

リンパ節における結核結節の組織発生に 関する実験的研究

第1報 リンパ行性感染リンパ節結核の 組織学的並びに細胞学的観察

弘前大学病理学教室（指導 佐藤光永）

国立青森療養所（所長 渡辺鉦二）

永 井 一 徳

（昭和 29 年 4 月 15 日受付）

（本研究の要旨は第29回日本結核病学会総会において発表した）

緒 言

リンパ節における結核性病変は頸部リンパ腺結核や肺門リンパ腺腫脹として臨牀上屢々遭遇するのみならず、病理解剖学的にも肺、腸等の各臓器の結核性病変とその所属リンパ節の病変とは密接な関係があることは既に先人の指摘しているところである¹⁾²⁾³⁾⁴⁾。最近 Schwarz⁵⁾は気管支リンパ節の気管支内穿孔が成人肺結核においてもその進展上大きな意味を持つていと主張し、Bingold⁶⁾はリンパ節の結核病巣には化学療法も無効であり、該病巣は結核の新たな進展の源となる危険をもつていてと考えている。又Kaufmann⁷⁾は骨関節等の外科的結核症においても附近のリンパ節の関係を重視している。さてリンパ節結核の組織発生については既に Joest u. Emschoff⁸⁾の詳細な報告があるが、上述の如く結核の進展に対するリンパ節の役割が今日更に新しい見地から見直されつつあるので、私はリンパ節における結核性病変について動物実験による検討を試み、今回はまず

リンパ行性に感染せしめたリンパ節結核の組織発生に就いて観察した。

実 験 方 法

体重 2.0—2.5 kg の家兎の臍皮下に牛型結核菌 牛10株を 5 mg 接種し、膝窩リンパ節を 1, 3, 5, 8, 10, 12, 24 時間及び 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 12, 15, 21, 25, 35 日目に摘出してアルコール及び昇汞ホルマリンで固定し、染色は H.-E. 染色, Van-Gieson 染色, Unna-Pappenheim 染色, 格子線維染色 Bielschowsky 法, 隈部氏結核菌染色を行つて組織学的に検し、又塗抹標本を作製して May-Giemsa 染色, Unna-Pappenheim 染色, 佐藤・関谷氏ベルオキシダーゼ反応を行い、更に必要に応じて超生体染色も行い細胞学的に観察した。

