

原 著

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 3 報 再 感 染 実 験

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 30 年 8 月 8 日）

緒 言

前 2 報¹⁻²⁾においてはリンパ行性ならびに血行性初感染リンパ節結核の組織発生について報告した。しかしながら、周知の如く、一般に初感染と再感染とでは結核性病変の組織像にかなりの差異があることが認められている。したがって今回の実験では、再感染時におけるリンパ節の病変を追及し、初感染の変化と対比して見た。

実 験 方 法

実験には体重 2.0—2.5kg の家兎 26 匹を用いた。各家兎の頭側背部皮下に牛型結核菌牛 10 株を 1mg 接種し、4 週後ツ反応陽転を確めた後、動物を A、B、C の三群に分ち、同菌の 5mg を A 群 12 匹には臍皮下に、B 群 12 匹には耳静脈内に接種した。C 群は再接種を行わず、対照とした。A、B 群は再接種後 1、2、3、4、5、6、7、8、10、15、21、28 日目毎に膝窩リンパ節を剔出し、C 群では初接種後 4 週および 8 週後に同リンパ節を剔出して検査に供した。剔出リンパ節については、前 2 報におけると同様、普通染色の他に結核菌染色、格子線維染色鍍銀法、Unna-Pappenheim 染色を行い、また塗抹して May-Giemsa 染色、さらに超生体染色をも併用した。

実 験 成 績

I 組織学的観察

A 群すなわちリンパ行性再感染群の主な組織所見は第 1 表に示したが、以下各所見について解説を試みる。

1) 初期実質内病変：皮質内には第 1 日から充満血を見るが、初感染に比してやや高度である。また多核白血球の皮質内浸潤もやや著明である。これは皮質全般にはほぼ平等に散在性に認められ、一個所に強く浸潤することは

ない。細網細胞の増殖および肥大は、皮質においても髓質においても一般に早期かつ顕著である。しかし、その最も高度な部位は辺縁洞に近い皮質周辺部である。ここには著明な核分裂像を認める（第 1 図第 2 図）。これに反して、リンパ球は減少しており、それがますます細網細胞の増加を目立たせている。細網細胞は次第に群をなし、大小種々の巣状を示すが、この時期では未だ定型的類上皮細胞結節とは見做し難い。またこの細網細胞群には、多少の多核白血球が混入している。しかし、その多

第 1 表 リンパ行性再感染群（A 群）の組織所見

再 接 種 後 日 数	リンパ実質				リンパ洞		間質および被膜		
	充 満 血 球 浸 潤	多 核 白 血 球 増 殖	細 網 細 胞 肥 大	血 管 内 皮 細 胞 肥 大	洞 核 白 血 球 浸 潤	洞 結 核 肥 大	血 管 壁 変 性	結 核 合 織 変 性	結 核 節
1	+	+	++	+	—	—	+	+	—
2	+	+	++	+	—	—	+	+	—
3	+	+	+++	+	±	±	+	+	—
4	+	+	+++	+	±	±	+	+	—
5	+	+	+++	+	+	+	+	+	—
6	+	+	++	++	+	+	+	+	—
7	+	+	++	++	+	+	++	++	±
8	+	+	++	++	+	+	++	++	+
10	+	+	++	++	+	+	+	+	+
15	+	+	++	++	±	+	+	+	++
21	+	+	+	++	++	++	+	+	++
28	+	+	+	++	++	++	+	+	++

くは変性、崩壊し、細網細胞に貪食されている。

皮質の細血管および毛細血管の内皮細胞にも肥大が見られるが、中心に血管腔を囲んで規則正しく配列し、結

核結節様にはならない。また核分裂も認められない。

二次小節は多種多様の形態を示す。ただし、二次小節に限局して結節が形成されることはほとんど認められなかつた。

2) 結核結節：接種後第3日ですでに定型的な類上皮細胞結節が見られる。個々の結節の性状は初感染時の初発結節とほとんど異ならないが、最初から多少とも多核白血球が結節内に見られる点でやや趣を異にしている。この白血球は変性、崩壊、さらに貪食されているものが多い。結節周囲にも多核白血球、リンパ球等の細胞浸潤は見られない。したがって血液由来の細胞成分が結節形成に主役を演ずるとは考え難い。

