

人体ツベルクリン反応の組織学的研究

第 1 報

名古屋大学医学部病理学教室（指導 宮川正澄教授）

武 藤 敏 文

（受付 昭和 30 年 5 月 10 日）

緒 言

人体ツベルクリン反応（以下ツ反応と略記）の経過を時間をおつて病理組織学的に観察した業績である。本研究においてはツ反応陽性、疑陽性、陰性との 3 者の間に形態学的な反応像に有意の差があるかどうか、あるとすればそれは質的な差かあるいは量的な差であるかどうかを知ろうとした。また石炭酸、グリセリンブイヨン、ソートン培地の如きものの注射による非特種性の反応と形態学的に如何なる点において相異があるかを知ろうと努めた。この種研究には条件如何によつて成績に甚しい差異を生ずるのでその条件吟味をなしておくことが必要であろう。従来ツ反応は動物差、注射ツベルクリン液（以下ツ液と略記）の種および量、ツ液注射後の時間が問題となつている。本研究においては

（1）すべて人体実験でありその総数 229 例におよんでいる。従来報告された組織学的研究に関する人体実験中最も多いものである。

（2）ツ液は結核予防会製にして、その量は 2000 倍、1000 倍、500 倍の 3 群に分けて検討した。

（3）ツ液注射後の時間は出来るだけ細分し長期間にわたつて観察するように努めた。

このような前提条件のもとに「ツ」注射部位の組織学的観察を実施したのであるが、ここで注射部位に生ずる循環障害つまり水腫、血管、リンパ管の変化に注意するとともに浸潤細胞の局在、種類および量の時間的な変化、それから上皮様細胞、ラングハンス氏巨細胞等の特種肉芽の出現に注意を向けた。その結果ツ反応陰陽を裏付ける形態的变化の根拠として先人報告の如く浸潤細胞の種類や特定浸潤細胞の時相的出現の型等も重要であろうが本論文ではそれに加えて炎症の進展および限局化の背景的役割をなす循環系とくにリンパ管の態度の重要性を強調せんとするものである。

実 験 方 法

研究の対象となつた人体総数 229 例である。2000 倍ツ

液接種は 138 例、1000 倍 55 例、500 倍 8 例である。しかしてツ反応の結果から見ると陽性 + 125 例、疑陽性 ± 36 例、陰性 - 40 例であつた。しかして対照追加として 0.5 % 石炭酸液接種 13 例、2000 倍グリセリンブイヨン加 0.5 % 石炭酸液 9 例、2000 倍ソートン培地加 0.5 % 石炭酸液 6 例計 28 例を準備した。

接種法はまずあらかじめ型の如くツ反応を検しその結果によつて陽性、疑陽性、陰性の 3 実験群に分けた。しかしてこれらの実験人体はすべて手術を必要とする患者であつて、手術時の予想皮膚切開線上に 2000 倍、1000 倍あるいは 500 倍ツ液 0.1cc を皮内に接種し一定の時間あるいは日時経過後に手術を実施して該部を切除し組織標本を作製して鏡検した。あらかじめツ反応を検する余裕なきときは手術時予想切開線上に実験要求濃度のツ液接種と同時に前膊内側に 2000 倍ツ液を 0.1cc 診断用とし皮内接種し 48 時間後の結果を検しその成績によつてそれに該当する実験群に繰入する方法をとつた。手術に附随した実験結果であるので部位を一定にすることが出来難い。また再手術を要する例においては同一人でことなつた部位から 2 個以上の皮膚小片を得ることもあつた。問題は部位をことにしたり、接種を反覆する際のツ反応に対する影響である。人体部位によるツ反応の相異について最近折田¹⁾はその差は僅少であるといつている。反覆接種の影響について小池²⁾、鈴木³⁾等の報告がある。いずれもその影響を記しているが、しかしこれとてもその陰陽を左右する程大なるものとは認めていない。

