

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2報 血行性感染リンパ節結核について

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

(受付 昭和 29 年 10 月 20 日)

(本論文の要旨は第9回厚生省医務局研究発表会において発表した)

緒 言

第1報¹⁾においてはリンパ行性感染リンパ節結核の組織発生について報告し、その際結節形成と皮質内細網細胞増加とは密接な関係があることを述べたが、今回は血行性感染リンパ節結核の組織発生について観察し、併せてリンパ行性感染の場合との異同について検討を加えた。

実験方法

体重 2.0~2.5 kg の家兎に牛型結核菌牛 10 株 5 mg を耳静脈内に注入し、経時的に、すなわち注入後 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 15, 18, 21, 24, 28, 35 日目に漆窩リンパ節を摘出して昇汞ホルマリン及び無水アルコールで固定し、これに H.-E. 染色, Van-Gieson 染色, Bielschowsky 鍍銀染色変法及び隈部氏結核菌染色を施し、又塗抹標本をも作り、May-Giemsa 染色、及び Ziehl-Gabbert 結核菌染色を行い、検索に供した。

実験成績

検査所見を第1表に示し、これに基き逐次解説を試みる。

1) リンパ実質内病変について：実質には全経過を通じて多少とも充血が見られる。第2日頃から細小血管及び毛細血管の内皮細胞に肥大が見られるが、結節類似の病変に進展することはない。第15日以後にはかかる肥大は認められない。多核白血球は結節形成前にも皮質内に散見されるが、少数であり、巣状を呈することはない。しかし結核結節が拡大するに従つて結節内及びその周辺に多核白血球の浸潤が多くなる。第2~3日頃から皮質内細網細胞の増加及び肥大が見られるが、結核結節形成時期すなわち第10日前後において最も高度である。第2~8日においては二次小節末梢、すなわち周囲皮質との境界部に大型、円形、淡明な細胞の集団を屢々認める。個々の細胞は抗酸性顆粒を含んでいるが、未だ定型的類上皮細胞結節とは云い難く、肥大細網細胞群である

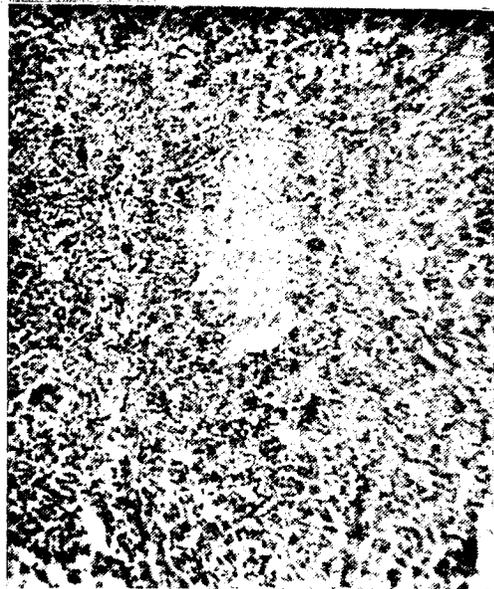
と見られる。第10日目に至り、この部に一致して類上皮細胞結節が形成せられる(第1図)。なおこの二次小節末梢部には、結節形成前から、好銀線維が二次小節を取巻く如く比較的密に配列しているのが認められる。第12日以後は、二次小節以外の皮質領域及び二次小節の明中心にも類上皮細胞結節を認める(第2図)が、後者は前者に比し遙かに少数である。かく結核結節の発生と二次小節とが密接に関連していることは、リンパ行性感染の場合と比較して特に注意を惹く事実である。初発結節の性状はリンパ行性の場合と同じく、最初は数個乃至10数個の、円形の類上皮細胞のみからなり、他の細胞、例えば多核白血球等は混じらない。又周囲に細胞浸潤を伴うこともない。従つて結節の境界は明確でなく、結節を構成する類上皮細胞と、周囲の肥大細網細胞との間には細胞突起による相互の連絡が見られる。但し結節が二次小節中心に一致して生じた場合は、暗蔽が恰もリンパ球浸潤の如き嚮を呈する。又個々の結節については、血管との直接関係を証明出来ない。結節が数及び大きさを増すに従つて、増加、肥大した周囲の細網細胞も漸次結節化してこれと融合するため、結節の形は不規則形を呈する(第3図)。結節内に多核白血球浸潤を認めるのは第18日以後であるが、この頃となると類上皮細胞は紡錘形を呈してくる。乾酪変性は第24日頃に発現する。髄質内結核病変は第15日以後に認められるが、皮質のそれに比して数も少なく、且つ一般に軽度である。

