

リンパ節における結核性病巣の形成と修復治癒の過程

武 田 英 子

福島県立医科大学病理学教室 (指導: 現新潟大学教授 北村四郎)

受付 昭和 39 年 3 月 25 日

FORMATION OF TUBERCULOUS GRANULOMA IN THE
LYMPHNODE AND ITS HEALING PROCESS

Hideko TAKEDA*

(Received for publication March 25, 1964)

Microscopic observations were made on tuberculous lesions in the lymphnodes obtained from 65 autopsy cases of tuberculosis and in the surgically removed ones of 36 patients, giving priority to the histological behavior of argyrophil fibers in the caseous lesion. Besides, there was an opportunity of reexamining the primarily infected lymphnodes of tuberculosis that had previously been studied by Dr. Tamura. The latter materials were obtained from a group of persons inoculated with typhoid vaccine which was incidentally contaminated with tuberculous bacilli of the human strain.

Results obtained were as follows:

1) The formation of tuberculous lesion in the lymphnodes began with features of sinus catarrh and, occasionally, of a nodular form. Then, there was a slight infiltration of leucocytes, a micro-abscess being formed in the central part of the lesion. The central micro-abscess came to being surrounded by a zonal infiltration of epithelioid cells transformed from reticulum cells which manifested sinus catarrh. As epithelioid transformation was advanced, argyrophil fibers disappeared for the time being from granulation tissue of epithelioid cells. Soon, the abscesses fell into necrosis and successively became homogenous. At the same time, argyrophil fibers began to extend again into the external layer of the epithelioid cell zone from its outside, especially from the circumference of the blood vessels, and an argyrophil network was then formed. In the central necrotic area, however, no argyrophil fiber was found.

In case a living body was in good condition of the host-parasite relationship, collagenization of these argyrophil fibers took place from the site of stem-fibers, finally extending to their slender branches. At this moment, lymphoid cells containing microhistiocytes appeared and moved from the outside of the lesion into the central necrotic part through the epithelioid cell zone. These cells took part in scavengery of the central necrotic substances. Thus, the lesion as a whole looks like a doughnutshaped collagenous ring. When the lesion was still smaller, it was replaced by scar tissue.

2) While the processes above-mentioned were fundamental in the formation of the granuloma and in its healing in the lymphnode, findings might be modified according to an immunological status of an individual.

The lesion in the lymphnode attached to the primary complex and of the early generalization showed a severe infiltration of leucocytes, being accompanied by large mononuclear cells, and formed a large caseous tubercle which occupied a greater part of the lymphnode. Under the circumstances, argyrophil fibers disappeared extensively in the caseous lesion.

* From Department of Pathology, Fukushima Medical College, Sugitsumacho, Fukushima city, Japan.

On the contrary, caseous lesions in the lymphnodes of the late generalization and of tuberculosis of the third stage consisted of numerous tubercles which fell into caseation and were fused one another. On this occasion, no leucocytic infiltration was observed and, consequently, a plenty of nodular argyrophil network was found in the lesion.

As such, the histological behavior of argyrophil fibers in the caseous lesion appeared to represent well the immunological status of the human subject against the tubercle bacillus.

緒 言

リンパ節の結核については人材料はもちろん実験的にもいろいろ研究されている。Rankeの病期論もリンパ節結核の研究に基礎をおいている。しかし日常われわれの見るリンパ節結核は大部分が二次結核症以降の材料で、すでに完成された肉芽腫をみていることが多い。したがって普通染色の標本のみでリンパ節における結核性病巣の形成過程を読むことは容易でない。さきに当教室の深田¹⁾は野兎病のリンパ節を研究し、主として病巣内の好銀線維の態度を追究し、その肉芽腫の形成と修復治癒の過程を検討した。彼は野兎病の肉芽腫の形成過程を多数の材料をもつて経日的に観察し、これを膿瘍型、膿瘍肉芽型、肉芽腫型の3型に分けた。このうち肉芽腫型が結核にきわめて類似しており、ときには両者の鑑別が困難なことすらあつた。したがって野兎病の肉芽腫を追究したと同様の考えで、リンパ節の結核性病巣をみると、その形成過程と治癒過程を観察することができる。

以上の意図のもとに、著者は結核症 65 剖検例のリンパ節と摘出リンパ節 36 例について主として病巣内の好銀線維の態度を中心として検討を加えた。さらに著者は天野重安氏の御好意により彼の指導による田村政司氏²⁾の発表された人結核の初感染群のリンパ節を検討する機会を得た。この材料は腸チフスワクチンを予防のため皮下注射したところ、その中に人型結核菌が混入しており、注射部位と腋窩リンパ節に初感染群を形成したものである。以下次の順序に従つて記載する。