第3—4日目における結節は皮質のほか、髄質およびリンパ洞壁にも認め得る。しかしながら、最も多数かつ著明に形成せられる部分は皮質周辺部、殊にその辺縁洞に近い部分である(第3図)。すなわち初発結節の分布は細網細胞増殖部位に一致している。また結節境界に存在する細網細胞には、有糸分裂像がかなりしばしば認められる(第4図)。さらに、結節内部にさえ核分裂像を見ることがある。結節は以後次第に数を増すが、第8日目までは個々の結節は拡大および融合の傾向をほとんど示さず、初発当時と類似の状態を示す。

第10日目頃から、結節周囲の肥大細網細胞も類上皮細胞化して結節に融合し、漸次結節が拡大する。一方結節を構成する類上皮細胞は紡錘形ないし不規則形となり、結節の構造も疎となる。またこの頃から結節周辺部にラングハンス型巨細胞の形成が見られ、特に第15日以後に著明である。該巨細胞は辺縁洞に近い皮質周辺部に形成された結節に多い(第5図)。

第21日以後では結核病変が甚だ高度となり、乾酪変性も出現する。この際、結節の中心部には壊死の出現以前から高度の多核白血球浸潤と多数の結核菌が認められることが多い。

皮質と髄質の結核病変を比較すると、全経過を通じて一般に髄質の方が軽度である。

3) リンパ洞病変：早期の洞病変は初感染時と同様、多核白血球浸潤と網内系細胞の肥大とを主とする。多核白血球浸潤は第1日に高度であるが、その後は減少する。網内系細胞は肥大、貪食が著明。ただし、核分裂は認められず、増殖は明かでない。第3—4日目頃からリンパ洞壁に小さな類上皮細胞結節を認める。しかし一般に、洞の結核病変は実質内よりもはるかに軽度である。

4) 間質および被膜の病変：接種後早期から結合組織に浮腫、出血、変性等が認められ、血管にも壁変性や内膜肥厚が見られた。第7—8日目からは、被膜の結合組織内にも結核結節を認める。

5) 結核菌：第1、2日目においては、リンパ節内に結核菌を証明出来ないか、または証明出来ても極めて少数で

ある。結節形成後も第8日目までは結節内の菌が非常に少い。第10日目頃から次第に菌が多数となり、第21日以後では、結節内に甚だ多数認められる。しかし、総じて結節内結核菌の数は初感染の場合とくらべると、明らかに少いといえる。

次にB群、すなわち血行性再感染群について述べる。主な組織所見は第2表に示す如くである。以下主としてA群と異なる点を取上げて述べることにする。

第2表 血行性再感染群(B群)の組織所見

再 接 種 後 日 数	リンパ実質				リンパ洞			間質および被膜		
	充 多 核 白 血 球 浸 潤	細 網 細 胞 増 殖	血 管 内 皮 細 胞 肥 大	皮 質 内 結 核 結 節	洞 核 白 血 球 浸 潤	網 内 系 細 胞 肥 大	結 核 結 節	血 管 壁 変 性	結 核 合 織 変 性	結 核 結 節
1	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
2	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
3	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
4	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
5	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
6	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
7	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
8	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
10	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
15	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
21	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
28	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

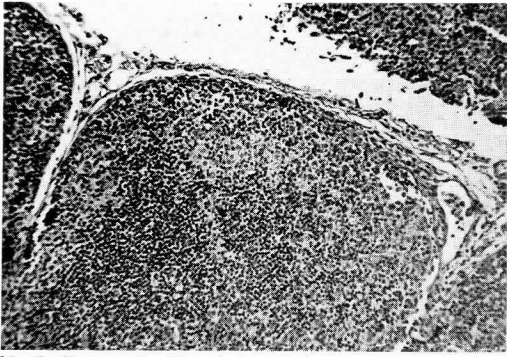
1) 結節形成前の実質内病変中、細網細胞増殖の程度はA群に比してやや軽い。また増殖は皮質、髄質を問わず、主として血管周囲に多い。しかしながら、皮質においては、しばしば二次小節末梢部にも認められる。これら細網細胞増殖部には核分裂像が見られる。

2) 結核結節はA群と同じく、接種後第3日目にはじめて認められたが、それは主として二次小節末梢部および他の皮質部位の血管周囲である。第4日目には髄質にも結節形成を見た。この際も血管との関係が密である(第6図)。第6—7日目頃から、類上皮細胞の中には2—3個の核を有する大型のものが現われ、巨細胞形成を思わせるが、全体に定型的ラングハンス型巨細胞はA群に比して少い。結節の進展、拡大は第10日目以後と雖も著明ではない。第28日以後には乾酪変性も見られるが、比較的小範囲に止まり、A群に見られたような広汎な病変は見られなかつた。

