



Title	遅延性シヨックに関する実験病理学的研究：Ⅰ．遅延性シヨック死動物の病理解剖学的所見について
Author(s)	時田, 広; TOKITA, Hiroshi
Description	
Citation	結核の研究, 4, 85-94
Issue Date	1956-03
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/26599
Type	departmental bulletin paper
File Information	4_P85-94.pdf



遅延性ショックに関する実験病理学的研究

I. 遅延性ショック死動物の病理解剖学的所見について*

時 田 広

(北海道大学結核研究所病理部)

(指導 森川和雄助教授)

(昭和31年2月29日受付)

ツペクリン型アレルギーの1つの特徴として、種々の反応型式が遅延性のものであるということが、古くから称えられて来ている。殊にツペクリン(以下「ツ」と略)感受性個体に、充分量の「ツ」注射を行つた際には、強い全身性反応が表われ、時には死亡例も見られるが、この反応も遅延性のものであつて、いわゆるアナフィラキシー型アレルギーとの顕著な差異とされている。¹⁾ またこの様に「ツ」による死は注射後10~18時間以後に起つてくるのであるが、一応「ツ」ショックあるいは遅延性ショックの名前で呼称せられている。それではこの全身性反応は果してショックと呼ぶべき現象であるか、またそれによる死は如何なる原因によつて招来されるかという疑問が生じて来る。

従来アナフィラキシーショックについては、多数の研究によつて、その発生機転及び組織学的所見が詳しく報告せられ、初期のAnaphylatoxin説からHistamin説、更にAcetylcholin説、最近ではATP説と激しい討論が繰返されているのであるが、一方「ツ」ショックについては、全く関心がはられていないといつてよく、遅延性反応の原因探究の重心は専ら、皮膚反応である「ツ」反応に向けられている現況である。しかしながら、アレルギー反応における皮膚反応と全身反応との関連性を見ると、この両者は全く同一反応の惹起場所だけの差と見なすことについて疑義がある。例えばArthus現象を局在性のアナフィラキシー現象と見なす考えにも若干の疑問の余地を残している現状であるのを見れば、遅延性反応の研究には単に、皮膚の「ツ」反応のみで終始することは危険であらう。

そこで著者は「ツ」型ショックを通じて、「ツ」型アレルギー反応の遅延性の原因を解明するために、先ず遅延性ショック死を起した家兎の病理組織学的検索を行つて興味

ある成績をえたのでここに第I報として報告する。

なお次報にはこの報告で得た所見と定型的アナフィラキシーショック死病変とを比較検討する予定である。

実験材料及び方法

動物は白色家兎(体重約3kg)を使用した。

第I実験群**

この群は第I表の如き実験経過によつて、何れも予めBCGを接種しておいて「ツ」反応の陽転を待ち35日目に大量のBCG再注射によつて死亡したものである。なお死亡時間中6--10は6時間と10時間の間に死亡したことを意味する。

第I表 第I実験群実験経過と脾重量

家兎番号	前処置	B(接)C(種)G(種)	経過日数	後処置	B(接)C(種)G(種) 20mg/cc	死亡時間	脾重量
S 1						時	g
S 2						6~10	5.0
S 4	皮下	50mg	35日	静脈内	20mg	6~10	4.9
S 5	腹腔内	50mg		腹腔内	40mg	6~10	5.9
S 6	静脈内	20mg		皮下	20mg	6~10	4.3
S 9						6~10	5.3
S 7						27	6.0
S 8						27	8.3
S 101			35日	静脈内	40mg	6~10	6.4
S 102	皮下	10mg		"	40mg	6~10	4.5
S 103				"	100mg	6~10	9.2
S 15			35日	静脈内	100mg	23	7.5
S 16				"	"	17	5.8
S 17	皮下	10mg		"	"	18	5.0
S 202	静脈内	10mg		"	"	20	7.9
S 203				"	"	20	6.2
S 201				"	"	24	9.1
S 374				"	"	24	8.0

* 本研究の一部は第6回日本結核病学会北海道地方会において発表した。

** この動物は本研究所細菌部より提供された。謝意を表す。

第II実験群

この群は第2表の如き実験経過によつて、何れも10倍田ツ液(伝研製)4~5ccの静脈内注射によつて死亡したものである。なお4時間、6時間死亡例は何れも心臓採血の際心嚢栓塞による事故死例であるが、時間的推移を見るには都合なのでここに記載した。

第2表 第II実験群実験経過

家兔 番号	第1 前処置	経過	第2 前処置	経過 (日)	「ツ」 注射 (10倍)	死亡 時間
T 25*	BCG 10mg 皮内接種	30日	仲野 株人型 結核菌	19	5	4
T、 T、 T、 T、 T、 T、 T、 T、 T、 T、				19	5	6
8*				45	5	6
T 23				28	4	6~10
T 26				28	4	6~10
T 29				28	4	6~10
T 28				28	4	6~10
T 21				19	5	34
T 34				19	5	20
T 35				28	4	24

* 事故死例

死亡発見後出来るだけ早期に、内臓を取出し formol 固定後、型の如き方法で切片を作り、hematoxylin-eosin 染色、elastica-v. Gieson 染色、格子線維染色、結核菌染色を行つて検鏡した。なお剖検時脾臓の重量を測定した。

成 績

第 I 実験群

大量のBCG再接種によるショック死例

1. 肉眼的所見

先ず開胸すると、肺は著しく膨隆しており、収縮しない。血液の凝固性は低下しており、その色も暗赤色を呈する。脾は著しく肥大し、辺縁は鈍円となり被膜は強く緊張し、断面に強い充血像が見られる。

2. 検鏡所見(第3表参照)

第1群

a) 6-10時間後死亡例(S1, S2, S4, S5, S6, S9)