2) 結核菌について：接種後第8日目までは、リンパ節内に明らかな桿状の結核菌を証明できない。しかしながら二次小節境界部には、前述の如く、第2日目頃から、フクシンに比較的淡く染まる大小不同の抗酸性顆粒乃至滴状物を多数に含む細網細胞が見られる。この際のリンパ節塗抹結核菌染色標本においても、同様な抗酸性顆粒を充滿する細網細胞が認められた。ただし顆粒の一部は H.-E. 染色で薄褐色に染まるものもあるので、赤血球由来の色素も一部含まれているかも知れないが、その数は結核菌染色で赤染する顆粒よりも遙かに少ない。従つてこれ等細胞内に見られる顆粒の大部分は結核菌に關係す

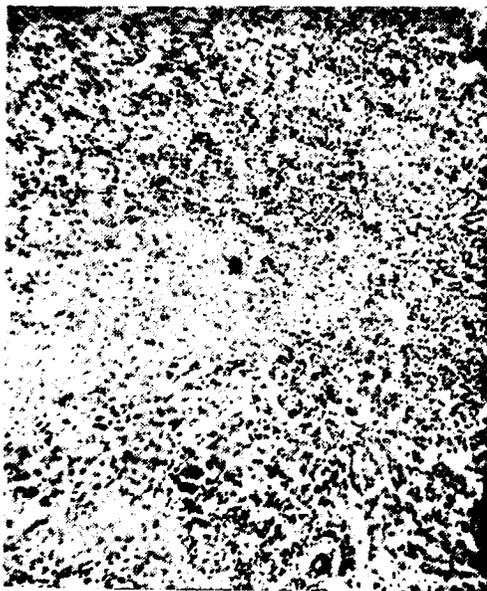
附 図



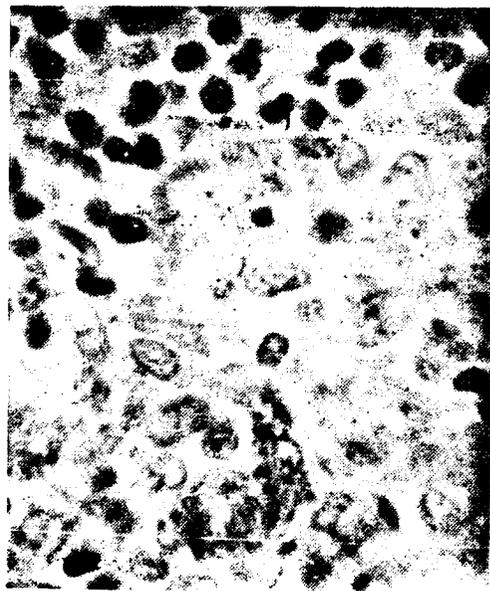
第1図 : H.-E. 染色, ×150
第10日目, 二次小節の髓質洞側境界部に発生した類上皮細胞結節



第2図 : H.-E. 染色, ×150
第15日目, 二次小節中心に一致して生じた結核結節



第3図 : H.-E. 染色, ×150
第18日目, 結核結節と周囲に増加, 肥大した細網細胞との間は境界が明らかでない



第4図 : 隈部氏結核菌染色, ×1350
第10日目, 図の上方には桿状の結核菌を, 下方には抗酸性顆粒を多数に含む細網細胞が見られる

第1表 組織所見の概要

病 変 実 験 日 数	リンパ実質										リンパ洞				
	充 血	血管 内皮 細胞 肥大	多核 白血 球浸 潤	細網 細胞 増加 肥大	結 核 結 節	定型的 結核 菌	抗酸 性顆 粒	二次小節				洞 拡 大	多核 白血 球浸 潤	細網 内皮 肥大	結 核 結 節
								数	肥 大	核 分 裂	核 破 壊 物				
1	±	-	±	-	-	-	±	++	-	+	-	-	-	-	-
2	+	+	±	+	-	-	+	++	±	+	+	+	+	-	-
3	+	+	±	++	-	-	++	++	+	+	±	±	-	-	-
4	+	+	±	++	-	-	++	++	+	+	++	-	-	-	-
5	+	+	±	++	-	-	++	++	+	+	++	+	±	-	-
6	+	+	+	++	-	-	++	++	±	±	±	-	-	-	-
8	+	±	+	++	-	-	++	++	±	±	±	+	-	-	-
10	+	±	+	++	+	+	++	++	±	+	+	-	-	-	-
12	+	±	+	++	+	+	++	++	-	+	++	+	-	-	-
15	+	-	+	++	++	±	+	+	-	+	+	-	-	-	-
18	+	-	++	++	++	±	+	+	-	+	+	+	-	-	-
21	+	-	++	++	++	±	+	-	-	+	+	+	±	±	±
24	+	-	++	++	++	-	+	-	-	-	+	+	+	+	+
28	+	-	++	++	++	-	+	-	-	-	+	+	+	+	+
35	+	-	++	++	++	-	+	-	-	-	+	+	+	+	+