3) リンパ洞初期病変はA群と同様認められたが、その程度はやや軽い。洞内に多数の赤血球が充満しているものや、線維素析出の高度なものもしばしば遭遇した。

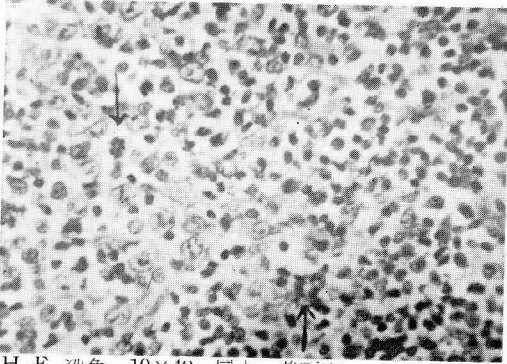
4) 結合組織および血管壁の循環障害と、退行変性はA

第 1 図



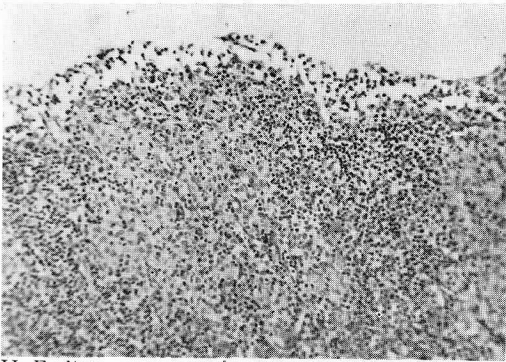
H.-E. 染色, 10×10, A群, 第2日。
辺縁洞に近い皮質周辺部に細網細胞の肥大増殖著明。

第 2 図



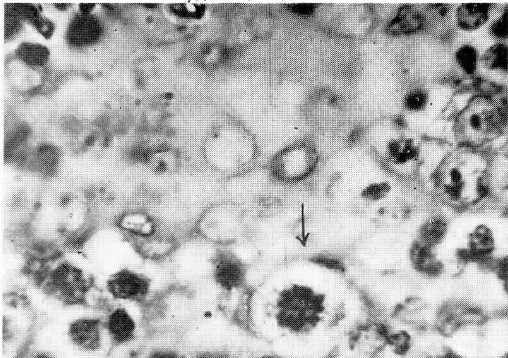
H.-E. 染色, 10×40, 同上, 強拡大
核分裂も認められる。矢は核分裂像を指す。

第 3 図



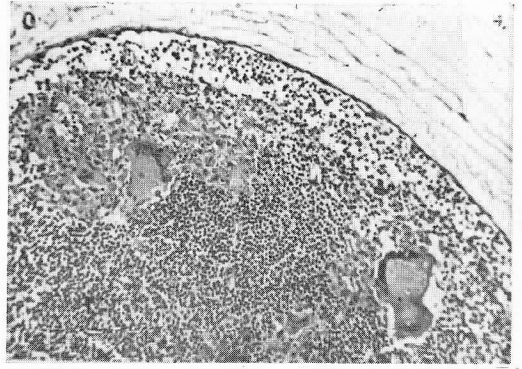
H.-E. 染色, 10×10, A群, 第4日。
辺縁洞に近い皮質周辺部に結核結節形成。

第 4 図



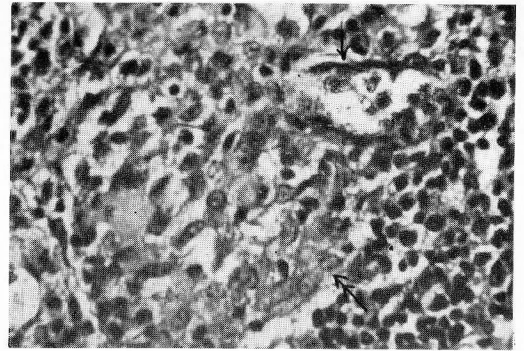
H.-E 染色, 10×90, 同上, 強拡大(油浸)
類上皮細胞結節の境界部にある細網細胞の核分裂像
(矢印)

