

同一局所へ復施行によるツベルクリン反応の促進に関する研究

第10報 人体皮膚における組織学的研究 (I)

2 回反復部位と初回部位との比較

庭 地 大

群馬大学医学部小児科学教室 (指導 小児科 松村龍雄教授)
松島正視助教授
病 理 川合貞朗教授)

受 付 昭和34年5月12日

緒 言

ツベルクリン(以下ツと略)反応が同一局所に反復施行されたさいに、反応が早く現われて早く消失する傾向がある。すなわち、反復注射部位では、初回注射部位に比べて、きわめて早期より発赤、硬結がともに強く現われ、反復回数が多い場合には、48時間後には発赤が著しく消退して境界不明瞭な褐色調を呈し、硬結もまた不明瞭となることが多い。この現象はツ反応が定期的に行なわれることが徹底するとともにますます発現する機会が多くなり、ツ反応の判定上に種々の重要な問題を提出している。

本現象は最初に柳沢¹⁾によつて発見され、その後鈴木^{2) 5)}、小池^{3) 6)}、後藤⁴⁾、野辺地⁷⁾、前田⁸⁾、塩田⁹⁾、池上¹⁰⁾らによつて研究された。しかしこれらの研究はいずれも主として24時間後と48時間後との反応の大きさを比較して、反復部位では24時間後の反応が48時間後のより大きいことを論じたものであつた。Halkjær¹¹⁾、寺田¹²⁾は反復部位の反応の経過をより早期から観察し、Halkjærは6時間後から、寺田は4時間後から強い反応が現われることを認めた。さらに教室の松島^{13) 14)}、増村¹⁵⁾、本沢¹⁶⁾らはツ注射直後から細かに時間を追つて反応の経過を観察し、反復部位では3、4時間後の早期から強い反応が現われ、12時間後にはほぼ最高となり、以後減弱することを認めた。また増村、本沢は反復を重ねるにつれて、ツ反応の時間的経過がどう変わつてゆくかを追及して、上記の早期の強い反応が、2回目からすでに現われることと、24、48時間後の反応の減弱は、数回反復を繰返してのち、はじめで著明なることを明らかにした。

そこで本促進現象の研究には、ツ反応をこの早期の反応を含めて全経過について観察し、その発現機序を検索する必要があると考えた。そしてその一方法として、人体皮膚において、ツ注射反復によるツ反応促進現象の組織学的研究を行ない、若干の知見を得たので報告する。

研究方法および研究材料

研究方法は日置¹⁷⁾、武藤¹⁸⁾にならい、研究材料は前橋十全病院の胸部手術患者35例の背部の皮膚切開部より採取した。ツ反応は2,000倍目ツ液0.1ccを皮内に注射して行なつた。ツ反応を前回1カ月前に行なつておいて、今回再び同一部位に行なつて反復部位とし、前回は行なわず、今回新たに行なつた部位を初回部位とし、前回に行なつたのみで、今回行なわぬ部位を対照部位とした。反復部位の皮膚の採取時間は、反復ツ注射後2、4、8、12、18、24、48、72時間とし、48時間後の場合は7例、その他の時間の場合はおのおの4例ずつで、計35例を得た。初回部位については、採取時間は、反復部位と同様に、ツ注射後2、4、8、12、18、24、48、72時間とし、採取例数も、各時間とも反復部位と同数とした。また反復部位、初回部位ともツ注射後同一時間に、同一個体より採取した。対照部位については、7例について採取検査した。皮膚は10倍ホルマリン液で固定し、発赤および硬結の中心部よりパラヘン切片を作製し、ヘマトキシリンエオジン染色、マロリー染色、オルセイン弾力線維染色、バップ鍍銀染色を施して調べた。

成 績

1. 肉眼的所見

発赤および硬結の大きさを長短径の平均をとつて図示すると図1のようになる。同一個体での追及でなく、かつ各時間の例数が少ないため個人差による動揺があるが、おおよその傾向をうかがいしることができた。すなわち、反復部位では、ツ注射後4時間で明らかな反応が現われ、初回部位との間に明瞭な差がみられた。反応は12時間後および18時間後までは強く現われ、24時間以後は減弱に向かつた。初回部位では早期には反応が弱く、その後48時間後まで徐々に強くなり、72時間後には減弱したが、その間に12時間後および18時間後のところで一時的に反応がやや強くなつた。48時間後