るものであることは疑いないと考えられる。抗酸性顆粒を持った細網細胞は漸次腫大し、崩壊して、顆粒は細胞外に逸出する。又これを更に周辺の細網細胞が摂取して行くことを推察し得るような所見がある。かくして抗酸性顆粒を含む肥大細網細胞は二次小節附近に次第に多くなる。一方この種細胞は、第4日以後においては二次小節以外の皮質領域や二次小節明中心内部にも見られる。定型的桿状結核菌は第10日、すなわち結節形成時期に至り始めて認められる。すなわち結節内の類上皮細胞及び結節周辺の細網細胞に、抗酸性顆粒とともに桿状結核菌が証明せられ(第4図)、又両者の中間型と見られる短桿状のものも見られる。結節が拡大して、多核白血球浸潤や壊死が見られるようになると、結節内に多数の桿状結核菌が認められるが、抗酸性顆粒は殆んど認められない。

3) 二次小節について：二次小節は第2~12日にわたって増加並びに肥大を示す。これと平行して明中心内には血管拡張が見られ、核破壊産物が多く認められるが、核分裂像及び暗殼の肥厚は必ずしも二次小節の増大と平行しない。第21日以後では、二次小節は結核性病変によつてリンパ節被膜に向つて圧迫せられ、萎縮状となる。一般に二次小節の組織像は全経過を通じて実に多種多様であるが、之を便宜上次の4型に分けて検討した。I型：明中心が認められず、専らリンパ球のみからなるもの。II型：主としてリンパ芽球からなる明中心を有するもの。III型：主として細網細胞様要素からなる明中心を有するもの。IV型：II型とIII型との混合型、この際各細胞要素は雑然と混合することなく、概ね

明中心を折半する如くに位置を占めることが多い。すなわち明中心内でリンパ節被膜に近い所は細網細胞性髓質に近いところはリンパ芽球性要素からなつている(備考：大体以上4型に分ち、小節内に明らかに結核結節形成を認めるものは分類から除外した)。かくして各型の出現と接種後日数との関係を表示すると第2表の如くなる。I型は第8日から認め難くなるが、第28日以後には再び出現する。II及びIV型は反対に第3~18日頃迄の間に認められた。III型は全経過を通じて見られるが、第3~8日頃は肥大著明であり、28日以後は圧迫せられて萎縮状となる。次にリンパ節全体の腫脹と二次小節との関係を見ると、第2~12日では二次小節が数及び大きさを増しているのにかかわらずリンパ節腫脹は著明でない。これに対して第15日以後では二次小節に増加及び肥大が殆んど認められないのにリンパ節は次第に腫脹する。すなわちリンパ節腫脹は結核性病変によるもので、二次小節の増加、肥大には関係しないと云い得る。

4) リンパ洞病変について：リンパ洞は初期にはほとんど変化なく、第21日頃になつてリンパ洞壁にも結核結節が形成せられるようになると、洞内にも多少の多核白血球浸潤及び細網内皮腫大が認められるに過ぎない。

考 案

1) 結核結節形成について：Baumgarten²⁾は血行性感染とリンパ行性感染とで結核結節好発部位に差異なく、いずれの場合においてもリンパ節の辺縁洞及び皮質であると云い、Joest u. Emschoff³⁾はリンパ行性の際には輸入管開口部に近い皮質周辺部、血行性の場合には二次小節周囲及び二次小節間に好発すると記している。又松野⁴⁾は人体材料で、血行性の場合には皮質及び髓質の血管周囲に好発し、リンパ行性の場合にはリンパ洞に結核性病変を伴う故に両者の組織像に差異を認めると論じている。私の経時的に観察した実験の結果では、初感染動物を対象とする限り、明らかに両者の間に結節好発部位上の差を認めた。すなわちリンパ行性の際には髓質洞に近い皮質領域に結節が初発するのに反して、血行性の場合には二次小節末梢の一側に初発することが多い。然らば何故に血行性感染では二次小節末梢に結節が初発するかと云う問題であるが、これは二次小節の機能を明らかにしないと説明し得ないのでその個所で論ずることとする。次