実 験 成 績

多数例についてリンパ節における変化を経時的に観察したのであるがその成績を総合的に示すと第1表の如くなる。以下之につき説明を加える。

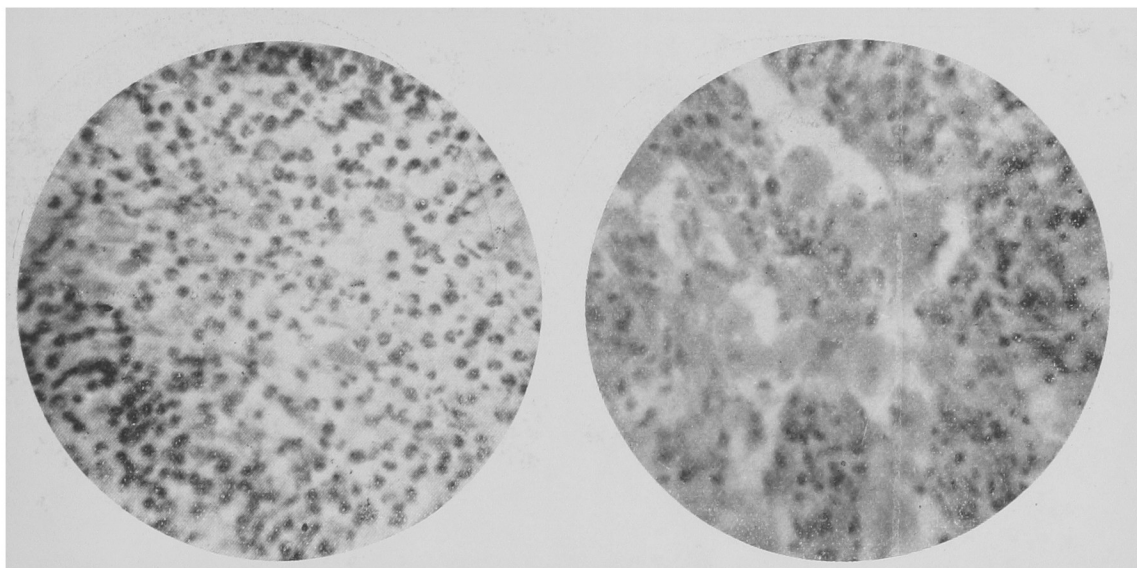
第1表 組 織 学 的 所 見

		時間										日														
		1	3	5	8	10	12	24	2	3	4	5	6	7	8	12	15	21	25	35						
リンパ洞	多核白血球	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+						
	単核白血球	+	+	+	±	+	+	±	±	+	+	±	±	+	+	+	+	+	+	+						
	網内系細胞	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+						
	結核結節	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	+	+	+	+	+						
リンパ実質	多核白血球	—	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅						
	細網細胞	+	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅						
	結核結節	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	+	+	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅						
	乾酪変性	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	+	+	+						

1) 多核白血球：接種1時間後には既に洞内に高度の多核白血球浸潤を見るが(第1図)、特に辺縁洞に強

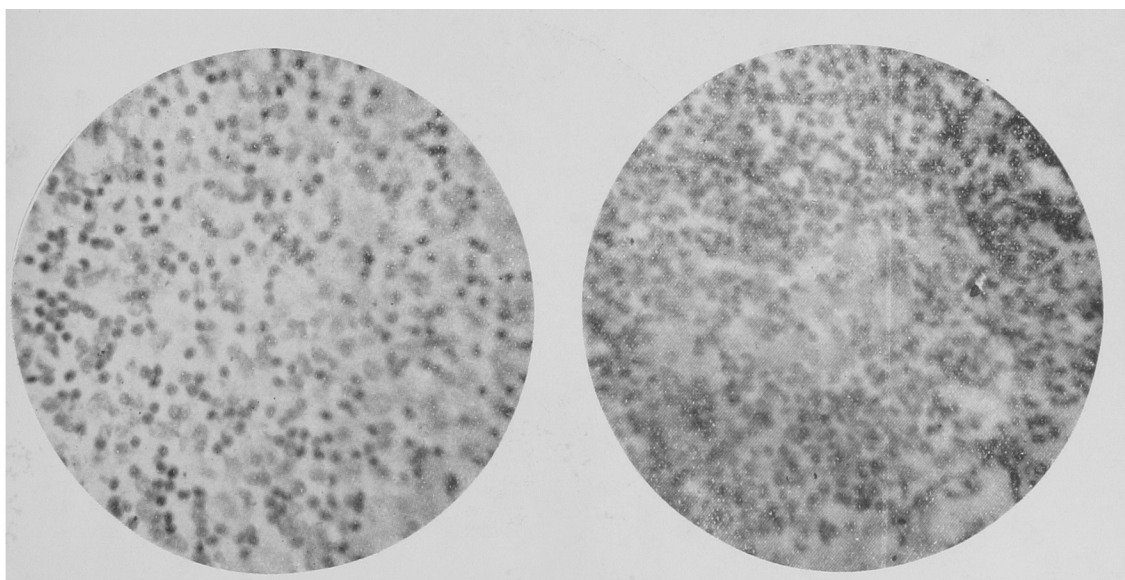
い。この際リンパ輸入管にも多数の多核白血球が見られる。従つてこの細胞はリンパ節内血管から直接滲出して