肺: 先ず既存の結核性変化をさがして見ると、S1, S6には気管及び血管周囲に小さな類上皮細胞性結節が認められるが、何れも粗性で、細胞は著しい退行変性を起している。その他の例にはこの様な変化は認めることが出来ない。次に滲出性変化としては、全例に強度の肺胞内滲出

現象が認められた。これは主として単核大細胞、脱落上皮、赤血球、単球等で少量の滲出液を伴っている。併し白血球滲出はごく少い。次に胞隔を見ると何れも充血性浮腫、細胞浸潤により強い肥厚を示し、S9には白血球、殊に好エオシン性顆粒細胞が豊富に胞隔内に滲出しているのが認められた。また胞隔に接してあるいは胞隔内に大食細胞が、多量にこの好エオシン顆粒をとつているものが多数に認められた。この様に、強い胞隔肥厚と、胞内滲出現象によつて肺胞腔は著しく失われている。次に気管支を見ると、これは何れも特有の変化を示している。即ち気管支粘膜皺壁が著しく突出し、場所によつては完全に相対するものが相接して気管支腔を狭少にしているが、更にこの気管支腔には赤血球、脱落上皮、濃厚な粘液及び少量の白血球等を入れて完全閉塞状態をみせているものが大半である。この像はあたかも気管支周囲筋肉の攣縮性変化に相当する像と考えることができる。特にS6には一部の気管支粘膜の外側に著明な出血像を呈している。次に血管をみると、前述の如く何れも強い充血像を呈するが、著明な変化としては単球様細胞が血栓状に内腔を閉塞している像が諸所にみられる。なお一部の血管壁には fibrinoid 膨化像が認められた。結核菌染色を行うと、胞隔に接した大細胞または肺胞内の同細胞に食われて塊状をなして存在する。しかし菌による血管栓塞像はどの例にも認めることができなかった。

脾: 結節性変化としては、S1, S6, S9に粗性の類上皮細胞小結節が少量存在している。S1においては中心部に小さな壊死巣を認めることができた。リンパ濾胞は何れも強い萎縮像を呈しており、著明な所見として、この濾胞に一致して多量の核崩壊像を認めることである。これは濾胞内のリンパ球の核崩壊と思われるが、少量の白血球の滲出像及び赤血球貪食像もこの部にみられた。ことにS9においては濾胞内白血球が非常に多く小さな focal necrosis の像を呈している。充血は全例ことにS4に強く、またS5, S9には洞内に白血球及び大型細胞が多数認められる。またS6においては脾髓細胞増殖像が顕著であつた。結核菌は、極く少し1~2個づつ散在性に認められるに過ぎない。

肝: 既存の結核性変化としては定型的な類上皮細胞結節がS1, S5, S6に認められ、ことにS6においては中心乾酪化を示し、その部に多数の結核菌を認めることができる。次に間質は一般に著しく多量になり、浮腫状を呈し、グリソン鞘には多量の円形細胞浸潤が認められ、また多数の偽胆管形成像を示している。ことにS5, S6に強い。sinusoid は拡張しこの中に白血球が集塊をなし血栓様に多数の場所で閉塞している。また著しい星細胞活性化が認められる。小葉周辺部の肝細胞は著明な再生像を呈し、2

第 3 表 BCG再接種によるショック死例の病変程度 (第 I 実験群)

群別	家兔番号	死亡時間	肺							脾					肝					
			結核結節	滲出炎	白血球滲出	単核大細胞	胞隔肥厚	血管栓塞	気管支攣縮	結核菌	結核結節	濾胞發育程度	核崩壊	白血球	単核大細胞	結核菌	結核結節	細胞浸潤	肝細胞変性	結核菌
1	S 1	6-10	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	S 2	6-10	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	S 4	6-10	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	S 5	6-10	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	S 6	6-10	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	S 9	6-10	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	S 7	27	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	S 8	27	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
2	S 101	6-10	-	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+	-	+	+	+
	S 102	6-10	-	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+	-	+	+	+
	S 103	6-10	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+	-	+	+	+
3	S 15	23	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	S 16	17	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	S 17	18	-	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	S 201	24	-	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	S 202	20	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	S 203	20	-	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	S 374	24	-	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+

核、3核あるいは多核の大細胞となつているものがことに S 2, S 4 に多くみとめられた。結核菌はほとんど、細胞及び単核大細胞に食われて3乃至5個づつ散在性に相当多量に認められる。ことに S 2, S 4 に著明である。

b) 27時間死死亡例 (S 7, S 8)

肺: S 8 にのみ染色性の落ちた類上皮細胞小結節を認める。何れも強烈な滲出炎を呈しており、単核大細胞、白血球、滲出液の滲出が著明である。肺胞内の白血球は6~10時間例より幾分多いように認められる。肺胞内出血像も著明で、大食細胞の活潑な貧食像が著明である。なお S 7 においては著しく染色性のおちた単核大細胞が色素顆粒を豊富に持ち、多数の肺胞を埋めつくしている像が認められる。格子状線維染色をしても肺胞内には認められない。胞隔肥厚も顕著で気管支腔内に赤血球、脱落上皮が多量に認められる。結核菌は個々ばらばら、または小塊状をなして貪食されて多数に認められる。血管には前例同様血栓様栓塞像を呈している。

脾: 既存の結核結節は認めることができない。充血が高度で、濾胞の萎縮像が認められる。濾胞内には、核崩壊像が同様に著明に認められる。大食細胞による核貪片食像

及びエオジン好性顆粒の貪食像が認められる。なお濾胞中に白血球の侵入も認められる。脾洞内には S 8 に白血球が多量に認められ、赤血球を貪食した大食細胞が比較的多く S 7 には脾髓細胞の増殖像が認められる。結核菌は両例の赤髓内に散在性に少量認められる。