第2表 二次小節形態の変動

二次小節	実験日数														
	1	2	3	4	5	6	8	10	12	15	18	21	24	28	35
I 型	++	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	±	++
II 型	-	-	++	++	++	+	++	++	++	+	+	-	-	-	-
III 型	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	++	++	++	++	++
IV 型	-	-	+	+	++	++	++	++	++	+	+	±	±	±	±

に類上皮細胞と細網細胞との関係については第1報においても論じたところであるが、本実験においても両者間に密接な関係が認められた。すなわち、形成当初の結節は類上皮細胞のみからなり、他の細胞を混じらないこと。結節初発部位たる二次小節境界部には結節形成前から抗酸性顆粒を持つ細網細胞群が存在しており、結節形成後も本顆粒が結節内に見出されること。二次小節以外の皮質領域にも結節形成に先立つて細網細胞の増加、肥大が見られ、次第に集団化して結節様となること。結節を構成する類上皮細胞と、結節周囲の肥大細網細胞とは突起による相互の連絡があり、従つて結節の境界は不明確であること。以上の諸点から、血行性感染においても、結核結節形成に皮質内細網細胞が主役を演じていることが考えられる。なお Baumgarten⁵⁾ は血管内皮細胞も類上皮細胞の起源となるべきことを報告しているが、私の実験においてはそれを考えしめる所見は得られなかつた。

2) 二次小節について：二次小節の機能については Flemming⁶⁾ は芽中心説を、Hellmann⁷⁾ は反応中心説を、Aschoff⁸⁾ は両者の折衷説を、Heiberg⁹⁾ は破壊中心説を、小野¹⁰⁾ はリンパ灌注中心説を樹てたが、未だに混沌として帰一しない。小野によると、二次小節内には豊富な動脈性血管が証明せられ、この血管からリンパ液が流出して、皮質から洞に向うリンパ流の源泉となると云い、又二次小節におけるリンパ球生産も、刺戟に対する反応もリンパ液流出の随伴現象であると解した。私の実験においては、抗酸性顆粒が接種後最初に現れるのは二次小節末梢部であり、次いで他の皮質領域にも見られるようになる。結節発生の順序及びその分布も顆粒の移動状態及び分布と同様である。この事実は小野の灌注中心説によりよく説明し得ると思う。すなわち抗酸性顆粒の移動方向及び結核結節の発生順序はその方向に向うリンパ流が存在することを推察させるのである。結核菌がこのリンパ流に乗じて皮質内を流れる途中、細胞密度も大で線維要素も多い二次小節末梢部にまず捕捉せられるためにこの部に結節の初発を見るのであると解したい。なお本実験においては、菌注入後9~12日において二次小節は数及び大きさを増し、明中心内の血管は拡張し、核破壊像にも富むので、二次小節は反応性にも生じ得、又反応によつて肥大することも否定はできない。この時期における二次小節の型態はII及びIV型が多い。又これ等の型は実験の後期には減少する。従つてII及びIV型はリンパ節に血行性に加わつた刺戟に対する反応と関係が深いと推察される。かく二次小節は結核菌の血行感染に対して種々の組織像を示し、しかもその末梢部に結節初発を見ることが多いが、その際も明中心はIV型のままその形態を保ち、結核結節とは明らかに区別できる。又明中心に一致した結核結節形成は比較的少なく、それよりも他の皮質領域に結節を見ることの方が遙かに多い。従つ

て Hellmann の如く二次小節はただ刺戟に対する反応として生ずるのみであり、結核結節自体をも一種の反応中心と見做す説に直ちには賛成できない。

3) 結核菌及び抗酸性顆粒について：結核菌が普通知られている桿状形の他に、環境によつて種々の変態を示すことについては Much¹¹⁾、Kossowitch¹²⁾、Vollum¹³⁾、Durand et Gaspard¹⁴⁾、Grasset¹⁵⁾、隈部¹⁶⁾、植田¹⁷⁾、松岡¹⁸⁾ 等多数の研究者が報告しているが、竹内¹⁹⁾ は動物の腸管に結核菌を接種した場合、その腸間膜リンパ節に抗酸性顆粒乃至滴状物を多数認めることを指摘し、これを結核菌の崩壊産物と見做した。しかしながら、一方 Mackaness²⁰⁾ は組織培養を利用しての実験で、細胞内における結核菌が短桿状形乃至顆粒形から長桿状形に発育することを報じている。私の実験においては結核結節形成の好発部位に、結節形成に先立つて抗酸性顆粒を含む細網細胞が見られ、結節形成当初においても類上皮細胞内に該顆粒の見られことがあり、この際はその同一細胞内に定型的桿状結核菌及び短桿状のものも認められた。結節が更に進展すると結節内には桿状結核菌のみが見られ、顆粒は認め難い。この顆粒が単なる結核菌の崩壊産物か、又は普通の結核菌に移行可能な一変性型であるか、その確実な証明は別の実験に俟たねばならない。然しながら組織内結核菌所見及びリンパ節塗抹結核菌所見より按ずると、少なくともこれ等顆粒の一部は結核結節形成に関係を持ち、又桿状型に移行できる結核菌の一変性型であると考えたい。

