

家兔皮下組織における結核菌の増減 を指標とした結核免疫の研究

第1報 皮下接種局所における組織反応と結核菌 (結核性皮下炎症の病理組織学的研究)

京都大学結核研究所 第二部 (主任 辻 周介教授)
京都府立洛東病院 (院長 岩井孝義博士)

市 田 新 路

(33. 12. 19 受付)

I 緒 言

生体内に注入された結核菌が如何なる運命を辿つて消長するかに関しては、Schwarz 以下数多くの研究がある。然しその多くは組織の定量培養等によるものであり、菌の動態と云うよりも、菌が体内に散布された状態において、その各々の組織の結核菌に対する感受性如何を検討している結果となつていものが多い。これに対し、まづ生体に侵入した結核菌が、臓器ではなくて個々の細胞或いは体液内で、如何に増殖し死滅するかについて、我々の関心がむけられたのである。この点に関しては、未だ適確な証明に乏しいと云わねばならない。体液内において結核菌が増殖しうる可能性は、最近教室の伊藤¹⁾によつて極めて明らかに指摘された所である。併し、通常生体内に侵入した結核菌は、体液よりも細胞との関連において存在する可能性が多い。従つて体液中における結核菌の消長に関する問題は、しばらくこれを差措く事にしたいと思う。さて細胞内に貪喰された菌の運命如何と云う事を、直接生体内で実験した成績として、Woodruff²⁾³⁾の大網伸展標本による成績を挙げうるであろう。彼は大網の単核細胞中において結核菌が増殖しうる可能性を指摘している。これに対して、組織培養を利用する半生体内の模式実験においては、古くは Maximow⁴⁾、最近には Suter⁵⁾、Lurie⁶⁾⁷⁾、Mackness⁸⁾、或いはこれに追隨した各種の報告がある。これ等の研究では、一応単球乃至単核球内における結

核菌の發育、或いは細胞と菌との共生状態を認めうるものと報告されている。この事に関連して、安平⁹⁾の行つた皮下伸展標本による生体内結核菌の観察は、極めて明瞭な結果を報告しているのである。即ち、皮下に結核菌が注射された場合には、まづ菌は滲出し來つた好中球に貪喰され、数日後には半壊死に陥つた好中球と共に菌は単球中に移行し、こゝに發育の場を得たかの如く単球中に、著明な菌の集積を認めるのである。さて斯くの如く、細胞内に貪喰或いは發育した結核菌が、その後如何なる運命を辿るかに関しては、殊に結核アレルギーの發生が結核性免疫をもたらすであろうと云う事が附加される点において、特別な関心が払われて來たところである。以上述べた各研究者の殆ど凡てが、何らかの程度においてアレルギー状態を顧慮しながら、爾後の菌の運命を論じているのであるが、感作細胞の抗菌力即ち免疫を信ずる側においては勿論、然らざる者においても、一旦増殖した結核菌が其の後次第に減少し、或いは消失しうる可能性のある事を、等しく認めているのである。この菌の減少が、果してアレルギー状態と必須の関連を有するものであるか否か、亦然りとすれば結核免疫に関与する結核のアレルギーは、如何なる機作においてその免疫を営むものであるか。又菌が細胞内において生存或いは増殖するものとすれば、此の細胞内の結核菌に及ぼすアレルギー反応の影響はどうであらうか。以上の諸点に関心して著者は以下の

実験を行つたのである。

II 実験材料並びに方法

結核菌：教室保存の $H_{37} R_V$ 株，鳥型鳥京株，及びその死菌。何れもソートン培養3週目の発育良好な菌体を採取，或いはこれを加熱死菌として，その $1\sim 3\text{ mg/cc}$ の生理的食塩水浮遊液を作成して使用した。

実験動物：体重 2.5 kg 前後の雄の白色家兎を使用。これを5群に分ち，感作群，脱感作群，感作放置群，無処置対照群，死菌注射群とした。

感作： $H_{37} R_V$ 加熱死菌 10 mg/cc 流パラ・ラノリンの混合浮遊液を作成。その 1 cc を家兎大腿皮下に4日間隔で4回注射。最終回接種後3週間でツベルクリン反応の陽転を確めて，これを感作終了家兎とした。

脱感作：上記感作家兎の臀部皮下に，略大原氏の方式に従つて漸増法による OT 注射を行つて脱感作する。初めは 1000 倍液 0.1 cc の注射を行い，毎日僅かに増量して遂には 10 倍液 1 cc の連日注射を行つて，計 80 日に及ぶ。

ツベルクリン反応：OT 10 倍液 0.1 cc 腹側皮内注射を行つて 48 時間後に判定。

沈降反応： $H_{37} R_V$ 加熱死菌の乾燥粉末 1 g をアルコール・エーテル等量混合液で充分脱脂し，更に蒸溜水で孵卵器内に一昼夜放置した後，菌体を除去した上清を抗原として使用。家兎の血清を採取し，重層法による沈降反応を行つて抗体価を検査。

結核菌の注射：動物の側腹部約 10 ヶ所を剪髪し，前記菌浮遊液を皮下に 0.5 cc ずつ注射する。

皮下組織の採取：菌浮遊液注射後定められた時間において，注射局所の皮下組織を採取する。採取は皮膚の小切開の下に行なつた。菌液注射後早期には単なる浮腫をもつて注射局所の確認を行わねばならぬが，数日を経過すれば菌注射局所には白色の細胞浸潤巣，或いは膿瘍形成を認めうる。此等の網状皮下組織を一部掻切し，載物ガラス上に伸展して乾燥，更にホルマリン固定後染色を行う。

