HISTOPATHOLOGICAL STUDY ON THE INOCULATION OF HUMAN LEPROUS TISSUE INTO GUINEA PIGS

Tsunehiro KAWAWAKI

(Department of Pathology, Nagoya University School of Medicine)

(Suruga National Leprosarium)

The author has dealt with this experimental study from the point of view of a foreign body reaction occurring on the host side (guinea-pig) due to insertion of a heterogeneous morbid tissue (human lepromatous nodule). Biological tissue reactions arising then are histologically investigated as fully as possible.

The results of the experiment are as follows:

1. In the beginning non-specific inflammation takes place around the human lepromatous nodule inoculated into the subcutaneous tissue of guinea-pig. Afterwards, a specific granulation tissue appears, which is composed from round cell infiltration with leprosy bacilli, including some epithelioid cells.
2. In the neighboring lymph nodes there appears the proliferation of reticulum cells with leprosy bacilli.
3. It is remarked that a difference is recognized between young and adult animals as regards the degree of the initial exudative tissue reaction around the inserted nodule namely higher in the former than in the latter.
4. Regarding necrosis of the inoculated nodule due to the exudative tissue reaction, the change is more severe in adult animals, resulting mostly in abscess formation.
5. Some morphological differences are found between young and adult animals, regarding the specific granulation tissue arising around the inserted nodule: more myxomatous in the former, more solid in the latter.
6. Formation of giant cell begins on the 6th day of the inoculation experiment. Initially, foreign body type is more predominant, then Langhans type and lastly giant cells with very large nuclei are encountered.

人癩組織のモルモット移植に関する 病理組織学的研究

川 脇 常 弘

名古屋大学医学部病理学教室（宮川正澄教授）

国立駿河療養所（稲葉俊雄所長）

（昭和 34 年 9 月 7 日受稿）

緒 論

癩菌 (*Mycobacterium-leprae*) が Armauer-Hansen により結核菌 (*Mycobacterium-tuberculosis*) の Robert-Koch による発見に先立つ 8 年前、すなわち 1873 年に発見されてより今日に至るまで、すでに 85 年を経過する。しかるに結核菌に関する知見、或は結核感染動物に関する知識の目まぐるしい発展に反して、癩菌については未だその菌自体に関しても、また感染動物に関しても確かな知見の得られていないのは勿論、その培養および動物感染の成功を見ない現状であるのは周知の事実である。

そして当然のこととして世界の癩研究の中心課題がこの二点に向けられて来たのである。

一方、感染論の発展の途上、特に最近においていわゆる host-parasite relationship という概念が積極的に唱導されるに至つて、癩の動物感染の方向も宿主側の条件を重視する傾向が現われ、例えば Cochrane⁵⁾ の脾剔除動物使用、W. H. Feldman⁵⁾ の X 線照射、脾剔除、下垂体剔除動物使用または Propyl-thiouracil, Alloxan 等の使用および Silicon-dioxide, Lipid の作用についての実験、あるいは最近の C. H. Binford³⁾ の X 線照射、Cortison 処置等の動物実験はいずれもこの流れに属するものと考えられるのである。しかし、これらの実験はいずれも人癩の動物移植という中心命題を目的として行われたものであり、そのため宿主側の反応はともすれば等閑視され接種可能あるいは不可能をのみ論じている。

本論文において、われわれは彼等といささか視点を変え、人癩結節の実験動物への異物としての作用、換言すれば、特異な病原微生物を含んだ人体病変組織の移植に対する宿主側の反応という視野から問題を取り扱いその複雑な生体反応を形態学的に出来るだけ精細に分析することにつとめた。

実 験 方 法

実験動物としてはすべてモルモットを用いた。実験時体重 300 g 以上 700 g までを成獣群として、出生直後より 290 g までの体重のものを幼獣群と分類した。

実験動物総数は短期成獣群 32 匹、短期幼獣群 27 匹、さらに長期幼獣群 7 匹、計 66 匹であるが、この短期幼獣群中、17 匹は均一系を使用して、反応のより純粋な類型化を確かめることにつとめた。

飼料は緑色野菜を主として、これに糠を混合したものを与え、かつ出生直後のものを除いては一定日時、体重を観察し体重減少あるものは使用から除外した。

このように室内飼育を行つた成獣群と幼獣群のモルモットに人癩結節を移植後、短期群では 24 時間、48 時間 72 時間、6 日、10 日、30 日に、長期実験群は 50 日ないし 80 日に失血、屠殺を行った。