4) リンパ行性感染の場合との異同：まず血行性感染の病変がリンパ行性感染のそれと異なる点を述べると、①リンパ洞内初期病変の欠如。②初発部位。但しいずれの場合の初発部位でも皮質内における好銀線維が密に存在している部分であることにおいては変りがない。③リンパ節腫脹が著明でない。しかしながら両者の場合ではリンパ節に到達する菌量も異なると考えられ、又リンパ行性の場合には接種局所に繁殖した結核菌が絶えず直接且つ大量にリンパ節に運ばれてくると考えられるので、リンパ節腫脹の程度を直ちに両者の差異とはなし難い。一般にリンパ行性の際は血行性の場合よりも結核病変が高度であるので、リンパ節腫脹はむしろ結核性病変の程度と比例すると云い得る。

いずれの感染経路によるも、結核結節形成は皮質内細網細胞と密接な関係にあることは上述した如くである。

総括並びに結論

正常家兎の耳静脈内に牛型結核菌 5m_g を注入し、隣窩リンパ節を経時的に剔出して結核結節の組織発生に対する検討を加えた。その結果は次の如くである。

1) 結核結節は二次小節末梢の一部に初発し、次いで小節以外の皮質領域及び明中心内にもできるが、後者は

少ない。又接種後早期のリンパ洞病変を欠いている。以上はリンパ行性感染と比較して主なる相違点である。

2) 初期結節が二次小節末梢部に発生することは小野の二次小節機能に関する灌注中心説を以つて説明し得る。ただし二次小節は刺戟に対する反応として増加、肥大することも事実である。なおリンパ節全体の腫脹は二次小節の態度に関せず、結核性病変の強弱による。

3) 結節形成前から皮質内の細網細胞は増加、肥大し、抗酸性顆粒を含むものがある。この顆粒を持つ細胞の存在する部分に結節形成が起るが、初期結節は周囲との境界不明確で、類上皮細胞のみからなる。従つて類上皮細胞は細網細胞由来のものと考える。

4) 抗酸性顆粒は接種後極く早期から皮質内細網細胞に認められるが、その分布は結節の好発部位と一致し、結節形成後も当初の間は類上皮細胞内に桿状及び短桿状の結核菌と共に見出される。従つて本顆粒は結節形成と関連があり、又桿状型に移行できると推察される。

終りに臨み、御指導を賜つた佐藤教授、御支援下さつた渡辺所長に感謝致します。

文 献

- 1) 永井：結核，29；334，昭 29.
- 2) P. Baumgarten：Verh. dtsch.p.ath. Ges., 1906；5, 1907.
- 3) E. Joest u. E. Emschoff：Virchow's Arch., 210；188, 1912.
- 4) 松野；結核，19；209，昭 16.
- 5) P. Baumgarten：Zschr. f. Klin. Med., 9；245, 1885.
- 6) W. Flemming：Arch. f. mikrosk. Anat., 24；355, 1885.
- 7) T. Hellmann：Beitr. z. Path. Anat. u. z. allg. Path., 68；333, 1921.
- 8) L. Aschoff：Beihette z. Med. Klin., 22；1, 1926.
- 9) K. Heiberg：Virchow's Arch., 253；569, 1924.
- 10) 小野：日病会誌，30；1，昭 15.
- 11) H. Much：Beitr. z. Klin. d. Tbk., 8；85 u. 357, 1907.
- 12) N. Kossowitch：Compt. rend. Soc. Biol., 95；1487, 1926.
- 13) R. Vollum：Zsch. f. Immunitaetsforsch., 77；327, 1932.
- 14) H. Durand et Gaspar：Compt. rend. Soc. Biol., 110；179 et 1288, 1932.
- 15) E. Grasset：Compt. rend. Soc. Biol., 119；261, 1935.
- 16) 隈部：人体内に於ける結核菌の生態，東京，昭 25.
- 17) 植田：結核菌の研究，I. 形態及び發育様式，東京，昭 26.
- 18) 松岡：結核，27；617，昭 27.
- 19) 竹内：日病会誌，21；1，昭 11
- 20) G. Mackaness, N. Smith and A. Wells：Am. Rev. Tuberc., 69；479, 1954.