

説 説

類上皮細胞肉芽腫の形成をめぐって

—他の肉芽腫性疾患との関連の下に—

岩 井 和 郎

結核予防会結核研究所

受付 昭和 51 年 5 月 19 日

EPITHELIOID CELL GRANULOMA

—Review on the Histogenesis of Tuberculous and Non-tuberculous Ones—

Kazuro IWAI*

(Received for publication May 19, 1976)

Epithelioid cell granulomas are consisted of epithelioid cells in the center with surrounding lymphocytic rim, and several data which have been accumulated suggest that the epithelioid cells arised from macrophages rather than those from lymphocytes. Macrophages may divide in the tissue, while the precursor cells in the bone marrow may mature and become monocytes, and they are transported by blood stream to the connective tissue of the whole body, then transformed into macrophages under further maturation and cell division. Most of macrophages in the inflammatory changes seem to originate from precursor cells in the bone marrow.

Macrophages are the main actors of many granulomas, whereas lymphocytes may have some role to initiate and to control the granuloma formation, and both cells have close interrelation during these phenomena. In the case of tuberculous granulomas, it has been clearly shown that both the antigen-antibody reaction and coexistence of Wax D are the necessary factors for the formation of epithelioid cell granulomas, although the questions whether adjuvant activity or hardly digestable high-molecular substance is important for Wax D and how the cellular and humoral immunity correlate to the granuloma formation remains to be dissolved. In tuberculin reaction only a few sensitized lymphocytes were found in the reaction site, and more over, epithelioid cell granulomas could be formed in the T-cell deficient animals.

From the review of the literature in this field, epithelioid cell granulomas may be tentatively classified as follows:

- I. With immunological events
 - (a) and coexistence of Wax D or other similar glucolipid
 - (b) under particulated antigen which persisted for a long time in tissue
 - (c) other unknown conditions
- II. Without obvious immunological event.

* From the Research Institute, Japan Anti-Tuberculosis Association, Kiyose-shi, Tokyo 180-04 Japan.

1. はじめに

結核性病変を特徴づける組織学的所見として、血管に乏しい類上皮細胞性肉芽と乾酪壊死とがあげられ、何故に結核性炎においてこのような特異性変化が起こるのかについて、古くから問題とされてきた。乾酪壊死の成因については、蛋白融解酵素——主としてマクロファージ由来——の阻害剤として、脂質が豊富に病巣中に存在することがあげられてきたが、これに関する研究は最近全くいつてよいくらいない。一方、類上皮細胞の成因については、古くから宿主の抵抗性が菌の毒力を上回る時にできると漠然と考えられてきたが、最近の生化学の技術は菌体成分の分画とその精製、更にはその構造式の決定などある程度まで可能にし、結核菌の側の因子に関しての分析は、格段と進んでいる。

しかし、結核性類上皮細胞の出現に、感作という条件が加わっていることも、それらの研究から再確認され、更に類上皮細胞肉芽腫の組織発生に、どのように特異的そして非特異的機序が絡んで展開しているのかは、むしろこれからの問題として残された部分が大きいと思われる。

類上皮細胞肉芽腫は、結核のみならず他のいくつかの感染症でみられるばかりでなく、慢性ベリリウム症やジルコニウム症、更には肺癌や胃癌などの悪性腫瘍の付近組織や流域リンパ節にみられることがあり、結核症の研究で得られた知見がどこまで適用できるのかも1つの問題となつてきている。その形成機序を考えるにあたり、各種の肉芽腫形成の基盤にある共通したものを探りつつ、現在までに得られているこの方面での知識を、いま1度整理することも必要かと考えられる。

2. 肉芽腫の定義と分類

「限局性の肉芽組織¹⁾すなわち限局性に炎症細胞が何らかの配列を示しながら集積している状態が肉芽腫と呼ばれている。Robbins²⁾は「直径1~2mmの、修飾されたマクロファージないし組織球の集まりで、通常は主としてリンパ球から成る単核細胞によつて層状にとりまかれている」と定義している。代表的な肉芽腫の所見を端的に表現しているが、ほとんどがマクロファージか異物巨細胞から成る異物肉芽腫や、マクロファージと好酸球が不規則に入り混じる好酸性肉芽腫や、血管炎を中心として好中球浸潤も混じえる Wegener 病における肉芽腫など、実際に肉芽腫と呼ばれている病変は必ずしも一様ではない。

肉芽腫性病変を特色とする肉芽腫性炎については、その病因別の分類がなされているが、肉芽腫の分類となると、まだほとんどこれをみない。肉芽腫形成に、免疫がどのように絡んでいるかが問題となる今日の時点で、

表1 肉芽腫の分類 (Warren, K.S. 1975)

I. 免疫学的機序の関与するもの
a. 細胞性免疫の関与するもの (マンソニ住血吸虫肉芽腫など)
b. 体液性免疫の関与するもの (日本住血吸虫肉芽腫など)
II. 免疫学的機序の関与しないもの
a. 不活動性 (プラスチック粒子, ベントナイトなどによる肉芽腫など)
b. 活動性 (珪肺結節, 連球菌細胞壁成分による肉芽腫など)

Warren³⁾は表のごとき機能的分類を試みている。

よく整理され理解しやすい分類ではあるが、例えば結核性類上皮細胞肉芽腫にしても、細胞性免疫と共にBリンパ球の関与があるかも知れず、また細胞性免疫の低下と体液性免疫の亢進とが問題となるサルコイドの類上皮細胞肉芽腫はどこに入れたらよいのかも迷わざるをえず、この分類は現在直ちに使用できる分類というよりも、今後こういう考え方で研究を進めるとよいという方向を示したものと受け取ることができる。