本実験においてもこの問題の吟味はなお忽に出来難いので本筋の検索に先立ち同一人のことなる部位より得たる接種皮膚標本についてツ液濃度および接種後の時間を考慮して検討し、また反覆接種例についてその接種部位、ツ液濃度、ツ液接種後の時間を考慮してその形態像を病理組織学的に検討した結果確かに影響は否定出来ないものであるが、その程度がはなはだ僅少であることを再確認し得た。

接種後の時間は出来るだけ長期間にわたるか又は出来

うという研究は多くの学者によつてなされて来たところである。これはツ反応の形態像の研究コースにおいてどうしても通らねばならない道であろう。この意味で本研究においても第1にこの問題に触れることにする。

〔1〕 好中球の態度

2000倍ツ液接種ツ反応陽性 88 例, 偽陽性 23 例, 陰性 27 例についてその接種部の好中球の游出程度を時間の経過を追つて該当例数を算えその分布を見ると第1表, 第2表, 第3表のようになった。

以上の3つの表を比較して見るとツ反応陽性例において 88 例中+程度浸潤のもの 10 例あり (11%)。疑陽性においては 23 例中僅か 1 例あり (4%)。陰性例は 27 例中皆無ある。しかし+程度の浸潤のものを合せ考えると3者の間にほとんど大差がない。しかしして3者を通じ好中球の游出は5日目以後において著しく低調となつてゐる。好中球の游出状況をもう少し突つ込んで知らんがためにツ反応陽性 51 例, 疑陽性 23 例, 陰性 26 例について血管周辺部の最も浸潤の多いところを選び油浸装置で一視野全游出細胞数を時間を追つて計算したものを整理し各時間平均游出数を出しこれを曲線にて表わしたのが第1図である。この曲線によつて好中球の多出現時間域を見ると陽性例においては2時間目から72時間目あたり迄の間において最も好中球の游出数が多い。疑陽性例においては3時間目から18時間目に至る間, 陰性例では4時間目から24時間目に至る間において最も多いという結果であつた。つまり陽性例においては偽陽性, 陰性例に比して好中球の多出現の幅が広いということが出来よう。陽性例において13時間目に高い峯が出現しているがしかしこれは僅か1例だけであるのでこの峯に

特別な意義を持たすことは出来ない。むしろ好中球については上記の多出現の時間域を問題とすることで満足すべきであろう。

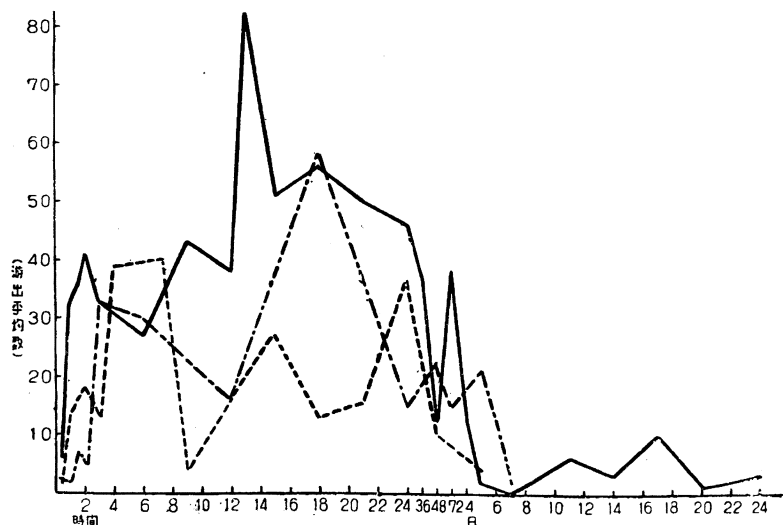
〔II〕 単核球の態度

ここでいう単核球とは血液単球および組織球由来のものを含めることにする。ツ液接種直後に皮膚真皮毛細血管周辺に游出する単核球は弱拡大では小型であつて, どうかするとリンパ球と見誤ることがある。しかし油浸装置でよく観察すると核構造や原形質との関係からリンパ球でないことがわかる。皮下織の捺印標本による超生体標本で検討すると, このものの一部はたしかに血液単球由来と考えられる。しかし24時間あるいは48時間経過の例においては大型の単核球を多く認める。このものは血管周辺固定細胞との関係密接にしてむしろ組織球由来と考へべきものである。

