

には、臓器別又は保存期間の長短による差は判然たるものがない。

(8) 上記の気道系に於ける凝集阻止物質の存在よりして喀痰中の阻止物質は気道の粘液腺に多大の関係を有するものと思われる。

(9) 肺臓の浸出液では全例阻止物質を証明し得なかつた。尚O型の臓器では凡て阻止物質を証明し得なかつた。

全編 総括考案

以上第一、二、三篇を通じて観るに、肺結核患者喀痰中に型物質が排出されることは明かである。又気管、気管枝にも型物質として凝集阻止物質が恒常的に証明される。従つて喀痰中の凝集阻止物質は気管、気管枝の粘液腺に大部分由来し、喀痰中の凝集素は血清に由来するものと考えられる。斯る由来を顧へり見るならば、肺結核患者の喀痰について、凝集阻止物質及凝集素の多少は、気管気管枝粘膜の分泌の大小及び肺病巣の出血又は浸出機転と相関することが考えられる。然し乍ら個人の差違が顕著であるために、逆に肺結核患者の喀痰中の両型物質の大小により、気道系及び肺実質内の病変の程度、浸出性なりや否やの判断を下すことは困難である。従つて肺結核病変の病理又は解剖学的性状の判断に直ちに利用することは出来ない。

本稿を終はるに当つて終始御懇篤な御指導と御鞭達を賜つた恩師美甘教授に深甚の謝意を表する次第である。

尙材料に就き種々御便宜を下さつた監察医務院の諸先生に深謝するものである。

参 考 文 献

1. F. Schiff u. H. Sasaki: Zeitschr. f. Immun. Vol. 77. S. 101-129(1932)
2. 野村捷一：犯罪学雑誌、8巻、6号、22頁(昭和9年)
3. 田代敦一：犯罪学雑誌、11巻、3号、45頁(昭和12年)
4. Friedenreich u. Hartmann G: Zeitschr. f. Immun. Vol. 92, s, 141 (1933)
5. 秋光闌二：東京医学会雑誌、53巻、1号、1頁(昭和19年)
6. 柳下晃：金沢医大結核研究所年報、第四年、1-6頁(昭和21年)
7. 川西兼敏：北海道医学雑誌、第十四年、第二号 237頁(昭和11年)
8. Ludwig Aschoff :path. Anat. spez. Teil. 275, 285, IIIte Aufl. (1913)

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3報) 巨態細胞組織発生論、肉芽腫炎の治癒

北海道大学医学部第一病理教室北方結核研究所病理部

(主任、武田勝男、新保幸太郎)

塚 田 英 之

第1章 はしがき

予は第1報に於て肉芽腫炎に於て最も重要な役割を演ずる細胞は単球系細胞—肉芽腫細胞—なる事を指摘し、第2報に於てはその中最も問題となつている類上皮細胞の組織発生について新しい見解を述べた。本報に於ては巨態細胞の組織発生並びにそれに附随して肉芽腫炎の治癒の形式について述べる。巨態細胞殊にラ氏型の成因については色々な見解が行われ核分裂によるもの、

胞体融合によるもの、又 Allergy 因子がその原因となるもの、菌体成分を考えるものなどある。予に予の肉芽腫細胞に関する一連の実験から新しい見解に到達した。

第2章 実験方法

第1報に述べたと同様の実験材料及び方法によつたが之による時は巨細胞内部に於ける機能的変化、形態学的変化のみならず細胞を立体的な場内に観察する便があ

る。

第3章 実験成績

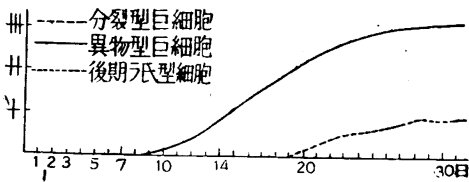
実験成績を述べる前に巨態細胞の分類及び定義を述べる必要がある。予はその生成過程及び中性赤顆粒の狀態から以下の如く定義分類した。