附	図
---	---



第1図 ×600, H.-E. 染色
接種後5時間, リンパ洞内に
多数の多核白血球が見られる

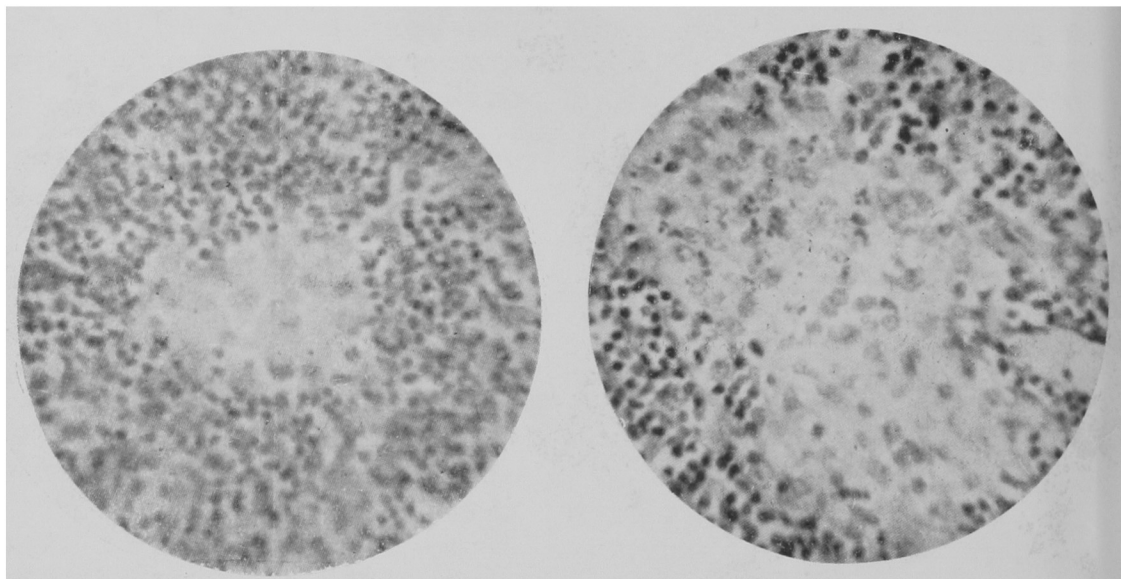
第2図 ×600, H.-E. 染色
第2日, 洞内皮は盛に食食を
営み, 円形に腫大している



第3図 ×600, H.-E. 染色
第3日, 皮質内細網細胞は増
加, 腫大している

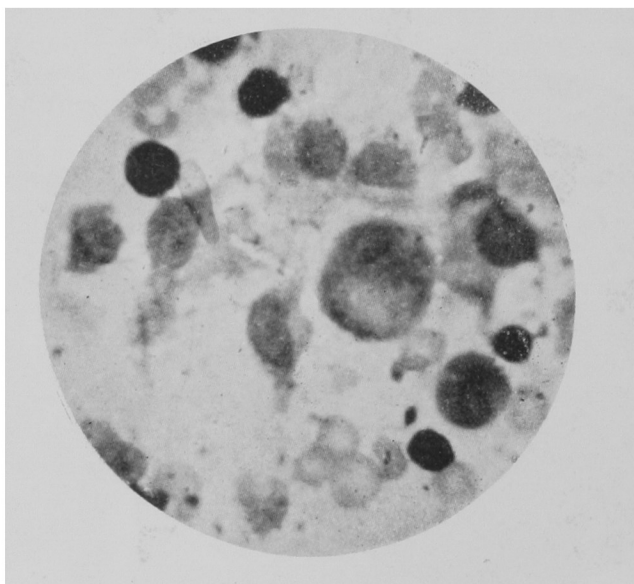
第4図 ×600, H.-E. 染色
第4日, 皮質内細網細胞が腫
大, 円形となり, 集団化して
いる

附	図
---	---



第5図 ×600, H.-E. 染色
第5日, 類上皮細胞結節, 類
上皮細胞のみからなる

第6図 ×600, H.-E. 染色
第7日, 結節は増大し, 内部
に多数白血球の浸潤がある



第7図 ×1350, May-Giemsa 染色
第15日, リンパ節塗抹標本, 数個の細網細胞が見られ
るが, 中央に近く1個の類上皮細胞があり, その左上
方に細網細胞の変化型が見える

きたものの他に、リンパ管を介して接種局所から運ばれて来たものも多いと考えられる。本細胞は 10 時間目頃から核破壊等の退行変性を示し、肥大したリンパ洞内皮細胞に貪食されているものも多い。洞内多核白血球浸潤の程度は動物によつて若干の個体差はあるが、12乃至24時間迄は極めて強く、2—3 日目頃から減少の傾向を示し、第 4 日以後においては減少が目立つて来る。一方リンパ実質内においても初期から多核白血球が見られるが全般に少なく、血管に沿つて少数散在するに過ぎない。6—7 日以後皮質内に結核結節が見られるところになると結節内又はその周囲に出現するようになる。

