THE HISTOPATHOLOGICAL STUDY OF THE MITSUDA REACTION IN THE CASE OF THE TUBERCULOID LEPROSY. (PART 2)

Tokuzo Yokota

Nagashima Aiscien Lepra Sanatorium

(1) Observations were made on 15 specimens of biopsies obtained from 5 cases of tuberculoid leprosy, each taken from the cutaneous sites of Mitsuda reaction. The following results were obtained.

(2) Within the first three days after injection, an inflammation of the nonspecific, acute exsudative type was observed. Tuberculoid granulation was observed 8~14 days after injection.

(3) It was observed that the injected bacilli were destroyed in the tissue earlier than in the neural cases.

(4) The allergic nature of the early reaction, Büngler and Fernandez has stated, could not be found from histopathological standpoint.

(5) The histopathological picture of Mitsuda reaction is the tuberculoid granuloma caused by the destruction product of injected lepra bacilli.

(6) There are no essential difference between neural and tuberculoid leprosy from the view of histological manifestation of Mitsuda reaction.

光田氏反応の病理組織学的研究

第2報 結核様斑紋癩の場合

長島愛生園

横田 篤 三

(昭和28年4月9日受稿)

緒言： 著者は光田氏反応局所の組織学的変化を病型別に検索せんとし、第一報に於て報告した神経癩に続き、今回は結核様斑紋癩に就て之を行つた。結核様斑紋癩の場合光田氏反応（以下「光」反と称す）が強陽性になることが多いとは我々一般の常識であるが、組織学的表現が神経癩と如何なる相違を示すかがこの研究を行うに當つて深い興味を引く点である。

既に Büngler and Fernandez ⁽¹⁾⁽²⁾ は 1939年結核様斑紋癩の「光」反局所の組織学的研究を發表し、その早期反応がアレルギー性反応である事を断定している。著者は神経癩の場合：注射後4~72時間の所謂早期反応期に於ては彼等の云う如き変化を認めず、注射3週後に完成する結核様肉芽腫でも人癩菌のみならず、その他の2・3非病原性抗酸性菌も同様の組織像を呈するから「光

反（晩期）は寧ろ正常反応というべきことを第一報で述べた。著者はこのものと斑紋癩の場合とでは如何なる差があるか、之を検討せんとして以下の実験を行つた。

実験方法並に材料： 結核様斑紋癩にして、斑紋の旺盛期にある患者を選び、林（文）の法により製作した「光」反応液の 0.1cc. を上肢の健常部皮内に注射し、局所皮膚を経時的に摘出した。固定液はオルト氏液によつた。

切片は主として凍結切片とし、パラフィン切片も併せて用いた。染色法はチールヘマトキシリン、ヘマトキシリン・エオジン、ズダンIII、ヘマトキシリン、フイブリン染色、マロリー氏染色法等を用いた。

実験成績

第1例 神○寺○ も23才 MⅡ「ツ」反応（+）知覚

麻痺 (一)

I) 注射後 24 時間 (20×18mm) 表皮層殆んど正常、真皮層は乳頭血管充血著明、

乳頭下血管網、上層の小血管、汗腺の周辺に著明なる細胞浸潤巣を認め、それは中性多核白血球が最も多く、大淋巴球様細胞、組織球様細胞、少数のエオジン好性白血球等より成る。