切片標本の作成：菌液注射後数日に及べば，

注射局所に結節形成を認め，1ヶ月前後には大豆大或いは小指頭大の乾酪化巣となる。これを摘出して，ホルマリン固定後パラフィン包埋して， 5μ 程度の切片を作成する。

染色：菌の染色の為には Ziehl-Heidenhain による抗酸菌染色及び Rodamin-Auramin 法による螢光染色を使用。伸展標本の場合には，必要に応じて超生体染色並びに Giemsa 染色を併用した。

III 実験成績

(1) 組織の細胞反応

菌液注射局所には，注射直後より好中球が反応し，2日前後より単球浸潤が，これと交代する。この浸潤した単球は次第に数を増加し，更に組織常在の組織球，線維芽球等の参加があつて，後には結節を形成する。又後期にはリンパ球及び形質細胞等の参加があり，炎症部の血管の増殖も加わつて，組織は細胞学的に複雑となる。その大要はすでに，安平⁹⁾，塚田¹⁰⁾，日置¹¹⁾ 等により発表されている。著者の得た成績の中，好中球，単球，リンパ球に限つて，これを一括，表示したのが第1表である。

無処置，感作，脱感作，感作放置群及び死菌注射群の間に，大体同様の傾向が認められる。即ち好中球は炎症第1日に強く反応し，2日後にはすでにその滲出が衰えて，2週目頃には殆ど消失するのであるが，2週目を中心に再び好中球が姿を現わし，其後多少の変化を見せつゝ，僅かなりともその滲出が持続される場合が多い。単球は，2日目より滲出が増加し，4日以後組織に現われる細胞の大部分はこの細胞となる。無処置のものにおいては，2週目頃次第に類上皮細胞にと変形すると共に，結節を形成するに至る。リンパ球は，2週間前後より組織に出現し，次第に増加してこれ亦反応後期には，炎症局所の反応細胞の重要な一員となるのである。

さて，以上の細胞反応を，5群の間における共通的な組織反応とするならば，一方これ等の群の間に明らかに拮抗しうる2，3の差異を認め得た。その第1は好中球滲出の度合であつ

第1表 皮下組織伸展標本における感染局所細胞の経時的変動

菌型	前処置	細胞種	1日	2	4	7	10	2週	3	4	5	7	10	13	16	
鳥型菌	無処置	好中球	卅	十	÷	÷	一	十	卅	÷	÷	÷				
		単球	÷	十	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅				
		淋巴球	一	一	一	一	一	÷	十	卅	卅	卅				
	感作	好中球	卅	卅	十	一	十	十	÷	一	一	一	一	一	一	一
		単球	÷	十	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅
		淋巴球	一	一	一	÷	十	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅
脱感作	好中球	卅	卅	十	一	一	十	一	一	一	一	÷	一	一	÷	
	単球	十	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	
菌	感作放置	好中球	卅	卅	卅	十	十	十	卅	十	一	一	一			
		単球	十	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅		
	死菌	好中球	卅	卅	一	十	十	十	十	一	一	一	一			
		単球	十	十	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅			
人型菌	無処置	好中球	卅	卅	十	÷	十	卅	十	一	一	一				
		単球	÷	十	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅			
菌	感作	好中球	卅	卅	十	÷	÷	一	一	一	一	一	一	一	一	
		単球	十	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅

註 油浸各視野における細胞数の平均を十卅で表示する。

1 視野における平均細胞数として、殆ど出現せぬもの(一), 1~3個(÷), 3~10個(+), 11~20個(卅), 21~50個(卅), 50個以上(卅)と記載した。

て、鳥型、人型においても、無処置家兎におけるより感作された家兎において、その細胞反応が高度且早期に現われる事である。又感作動物では、後期における好中球反応を認める事が比較的少ない。脱感作群にあつても、ほゞ感作群におけると同様の成績であり、感作放置群は無処置群と感作群の中間に位する。死菌注射群においては、早期の好中球反応が殊に著明である事は注目に値する。次に単球浸潤の程度を比較する事は比較的困難であるが、無処置群より感作群において、多少ともその浸潤が早期且著明に現われ、同様の傾向がリンパ球浸潤においても認められる。これ等の事は、感作群においては無処置群に比し、早期に結節の形成を認め得た事と関係すると思われる。

(2) 伸展標本に見られた抗酸性菌

伸展標本を Ziehl-Heidenhain 法によつて検

査した結核菌の増減を、一括して第2表に表示した。無処置家兎に菌を注射した場合には、菌は炎症第1日には好中球に貪喰せられ、2日目には壊死した好中球と共に菌は単球中に貪喰され、次第に単球中でその数を増し、4、7日後最高潮となつて、その後急速に減少する事は、既に安平の指摘したところである。著者の今回の成績も、全く同様の事実を確認した。但し単球巢中に結核菌が最も豊富に出現する時期は、炎症開始後7日目よりは、むしろ4日後に認められた。又かゝる菌の単球内集積が、鳥型菌において著明に認められるに拘らず、人型菌の場合には比較的認め難かつた事も、安平の成績を裏書きする。皮下に注入した結核菌は、写真1の如く、炎症1日後は殆ど単個状で好中球に貪喰されて存在し、その菌形態は比較的正常に近く保たれている。2日後にはこれが単球に移行