その総数の分布は表 1 の如くである。

表 1-1 短期実験群

屠殺日時		24時間	48時間	72時間	6 日	10 日	30 日	計
モルモット								
成	獣	5	5	6	7	5	4	32
幼	獣	5	5	4	5	5	3	27

表 1-2 長期実験群

屠殺日		50 日	55 日	60 日	75 日	80 日	計
モルモット							
幼	獣	1	1	3	1	1	7

実験手技：モルモットの一側の大腿内側皮下（乳房を避けて）剃毛、グロシヒ氏法により消毒し、約 0.5 cm の皮切を加え、摘出人癩結節の平均して小豆大のものを

入し 1~2 針縫合した。

爾余の経過においてペニシリン等の抗生物質ならびにサルファ剤は使用しなかった。

実験材料：移植に供した人癩結節は国立駿河療養所入所中の結節癩の 6 名の患者の癩結節部皮膚を手術室においてグロシッヒ氏法により消毒し、皮膚と共に癩結節を

摘出後、皮膚と癩結節を分離、滅菌生理的食塩水を満したシャーレに移し、その中で適当な大きさ、すなわち小豆大に細切しその 1 個は移植することなく病理組織標本作製に資し、他を動物実験に供した。

なお患者 6 名の病型、発病年月日、レプロミン皮内反応および採取部位等は表 2 に示す如くである。

表 2 移植癩結節切除患者病歴

患者氏名	生年月日及性	発病年月日	入所年月日	病型	Dharmendra 皮内反応	癩結節切除部位	移植 モルモット
山○ 重○	S. 8.7.5 ♂	S. 24	31.9.30	L1n2P	48時間値 0 $\frac{5 \times 3}{15}$ 日値 (S. 32.11.19)	左第 1 指根部	y
山○ 次○	T. 12.7.25 ♂	S. 13	31.5.15 (転所)	L3n3P''	48時間値 15日値 (S. 32.11.19)	左大腿伸側下部	a, c
						右前膊伸側	g
曠○田○子	T. 9.9.27 ♀	S. 12	29.3.20	L3n3P	48時間値 $\frac{3 \times 3}{5 \times 5}$ 日値 (S. 32.11.19)	左前膊外側	b
二○ 春○	T. 9.8.10 ♂	S. 12	32.7.17	L3n1P	48時間値 0 $\frac{4 \times 4}{15}$ 日値 (S. 32.11.19)	左前膊伸側下部	d, e, f
森○ 武○	T. 10.12.10 ♂	S. 13	25.5.31	L3n3P'''	48時間値 14日値 (S. 32.11.19)	左眉毛上部	l
鈴○繁○郎	M. 13.2.2 ♂	S. 28	33.2.25 (再入所)	L3n3P'	48時間値 15日値 (S. 33.2.27)	右大腿伸側	m, n
						右前膊内側	g, 6 (10日目)

実験作製：実験モルモットは予定された一定日時において失血屠殺を行い、挿入人癩結節を含めて表皮から筋層までを摘出し、割を加え、肉眼的に観察し、直ちにカルノア固定液に投入し、また同時に適出側の鼠蹊部リンパ節をも摘出、観察を行い、同時に固定を行いパラフィン切片を作成し、ヘマトキシリン・エオジン重染色、アザン染色（ハイデンハイン氏変法）、エラスチン・ワンギーソン染色（以後 V G 染色）、パップ氏鍍銀染色、チール・ネールセン氏菌染色（石原氏¹²⁾法によるトルオールによる脱パラを用いた）、また矢崎式螢光顕微鏡の染色（清水^{31~32)}による Y S 法）を行い検索に供した。

実験成績

今、全例における所見を詳細に述べることは繁雑にな

るのでその大体の所見は表 3（1-7）に表示し、その中、代表的な症例の組織学的所見を例記すれば次の如くである。

まず短期成獣群においては実験動物番号 e について述べる。

e 1（移植 24 時間後、屠殺例）

表皮は一部において剝離、潰瘍を形成し潰瘍部に移植結節が露出している。この露出せる結節の表面に好中球を含んだ Debris および線維素網を認める。移植結節はほとんど全部、壊死に陥り極く僅かに核染を残している個所も存在するが、大部分は好中球の集簇ならびに浸潤によって占められている。その周囲には好中球を主体として広汎な炎性滲出物を認め、この変化が表皮下の膠原線維層にもおよび結節より遠位においては特に浮腫が著