- 第1章 初感染群の腋窩リンパ節
 - 第2章 第2期、第3期のリンパ節
 - 第3章 結核結節の形成とその修復治癒の過程
 - 第4章 考案ならびに総括
- 結 語

第1章 初感染群の腋窩リンパ節

この材料は前にも記載したとおり腸チフスワクチンの誤用によるもので、ワクチンを上膊に接種してから4カ月半ないしは2年5カ月の間に摘出した腋窩リンパ節である。この標本の組織像については田村氏²⁾が詳細に記載されているが本論文に必要な部分を抜萃させていた

く。それによると摘出4カ月半ないし6カ月のものと、1年未満のもの、あるいは2年以上のものとはそれぞれ組織像を異にしている。初期の6カ月未満のものをみると、田村氏の記載にあるように「リンパ節の大半が乾酪化し、かつこれが進行中の状態」にあり、「これら乾酪化巣を連続切片として立体的に追究すると、乾酪巣の一部は必ず被膜の直下に位置し、リンパ節の結核菌侵入門戸と推定される部分にはとくに新鮮な壊死と白血球核崩壊物を認める。また乾酪巣の直接周囲では類上皮細胞の反応はまだ部分的で多くなく、「ラ」氏型巨細胞を伴っていない」。しかし症例によつてはさらにその周囲に「ラ」氏型巨細胞を伴う類上皮細胞結節をみるものもある。

私はこの標本に好銀線維の染色を施し、該線維の態度を観察した。すると前述の被膜直下の白血球核崩壊物の存する部分を中心として、多くは辺縁洞に沿つて、比較的広汎に好銀線維が消失している(写真1)。しかしこの部分から遠ざかるにつれて乾酪巣内の好銀線維は漸次増加し索状または粗な網状をなし、乾酪巣の先進部では多量の好銀線維が認められる。しかし結核結節が乾酪化したと思われる結節状の線維網はみられない。さらに乾酪巣外にある孤立した類上皮細胞結節にはその外周から好銀線維が侵入しかけているものと、該線維を欠く結節とがある。なおワクチン接種後7カ月以降に摘出した症例についても田村氏が詳細に報告されているが、ここでは割愛する。

第2章 第2期、第3期のリンパ節

まず小児結核の剖検例で早期蔓延の典型的な症例の縦隔洞リンパ節や腸間膜リンパ節をみると、一般に腫脹の程度が強く、リンパ節の全剖面がほとんど乾酪化しているものや、その大半が侵されているものが多い。また乾酪巣以外の実質内にある結核結節は比較的大きい。そのさい乾酪部の好銀線維をみると、該線維の消失しているところが多く、好銀線維が存在していてもその網の目は粗で好銀線維の結節状構造をみるものは少ない。この点前に記載した初感染巣所属のリンパ節に似ている。しかしまれに結節状の好銀線維網をみることもあるが、この場合結節の中心部では大きく銀が抜けている。

晩期蔓延の症例をみると、概して乾酪性病巣は小さくなり、主として大きな粟粒結核結節を形成している。そのさいの好銀線維の態度をみると、乾酪巢内では多数の結節状好銀線維網を形成しているところが多い。しかしその結節の網の目は粗で、中心部が好銀線維の消失を来たしている(写真2)。一方乾酪巢外の粟粒結核結節では中心部に小膿瘍を形成しその部の好銀線維は消失し類上皮細胞層にも好銀線維を欠くものが多い(写真3)。なお結節内における巨細胞は早期蔓延の症例よりもその数を増している。

第3期結核のリンパ節になると、一般に広範な乾酪巢を有するものは少なくなり、多くは小さい結核結節を少数形成している。まず広範な乾酪巢内の好銀線維の態度をみると、早期蔓延期のそれとは著しく異なり、きわめて緻密な好銀線維網よりなり、これらは結節状をなして乾酪巢内に無数に存在している(写真4)。そのさい各結節の中心部の銀は消失していないか、消失していても第2期のそれに比してきわめてわずかである。また乾酪巢以外の結核結節では類上皮細胞間に密に好銀線維が侵入している。なお老人の結核結節は小さいものが多い。