2000倍ツ反応陽性 88 例, 疑陽性 23 例, 陰性 27 例について, その接種部の以上の如き単核球の游出の程度を時間を追つて該当例数を算えて見ると, 第4表, 第5表, 第6表の如くになつた。

この分布表について見ると陽性例においては単核球高度浸潤+の例は 88 例中 22 例 (25%) において見られ, これらは6時間目から4日目の間に分布している。しかしして48時間目において特に分布例が多い。ここに峯が考えられるようである。疑陽性例においては, 23例中高度浸潤のものは18時間目と28時間目の2例 (8%) しか見られない。陰性例においては高度浸潤のものは27例中5例 (18%) 見られ, 12時間目と48時間目との間に分布している。これで見ると陽性例は陰性例に比して頻度がやや多いが, しかし+程度のものを顧慮

第1図 好中球游出図 (2000倍ツ液接種) 陽性——— 疑陽性- - - - - 陰性- - - - -



すると両者の間にはほとんど差がない。しかし陽性例は他2者に比し高度浸潤例の出現時間域が遙かに広いということがいわれ得る。さらに立入つてこれらの出現状況を知るために陽性49例、疑陽性22例、陰性27例について好中球の場合と同様の方法で計測しその平均遊出数を出しこれを曲線にて表わしたものが第2図である。

この曲線で見ると陽性例は疑陽性例や陰性例に比して大略24時間目以後における後期の単核球の遊出数が著しく多い。そして多数出現時間域を見ると陽性例は偽陽性や陰性例に比して遙かに広い。つまり接種後30分にして陽性例はすでに真皮毛細管周辺にかなりの単核球の出現を見、このまま多数出現の状態を維持して接種後17日あたり迄続いていることが注目される。しかしこの間に48時間目で高い峯が出来ている。この峯は9例の平均値であるので信頼が出来うる値であろう。この間に2～3時間目、7時間目、12時間目、15時間目に峯が出来ているがこれらは各時間における例数がすくなくて特別な意味を付することは出来難く、おそらく一連の山の遊出経過の時間的断面を示すものと解される。Diens-Mal-lory⁴⁾のようなはつきりした?山を見ることは出来難いが、本研究では21時間目の谷を認めるとすれば、これ以前の山は単核球の早期反応、これから以後の山は後期反応と称してよいであろう。しかしここで陰性例に目を転じて見ると興味ある事象に遭遇する。陰性例では接種30分後においては陽性例のように多くの単核球の出現を見ない。しかし2時間後になると急激に多くなり、陽性例とほとんど変らなくその後全く似た経過を辿る。しかし18時間目を過ぎる頃になると次第に遊出数を減じて21時間目の陽性例で認めた谷のあたりを通過して減少して行き、陽性例の如き24時間目から48時間目にいたる著明なる山を形成しない。つまり陰性例は全く早期反応だけで終っている感が深い。この陰性例の曲線の経過からすると、陽性例の曲線経過に見られる21時間目の谷は意味がありそうである。しかし次に疑陽性例の曲線を眺めて見ると、接種30分後では陽性例の如くにかんがりの単核球反応が見られる。これが2時間目あたりで山をつくり、それから減少して12時間目で広い谷を出現せしめ、それから18時間目を中心に大きな山を描いて、21時間目の谷のはつきりしない。

以上のことから考えると、早期反応と後期反応は一応認め得るとしても、この2つの反応の山の広さにはかなりの融通があつて条件如何によつて反応の山が狭くも広くもなり、したがつて2つの山の間の谷の出現が時には不鮮明になり、時には明瞭となり、また明瞭な時でもその谷の出現位置に相当な時間的なずれがあると解すべきであろうか。

ここで注意すべきは単核球の種類である。種々の角度から検討して見ると、早期反応の際の単核球は小型のもの

が多くむしろ血液単球の如きものの遊出が主となつていようである。しかるに後期反応においては固定細胞の増殖と密接な関係を有する大型の単核球が主体となつている。これはむしろ組織球性のもので考へべきものである。