第 5 図



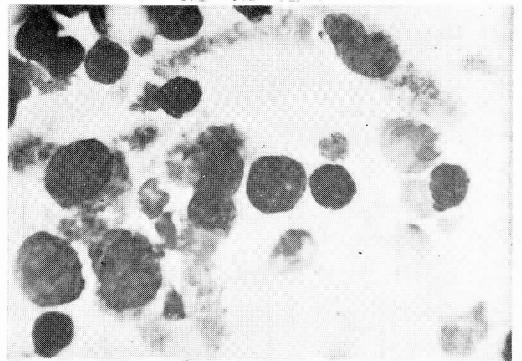
H.-E. 染色, 10×10, A群, 第15日。
ランゲハンス型巨細胞。辺縁洞に近い皮質周辺部に位置を占める。

第 6 図



H.-E. 染色, 10×40, B群, 第4日。
髄質内血管(↓)の周囲に形成された結核結節(↑)

第 7 図



ギムザ染色, 10×90, B群, 第5日。
塗抹標本上にも多数の細網細胞が見られる。

群よりも高度である。結合組織内の結核結節もすでに第5日目に見出された。

5) 抗酸性顆粒と桿状結核菌、および二次小節末梢部における抗酸性顆粒と結節形成との関係等は初感染時におけるように明瞭ではない。一般に結節内の結核菌は全経過を通じて極めて少数であり、A群よりもさらに少ない。

対照としてのC群では、4週後においても、8週後においても、膝窩リンパ節には結核結節が認められなかった。ただし洞カタルの状態はいずれの例にも見られ、また8週後のものには皮質内細網細胞の増加が認められた。

II 細胞学的観察

主として細網細胞、単球および類上皮細胞について述べる。

第1—4日頃における超生体染色では、リンパ球に混じて典型的な中性赤花冠を有する単球も比較的多く見られるが、これに劣らず多数の細網細胞が認められる。細網細胞には幼若型と見られるもの、すなわち小円形の核を持ち、原形質せまく、突起を有し、肥体は鈍円形ないし不正形、中性赤顆粒は比較的微細で少数なもの、またヤーマス緑顆粒の多いものや、核膜に接して桿状のヤーマス緑顆粒を認めるもの等が多数認められる。また同時に、老化型と見られるものも存する。これは類円形核、胞体が膨化し、中性赤顆粒は粗大、かつ空胞および貪食物を多く含んでいる。類上皮細胞出現前後すなわち第5日頃に至り、細網細胞性要素は益々多数となるに反し、単球は増加を示さない。これら細網細胞は多様な形態を示す。すなわち、核が一方に偏して広い原形質を有し、比較的微細な中性赤およびヤーマス緑顆粒が胞体内に不規則に散在するもの、中性赤顆粒の分布および大きさが一樣でないもの等である。また一方、核の性状および胞体の形から類上皮細胞と見られるものも、その原形質内顆粒の状態は決して一律ではない。すなわち単球類似の中性赤花冠を有するもの、花冠を形成する顆粒が比較的大きくかつ不同であるもの、また大小不同の中性赤顆粒が花冠状を示さずに散在するもの、微細な中性赤顆粒が胞体内に平等に密在するもの、胞体周辺部殊に核に近い部分に顆粒が集合しているもの等がある。ヤーマス緑顆粒は胞体周辺部に存することが多いが、時には中心部にも中性赤顆粒と混じて存在することもある。また二核ないし三核の類上皮細胞（巨細胞）も見られる。この際は核が胞体周辺部に位置し、中性赤顆粒は中心部に集合して存することが多い。類上皮細胞は後期になるにしたがつて、胞体内殊にその周辺部に多数の不染色性顆粒を含む細胞が次第に増加する。

以上述べた如く、類上皮細胞の超生体染色所見は必ずしも一様でなく、一方細網細胞の変化型も多様の所見を示すが、これら相互の中のあるものは、互に相似した性

状を有し、いずれに属するか判定に困難を感じるものも少なくない。

ギムザ染色によっても細網細胞→類上皮細胞の移行を思わせる所見が得られることは第1報でも述べたが、本実験において類上皮細胞が塗抹標本上に出現するのは第5日頃である。この頃には、楕円形ないし類円形の核、2—3個の核小体を有し、胞体がせまく、突起を有する不正形の、比較的塩基性に富む幼若細網細胞がかなり多数認められる（第7図）。また細胞体の周辺部が好塩基性の強いものや、胞体が膨化し、貪食顕著なもの等を認める。なお、細網細胞の核分裂像と見られるものにも遭遇した。