(1) ラングハンス型巨態細胞……ラ氏型巨態細胞は核が胞体の周辺部に存在する型のものであるが之に初期型と後期型がある。初期型は核数 4~8。真性類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局限して有する。後期型は胞体大で核数も遙かに多く中性赤顆粒の性状は微細なものから粗大なものまであり、花冠の輪廓は多少の凹凸を示す事が多い。

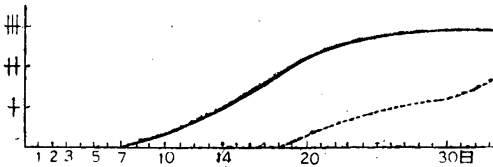
(2) 異物型巨細胞……核は雑然と胞体内に散在し中性赤顆粒の性状を様々で貪食異物、貪食顆粒を有する事多く花冠の輪廓は極めて不規則でしばしば一胞体内に連絡なき数個の花冠を有す。勿論貪食異物多量に過ぎる時は中性赤顆粒を示さない。

第1報にならつて実験成績の主なるものを述べると、

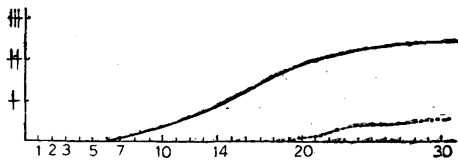
(1) 獣炭末



(2) 硅酸



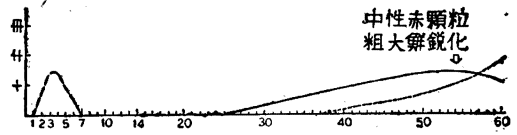
(3) 石松子



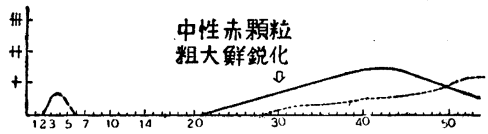
第4章 総括並びに考按

巨態細胞は何れの型たるを問わず、総て単球及びその機能の変化せる相としての類上皮細胞、その他の単球

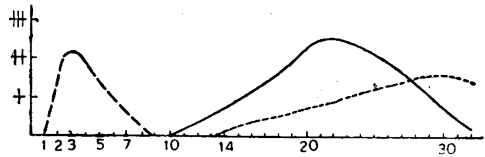
(4) 人型結核生菌初注射 (1/500mg)



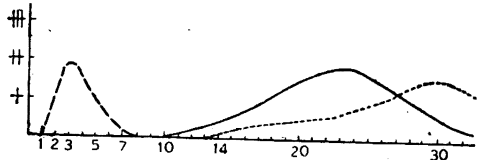
(5) 人型結核菌再注射 (1/500mg)



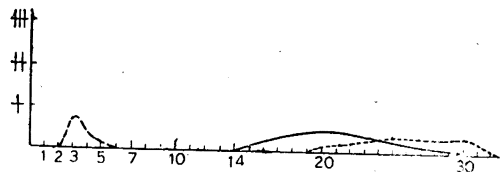
(6) 人型結核脂肪



(7) セロチン酸



(8) アルコール凝固卵白アルブミン



系細胞より形成されるものであつて、その生成機転が如何なるものであるにせよ総て一元的に考える事が出来る。

之は敢て皮下結合織部に於て実験的に形成せられたもののみならず他の臓器組織に於ても又人体の結核結節に於てもそのまゝ当てはまるのである。予はこの巨態細胞を実験的根拠から分裂型巨細胞(初期ラングハンス型)、融合型巨細胞(異物型及び後期ラングハンス型)に分類して考察する。

(1) 分裂型巨細胞(初期ラ氏型)