3. マクロファージの発生・分化とその機能

肉芽腫形成には種々な細胞が関与するとしても、中心的な位置を占めているのはマクロファージであろう。炎症巣中に浸潤するマクロファージの由来について、細網内皮系の一員で全身結合織中で分裂増殖する組織球であるとする考えと、血液単球由来であるとする考えとが対立してあつた。しかし³Hチミジンとり込みによる分裂細胞の標識、全身X線照射と同系動物細胞移入、クロモゾームマーカーの使用など、新しい実験手技の導入により、骨髓内前駆細胞→単球→マクロファージの分化過程があることが、広く受け入れられるに至つてきた。

Spector⁴⁾らは全身X線照射ラットに刺激物を注射した局所は、細胞反応に乏しく浮腫だけが目立ち、14日ころに漸く単核細胞の浸潤が出現する。しかし、全身照射後骨髓細胞を移入した動物では、早くから非照射対照動物に匹敵する細胞浸潤があり、骨髓細胞の代りにリンパ節細胞や胸腺細胞を移入した時には反応は起こらないことを観察した。van Furthら⁵⁾は³Hチミジンラベルを *in vitro* で行なうと骨髓細胞は著明にラベルされるが、血液単球や腹腔マクロファージはほとんどラベルされず、*in vivo* のラベルでは³Hチミジン注射後骨髓細胞は24時間、単球と腹腔マクロファージは48時間にピークを示すラベルがみられることから、骨髓中で旺盛に分裂する前駆細胞が、やがて流血中に単球となつて出現し、まもなく腹腔へも遊出してマクロファージになると考えた。

Endotoxin 注射により遊走させた腹腔細胞は4時間までは少数の単球から成り、酵素学的には arylsulfatase や peroxidase をもつアズール顆粒を有しているが、96時間後では細胞はより大きく、アズール顆粒を欠き、酸性フォスファターゼを粗面小胞体やゴルジ装置内にもつようになっており、単球は腹腔に遊出した後アズール顆粒を消費し、新たにライソゾーム酵素の産生を始めるようになるという報告(Nichols ら, 1971)⁶⁾もある。

腹腔マクロファージの代りに肺胞マクロファージを用い、³H チミジンの代りにクロモゾームを標識とした研究もなされ、CBA マウスにX線照射をした後、組織適合性 homozygous T₀ マウスの骨髄細胞を移入し、数カ月して移入細胞が骨髄に定着したと思われる後、肺胞マクロファージを肺洗浄で集めてクロモゾームをしらべている。それによれば細胞分裂を示す肺胞マクロファージの数は決して多くはないが、その範囲でみる限り移入骨髄細胞由来のものが64%を占め、残りは宿主マウスのクロモゾームをもつたマクロファージで、肺胞マクロファージには骨髄由来と共に肺組織内で分裂するものもあると述べている(Pinkett ら, 1968)⁷⁾。

肺胞マクロファージが分裂しうることは、他の実験でも認められ、肺洗浄で得られた肺胞マクロファージを *in vitro* で培養し、³H チミジンのとり込みをしらべると、1%前後の細胞がとり込んでおり、有糸分裂像も観察されたという報告(Golde ら, 1974)⁸⁾がある。また全身照射したマウスでは、肺間質の細胞に³H チミジンのとり込みがあるという報告(Bowden ら, 1969)⁹⁾また肺組織片を6日間 *in vitro* で培養し、³Hチミジンラベルを行なうと、最初は間質の大単核細胞が主にラベルされ、1~2日おきて肺胞内マクロファージにラベルが出現し、それと共に間質細胞のラベルが減少することから、肺胞マクロファージにはある期間肺間質に止まり、分裂と成熟を経る期間が必要であるとする報告(Bowden, 1972)¹⁰⁾や、あるいは³H チミジンで *in vivo* でラベルすると、血液細胞のピークと、肺病巣や気管支洗浄液でのラベル細胞のピークには1~2日のずれがあり、後者におきて出現するという観察(Velo ら, 1973)¹¹⁾もある。

以上の観察から腹腔と肺胞マクロファージとを同一に取り扱うことはできないとしても、正常組織内や炎症巣中にみられるマクロファージは、骨髄中で旺盛に分裂する前駆細胞が分化して単球となり、流血によつて組織に運ばれ、そこで更に成熟してマクロファージになるという kinetics は確かにあるが、一方単球が組織に入つてからも分裂しながら成熟し、更に成熟した組織マクロファージ自身も局所で分裂を続けうることも事実のようである。

マクロファージの機能の代表的なものが、異物や細菌

のどん食と消化にあることはいうまでもなく、その細胞質内には電顕的に電子密度が高く、限界膜をもつて包まれたライソゾーム(一次)が多数みられ、その中に水解酵素を豊富に容れていることが特色となつている。感染に対する抵抗性と関連して、酸性フォスファターゼ、 β グルクロニダーゼ、リゾチーム、カテプシンDなどのライソゾーム酵素の研究が広く行なわれているが、例えばBCG 免疫動物の腹腔マクロファージは、これら水解酵素の量が明らかに増えている(Colwel ら, 1963)¹²⁾; Saito ら, 1965)¹³⁾が、すべてのライソゾーム酵素が同様に増量するとは限らず(Espinosa ら, 1974)¹⁴⁾、食菌と共に白血球ライソゾーム酵素は *in vitro* で培地中に放出され(Wright ら, 1972)¹⁵⁾、BCG 接種動物の血清中にも酸性フォスファターゼや β グルクロニダーゼの増量がみられる(Saito ら, 1965)¹³⁾。またマクロファージ内のリパーゼ、エステラーゼの活性も上昇している(水谷, 1962)¹⁶⁾が、phospholipase A₁ と A₂ とは逆に減少(Franson ら, 1973)¹⁷⁾、RNA 合成も減少している(Ozato ら, 1972)¹⁸⁾などの報告がみられる。

また *in vitro* で羊赤血球をマクロファージに食わせると、24時間後には酸性フォスファターゼの量が2~3倍に上昇し、48時間で減少するが、 β グルクロニダーゼやカテプシンDの上昇はそれほどではなく、RNA 合成は減少し、一方、非消化のポリビニール粒子のどん食後には、かかる水解酵素の増量はみられない(Axline ら, 1970)¹⁹⁾という成績などは、どういふ化学組成をもつた粒子をくつた時にどんな酵素が増え、どんな物質の産生が減少するかという興味をもたせる。

