

同一局所反復施行によるツベルクリン反応の促進に関する研究

第 11 報 人体皮膚における組織学的研究 (II)

3 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 20 日

緒 言

前報¹⁾では、人体皮膚においてツベルクリン (以下ツと略) 反応を 1 カ月間隔で同一局所に 2 回反復してツ反応促進現象の様相を組織学的に調べた。しかし 2 回反復では、早期の強い炎性反応は認められたが、検診の實際上問題になっている 48 時間後の反応は、初回部位と比較してはまだ強かった。またツ反応施行 1 カ月後では局所に肉眼的にも組織学的にもなお若干の変化が認められ、反応の反復にさいして影響を与えるのではないかと懸念された。それで今回はツ反応を同一局所に 3 回反復して、その組織学的所見を 2 回反復部位および初回部位のそれと比較観察した。なお反復のさいの最終ツ反応は前回の反応の跡が消失した 2 カ月以後に行なつた。

研究方法および研究材料

研究材料は胸部手術患者 35 例の背部の皮膚切開部より採取した。ツ反応は 2,000 倍旧ツ液 0.1 cc を皮内に注射して行なつた。3 回反復部位としては、ツ反応を 2~5 カ月前に同一部位に 2 回反復しておき、今回さらに行なつた部位をとり、2 回反復部位としては、ツ反応を 2~5 カ月前に行なつておき、今回再び行なつた部位をとり、また初回部位としては、前回はツ反応を行なわず、今回新たに行なつた部位をとつた。なお対照部位としては、ツ反応を 2~5 カ月前に行なつたのみでその後行なわぬ部位をとつた。3 回反復部位の皮膚の採取時間は、第 3 回ツ注射後 2, 4, 12, 18, 24, 48, 72 時間とし、各時間の例数はおのおの 5 例ずつで、計 35 例を得た。2 回反復部位および初回部位についても、採取時間および採取例数は 3 回反復部位の場合と全く同じに行なつた。また 3 回反復部位、2 回反復部位、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 22 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バラヒン切片を作製し、ヘマトキシリンエ

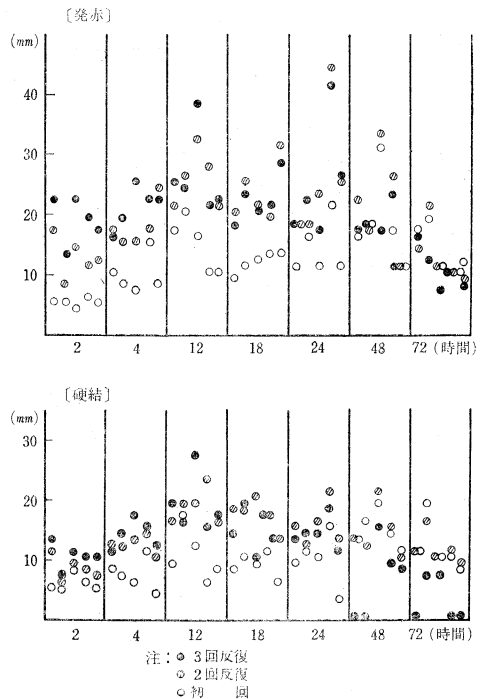
オジン染色、マロリー染色、オルセイン弾力線維染色、パップ鍍銀染色、パス染色を行なつて調べた。

成 績

1. 肉眼的所見

発赤および硬結の大きさの時間的経過には、個人差による若干の動揺があつたが、おおよその傾向をうかがい知ることができた (図 1)。3 回反復部位では、反応がツ注射 2 時間後に強く現われ、以後徐々に強くなつて 12 時間後に最高になり、18 時間以後は減弱の傾向を示し、48 時間以後は著しく減弱した。2 回反復部位では、反応は 3 回反復部位とほぼ同様の経過を示したが、3 回

図 1 肉眼的所見



反復部位と比較すると2時間後は弱く、48時間以後は強かつた。初回部位では、2~4時間後は弱かつたが、時間の経過とともに徐々に増強して48時間後には最高になり、72時間後に減弱した。

3部位の反応を比較すると、初回部位では早期は弱く、後期には強くなつたが、3回反復部位および2回反復部位では早期には強く、後期に弱くなり、とくに3回反復部位では48時間以後は減弱が著明で、初回部位より弱くなつた。

発赤の色については、淡紅色、鮮紅色および暗赤色の3種に分けて観察した。3回反復部位では、2~4時間後には、淡紅色を呈するものがほとんどみられず、鮮紅色を呈するものがほぼ全例にみられた。暗赤色を呈するものは12時間後より認められるようになり、以後次第に増加して48時間後にはほぼ全例に認められるようになった。2回反復部位では、発赤の色は3回反復部位とほぼ同様の経過を示したが、3回反復部位と比較すると、暗赤色を呈するものの出現頻度はやや少なかつた。初回部位では、2時間後は淡紅色を呈しているものが全例にみられ、鮮紅色を呈するものがみられなかつた。4時間以後は淡紅色を呈するものがほとんどみられず、鮮紅色を呈するものがほぼ全例にみられたが、暗赤色を呈するものはほとんど認められなかつた。また、3回反復部位および2回反復部位においては、24時間以後は発赤周辺部が淡紅色ないし褐色調を呈して、不明瞭になるものが多数例に認められたが、初回部位ではほとんど認められなかつた。