既報の如く催炎刺激によつて血流中より滲出せる単球

は、刺戟の種類及び強度に応じて、分裂増殖を行うのであるが催炎物質により差はあるが一般に 12~24 時間で始まり 24~72 時間に於て最も著明となる。この際著明な白血球反応を起す場合は単球は分裂増殖よりも類単球化傾向を著明に示し、かゝる型の巨細胞は出現しないが、刺戟が適度で滲出単球の分裂増殖が著明に行われる場合には(単球反応型)、単球の核分裂が強く行われてしかも胞体の分裂がそれに伴わない場合がしばしばある。之が即ち予の分類した分裂型巨細胞(初期ラングハンス型)でこの型のもは斯く単球分裂の旺盛な時期即ち 2-3-5 日に於て出現する。

従つて本型の巨細胞は肉芽腫炎に於てのみならず、滲出炎に於ても時に出現する。肉芽腫炎の場合は反応の強盛なる肉芽腫中心部近くを避けてむしろ周辺部に生ずる事はこの型の巨細胞の生成が滲出炎の種類、強さ、持続性に厳密に係る事を示すに他ならず、その成因は旺盛なる単球反応を惹起する刺戟及び炎症の状態に従うもので、使用せる物質そのものには非特異的、炎症状態に特異的である。

予の実験例に於ては人型結核菌脂質、高級脂肪酸に於てやゝ著明に認められたが、他の物質例えばアルコール凝固卵白アルブミン使用例に於ても多少とも出現し高級脂肪酸に於ても使用量多い時は出現しにくい事も裏書きされる。次に旺盛なる単球分裂反応とは云え、又単球の胞体分裂が核分裂に多少おくれるとしても相伴うものであるから次の経過に於ては容易に胞体の分裂が行われて、その核数に一致する数の単球を生ずる。即ちこの巨細胞の出現は一過性であるが之はその組織発生の条件から云つて蓋し当然の事と云わねばならない。又本型の巨細胞の出現が不規則である事もうなづかれる。その他急性 allergy 反応状態に於ても先ず形成されないのはその昂進された滲出炎によるものである。

●本巨細胞は細胞学的には余り巨大とならず、核は胞体の辺縁部にあつてラ氏型をとり核数は 6~8 核以下である。胞体の中央部には規則正しい輪廓を有する中性赤花冠 1 個あり、それを構成する中性赤顆粒は微細にして境界不明瞭で真性類上皮細胞乃至は micromonocyte のそれに一致するもので之は micromonocyte の核分裂によつて出来る。この型の巨細胞は肉芽腫炎の中期以後に於て見られる後期ラ氏型巨細胞とは形態学のみならずその組織発生の条件乃至は生物学的意義に於ても本質的に異なるものである。即ち形態学的にはその中性赤顆粒及び花冠、核数、胞体の大きさ形状等の相違を認め、又生物学的にもこのものが単球の high potent の時期に出現するに反し後者は、それが low potent の状態にある時

に形成される。

(2) 融合型巨細胞——異物型巨細胞形成

肉芽腫炎の中~後期に於ける如く、軽度の炎症状態が長く緩慢に持続する場合、単球殊に low potent の状態にある類上皮細胞、偽性類上皮細胞、老化単球乃至は類単球で接触せる状態にあるものでは一部融合を開始し、又異物にして非吸収性乃至は非消化性のもでは、それを取り囲んで集簇せる単球のあるものは時日の経過と共に次第に融合し共に異物型巨細胞を形成する。結核結節に於けるラ氏型巨細胞もその生成の始めは異物型巨細胞として出発するがこの際完全なる類上皮細胞結節の内部に於ては如何に類上皮細胞が隣接して分在すると雖も融合は起り難く寧ろ細胞の疎なる外周部に於て起り易い。之は炎症性刺戟の量及び状態により規定されるものである。しかし他の純異物の場合は斯かる関係は認められず此の場合は肉芽腫内部の炎症状態が外周部のそれと余り変らない事を示している。

そして此の場合は巨細胞群又は一個の巨細胞が肉芽腫となり細胞に直接しての治癒期に於ける結合織増生等肉芽腫単位としての性格を示すに至る。例えば炭末、硅酸末では巨細胞群が、石松子、絹糸など大きな異物では一個の巨細胞が肉芽腫そのものとなる。