第3章 結核結節の形成とその修復治癒の過程

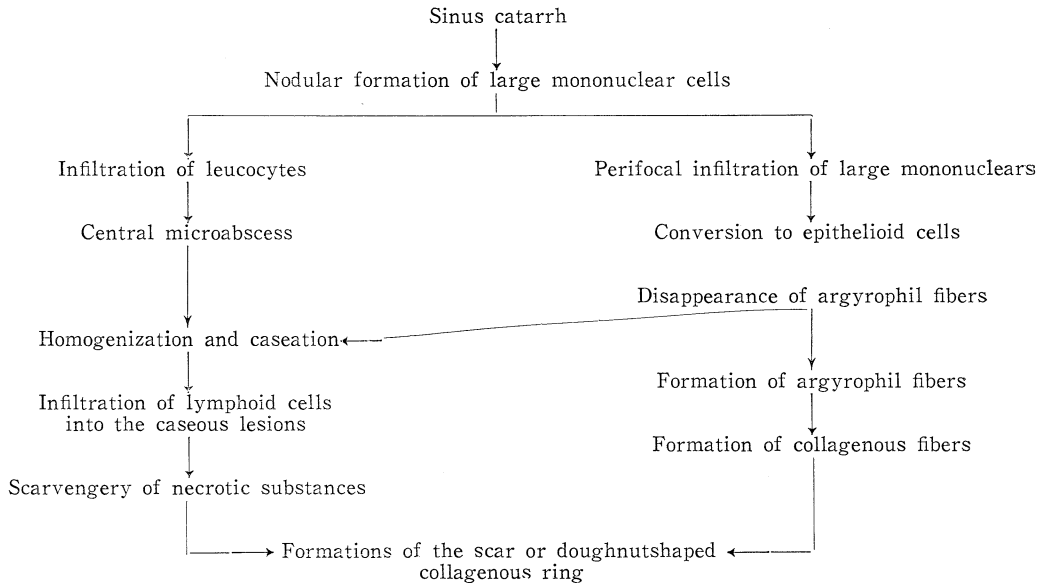
前述の各期における乾酪巢内の好銀線維の差異を説明するために、まず個々の結核結節の形成とその修復、治癒の過程について述べる。これを論ずるためにもつとも適当な材料はいわゆる大細胞性増殖 (großzellige Hyperplasie) の形態を示すものおよびこれから類上皮細胞結節に移行するもの、さらに数個の類上皮細胞結節が互いに融合して一部に乾酪巢を有するもの、およびこれより一そう広範な乾酪巢を有する病巣への移行を示すものである。まず最初大細胞性増殖の材料をみると、リンパ洞は著しく拡張し、洞内の細網細胞が著明に増殖し、洞細網症または洞カタルの状態を示している。そのさい洞内の好銀線維はわずかに増加している。また他の部ではこれら細網細胞が随所で結節状に増殖し、リンパ洞を通じて互いに連なっている(写真5)。そのさい洞内や結節内では好銀線維が著しく増加している。なおこのままの状態にとどまるものもあるが、他の標本にはこれら結節性病巣が明らかに類上皮化しているものもある。そのさい典型的な「ラ」型巨細胞を伴うものは比較的少なく、一見異物巨細胞のごとき形態をとるものが多い。一方結節の中心部にはいま述べた巨細胞が存在し、あたかも Sarcoidosis のごとき所見を呈するものもあるが(写真6)、他方少量の好中球や核片を伴い、またはその部が壊死に陥り顆粒状を呈し、その周囲に類上皮細胞のあるものもある。これらの結核結節を鍍銀標本でみると、類上皮細胞層に完全に好銀線維の消失しているものから、数コノ類上皮細胞の間に線細な好銀線維の侵入している

もの、さらに個々の類上皮細胞間に該線維が侵入して密網をなすもの等がある。一方この結節の中心部に核片や壊死を伴うものではその部に好銀線維を認めず結節の中心部に巨細胞を有するものではその部がぼつかりと銀が抜けている。