表3-1 24時 間

	成 獣 群					動物 番 号	幼 獣 群				
	a	b	d	e	y		c	g	l	m	n
	300	300	450	400	550		80	45	150	150	150
	♂	♂	♂	♀	♂		♀	♂	♀	♀	♀
周 辺 組 織 反 応	±	+	+	+	±	壊 死	±	±	+	+	—
	—	—	—	—	—	充 出 血	—	—	+	+	—
	+	+	+	+	+	浮 腫	+	+	+	+	+
	+	+	+	+	+	好 中 球 浸 潤	+	+	+	+	+
	+	+	+	+	+	游 離 大 単 核 球	+	+	+	+	+
	±	+	±	+	+	固 定 間 葉 系 細胞	±	±	±	±	—
	—	—	—	—	—	異 物 型 巨 細胞	—	—	—	—	—
	—	—	+	+	—	癰 菌	—	±	—	—	—
移 植 結 節 反 応	+	±	+	+	+	壊 死	±	±	±	±	±
	±	—	+	+	±	好 中 球 浸 潤	—	—	—	—	+
	—	—	—	—	—	器 質 化	—	—	—	—	—
	—	—	—	—	—	被 包 化	—	—	—	—	—
	+	—	—	—	—	癰 菌	—	+	+	+	+
	+	+	+	+	+	—	—	—	—	—	—

表3-3 72時 間

	成 獣 群						動物 番 号	幼 獣 群			
	a	b	d	e	y	n		c	g	l	m
	300	350	500	450	500	440		100	120	180	160
	♀	♀	♂	♂	♀	♂		♀	♂	♂	♀
周 辺 組 織 反 応	—	+	—	+	+	+	壊 死	+	—	±	±
	—	+	—	+	—	+	充 出 血	+	—	—	—
	±	+	+	+	+	+	浮 腫	+	±	—	±
	+	+	+	+	+	+	好 中 球 浸 潤	+	+	+	+
	+	±	+	+	+	±	游 離 大 単 核 球	+	+	+	+
	+	—	+	+	+	+	固 定 間 葉 系 細胞	+	+	+	+
	—	—	—	—	—	—	異 物 型 巨 細胞	—	—	—	—
	+	—	+	—	—	—	癰 菌	—	±	+	+
移 植 結 節 反 応	+	+	+	+	+	+	壊 死	±	±	+	+
	+	+	+	+	+	+	好 中 球 浸 潤	±	±	±	+
	—	—	—	±	—	—	器 質 化	—	—	—	—
	—	—	—	—	—	—	被 包 化	—	—	—	—
	+	—	—	—	—	—	癰 菌	—	+	+	+
	+	+	+	+	+	+	—	—	—	—	—

表3-2 48時 間

	成 獣 群					動物 番 号	幼 獣 群				
	a	d	e	y	b		c	g	l	m	n
	410	410	410	420	700		100	110	160	150	150
	♂	♂	♂	♂	♂		♀	♀	♂	♂	♀
周 辺 組 織 反 応	—	±	+	±	+	壊 死	±	+	+	+	±
	—	—	+	+	—	充 出 血	—	—	±	—	+
	+	+	+	+	+	浮 腫	+	+	+	+	±
	+	+	+	+	+	好 中 球 浸 潤	+	+	+	+	+
	+	+	+	+	+	游 離 大 単 核 球	+	+	+	+	±
	+	+	+	+	±	固 定 間 葉 系 細胞	+	+	+	+	+
	—	—	—	—	—	異 物 型 巨 細胞	—	—	—	—	—
	—	+	+	—	—	癰 菌	—	+	+	—	—
移 植 結 節 反 応	+	+	+	+	+	壊 死	±	±	±	±	+
	+	+	+	±	±	好 中 球 浸 潤	—	+	—	—	+
	—	—	—	—	—	器 質 化	—	—	—	—	—
	—	—	—	—	—	被 包 化	—	—	—	—	—
	+	+	+	—	—	癰 菌	+	+	+	+	+
	+	+	+	+	+	—	—	—	—	—	—