すなわち、発赤の色は初回部位では、2時間後は淡紅色を呈し、4時間後より鮮紅色を呈するようになり、以後は色の程度が徐々に増強する傾向があつたが、暗赤色を呈するまでにはいたらなかつた。3回反復部位および2回反復部位では、早期にはおおむね鮮紅色を呈したが、暗赤色を呈するものが12時間後より現われ始め、後期には多くなつた。そして反復を重ねるほど、暗赤色を呈するものの出現頻度が多くなる傾向があつた。また反復部位では24時間以後は発赤周辺部が減色するものが多かつた(表1)。

2. 組織学的所見

組織学的所見においては、炎症反応の程度をその広さと組織変化の状態との2つの面から観察した。

i) 炎症反応の広さについて

まず炎症反応の広さを毛細血管の拡張充盈、細胞浸潤、浮腫および膠原線維の膨化の範囲について観察した。毛細血管の拡張充盈は乳頭層および乳頭下層に認められ、その範囲は発赤の範囲とほぼ一致していることが認められた。また、細胞浸潤、浮腫および膠原線維の膨化は乳頭層および乳頭下層ならびに網状層に認められ、それらの範囲は硬結の範囲とほぼ一致していることが認

表1 発赤の色

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

められた。炎症反応の広さを、3回反復、2回反復および初回の部位について観察すれば、まず3回反復部位では、2時間後に大きく現われ、以後徐々に増大して、12時間後に最大になり、18時間以後は減少の傾向を示し、48時間以後は著しく減少した。2回反復部位では、3回反復部位とほぼ同様に経過したが、3回反復部位と比較すると2時間後は小さく、48時間以後は大きかつた。初回部位では、2~4時間後は小さかつたが、時間の経過とともに徐々に増大して48時間後には最大になり、72時間後に減少した。

3部位の炎症反応の広さを比較すると、初回部位では早期に小さく、後期に大きくなつたが、3回反復部位および2回反復部位では、早期には大きく、後期には小さくなり、とくに3回反復部位では、48時間以後は減少が著明で、初回部位より小さくなつた。

ii) 組織変化の状態について

組織変化の状態を毛細血管の拡張充盈、血流停止、細胞浸潤、浮腫、膠原線維の膨化および肥厚について観察した。

イ) 血管および血流の状態について

乳頭層および乳頭下層における毛細血管の拡張充盈の程度は、3回反復部位では、2時間後は中等度であつたが、4時間後の炎症反応の強い時期には軽度になつた。以後は徐々に増強して、18時間後よりほぼ全例が中等度になつた。2回反復部位では、3回反復部位とおおむね同様であつた。初回部位では、2~4時間後は軽度であつたが、12時間以後は強くなつた。

以上のごとく、毛細血管の拡張充盈の程度は、3部位ともおおむね同様の経過を示したが、4~12時間後の早期の血管の拡張状態は3回反復部位および2回反復部位と初回部位とは本質的に異なつていようと思われた。すなわち、反復部位では、4~12時間後には炎症反

応が強く起こっているにもかかわらず、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、4~12 時間後は炎症反応が弱く、血管の拡張も軽度であるように思われた。

血流停止は、3 部位ともに 4 時間後より認められ始め、12 時間後よりほぼ全例に認められるようになった。血流停止の程度は、3 部位ともに早期は軽度で、時間の経過とともに強くなった。また、3 部位を比較すると、その出現頻度、程度ともに 3 回反復部位と 2 回反復部位の間にはほとんど差が認められなかったが、3 回反復部位と初回部位とでは 3 回反復部位のほうが若干強かった。肉眼的所見において、反復部位の反応が 12 時間以後に暗赤色を呈することが多かつたが、組織学的所見において、血流停止がこれと平行して認められ、両者の間には関係があると思われた (表 2)。

表 2 血流停止

部位	時間 有無	時間						
		2	4	12	18	24	48	72
3 回反復	+		4	5	4	5	5	5
	-	5	1		1			
2 回反復	+		3	5	5	4	5	5
	-	5	2			1		
初 回	+		1	4	3	3	5	5
	-	5	4	1	2	2		