以上の所見を野兎病のさいにみられた肉芽腫の形成過程のことを念頭に入れてみていくと、つぎのような過程を理解することができる。すなわちまず最初洞細網症または洞カタルを起こし、これがところどころで結節を形成し(写真5)、その中心部に少量の白血球の浸潤を来たす(写真7)。やがて結節部の細網細胞が類上皮化を起こすと細胞相互の接触がきわめて密となるため、一たん類上皮細胞層は好銀線維の消失を来たす(写真3)。そのころ結節の中心部にある好中球の浸潤、換言すれば小膿瘍は変性壊死に陥り、好中球の組織融解作用と相まつて、その部の好銀線維は消失する。やがて中心部の小壊死巢(膿瘍部)が均等化するころになると、類上皮細胞層の外側にある血管周囲の結合織から好銀線維が新生され、これから漸次類上皮細胞層内に向かつて好銀線維が形成されてくる(写真8)。このようにして類上皮細胞層に好銀線維網が形成され、それがさらに生体に好都合に進むときは類上皮細胞層の外側にある血管の周辺から、好銀線維が漸次膠原化し(写真9)、類上皮細胞はその網の間に萎縮して存在している。もし結節がさらに生体に有利に修復の過程をとるときは、類上皮細胞層の膠原化と前後して該層の周辺、ことに血管の存在している付近からリンパ球様細胞が類上皮細胞層を通して侵入し、該層と中央の膿瘍壊死部との境に浸潤してくる(写真10)。この過程は結節の中心部が膿瘍壊死でなく類上皮細胞の壊死に陥つた乾酪性壊死のさいにも同様である。いずれにしてもこの類リンパ球の中には少なくともその一部に小型の組織球が存在し、このものが乾酪物や膿瘍壊死物の清掃に参加し、その部が吸収されて中空性となり、あたかもドーナツ型の瘢痕を形成する(写真11)。またときにはその部に好銀線維が形成されその周辺には厚い膠原線維輪を形成していることもあれば、中心部の好銀線維が膠原化し、ついには硝子様化した瘢痕となることもある(写真12)。

以上が一つの結核結節にみられる結節の形成と修復治癒の過程である(表1参照)。しかしこの過程は結核の各期によつて相当修飾される。すなわち初感染巢の所属リンパ節では好中球の反応が強く、リンパ管の導入される部分を中心として辺縁洞に沿い不規則な大きい病巣を形成し、上記導入部付近では好中球の作用によつて好銀線維は消失し、類上皮細胞の発達も悪く、病巣全体で一つの結核性肉芽腫を形成しているのである。換言すれば病巣全体が一つの結核結節よりなつている。もちろん時期を経たものではある程度の免疫ができるからこの病巣の

Table 1. Formation of a tuberculous granuloma* in the lymphnode and its healing process



* Each such tuberculous granuloma fell into caseation and fused each other, forming large caseous lesion

先進部で新たに結節性の病巣を形成し、それが乾酪巣内にとり込まれているものもある。早期蔓延例も初感染群の形成に引き続いて起こるために初感染群所属リンパ節に酷似しているが、結節性の病巣がわずかに増加しているものもある。これはその病巣を形成するときの生体の免疫がどの程度できているかによつて左右される。さらに晩期蔓延のものになると、早期蔓延期のものより一そう免疫が形成されているから病巣は結節状となる。しかしその結節は大きく、結節の中心部にはごく小さい膿瘍性壊死を認めることが多い。また中心部に異物型巨細胞を伴う類上皮細胞結節となる。第3期結核になるとさらに結節は小さくなり、中心部の小膿瘍性壊死は認められず完全な類上皮細胞結節となるか、症例によりまれにわずかに中心部にこれが残存するにすぎない。

次に個々の結核結節が既述のごとき完全な癒痕治癒にいたらず生体が不利な状態におかれたときは、類上皮細胞の存するかぎり、それは常に乾酪化する可能性がある。そしてそれと同時にその結節の周囲に新たに娘結節を形成する。この娘結節における修復も既述のものと同様で、条件によつてはさらに乾酪化と新たに結節を形成し、この状態が繰り返されてついに広範な乾酪巣が形成される。そしてこの広範な乾酪巣を全体としてみると、その周囲に多数の類上皮細胞結節よりなる環状の類上皮細胞層が形成されるのである。このようにして初感染巣所属リンパ節の乾酪巣内では好銀線維の消失があり、結節状の好銀線維網をみず、早期蔓延のリンパ節もほぼこれに準じ、わずかに病巣の先進部に時に結節性好銀線維網を認めるのみで、晩期蔓延のリンパ節の乾酪巣内には多

数の結節状好銀線維網を認める。しかし個々のこの結節の中心部は好銀線維を欠いている。また第3期結核におけるリンパ節の乾酪巣内には無数の結節性好銀線維の密網をみる。

以上リンパ節における結核性病巣の形成と乾酪巣内の好銀線維の状態について述べたが、この広範な病巣に対する修復の過程も個々の結核結節に対する修復過程と基本的には全く同一である。ただ乾酪巣が大きいために吸収されずに残るだけである。