表3-4 6日

	成 獣 群						動物 番 号	幼 獣 群				
	a	d	e	f	y	b		c	g	l	m	n
	330	400	400	410	550	550		200	150	160	120	200
	♀	♀	♂	♀	♂	♀		♀	♂	♀	♀	♀
周 辺 組 織 反 応	+	±	±	+	+	+	壊 死	±	+	±	—	—
	+	+	+	±	+	+	充 出 血	—	+	+	—	—
	+	+	+	+	+	+	浮 腫	—	+	±	±	+
	+	+	+	+	+	±	好 中 球 浸 潤	±	+	±	±	+
	+	+	±	+	+	+	游 離 大 単 核 球	+	+	±	+	+
	+	+	+	+	+	—	固 定 間 葉 系 細胞	+	+	+	+	+
	+	±	+	+	—	—	異 物 型 巨 細胞	+	—	+	—	—
	+	+	+	+	—	—	癰 菌	—	±	+	—	+
移 植 結 節 反 応	+	+	+	+	+	+	壊 死	+	+	+	+	+
	+	+	+	+	+	+	好 中 球 浸 潤	+	+	+	+	+
	—	+	+	+	+	+	器 質 化	+	—	+	+	—
	—	—	—	—	—	—	被 包 化	—	—	—	—	—
	+	+	+	+	+	+	癰 菌	+	+	+	+	±
	+	+	+	+	+	+	—	—	—	—	—	—

明である。また、その末梢の小静脈に血管そのものの破壊像が認められる。潰瘍となつた上皮の周囲には、すでに一部再生像が認められる。

e 2 (移植48時間後、屠殺例)

表皮は一部潰瘍を形成し、そこに contamination を

起し激しい滲出性炎症像を示す。潰瘍底に移植結節が露出し、その結節内には血漿成分を含んだ好中球の集簇巣およびその一部に好中球の結節内への浸潤を認める。また結節は広汎な部分に壊死を来し、核染ならびに線維構造を失う部分があり、潰瘍底に露出する以外の結節周囲

表 3-5 10 日

成 獣 群					幼 獣 群							
b	d	e	f	y	動 物 番 号	c	g	l	m	n		
550	410	500	420	550	体 重	200	120	200	170	120		
♀	♂	♂	♀	♂	性 別		♀	♂	♂	♀		
周 辺 組 織 反 応	+	±	±	±	+	壊 死	-	±	-	-	+	
	-	-	-	-	+	充 出 血	-	+	-	±	-	
	±	±	±	±	+	浮 腫	+	±	±	-	+	
	+	±	+	+	+	好 中 球 浸 潤	+	+	-	±	+	
	+	±	-	-	+	游離大単核球	+	-	±	+	+	
	+	±	±	±	±	固定間葉系細胞	+	+	+	+	+	
	+	-	±	+	-	異物型巨細胞	-	+	+	-	+	
		±	±	+		癰 菌		+	+	+	+	
	移 植 結 節 反 応	+	+	+	+	+	壊 死	+	±	±	±	+
		+	+	+	+	+	好 中 球 浸 潤	+	+	±	+	+
+		+	+	+	+	器 質 化	+	+	+	+	+	
-		+	+	-	-	被 包 化	-	-	-	-	-	
		+	+	±		癰 菌		-	+	+	+	

表 3-6 30 日

成 獣 群					幼 獣 群				
a	e	c	g	動物番号	l	m	n		
410	500	700	500	体 重	220	200	180		
♂	♂	♀	♀	性 別	♂	♂	♂		
周 辺 組 織 反 応	-	+	-	±	壊 死	+	-	-	
	-	-	-	-	充 出 血	-	-	-	
	±	-	+	-	浮 腫	-	-	-	
	+	-	-	±	好 中 球 浸 潤	±	±	-	
	±	+	+	+	游離大単核球	±	±	-	
	±	±	±	±	固定間葉系細胞	±	±	±	
	±	+	±	±	異物型巨細胞	-	+	±	
	+	+	+	±	癰 菌	+	+	±	
	+	+	+	±	壊 死	-	±	+	
	+	+	+	±	好 中 球 浸 潤	-	±	±	
移 植 結 節 反 応	+	+	+	±	器 質 化	±	-	±	
	-	-	-	-	被 包 化	-	-	+	
	+	+	+	±	癰 菌	±	±	±	
	+	+	+	±	壊 死	-	±	+	

組織は広汎な炎性滲出性変化で占められる。ところどころ debris, 壊死塊および好中球の集簇を見る。その最外層においては後に述べる幼獣の場合、著明ではないが毛細血管の出芽を見、かつ、ところどころに毛細血管の内皮の腫大を認める。VG染色から見ると移植結節の線維