融合型巨細胞の中性赤顆粒はその母細胞のその性格を有し、始めは個々の単球の花冠存在部位に一致して夫々独立して存在するが、その一部乃至は大部分はその後移動集合して輪廓の不規則な凹凸ある巨大な中性赤花冠を形成する様になる。この傾向は一般に生成後時日を経過せる古い巨細胞に於て著明で、予は此の過程を中性赤花冠の改変と名付ける。この傾向の進展のためには持続する軽度の刺戟乃至は炎症状態を必要とし、刺戟の量少きに過ぎる時は花冠改変も不充分で長く異物型巨細胞のまゝで止り、又難~非消化性乃至は吸収性の物質例えば炭末を多量に貪食せるものに於ては、花冠部乃至は胞体は多量の貪食物によつて占められ花冠改変は阻碍されて異物型の状態に止る。その他大なる異物を取り囲んで形成されたものに於ても同様である。一旦形成された融合型巨細胞(異物型及びその花冠改変により形成される後期ラングハンス型)に於ては更に新たに単球、類上皮細胞、偽性類上皮細胞の添加、融合更に花冠改変が行われて巨細胞は成長する。この場合巨細胞形成に参加する単球系細胞はそれが形成の始めに参与するにせよ又生長の途中で添加されるにせよ何れも low potent の状態にあるものであつて、融合型巨細胞形成は肉芽腫炎の治癒傾向の一つの形態学的表現である。勿論巨細胞同志も互いに融合して大となるが治癒傾向の進展と共に増生せる

結合織により更に分割を受ける場合がある。かく融合型巨細胞形成を治癒機転の一つと考える事により之が肉芽腫炎の中心近くを避けて生じ易い事もうなづかれる。以上の如く本型巨細胞の成因は結局は使用せる異物の吸収性、被消化性、その時の炎症状態と密接な関係にあり、難消化性乃至は吸収性である程著明に形成され、又炎症の状態からすれば弱い刺激乃至は催炎状態が継続して存在する事が必要であり、その表現は肉芽腫炎の治癒傾向の一つの表現を意味する事になる。勿論適用せる物質の種類そのものには非特異的であるし、個体の反応の側から云つても、その形成閾は分裂型巨細胞のそれよりはるかに広い。

(3) 後期ラングハンス型巨細胞

——中性赤花冠の改変——

一度融合によつて形成された異物型巨細胞の胞体内部に於ては、炎症性刺激が長く持続し且つ花冠部に非吸収性乃至は消化性の貧喰異物を多量に有しない場合、しかも巨細胞の変性が軽度な場合は時日の経過と共に中性赤花冠の改変が行われる。巨細胞に対する単球の添加融合を巨細胞の生長とすればこの花冠改変は巨細胞の成熟を意味するものである。

単球は元来中性赤顆粒を花冠の状態を有しており(超生体染色時に花冠として認められる。即ち之では中性赤顆粒の運動の強さ及び範囲が狭く超生体染色時容易に顆粒は花冠存在部位に局限する)、炎症性刺激を強く受けると分散するが(類単球で顆粒運動激しく範囲も広いので顆粒は超生体染色時花冠部位に局限しえない)、炎症状態の消褪と共に再び花冠型を取る様になる。之は単球の花冠形成傾向とも云う可きものであるが、後期ラ氏型巨細胞形成のため行われる融合型巨細胞胞体内部に於ける中性赤花冠の改変は正にこの花冠形成傾向によつて行われる。この意味からその組織発生の条件は類単球から花冠形成傾向によつて偽性類上皮細胞が形成される場合のそれに一致するもので同じくラ氏型をとるとは云え分裂型のものとは本質的に異なるものである。そしてこの花冠形成傾向を規定するものは軽度で持続する炎症性刺激であつて可成り非特異的なものであり、その組織発生には結核菌の菌体成分や個体の Allergy 状態は考える必要がないのである。実験的にも純異物によつて只その適用量の調節によつて炎症状態及び貧喰状態を巧みに調節すれば可成りの程度までラングハンス型巨細胞を形成せしめる事が出来る。次にこの後期ラングハンス型巨細胞の生成過程を述べれば融合の始めに於ては個々の単球乃至は類上皮細胞の花冠部に一致して存在する中性赤顆粒群は(異物型巨細胞)、次第に巨細胞の胞体の中心部に移動