第4章 考案ならびに総括

人材料を用いたリンパ節結核の研究は多数ある²⁻¹⁴⁾。そのうち杉原⁴⁾はリンパ節における乾酪巣の性状を顆粒状壊死、線維素様壊死、硝子様壊死に分けて観察している。また岡⁵⁾は広く結核性乾酪巣内における格子状線維の状態を検討し、該線維の態度を次のように分けている。(1) 格子状線維の太さに変化なき、あるいはきわめて軽微に太さを増せるものが数において増加せるもの、あるいは増加せざるもの、(2) びまん性に鍍銀されるもの、(3) 太くかつ密度を増せるもの、(4) 結合織を伴つて増加し、または結合織の増加せるもの。そのうちリンパ節については初期変化群リンパ節の原発巣に近いものには(1)がみられ、(2)は主としてリンパ節の乾酪巣に、(4)は慢性結核におけるリンパ節とくに腸間膜リンパ節にみられる旨記載している。また原発巣を遠ざかるに従い格子状線維の数および太さを増し、かつ上皮様細胞結核結節の遺残を増すと記述している。これらの記述は明らかに結核の時期によつてリンパ節内乾酪巣の好銀線維に差

異のあることを指摘したものである。

一方結核の病期論については Ranke⁶⁾ がリンパ節結核の組織像によつてこれを3期に分類したのは周知のことである。これに対して田村⁷⁾ は天野の指導のもとに腸チフスワクチンの誤用による初感染群リンパ節の組織像を検討し、「ワクチン接種後6カ月以内の標本では乾酪巣は好中球および単球の浸潤と、これらの急速な崩壊よりなる層に囲まれ、「ラ」型巨細胞に乏しく、これを囲む腺被膜内あるいは外にわたる著明なる周焦炎」をみ、さらに「7カ月以後のリンパ節にはかくのごとき著しい周焦炎は消失し、この部に線維性被膜を生じ、乾酪巣に接する類上皮細胞層も狭くなつている」と記している。さらに天野⁸⁾ は上述の田村の事実を根拠として「Rankeの第1期と第2期のはじめとの時期的な区別はなんら妥当性のないもの」と批判し、「第1期と第2期のはじめとを一括して初発期とし、そのうちに治癒するか、増悪するか、不安定相を続けるかの各場合のあること」を述べている。また彼らはこの初発期を比較免疫期ないし臓器結核期に対立せしめることを妥当としている。

著者は前述の田村の材料および早期蔓延期、晩期蔓延期ならびに臓器結核症の剖検例より得たリンパ節ことにその乾酪巣内の好銀線維の態度を検討した。その結果、初感染群の所属リンパ節や早期蔓延期のリンパ節の乾酪巣内では好銀線維は広範に消失している。これは初期に好中球の反応があるためである。もちろん乾酪巣の先進部には好銀線維の増加をみるが、類上皮細胞結節が乾酪化したと思われる結節性好銀線維網はまれにしか認められず、早期蔓延期のそれにも少数認める程度である。これに反し、晩期蔓延期の乾酪巣には類上皮細胞結節が乾酪化したと思われる結節性好銀線維網が多数存在している。しかし個々の結節性好銀線維網の中心部にあたるところでは好銀線維は認められない。これは結核結節を形成するにあたり、微量の好中球の反応があるためであり、また時には結節の中心部にある巨細胞が乾酪化したためでもある。臓器結核症の剖検例のリンパ節では病巣は小さく広範な乾酪巣を有するものは少なく、乾酪巣内における結節性好銀線維網は晩期蔓延期のそれに比して一そう緻密な密網を形成し、個々の結節性密網の中心部ではわずかに好銀線維を欠くか、中心まで該線維網が存在している。このように乾酪巣内の好銀線維の態度はそのときどきの結核菌と生体との葛藤の姿を浮き彫りにしているもので、菌に対するそのときどきの生体の免疫の状態を表現している。

一方リンパ節における結核性病巣の形成とその修復治癒の過程については、人材料ではあまり検討されていない。影山⁹⁾ は気管支周囲および縦隔洞リンパ節を検索し、「病巣は大滲出性細胞洞カタルに始まり、あるいは großzellige Hyperplasie の像を呈し、漸次結節を形成する」