また結核に比較的抵抗性を示す兎と感受性をもつ兎との間で、腹腔マクロファージの酵素活性に差があり、どん食という刺激を与えない場合でも、lactate、グルコース-6-リン酸、グリセロリン酸、 β 水酸化ブチレート、グリセロアルデヒド-3-リン酸、グルタミン酸などの分解に、抵抗性兎の方が感受性兎よりも活性が高いという報告(Allison ら, 1961)²⁰⁾、たえず外からの刺激にさらされている肺胞マクロファージは、腹腔マクロファージに比べてライソゾーム酵素に富む(Pavillard, 1963)²¹⁾; Leako ら, 1964)²²⁾などの報告もやや古いものではあるが興味深い。

マクロファージのどん食に関して、最近の免疫学はその表面にIg GのFc部分に対するレセプターと、C₃に対するレセプターとがあり、抗原抗体複合物などはこのレセプターにより細胞膜に付着することを教えている。羊赤血球をフォルスマン抗原で被覆したものがマクロファージに付着するのを走査型電顕で観察したもの(Papadimitriou, 1974)²³⁾、それらの細胞質内へのとり込みには、別の因子が引金として必要である(Seljelid ら, 1975)²⁴⁾、サルコイドーシスなどでは、そのレセプターの数が増している(Douglas ら, 1975)²⁵⁾などといわれる。

表2 単球マクロファージ系の各分化段階における性状 (van Furth, 1975)

	Monoblast	Promonocyte	Monocyte	Macrophage
エステラーゼ 1	91	91	81	92
ペルオキシダーゼ	78	96	87	1
リゾチーム	43			95
どん食	28	69	78	99
どん飲	16	79	81	99
Ig レセプター	96	60	90	99
C ₃ レセプター	16	32	60	100
³ Hチミジンとり込み	93	54	2	3
Cell cycle	12.0時間	16.2時間		
Turn over rate			32時間	2~3ヵ月
Pool size (マウス)	2.5×10 ⁶	5.5×10 ⁵	骨髓 2.6×10 ⁶ 流血 1.0×10 ⁶	2.4×10 ⁶

最近 van Furth²⁶⁾ (1975) は、これらの諸知見を総括して、マクロファージの発生各段階の酵素・生物学的所見を表示した(表2)。

なお炎症が慢性化すると共に病巣内には線維芽細胞が目立ち、膠原線維の形成が次第に明らかとなっていくが、マクロファージと結合織との関連について、マクロファージが水解酵素以外にプラスミノーゲン、コラーゲナーゼやエラスターゼを産生し細胞外に放出し、それが組織障害的に働き炎症を慢性化させるという観察と考へ(Gordon, 1975)²⁷⁾ またタルク肉芽腫のマクロファージは *in vivo* でラベルプロリンを核周辺の細胞質内に著明にとり込み、24時間で結合織内に放出し、非定型抗酸菌肉芽腫でも同様の所見がみられたという報告(McDougalら, 1972)²⁸⁾ があり、またコーチゾン投与は傷のマクロファージとリンパ球を減少させるが、膠原物質形成や線維形成は不変で、コーチゾンと抗マクロファージ血清とを投与すると、傷口からマクロファージは完全に姿を消し、傷のフィブリン、好中球 debris の除去が遅延すると共に、線維芽細胞の出現とその後の増殖もおくれ、マクロファージは何らかの形で線維芽細胞を刺激しているという報告(Leibovichら, 1975)²⁹⁾ もある。

4. 肉芽腫とリンパ球

肉芽腫の中には、リンパ球浸潤がほとんどなくマクロファージや巨細胞から成る異物肉芽腫と、リンパ球浸潤を伴い免疫機構の関与を考へさせるものがある。例えばサルコイド肉芽腫では、初期には血管周辺の著明なリンパ球浸潤が少数の大単球細胞を伴ってみられ、やがて大単核細胞の数が増すと共に、浸潤巣の中に類上皮細胞の集団が出現し、肉芽腫が完成するころにはリンパ球は周辺にこれを取りまいてるとみられる³⁰⁾。このような所見は、肉芽腫形成に先立ちリンパ球が何らかの反応を示し、その引金によつて類上皮細胞が出現してきている

と考へやすい。しかし類上皮細胞が萎縮消失し、病変が線維硝子化したあとにも、リンパ球浸潤は多少とも残っていることが多く、肉芽腫形成のきわめて初期にみられるリンパ球と経過中から消退後までみられるリンパ球とが、同じ意味をもつのかどうかは疑問である。

マンソン住血吸虫卵を用いての実験では、遅延型過敏反応が出現するが、前もつて感作した動物の肺に虫卵を注入すると、非感作動物に比してはるかに大きい慢性炎症性肉芽を形成し、この肉芽腫性反応は胸腺摘出や抗リンパ球血清で抑制され、感作リンパ球で受身伝達することも可能であり、虫卵抗原で感作リンパ球の芽球化やMIF産生も起こり、またベントネートを抗原かMIFで被覆して感作動物の肺か静脈に注射しても、肉芽腫形成があると報告(Boros, 1975)³¹⁾され、虫卵肉芽腫形成にTリンパ球の関与が示唆されている。

遅延型過敏反応と肉芽腫形成とはいかなる関係にあるのかも問題であるが、48~72時間を反応のピークとする前者は、水溶性抗原に対する反応であるが、数週間という長い時間をかけて形成される肉芽腫は、菌や虫卵などに対してみられ、抗原が難溶性の状態にあり、徐々に長時間にわたり放出されることが関係していると想定される。ツベルクリンと油と混ぜたり、蛋白を凝固させて粒子状としたもの、抗原でプラスチック粒子の表面を被覆したものなどで肉芽腫ができるという観察は古くからあり、上述の想定を支持しているが、ただ油はアジュバントという独特の働きもあるため、多面的効果を示している可能性がある。いずれにせよある種の肉芽腫形成に遅延型過敏反応がかかわっていることは異論のないところで、問題はそのかかわり方にあるといえる。