このように考えると、2つの山の出現は内容的に見て単純なものとはいいがたく、質的にことなつたものの混合によつて出現した山とも考えられる。しかし早期反応は単核球のみによつて、後期反応は組織球のみによつて生じた山であると端的に割り切つて理解することは難しい。単核球細胞が後期反応において割合に著明に出現する例もあり、亦ツ液接種後早々に組織球様細胞の活動を認むる例もある。その故に単核球と組織球を含めた意味の単核球として2山出現を理解するより他がないようである。

〔Ⅲ〕 好酸球、形質細胞、リンパ球の態度

2000倍ツ液接種の際の接種部における好酸球、形質細胞、リンパ球の遊出状況は陽、疑陽、陰性の如何によつて時間的にどうであるかを、その遊出程度によつて例数分布を作製して検討したるに、好酸球については陽性例は陰性例に比して確かに \equiv 程度出現例の頻度が多い。つまり陽性例においては \equiv 程度出現例は88例中6例(6.8%)あつて9時間目から4日目の間に分布しているのに対し、陰性例においては27例中24時間目に僅か1例(3.6%)を認めるに過ぎない。しかし+程度出現のものを顧慮して検討すると陰陽性例ともその分布は極めて広く、特別な意義を持たすような特定の時間域を考へることは不可能のようである。

形質細胞は陽、疑陽、陰性例ともに24時間以後つまり後期における出現が多い。 \equiv および+程度出現例を合せ考えると、陽性例においてはその頻度は6.8%で偽陽性4.3%、陰性3.8%に比してやや高い。なおまた形質細胞の判定が中々至難である点も追加しておきたい。一部ウンナ・パベンハイム氏染色によつたが、好ピロニン細胞を悉く形質細胞とするのも考へものである。

リンパ球に関してはこれは勿論後期における出現の傾向が強い。このことは陽、疑陽、陰性例3者の間に差がない。ヘマトキシリン-エオジン染色標本においては、早期反応における小型単核球がしばしばリンパ球に誤認されることがあるので注意を要する。

結 語

2000倍ツ液人体皮膚接種部の細胞反応の形態像を追時的に病理組織学的に検した結果は次の如くである。

1) 陽性例にては接種後30分にしてすでに単核球遊出が目立ち好中球の遊出が背景におしやられている。しかしこのことにより直ちに単核球のその時間における絶対的優位を認めたわけでない。

2) 単核球の早期反応と後期反応の2山出現を認める。しかし Diens-Mallory のように6時間目と48時間目に2つの明瞭な山が出現するというような特定の時間に固定されたものでなく、2つの山のおおのは融通性のあるもので条件如何により相当幅広く変異を示すものと考えたい。また単核球そのものの由来は単一でないことが2山出現に関係するものと考えたい。しかし陰性例においては後期反応の第2の山が出現しない。

3) 好中球の浸潤は陽性例においては、疑陽性や陰性例に比して各時間の平均游出数の多い場合が多く、その最多出現時間域が広いことは云われうるも Diens-Mallory の如く単核球の2山の間の谷部において好中球の特に多い峯を認めるが如きはつきりした所見はなかつた。

4) 好酸球は陽性例においては、偽陽性陰性例に比して廿程度の出現例の頻度が多く、形質細胞とリンパ球は

主として後期に出現する傾向が強い。形質細胞は陽性例においては他の2者の場合に比してその出現頻度がやや高い。

翻筆するに当り終始御懇篤なる御指導を賜りたる宮川正澄教授、野辺地慶三教授に深甚の謝意を表します。

本稿の一部は日本結核病学会第1回東海地方会および日本病理学会第3回西部地方会において発表した。

文 献

- 1) 折田良雄；日本臨牀結核，5：5，311，1944.
- 2) 小池昌四郎；結核，23：9～10，44，1948.
- 3) 鈴木寛；日本臨牀結核，7：11，492，1948.
- 4) Diens & Mallory：Amer. J. Path, 8：689，1932.