肝: S 8 にはグリソン鞘に、類上皮細胞結節が認められる。どちらもグリソン鞘の細胞増加が著明で、偽管形成、白血球の浸潤が著明に認められる。S 7 においては sinusoid 中に白血球が2, 3個または数個集つて星細胞をとり囲んだ像、S 8 においては、星細胞に貪食されたものあるいは数個のものが集団をなして sinusoid を閉塞し、更にまわりの肝細胞をおしのけている像も認められる。なお S 8 には focal necrosis が認められ、ここに白血球の集合像が認められる。この部に結核菌は染色されない。菌は sinusoid に少量ずつ認められる。

第 2 群 6 乃至10時間死亡例 (S 101, S 102, S 103)

肺: 全例肺胞内に著明な単核大細胞性繁殖炎像が認められる。この細胞の核は比較よく保たれているが、胞体はこわれているかまた著しく染色性が落ち、あるいは互に癒合し合つているものもある。S 103 には粟粒大の類上皮

細胞結節が認められる。その他肺胞内には滲出液、少量の赤血球及び脱落上皮が著明に認められ、胞隔は何れも強く胞厚している。肺胞内に S 103 を除いて白血球は比較的少い。気管支は第 1 群同様の変化を呈し、ことに S 103 においては気管支粘膜の完全崩壊像が著明に認められる。なお胞隔壁及び胞隔内に好エオジン性顆粒をもつた単核大細胞が多数認められる。血管壁にはことに S 103 においても著明な内膜増殖像が認められる。中、小血管内には全例に血栓様白血球集団が多量に認められる。結核菌は少数ずつ小塊状をなして非常に多くの場所に認められるが、多くは胞隔壁または肺胞内の単核細胞に食われており、また一部血管中の白血球に食われている菌も認められる。S 103 に菌はことに多く認められた。

脾： 何れにも結核結節の形成は認められない。充血著明でリンパ濾胞は著しく萎縮性となり、若干の核崩壊像も認めることができる。S 101 には濾胞内白血球が特に多く認められる。脾洞は全例著しく拡張し内皮細胞の肥大、単核大細胞の増生、また脾髄にも細胞の増殖像が認められる。

肝： 間質増加著明で、グリソン鞘は広くなつて、結合織の増加が目立っている。ここに非常に高度の小円形細胞の浸潤があり、sinusoid には星細胞の腫大、単核細胞の著明な増加が目立つ。S 101 においては、肝細胞が所々著しく膨隆して核崩壊を起している。ここには必ず菌が存在している。菌はごく少数ずつ sinusoid 壁に存在する。

第 3 群 (S 15, S 16, S 17, S 201, S 202, S 203, S 374)

之らは 17~24 時間後に死亡したものであるが、病変が非常に似通っているので、まとめて述べる。

肺： 一般に既存の結節性変化に乏しく、ただ S 15, S 202 には粗性の類上皮細胞結節が、血管周辺に少量認められた。著明な変化は肺胞内滲出現像で、全例程度の差は若干あるが、何れも相当強度の滲出像が認められる。一般に滲出細胞に白血球は少く、単核大細胞が多く認められる。ことに S 15, S 201 に著明である。次に全例に強い充血像が見られ、胞隔の著しい肥厚 (S 15, S 201, S 202 に著明)、部分的に炎性浮腫像も認められる。S 17 には著明な動脈内膜の肥厚像が認められた。気管支では、第 1, 2 群同様の気管支筋攣縮像が認められ、気管支粘膜は S 15, S 203 ではサイコロ状になつている。腔内には赤血球、単核大細胞、脱落上皮、粘液等が充満している。結核菌は滲出現象の強い胞隔壁または肺胞内に小集塊をなして存在し、多くのものは貪食されて認められる。

脾： 脾洞の拡張が著明で、この中に単核大細胞及びその融合してできたと思われる巨細胞及び少量の白血球が認め

られる。ことに S 201, S 202, S 203, S 374 に著明である。次に全例に強い充血像が見られ、濾胞は一般に萎縮像を示している。ことに S 15 には強い脾髄の増殖像が見られ、濾胞は特に著明な萎縮を示している。第 1, 2 群に見られた濾胞における核崩壊は余り著明ではないが、S 16 には認めることができた。結核菌は脾洞内に若干染色せられる。

肝： S 15 には多量な類上皮細胞性大結節が認められ、v. Gieson 染色陽性線維が幾分増加して認められる。間質は全例著しく多量となり、グリソン鞘には多数の偽胆管の形成像が認められる。星細胞は S 15, S 201 において著明に膨大し、活潑な菌及び細胞貪食像を呈する。また sinusoid には一般に白血球、小円形細胞が多量に認められ、数個のものが集つて小集塊を作り、毛細管を恰も栓塞しているが如き像が見られる。脾洞に巨細胞を多量に示した例においては、同様肝においても sinusoid に著明な巨細胞が認めることが出来た。また肝細胞には若干の再生現象が認められる。

第 I 実験群小括

以上の変化を綜括すると、先ず初回の BCG 接種によると思われる病変は、接種法及び菌量の差により一定してはいないが、一般に軽く、各群の若干例の肺の血管及び気管支周囲に粗性の類上皮細胞結節を認めるにすぎず、また 1 例の肝に比較的大きい乾酪化を持つた大結節を見た。次に肺における再接種による変化としては、先ず強烈な滲出炎像があげられる。これは主として胞隔内、肺胞内の単核大細胞の滲出増殖像であつて、所謂剥離性肺炎様病像を呈する。そしてこの細胞の間に偽エオジン性白血球が若干量混在し、また強い炎性水腫像も著明である。このような強烈な滲出炎は一般に後処置として静脈内に大量の菌を用いた第 2, 3 群において顕著であつた。