第2表 皮下組織伸縮標本における感染局所の抗酸菌の出現

菌型	前処置	兎No.	ツ反応	抗体価	1日	2	4	7	10	2週	3	4	5	6	8	10	12	14	16		
鳥	無処置	105	—	0	卅		卅	÷	+	—	—	—	—								
		106	—	0							—										
		107	—	0										—							
		34	—	0	卅		卅	+	+	+	—										
		35	—	0	卅		卅	卅	卅	卅											
		36	—	0						+	—	—	÷	—	—						
		0	—	0	+		卅	+	+	—	÷	÷	÷								
		179	—	0	+	+		卅	÷	卅	—	—									
		型	感作	58	卅							—									
				60	卅											—					
53	卅														—						
61	卅			8	卅		÷	—	—		—	—	—								
26	卅			16	卅		—	—		+	—		—	—							
29	+			32	卅		+	÷	÷	÷	—	÷	+								
菌	脱感作			42	+	64	+	卅	卅	卅	卅	卅	—	—	—						
		43	÷	32			卅	卅	卅	卅	÷	÷	—	—							
		44	卅	32					卅	卅	÷										
		45	+	512						+	—	—	—	—	—	—					
		51	+	64	+	卅	卅	卅	卅	—	—	—	—	—							
		54	卅	32							—	—	—	—	—	—	—	—	—		
		55	+	256	+	卅	卅	卅	卅	÷	—	—									
	感作放置	49	+	16			卅	+							—						
		52	卅	8	÷	+	卅	—	—	—	—	—	—								
		53	卅	32						—	—	—	—			—	—				
死菌	37	—	0	+		+	+	+	+	+	—	—	—	—							
	38	—	0	+		+	+	—	—	—	—	—	—	—							
人型	無処置	108	—	0	+	+	÷	+													
		130	—	0					+	÷	—	—									
		31	—	0	+		÷	—	—		—	—		—							
		32	—	0	+		卅	+	+	+	÷	—	—	—							
菌	感作	2	卅	16	卅		卅	—	—	—	—	—	—								
		4	卅	16	卅		÷	—	+	—	—	—	—								
		5	卅	16											—	—	—	—			

註 1) ツ反応の表示は次の如くである。

- 発赤 0—5mm
- ÷ " 5—10
- +
- 卅 " 11—20
- 卅 " 21—30
- 卅 " 30以上

2) 菌数の表示は次の如くである。

- 数枚の伸展標本にて菌を認めぬもの
- ÷ 油浸鏡検で極稀に菌を認めるもの
- +
- +
- 卅 油浸鏡検で菌を多数貪食した細胞が散在するもの
- 卅 油浸鏡検で菌を多数貪食した細胞を容易に発見し得るもの
- 卅 油浸鏡検で菌を充満した細胞が群在するもの
- 卅 油浸鏡検で更に多数の菌を認めるもの

し、あるものは顆粒状、あるものはやゝ細長い糸状の形態を示すのであるが、4日後には鳥型菌の場合には、再び正常形態に復し、多数の菌が集積して単球中に認められる（写真2）。

人型菌の場合には、4日後においても極く稀に、単球内菌集積を認めるのみで、その菌形態もやゝ細長く、或いは顆粒状で異常の場合が多い（写真3）。

感作動物に結核菌を注射した場合には、菌は炎症第1日において、多核球内に貪喰された単個菌を認める事は、無処置群と同様であるが、感作群においては2日以後の単球内における菌集積を認める事が全くない。又2日以後の菌形態も多くは顆粒状であつて、感作群と無処置群との間では、菌形態に相当の差異がある事を思わせる（写真4）。

脱感作家兎における成績は注目に値する。即ち第1日目における菌の形態は同様であるが、2、4日と単球中における菌の集積が次第に増加し、7日後に最高潮に達し、その有様は写真5の如く単球中の著明な菌集積は無処置群を凌駕する。10日後に尚、菌の単球内集積を認める場合もあるが、その後は伸展標本中に菌を認める事は殆どない。感作放置群においてもほぼ同様の成績を認めるが、炎症4乃至7日後における単球中の菌集積の度合は、むしろ無処置群に近い程度である。鳥型死菌を注射した成績では、炎症1日後の好中球、2日、4日後の単球中の結核菌（写真6）、何れも単個状の菌少数を細胞中に認めるが、生菌の場合のような多数の菌を認める事は出来なかつた。

(3) 切片標本における菌所見

注射皮下局所に結節を形成する事は、既に述べた所である。この結節形成は、無処置群では7日頃、感作群では4日頃に、その初期変化を認め得る。これ等の微小結節及び更に後期に形成される大豆大の結節まで、凡てこれ等を周囲の細胞浸潤巣と共に摘出し、切片標本として菌を検索した。成績は第3表の如くである。即ち無処置家兎においては、鳥型菌の場合には、2週後の結節の中心壊死部に相当して、相当多数の結核菌を認め得る。この結核菌は時間の経過と共に、壊死巣中で次第に減少するものの如く

