硫氣吸入後の線組系の變化.

On the changes of the fibrohistiocytic system following
the inhalation of sulphur gas.

関 正次と板岡一雄 Masaji SEKI a. Kazuo ITAOKA.

(昭和25年3月3日原稿受付).

先に関(昭17b, 昭19)は天然硫黄泉と硫化カリまたは硫化ソーダで作つた人工硫黄泉に動物を入浴せしめ、 H_2S (硫化水素) と HS' (水硫イオン). が浴水に適量あれば浴部のみならず、不浴部の皮下の線組系を刺戟して多数の線組球や組織球(なほ単核球)を生ぜしめるが、多量に過ぎれば線組系は中毒して諸細胞が萎縮し、無力の相貌を示すことを見た。だが後の場合にも動物が中毒の時期を凌いで恢復し始めれば、俄然線組系は活況を呈し、上述の諸細胞が多数生ずるを常とする。これ等の浴実験で特に私共の注意を引いたのは、

1. H_2S と HS' の作用が浴部のみならず、不浴部の皮下に及ぶ、即ち身体内に廣く亘ること、
2. H_2S と HS' は線組系を刺戟し、たとへ一時それを中毒させることがあつても、時期を過ぎれば結局それを刺戟すること。

その後板岡(昭25)が H_2S に富む草津温泉水の酸性を中和し、また同じく H_2S に富む四郷鉱泉水を2倍に薄めたものを動物に靜注したところ、皮下の線維細胞は先づ萎縮したのち回復して線組球と組織球になり、又はそれ等を産生し、その諸細胞に大小の空胞が甚だ多く現れた。

これ等の実験から H_2S を吸入するも全身の線組系が刺戟せられることが想像せられるのであるが、考慮すべきは、先づ H_2S の濃度である。人が濃厚な H_2S を吸入すれば身体に種々の變化が起り、甚だしい場合には神経中枢の機能が害せられて急死することが知られて居る。しかし温泉場附近にて少しく臭ふ程度の H_2S は人が長年間吸入するも害がない。数字で云うと、空氣中に H_2S が約0.01% 以上あれば数時間で不快な諸症状が起り(濃過ぎれば触れる粘膜に炎症が来る)、0.05% 以上あれば失神すると云ふ。約0.0001% 以下、即ち少しく臭ふ程度ならば長時間にも別に症状が現れぬ。蓬萊と三井(昭13)は草津の熱の湯の浴場内に0.000035% を見た。故に H_2S の吸入が治療上に應用せられるとなれば、0.0001—0.01%

の H_2S の暫時または短時反復吸入か、または 0.01 % 以上の H_2S の短時吸入に限ることになる。

H_2S の吸入は非結核性の慢性気管支カタルで、殊に咳嗽と喀痰の多い人に硫黄泉入浴のとき推奨せられるが、その他の病症にはまだ殆ど経験せられていないやうである。私共は大分縣由布院の塚原温泉に於て、湯治を志す結核患者に地から噴出する硫氣の吸入を行はしめる人のあつたのを知つた。併しその効果は判然しないらしく、その人は「結核は硫氣の吸入だけでは治らない」と云ふ。またその人は「古人は猫が硫黄ガスに死ぬと云つたが、しかし犬も硫黄ガスに弱くして、ガスを数分開吸ふと酔ひ、後に死ぬことがよくある」と告げた。犬が吸入した硫黄ガスの濃度等を詳しく知らないが、とまれ犬は人よりも H_2S に対し抵抗が弱いのは確からしい。

I. 實驗材料と方法

大分縣由布院の塚原温泉は別府の背後の海拔 300 米のところにあり、pH 1.6 の強酸性泉で、 H_2S 臭が強い。著者の一人なる関は別府地方にてはこの温泉が最も強く H_2S を発散するものと見当を立て、その H_2S の吸入実験を行う目的で、夏日 20 余頭の二十日鼠を負ひ同地に登つた。幸にも附近の山腹に盛んに硫氣の噴出するところがあり、その一角に結核患者の硫氣吸入室さへ設けられてあつたから、實驗動物をここに置いた。因みに H_2S の重さは空氣の 1.18 倍で、殆ど等しいから逸散しない。