の反応を反復部位と初回部位とで比較すると、発赤は反復部位のほうが初回部位よりやや大きく、硬結はほぼ同程度であつた。

図 1 肉眼的所見

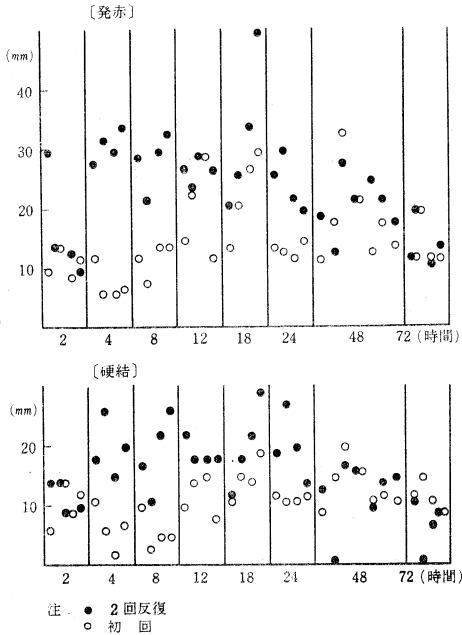


表 1 発赤の色

部位	時間	色							
		2	4	8	12	18	24	48	72
2回反復	暗赤			3	2	2	2	7	2
	鮮紅	3	4	1	2	2	2		2
	淡紅	1							
初回	暗赤								
	鮮紅	2	2	1	4	4	4	5	4
	淡紅	2	2	3				2	

次に発赤の色をみると、反復部位では、早期はおおむね鮮紅色を呈し、8 時間後より約半数例が暗赤色を呈するようになり、48 時間後は全例が暗赤色になつた。また 24 時間以後は発赤周辺部が不明瞭になり、淡紅色ないし褐色調を呈するものが多数認められた。初回部位では、早期には約半数例が淡紅色を呈し、他は鮮紅色で、12 時間後より大部分の例が鮮紅色を呈するようになった(表 1)。

2. 組織学的所見

1) 細胞浸潤について

表 2 細胞浸潤の密度

部位	程度	部位		乳頭層および乳頭下層								網状層(とくに汗腺周囲)								皮 下									
		時間	時間	2	4	8	12	18	24	48	72	2	4	8	12	18	24	48	72	2	4	8	12	18	24	48	72		
2回反復	卅				3	1	1	1														2							
	++				1	3	3	3	3	7	3		4	2	4	3	3	5	1			1	1	4	1	3	1	1	
	+		4								1															2	1	1	1
	±												2															6	3
	—												2									2							
初回	卅																												
	++							1	1	2	2				1	1	3	2									1	2	
	+					1	2	3	2	5	2				2	3	2	4	2				1	1	1	1	1	1	
	±		4	4	3	2			1				4	4	4	2						1	3	2	3	3	5	2	
	—																					3	4	1	1				

注：卅 高度浸潤性
 ++ 軽度浸潤性
 + 巣状
 ± 血管周囲の軽度の浸潤

組織学的に、反復部位と初回部位とでもつとも顕著な差を示したのは真皮における細胞浸潤であつた。次に細胞浸潤の程度を広さと密度の 2 つの面から観察した。

細胞浸潤の広さについて：発赤の範囲にほぼ一致して乳頭層 および 乳頭下層に毛細血管の拡張充盈が認められ、その周囲に細胞浸潤がみられた。細胞浸潤は、発赤の周辺部では疎で、中心部の硬結に相当する部分では密

であつた。また網状層でも細胞浸潤は発赤の周辺部には少なく、中心部の硬結に相当する部分の汗腺周囲には多かつた。このように、細胞浸潤の広さ、すなわち、乳頭層および乳頭下層ならびに網状層における細胞浸潤の密な部分の幅はそれぞれ硬結の直径にほぼ一致していた。したがつて、細胞浸潤の広さの時間的経過は反復部位、初回部位ともに、おおむね硬結のそれと一致していた。

細胞浸潤の密度について：次の5段階に分けて観察した。細胞浸潤が高度瀰漫性を呈するもの(≡)，軽度瀰漫性を呈するもの(≡)，毛細血管周囲に巣状に存在するもの(+)，毛細血管に沿って軽度の細胞浸潤が認められるもの(±)，細胞浸潤の認められないもの(-)。