血管は強い充血を起し、多くの例に白血球または単核細胞の栓塞像を認めた。胞隔はために著しく肥厚し、肺胞内腔を狭くし、胞内滲出現象と共に著しい呼吸面積の減少を来さしている。一方これらの肺胞に連る気管支を見ると多くの例では、気管支周囲筋内の攣縮を思わせる粘膜の強度の膨隆、腔内突出を呈し、また気管支腔には多量の滲出液、脱落上皮、単核細胞、白血球、赤血球を充満し、また著明な粘膜上皮剥離像を呈する。次に菌は多く前記単核大細胞にとられ、一般に数個の菌が集塊をなして存在するが、滲出炎の強い第 3 群では多く顆粒状となつて、同細胞中に分散している。

次に脾を見ると、全例に強い充血像が見られ、所謂 Blutmeer の像を呈し、微細構造を詳細に知るのに困難を来すが、よく見ると脾洞の強い拡張、及び脾髄の強い細胞

滲出が認められる。すなわち脾髄及び脾洞には肺に見たと同様の単核大細胞が無数に滲出しており、一部のものは互いに融合して多核巨細胞を形成し、脾洞内にこのような巨細胞が多量に浮んでいるのが多数例に認めることができた。白血球は一般に少い。リンパ濾胞は著明な萎縮を起ししかもこの濾胞に一致して種々の量の核崩壊像が認められ核破片の食食像もよく見られた。結核菌はごく少数脾髄または脾洞内の単核大細胞に食われ、顆粒状になつてかろうじて認められる程度であつた。

肝： 全例間質の増殖像が著明で、またこの間質は一般に浮腫状になり、多くの円形細胞が滲出しており、またグリソン鞘には偽胆管の形成が顕著で、多くの肝細胞島も認められる。また次に sinusoid は一般に著しく拡張し、この中に多核白血球が小集塊を作つて閉塞しているものや、また多量の単核大細胞の游出が認められ、更に星細胞の膨化と合せて、sinusoid に著しい有核細胞の増量が認められる。一方肝細胞は sinusoid の拡張で圧迫され、一般に肝細胞索は乱れ勝ちであり、更に強い空泡変性像を認める例も多かつた。また一部に focal necrosis の像を認めた。結核菌は sinusoid の単核大細胞、星細胞等に食われて多量に存在し、また一部の壊死巣にも少量認めることができた。

第II実験群

ツベルグリンによるショック死例

第4表 旧「ツ」注射によるショック死例の病変程度(第II実験群)

群別	家兔番号	死亡時間	肺							脾				肝			
			結核結節	滲出炎	白血球滲出	単核大細胞	胞隔肥厚	血管栓塞	気管支攣縮	結核結節	濾胞發育程度	核崩壊	白血球	単核大細胞	結核結節	細胞浸潤	肝細胞変性
1	T 25	4	±	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	T 22	6	+	+	+	+	+	+	±	±	+	+	+	+	+	+	+
	T 8	6	+	+	+	+	+	+	-	±	+	+	+	-	+	+	+
2	T 23	6-10	-	+	+	+	+	+	+	-	±	+	+	+	-	+	+
	T 26	6-10	-	+	+	+	+	+	±	±	+	+	+	-	+	+	+
	T 29	6-10	+	+	+	+	+	+	-	±	+	+	+	-	+	+	+
	T 28	6-10	-	+	+	+	+	+	-	±	±	±	+	-	+	+	+
3	T 34	20	±	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	±	+	+	+
	T 35	24	+	+	+	+	+	+	±	±	+	+	+	±	+	+	+
	T 21	34	+	+	+	+	+	+	±	±	+	+	+	-	+	+	+

1. 臨床及び肉眼的所見

何れも注射直後に若干の不穏状態を呈し、完全に食欲がなくなつたが、まもなく恢復しほとんど平常の如く見えたが、それぞれ死亡時間近くなつた時急激に痙攣様発作を起し、四肢を伸展状態のまま死亡した。剖検すると何れも血液の凝固性は著しく低下し、また色も静脈血様の色を呈している。この所見は第I実験群よりもむしろ著明であつた。肺は強く膨隆し胸腔を一杯に充満しており、脾は第I実験群には及ばないが、やや腫大し、強い充血像を呈する。

2. 検鏡所見(第4表参照)

組織学的には便宜上次の3群に分けて記載する。

第1群 6時間以内に事故死亡例

T25, T22, T8

肺： 結核結節はT8が一番著明で中心乾酪化を起した粗性類上皮細胞結節が少量のリンパ球層をもつて少数存在する。次に滲出炎は高度で、一般に胞隔は著しく肥厚し、充血強く、場所により胞内には多量の白血球、大単核細胞小円形細胞が充満し、また炎性浮腫著明で多量の滲出液が認められる。この傾向は結節性病変の強いT8に著明である。次に血管を見ると充血の他に、多量の白血球、単核大細胞が、血管腔を完全に閉塞し、血栓様像を呈している。

気管支を見ると、第I実験群同様一但し程度は若干弱いが一気管支周囲筋の攣縮を思わせる気管支腔の狭窄像が見

られ、内腔には脱落上皮、滲出液、赤血球、単核大細胞を入れている。

脾： リンパ濾胞は T25 を除き、著しく萎縮状となり、また sinus はやや拡張している。そして洞内皮細胞の膨化、単核大細胞、小円形細胞の洞内滲出が認められる。T25 では sinus の細胞増加著しく、多量の巨細胞が sinus 内に存在する。白血球は余り多くは見られない。

肝： 少量の類上皮細胞結節が散見され、T25、T22 では間質の増加、若干の偽胆管形成が見られ、また sinusoid は拡張し単核大細胞、少量の白血球の滲出が見られ、また著明な巨細胞の形成像が認められる。