結締組織繊維の膨化、組織隙に血清様物質の遊出を認む。皮下脂肪織に近い小動脈の内膜及び中膜は肥厚し、管腔は殆んど閉鎖す。かかる血管周囲の細胞浸潤は軽度。フィブリノイド変性は認められず。注入菌は多核白血球及び組織球性細胞に数箇宛貪喰されているも中層以下には認められず。神経束周囲、神経繊維は正常。II) 注射後 48 時間 (18×18mm) 表皮は僅に肥厚するが、表皮各層の細胞の配列・染色性は正常、乳頭も略正常。乳頭血管充血、乳頭下血管網・真皮中層の血管・毛嚢・汗腺及び深層の神経・血管等の周囲に細胞浸潤を著明に認む。浸潤細胞は多核白血球、エオジンに少々濃染する壊死細胞、大淋巴球様細胞、エオジン白血球等より成りこの間に少数のミトゼ像を見る。真皮深層に及ぶに従い浸潤は粗となる血管内皮細胞は僅に膨化す。フィブリノイド物質認めず。注入菌は多核白血球及び組織球性細胞中に、塊状若しくは散在を認め、その大部分は桿状を呈し染色性の低下は認めない。神経繊維束は正常。III) 26日後 (潰瘍形成) 標本の中央潰瘍の為表皮欠損す。これに隣接する表皮層は正常の約2倍に肥厚す。潰瘍面は多核白血球、壊死細胞により覆はる。潰瘍周囲の真皮層は類上皮細胞、ラ氏巨細胞を中心とし、其の周囲を小淋巴球、組織球性細胞、プラズマ細胞よりなる肉芽組織があり、新生毛細管を認む。注入菌体は殆んど全て顆粒状となり、チール氏液に弱く染る。結締組織細胞の増殖が真皮上層に特に著明である。乾酪化の像は認めず。IV) 注射後50日 潰瘍形成は瘢痕治癒し周囲に25×275mmの赤褐色の暈をめぐらす。この紅暈部を切除す。表皮層尋常、乳頭正常、真皮乳頭下層血管、毛嚢、中層の血管等を中心として島嶼状に散在する肉芽組織を認め、その周囲は結締組織により明瞭に境せられる。肉芽組織は類上皮細胞ラ氏巨細胞淋巴球プラズマ細胞よりなる定型的結核様肉芽腫である。乾酪変性巣を認めず。注入菌体は証明されず。血管内皮細胞は膨化し管腔がやや狭く見える外著変を認めず。

第II例 松の根○ 64才 M_{II} 「ツ」反応(+) 知覚麻痺 (一)

I) 注射後 18 時間 (8×10mm) 表皮層尋常、乳頭下

層の小血管は充血、周囲に円形細胞浸潤あり。真皮中層に15×10mmの範囲に細胞浸潤著明、主として多核白血球及び組織球性細胞でその核は大部分ピクノーゼ、核破壊等の壊死像を呈し、細胞の境界は不明瞭、相互に癒合せる観を呈す。又エオジン白血球も相当数認める。注入菌は菌形染色性不変のまま多核白血球及び組織球性細胞に1乃至数箇、或はグロービーをなして貪喰せらる。浸潤巣周囲の結締組織間に多核白血球、フィブロブラステンが遊走し注入菌を貪喰す。この浸潤巣を離れた毛嚢及び血管周囲にも軽度の細胞浸潤があるが菌体は認めず。神経繊維束は著変を認めず。小血管内皮は膨化し、エオジンにやや濃染す。(II) 注射32時間後 (10×10mm) 乳頭下血管網の血管及び中層の血管汗腺等の周囲に散在性に軽度の細胞浸潤を見る。真皮深層、脂肪葉間には特記すべき所見なし。上記の浸潤巣は細胞核が比較的大で長円形或は腎形、クロマチン中等量に有する組織球性細胞を主とし、多核白血球之に次ぐ。エオジン白血球も少数認む。多核白血球のうちピクノーゼ或は核崩解を示すものが相当数ある。真皮中層に於て少数の注入菌は多核白血球及び組織球性細胞に喰菌せらる。結締組織繊維は軽度に膨化し、走行乱る。(III) 注射後20日 (10×12mm) 真皮層はやや厚く、乳頭消失。真皮全層にわたり中等度の細胞浸潤を認め、特に血管、汗腺毛嚢、神経繊維束を中心とし、淋巴球、組織球性細胞、少数の類上皮細胞、ラ氏及び異物巨細胞の出現を認め、限局性の結核様病変を呈するが、乾酪化は認めず。バザン染色によりリポイド含有の所謂膿細胞は認めず。結締組織間に相当数の淋巴球フィブロブラステンが遊走す。注入菌は既に認めず。