真皮乳頭層および乳頭下層における細胞浸潤の密度は反復部位では、2時間後には巣状を呈し、4時間後には増強して、大部分の例が高度瀰漫性となり、8、12、18時間後にはやや減弱して、大部分の例が軽度瀰漫性となり、高度瀰漫性のは少数例のみとなった。24、48時間後には細胞浸潤はさらに減弱して、全例が軽度瀰漫性を呈し、72時間後には大部分の例が軽度瀰漫性を呈したほか、巣状のものも認められるようになった。初回部位では、細胞浸潤は2、4時間後には毛細血管の周囲にわずかに認められるにすぎず、8時間後にはようやく巣状のものがみられるようになった。細胞浸潤はその後徐々に増強し、18時間後には巣状のものが大部分の例を占めたほか、軽度瀰漫性を呈するものも少数例ながら認められるようになった。24時間後にはほぼ同じ状態を維持し、48、72時間後にはさらにやや増強する傾向を認めた。

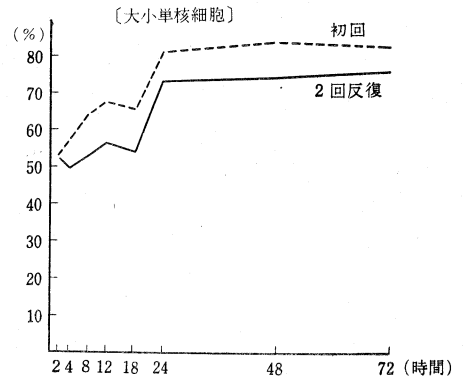
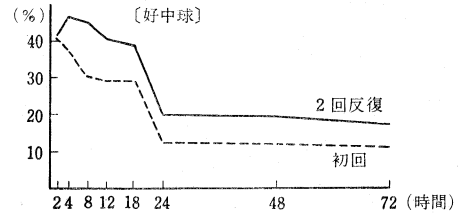
網状層、とくに汗腺周囲の細胞浸潤の密度は、反復部位、初回部位ともおおむね乳頭層および乳頭下層のものと同様な経過を示した。しかし反復部位では、乳頭層および乳頭下層に比して、早期ではやや弱く、48時間以後ではやや強い傾向がみられた。

皮下における細胞浸潤の密度は、おおむね網状層のそれと並行し、網状層の細胞浸潤が皮下に波及した感があった(表2)。

表皮にも乳頭層より波及した少量の細胞浸潤がみられ、反復部位の4時間後から24時間後の間において、細胞浸潤の程度がやや強かつた。

遊出細胞について：乳頭層あるいは乳頭下層の細胞浸潤の多いところを選び、600倍に拡大し、毛細血管周囲の細胞100~200を数えて分類し、各細胞の算術平均をとった(図2)。反復部位では、好中球が2時間後から18時間後までは比較的多く、40%前後を占めており、24時間以後は著明に減少して15~20%であつた。大小単核細胞は2時間後から18時間後までは50~60%で、24時間以後は増加して75%前後であつた。初回部位では、好中球は2時間後および4時間後は約40%であつたが、以後は減少して、8時間後から18時間後までは約30%、24時間以後は約10%であつた。大小単核細胞は2時間後および4時間後は55%前後、以後は増加して、8時間後から18時間後までは約65%、24時間以後は約80%であつた。すなわち反復部位と初回部位とを比較すると、早期の好中球反応は反復部位のほうがやや強かつたが、好中球と大小単核

図2 好中球および大小単核細胞の比率



細胞との時間的推移はほぼ同じ傾向を示した。

2) 血管および血流の状態について

乳頭層および乳頭下層の毛細血管の拡張充盈は、全例において、発赤の大きさにほぼ一致して存在していた。したがって、その範囲の時間的経過は発赤の大きさと一致していた。

血管の拡張充盈の程度は、反復部位では早期は軽度で、時間の経過とともに徐々に増強し、48時間以後には高度なものが多くなつた。初回部位でも、毛細血管の拡張充盈の程度は反復部位とおおむね同様の経過を示した。しかし早期の血管の拡張状態は反復部位と初回部位とは本質的に異なつていように思われた。すなわち反復部位では早期より炎症反応が強く起こつていようにかかわらず、血管は、周囲に浮腫を伴うためか、むしろ拡張が妨げられているようにみえた。初回部位では早期は炎症反応が弱く、血管の拡張も軽度であるように思われた。