旨述べている。著者は野兎病の肉芽腫と結核性病巣とがきわめて類似していることから、野兎病性肉芽腫の形成と修復の過程にみられた概念の誘導によつて結核性肉芽腫のそれを検討した。その結果は表1に示したとおりである。詳細は省略するが、要するに結核においても炎症の基本形式としてまず最初菌の侵襲に対して局所の細網細胞が洞カタルまたは大細胞性増殖の形態をもつて反応し、間もなく滲出性炎となり、やがて増殖性炎に転ずる。ただ結核菌の性格として好中球の反応が弱く、大単核性細胞（細網細胞）の反応が強いため肉芽腫の中心部にある膿瘍が小さいだけのことである。しかし初感染群所属のリンパ節や早期蔓延期のそれは大きい。これは免疫の理論からみて当然のことで、漸次免疫を獲得するにつれて新たに形成される病巣における初期の滲出性炎たる好中球の反応が少なくなり、速やかに増殖性炎に転ずるために結節性肉芽腫となり、その大きさも時とともに小さくなる。したがつて結核菌に対する防衛の単位としての肉芽腫は一つの結核結節である。しかしながら結核菌の侵襲をその肉芽腫でくい止めえないときは常に新たな娘結節を形成し病巣は進展し、広範な乾酪巣を形成するにいたる。

結 語

1) 人材料を用い、リンパ節における結核結節ならびに結核性病巣の形成と修復治癒の過程を検討した。(表1参照)

2) リンパ節の乾酪巣内における好銀線維の態度について検討した。その結果、乾酪巣内の好銀線維は結核の時期によつて著しく異なり(詳細は考案の項参照)、そのときどきの免疫の状態を端的に表現している。

3) 初感染群所属リンパ節の乾酪巣は、典型的なものではそれ自体が1コの結核結節である。早期蔓延期の乾酪巣もほぼこれに準ずるが、乾酪巣の先進部には一部に娘結節の乾酪化したものも含まれていることがある。晩期蔓延期および第3期結核の乾酪巣は多数の結核結節が乾酪化し融合したものである。

擧筆するにあたり終始御懇篤な御指導と御検閲を賜つた恩師北村四郎教授に深甚の謝意を表します。

文 献

- 1) 深田三夫：福島医誌，8：161，1958.
- 2) Kitamura, S., Fukada, M., Takeda, H., Ouchi, S., Nakano, S., Unagami, T.: Acta Path. Jap., 6, Supple.: 719, 1956.
- 3) 田村政司：日血会誌，14：137，1951.
- 4) 杉原芳夫・川田欣佑：日病理会誌，43：地，157，1951.

- 5) 岡治道：日病理会誌, 15 : 292, 1926.
- 6) Ranke, K. E.: Dtsch. Arch. f. Klin. Med., 119 : 201, 1916.
- 7) 天野重安・谷口珪二・田村政司：日結, 7 : 327, 1948.
- 8) 天野重安：肺の結核の諸型相と其の構造, 1, 1947.
- 9) 影山圭三・久田太郎・平沢敬一：日病理会誌, 40 : 348, 1951.
- 10) 小野興作：日血会誌, 5 : 604, 1941.
- 11) 小野興作：病理学雑誌, 1 : 687, 1942.
- 12) 小野興作：結核, 21 : 33, 1943.
- 13) 松野逸：結核, 19 : 209, 1941.
- 14) 武未種元・重松信昭・田中健藏：日病理会誌, 45 : 423, 1956.
- 15) 森 芳茂・和邇秀俊・出目 弘・笹尾英義・宇野 弘 : 日病理会誌, 43 : 地方, 163, 1954.

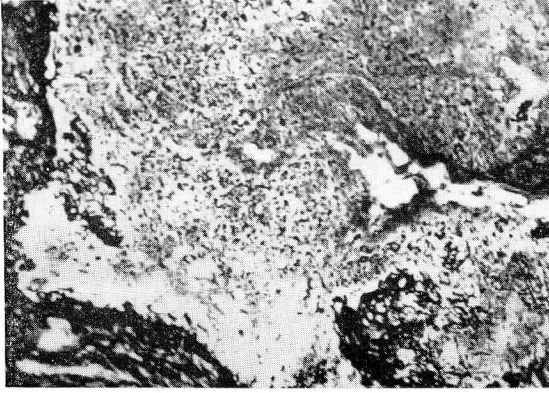


Fig. 1. Argyrophil fibers disappeared in the caseous lesion of the regional lymphnode of the primary tuberculous affect.



Fig. 4. Nodular close argyrophil network in the caseous lesion of a lymphnode of the third stage.