である。感作群においても大体同様の傾向が認められるが、壊死巣での結核菌の分布に、無処置と多少の相異を示すものの如くである。即ち無処置群においては、壊死巣中心よりむしろ壊死巣の辺縁部に結核菌の多数存在するに反し、感作群においては、壊死巣中心部に多数の菌が存在し、辺縁部では比較的菌を認める事が少ないのである。脱感作群における成績は、無処置群と似た菌の分布を示し、感作放置群では感作群と似た所見である。結核死菌を注射した場合には、菌の増殖が認められないのは当然で、病巣に発見される結核菌は凡て注入当時の死菌であるが、これ等の死菌体が壊死巣中に相当多数に発見され、先の生菌群と優劣をつけ難い程度である。従つて、生菌群において壊死巣中に見られた結核菌は、菌注射当時の結核菌がそのまま局所に存在するものの多くを検出しているものと云わねばならぬ。人型菌における成績は、無処置、感作群共に、壊死巣中に現われる結核菌は比較的数が少なく、これは注射した結核菌の菌量に由来するものであろうか。何れにしる鳥型、人型とも、菌注射後10数週を経過すれば、壊死巣中の結核菌は次第に減少して、染色上これを認め得なくなる場合が多い。

さて、最後に壊死巣中の結核菌に就いて附記すべき事は、存在する菌の形態の変化である。菌接種後3週頃の結節では、壊死巣中央部に顆粒状となつた単個菌が散在し（写真7）、壊死の比較的辺縁部で、層状をなして多数の菌が集積されて存在する（写真8）。この菌集積は、細胞中に集積された多数の菌が、細胞の壊死と共に抛出されたものと思われるのであつて、菌と共に尚細胞形骸を残している場合がある（写真9）。壊死部の最外層には菌が少なく、線維素或いは硝子質の沈着の著しい壊死であつて、これに続く類上皮細胞層の壊死によつて形成されるものである。この類上皮細胞層及びその周囲の非特異的な細胞浸潤層は、何処にも菌を見る事が少く（写真10）、この細胞内を縫つて遊出した多核球が、壊死巣に至つて菌を貪喰し、死滅しつゝある状態を伺う事が出来る。類上皮細胞中には単個状の結核菌を極く稀に認める事

第3表 皮下結節切片標本における態染局所の抗酸菌の出現

菌型	前処置	兎 No.	ツ 反応	抗体 価	1日	2	4	7	10	2週	3	4	5	6	8	10	12	14	16	
鳥 型 菌	無処置	106	—	0						+, -	+, -	++, -		++, -						
		36	—	0		++, ++								÷, ±	÷, -					
		0	—	0							++, ++	++, +	++, +							
	感 作	58	++								++, ÷									
		60	++												+, -					
		63	++														+, -			
		61	++	8		++, -	++, ++	++, ÷	÷, -			++, ++	++, -		÷, ÷					
		26	++	16			÷, +	+, ++			+, ++	+, ++	++, ++		+, ÷	+, -	+, -	-	-	-
		29	++	32			+, +	+, +	+, ++	+, ++	+, ++	÷, ÷	+, -					++, +		
	脱感作	41	+	64				++, +		+, +					++, -					
		42	÷	32				++, ++	++, ÷	++, ++	+, -	++, ÷	÷, -							
		44	++	32					++, ++		+, ÷	+, ÷	÷, ÷							
		45	+	512									++, ÷		+, -			-	-	
		51	+	64		++, ++	++, ++	++, ++	++, ++	++, ++	++, +	+, ÷		++, -		÷, -				
		54	++	32											++, +			-	-	
55		++	256			++, ++			++, ++	++, -			+, -		÷, -					
感作放置	49	+	16				++, ++													
	52	++	8					+, +	++, -					++, +		++, -				
	53	++	32					++, ÷	+, +	+, -	÷, ÷		++, ++		++, -	?, -				
死 菌	37	—	0	++, +			+, +	++, ++			++, +									
	38	—	0							+, -	++, -	++, +								
人 型 菌	無処置	130	—	0					-	÷, -	÷, -	++, -								
		31	—	0				-	+, +	÷, +		+, -								
		33	—	0		+, -				++, ++										
感 作	2	++	16			+, -		++, -	÷, -	÷, -				-						
	4	++	16			+, -	+, -	+, +	÷, +	÷, -	÷, -									
	5	++	16												-	-	-	-	-	

註 菌数の表示は大体第2表に準ずる。但し細胞とは関係ない。
左は壊死巣、右はその周辺部類上皮細胞巢中での菌の出現を示す。

が出来るのであるが、この菌は何れも顆粒状で、生育力の強いものとは思われない。

IV 総括及び考按

(1) 家兎の皮下を炎症の場所として利用する事は、天野門下の平田によつて広く行われた所である。彼女の研究により各種の炎症に対する反応性が記載されたのであつて、結核性炎症の一部の成績も、既に彼女によつて手掛けられている。その後結核性炎症に関しては塚田、日置、安平、その他の詳細な報告が行われ、そこにおける細胞反応は、現在或る程度その詳細が

明らかにされていると云わねばならない。即ち結核菌注射局所皮下においては、血管よりまづ好中球が滲出し、続いて単球の滲出が参加する。炎症開始2日後には、好中球はすでに壊死に陥り、これを滲出した単球や組織の組織球が貪喰し、貪喰細胞は増殖して数を増し、更に後期にはリンパ球や形質細胞の参加があつて、その後次第に炎症修復の過程に向うのである。