箱根湯花沢は海拔 950 米、温泉場からやや離れたところに硫氣が噴出する所があるから、そこで動物実験を行ふつもりであつたが、この温泉水は pH 2.4 で、 H_2S 臭が強く、湧出量が多くして、権現湯と与衛門湯の合流する導管のマンホールは好個の H_2S 吸入室となつて居たので、ここで泉水上の N_2S の吸入実験を行つたのである。

塚原でも湯花沢でも吸入室の硫氣の臭が強く、 H_2S の濃度は凡そ 0.001 % と思はれた (測定を缺く)。吸入 2 時間で何れにも二十日鼠はやや毛が立つが依然元氣に見え、4—3 時間には毛が強く立ち、動作が不活潑となるけれども、吸入を止めて数時間後には恢復し、食慾も殆ど普通となる程度である。

吸入の 0 日半—6 日後に動物の皮下組織片を取り、37 度に溫められた 0.01 % 中性赤溶液 (0.9 % NaCl 溶液で作る) に入れ、15—30 分後に強拡大で鏡檢した。また他方、組織片を載せガラスに廣げ、乾かないうちに 1 % オスミウム酸溶液 (純水でなく 0.9 % NaCl 溶液で作る) を滴下し、5 分のうち 10 % ホルマリンに投じ、2 日後に鐵ヘマテイン染色を施した。

ホルマリンだけによる固定でも通例差支ないのであるが、多少胞形質の菲弱の部分が溶出し海綿様構造の残るが如き餾があり、豫めオスミウム酸で固定しておく、胞形質がそれよりもよく保存せられ、空胞も明かである。

尙ほ浴場の湯を汲み出し、私が前(昭 17 a)に行つたやうに二十日鼠を竹の筒に入れて身体後部を入浴させた。その湯の pH は塚原で 1.6, 湯花沢で 2.4, H_2S 臭の強さは湧出直後のものに比して著しく減じてゐた。

確実のため各実験に動物が 2—3 頭づつ用ひられた。

II. 実験結果

硫気吸入の線組系への作用の記載の前に述べたいのは、その身体への障害の案外少いことである。数年前私が二十日鼠で強酸性泉浴の実験を行つたとき、岡山に取寄せた湯花沢の弘法湯の H_2S 臭があまり強く、動物が入浴数分で失神し溺死したのを H_2S の中毒のためと考へ、泉水を数時間から一夜放置し、 H_2S 臭が減するのを待つて実験を反復したことがある。いま湯花沢にて二十日鼠で H_2S 吸入実験を行ふ傍ら、人の入る浴室で H_2S 臭の少くなつた pH 2.4 の泉水を汲出し、動物の身体後部を入浴させたところ、3 頭のうち 1 頭は速かに弱つて入浴 15 分で死し、他の 2 頭も入浴 30 分後、毛を立て、元氣少く、走り得なかつた。この結果から見ると、動物を中毒させた主なものは H_2S でなく、泉水の強酸性である。人が窓を開放した同浴室に約 1 時間止り、その間度々入浴してゐると頭痛や悪心を起すことがままあるのも泉水の強酸性によるに違ひない。但し石原(昭 22)は湯花沢温泉に 1 日 3—4 回、1 週間入浴した人の基礎代謝には殆ど変化がなかつたと云ふ。

硫気吸入実験の結果の大体を略語を用ひて表に示す。F は線維細胞型(線維細胞が全細胞の 70—80%, 又はそれ以上を占めるもの), FH は線組球型(線組球と組織球が最多で、全細胞の 50—60% を占めるもの), H は組織球型(どの細胞種よりも組織球が多くして、全細胞の 30—40%, 又はそれ以上を占めるもの), Atr は萎縮型(細胞が一般に痩せ、空胞が小で、固定標本では胞形質の染色性が減じ、特に線維細胞の胞体の輪廓が甚だ不明瞭なもの)である。もし一の動物で、例へば或るところは F, 或るところは FH である場合には F, FH と併記し、また例へば大体は FH であるけれども、やや H の傾向のある場合には FH(H) とした。なほ諸細胞に空胞が多いときは Vak, やや多いときは (Vak) を附記した。