遅延型過敏反応の局所では、horse radish peroxidaseを用いた観察では、抗原は抗体と複合体を形成し、dott, rodlet, strandをなして膠原線維に沈着し、またIg陽性リンパ球の表面膜に付着し、あるいはマクロファージに

食われているものなどがみられ、同時に膠原線維や上皮の変性もみられ、抗原抗体複合物はリンパ球の cytotoxic factor 放出の trigger となつていくとされている (Straus, 1972)³²⁾。

二次的免疫反応の局所では、一般に抗原は直接またはマクロファージによる処理を経て間接に、感作リンパ球に働いて、そこでリンパ球による種々の lymphokine の産生と放出が起こり、マクロファージが非特異的に刺激されて、局所に集積するといわれる。MIF, 白血球遊走因子, 細胞障害因子など種々の lymphokine の詳細については省略する。

マクロファージとリンパ球の相互関係について、マクロファージからリンパ球への抗原情報伝達が、ことに一次免疫反応で重要であるが、その際両細胞の直接の接触が必要であるという電頭的 (Wiener ら, 1965)³³⁾ および実験的研究 (Cline ら, 1969)³⁴⁾ がある一方、抗原処理マクロファージから RNA が培地中に放出され、これがリンパ球に抗原情報として伝えられ、抗体産生が誘導されるという報告 (Fishman ら, 1963)³⁵⁾ もある。更に二次反応でリンパ球と抗原だけでは抗体産生が起こらないが、0.2 μ のポアフィルターで隔離した別室にマクロファージだけを入れておくと、同室に入れた時に近い抗体産生が起こり、抗原と接触したリンパ球が抗体を産生するにはマクロファージの産生する物質が必要であるという報告 (Calkins ら, 1972)³⁶⁾、あるいは抗原刺激下の感作リンパ球の MIF 産生には少量の生きたマクロファージが必要で、リンパ球を高度に純化すると抗原刺激しても MIF 産生がみられなくなる (Ohishi ら, 1975)³⁷⁾、人リンパ球混合培養でも同様に少量のマクロファージが必要である (Alter ら³⁸⁾, Bach ら³⁹⁾, 1970) などの報告もある。

最近の免疫学の膨大な研究を総括する気など毛頭ないのだが、遅延型過敏反応から類上皮細胞肉芽腫形成までの過程を考えると、リンパ球とマクロファージとの関係は簡単なものではなく、それらの複雑な相互作用のあることを理解しておく必要があることだけを強調しておきたい。

遅延型過敏反応の局所で起こっている出来事の当初には、抗原抗体反応に基づく特異的反応があるが、それ以後の大単核細胞浸潤は、非特異的な骨髄由来の細胞の浸潤によるものであるという考えが強い。X線全身照射した正常ラットに感作リンパ球と正常骨髄細胞を移入すると、PPD に対する遅延性反応が強く起こり、局所浸潤細胞の多くは大単核細胞から成り、その中にラベルされた骨髄細胞をかなり混じえているが、リンパ節細胞や脾細胞のみを移入した動物では、PPD による反応は前者がきわめて軽度で、胸腺細胞移入では全くなく (Bosman ら, 1970)⁴⁰⁾、更には正常リンパ球と感作骨髄細胞の移入でも反応は起こるので感作リンパ球も感作骨髄細胞も

ともに遅延型過敏反応を移すが、局所反応を起こすのは主として骨髄由来のマクロファージである (Spector ら, 1968)⁴¹⁾ といわれる。

また全身X線照射したマウスに感作リンパ球と骨髄細胞を投与した後、抗マクロファージ血清を投与すると、明らかに遅延型過敏反応は減弱されるが、感作リンパ節細胞を抗マクロファージ血清で培養してから、正常同系マウスに移入しても、遅延型過敏反応の受身伝達にはほとんど影響がない (Unanue⁴¹⁾, Feldman⁴²⁾, 1971) のも、同様の方向での研究といえる。

特異的反応にひき続く非特異的反応が、いかなる連鎖反応から成っているのか、lymphokine の作用も含めて、遅延型過敏反応から肉芽腫形成まで、その kinetics が次第に明らかになることを期待したい。

5. 類上皮細胞の起源

微細なクロマチン網と核小体を持ち、水泡状で明るく類円形の核と、辺縁不明瞭で幅広く好酸性の細胞質とを持ち、互いに突起を出して連なる合胞細胞のごとき形をとり、経過と共に格子線維網が細胞周辺に形成されていく細胞を、古くから類上皮細胞と呼んできた。

電頭的には、核は euchromatin 域が著しく多く、heterochromatin 域は核膜に沿って明瞭にみられ、核小体の発達がよく、細胞質には多数のミトコンドリア、粗面および滑面小胞体があり、ゴルジ装置の発達もよく、ライソゾームを多少とも有し、遊離リボゾームも中等度にあり、微小空胞を有するも、どん食像はほとんどみないとされる。細胞膜は多数の突起を出して互いに interdigitation によつて、絡まるように相接している。

組織化学的にはミトコンドリアにある酸化還元酵素反応は強く陽性であり、リパーゼ、エステラーゼも細胞質内に強い陽性を示し、ライソゾーム内の酸性フォスファターゼも強陽性を示すことが多いが著しく減弱している場合もあり、マクロファージよりは全体としてかなり弱く、 β グルクロニダーゼは種々な程度に陽性であるが、アルカリフォスファターゼや phosphorylase は陰性である (水谷, 1962)¹⁶⁾。なお電頭組織化学的に、microvesicle 内に過沃素酸、クローム酸銀メトナミンで染まる muco-protein と思われる物質がある (James, 1974)⁴³⁾ ともいわれる。