2) リンパ洞内皮：1 週間後から肥大を認めるが、殊に 8—24 時間頃は著明に肥大腫脹して変性多核白血球及び赤血球を高度に貪食し、リンパ洞内に恰も碁石を並べた如く密に配列する(第 2 図)。この際結核菌染色を施してみると、肥大内皮細胞内には多数の抗酸性顆粒状の菌を認める。

3) 皮質内細網細胞：比較的早期から皮質内に細網細胞が増加して来るが、最初は集団をなさずに実質内全般に増加し、個々の細網細胞は胞体に突起を有している(第 3 図)が次第に肥大腫脹して円形を示すようになり、この円形化した細胞は集団化する傾向がある(第 4 図)。類上皮細胞性結核結節は 5 日目から認められるのであるが、これと上記集団化した細網細胞との間には区別困難のものもある。なお皮質内には二次結節を除いては殆んど核分裂像を認めない。

4) 類上皮細胞結節及び乾酪変性：実質内で増加肥大した細網細胞は 3—4 日目から集団化して類上皮細胞結節に似た像を示すが、第 5 日目には従来類上皮細胞結節として記載されているものと一致する結節が見られる(第 5 図)。すなわち粟粒大以下、限局性の数個乃至 10 数個の類上皮細胞からなる円形結節が認められるが、いずれも類上皮細胞のみよりなり多核白血球等の他種細胞を混じない。又その周囲にもリンパ球分布が特に濃密ではなく、多核白血球浸潤も認められない。位置は皮質の周

辺部殊に髄質洞に近い部分に多い。次でこれ等結節が拡大して類円形乃至紡錘形を呈するようになると結節内に多核白血球の浸潤が見られるようになる(第 6 図)。結節内に桿状の結核菌が証明されるのは第 6 日以後である。乾酪変性は第 15 日目頃から認められるが、乾酪変性を示す部及びその周囲には必ず多核白血球の浸潤が見られる。この頃になると類上皮細胞は紡錘形を呈するものが多い。リンパ洞内の結核結節は実質内より遅れて 12 日目頃から形成されているのを見たが、第 3 週以後は洞系各所に結核性病変が認められる。然しながらリンパ節内における結核性変化は一般に洞系よりも実質内における方が強いといひ得る。

5) 二次小節に就いて：3 日目まではいわゆる活動相を呈して核分裂が多く認められ、又核破壊物も多いが、周囲の暗殻は不明瞭である。5—6 日目にはいわゆる細網型を呈するが、二次小節に結核結節が初発することではなく、又皮質内に高度の結核性病変が認められる頃にもなお残存しているものもある。

次に細胞学的所見として、リンパ節塗抹標本に見られた各細胞の増減については第 2 表に示す如くであるが、以下その個々について述べる。

1) 多核白血球：本細胞は早期から増加しているが、変性に陥ることも早く、既に 3 時間後より核破壊の像が見られ、12 時間後よりは腫大した網内系細胞に貪食されているものが多く見られるようになる。又一方核が膨大して単核状となり、原形質も好塩基性を帯びて来るものも認められる。かかる変性白血球は超生体染色においては核側に中性赤顆粒が集合し、単球との鑑別が困難となるものも少くない。2 日以後においては顕著な増加を認めない。