4) 細胞浸潤の状態について

細胞浸潤の密度について：細胞浸潤の密度については、毛細血管周囲にわずかに存在する程度、巣状、軽度

表 3 細胞浸潤の密度

部位	時間 程度	乳 頭 層 お よ び 乳 頭 下 層							網 状 層 と く に 汗 腺 周 圍						
		2	4	12	18	24	48	72	2	4	12	18	24	48	72
		3 回反復	卅	1	3	4	2	3		1			2		1
	卅	3	2	1	2	2	3	3	3	5	3	5	4	3	3
	+	1			1		2	1	2					2	
	±														
2 回反復	卅		2	3		2	1	1						1	2
	卅	1	3	2	4	3	4	4	1	3	4	5	4	3	3
	+	4			1				4	1	1		1	1	
	±									1					
初 回	卅					1	1								
	卅			1		1	3	5					1	5	5
	+		1	3	5	3	1			2	5	5	4		
	±	5	4	1					5	3					

注：卅 高度瀰漫性
卅 軽度瀰漫性
+ 巣状
± 血管周囲に細胞浸潤がわずかに存在する程度

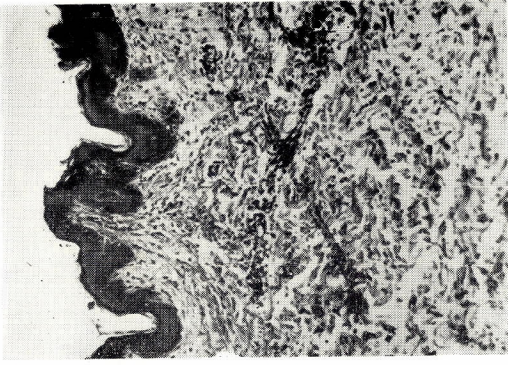
瀰漫性、高度瀰漫性に分けて観察した。細胞浸潤の密度は、3 回反復部位では、2 時間後は軽度瀰漫性を呈し、4~12 時間後には増強して、高度瀰漫性を呈する例が多かつた。18時間後はやや減弱の傾向があつたが、なお高度瀰漫性のものが存在した。48 時間後には著明に減弱して、集団化の傾向が現われ、軽度瀰漫性ないし巣状を呈するようになった。2 回反復部位では、3 回反復部位とほぼ同様の経過を示したが、3 回反復部位と比べると、2 時間後は弱く、巣状を呈し、48 時間後はやや強く、軽度瀰漫性を呈した。初回部位では、2~4 時間後に血管周囲にわずかに存在し、12 時間後よりようやく

巣状になり、以後徐々に増強して、48 時間後には大部分の例が軽度瀰漫性を呈するようになった。

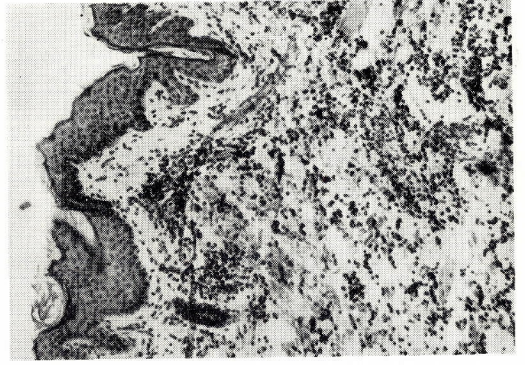
網状層においては、3 部位とも、いずれも細胞浸潤はとくに汗腺周囲に認められ、その経過はおおむね乳頭層および乳頭下層のそれと平行していた。また、細胞浸潤は、乳頭層および乳頭下層と比較すると、3 回反復部位および 2 回反復部位では早期はやや弱かつたが、初回部位では同程度であつた。

3 部位の細胞浸潤の程度を比較すると、初回部位では早期に弱く、後期に強くなつたが、3 回反復部位および 2 回反復部位では、早期には強く、後期には弱くなり、

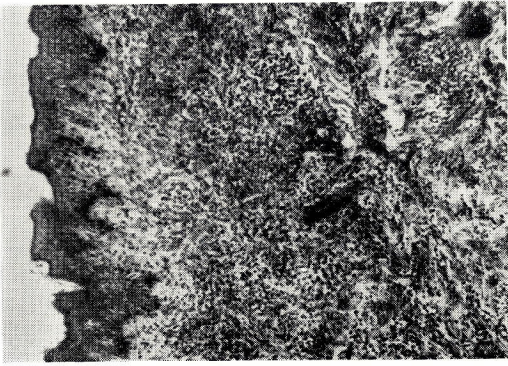
初 回 (4 時間後)



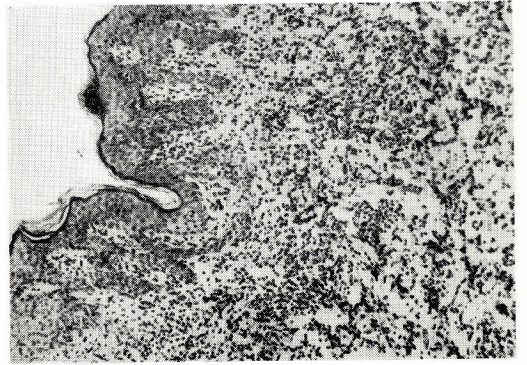
初 回 (12 時間後)



2 回 反復 (4 時間後)



