質により差異あり人型結核菌では生菌、死菌、脂質、エーテル脱脂菌、完全脱脂菌の順となる。高級脂肪酸では良く形成されるが蛋白によつても軽度ながら生ずるから高級脂肪酸のみに特異的であるとはいえず、また同様の意味で結核脂肪分割にのみ特異的であるとはいえない。

(3)強い滲出炎殊に白血球型反応、昂進せられた滲出炎は真性類上皮細胞形成を阻碍する事多く、allergy 炎により大型単球がよく生ずるが概ね類単球である。肺に於ける場合も解剖学的構造から同様のことが認められる。(4)かくて滲出炎強度との厳密な関係の下に物質及び個体の状態により一定の形成閾があり、最も良くその条件を満足し旺盛な単球及び真性類上皮反応を示すのは人型結核菌微量初感染である。

第1表 人型結核菌による真性類上皮細胞形成



人型結核菌分割による真性類上皮細胞形成



各種抗酸菌による真性類上皮細胞形成