2) 単球：前後を通じて著明な増減はなく、ただ 10 時間より第 3 日に至る間に多少増加するが、この中には前述の変性多核白血球も含まれていると考えられる。

3) 形質細胞：比較的早期から増加し始め、時日の経過とともに益々増加する。初期には定型的 Mars-

第 2 表 リンパ節塗抹標本所見

	時間							日																
	1	3	5	8	10	12	24	2	3	4	5	6	7	8	12	15	21	25	35					
多核白血球	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+					
単球	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+					
形質細胞	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+					
リンパ球	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+					
リンパ芽球	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+					
網内系細胞	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+					
類上皮細胞	-	-	-	-	-	-	±	±	±	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+					

chalko 型が多いが、1週以後のものにおいては非定型的なものも多数出現する。すなわち細胞形態比較的大きく核も大で且つ濃縮核を示さぬものや、原形質内に空胞状不染顆粒を包含しているもの、弱塩基性の微細顆粒を充満しているもの等が見られる。以上の細胞はいずれもピロニン陽性である。15日以降ではこれ等形質細胞は類上皮細胞とともに塗抹標本の大部分を占めるようになる。

4) リンパ球及びリンパ芽球：リンパ球は早期には標本の大部分を占めているが、4～5日頃より他の細胞の増加とともに次第に数の割合を減ずる。リンパ芽球は4日頃から増加し来り、6日以後には比較的屢々その核分裂像に接する。

5) 網内系細胞：24時間以後には網内系細胞は変性多核白血球及び赤血球を多数貪食して胞体は膨大し、核は一方に圧排されているが、これは組織標本と対比して考えるとリンパ洞内皮細胞であると考えられる。かかる貪食状態は2～5日が最も著明である。細網細胞も次第に数多く見られるようになるが、胞体は弱塩基性、不正形で突起を有し、核は中心性又は偏心性に位置し、核網粗、核小体を認める。5～6日目頃からは胞体が丸味を帯びて楕円形を呈し、胞体周辺には好塩基性が増し、核は偏心性に位置して類上皮細胞に近い形態の細網細胞変化型が見られる。

6) 類上皮細胞：確実に類上皮細胞と認むべきものは1週以後において認められる。すなわち類円形、弱塩基性であるが、胞体周辺部は比較的好塩基性が強い。核は一側に偏し、楕円形又は桿状を呈し、核網粗、屢々核小体を認める。Unna-Pappenheim 染色ではピロニン陽性に殊に胞体周辺部は強く染まる。超生体染色では比較的微細な中性赤顆粒が核側に多く見られるが、胞体周辺部にはヤーマスグリーン顆粒の密在や、不染顆粒が多数認められるものも少なくない。かかる定型的類上皮細胞と同時に類上皮細胞に近い性格の細網細胞変化型が見られることは上述した如くである。

考 按

佐藤等⁹⁾の実験に明らかな如く、家兎皮下に注入した異物はその所属リンパ節にはリンパ管を介して速かに到達するものが大部分である。従つて私の実験におけるリンパ節の変化は結核菌がリンパ行性に侵入して来たために惹起されたものと見なして差支えないと思う。これはリンパ輸入管内に接種局所から運ばれて来たと見られる多数の多核白血球が認められることから裏書きされる。

実験成績を通覧すると組織学的所見と塗抹標本及び超生体染色所見との間にかかなりの不一致が見られる。すなわち第1日においては組織所見上ではリンパ洞内に高度の多核白血球浸潤を見るに拘らず塗抹標本上ではその増

加は著明ではない。又早期から皮質内に細網細胞の増加及び腫大あるに拘らず、塗抹標本だけからはこの点に就いても明らかな結論は得難い。この事實は、骨髓穿刺により得た塗抹標本とその組織所見との不一致に就いてRohr¹⁰⁾も述べている如く、細胞の種類によつて塗抹の際に破壊され易いものや、支持組織網から脱落し難いもののあることに基くものであろう。従つてわれわれは臓器の病変を細胞学的に観察するに際しても、塗抹標本や超生体染色のみに頼ることは危険で、常に同時に組織切片を作製してこれと対照しつつ観察することが必要であると考ええる。以下主要な所見に就いて考按を加えることにする。

1) 初期の洞内多核白血球滲出に就いて：結核菌に対する多核白血球の反応に就いては Vorwald¹¹⁾, Rich¹²⁾の如く、結核菌に対する特異的な反応と見る人もあるが、一般には非特異的なものと考えられている(Pagel¹³⁾, Krause¹⁴⁾, Gardner¹⁵⁾)。私の場合においてもこれ等洞内滲出多核白血球は2～3日後から減少し始め、結節形成又は乾酪変性等に到ることはないので非特異的な反応であると解したい。又最初の結節形成は常に皮質内に見られるのであるが、皮質内には結節形成に先立つて多核白血球浸潤を認めることがないので Vorwald 等のいう多核白血球浸潤はその後の結核結節の位置を決定するとの説には賛成し難い。