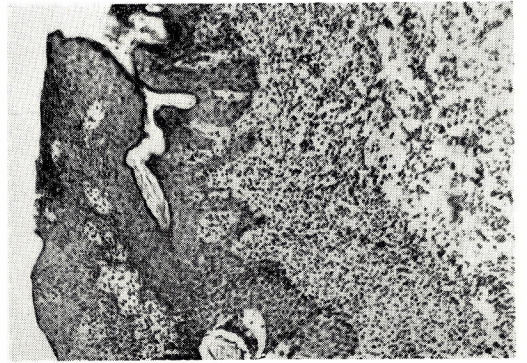
2 回 反復 (12 時間後)



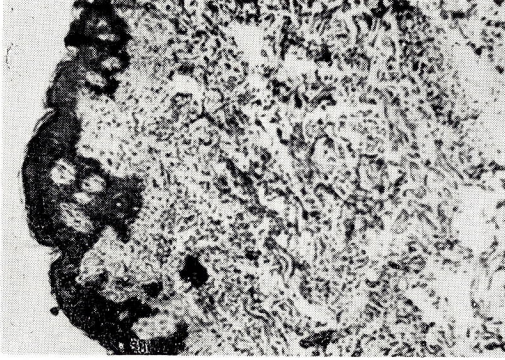
3 回 反復 (4 時間後)



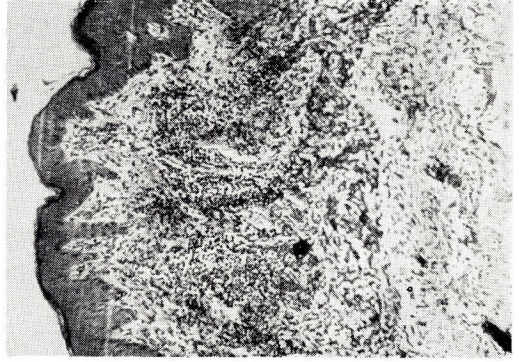
3 回 反復 (12 時間後)



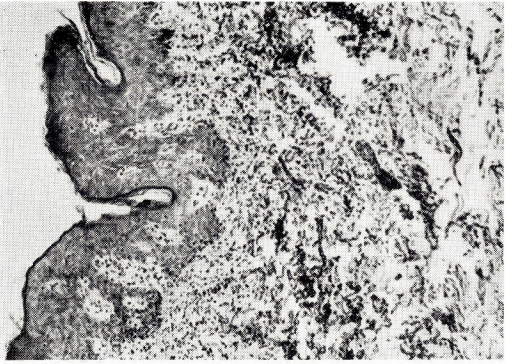
初 回 (24 時間後)



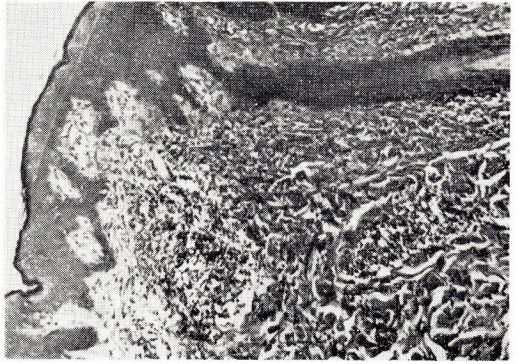
初 回 (48 時間後)



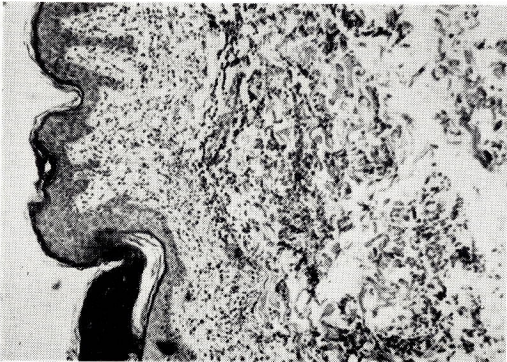
2 回 反 復 (24 時 間 後)



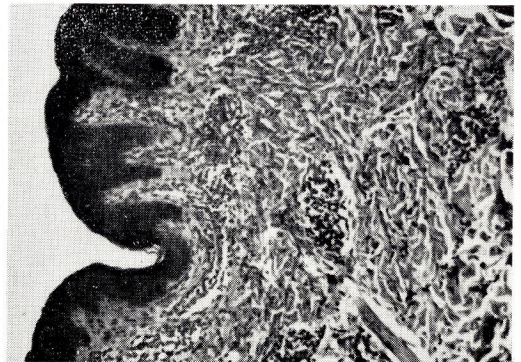
2 回 反 復 (48 時 間 後)



3 回 反 復 (24 時 間 後)