考 案

今回の再感染実験では、その病変がリンパ行性、血行性共に初感染の病変と比較してやや趣を異にしていた。その主なるものは

(1) 実質内細網細胞増殖肥大がより一層顕著なこと。(2) 接種後結節形成までの期間が短縮せられ、初発部位にも若干の差異を示すこと。(3) 巨細胞形成が著明なこと。(4) 結節の進展および拡大がおそく、結核菌が少いこと。等である。以下これらについて考案を試みる。

再感染の場合は初感染に比して結核結節がより早期に発現することはすでに多くの人により確かめられている。Pagel³⁾ および武田⁴⁾ によると、この事実は結核結節のアレルギー性成立を物語るものであるという。一方Lurie^{5) 6)} は、その原因を再感染においては予め経過した結核感染によって細網内皮系機能が亢進していることに基くものと考えている。今回の私の実験においては、リンパ実質内における細網細胞の肥大増殖は第1および2報^{1) 2)} よりもさらに高度であり、結核結節はこの細網細胞増殖部位に一致して多く形成されている。一方、細胞学的観察においても、細網細胞の幼若型および変化型が初感染の場合よりも早期かつ多数に出現した。また細網細胞変化型と類上皮細胞とは、その細胞学的性格においてかなりの一致を見る。したがって、再感染において結節形成が促進されるのは、主として実質内細網細胞の増殖の盛んなことおよび細網細胞の機能亢進にその原因を求め得ると考える。前回の初感染実験では、類上皮細胞が他の血球を伴わず単独に皮質内細網細胞から発生し得ることを報告したが、今回の実験では初発結節内にも多少の多核白血球混入を認めた。しかし、その多くは変性崩壊に陥り、類上皮細胞に貪食されているので、多核白血球が結節形成に大きな役割を演ずることは考えられない。また血液単球は初感染の場合に比して特に多くは出現していない。したがってこれも再感染時の結節形成促進に直接の関係ありとは考えられない。

次に結節の初発部位について検討する。リンパ行性の

場合、初感染では髄質洞に近い皮質周辺部に初発するが、再感染では辺縁洞に近い皮質周辺部に初発結節を見ることが最も多い。その理由を考えると、リンパ行性再感染時、細網細胞の肥大増殖が最も早期かつ著明なのは辺縁洞に近い皮質周辺部であり、輸入リンパ管を通じて侵入した結核菌はこの部の増殖性かつ貪食能の昂まつている細網細胞に容易に捕捉され、ここに最初の結節形成を見ると考えられる。次に、血行性の場合、初感染では結節初発はほとんど専ら二次小節末梢であるのに、再感染では皮質および髄質の血管周囲にも初発する。この場合は、菌が二次小節に達する前に菌捕捉力の昂まつている皮質内細血管ないし毛細血管にも捕捉され、その周囲に増殖している細網細胞に摂取されて結節形成に至ると解される。(注：再感染において血管の菌捕捉力および組織の貪食能の昂まつていることについては武田⁴⁾、Lurie⁷⁾等の報告がある。)

ラングハンス型巨細胞の発生についても種々の異論があり、その発生母地としては血管胚芽⁸⁾、単球⁹⁾、細網細胞¹⁰⁾等が挙げられている。またその発生原因については、乾酪物質に対する反応として生ずると考えるもの¹¹⁾、結核菌菌体成分中のあるものが特に関係すると考えるもの¹²⁾、菌量および毒力と関係ありとするもの¹³⁾¹⁴⁾¹⁵⁾等があり、未だに意見の一致を見ない。さらに Rist¹⁶⁾、中田¹⁷⁾、Laporte¹⁸⁾等は巨細胞が再感染の際に多数かつ著明に現れると述べている。私の実験においても、巨細胞の発生は初感染の場合よりも再感染に早期かつ著明であつた。またリンパ行性再感染では辺縁洞に近い皮質周辺部に位置する結節に多く見られ、結節初発部位および細網細胞増殖部位に一致する。したがって、巨細胞もまた類上皮細胞と同じく、細網細胞に由来するものであり、再感染時の著明な出現は細網細胞の旺盛なる増殖および機能亢進に基くものと解される。本細胞の発生原因については、今回の実験では明かになし得ないが、結節にまだ乾酪変性が現われない前から巨細胞が見られるので、少なくとも本細胞が壊死の刺激に対する反応として生ずるとなす説には賛成出来ない。