2) 結核結節の初発部位：Baumgarten 及び Joest u. Emschoff⁸⁾によると、リンパ行性感染により生じた結節は皮質周辺部で被膜に近い部乃至輸入管開口部に近い部分に見られると云い、松野¹⁶⁾は人体剖検材料に基き、リンパ行性感染の際にはリンパ洞系にまず結核性病変を見となし、桂¹⁷⁾もこれに賛成している。私の実験においても初期に洞系に多核白血球反応及び洞内皮の腫大を見るが、これは非特異的なものと解する。最初の結核結節の生ずるのは皮質周辺部の髓質部に近い所であることが多いが、この理由に就いて考えて見る。Nordmann¹⁸⁾, 小野¹⁹⁾は皮下に注入した墨汁は所属リンパ節の皮質結節周辺部にも沈着し、この際辺縁洞に近い部分の墨汁は次第に消失するの、髓質洞に近い部のそれは長くそこに止まるのを見たが、この事實を小野は髓質洞においては諸種の条件によつてリンパ流緩徐なため、皮質結節より流出するリンパ流が髓質洞より辺縁洞に流れ易いことによるとなし、Nordmann は墨汁は洞から皮質内に向うリンパ流、皮質内から洞に向うリンパ流、この二つのリンパ流が相会して平衡静止する点に沈着すると述べている。私の実験における結核結節の初発部位は上述の墨汁の皮質内沈着部位と一致しているのであるが、リンパの動きの極めて少ないこの部は沈着した結核菌にとつてその後の繁殖に都合が良かったためであると解したい。

3) 類上皮細胞の起源に就いて：この問題は最も議論

の多い所であり、組織学的所見及び生体染色により観察した Joest u. Emschoff⁸⁾ Kageyama²⁰⁾ 清野²¹⁾等は類上皮細胞は細網細胞乃至組織球より生ずるとなし、一般にもそのように考えられていたが、Sabin & Doan²²⁾は結核組織の超生体観察により組織球と単球とを区別した上で類上皮細胞の単球由来を唱え、最近ではわが国においても天野²³⁾、新保等²⁴⁾は単球説をどつている。しかし Seemann²⁵⁾は単球は組織球に移行し得ると報告し、Sabin²⁶⁾自身も後に至り単球と組織球とは区別困難であると述べている。一方現在においても類上皮細胞の起源を細網細胞乃至組織球に求めている研究者も多く、Lennert²⁷⁾ Fresen²⁸⁾ 芳賀²⁹⁾ 上兼³⁰⁾等はそれである。私の実験においては類上皮細胞結節以前に皮質内に血液由来の細胞と見られるものが存在することは少なく、これに反して早期から皮質内に細網細胞の増加腫大が見られ、次第に集団化して類上皮細胞結節と似た像を示して来る。又塗抹標本の May-Giemsa 染色では類上皮細胞の核の性状は単球よりも細網細胞のそれに近く、超生体染色ではヤーヌスグリーン顆粒が周辺に密在するものも多い。一方定型的な類上皮細胞とともに類上皮細胞性性格をもつた細網細胞が見られた。以上の諸点を考えてリンパ節における結核感染初期の類上皮細胞は細網細胞に由来するものと考ええる。この際類上皮細胞結節周辺にも、又二次小節を除く他の皮質内にも著明な核分裂像を認めないので、細網細胞はその胞体が腫大円形化し、脱落遊離性となることにより類上皮細胞に移行するものであると考える。

4) 変形多核白血球及び単球：接種1時間後よりリンパ洞内に見られる多核白血球は一部は崩壊するが一部は核が膨大して単核状となり、単球との区別が困難となるものもあるが、佐藤等⁹⁾も家兎リンパ節に墨汁加卵白及びオリーブ油を注入した実験において同様の所見を得ている。接種後10時間より3日までは一般に単球の増加を認めるが、この中には上述の変形多核白血球が数え込まれているものもあると思われる。従つて単球は全実験経過を通じて顕著な増減は見られないことになる。