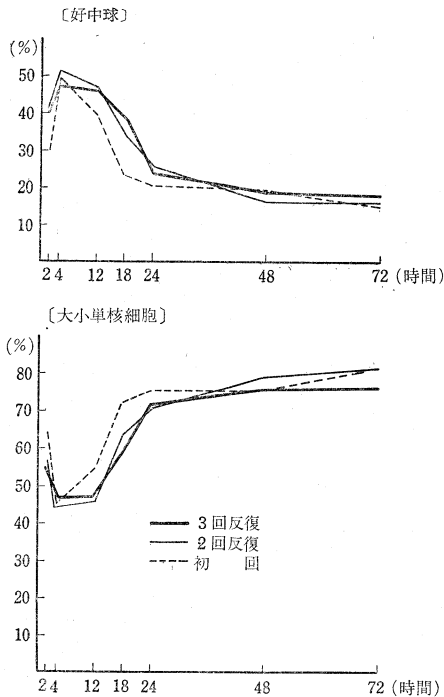
3 回 反 復 (48 時 間 後)



とくに3回反復部位では、48時間後には減弱が著明で初回部位より弱くなった(表3)。

遊出細胞について：遊出細胞の種類については、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、毛細血管周囲の細胞を数えて分類し、各細胞の比率の算術平均をとった(図2)。好中球は、3回反復部位では、2時間後は約40%を占め、4時間後には増加して45~50%になり、12時間後はやや減少し、18時間後より比較的急速に減少し、24時間後は20~25%となり、その後徐々に減少して48時間後は15~20%となった。2回反復部位でも同様に経過した。初回部位においてもほぼ同様に経過したが、3回反復部位に比較すると早期は一般にやや低率であった。すなわち2時間後は約30%で、4時間後には増加して約50%となり、以後は比較的急速に減少して18時間後は20~25%となり、24時間後は約20%になった。

図2 好中球および大小単核細胞の比率



大小単核細胞は、3回反復部位では、2時間後は約55%を占め、4~12時間後は減少して約45%になり、以後は比較的急速に増加して、24時間後には約70%となり、その後も徐々に増加して48時間後は75~80%となった。2回反復部位でも同様に経過した。初回部位においても、早期はやや高率であったが、おおむね同様の経過であった。

以上のごとく、遊出細胞は3部位ともほぼ同様の経過を示し、2~18時間後は好中球が主役をなし、24時

間後より大小単核細胞が大部分を占めるようになった。3部位を比較すると、3回反復部位と2回反復部位の間では著差がなく、3回反復部位と初回部位とでは、3回反復部位のほうが好中球が早期にはやや高率であった。

ハ) 浮腫および膠原線維の状態について

浮腫の状態について：浮腫はその程度により高度と軽度に分けて観察した。浮腫は3回反復部位では、2時間後より高度で、4時間後にはさらに強くなった。以後はやや減弱する傾向を示しながらも、24時間後までほぼそのままの状態を持続し、48時間後には著明に減弱して軽度になった。72時間後はさらに減弱していた。2回反復部位では、3回反復部位とほぼ同様の経過を示したが、3回反復部位に比べると、2時間後はやや弱く、48時間後にはやや強かった。初回部位では、2~4時間後は軽度で、12時間後より増強して高度となり、48時間後まで強く続いた。しかし48時間後にやや減弱の傾向が認められ、72時間後は全例が減弱して軽度になった。すなわち、浮腫は初回部位では、2~4時間後の早期は軽度で時間の経過とともに徐々に強くなったが、反復部位では、2~4時間後の早期には強く現われ、後期には減弱し、反復を重ねるほど浮腫の早期増強、後期減弱が明らかになる傾向があつた(表4)。

表4 浮腫

部位	時間 程度	時間						
		2	4	12	18	24	48	72
3回反復	++	5	5	5	5	5	1	
	+						4	5
2回反復	++	4	5	5	5	5	2	
	+	1					3	5
初回	++			3	5	4	3	
	+	5	5	2		1	2	5

注：++ 高度
+ 軽度

膠原線維の状態について：膠原線維については、その膨化および肥厚について調べた。また、膠原線維の膨化および肥厚による線維の太さの程度については、線維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のが見分けられる程度のものを(+), 太さの程度が高度で、線維間隙がきわめて狭小のものを(++), 太さの程度が中等度、すなわち(+)と(+++)との中間のものを(++)として記載した。

膠原線維の状態については、3回反復部位では、2~4時間後に軽度の膨化を約半数例に認め、12時間後に軽度の膨化をほぼ全例に認めるようになり、18~

24 時間後に中等度の膨化を約半数例に認めるようになった。48 時間後には、膠原線維は輪廓が明瞭になり、肥厚というべき状態を呈し、中等度の肥厚を大部分の例に認めた。72 時間後は高度の肥厚を大部分の例に認めた。2 回反復部位では、3 回反復部位に比べると、線維の膨化および肥厚の程度は全般にやや弱く、また 48 時間後には肥厚を約半数例に認めたにすぎなかった。初回部位では、膨化を 12 時間後より約半数例に認め、以後時間の経過とともに徐々に増強し 48 時間後には大部分の例に認めるようになったが、膨化の程度は軽度にすぎなかった。また初回部位においても、48 時間後に肥厚の状態を呈した例を認めたが、3 回反復部位に比してその数は少なかった。72 時間後は中等度ないし高度の肥厚を認めた。