表 3-7 長期実験群

動物番号	O	P	Q	R	S	T	U
体 重 (g)	270	290	210	160	140	170	150
性 別	♂	♂	♂	♀	♀	♀	♂
実験日数	60	80	60	55	50	60	75
壊 死	±	-	±	+	-	-	±
毛細管新生	±	±	+	+	±	+	±
線維増生	±	±	+	±	±	+	+
円形細胞浸潤	±	±	+	±	±	±	±
大単核細胞	±	±	±	±	±	±	±
類上皮細胞	±	±	+	±	±	±	±
巨細胞	+	+	±	±	-	±	±
潰瘍	±	+	-	-	±	±	-
膿瘍	-	-	+	-	±	+	-
被包化	-	-	+	-	-	-	+

構造は比較的保持されており、血管の弾力線維も保持されている。さらにアザン染色では網状線維の網工が残存、移植結節内に認められる。

e 3 (移植 72 時間後、屠殺例)

表皮の一部に潰瘍を形成し表皮下の乳頭層には単核細胞の軽度の浸潤を認め、その膠原線維層はやや、浮腫状を呈し、かつ、未だこの時期にも広汎な出血と線維素を含んだ滲出性炎症像が見られる。また、同時に肉芽織の形成も僅かながら活動的となり毛細血管の出芽もところどころに見られる。しかし、それも広汎な滲出性炎症像に掩われて目立たない。

移植結節はほとんど全体に壊死を呈し、大部分が好中球または Debris と化し、正常の核染をもつたものは少い。まだこの時期には壊死に陥つたのみで周囲よりの肉芽織の侵入は認められない。

VG染色では移植結節は一部に線維組織の残存を見るが、大体においてその構造は破壊されている。また、アザン染色では細線維の減少している像が認められる。

e 4 (移植 6 日後、屠殺例)

再生した表皮は一部において真皮内に樹枝状に近い形態の増生像を呈し、acanthosis の像を示している。その皮下乳頭層並びに膠原線維層には好中球等の浸潤が認められる。

移植結節の周囲組織は一部に広汎、かつ、高度の出血並びに線維素網の析出があり、その線維素網に対して周囲から間葉系細胞が入り込んで来ている。その出血巢の外層には一部には炎性滲出性反応が残存しているが、その大部分は線維化を伴った炎性肉芽腫をもつて構成され

ている。また、周囲の小動脈並びに細動脈の内皮は著明な腫大を示す。また筋層の間には間葉系細胞の彌蔓性の増生および筋間への侵入が見られ、同時に筋細胞の染色性は塩基性に傾き、形も小型化し、しばしば筋原性と考えられる巨細胞の出現がある。

これらとは別個に移植結節に接して異物型巨細胞を数個、散見しうる。

移植結節はほぼ、全体にわたって壊死に陥り、そのほとんどは好中球が浸潤し、膿瘍様になっている。この膿瘍化した結節と周囲の肉芽織と接する部分にやや、大型の原形質の豊富な特異な細胞群を認める。

V G染色ではほとんど原組織の組織構造は失われており、かつ、血管壁の弾力線維も変性崩壊の像を示している。またアザン染色で見ると網様構造が消失し、かつ、その特異な細胞群の場には細線維がその細胞間に認められるもののようである。

e 5 (移植 10 日後、屠殺例)

表皮は軽度の *acanthosis* を示し、細胞浸潤はほとんどなく、移植結節は完全に壊死に陥り、かつ、それが膿瘍に置換されている。この膿瘍は膿瘍膜を形成し、膜の外側には一部に出血巣を認め、その部に肉芽織の侵入があり、さらにその外層は極めて少数の異物型巨細胞を含んだ線維組織によつて圍繞される。しかしこの場合でも膿瘍と膿瘍膜との間には原形質に富んだやや明るい細胞を少数ながら散見しうる。

爾余の部分では、一般に浮腫が減少し増殖性変化がこれに変わって来ている。

V G染色で見ると膿瘍膜には赤をとる部分が増加し、かつアザン染色では(膿瘍膜には)青をとる部分が認められる。

e 6 (移植 30 日後、屠殺例)

表皮は一部において潰瘍を形成し、その辺縁は *acanthosis* が著明で潰瘍底は *debris*、壊死塊で占められ、移植結節は完全に膿瘍で置き換えられており、この場合、膿瘍膜の形成は判然としないで、この膿瘍に接してやや大型の原形質に富んだ特異な細胞群が非常に多量に出現しており、それらの細胞群に混つて定型的ないし非定型的の異物巨細胞を見る。

これらの特異な細胞は膿瘍壁の全周並びに潰瘍底等に有血管肉芽織に混つて相当、広範囲にわたつて認められ、かつ、これらの細胞群の間質は短期幼獣に較べてやや密である。幼獣の場合の如く粘液腫様の態じを与えるものは認められない。これら、特殊肉芽織の好銀線維の発育は非常に良好であつて、細線維がこれらの細胞にま