第2群 6—10時間死亡例

T23, T26, T28, T29

肺： この群は後処置後28日目ではほとんど病変を認めえない。ただ T29 にのみ血管周囲の小類上皮細胞結節を認める。滲出炎は第1群より更に高度となつており、多量の単核大細胞、白血球、滲出液が胞内に認められ、また胞隔は充血と上記細胞滲出で著しく著明に肥厚している。気管支は T23, T28 において著明な狭窄像を呈し、内腔には多量の脱落上皮、単核大細胞、赤血球を入れている。

脾： 結節性変化としては T26 に染色性のおちた類上皮細胞増生を認める。リンパ濾胞は T23 を除き一般に發育良く T26 には芽中心形成も認められる。しかし全例リンパ濾胞の圧縮像は認められ、リンパ球に若干程度の核濃縮像が見られる。洞は T23, T26 に拡張著明で、単核大細胞がことに多く、また白血球も第1群より多く認められる。また巨細胞形成も T23, T26 に著明である。

肝： 結節性変化はほとんど認められない。間質の浮腫は全例に認められ、また sinusoid の拡張も著明である。そしてこの sinusoid には多量の白血球、少量の単核大細胞が見出される。ことに T26 においては巨細胞形成が著明であつた。一般にこの群は第1群より白血球滲出著明で T29 ではグリソソ精に多量の白血球滲出像が認められた。

第3群 20—34時間死亡例

T34, T35, T21

肺： BCG 免疫を行つていない T34, T35 には若干の類上皮細胞結節が散見され、一部結節に中心乾酪化を見せしており、少量の菌が認められる。次に滲出炎は第2群より更に強烈でことに結節性病変の著明な T34, T35 では周局炎が顕著に認められる。すなわち単核大細胞の激しい滲出と多量の白血球とからなり、若干の炎性滲出液を認める。胞隔は著しく肥厚し、小血管には白血球、単核大細胞の血栓様閉塞像が全例に特に顕著に多数認められ、また大血管でも血管壁に接する血液成分は多量の白血球からなり血行静止像を著明に示している。気管支腔の狭窄像は T34, T

35 に著明で、内腔には全例多量の白血球、単核大細胞、脱落上皮、赤血球を入れている。

脾： リンパ濾胞は一般に比較的よく発達しているが、濾胞周辺には核崩壊像が認められる。洞の拡張は余り著しくはないが、洞内及び脾髄には多量の単核大細胞が認められ T35 では巨細胞形成も著明である。

肝： 間質の細胞浸潤が著明で、また sinusoid は著しく拡張して中に多数の白血球、単核大細胞を入れており、一部完全閉塞を示した所も少くない。T35, T21 では巨細胞形成が著明である。

肝細胞は T34 では一般に核濃縮、胞体の顆粒状変化が特に強く認められた。

第 II 実験群小括

以上の実験群病変をまとめると

肺： 多数例に人型菌によると考えられる類上皮細胞結節が散見され、一部のものは乾酪化をもつたほぼ定型的核結節の形成を示した。次に「ツ」注射によると見られる病巣として強烈な滲出炎がまず上げられる。これは「ツ」注射後時間が経つにつれて、より強烈となり、かつより広範となつている。強い充血と炎性浮腫、著しい細胞浸潤によつて胞隔は顕著な肥厚を示し、肺胞内に多量の滲出液に単核大細胞、顆粒白血球を混じて広範な肺炎像を呈し、一部激しい出血像も認められる。ことに定型的結節形成例においては強い周局炎として、上記滲出炎の著明な出現が認められる。一方気管支を見ると、強烈な粘膜剝離が見られ、第 I 実験群には及ばないが、気管支周囲筋の攣縮を想像させる内腔狭窄像が見られる。

また腔内には脱落上皮、単核大細胞、白血球、赤血球分泌液が認められ、これが著しく内腔を狭めている。次に小血管には白血球、単核細胞の血栓様閉塞像が認められ、大血管においても血管内皮に接して多量の同細胞の存在が確認される。このような血管変化は第 I 実験群よりもむしろ強い。

脾： 全例に強い充血が見られ、一部のものに強度の脾洞拡張が見られ、洞内及び脾髄には単核大細胞、白血球の著しい滲出が認められる。一部には増生した単核大細胞が脾洞を完全に閉塞している像も認められ、多くの例に巨細胞がその間に混じ、あるいは遊離して散見された。白血球の滲出は第2, 3群に特に著明であつた。リンパ濾胞は比較的良く発達しているが、その周辺部において、核崩壊、核濃縮像も見られた。

肝： 一部のものに間質の増量、偽胆管形成、巨細胞を持つた小類上皮細胞結節が散見された。一般に間質は浮腫状に粗性となり、ここに強い小円形細胞、白血球、単核大細胞

胞の滲出が認められ、これらの細胞群は拡張した sinusoid 中にも多数に認められ、毛細管を閉塞している像も見られた。また sinusoid 中には多数の巨細胞が散見される。星細胞の膨化も認められ sinusoid は有核細胞によつて埋つた感がある。肝細胞索は一般に乱れ勝ちで、一部のものに強い変性像を認めた。

総括及び考按

結核免疫動物に再び結核菌をチャレンジした時に激しい滲出炎が起ることはよく知られている。しかしながら家兎を用いたその実験で、ショック様病像を呈して再感染後死亡した報告は余り多くはないようである。^{2,3} 著者は大量の BCG 再接種によつて、所謂ショック死例を比較的多数うることが出来た。しかもその死亡は遅延性のもので、アナフィラキシーショックとは時間的に非常に大きな差異を示した。剖検をすると肉眼的に肺の強い膨隆、著明な脾腫を認めた。検鏡すれば肺、脾、肝に強い滲出炎が起つていたことを確めた。たしかに所謂結核アレルギー性滲出炎に間違いはない。それではこのアレルギー性炎は一体何によつて起つたか。「ツ」が再感染菌と同じような役割をしてはくれないか。これが著者の第一のねらいである。