以上のごとく、膠原線維の膨化の程度は、3 部位とも 2~4 時間後は弱く、時間の経過とともに強くなった。そして反復を重ねるほど、線維の膨化および肥厚の程度が強くなり、また 48 時間後に膨化から肥厚へ移行する例が多くなる傾向があつた(表5)。

表 5 膠原線維の太さ(膨化および肥厚)

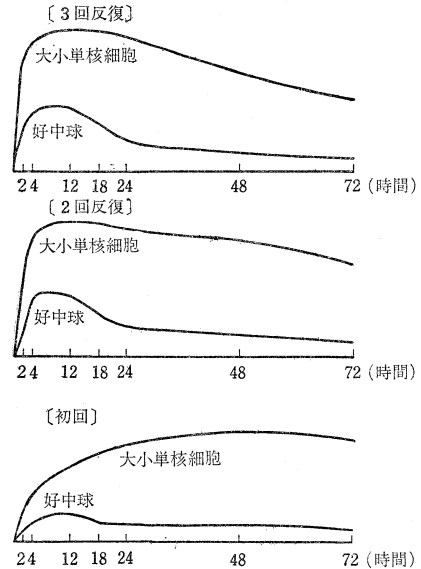
部位	時間 程度	時間						
		2	4	12	18	24	48	72
3 回反復	卅						1	4
	++			1	3	2	2	1
	+	2	2	3	2	3	2	
	±	2	3					
	—	1		1				
2 回反復	卅						1	3
	++			1	1	1	3	2
	+	1		2	3	4	1	
	±	1	3	2	1			
	—	3	2					
初 回	卅							2
	++					1	1	2
	+			3	2	2	4	1
	±	1	2	2	3	2		
	—	4	3					

注：卅 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、太くなっているのが見分けられる程度のもの
 ++ 太さの程度が中等度、卅と+の中間のもの

ニ) 対照部位について

対照部位については、ツ反応後 2~5 カ月の 22 例について調べた。肉眼的には、淡褐色の色素沈着を 2 カ月後の 2 例に認めたが、2 カ月以上の他の 20 例では認めなかった。組織学的にはとくに変化を全例に認めなかった。

図 3 炎症の大きさと好中球、大小単核細胞の量の時間的経過を示す模型図



以上の成績において、炎性反応は初回部位では早期に弱く、後期に強かつたが、反復部位では早期には著しく増強し、後期には減弱していた。そして反復を重ねるほど、炎性反応の早期増強、後期減弱が明らかになる傾向があり、48 時間後の反応は、3 回反復部位では初回部位より弱くなつていた。

総括および考案

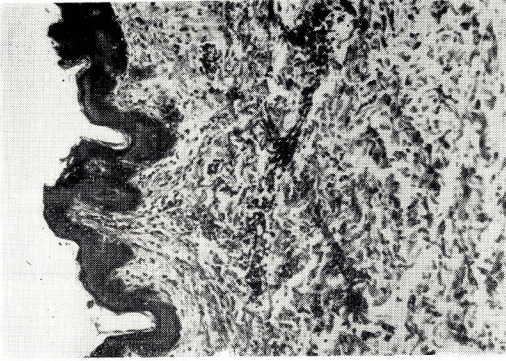
胸部手術患者の背部に、ツ反応を同一局所に 3 回反復および 2 回反復し、また初回部位にも行ない、手術時に同時に皮膚を採取し、ツ注射後 2 時間から 72 時間にわたつて各部位の組織像を比較観察した。

肉眼的所見については、反応は 3 回反復部位では、2 時間後より強く現われ、12 時間後まで徐々に強くなり、18 時間以後は徐々に減弱し、48 時間後には著明に減弱した。2 回反復部位では、3 回反復部位とはほぼ同様の経過を示したが、3 回反復部位に比べると、2 時間後は弱く、48 時間以後は強かつた。初回部位では、2~4 時間後は弱く、12 時間後より徐々に強くなり、48 時間後には最高になつた。

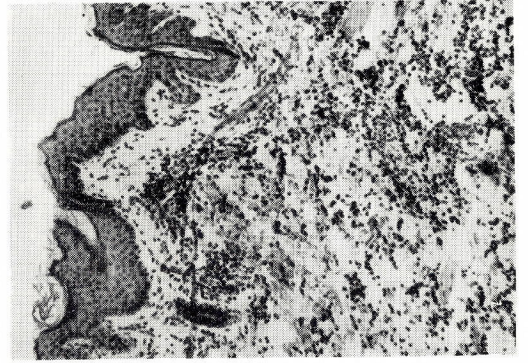
以上のごとく、反応は初回部位では、早期は弱く、後期に強くなつたが、3 回反復部位および 2 回反復部位では、早期には強く後期には弱くなり、とくに 3 回反復部位では、48 時間以後減弱が著明で、初回部位より弱くなつていることを認めた。そしてこれは増村²⁾、寺田³⁾、池上⁴⁾が前膊あるいは背部で行なつた実験の成績と同じであつた。