つわりつく如き感を与える。

また V G 染色で見ると特異性肉芽織内にはところどころに弾力線維が種々の形に変形離断して存在するのを認める。

短期幼獣群においては実験動物番号 1 について述べる。

I 1 (移植 24 時間後、屠殺例)

表皮は一部剥脱し、その部に出血を認める。さらに剝脱した表皮の直下には好中球を主体とする炎性反応が見られ、その直下はやや浮腫状を呈し、さらに皮下脂肪織内には血管の充盈および単核球の滲出を認め、さらにその下層には一部 *debris* を混入した滲出性炎症が認められる。その滲出現象の主体をなすものは好中球、単核球で、それに液性成分が少量伴つてをり、同時に核が類円形で、かつ、クロマチン中等量、細胞質が紡錘形の間葉系細胞の増殖を認める。

これらの好中球、単核球、間葉系細胞が移植された組織塊周辺の一部に附着している。

移植結節組織の極めて僅少部分に好中球の侵入した像を認める。移植結節は大体において原型を留めているが、これを仔細に観察すると移植結節の表面にエオジンで濃染する均一無構造の液性蛋白成分と思われる層があり、さらに極く僅かな部分に極めて軽度の壊死を認める。しかし、全般には非常に良く原結節組織の構造は保持されている。勿論、被包化、器質化等は認められない。

V G 染色においては移植結節周囲にはフクシンで染まりやや微細線維状となつた浮腫の部分があり、移植結節では赤染する線維構造がよく保持されている。

アザン染色においては移植結節は青色をとる線維構造並びに細線維による網状構造が判然としている。

移植結節のエオジンで均一無構造の部分はアザン染色では赤染する。

I 2 (移植 48 時間後、屠殺例)

表皮には変化なく表皮下の膠原線維に一部膨化が認められ、さらにその下層の脂肪織に細い血管の充盈が非常に著明で、縫合糸の周囲には壊死物質と好中球、単核球等の細胞浸潤が認められる。さらにその下層は線維芽細胞の増殖が見られ、同時に移植結節の周囲に浮腫の名残りは認めるが、その程度は非常に軽度で線維芽細胞の増生と共に新生毛細血管の増生が認められ、その中に毛細血管の出芽と解釈される像が多く認められる。

更にその肉芽織の動きの中には単球、プラスマ細胞の

浸潤等一部、線維素網の中には好中球も散見される。

移植結節では一部に明らかに好中球の集簇をなした浸潤が認められ、また、他の部ではエオジンに平等に淡染する無構造な物質も認められ、その周囲に僅少の線維素網の中に好中球を認める。さらに移植結節の構造もやや乱れている。

V G 染色においては赤色をとる線維配列の乱れが見られ、移植結節周囲では大体、赤色をとる線維によつて圍繞れており、一部にはピクリン酸をとる部分が僅かながら認められる。なお移植結節の弾力線維の状態は保持されている。

アザン染色においてもこの部の細線維による網様構造は大体においてよく保持されている。

1 3 (移植 72 時間後、屠殺例)

表皮は一部完全に剝脱し潰瘍を形成し多量の痂皮によつて被われ、この剝脱潰瘍底には移植結節が皮下筋層を突破して筋層に至るまでを占めている。他の部の表皮下にはプラズマ細胞、リンパ球、単核球等を主体とした細胞浸潤が見られ、乳頭層下部の膠原線維の硝子化が認められる。さらに硝子化を示した膠原線維の上層には表皮成分の再生が一部見られる。

移植結節と宿主側の間には一部に著明な出血と毛細血管の高度の充盈および浮腫が見られ、さらにその線維素網の形成が著明でその部に細胞の集積が見られ、これらの細胞は一部好中球を見るが大体において単核球が主体をなしており、48 時間の像と同様に毛細血管の出芽が見られ、また線維芽細胞の再生も活潑となり、大体において、移植結節に対して直角の方向に毛細血管の出芽が見られるものが多い。

移植結節の中心部に massiv な壊死巣があり、かつその周辺の処々にエオジンに淡染する壊死部が散見される。組織内に好中球のやや、瀰漫性の浸潤も認められる。

移植結節の構造は 24 時間例と較べると、よほど破壊がすすみ、V G 染色において移植結節中心部は無構造に黄染するがその中に血管が残存している。

全体に結節の構造が乱れ、一部では周囲組織よりの肉芽織の軽度の侵入像が認められる。

また、アザン染色で見ると全体に移植結節の網様構造が保持されている。一部の周囲組織には線維素網の形成が著明である。

1 4 (移植 6 日後、屠殺例)