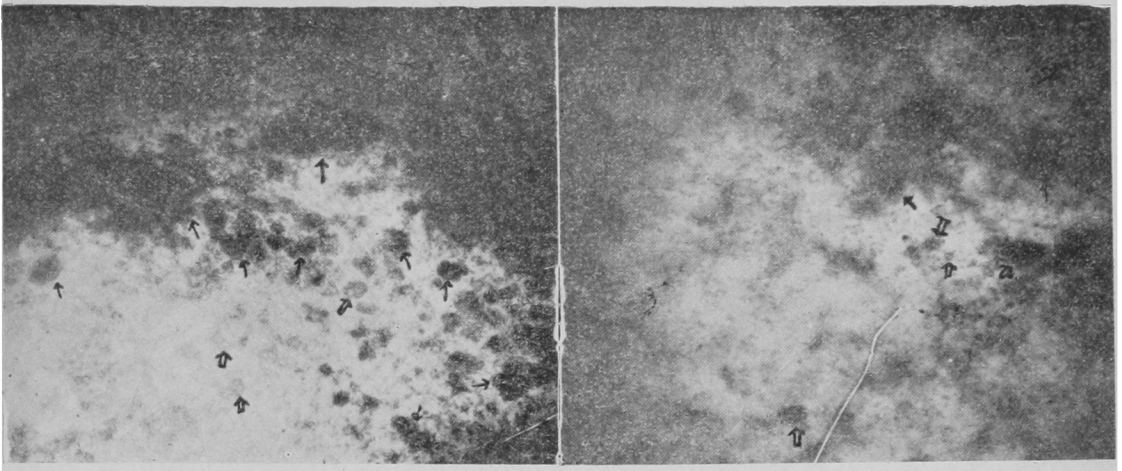
し始め(中性赤花冠の改変——花冠形成傾向)、遂には輪廓の不規則な、更に完成せるものでは輪廓の規則正しい巨大な中性赤花冠を胞体中央部に、多数の核を胞体辺縁部に有するラングハンス型の巨細胞となる。その中性赤顆粒群の性状はその母細胞のそれに一致し、その変化に平行して変化する。例えば人型結核菌 $1/600$ mg 初感染例に於て真性類上皮細胞の中性赤顆粒が粗大鮮鋭する50~60日に於ては巨細胞のそれと同様な変化を示す。此の後期ラ氏型巨細胞も融合型巨細胞の性質として肉芽腫周辺部で細胞の疎なる部位に於てのみ形成され、その生長が添加融合、中性赤花冠の改変によつて行われるのであつて核分裂によるものではないと云う事はその生物学的性質、組織発生の条件から蓋し当然の事である。又巨細胞は肉芽腫炎に於て長く残存するから治癒期にあるものではその肉芽腫を構成する主なものが結合織と巨細胞である事がある。

次に巨細胞が肉芽腫炎の治癒傾向の形態学的表現の一つであると述べたが、その他にこの治癒傾向を示すものは結合織増生、単球系細胞の多形化、淋巴球集簇などがある。

この中結合織増生は何れの場合にも認められ最も一般的な治癒反応である。勿論長期間持続する肉芽腫炎に於て増生強く肉芽腫は厚い結合織膜により被覆せられ或る場合にはその中に血管の新生侵入をみとめる。又獣炭末例では結合織は肉芽腫内部へも侵入した爲に肉芽腫(此の場合肉芽腫細胞は巨細胞群である。)はいくつかの群に分割されるに至る。一個の巨細胞が肉芽腫単位である時は結合織はその巨細胞に密接して生ずる。次の治癒形式は巨細胞形成であるが之については上述の通りである。