硫気吸入, 硫気吸入と強酸性泉入浴, 強酸性泉入浴の

	塚 原, 吸 入 後 (日)						
	1	2	3	4	5	6	8
吸入 2 時間のみ	—	F, Atr	F (Vak)	—	F, FH (Vak)	—	—
吸入 4 時間のみ	—	—	—	—	—	—	—
吸入 8 時間のみ	Atr	F (Vak)	F, FH Vak	—	FH(H) Vak	—	F(FH)
吸入 2 時間 翌朝入浴 40 分	—	FH	—	F, FH Vak	—	F (Vak)	—
入浴 30 分のみ	—	—	—	—	—	—	—

表に次の所見を附言する. Fbc は線維細胞, Fbhsc は線組球, Hsc は組織球, Mnc は単核球の略字である.

1. 動物が数時間硫気を吸入し, 中毒して一時動作の不活潑になる程度に達すると, 皮下の線組系の諸細胞は萎縮する. しかし萎縮は 1 日までで, 次で線組系はその反応の如くに動員し始め, Fbhsc (Fbc と Hsc の移行型) や Hsc (なほ Mnc) が生じ, 約 10 日後に始めてほぼ元の状態に戻る. かかる線組系の細胞の増減は従來の藥液の皮膚塗布, 同皮下注射, 細菌注射等の実験でも常に認められたことであるが, ここ硫気吸入にて特筆すべきは, 動員期と恢復期の線組系の諸細胞 (Fbc, Fbhsc, Hsc) に現れる大小の空胞が他の場合に比して多いことである. 而してこれと組織の水腫の有無多少とは規則的關係がない.

2. 硫気吸入後の線組系の変化が便宜上皮下だけにつき觀察せられたが, 同様の變化は当然全身の線組系に起つてゐると見ねばならぬ.

3. 既に人の知る如く強酸性泉に入浴すれば, 皮下の線組系が強く刺戟せられて活動する. だから硫気吸入に次いでかゝる入浴を行えば, 少くも浴部の皮下には線組系の萎縮が現れない.

4. 因みに血球に関しては, 例を挙げると, 塚原吸入 3 時間の 3 日後に頸動脈の血液に赤血球 879 万, 白血球 7800 あり, リンパ球 81%, 單核球 9%, 中好性白血球の杆狀核のもの 1%, 分節核のもの 9%, 孔核のもの 0% が見られ, 塚原吸入 2 時間, 入浴 40 分では吸入の 4 日後に赤血球 753 万, 白血球 6600, リンパ球 67%, 單核球 10%, 中好性白血球の杆狀核のもの 6%, 分節核のもの 13%, 孔核のもの 4% で, 要するに入浴のものに中好性白血球が僅かに増す傾向があつたほかには特記すべきことがなかつた.

後の皮下線組系の変化

湯花沢, 吸入 (又は入浴) 後 (日)				
2	3	4	6	13
—	—	F (Vak)	FH (Vak)	—
F(Atr) (Vak)	F, FH Vak	—	FH Vak	F (Vak)
—	—	—	—	—
—	—	—	—	—
F, FH	—	F, FH (Vak)	—	F, FH (Vak)

次に細胞像を詳細に観察したところを記載する。

1. H_2S 吸入後の線組系の萎縮期には、固定標本では諸細胞の胞体が一般に痩せ、特に Fbc の輪廓が不明瞭で、胞形質の染色性がある。中性赤で超生染するに、Fbc の空胞は微小で、数少く、色は帯黄赤である。また Hsc も空胞が比較的貧弱で、やはり