表皮には広汎な痂皮形成を認めその下部は潰瘍を形成する。潰瘍縁の再生表皮には軽度の acanthosis を認める。

潰瘍底には脂肪織が露出しており、その部に壊死物質、好中球浸潤等の contamination 像を見る。

さらに脂肪織の下層には移植結節との間に広汎な肉芽織の形成があり、所謂、浮腫、好中球浸潤等の滲出性反応が非常に少なくなり、移植結節との極く近接部に僅少ながら認められる程度である。さらに肉芽織の周囲にはこの時期では巨細胞が数個出現するようになる。さらにその周辺の細血管はいずれも内皮が腫大しており、中には剝脱を示しているものもあり、また、肉芽織周囲の小動脈では内皮の腫大と同時に内皮が管腔内に増生している像も見られる。しかしこれらの像を通じてまだ肉芽織中の毛細血管と毛細血管との間には硝子化した膠原線維は認められない。

移植結節部では壊死の部分が多くなり、かつ好中球の侵襲も増加し、また一部では移植結節に向つて毛細血管を伴つた肉芽織の侵入像も認められる。

V G 染色で赤色をとる部分が非常に少くなり、かつ血管の弾力線維も難染性の傾向を示す。また、アザン染色では繊細な網様構造は認め難くなるが、大体の Gerust は認められる。

1 5 (移植 10 日後、屠殺例)

表皮は一部において著明に acanthosis を起しかつ、acanthosis 部表皮の直下には、異物型巨細胞が多数認められ、その部に類円形の核でクロマチンにやや乏しい紡錘形の細胞の集簇を認める。

これらは一種の類上皮細胞に近い形態をもっている。その中にはプラズマ細胞の混在を認める。6 日例において形成された肉芽織はその保持する毛細血管が少なくなり、一部では明らかに細線維の増加を見る。

移植結節はほとんど原型を留めず、線維組織および肉芽織によつて置換される。その部に異物巨細胞が残存し、また近辺に壊死に陥つた毛根の存在する事から僅かに移植結節の存在部位を推定しうるにすぎない。

これらの肉芽織の周囲にはやや、浮腫状になつた線維芽細胞の層があり、一見粘液腫様の感を与える。

V G 染色ではこの粘液腫様の部分は赤染し、線維織で置換された部位も赤色をとる。さらにアザン染色では粘液様の部位は青色をとり、置換された移植結節は緻密な線維の集塊としてみとめられる。この例では 6 日例に見られた血管の変化は認められない。

1 6 (移植 30 日後、屠殺例)

表皮はほとんど変化なく、乳頭層には単核球を主体とした細胞浸潤を軽度に認められる。その直下の膠原線維はやや、エオジンに濃染の傾向を帯び、その膠原線維層

から筋層にかけて特殊な肉芽織の形成を見る。この肉芽織の一部に debris があり、間質に富み、有血管の肉芽織が debris を囲繞し、その周辺に行くに従つてやや粘液腫様の感のある間質が増加している。また、その周辺部に類円形乃至楕円形の大型の核を有し、かつクロマチンに乏しく、1~2 個の核小体を有し、polygonal で、やや明るい大型の細胞質を有する特異な細胞が集簇を成して出現する。

これらの細胞群を追究すると、一部では組織球性細胞との移行像をも認めうる。

非常に定型的なものは細胞質が繊細な顆粒状乃至空胞状であつて、いずれにしても非特異性の肉芽織には出現を見ない特異な細胞群と認めねばならない。かつ、これらの細胞群の間の間質は粘液腫様である。

非特異性肉芽織中の細動脈の血管の内皮はいずれも腫大を示し、かつ、小動脈においては 6 日例に見られたと同様に内皮の腫大とその内皮の内腔に対しての島嶼状の増生が見られる。

これを V G 染色で見ると、置換された特殊性肉芽織の一見、粘液腫様の部は赤色をとるが、特殊細胞群の間にも細い赤色をとつた線維が認められる。

短期実験群の所見に関する小括

今、実験成績の主要な所見を小括するに当つて、一応移植された人癩結節そのものの移植前の組織像について簡単にふれておきたい。

実験に使用した人癩結節はいずれも第 6 回国際らい会議⁽⁷⁾における Lepromatous-Type に属し、表 2 に示す如き臨床所見を示したものであるが、その病理組織像も同様に大体において癩細胞を主体とせる肉芽織である。