これ等の所見は、著者の今回の成績においても全く同様に認められ、先人の成績を実証する事が出来た。著者の実験においては、単に無処置動物だけでなく、事前に動物を結核死菌で感

作しておき、或いは更にこれをツベルクリンによつて脱感作し、又は脱感作する事なく、同じ所要日数を感作状態のまま放置した動物群等に菌注射を行つて、アレルギー性に起される結核性炎症をも併せ検討したのである。感作動物に結核菌を再接種した場合には、無処置動物に比し一般に早期の組織反応が顕著である。殊に好中球の初期滲出が豊富であり、亦これに続く単球、リンパ球の出現も無処置動物より早く幾分豊富である。たゞ無処置動物に見られた2、3週前後の好中球の再滲出は、動物が注射された結核菌によりアレルギー化される為におこる再アレルギー反応として安平によつて記載されたものであるが、感作動物においてはこの反応が比較的少なかった。これは菌の効果注射により起される結核アレルギーの脱感作が、比較的限定された範囲に留まる為であるかも知れぬ。さて脱感作動物は、ツベルクリン反応が陰性或いは弱陽性であるに拘らず、血中沈降抗体は感作動物のそれと同様、或いはそれより尚且高く維持されている状態にあつて、特殊な感作状態と云い得るであろう。この動物に結核菌を再接種した場合には、組織の反応は無処置動物よりもむしろ感作動物のそれに近いものであり、ある点では更に反応が促進され且強度に現れる。即ち結核性初期反応がアレルギー性に起されるものを含んでいるとするならば、脱感作動物においては、無処置動物よりも、更に初期に反応が強度であつた点よりして、これ等のアレルギー反応は、ツベルクリン反応で示されるアレルギーよりも、沈降抗体を指標としたアレルギーの参加の下に起されるものであると云う事が出来るであろう。感作放置群における成績は、無処置動物と感作動物の中間に位して、幾分感作状態の減退した組織反応と云う事が出来る程度のものであつた。

鳥型死菌を注射した場合の成績では、初期の好中球の反応のみではなく、単球反応も相当強かつた。従つて、以上生菌で示された組織反応は、菌の増殖や或いはその新陳代謝に由来する産物に対する反応ではなく、死菌において保有される菌体各成分に対する直接的な反応である

と云う事が出来るであろう。

人型菌を注射した場合も、無処置、感作両群において鳥型菌に見られたそれと原理的に同様な事実を認め得た。

(2) 皮下に注射された結核菌が、如何なる状態において注射局所に存在するかと云う事は、日置或いは安平によつて示されている。殊に安平は、菌注射後7日目を中心とする単球内での菌の豊富な集積を認め得て、これを単球内における結核菌の増殖形式と記載しているのである。元來結核菌の組織細胞に対する関係は、古來多くの議論を巻き起して来たところである。古く **Metchnickoff** が好中球による枯草菌の貪喰を記載して以來、細胞による菌の貪喰と、それによつて齎らされる細胞或いは菌の状態が、各方面で検討されて来たのである。結核菌の領域で最も注目された業績は、**Maximow** のそれであつて、彼は培養された組織中での結核菌の発育を記載している。同様に組織培養法を用いて、我国では近年村上¹²⁾ が結核菌の細胞内発育を確めているのである。これ等の成績においては結核菌は、その壊死した培養組織で極めて強く発育し、これに接する組織球様細胞中で結核菌が豊富に認められたのであつて、細胞中にみられる菌が果して細胞中での発育増殖したものか、或いは細胞に貪喰されたものであるかを判別するに困難である。同様な事は海狸腹腔の大網細胞を利用した **Woodruff** の成績に対しても云い得るであろう。**Woodruff** はその研究において、細胞内の菌発育を確めた最初の確実な実験として自らの成績を報じているのであるが、その発育した結核菌は cord 状をなした菌の大聚落であり、すでに細胞との関係が明らかでない。此の点に関しては、安平の行つた皮下に於ける実験が、最も美しく確実な資料を提供している。然しこの成績においても、著者がこれを追試確認し得た如く、単球中での見事な菌の集積を認め得て、これにより単球中での菌増殖を直ちに指摘し得るかの如き所見ではあるが直接細胞中の菌の増殖を確認し得ないその技術的な難点の故に、尚単球内菌増殖を断定するに躊躇せざるを得ないのである。

この点に関して著者が行つた菌培養成績に関する報告は第2篇に記載するであろう。単球内における結核菌の発育を直接培養基上において証明しようとした成績は、最近 Streptomycin の併用によつて、その技術上の困難さが大いに改善された。Suter, Mackaness, Lurie 等何れもこの方法によつたのではあるが、問題の単球内発育に関しては、それを可と云い、或いは否となして、その帰一する所未だしの観がある。以上の点を顧慮する事により、著者は此処に、無処置家兎の菌注射皮下局所においては、注射後4日目を中心とした単球内の豊富な菌集積を認め得たとのみ記載するに止めておく。