さて、再感染病巣には結核菌が少いこと、および菌を局所に抑留、崩壊せしめる傾向の強いことは Lurie⁷⁾、中田¹⁷⁾、Laporte¹⁸⁾、Krause and Willis¹⁹⁾、Rich and Mc Cordock²⁰⁾等の報ずるところであるが、私の実験においても再感染では初感染に比して結節内の結核菌が甚だ少かつた。接種した菌量は5 mgの比較的大量であるのに、リンパ節に見られる結核菌が甚だ少数であるのは、リンパ行性の場合には接種局所たる皮下、血行性の場合には肺等において多数の菌が捕捉、抑留され、リンパ節に到達する菌が少い上に、リンパ節自体においても菌の発育抑制ないし破壊を来す機転が作用していることによるものと考えられる。なお、結節内結核菌の状態を経

時的に観察すると、結核結節が進展を示さぬ第8日頃までは結節内結核菌はほとんど認められぬか、またはあつても極めて少数である。結節が拡大する第10日頃から結節内の菌も次第に増加し、乾酪変性のはじまる頃には多数の菌が証明された。この所見は、結核結節の進展拡大にはその結節内に存する結核菌の数が常に大きな意味をもっていることを示している。今回の実験で血行性再感染群がリンパ行性再感染群よりも一般に病変が軽度であることも、前者は後者よりもリンパ節に到達する菌が少いためと解される。また一般に再感染病巣は進展が早く、しばしば治癒への傾向を示すとされているが、これも結局はその中に含まれる結核菌の少いことないしはその発育が妨げられることが原因であると考えられる。

総括ならびに結論

予め結核に罹患せしめた家兎に牛型結核菌5 mgを膝皮下或は耳静脈内に再接種し、膝窩リンパ節を経時的に剔出してリンパ行性および血行性再感染について観察した。その結果は次の如くである。

- 1) リンパ実質内の細網細胞増殖は初感染時よりもさらに高度である。増殖はリンパ行性再感染では辺縁洞に近い皮質周辺部、血行性再感染では実質内血管周囲に特に著明である。結節の初発はこれらの部位に一致する。
- 2) 結節形成はより早期に認められ、また巨細胞の出現も顕著である。以上の原因は細網細胞の高度増殖と機能亢進によるものと解される。
- 3) 初期結節内結核菌は非常に少い。その後の結節の進展と結節内結核菌の数とはほぼ平行する。
- 4) 細胞学的観察においても、細網細胞は早期かつ多数出現する。またその変化型も多様で類上皮細胞に酷似するものも多い。

終りに臨み、御指導を賜つた佐藤教授、研究上便宜を与えられた渡辺所長に感謝致します。

文 献

- 1) 永井：結核，29；334，昭・29。
- 2) 永井：結核，30；176，昭・30。
- 3) Pagel, W.: Z. gesamt. exp. Med., 77; 396, 1931.
- 4) 武田：アレルギーと結核，東京，昭・24。
- 5) Lurie, M.B.: J. Exp. Med., 69; 579, 1939.
- 6) Lurie, M. B.: J. Exp. Med., 75; 247, 1942.
- 7) Lurie M.B.: J. Exp. Med., 57; 181, 1933.
- 8) Wurm, H.: Beitr. Klin. Tbk., 63; 977, 1926.
- 9) 天野：血液学の基礎，東京，昭・23。
- 10) 赤崎：血液学討議会報告，第7輯，
- 11) Medlar, E. M.: Am. J. Path., 2; 291, 1926.
- 12) Doan, C. A. et al.: J. Exp. Med., 52, Suppl.

- No.3; 89, 1930.
- 13) Joest, E. u. Emscoff, E.: Virchow's Arch., 210; 188, 1912.
- 14) Steenken, W. et al: J. Exp. Med., 60; 515, 1934.
- 15) Smithburn, K.C.: Am. Rev. Tuberc., 37; 659, 1937.
- 16) Rist, E. et al: Ann. med., 28; 310, 1930.
- 17) 中田: 東京医学会雑誌, 46: 1708, 昭. 7.
- 18) Laporte, R.: C.R. Soc. Biol., 86; 931, 1934.
- 19) Krause, A. K. and. willis, H.S.: Tubercle, 6; 438, 1925.
- 20) Rich, A. R. and Mc. Cordock, H. A.: Bull. Johns Hopkins Hosp., 44; 273, 1929.
-