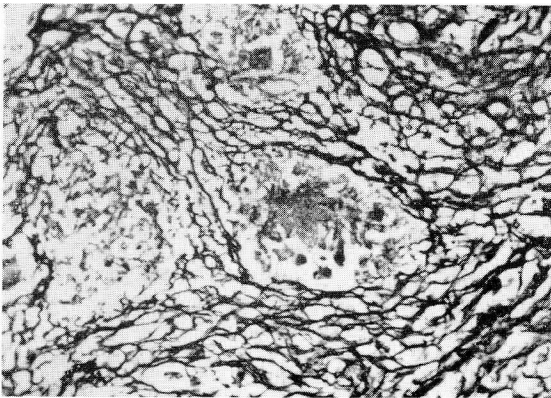


Fig. 2. Nodular formation of argyrophil fibers in the caseous lesion with their disappearance in the central part in a lymphnode of the late generalization.

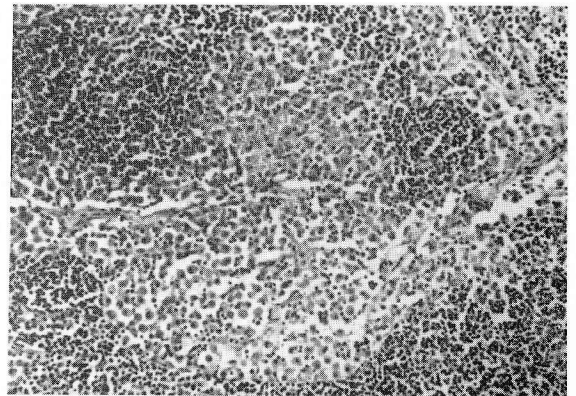


Fig. 5. Nodular proliferation of large mononuclear cells in the dilated lymphsinus.

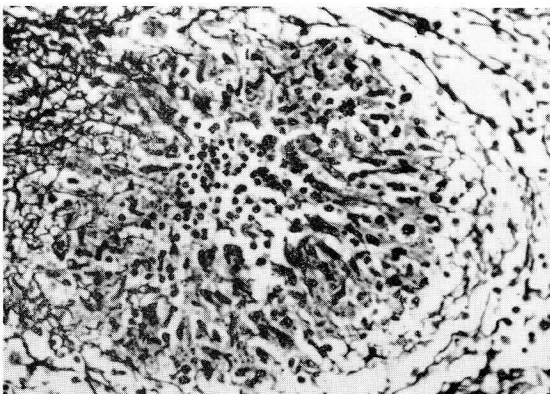


Fig. 3. Argyrophil fibers disappeared in the central portion of the lesion and in the epithelioid cell zone in a lymphnode of the late generalization.

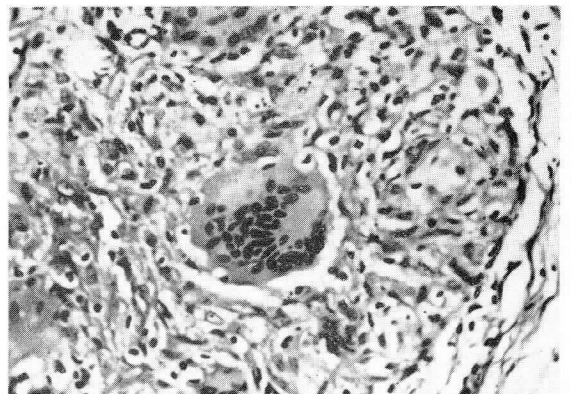


Fig. 6. Tuberculous granuloma with giant cell in the central portion in a lymphnode of the late generalization.

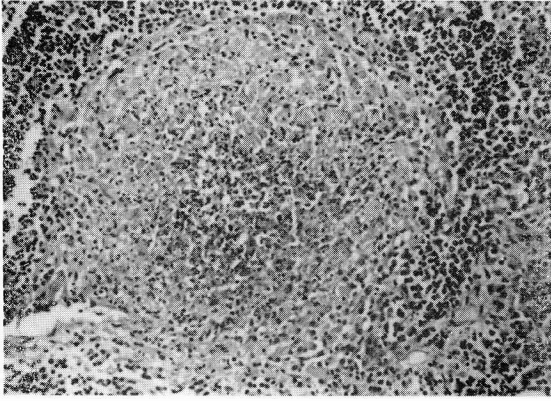


Fig. 7. Severe infiltration of leucocytes in the central part of a tuberculous granuloma.