第III例： 稲○真○ 32才 M_I 知覚麻痺 (一) 「ツ」反応 (+)

I) 注射後3時間 (8×9mm) 表皮層尋常、乳頭血管軽度の充血、真皮上層の注射部位に相当し、大部分核濃縮し壊死に陥れる細胞浸潤の小群を認む。周囲の結締組織繊維の走行は僅に乱れ膨化す。この壊死細胞群に混じ、相当数の円形又は腎形の比較的大なる核を有する細胞と少数の多核白血球を認む。注入菌は上記の核濃縮細胞体及び周囲結締組織間に雑然と遊出す。菌形・染色性不変。血管汗腺、毛嚢等の周囲は未だ細胞浸潤を認めず。神経繊維束、汗腺は正常。II) 8日後 (10×8mm) 表皮軽度に肥厚。基底層細胞は密に増殖す。真皮上層の注射中心部の結締組織繊維は膨化、且つ走行は乱れている。繊維芽細胞の増殖著明。乳頭下層の小血管、毛嚢、汗腺、皮脂腺を中心とし細胞浸潤を認め、其の細胞は類上皮細胞、大単核球、淋巴球等の集積で、其の配列は未だ類結核組

織を思わす如き像を認めず。浸潤細胞間にしばしばミトーゼの像を見る。類上皮細胞の集合場所に核濃縮し原形質はエオジンにやや濃染する部があるがフィブリン染色によりフィブリノイド変性は認めない。注入菌を証明せず。ズダンIII染色によりリポイド変性細胞を見ず。

3) 注射後15日(8×9mm)表皮層:注射中央部に相当する部は真皮に生じた細胞浸潤のため押し上げられ、扁平菲薄となり基底細胞層は粗、且つ核は濃縮す。真皮の浸潤巣は4.5×4.0mmの範囲に及び上層に於ては瀰蔓性に血管・毛嚢・汗腺・神経束を中心として弧在性浸潤巣が散在す。血管は何れも赤血球を充す。浸潤細胞は類上皮細胞及び核濃縮細胞を囲み比較的淋巴球層壁を形成す。ラ氏及び異物巨細胞は類上皮細胞に混じり少数認めらる。真皮中層に於ては類上皮細胞核のピクノーゼに陥り、相互の境界を失い相互に癒合する状を見る。注入菌は上層の類上皮細胞中に1乃至2箇含むものを少数認むるに過ぎず。フィブリノイド変性、リポイド含有細胞を見ず。

第IV例 草○荒○ ♀ 51才 M_{II}「ツ」反応(一)知覚麻痺(一)

1) 注射後48時間(8×8mm)上皮僅に肥厚。乳頭血管充血強し。真皮上・中層に多核白血球、組織球性細胞、繊維芽細胞等が瀰蔓性に浸潤、結締組織は膨化、その間に多核白血球、核濃縮細胞を容る。注入菌は組織球性細胞体内に少数貪食されている。フィブリノイド膨化乃至壊死巣を認めず。神経繊維束周囲及び箇々の神経繊維中に浸潤細胞並に菌の侵入を見ず。11) 注射4日後(10×10mm)上皮層僅に肥厚。真皮上層の血管周囲に小淋巴球及び組織球性細胞よりなる限局性細胞浸潤巣あり。又汗腺周囲にも同様浸潤巣あり。結締組織は交錯し、核濃縮細胞、少数の多核白血球、単核球等が無秩序に出現す。類上皮細胞も少数認める。注入菌は主として組織球性細胞に2—3箇貪食されているが、其の数は比較的少い。菌の抗酸性は尚強いが、断裂状を示すものが多い。神経繊維内に菌の侵入を認めず。真皮下層の小血管内皮は膨化し、管腔は僅少となる。11) 注射後7日(15×10mm)表皮軽度肥厚、乳頭消失。真皮上層、中層の血管、汗腺周囲に細胞浸潤巣を認む。上層に於ては類上皮細胞、ラ氏及び異物巨細胞を中心とし周囲は淋巴球の壁を有する定型的結核様肉芽腫を形成し、この浸潤巣中には毛細血管がよく發育す。淋巴球層に小数のプラズマ細胞を混ず。尚類上皮細胞層に2乃至3核を有する大細胞を認むるが、類上皮細胞より巨細胞への過程にあるものと考えられる。この肉芽腫の表皮に接する部は多核白血球集合