さて今回著者が明かにし得た所見の中、もつとも重要な点と思うのは、上述の如き単球内での菌集積を感作動物では認め得なかつた事である。もし無処置動物における単球内菌集積が、単球内における菌増殖の結果像と解し得るとしたならば、感作動物におけるこの成績は、細胞内における抗体の存在による菌発育抑制と解する事が出来るであろう。又無処置動物におけるこの所見が、単球による菌貪喰のみの結果であれば、感作動物にこれを見得ないと云う事は、アレルギー反応における単球の生理状態の変化を考えねばならぬであろう。著者は現在のところ前者に左袒したい気持であるが、何れにする感作と非感作の動物におけるこの差異は、注目に値するものである。

脱感作状態における単球内菌所見は、これ亦極めて興味あるものであつて、炎症7日後を中心とする極めて豊富な単球内菌集積の状態は、無処置動物のそれを更に、凌駕するものであつた。脱感作状態における単球内菌集積を如何に解釈すべきかは、種々に議論のあるところであろう。単球中での菌増殖を許す論よりすれば、このような成績は、血中抗体を指標とするアレルギー反応により単球が障碍され、為に細胞中での菌の増殖が相対的に強くなつたと解する事が出来るであろう。反対に細胞中の菌を細胞の貪喰に由来するとする説では、同じ血中抗体によるアレルギー反応で細胞が刺戟され、菌貪喰が盛んになつた事を示すものとせねばならぬで

あろう。事實は更に複雑であつて、このアレルギー反応には血中抗体だけでなく、組織のツベルクリン抗体その他が関係するかも知れない。何れにしるこの事実を、脱感作によるツベルクリン反応低下の事実と直ちに關聯させるには、尚一步脱感作に不足の観がある。

感作放置群における成績は、感作動物よりむしろ無処置動物に近いものであつた。併しこゝでも尚多少の感作効果の認められる事は事實である。

人型菌を注射した場合にも、原理的には鳥型菌と大体同様の事を云い得るが、元來無処置動物においてさえ、単球内菌集積を見る事の比較的少ないこの菌型にあつては、感作動物との間の差異も著明でない。

結核菌の死菌を注射した場合には、時あつて結核菌の集積した単球の存在を認め得る場合もあるが、その数は極めて少なく到底先に述べた生菌の場合の成績と較べる事は出来ない。死菌注射時には単球内菌集積が著しくない事よりして、確証を得ないながらも、単球内における菌発育の可能性を主張する安平の説に左袒したいところである。

以上炎症周縁部の浸潤細胞内における菌の状態に比し、結節を形成した後の壊死巣における結核菌の様相は、著者が行つた各種の実験群間において、それほど著明な差異を示さなかつた。即ち反応初期に好中球に貪喰された結核菌は、多少菌形態を顆粒状に変えながら、好中球の壊死と共に壊死巣中に放出される。菌注入数週後の壊死巣でしばしば認められる結核菌の小集塊及びその層状集団は、炎症周辺部の細胞内に集積した結核菌が細胞と共に壊死巣中に巻込まれ、そこにおいて集塊となつて存在するものの如くである(安平, 小原, 市田, 吉田¹³⁾)。

以上炎症巣における結核菌の存在を鳥瞰すれば、結節中心の壊死巣においては結核菌は次第に崩潰消失に傾き、壊死巣周囲の単球浸潤巣中で、生きた結核菌の細胞内集積が著明である。この菌を含んだ細胞層は、後に壊死巣に巻込まれ、細胞内菌集積の像は失われる。動物のアレルギー化と共に壊死周辺部の細胞層は類上皮細

胞層となつて結核菌が少なくなり、単個状顆粒状の菌を細胞中に散見するのみとなる。壊死巣においても結核菌は、時間の経過と共に次第に消失し、形態学的には10週前後で大部分が失われる。

V 結 論

著者は家兎皮下組織に結核菌を注射して、その組織反応及び結核菌の状態を形態学的に検討して、次の結果を得た。

(1) 感作動物においては無処置動物よりも組織反応は一般に強く、時間的にも促進して現われる。脱感作動物の組織反応は、無処置の動物のそれに近く、感作放置群では感作、無処置の中間にある。

これ等の組織反応は、死菌の注射でも現われる。

(2) 無処置動物においては、注射した結核菌は炎症4日前後において、単球中での豊富な集積を示す。感作動物ではこの事実が見られない。脱感作すると7日前後に極めて豊富な単球内菌集積を認め得る。感作放置群はこの点において、無処置と感作動物の中間に位する。死菌ではこのような現象は殆ど見られない。

(3) 細胞中での結核菌は、炎症開始後1ヶ月で殆ど認め難くなる。これに反して炎症中心部の壊死巣では、多数の菌が長期間存在するが、然しこの菌も顆粒状で、次第に崩潰消失の運命にある。

(終りに臨み研究の指導及び論文校正の労を取られた安平助教及び研究の援助をいたゞいた研究員各位に感謝の意を表します。)