組織学的所見については、3 回反復部位では、乳頭層

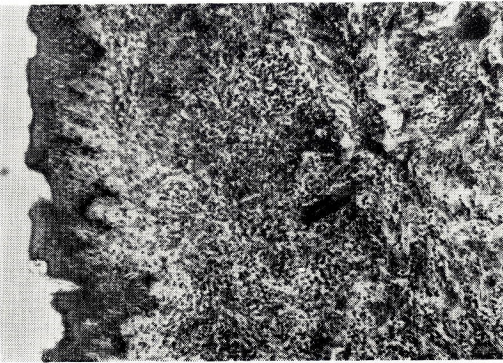
初 回 (4 時間後)



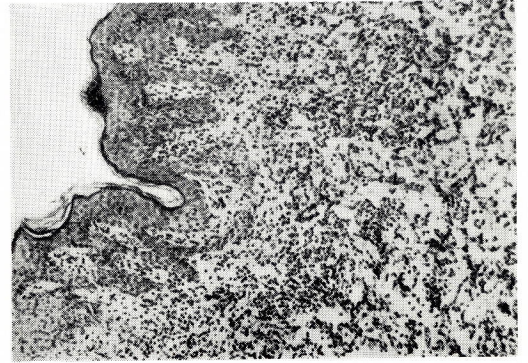
初 回 (12 時間後)



2 回 反 復 (4 時間後)



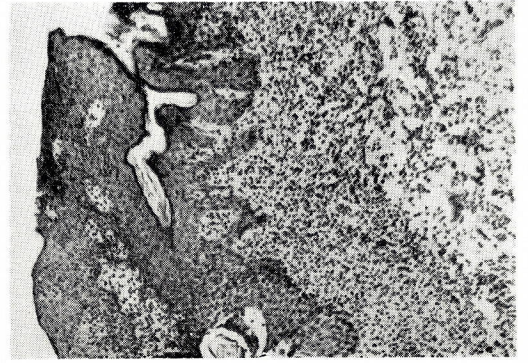
2 回 反 復 (12 時間後)



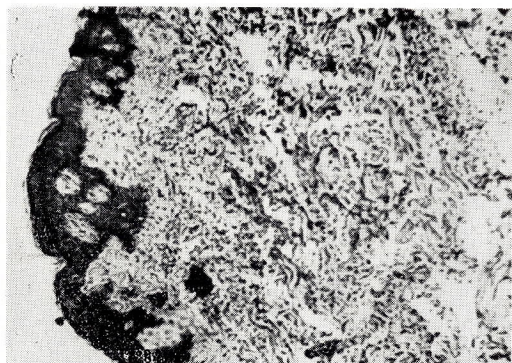
3 回 反 復 (4 時間後)



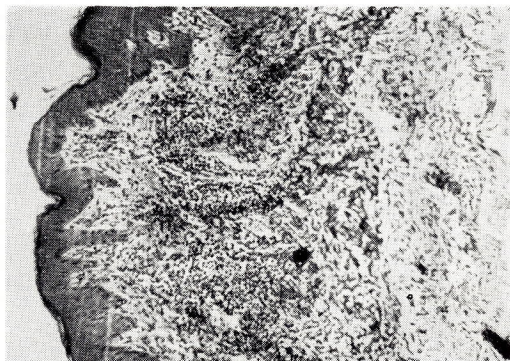
3 回 反 復 (12 時間後)



初 回 (24 時間後)



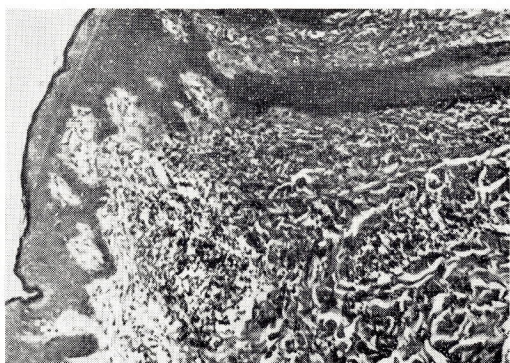
初 回 (48 時間後)



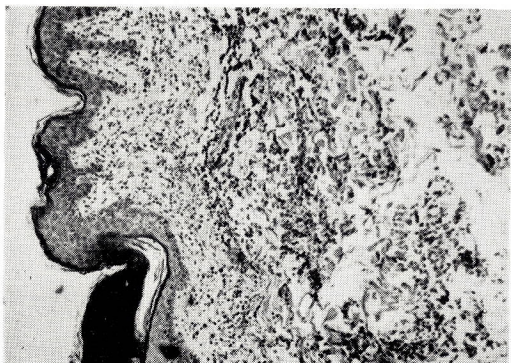
2 回 反復 (24 時間後)