血流停止は、反復部位では4時間後より現われはじめ、8時間後より大部分の例にみられ、24時間以後は全例に認められた。初回部位においても8時間後より大部分の例にみられ、24時間以後には全例に認められた。血流停止の程度は、反復部位、初回部位ともに早期は軽度で、48時間後までは時間の経過とともに徐々に強くなり、72時間後にはやや減弱した。反復部位と初回部位とを比較すると、反復部位のほうが全般にやや強かつたが、とくに反復部位の48時間後には高度のものが多かつた(表3)。

3) 浮腫および膠原線維の状態について

表 3 血流停止

部位	時間 有無	時間							
		2	4	8	12	18	24	48	72
2 回 反 復	+		1	3	3	3	4	7	4
	-	4	3	1	1	1			
初 回	+			3	2	3	4	7	4
	-	4	4	1	2	1			

浮腫の範囲は硬結の範囲とよく一致しており、したがって、その時間的経過は硬結の大きさの経過と一致していた。

浮腫の程度の時間的経過を、反復、初回別にみると、浮腫は、反復部位では2時間後より比較的強く現われ、4時間後には全例が高度になり、48時間後まで、時間の経過とともにやや減弱する傾向を示しながらも、ほぼそのままの状態を持続し、72時間後には全例が急速に減弱していた。初回部位では早期は軽度で、18時間後より増強し、48時間後まで比較的強く続いた。しかし48時間後にはやや減弱の傾向が認められ、72時間後には全例が減弱した(表4)。

表 4 浮腫

部位	時間 程度	時間							
		2	4	8	12	18	24	48	72
2 回 反 復	++	2	4	4	4	4	4	6	
	+	2						1	4
初 回	++	1			1	4	4	4	
	+	3	4	4	3			3	4

注：++ 高度
+ 軽度

膠原線維については、時期によつて浮腫による膨化、あるいは線維自体の肥厚がみられ、膨化あるいは肥厚の範囲は硬結の範囲とよく一致していた。

膨化あるいは肥厚による線維の太さの程度を次の3段階に分けて調べた。すなわち、線維が甚だ太くなり、そのために線維間隙がきわめて狭小になっているのを(++)とし、健康部の線維と比較して太くなっていると認められる程度のもを(+)とし、その中間を(+)とした。

反復部位では、膨化による膠原線維の軽度の腫大が4時間後より半数例にみられ、18時間以後は全例に認められた。48時間後は中等度の腫大が大部分の例に、高度の腫大が少数例に認められ、同時に浮腫の減弱に伴い、膠原線維の輪廓が明瞭になって、膨化というよりも

肥厚というべき状態のものも認められた。72時間後には大部分の例において線維の輪廓が一層明らかになり、中等度の肥厚の像を呈しているのがみられた。初回部位では軽度の腫大が12時間後より現われはじめ、24時間後には大部分の例に認められるようになり、48時間後には軽度の腫大を示す例と、中等度の腫大を示す例とが認められ、線維の輪廓の明瞭になったものが少数例にみられた。72時間後には軽度の肥厚が大部分の例にみられた(表5)。

表 5 膠原線維の太さ(膨化および肥厚)

部位	時間 程度	時間							
		2	4	8	12	18	24	48	72
2 回 反 復	+++							2	1
	++				1			4	2
	+		2	2	2	4	4	1	1
	±	1	2	2	1				
	-	3							
初 回	+++								
	++				1			4	1
	+					2	3	3	3
	±	1	3	4	2	2	1		
	-	3	1		1				

注：+++ 線維の太さの程度が高度で、線維間隙がきわめて狭小のもの
+ 太さの程度が軽度で、健康部と比較して太くなっていると認められるもの
++ 太さの程度が中等度、++との中間のもの

4) 表皮の変化について

表皮の変化のうち主なものは肥厚と細胞浸潤と空泡変性であつた。表皮の肥厚は両部位ともに反応の後期に著明であり、その程度は一般に反復部位のほうが初回部位より強かつた。