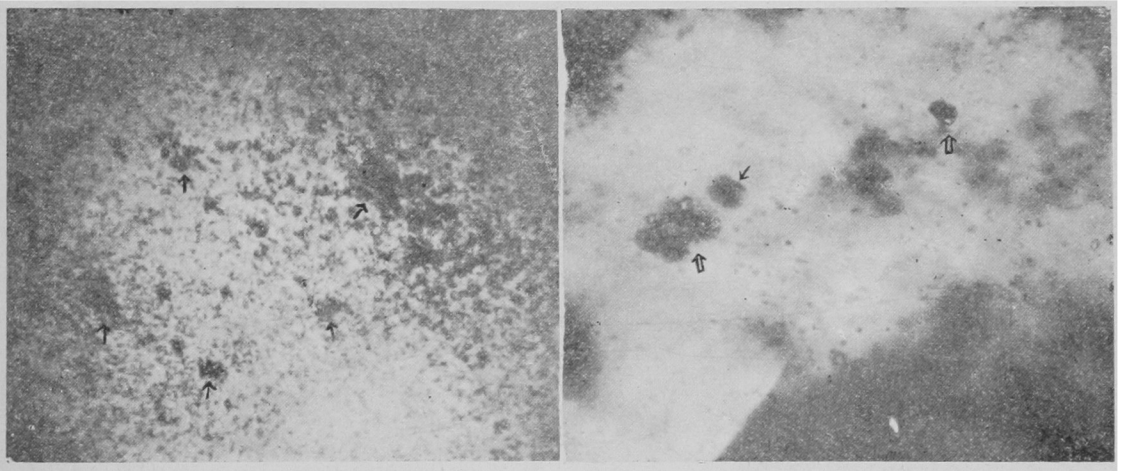
第三に淋巴球増生は確かに治癒反応の一つと考えられるが長く持続する軽度の炎症刺激状態を必要とし結核結節では強い反応を示すが獣炭末結節等の異物結節では余り集簇しない。第四に中心部の変性壊死を起さない小型の肉芽腫ではその構成単球系細胞は14~20日に至れば多形化を示す。その形は種々であるが、大体結合織細胞様の形態を示し花冠型、類単球型の二様がある。多形化せる肉芽腫細胞群の間には結合織の増生侵入が見られ細胞群はそのため分散するに至る。単球が結合織細胞乃至は組織球の形態を示してもその中性赤顆粒は単球の性格を有し結合織細胞乃至は組織球へ移行する事もなく又その中間型を示す事もない。単球はあくまで単球としての独立した系統に属する細胞である。かゝる肉芽腫はかくて肉芽腫の形態を失ひ吸収治癒する。第五に治癒型上類上皮細胞の出現であるが之については第2報に於て詳述した。之に反して組織球は治癒反応の形態学的表現とは云

融合型巨態細胞の形成



珪酸 $1/20\text{mg}$ 20 日目、大部分は異物型なるも
ラ氏型を混在する
↑ 異物型 Ⓜ ラ氏型

珪酸 $1/20\text{mg}$ 40 日目、ラ氏型、異物型混在、
リンパ球滲潤をみとむ



人型結核生菌 $1/500\text{mg}$ 再注射、大部分は異物
型、リンパ球滲潤をみとむ。

珪酸 $1/20\text{mg}$ 60 日目、大部分ラ氏型で相互に
融合成長している。リンパ球滲潤は減少している。

註、標本はすべて家兎皮下結合織伸展標本、鉄、ヘマトキシリン染色

へず、只強盛なる炎症の吸収後に花壇の如く増生するのが見られる。

第5章 結 論

(1) 巨細胞は類上皮細胞と同様単球に由来する一元的細胞で之に分裂型巨細胞と融合型巨細胞が分類される。

(2) 分裂型巨細胞は炎症初期に旺盛なる単球分裂増殖反応がある時それに伴つて出現する。即ち micromonocyte の核分裂のみ行われて胞体分裂の之に伴わぬ時に形成され、核は 6~8 核を出でず胞体周縁部にあつてラングハンス型を取り中性赤顆粒及び花冠の性状は眞性類上皮細胞乃至は micromonocyte のそれに一致する。