先ず著者の第 I 実験群即ち大量の BCG 再接種による死亡例病変と、第 II 実験群即ち大量の旧「ツ」注射による死亡例病変とを比較して見よう。

前述の如く、この両群には共通点が実に多い。肺では強烈な滲出炎、強い胞隔の肥厚、気管支筋の攣縮様像による内腔の狭窄、中小血管の血栓様栓塞、何れも殆んど質的な変化というには当らない類似病像を呈した。死亡の原因は徐々に増強するこれら病変による呼吸障害が充分考えられる。只第 I 群では気管支狭窄が強く、第 II 群では血管の血栓様栓塞が強い。従来家兎のアナフィラキシーショック死の原因は血管周囲筋の攣縮に求められているが、この実験での遅延性ショック死家兎には、たしかに気管支腔狭窄が認められた点が若干異なる。尚この「ツ」型ショックと真のアナフィラキシーショックとの差異については次篇に詳述するのでここでは省略する。次に興味のあることは、多核白血球の態度である。白血球は第 I 群よりもむしろ第 II 群肺に多量に認めることが出来た。第 I 群に何故少ないかを考えてみると、第 I 群の肺胞内または肺胞隔内単核大細胞には多量の好エオジン性顆粒が摂取されている。これは恐らく貪食された白血球から由来した顆粒と判断される。家兎の白血球は偽エオジン白血球といわれ胞体に比較的微細なエオジン好性顆粒を持つている。このことから考えて、第 I 群の白血球滲出期は死亡時期以前に過ぎ去り、単核大細胞滲出期に移つているものと考えられる。第 II 群でも同

様のことがいえる。たしかに「ツ」注射後時間が経過すると白血球は次第に一時減つて行き、逆に剝離性肺炎様の単核大細胞増生像が著明になつて行く。但しごく後期には再び増加を見せる。

次に脾を見ると、両群共かなり似た特徴がある。即ち脾洞及び脾髄に単核大細胞の激しい増生、及び巨細胞形成がある。但し第 I 群は充血に伴う sinus の拡張が一般に強く、第 II 群では充血も強いが脾髄内単核大細胞増生が強い。脾洞には両群共特に多量の白血球の集団がある。またリンパ濾胞には第 I 群に著明な萎縮と核崩壊、小壊死が認められたが第 II 群の若干例特に後期死亡例にはほぼ同様の像を認めた。

次に肝を見ると、sinusoid の拡張、その中及び間質の強い細胞浸潤が見られる。そして第 I 群の全例第 II 群の多くに白血球、単核細胞による sinusoid 血栓様閉塞像が見られた。sinusoid の拡張によつて肝細胞索は著しく圧迫され肝細胞の変性像も強い。また一部の例には程度は軽いが限局性壊死巣の発生を認める。白血球は両群共大体同じ程度に多く認められるが、幾分第 I 群例に多い。

以上を通覧すると、第 I、第 II 両群間に本質的な差異はなく、只第 I 群の病変がより強烈で、更に炎症の進行が早いと感ぜられる。「ツ」は菌体と共通の抗原性を有することは察するに難くないが、生菌による後処置は、単なる菌体そのものの再注射と同じと見なすことが出来るであろうか。先に奥山、森川⁴は BCG 免疫兎に種々の後処置を行つた場合の血清蛋白、「ツ」反応、沈降素の変動を調べているが、免疫によつて増量した血清 γ -globulin は「ツ」注射または生菌感染によつて著しく低下し、「ツ」反応性、沈降素も減少するが、生菌と同量の死菌を用いたのでは、このような変動を示さない。また試験管内で免疫血清の γ -globulin は「ツ」、生菌によつてのみよく吸収されると報じている。このような事実を考えると、生菌再処置つまり再感染による病変は、決して菌体成分そのものによる反応とは非常に異ると考えねばならない。但し死菌は加熱して作つたもので、その処理の間に抗原性に若干の変化を起しているのかも知れない。何れにせよ生菌のみが、「ツ」と全く類似した態度を示すことは、著者の実験から見て興味深いもので、更に検討を要する。只事実から考えて、再感染菌は局所性の抗体に捕捉せられて破壊し、「ツ」様物質が大量に遊離すると想像せざるをえない。しかしながら組織学的表現が同一だからといつて、同一の機構が行われたと解釈するのは早計であるかも知れない。この点に関しては次報において再考してみたい。

次に著者は肺、脾、肝に増生した滲出大細胞を単核大細

胞として記載した。というのはこの記載細胞には大きく2種類があげられる。1つは Schwartz²⁾のいう“Alveolarzellen”で、上皮性の性格を持ち、葉⁵⁾が再感染第1日目に類上皮細胞の増生を認めたと報告した細胞に相当するものであり、他の1つは所謂定型的な大滲出細胞である。この両者は殆んど同一の滲出態度を示し、共によく菌、あるいはエオジン好性顆粒を胞体に入れ、肺胞隔または肺胞内、脾洞、肝 sinusoid に多量に滲出している。そして融合性の多核巨細胞を作る傾向が強い。もつとも前者には確かに Seemann, の“Alveolarepithel.”⁴⁾と呼ぶべきものが含まれる。そして定型の結核結節の比較的幼弱なものに見る類上皮細胞とは殆んど見分けのつかない細胞である。先に堀尾⁷⁾は気道内に毒力菌を再接種した際の病変を記載しているが、その1週間目にこれと同様な所謂剝離性肺炎像を認め、これが次の時期には定型の類上皮細胞性繁殖炎に変わったと報じている。このような点から見て著者の単核大細胞は共に mesenchymal の起原を持ち、防衛反応に積極的に参加する大滲出細胞と考えたい。

尚以上の所見から遅延性の原因についての考按は次篇記載予定のアナフィラキシーショック剖検所見とを総括した上で記載することにする。

結 論

給核免疫家兎に大量のBCGまたは大量の旧「ツ」を静脈内に注射した所、激しいショック症状を呈して死亡した。死亡時間は何れも6時間~48時間に及び所謂遅延性ショック死であつた。これを剖検して次のような成績を得た。