細胞浸潤については前述した。

空泡変性は反復部位と初回部位との間で著明な差が認められた。すなわち、反復部位では4時間後より24時間後の間に出現し、そのうち8時間後がもつとも顕著で、24時間後は軽微であつた。初回部位では空泡変性はほとんど認められなかつた。48時間後の1例は水泡を生じた症例で、例外であると思われた(表6)。

5) 対照部位の所見

肉眼的には直径10mm前後の淡褐色の反応の跡がみられた。

組織学的には、乳頭層および乳頭下層の毛細血管の軽度の拡張充盈を全例に認め、細胞浸潤は4例において乳頭層および乳頭下層ならびに網状層に巣状に認め、他の3例ではきわめて軽度に認めた。

以上のごとく、炎症反応は、反復部位では、早期に著

表6 表皮の空泡変性

部位	時間 程度	時間							
		2	4	8	12	18	24	48	72
2 回 反 復	卅							1	
	卅		1	3		2			
	+		2	1	2	1	1		
	±		1		1	1	2	2	
初 回	卅								
	卅							1	
	+	1	2		1	2		1	
	±	3	2	4	3	2	4	5	4

注：卅 水泡形成
 卅 高度
 + 軽度
 ± 細胞間隙が拡大しているが水泡形成にいたらないもの

しく強く現われ、後期にやや減弱しており、初回部位では、早期に弱く、後期には強くなっていた。そして炎症反応を反復部位と初回部位とで比較すると、48時間後までは反復部位のほうが強く、72時間後にはほぼ同程度であった。

総括ならびに考察

胸部手術患者の背部に、1ヵ月間隔でツを2回反復注射し、2回目の注射と同時に、初回部位にもツ注射を行ない、手術時に皮膚を採取し、ツ注射2時間後から72時間後にいたる間の標本について、反復、初回両部位のツ反応の組織像を比較観察した。

肉眼的所見では、寺田、Halkjær、増村、本沢らが背部あるいは前膊で行なった実験と同様の成績が得られた。すなわち、反復部位では、反応は、4時間後の早期から強く現われ、18時間後までほぼ同じ程度で続き、24時間以後は減弱に向かった。初回部位では、反応は12時間以前の早期には弱く、時間の経過とともに徐々に増強して、48時間後には最大になった。したがって、反復、初回両部位の間では、4、8時間後の早期にもつとも顕著な差が認められ、反復部位では強い反応がみられた。48時間後には両部位の反応はほぼ等しくなったが、なお反復部位のほうがやや強かった。

組織学的検査については、反復部位の所見は従来報告がなく、本報告が最初のものと思われる。初回部位のツ反応の所見については多数の報告がみられるが、人体皮膚においてツ反応の経過を詳細に観察した成績はきわめて少なく、わずかに日置、武藤、有馬¹⁹⁾の報告をみるにすぎない。

反復部位では、乳頭層および乳頭下層の毛細血管の拡張充盈は2、4時間後には軽度であるが、以後は時間の

経過とともに徐々に強くなった。乳頭層および乳頭下層ならびに網状層の瀰漫性の細胞浸潤は4時間後より強く現われ、後期にはやや減弱した。遊出細胞は早期は好中球が主役をなし、24時間以後は大小単核細胞が主になった。浮腫も早期より強く現われ、48時間後より減弱の傾向が現われ、72時間後には著明に減弱した。膠原線維の膨化は早期は軽度で、時間の経過とともに徐々に強くなり、48時間後に最高になった。血流停止は4時間後より現われはじめ、8時間後にはほぼ全例にみられるようになり、48時間後にはその程度が増強して、高度のものが多くなった。

初回部位では、毛細血管の拡張充盈、細胞浸潤、浮腫、膠原線維の膨化、血流停止等のすべての組織変化が早期には軽微で、12時間後より徐々に強くなり、48時間後に最高になった。遊出細胞は反復部位と同様に、早期は好中球が主役をなし、24時間以後は大小単核細胞が主となった。

以上のごとく、炎症反応は、反復部位では、早期に著しく強く現われ、後期にやや減弱しており、初回部位では、早期に弱く、後期には強くなっていた。この炎症反応を反復部位と初回部位とで比較すると、48時間後までは反復部位のほうが強かった。