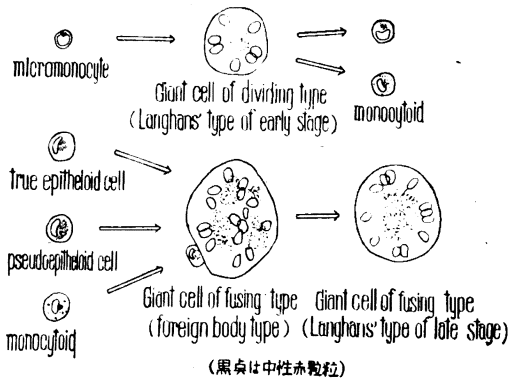
このものの出現は一過性で次の時期には胞体の分裂も行われその核数に一致する数の単球を生ずる。その発生の条件は眞性類上皮細胞同様旺盛な単球反応を惹起する刺激の種類及び量によつて規定される。(初期ラ氏型)

(3) 融合型巨細胞は肉芽腫炎中〜後期に出現し肉芽腫炎の治癒反応の形態学的表現の一つである。生成の始めは異物型をとり後次第に胞体内部に於て中性赤花冠の改変が行われてラングハンス型(後期ラ氏型)巨細胞となる。

融合型巨細胞の形成は可成り非特異的に行われその後期ラ氏型巨細胞への移行は偽性類上皮細胞が類単球から形成されるのと同様な条件行われ特殊菌体成分乃至は、Allergy の概念をかりる必要がない。融合型巨細胞が細胞の添加融合で大きくなるのをその生長とすれば、花冠改変はその成熟である。かゝる巨細胞の生長が細胞添加融合によつて行われ、核分裂によるものではない事はその生成の条件から見ても当然であり、分裂型巨細胞が單

球が high potent の時に生じ融合型がその low potent の時に生ずる事もこの両者間の形態学的のみならず、生物学的意義をも異にする事を裏書きするものである。

(4) 融合型巨細胞形成は肉芽腫炎の治癒反応の形態学的表現の一つであるが、その他治癒反応として結合織増生、肉芽腫細胞の多形分岐化、分散化、治癒型類上皮細胞の出現、淋球集簇などがあつて之等が色々な組み合わせで出現するが、最後には結合織増生のみが残つて肉芽腫は完全に治癒する。



(全篇の稿を終るに当つて御指導を載いた武田、新保両教授、御援助を仰いだ細菌教室山田助教に感謝の意を表する。)

ツベルクリンカ價の臨床的檢定法

神奈川県労働衛生協会
富 士 山

余は最近神奈川県衛生研究所から北研製ツベルクリン液と国立予防衛生研究所製標準ツベルクリン液の比較檢定を依頼された。

檢定方法 被接種者は某高等学校生徒で、各試験料毎に平均 41 人位、陽性者 20 人以上あることを目標とした。

接種は左側前膊屈側の上下に適當な距離を置いて、上方には北研ツを、下方には標準ツを夫々 0.1cc 宛正確に

皮内注射し、48時間後に発赤、硬結等を調査した。近時ツベルクリン又は BCG の頻回接種をうけた側は他側に比しツベルクリンアレルギーに差があると云われるが、我々のやつたように一側の上下に被検ツと標準ツを並べて接種することはアレルギーの左右側における差異を考慮しないでもよいので便利と信ずる。

判定は厚生省側の通り発赤 0~4mm を陰性、5~9mm を疑陽性、10mm以上を陽性とし、分子には硬結を、