1. 両群共肉眼的に肺の著明な膨隆、充血、強度の脾腫大、充血を認めた。
2. 検鏡すると、肺には胞隔の著しい肥厚、単核大細胞性増生、滲出液、多核白血球の滲出が顕著であり、且つ気管支には強い内腔狭窄像、気管支腔内滲出、出血像を認め、小血管には白血球栓塞像が著明であつた。

3. 脾には強度の脾洞拡張、単核大細胞増生、白血球を認め、またリンパ濾胞には著しい細胞核崩壊像が見られた。

4. 肝には毛細管拡張、同内白血球、単核大細胞の著しい増量、星細胞の強い膨化像が見られた。

5. 以上の変化は一般にBCG接種群に強く、「ツ」注射群には弱かつたが、その病変は本質的な差異とは認めることが出来なかつた。

写 真 説 明

Fig.1. S2 肺、気管支腔の狭窄、胞隔肥厚、細胞浸潤が認められる。

Fig.2. S16 肺、単核大細胞の肺胞内増生、巨細胞の形成が認められる。

Fig.3. T21 肺、血管に白血球 stasis、胞隔肥厚が見られる。

Fig.4. T36 肺、単核大細胞増生、滲出炎が見られる。

Fig.5. S2 脾、リンパ濾胞の核崩壊像。

Fig.6. S103 肝、sinusoid 内白血球、単核細胞増加。

Fig.7. T22 脾、単核大細胞、巨細胞の増生著明

Fig.8. T21 肝、sinusoid の拡張、細胞増加、巨細胞形成が認められる。

(以上全て hematoxylin-eosin 染色、弱拡大)

引 用 文 献

- 1) Rich, A. R. : Pathogenesis of Tuberculosis, 11th Ed. C. C. Thomas, Springfield. Ill. (1951)
- 2) Schwartz, Ph. : Empfindlichkeit & Schwindsucht, Johann Ambrosius Barth, Leipzig (1935)
- 3) 森川：札幌医大紀要, 2, 73 (1951)
- 4) 奥山, 森川：結核の研究, 3, 99 (1954)
- 5) 葉：日病誌, 26, 74 (1936), 27, 336 (1937)
- 6) Seemann, G. : Histobiologie der Lungenalveole (1931)
- 7) 堀尾：結核の研究, 2, 121 (1955)