総括並びに結論

家兎の臍皮下に牛型結核菌を注入してその所属リンパ節を経時的に摘出して組織学的並びに細胞学的に検した結果は

- 1) リンパ洞内には初期に高度の多核白血球浸潤を見られるが、この変化は結核結節形成又は乾酪変性に移行しないので非特異的な変化であると解される。
- 2) 接種後第5日目には類上皮細胞結節が見られるが、結節は類上皮細胞のみからなり、他種細胞を混じない。又結節周囲にも細胞浸潤を認めない。位置は皮質周辺部の髓質洞に近い部分であることが多い。その後結節の増大と共にその内部に多核白血球の出現を見る。

3) 類上皮細胞結節形成に先立つて皮質内に細網細胞の増加腫大が見られるが、集団化の傾向を示し、類上皮細胞結節様となる。

4) 塗抹標本において定型的類上皮細胞とともに類上皮細胞に似た細胞学的性格をもつ細網細胞変化型が認められる。

以上を要するにリンパ行性感染における結核結節は皮質周辺部の髓質洞に近い部に初発する。又類上皮細胞結節形成は皮質内細網細胞と密接な関係があると考ええる。

文 献

- 1) P.v. Baumgarten: Berl. Klin. Wschr.; 42: 1329, 1905.
- 2) K. Ranke: Dtsch. Arch. f. Klin. Med. 190: 201, u. 297. 1910.
- 3) A. Ghon, H. Kudlich u. S. Schmidt: Zeitschr. f. Tuberkulose. 46: 97, 1926.
- 4) H. Beitzke: Zeitschr. f. Tuberkulose. 47: 449, 1927.
- 5) Ph. Schwarz: Zeitschr. f. Tuberkulose. 97: 126, 1951.
- 6) K. Bingold u. W. Trummert: Dtsch. med. Wschr., 78: 1205, 1953.
- 7) R. Kaufmann: Rev. de la Tuberc., 17: 286, 1953.
- 8) E. Joest u. E. Emschoff: Virchow's Arch., 210: 188, 1912.
- 9) 佐藤・宇野: 日病会誌 41, 地方会号: 227, 昭27.
- 10) K. Rohr: Das menschliche Knochenmark, Stuttgart, 1949.
- 11) A. Vorwald: Am. Rev. Tuberc., 25: 74, 1932.
- 12) A. Rich: The Pathogenesis of Tuberculosis, Springfield, 1951.
- 13) W. Pagel: Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, III, 2., Berlin, 1930.
- 14) A. Krause: Am. Rev. Tuberc., 14: 243, 1926.
- 15) L. Gardner: Am. Rev. Tuberc., 22: 379, 1930.
- 16) 松野: 結核, 19: 209, 昭22.
- 17) 桂: 抗酸菌病研究雑誌, 2: 52, 昭22.
- 18) M. Nordmann: Virchow's Arch., 267: 158, 1928.
- 19) 小野: 日病会誌, 30: 1, 昭15.
- 20) S. Kageyama: Beitr. z. path. Anat. u. z. allg. Path., 74: 356, 1925.
- 21) 清野: 生体染色の研究, 東京, 大9.
- 22) F. Sabin and C. Doan: Jour. of Exp. Med. 46: 627, 1927.
- 23) 天野: 血液学の基礎, 東京, 昭23.
- 24) K. Simpo and H. Tsukada: Acta pathologica japonica, 1: 247, 1951.
- 25) G. Seemann: Beitr. z. path. Anat. u. z. allg. Path., 85: 303, 1930.
- 26) F. Sabin: Am. Rev. Tuberc., 25: 153, 1932.
- 27) K. Lennert: Frankfurt. Zscr. f. Path., 64: 209, 1953.
- 28) O. Fresen: Virchow's Arch., 317: 491 u. 517, 1950.
- 29) 芳賀: 血液学討議会報告, 第2輯, 95頁, 1949.
- 30) 上兼: 日病会誌, 42, 総会号: 512, 昭28.