し、膿瘍を形成せんとする像が認められる。中層の血管周囲は中等度の小円形細胞浸潤あり。神経繊維束及び其の周囲尋常。何処にも注入菌を発見し得ず。

第V例 前○富○ ♂ M_{II} 53才「ツ」反応(±)

注射後4日(5×5mm)表皮軽度肥厚。真皮上層より中層にわたり、血管、立毛筋、汗腺を中心として細胞浸潤巣を認む。箇々の浸潤巣は其の周囲との分界明瞭ならず。浸潤細胞のうち核は円形、橢円形、腎臓形で、核中心体を1箇有し、染色性は比較的乏しい細胞が最も多く、次いで大淋巴球様細胞、多核白血球、エオジン白血球、単核球等がある。小血管は何れも充血す。注入菌は前記の明るい核を有する細胞体内に、数箇宛貪食される外に、繊維芽細胞中にも少数認めらる。神経繊維中には菌を見ず。ズダンIII染色によりリポイド変性を、又纖維素染色によりフィブリノイド変性を何れも認めず。11) 注射後7日(5×5mm)表皮尋常。乳頭扁平。乳頭血管及び乳頭下血管網の充血強し。真皮上、中層の血管、毛嚢周囲に島嶼状の浸潤巣を認めるが、下層には及ばず。浸潤細胞は淋巴球組織様細胞、少数の多核白血球よりなる。注入菌はやや断裂状となり、組織球性細胞に貪食されるが、菌の数は(「」)に比し著しく減少す。類上皮細胞、巨細胞を見ず。結締組織は膨化し、組織隙に血清様物質の遊出あり。神経繊維に変化を認めず。

総括並に考案

結核様斑紋類の光田氏反応局所皮膚の病理組織像を5症例15箇のビオブシー標本に就き鏡検した。注射後の時間的経過は24時間3箇、48時間3箇、3乃至7日4箇、8日乃至3週間3箇、3週間以上2箇である。以下各項目に就き要約を述べる。

表皮層の変化:48時間以後軽度肥厚、2週以後中等度肥厚若しくは壊瘍形成により表皮の破壊を見ることがある。肥厚せる表皮層細胞の配列は粗となり、核染色性は低下する又基底層細胞が密に増殖していることもある。

細胞浸潤の部位:真皮上・中層の血管、毛嚢、汗腺を囲む浸潤巣が最も屢々認められる。深層の血管、神経繊維束、脂肪葉間に及ぶことは少い。

浸潤細胞の種類:注射後48時間位までは多核白血球が主成分で組織球性細胞、核濃縮細胞或は境界不鮮明の壊死細胞少数のエオジン白血球を混じり、所謂急性滲出性炎症像を呈す。次に時間の経過と共に多核白血球は減少し、4日後には類上皮細胞及び組織球性細胞が主となり、小淋巴球が出現する。7乃至8日後の3箇の標本の