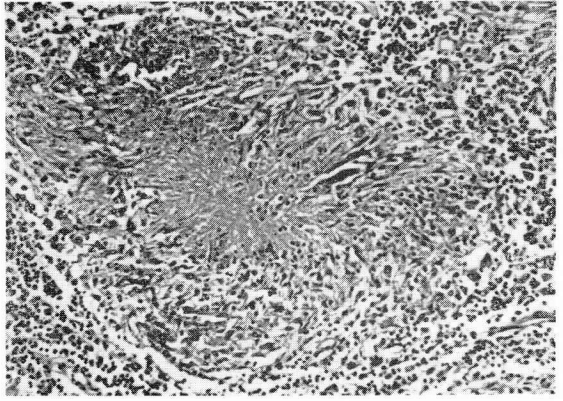


Fig. 10. Lymphoid cell infiltration in the bordering area between central caseous portion and the epithelioid cell zone.

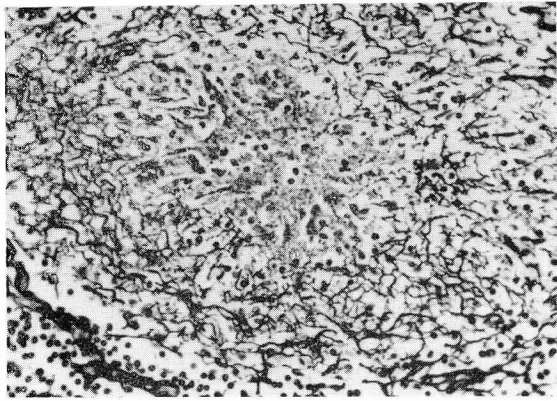


Fig. 8. Formation of argyrophil fibers in the outer layer of the epithelioid cell zone, deriving from the outside of the lesion.

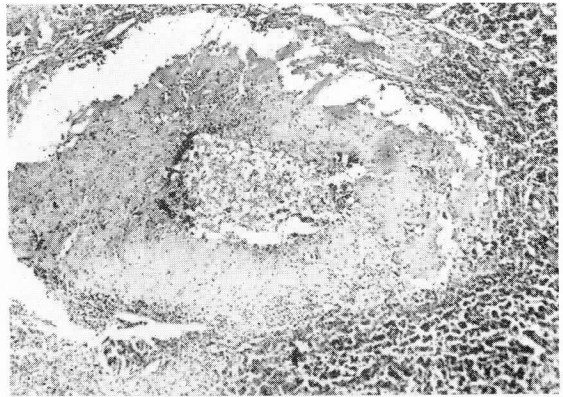


Fig. 11. Formation of doughnut-shaped collagenous ring with central small cavity as a result of scavengery of caseous substances.

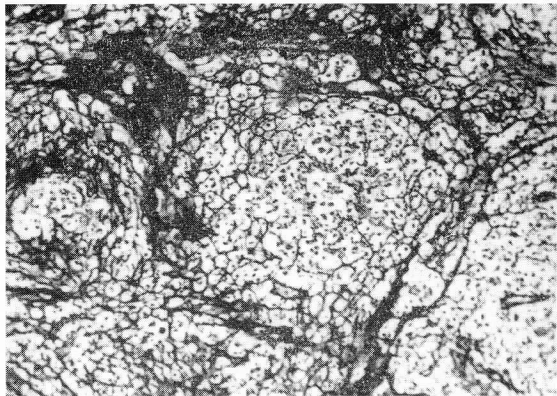


Fig. 9. Collagenization in the epithelioid cell zone occurred from the circumference of the artery observed in the outside of the lesion.

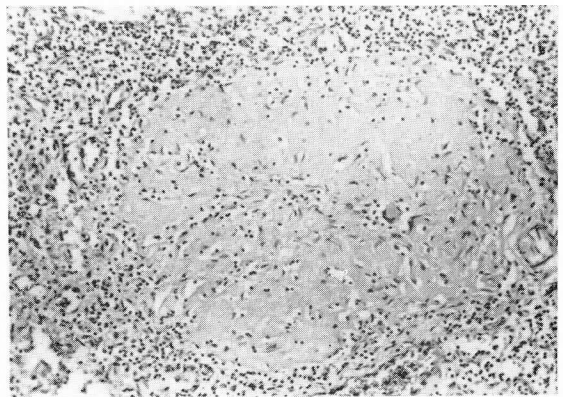


Fig. 12. Healing of tuberculous lesion replaced by hyaline scartissue.