このような類上皮細胞は、やがて萎縮老化し、光頭的には粒は長円形となり細胞質はやせて空胞化し淡染し、細胞間隙の広い、萎縮した細胞に変わり、やがては紐状となつて消失する。電頭的にも核は細長く凸凹の強い形と heterochromatin 域の増加を示し、核小体は消失し、細胞質内の小器官の減少と、自己消化によると思われる residual body が多くみられるようになる (布施, 1974⁴⁴⁾; 福代, 1974⁴⁵⁾)。

この類上皮細胞は、マクロファージが刺激によつて変化したものとするが、一般に受け容れられた意見である。BCG をモルモットに注射した時の光顕電顕の所見の推移を追つた Adams (1974, 1975)⁴⁶⁾⁴⁷⁾の最近の観察でも、接種1日目は少数の単球様細胞と多くの多形核白血球、3日目は単球様細胞、少数のリンパ球とマクロファージ、5日目は未熟マクロファージ、9日目は成熟マクロファージの出現、11日目には肉芽腫形成が始まり、21日目には大型の成熟マクロファージに混じつて少数の未熟類上皮細胞出現、29日には成熟類上皮細胞出現、31日でよく発達した類上皮細胞肉芽腫となると述べている。

BCG で類上皮細胞肉芽腫を作つた動物に、³Hチミジンを静注すると、ツベルクリン反応陽転時期にもつともラベルされた大単核細胞が多く、未熟なマクロファージの方が成熟したマクロファージよりも³Hチミジンのとり込みが多く、後に出現する類上皮細胞にはとり込みがない。また食菌しているマクロファージには³Hチミジンのとり込みがない (Shima, 1972)⁴⁸⁾。BCG 肉芽腫の病巣を被覆して全身照射を行なうと、病巣内のリンパ球や若いマクロファージは消失し、類上皮細胞は変性してその数を減じ、成熟マクロファージと線維芽細胞のみが残る (Papadimitriou ら, 1972)⁴⁹⁾などの報告は、いずれも骨髄由来の前駆細胞からマクロファージを経て、非分裂性非貪食性の類上皮細胞に変わることを考えてなされている。

更に、血液単球や腹腔マクロファージをセロファン膜につけて、全身照射マウスの皮下に植えると、7日後に類上皮細胞が出現する、あるいはセロファン膜のみを全身照射骨髄細胞移入マウス皮下に植えても出現するが、リンパ節細胞移入マウスでは出現しなかつた、埋没後10日でもとり出したセロファン膜を全身照射したマウスに植えかえると、新しく付着するマクロファージがみられず、類上皮細胞の数も減少し、マクロファージと BCG とをつけたセロファン膜を皮下に植えた時には、7日目では菌体残渣があり、その周辺に一部類上皮細胞への移行がみられ、10日目である程度まで出現し、定型的類上皮細胞となつたものは *in vitro* で BCG と接触させてもどん食はしない、などの実験成績⁵⁰⁾が示された。

これらの観察はいずれもマクロファージ→類上皮細胞の過程を考えてなされているが、これに対し Williams (1974)⁵¹⁾は活性化大型リンパ球→類上皮細胞という過程を考えている。すなわちサルコイド肉芽腫などの電顕的観察から、大型で、少数ながらライソゾームをもち、小胞体は少なくない大型リンパ球は、小型リンパ球と共に病巣内にみられるが、これが更に刺激されると、どん食能をもたない類上皮細胞に変つていくと考え、類上皮細胞の microvesicle 内に認められた mucoglucoprotein は、lymphokine と化学的に似た物質であるかも知れな

いと想定した⁴³⁾。

活性化したリンパ球の中に酸性フォスファターゼ陽性のライソゾーム様顆粒のあることはすでに知られており (Allison, 1964⁵²⁾; Diengdoh, 1965⁵³⁾, 他), Tリンパ球とBリンパ球でその配列が異なるともいわれる。しかし電顕的にも組織化学的にも類上皮細胞に特異的といえる所見はなく、諸細胞構成因子の量的差異に基づいて形態学的同定をしている限り、この問題は意見の一致は得られそうになく、その解明にはリンパ系細胞を除去した骨髄細胞と、他方では骨髄球系細胞を除去した骨髄細胞とについての *in vitro* での実験や、ラベルしたものの移入実験など、実験的研究が必要であらう。一方リンパ球に比べてマクロファージや血液単球はステロイドや放射線に抵抗性をかなりもち (Elvis, 1971)⁵⁴⁾、類上皮細胞も抵抗性をもつこと、前述のセロファン膜実験でも類上皮細胞ができ、後述のごとく寒天など免疫反応に乏しい物質の投与によつても類上皮細胞ができる点は、リンパ球由来を考えるのに都合が悪く、更に類上皮細胞の microvesicle 内の糖蛋白質がもし格子線維形成と関連しているとするれば、マクロファージ→類上皮細胞→格子線維形成という肉芽形成と関連した役割を考える方が、免疫情報の伝達や抗体産生などの役割をもつリンパ球からの変態を考えるよりは、容易であると思われる。

6. 類上皮細胞をめぐる

類上皮細胞肉芽腫は、結核以外のいくつかの疾患でも形成されるが、その形成機序に関しては結核で最もよく追求されている。すなわち菌体成分の何が結核結節形成に関与するかという立場から Sabin, 続いて Anderson らが磷脂質画分にあるとしたが、一方では感作という条件も必要であり、感作+磷脂質、感作+脂蛋白、感作+磷脂質+ツ蛋白の時に類上皮細胞結節が形成されるが、感作なしではそれらの菌体成分を投与しても、結節形成をみない (森川, 1962)⁵⁵⁾といわれた。その後の菌体成分の精製は、精製された磷脂質画分には類上皮細胞形成能はなく、Wax D の中に強い活性をみたが、Wax D だけよりも前もつて感作した動物に Wax D を投与した時の方がはるかに成熟した類上皮細胞肉芽腫ができる (安平, 1969)⁵⁶⁾ことを報じている。すなわち Wax D 中に含まれる微量の感作物質の存在を示しているが、Wax D をアセチル化して更に精製した AD₆ 画分は、アジュバント活性のみを有して類上皮細胞形成能を全く欠く、一方 Wax D からペプチド多糖体を分離し、それを分子量の大きさによつて I→III の分画に分けると、いずれも遅延型過敏反応を呈しうがアジュバント活性はない。この AD₆ をペプチド多糖体分画 II, III と共に注射すると、類上皮細胞肉芽腫が再び形成されるようになるという田中 (1972)⁵⁷⁾の報告は、Wax D の中に含まれる抗原物質