うち1箇は既に結核様組織像を呈し、他の2箇は類上皮細胞、淋巴球は認められるが未だ巨細胞は見られず、この期に於ては多核白血球を極く少数のみ認む。注射後2乃至3週後に於ては定型的結核様肉芽腫を形成する。50日後の1例に於ても尚結核様組織像は認められる。結締組織間には早期に於て多核白血球、繊維芽細胞、組織球等が雜然と遊走しているが、2乃至3週後に略清掃される。尚2週以上4箇の標本のうち3例は注射中央部が多核白血球、壊死細胞の集積により膿瘍を形成す。

注入菌の所在：注入菌は注射後3時間に於て結締組織間に雜然と遊出するもの、組織球性細胞多核白血球に貪食されるものがある。48時間後では前記の他に繊維芽細胞体内に菌型、染色性共に不変のまま相当数認められる。7乃至8日後に注入菌は減少し3例中2例は証明されない。併し15日後20日後の各1例に於て尚お少數ながら類上皮細胞体内に認めたものもある。然れども巨細胞中には認めず。

血管の変化：乳頭血管、真皮上層の小血管の強い充血が毎常認められるが血行停止の像はない。各層の血管内皮細胞は内腔に向い膨化するものが多いがフィブリノイド膨化、壊死は認めず。結核様肉芽腫中の血管の新生像が著明に認められ、壊死に陥る傾向は全く認められず。

これ等の所見は光田⁽¹⁾ 立川⁽²⁾ 永井⁽³⁾ 林⁽⁴⁾ 氏がやや断片的に記載したものと略一致した成績である。

以上を要約すれば結核様斑紋癩の光田氏反応局所組織像と神経癩の相異は、注射後24乃至72時間に壊死細胞が比較的多数に表われること、及び注入菌体が、より早期に破壊し、発見にやや困難であるという2点に存し、他に挙ぐべきものがない。

然し結核様斑紋癩の光田氏反応は神経癩より反応度が一般に強く、特に48時間後に於ける強陽性率は遙かに高い事實は注目すべく、この事を以て結核様斑紋癩がアレルギー状態にありと考えられ、就中 Büngler and Fernandez は組織学的に特異的アレルギー性反応像を証明したと述べている^{(2),(4)} が、著者の実験に於ては組織学的表現だけではアレルギー性反応と断定するに足る十分の根拠を得る事は出来なかつた。しかしこれのみで結核

様斑紋癩がアレルギー状態に非ずと論断するものでなく、尙今後の検討が必要と考える。

結 論

1) 結核様斑紋癩に行つた光田氏反応局所の摘出標本5症例、15箇に就き組織学的検索を行い、次の結果を得た。

2) 注射後3日位までの非特異性急性滲出性炎症像を認め、8日後より2週間後に結核様肉芽腫を発生する。乾酪巣は50日後に至るも認めず。

3) 注入菌は神経癩よりも早期に破壊消失する傾向を有する。

4) 注射後24乃至72時間後に於て(所謂早期反応)多核白血球、組織球細胞、エオジノ白血球、フィブラステン等の他に壊死細胞を神経癩より多く見るが、フィブリノイド変性は認められない。

5) 所謂早期反応が急性滲出性炎症の他にアレルギー性組織像を呈するという Büngler and Fernandez の見解には尙検討を要する。

6) 光田氏反応(晩期反応)の組織像は結核様肉芽腫の形成によつて表現される。

拙筆に当り御懇篤なる御指導御鞭撻を賜つた光田園長、桜井博士に感謝の意を表します。

文 献

- 1) 光田 健 輔 皮・泌・雑 19巻, 8号
697~708頁 1919年
- 2) 立 川 昇 レブラ 10巻, 3号
275~282頁 1939年
- 3) 永 井 健 児 レブラ 9巻~1号
55~56頁 1938年
- 4) 林 文 雄 東京医事新誌 2677号 1930頁
- 5) Büngler and Fernandez Virchow's Arch 305.
236~260頁 1939年
- 6) Büngler and Fernandez I. J. O. L.
Vol. 8 No. 1, 1~14頁 1940年