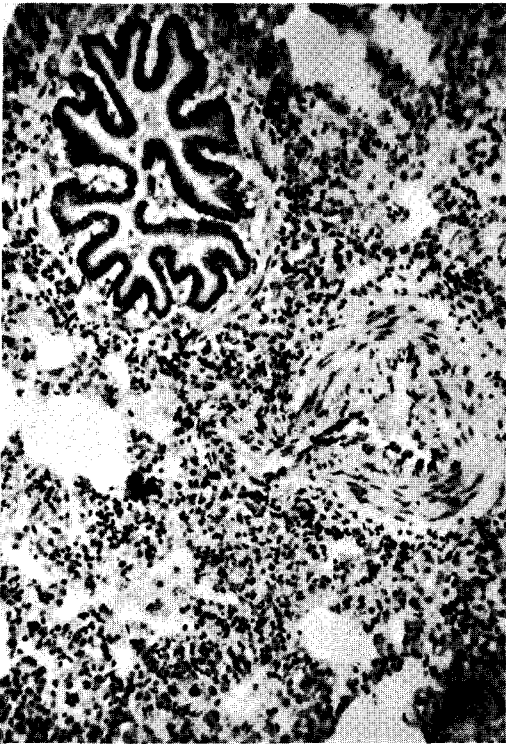


Fig. 1

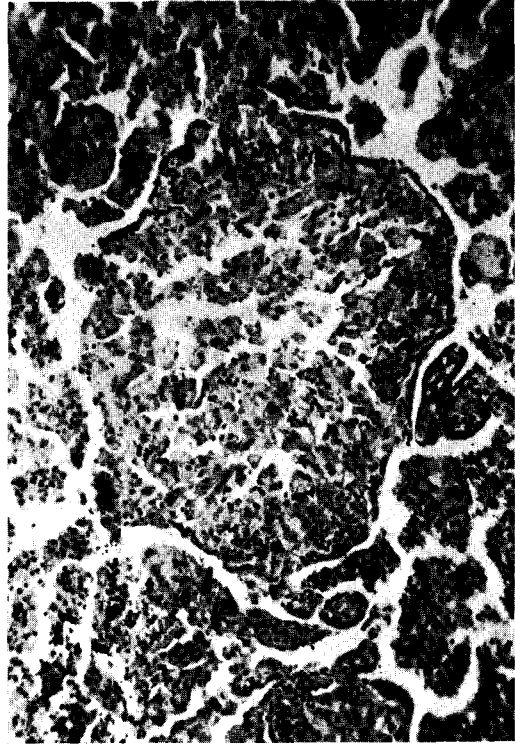


Fig. 2

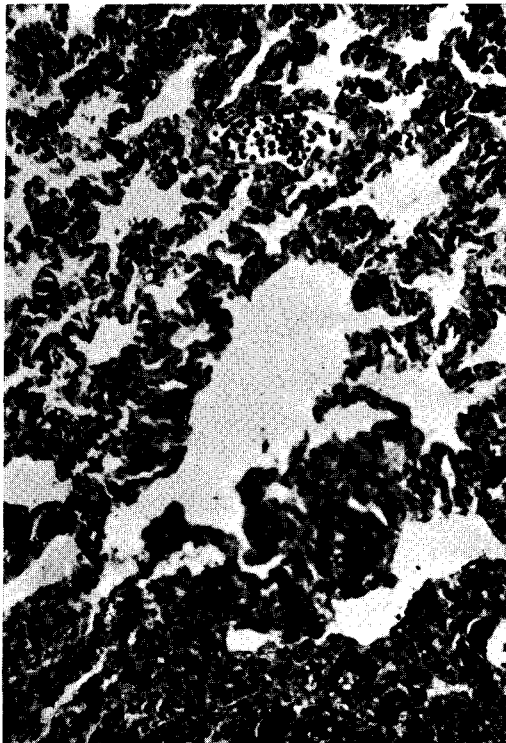


Fig. 3

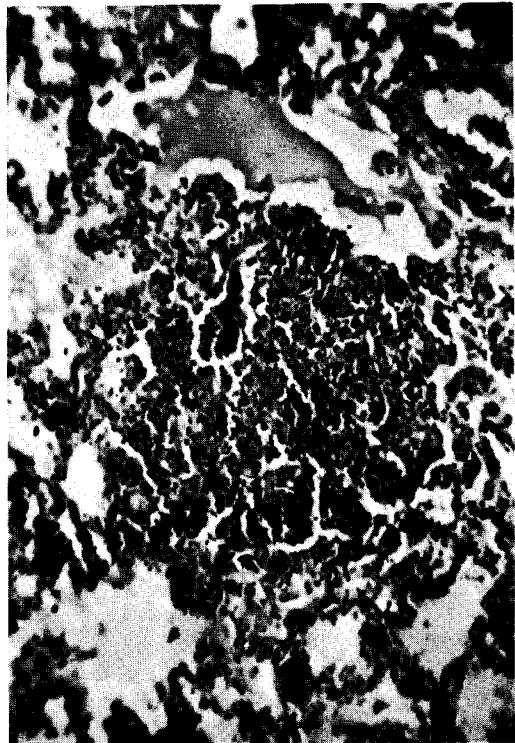


Fig. 4



Fig. 5

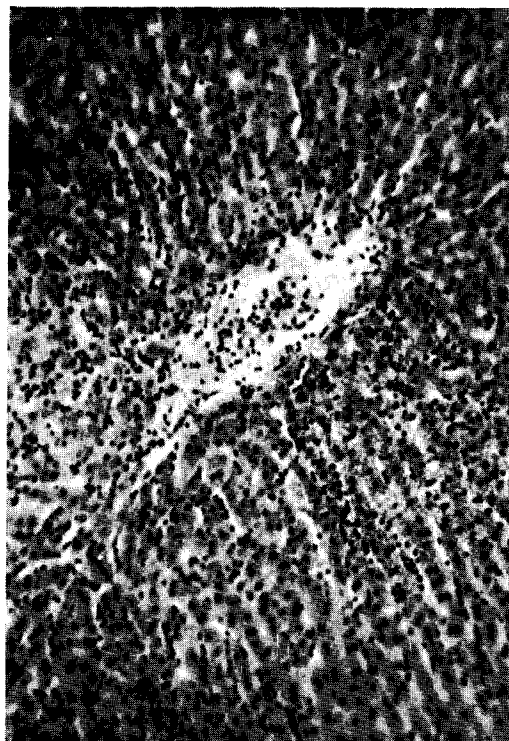


Fig. 6

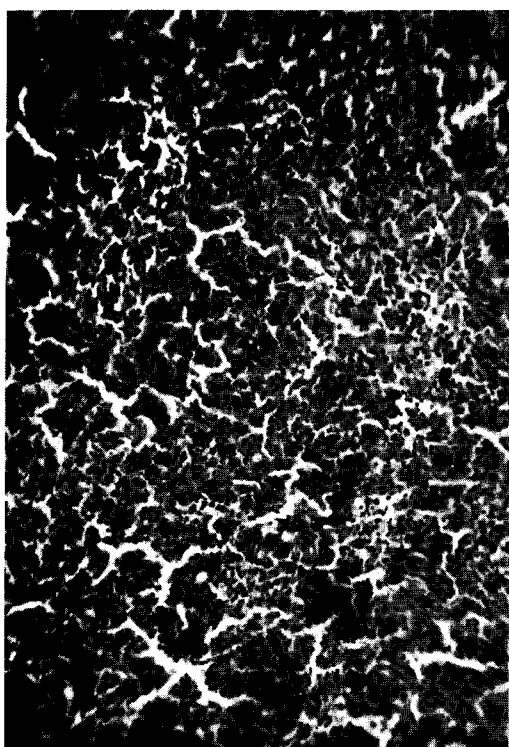


Fig. 7

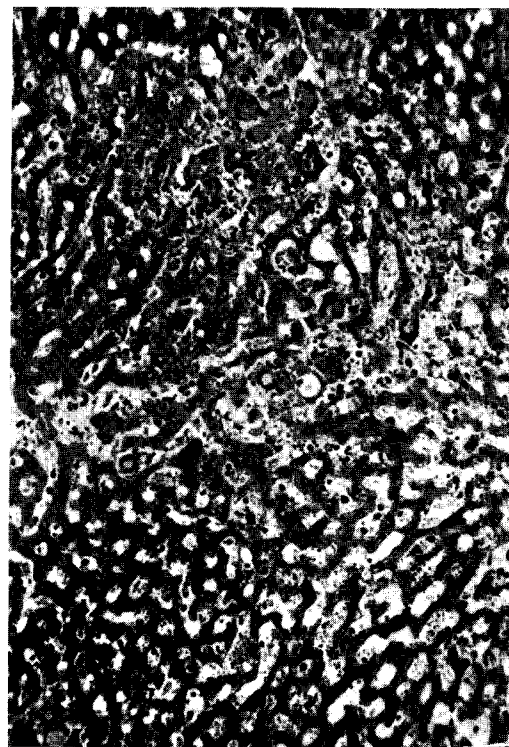


Fig. 8