とアジュバント物質とを分離し、その両者の共存によつてはじめて類上皮細胞が出現することを明示している。

この際、AD₆の必要な意味として、局所で強い感作を起こす作用が大事なのか、それとも代謝されにくいミコール酸のあることが大事なのか、という問いかげもなされているが、類上皮細胞がアレルギーの関与がほとんど考えられない寒天やこんにゃく等の高分子化合物の消化分解過程においても出現するという観察(家森, 1962)⁵⁸⁾、あるいは前述のセロファン膜の皮下挿入だけで類上皮細胞が作られるという報告などをみると、類上皮細胞同定の問題はあるとしても類上皮細胞形成にはいくつかの経路があるのではないかと思える。また結核菌体脂質を静注した兎では、その後静注された炭粉粒子が血小板や肝 Kupffer 細胞表面に著しく附着していることも観察されており(Donald, 1972)⁵⁹⁾、脂質が非特異的にマクロファージを刺激することも考えておく必要がある。

なお結核菌以外に、卵黄からレチチンとセファリンに富む磷脂質をとり出し、それで感作した動物に、この磷脂質を凍結乾燥し顆粒状となつたものに抗体を被覆したものを注射すると、類上皮細胞や巨細胞が出現するという報告(Refvem, 1956)⁶⁰⁾や、牛血清アルブミンで感作した動物に、アジュバントとしての結核菌 Wax D (または磷脂質)と牛血清アルブミンとを混ぜて注射すると、早期から立派な類上皮細胞肉芽腫ができるという報告(Itoh, 1974)⁶¹⁾もある。

また肺吸虫症では、肺内の虫卵を囲んで類上皮細胞肉芽腫が美麗に形成されており、虫卵は抗酸菌染色をすると卵殻の部分が強く赤染してくるのがみられる。かつてサルコイドーシスの病因に凝せられた松の花粉も抗酸性を示す2コの気嚢をもち、動物に注射すると類上皮細胞が形成され、その生化学的分析では、結核菌細胞壁のそれと、赤外線スペクトル上よく似た蠟をもつていることが報告されている⁶²⁾。

なお類上皮細胞肉芽腫内にしばしばみられる巨細胞に関して、それがマクロファージや類上皮細胞の融合によるという考え(Suttonら, 1966)⁶³⁾も古くから多いが、³Hチミジンとり込みがあり、中心小体もみられることから分裂異常によつてできる(Blackら, 1974)⁶⁴⁾という考えもあり、その両方を考えている者(Marianoら, 1974)⁶⁵⁾もいる。そして巨細胞形成には、感作リンパ球と抗原が接する時、培地中に放出される macrophage fusion factor が関係する(Galinoら, 1974)⁶⁶⁾という報告もある。

7. 類上皮細胞肉芽腫と免疫

類上皮細胞の形成には、前述のごとく必ずしも感作という条件が明瞭でない場合もあるが多くの抗原抗体反応しかも遅延型過敏反応が何らかの形で関連していると思

われる。慢性ベリリウム症でも、Be に対する遅延型過敏皮内反応が強く陽性に出て、Be によるリンパ球球化も観察されている(Deodharら, 1973)⁶⁷⁾。類上皮細胞肉芽腫はしたがってTリンパ球が関与した病変であると考えられ、既述のBorosの実験⁶⁸⁾もそれを示唆するが、しかし他のいくつかの実験の成績は必ずしもそれに一致しない。

更にサルコイドーシスの肉芽腫で、類上皮細胞をとりまくリンパ球について、EACロゼット形成と抗Ig蛍光抗体とによる検索を行なうと、それらがBリンパ球から成つており、一方リンパ節内の細胞はTリンパ球が優位を占めていたという報告(Tannenbaumら, 1975)⁶⁸⁾もみられ、またリンパ節細胞の中でのT細胞の割合は、対照リンパ節のそれよりも減少していた(立花ら, 1974)⁶⁹⁾という報告もある。

一方動物では鶏に結核菌を接種して経時的に剖検すると14日以降に粟粒結核結節が形成されるが、出生時胸腺摘出と全身X線照射を行なうとリンパ組織の萎縮はあるが生存日数に変わりなく、形成される肉芽腫にも対照と変化なく、この予期せざる結果は胸腺摘出の手技が悪いというよりも、結核性肉芽腫の形成にはマクロファージが重要であつてTリンパ球はそれほど関与していないと考えたいという報告(Chevillatら, 1971)⁷⁰⁾、マウスに同様の処置をしても、BCGや百日咳菌による肉芽腫形成にはほとんど影響なく綿糸ベレット肉芽腫にのみ明らかな抑制効果を示したという報告(Rothwellら, 1972)⁷¹⁾がある。

しかし完全に胸腺が摘出でき、完全にX線で末梢リンパ装置のTリンパ球を消滅させたか否かに問題が残るが、先天的胸腺欠損マウス、いわゆるヌードマウスを用いての結核菌感染実験は、その点問題が少ない。その成績(上田ら, 1974)⁷²⁾では、ヌードマウスの肝では臓器内菌量は2週までは対照マウスと著差がないが、それ以降ヌードマウスでは増加を続けるのに対して、対照マウスでは頭打ちになるか減少の傾向を示し、肉芽腫形成は対照マウスでより著しく、ヌードマウスでは滲出壊死傾向を示す。しかし脾、リンパ節ではヌードマウスにもかなり多数の肉芽腫が形成されるのがみられ、肝でもある程度までは形成されていたと報告している点が注目される。