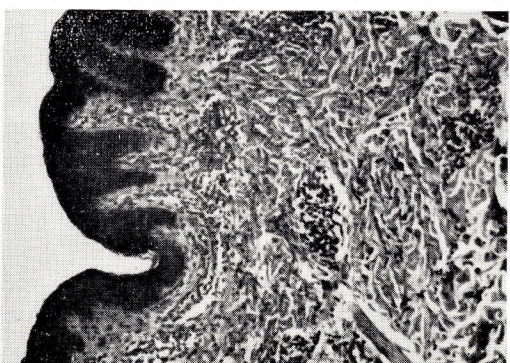
2 回 反復 (48 時間後)



3 回 反復 (24 時間後)



3 回 反復 (48 時間後)



および乳頭下層の毛細血管の拡張充盈は4~12時間後は軽度であつたが、時間の経過とともに徐々に増強した。乳頭層および乳頭下層ならびに網状層の細胞浸潤は2時間後より強く現われ、4~12時間後は増強し、18時間後より減弱に向かい、48時間後に著明に減弱した。遊出細胞は2~18時間後は好中球が主役をなし、24時間以後は大小単核細胞が多くなつた。浮腫は2時間後より強く現われ、24時間後まではほぼそのままの状態を継続し、48時間後に著明に減弱した。膠原線維については、膨化は2~4時間後は軽度であつたが、時間の経過とともに増強した。そして48時間後には、膠原線維の輪廓が明瞭になり、肥厚の状態を呈した。血流停止は4時間後より現われ、時間の経過とともに徐々に増強した。2回反復部位では、毛細血管の拡張充盈、細胞浸潤、遊出細胞の比率、浮腫、膠原線維の膨化および血流停止等の組織変化は、おおむね3回反復部位と同様の経過を示したが、組織変化の早期の増強と後期の減弱の程度はともに3回反復部位に比して弱かつた。初回部位では、諸組織変化は2~4時間後はきわめて軽度で、12時間後より徐々に強くなり、48時間後に最高になつた。

以上の成績において、炎症反応は初回部位では早期に弱く、後期に強かつたが、反復部位では早期には著しく増強し、後期には減弱していた。そして反復を重ねるほど炎症反応の早期増強、後期減弱が明らかになる傾向があり、48時間後の反応は、3回反復部位では初回部位より弱くなることが認められた。

また炎症反応の強さは、細胞浸潤の量および遊出細胞の比率からみると、図3の模型図のようになり、反復を重ねるほど早期の好中球性の反応が増強し、後期の大小単核細胞性の反応が著明に減弱するようになると考えられた。

なお、本促進現象の本態に関して、教室の宮下⁵⁾は、Chaseの方法により、ツ・アレルギーの被働性移入を行なつて調べている。すなわち、ツ反応を、死菌流パラウクチン感作モルモットの腹腔内細胞を腹腔内に注射されたモルモットに行ない、1~2週後に再び同一部位にツ反応を反復すると、早期に強い反応が起こることを認め、これがヒトのツ反復部位にみられる早期の反応に相

当すると考えた。そしてこの実験から反復部位の促進現象は局所の感作状態の変化によるものと考えている。

結 論

胸部手術患者の背部に、ツ反応を同一局所に3回反復および2回反復し、また初回部位にも行ない、手術時に同時に皮膚を採取し、ツ注射後2時間から72時間にわたつて各部位の組織像を比較観察した。

1) 炎症反応については、3回反復部位では、早期には著しく増強し、後期には著明に減弱した。2回反復部位では、3回反復部位とほぼ同様の経過を示したが、早期の増強と後期の減弱の程度はともに3回反復部位に比して弱かつた。初回部位では、早期には弱かつたが、時間の経過とともに徐々に強くなり、48時間後に最大になつた。

2) 以上のごとく、炎症反応は、初回部位では早期に弱く、後期に強かつたが、反復部位では早期には著しく増強し、後期には減弱していた。そして反復を重ねるほど炎症反応の早期増強、後期減弱が明らかになる傾向があり、48時間後の反応は、3回反復部位では初回部位より弱くなつていた。

御指導、御校閲を賜つた小児科学教室松村龍雄教授、松島正視助教授、病理学教室川合貞朝教授に衷心より感謝の意を表するとともに、御校閲を賜つた十全病院院長柴田正名先生に深甚なる謝意を表する。また御援助を賜つた小児科学教室小川博博士、十全病院の医局の諸氏に感謝の意を表する。

本論文の要旨は日本結核病学会第33回総会、日本結核病学会第47回関東地方会および日本小児科学会第61回総会において発表した。

文 献

- 1) 庭地大：結核，34：775，昭34.
- 2) 増村雄二郎：日本小児科学会雑誌掲載予定.
- 3) 寺田幾蔵：結核，31：397，昭31.
- 4) 池上初美：結核，33：553，昭33.
- 5) 宮下晴夫：日本結核病学会第34回総会，昭34.