すなわち、本促進現象の特徴として、炎症反応が、早期には著明に増強し、後期には減弱することが組織学的に確認された。しかし48時間後の反応を、反復部位と初回部位とで比較すると、反復部位のほうがまだ強かったが、これは今回の実験が2回反復であるためと考えられた。したがって、後期の反応の著明な減弱を含めた本促進現象の究明には、今後さらに反復回数を増して実験を行なう必要があると思われる。

また以上の実験において、対照部位にも若干の変化を認めた。これは反復注射の間隔をさらに長くすることによつて除きうらと思われる。

さらに本促進現象の本態に関しては、後報において考察したい。

結 論

胸部手術患者の背部に、1ヵ月間隔でツ反応を2回反復し、2回目の注射と同時に、初回部位にもツ注射を行ない、手術時に皮膚を採取し、ツ注射2時間後から72時間後にいたる間の標本について、反復、初回両部位のツ反応の組織像を比較観察した。

1) 反復部位では、乳頭層および乳頭下層の毛細血管の拡張充盈は早期には軽度であったが、時間の経過とともに徐々に強くなった。乳頭層および乳頭下層ならびに網状層の瀰漫性の細胞浸潤は早期より強く現われ、後期にはやや減弱した。遊出細胞は早期は好中球が主役をなし、24時間以後は大小単核細胞が主になった。浮腫も

早期より強く現われ、48 時間後には減弱の傾向が現われ、72 時間後には著明に減弱した。膠原線維の膨化は早期は軽度で、時間の経過とともに徐々に強くなり、48 時間後に最高になった。血流停止は 4 時間後より現われはじめ、8 時間後にはほぼ全例にみられるようになり 48 時間後にはその程度が増強して、高度のものが多くなった。

2) 初回部位では、毛細血管の拡張充盈、細胞浸潤、浮腫、膠原線維の膨化、血流停止等のすべての組織変化が早期には軽微で、12 時間後より徐々に強くなり、48 時間後に最高になった。遊出細胞は、反復部位と同様に早期は好中球が比較的多く、24 時間以後は大小単核細胞が主となった。

3) 以上のごとく、炎症反応は、2 回反復部位では、早期に著しく強く現われ、後期にやや減弱しており、初回部位では、早期に弱く、後期には強くなっていた。炎症反応を反復部位と初回部位とで比較すると、48 時間後までは反復部位のほうが強かった。

稿を終わるにのぞみ、終始御懇篤な御指導、御校閲を賜わった小児科学教室松村龍雄教授、松島正視助教授、病理学教室川合貞朗教授に衷心より感謝の意を捧げるとともに、御校閲を賜わった十全病院長柴田正名先生に深甚なる謝意を表明する。また御援助を賜わった小児科学教

室小川博博士、十全病院の諸先生に感謝の意を表する。

文 献

- 1) 柳沢謙：BCG とツベルクリン，日本臨床社，大阪，昭23.
- 2) 鈴木寛：日本臨牀結核，7：492，昭23.
- 3) 小池昌四郎：結核，23：9，昭23.
- 4) 後藤正彦：長崎医学雑誌，25：268，昭25.
- 5) 鈴木寛：新潟医学雑誌，66：165, 227, 308，昭26.
- 6) 小池昌四郎：結核予防会研究業績，1：77，昭26.
- 7) 野辺地慶三：結核，28：608，昭28.
- 8) 前田鍵次：結核研究の進歩，7：221，昭29.
- 9) 塩田憲三：結核，30：229，昭30.
- 10) 池上宗直：結核，31：404, 459, 531，昭31.
- 11) Halkjær-Lassen：Bull., WHO, 12：197, 1955.
- 12) 寺田幾藏：結核，31：290, 333, 397，昭31.
- 13) 松島正視：小児科臨床，10：13，昭32.
- 14) 松島正視：臨床内科小児科，13：111，昭33.
- 15) 増村雄二郎：日本小児科学会雑誌掲載予定.
- 16) 本沢繁二郎：日本小児科学会雑誌，62：1297, 1607，昭33.
- 17) 日置治男：綜合医学，10：854，昭28.
- 18) 武藤敏文：結核，30：573, 615, 691，昭30.
- 19) 有馬宗雄：日本病理学会誌，36：58，昭22；37：97，昭23.