また、A群溶連菌の加熱死菌を出生時胸腺摘出マウスおよびヌードマウスに静注して、肝肉芽腫形成をみた実験でも、PHAに対するリンパ球の反応はないが、肝肉芽腫形成は対照と全く同程度にでき、その成績からすると肉芽腫性肝炎にはマクロファージとB細胞が関与すると思えざるをえず、他の肉芽腫についても遅延型過敏反応が関与すると決めてかからないことが必要である(Heymerら, 1975)⁷³⁾と述べている。

ただ動物実験のいずれもが対照動物でも結核性肉芽腫

でありながら人間のそれにみられるごとき類上皮細胞肉芽腫にはなかなかならず、マクロファージとリンパ球から成る肉芽腫に止まっている点で、動物の成績を直ちに人間のそれにあてはめるわけにはいかない。

いずれにせよ、類上皮細胞肉芽腫の形成に免疫反応が関与しているとしても、それは細胞性免疫であるとは簡単にいえず、遅延型過敏反応を示す疾患の代表のごとき結核においても、結核結節の形成にTリンパ球と共にBリンパ球が諸条件下でどのように関係しているかを、再度考えてみる必要がある。

同じ蛋白抗原を Freund の完全アジュバントと共に動物に注射すると遅延型過敏反応が出現し、Freund 不完全アジュバントと共に注射する Arthus 型過敏反応が誘導されるという現象はよく知られており、前者では7S₁と γ_2 抗体が出現するが、後者では γ_1 抗体しか作られない(田中, 1970)⁷⁴⁾など、両反応はかなり近い関係にあり、諸疾患においても細胞性免疫の変化は体液性免疫の何らかの変化を伴うことが少なくなく、肉芽腫形成にもそのどちらか一方のみが関係していると考えられるよりも、複雑な両反応の絡みを考えておく方がよいと思われる。

ま と め

類上皮細胞肉芽腫は、類上皮細胞とそれをとりまくリンパ球とから成るが、類上皮細胞はリンパ球からというよりもマクロファージから変化してきてきたものと考えられる所見が多い。そのマクロファージは、組織内で分裂増殖するものもある一方、骨髄中で盛んに分裂する前駆細胞が、成熟しつつ単球となり、流血によつて組織に運ばれ、そこで更に成熟変化してマクロファージになるものが多く、炎症局所にみられるマクロファージの多くのものは、後者の経路をとつて出現しているごとくである。

肉芽腫の形成にマクロファージが主役を占めるとしても、反応の引金となり、あるいは経過に重要な影響を用いるのがリンパ球を介しての免疫反応であり、両細胞は不可分の役割をもつごとくである。結核性類上皮細胞肉芽腫の場合には、免疫学的機序と菌体成分である Wax D の両者が揃つた時に類上皮細胞肉芽腫が出現することが、見事に分析されている。しかし Wax D が「抗体産生を促すアジュバント作用をもつ」ことが大事なのか、「生体に消化されにくい高分子複合物である」ことが大事なのかは未定であり、ベリリウム肉芽腫や癌のサルコイド反応、あるいは寒天、こんにやくによる類上皮細胞肉芽腫をどう考えるのかも問題として残っている。また類上皮細胞形成に細胞性免疫と体液性免疫とがどのように関与しているのかも大きな問題で、Tリンパ球欠損動物でも結核性肉芽腫は形成されることが観察されている。

以上より類上皮細胞肉芽腫は今日の時点では、ひとまず、①免疫学的機序の関与するもの、②免疫学的反応の乏しいもの、に分け前者は更に④ Wax D および類縁脂質の存在下に出現するもの、⑥抗原を粒子状など組織内に長期停留する形にした時出現するもの、③その他、と分けて考えておくのがよいと思われる。

文 献

- 1) 鈴江懐・小林忠義: 病理学総論, 医学書院, 東京, 1964.
- 2) Robbings: 第7回国際サルコイドーシスおよび他の肉芽腫性疾患会議における Spector の発表より引用, 1975.
- 3) Warren, K. S.: 第7回国際サルコイドーシスおよび他の肉芽腫性疾患会議発表, 1975.
- 4) Spector, W.G. and Willoughby, D. A.: J. Path. Bact., 96 : 389, 1968.
- 5) van Furth, R. and Cohn, Z. A.: J. Exp. Med., 128 : 415, 1968.
- 6) Nichols, B. A., Bainton, D.F. and Farquhar, M. G.: Cell Biol., 50 : 498, 1971.
- 7) Pinkett, M.O. et al.: Amer. J. Path., 48 : 859, 1968.
- 8) Golde, D.W., Byers, L.A. and Finley, T.N.: Nature, 247 : 373, 1974.
- 9) Bowden, D.H. and Adamson, Y.R. et al.: Arch. Path., 88 : 540, 1969.
- 10) Bowden, D.H.: Amer. J. Path., 68 : 364, 1972.
- 11) Velo, G.P. and Spector, W.G.: J. Path., 109 : 7, 1973.
- 12) Colwell, C.A., Hess, A.R. and Tawaststjerna: Amer. Rev. Resp. Dis., 88 : 37, 1963.
- 13) Saito, K. and Suter, E.: J. Exp. Med., 121 : 727, 1965.
- 14) Espinosa, O.R., Dannerberg, A.M., Sternberger, L. A. and Tsuda, T.: Amer. J. Path., 74 : 1, 1974.
- 15) Wright, D.G. and Malawist, S.E.: Cell. Biol., 53 : 788, 1972.
- 16) 水谷 昭: 結核, 37: 390, 1962.
- 17) Franson, R.C. and Waite, M.: J. Cell. Biol., 56: 621, 1973.
- 18) Ozato, K. and Oiwa, K.: Infec. Immun., 5 : 255, 1972.
- 19) Axline, S.G. and Cohn, Z. A.: J. Exp. Med., 131: 1239, 1970.
- 20) Allison, M.J., Zappasodi, P. and Lurie, M.B.: Amer. Rev. Resp. Dis., 84 : 364, 1961.
- 21) Pavillard, E.R.J.: Austr. J. Exp. Biol., 41 : 265, 1963.
- 22) Leako, E.S., Gonzalezjoeda, D. and Myrvik, Q. N.: Exp. Cell. Research, 33 : 553, 1964.
- 23) Papadimitriou, J.M.: J. Path., 110 : 213, 1974.
- 24) Seljelid, R., Munthe-Kaas, A. and Kaplan, G.: 第7回国際サルコイドーシスおよび他の肉芽腫性疾患会議発表, 1975.