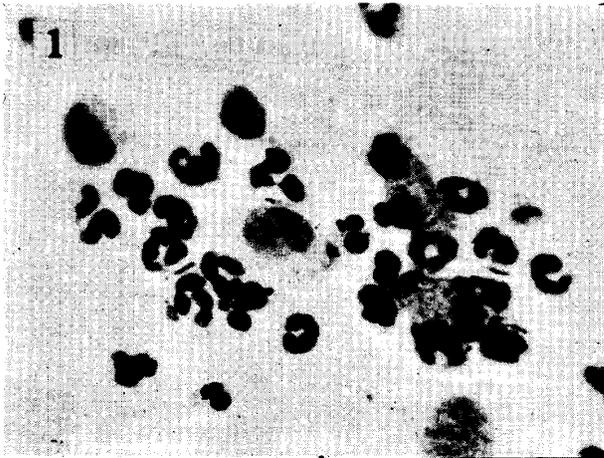
参 考 文 献

- 1) 伊藤薫：宿主体液と結核菌との関係に就いての実験的研究
第一篇 宿主体液の結核菌に及ぼす影響の *in vivo* における新しい研究方法として考案せる chamber 法の紹介
第二篇 結核菌に対する宿主の自然抵抗力に於ける液性因子の意義に関する *in vivo* の研究
第三篇 各種ミコバクテリウムの毒力とその宿主体液内増殖能との関係

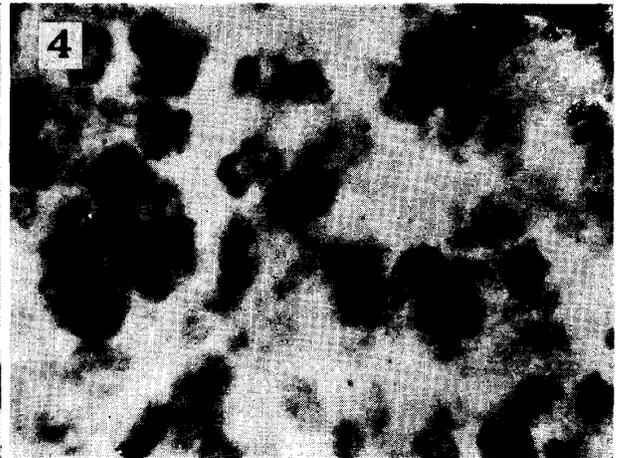
第四篇 結核に対する宿主の獲得性抵抗力における体液の意義

京大結研紀要 7, 35 (昭和33)

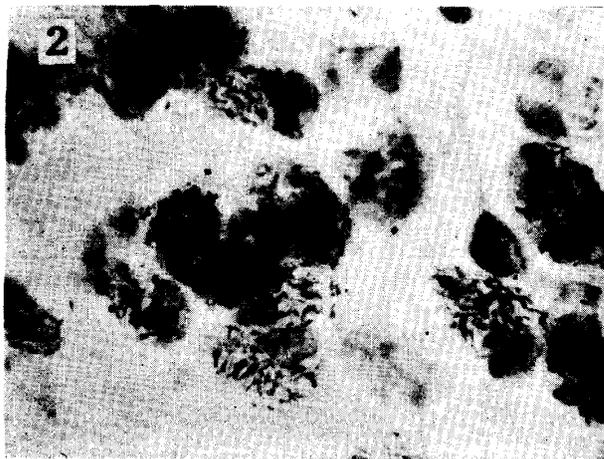
- 2) Woodruff, C.E. & Kelly, R.G. : Growth of Tubercle Bacilli in Tissue of Normal and Allergic Guinea Pigs, *Am. Rev. Tuberc.*, 42, 782 (1940)
- 3) Woodruff, C.E., Kelly, R.G. & Leaning, M. A. : Initial Tissue Response to Tubercle Bacilli, *Am. Rev. Tuberc.*, 46, 316 (1942)
- 4) Maximow, A. : Tuberculosis of Mammalian Tissue *in vitro*, *J. Infec. Dis.*, 34 : 549 (1924)
- 5) Suter, E. : Multiplication of Tubercle Bacilli within Normal Phagocytes in Tissue Culture, *J. Exp. Med.*, 96, 137 (1952)
- 6) Lurie, M.B. : "Studies on the Mechanism of Immunity in Tuberculosis" The Fate of Tubercle Bacilli ingested by Mononuclear Phagocytes Derived from Normal and Immunized Animals, *J. Exp. Med.*, 75, 247 (1942)
- 7) Lurie, M.B. & Suter, E. : Correspondence Growth of Tubercle Bacilli in Monocytes From Normal and Vaccinated Rabbits, *Am. Rev. Tuberc.*, 69, 1059 (1954)
- 8) Mackaness, G. B. : The Growth of Tubercle Bacilli in Monocytes from Normal and Vaccinated Rabbits, *Am. Rev. Tuberc.*, 69, 495 (1954)
- 9) 安平公夫：ガラス電極による組織 pH の研究 第五篇 結核性組織 pH の研究, *日血会誌* 18 (6), 24 (昭和30)
- 10) 塚田英之：肉芽腫炎の細胞学的構造に関する研究特に結核結節の細胞学的解析, ①肉芽腫炎の反応形式, ②類上皮細胞組織発生論, ③巨態細胞発生論, 肉芽腫炎の治癒, *結核* 26, 5, 65, 107 (昭和26)
- 11) 日置辰一郎：感染局所細胞反応から見た結核菌の病原性について 第一篇 研究目的と実験方法の検討 皮下組織伸展標本法とデッキグラス埋入法とについて 第二篇 感染早期の動物皮下局所反応に於ける自然抵抗力の表現, *京大結研紀要* 6, 77 (昭和32)
- 12) 村上治朗：組織培養法による淋巴球及び淋巴腺に関する研究 (6) 結核菌の感染, BCG 予防接種海狸淋巴腺における Frankfurt 株人型菌の接種, *日微病誌* 30, 1397 (昭和11)
- 13) 安平公夫, 小原幸信, 市田新路, 吉田昇：乾酪空洞, 浄化空洞, 充塞空洞 その成立と意義, *日本臨床* 14, 701 (昭和31)