赤に黄を帯びるものが多く、細胞の華麗なものが稀である。

2. 吸入の 2—6 日後の線組系の動員期には Fbc に中性赤に不染と染色性の空胞が増し、空胞は大きくなり、Fbc には Fbhsc となり進んで Hsc に轉化するものが少くなく、また往々 Mnc を生ずる (附図参照)。よく落着いて観察すれば、その他に不染性の 2—3 の大なる空胞 (時になほ 3—4 の不染小空胞) を持ち、偽足を出す特型が時々見当り、固定標本にては胞形質が Fbc のものの性状を示し、また核は染色性が少くて幼若に見えるから、この細胞は決して血液から遊出したものでない。故に私はこれを假にアメーバ様 Fbc と呼ぶ (附図 amFbc)。その核は大なる空胞に圧せられ陥凹を現すことが甚だ屢ばである。このアメーバ様 Fbc は普通の細菌による急性炎症にも現れ、またこれに類似の細胞は組織培養のときよく認められるけれども、從來多くの研究者に見逃され、又は詳しい観察から除外せられていたのが不思議である。このアメーバ様 Fbc の不染性の空胞は後に内容が次第に濃くなり、強く中性赤に染るに至り、同時に胞体が肥大して Fbhsc または Hsc に轉化し得るものと認められた。

3. 諸細胞の空胞の中性赤に不染性のものは内容が薄く、水様で、それによく染るものは内容が濃厚なことは易く想像せられるが、實際強く染つた空胞には輪廓が不規則に凹凸するものが少くなく、これと粒子との区別のつかぬものさへある。

4. 完成した Hsc は胞体が大で、中性赤に不染の空胞が少く、濃染の空胞と粒子に充され、胞体の外形が常に類球形なことから察するに、もはや盛んに物質を攝取蓄積したり、よく遊動したりし得ないやうである (附図 Hsc)。空胞のうちで小なるものは多くは帯黄赤、大なるものはみな赤であるが、粒子は濃赤に染る。Hsc 類似で不染性と弱染性の空胞を多く持

つものは、胞体が廣り、大小の偽足様の突起を示すことが多く、これは未完成の Hsc または Fbhsc である。

5. 線組系の動員期を過ぎれば、Hsc の大部分は廣つて Fbhsc に戻り、また Fbhsc は Fbc に戻り、Mnc は Fbc 様になる。この恢復期の Hsc と Fbhsc には中性赤空胞の甚だ多いものがあり、空胞のうちには細胞の表面から膨出し、時には、私共の新しく発見したことであるが、表面から離断せられるものもある(附図)。空胞は殆んど正しく球形で、フィルム様偽足 Film-like pseudo-podia とは違ふ。これ等の空胞は破裂して内容を外界に散することは疑いないけれども、破裂の瞬間はまだ見当つていない。

H₂S も HS' も自ら酸化して他を還元する力が甚だ強いが、それが生体内で如何に働くか、詳しいことはまだ分らない。それが触媒作用を有する鐵に結合してこれをこれを硫化鐵となせば、酸化機轉を抑制し細胞を窒息させる結果となるであらう。また Sluiter (1930) が還元グルタチオンと S から H₂S の生ずることを証明したので、H₂S 吸入時には細胞内にそれと逆の

の行はれることが想像せられ、即ち細胞は G·S·S·G を減じて酸化機轉が衰へることになる。實際 Dixon (1934) は H₂S の少量が酵母の呼吸を完全に止めるを見た。然しこれ等の酸化減衰と線組系の動員や空胞増加との間にはまだ直接の連繋が見出せない。

組織学にて腺の分泌の現象は普通の腺にても内分泌腺にても今日までに甚だよく観察せられたが、免疫物質、即ち抗原に対する抗体がどこで、どのやうに產生せられるか、殆ど究明せられてゐない。沢近(昭25)は葡萄狀球菌、大腸菌、驚口瘡菌を皮下に入れると、それが主に Fbhsc に、一部は Fbc と Hsc にも取られ、取られた菌の周圍に液体が溜り、菌はその空胞内で消化せられて行くのを確めた。私共はこの実験と、なほ沢近の組織抽出液の細菌の發育に及ぼす作用の実験(印刷中)から抗体の主産地は空胞であらうと推定する。果して然らば細胞に空胞を多く生ぜしめる H₂S または類似の S 含有の化学品を適當に利用することにより抗体產生を増し得るやうなことがあるかも知れない。

III. 結 語

由布院塚原にては地上に噴出する硫氣を、箱根湯花沢にては泉水上の硫氣を二十日鼠に吸入せしめ、1—13 日後に皮下組織を取り、主として中性赤で超生染して鏡檢し、また固定して鐵ヘマテイン染色を施しても觀察し

た.