- 25) Douglas, S.D., Schmidt, H.E., Daughaday, C. C. and Siltzbach, L.E.: 第7回国際サルコイドーシスと他の肉芽腫性疾患会議発表, 1975.
- 26) van Furth: 第7回国際サルコイドーシスおよび他の肉芽腫性疾患国際会議発表, 1975.
- 27) Gordon, S.: 第7回国際サルコイドーシスおよび他の肉芽腫性疾患会議発表, 1975.
- 28) McDougal, J.S. and Azar, H.A.: Arch. Path., 93: 13, 1972.
- 29) Leibovich, S.L. and Ross, R.: Amer. J.Path., 78: 71, 1975.
- 30) 岩井和郎・立花暉夫・松井泰夫他: 日胸疾会誌, 11: 749, 1973.
- 31) Boros, S.: 第7回国際サルコイドーシスおよび他の肉芽腫性疾患会議発表, 1975.
- 32) Straus, W.: J.Histochem. Cytochem., 20: 604, 1972.
- 33) Wiener, J., Spiro, D. and Zunker, H.O.: Amer. J.Path., 47: 723, 1965.
- 34) Cline, M. J. and Swett, V.G.: J. Exp. Med., 128: 1309, 1968.
- 35) Fishman, M. and Adler, F.L.: J.Exp. Med., 117: 595, 1963.
- 36) Calkins, C.E. and Golub, E.S.: Cell. Immunol., 5: 579, 1972.
- 37) Ohishi, M. and Onoue, K.: Cell. Immunol., 18: 220, 1975.
- 38) Alter, B. and Bach, F.: Cell. Immunol., 1: 207, 1970.
- 39) Bach, F.H., Alter, B.J. and Solling, S. et al.: Cell. Immunol., 1: 219, 1970.
- 40) Bosman, C. and Feldman, J.D.: Amer. J.Path., 58: 201, 1970.
- 41) Unanue, E.R. and Feldman, J.B.: Cell. Immunol., 2: 269, 1971.
- 42) Feldman, J.B. and Unanue, E.R.: Cell. Immunol., 2: 275, 1971.
- 43) James, E.M.V. and Williams, J.: Thorax, 29: 115, 1974.
- 44) 布施裕輔: Proc. VI Intl. Conf. Sarcoidosis, 1974.
- 45) 福代良三: Proc. VI Intl. Conf. Sarcoidosis, 1974.
- 46) Adams, D.D.: Amer. J.Path., 76: 17, 1974.
- 47) Adams, D.D.: Amer. J.Path., 80: 101, 1975.
- 48) Shima, K.: Amer. J.Path., 67: 159, 1972.
- 49) Papadimitriou, L.M. and Spector, W.G.: J. Path., 106: 37, 1972.
- 50) Papadimitriou, L.M. and Spector, W.G.: J. Path., 105: 187, 1971.
- 51) Williams, J.: Proc. VI Intl. Conf. Sarcoidosis, 1974.
- 52) Allison, A.C.: Lancet, 11: 1371, 1964.
- 53) Diengdoh, T.V.: Nature, 207: 1405, 1965.
- 54) Elvis, M.W.: J.Path., 101: 333, 1971.
- 55) 森川和雄: 結核, 37: 399, 1962.
- 56) 安平公夫: 結核, 44: 273, 1969.
- 57) 田中渥: 結核, 47: 279, 1972.
- 58) 家森武夫: 結核, 37: 394, 1962.
- 59) Donald, K.J.: J.Path., 108: 97, 1972.
- 60) Refvem, O.: Acta Med. Scand., Suppl. 312: 408, 1956.
- 61) Itoh, H.: Acta path. jap., 24: 33, 1974.
- 62) Cummings, M.N. and Hadgings, P.C.: Amer. J.Med. Sci., 236: 311, 1958.
- 63) Sutton, J.S. and Weiss, L.: J.Cell. Biol., 28: 303, 1966.
- 64) Black, M.M. and Epstein, W.L.: Amer. J. Path., 74: 263, 1974.
- 65) Mariano, M. and Spector, W.G.: J.Path., 113: 1, 1974.
- 66) Galino, B., Lazdins, J. and Castello, R.: Infec. Immun., 9: 212, 1974.
- 67) Deodhar, S.D., Barbara Barua, B.S. and Van Ordstraud, H.S.: Chest, 63: 309, 1973.
- 68) Tannenbaum, H., Schur, P.H. and Rocklin, R. et al.: 第7回国際サルコイドーシスおよび他の肉芽腫疾患会議発表, 1975.
- 69) 立花暉夫・朝山修造・渡辺武: 昭和49年度厚生省特定疾患サルコイドーシス調査研究班研究業績集: p.180, 1974.
- 70) Cheville, N.F. and Richards, W.D.: Am. J. Path., 64: 97, 1971.
- 71) Rothwell, T.L.W. and Spector, W.G.: J.Path., 108: 15, 1972.
- 72) 上田雄幹・山崎省二・染谷四郎: 昭和49年度日米医学協力計画報告書: 251, 1974.
- 73) Heymer, B. and Hobik, H.P.: Beitr. Path., 156: 128, 1975.
- 74) 田中渥: 結核, 45: 438, 1970.