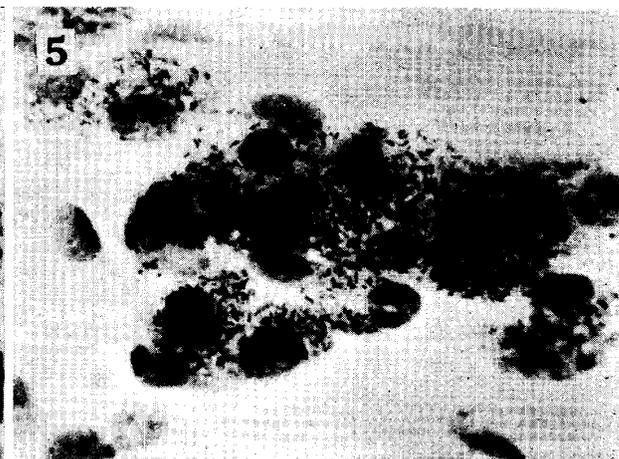
1. 鳥京株生菌皮下接種 1 日後 (無処置家兎)。
好中球中に見られる菌。



4. 鳥京株生菌皮下接種 4 日後 (感作家兎)。
単球中に殆ど菌が見られない。



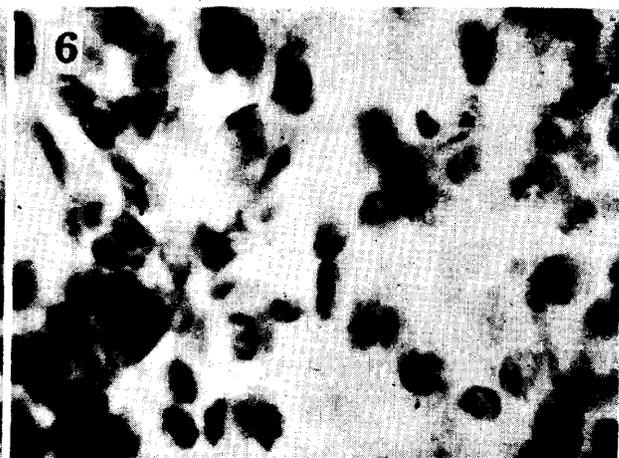
2. 鳥京株生菌皮下接種 4 日後 (無処置家兎)。
単球中の菌集積。



5. 鳥京株生菌皮下接種 7 日後 (脱感作家兎)。
単球中に著明に菌集積が見られる。



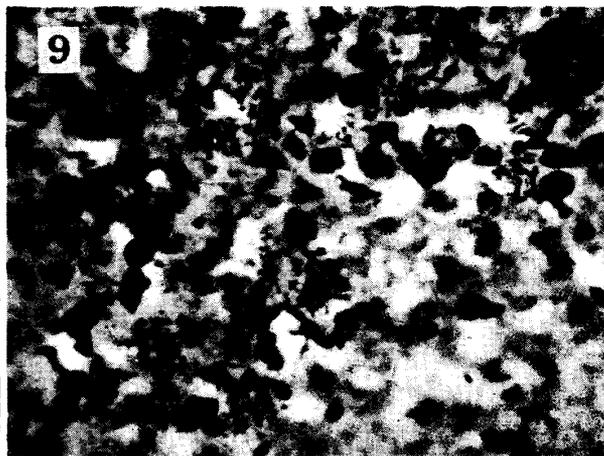
3. 人型 $H_{37}R_{v}$ 株生菌皮下接種 4 日後 (無処
置家兎)。単球中に菌集積が見られない。



6. 鳥京株死菌皮下接種 4 日後 (無処置家兎)。
単球内に見られる顆粒状の死菌。



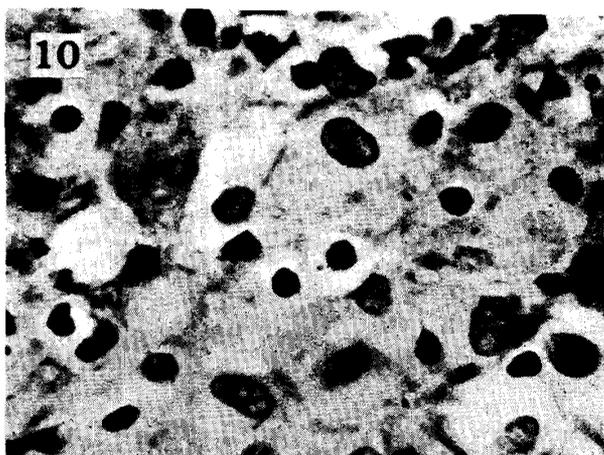
7. 鳥京株生菌皮下接種3週後（無処置家兎）。
皮下結節壊死巣中心部の単個顆粒状に存在
する菌。



9. 写真8の菌が層をなしている部位の強拡大
像。壊死細胞と抛出されたと思のれる菌。



8. 写真7と同じ結節壊死巣で菌が層をなして
存在。



10. 写真8と同じ結節壊死巣周辺部の類上皮細
胞中の顆粒状の菌。