1. 多量の硫化水素の吸入によつて線組系の細胞が萎縮することがあるが、1 日後はその反動の如くに動員期に入り、中性赤に不染性と染性の空胞を持つ線組球や組織球（なほ單核球）が多く生じた。

2. 線維細胞のうちには中性赤に染らぬ大なる空胞を生じ偽足を出すものが見られ、アメーバ様線維細胞と名づけられた。これは後に線組球や組織球に轉化し得る。

3. 恢復期の組織球と線組球の空胞のうちには細胞の表面から膨出し、時に離断せられるものがある。空胞は破裂して内容を外界に散すること疑ひない。

4. 硫気の吸入は血液細胞の数や種類には格別の変化を残さない。

5. 私共の從來の実験によれば線組系細胞の空胞に免疫物質の多く產生せられることがほぼ確実である。しからば線組系の細胞に空胞を生ぜしめるやうに作用する硫化水素や類似の S 含有の化学品の適當の利用がかくして免疫物質の產生を助長するか、どうか。これは解決しなければならぬ問題である。

Authors' abstract.

Mice were exposed to air above the surface of a volcano or to that above the water of a hot spring which contains hydrogen sulphide. A piece of the subcutaneous tissue was taken out from time to time and stained by neutral red in vitro.

One or two days after inhalation the changes are but little, most fibrocytes being rather atrophied. On the third to the seventh day, however, unstainable and stainable vacuoles increase in number and size in the fibrocytes and fibrohistiocytes. The unstainable vacuoles of the fibrocytes often expand considerably. Enlarged cells showing the accumulation of red vacuoles and granules are nothing but histiocytes. Some vacuoles swell out from the surface of the cells and can be separated from them. Probably these vacuoles are to be broken and to throw off their contents into the surrounding medium, but an instance of this phenomenon has not yet been caught by us. On the fifth to tenth day the majority of the histiocytes begin to spread their bodies, turn then into fibrohistiocytes and in the end return to fibrocytes.

文 献

Dixon, M: Respiratory inhibitors. Arch. exp. Zellforsch. 15 (1934). — 石原房雄: 入湯後の基礎代謝の変動. 日温気誌. 12 (昭22). — 板岡一雄: 温泉水の静注がマウスの皮下線組系に及ぼす作用. II. 明礬, 草津, 四郷, 五色, 鬼ヶ嶽の諸泉水による実験. 日組録. 1 (昭25). — 蓬萊信男と三井善之助: 草津温泉に於ける 2-3 の療養地衛生的検索. 日温気誌. 4 (昭13). — 澤近宏: 結織細胞の白色葡萄状球菌胞食実験. 日組録. 1 (昭25) — 関正次: 線組系に及ぼす温泉入浴の作用. I. 強酸性泉. 解剖誌. 20 (昭17a). — II. 良酸性泉と類中性泉. 解剖誌. 20 (昭17b). — VI. 人工硫黄泉. 日温気誌. 10 (昭19). — **Sluiter, E**: The Production of hydrogen sulphide by animal tissues. Biochem. J. 24 (1930).

附 圖 の 説 明

線組系諸細胞の轉化. 上半は中性赤にての超生染像, 下半は固定薄膜標本に於ける鉄ヘマテイン染色像. *Fbc* 線維細胞, *Fbhsc* 線組球, *Mnc* 單核球, *amFbc* アメーバ様線維細胞, *Hsc* 組織球.

關 論 文 附 圖