この中に山○重○等、線維化が強くややその泡沫細胞が少く、かつ菌も割に少ないものと、鈴○繁○郎、二○春○等に見られた泡沫細胞が著明で、線維化および円形細胞浸潤少く、癩菌の多いものなど、幾分の相違は認められ、かつ癩球はいずれもこれをほとんど欠いてはいるかその肉芽腫形成の組織像において明らかに Tubercloid-Type とは異つたものであることを明白にし、かつチール・ネールセン染色および Y S 法にて菌を確実に証明し得たものである。

かかる結節をモルモット皮下に移植した場合、これに対する局所的反応は動物の老幼によつて、こまかい点での相違はあるが、およそ異物性炎の通則に従つて、まず滲出性病変をもつて始まり、漸次に肉芽増生をもつて置き換えられ、線維化ないし被包化に赴く。

この間、被移植結節自体はしばしば壊死に陥り、また潰瘍の形成を来して、雑菌感染を混合し、化膿性変化の強調される場合もある。

以上の比較的単純な一般の経過の他、癩結節移植に際して、やや、特異的と考えられるのは肉芽織の形成およびその性状であつて、この点について特に 30 日における肉芽織の所見を中心にやや詳しく総括したい。

10 日においては一般的な増殖反応の一環として非特異的な肉芽織の形成を見、ただ、その中に癩菌の多数の残存を見るに止まるが、30 日の所見では、その非特異的肉芽織内に特異的な形態を示す細胞集簇が出現する。すでに各個所見の項で精述したように、その場合、定型的なものは微細な顆粒状の細胞質に富んだ大型の細胞をもつて構成され、その中に菌を富有し、かつラングハンス型或は異物型巨細胞の混在を見るのである。

この特異的肉芽織の形態においても成獣と幼獣とでは若干の差異を認め、成獣においてはその肉芽腫は緻密な構造をもち、かつ、細胞自体が相互に密着して排列するのに反して、幼獣においては細胞が疎に配列し、myxomatous な感を与える。

経時的に以上を纏めると、

24 時間ではいずれもまず好中球を主体とした浮腫、充血等の滲出性反応をもつて始まる組織反応が主体であるが、その程度は明らかに幼獣において弱い。従つて好中球による初期喰菌像も成獣において著明に見られるものである。

また、一方、移植結節の形態的变化、特に壊死も成獣において強く、好中球の移植結節内浸潤も成獣で強い。

48 時間にても大体、このような形態像が主体をなしており、成獣においては依然として強い好中球滲出、浮腫がめだつ。しかし、この時期になると、滲出性病巣の周囲にはすでに毛細血管の出芽が認められ、未熟な肉芽形成の動きが成獣、幼獣共に見られ、また移植結節周囲の滲出性反応内に幼獣にも菌が僅かながら認められた。

移植結節においては、幼獣の場合、僅かにその 2 例に軽微の好中球浸潤が見られ始めたに止るが、成獣においては依然、好中球浸潤著明でかつ壊死も強い。

72 時間においても依然として滲出性反応は旺盛で、やはり成獣において強度の反応を見ると同時に、移植結節の周囲には線維素網に細胞集積が起り、その外周に有血管の肉芽織が相当、目立つて反応して来るのが分る。

すなわち、この時期においては表 3 の如く遊離の大単核球、固定の間葉系細胞の増生が特に目立つわけである。これに伴つて、それまで比較的瀰漫性に病巣部に証

明しえた癰菌が減少或は消失して、その所見が著明でなくなるような印象を与える。

移植結節においては特に成獣に著明な壊死、好中球の反応を見るが、幼獣においても ℓ 系の如く中心壊死を示すものが見られるに至るが、一般に壊死の程度は弱い。

6 日に至ると、上述の様相は大きな変革を生じて、圧倒的主座を占めた滲出性反応に対して幼若な線維芽細胞を中心とした所謂、固定間葉系細胞の活動が著明となり、従来、滲出性反応に覆われていたこれらの増殖性反応が相当強くなると共に、ここに始めて異物型巨細胞の顕著な出現を見る。同時に一旦、減少した感のある反応巢内の癰菌も多くなる。移植結節の壊死、好中球浸潤が進むと共に今まで見られなかつた器質化が現われて来る。これは幼獣、成獣の差別は殆んど見られない。

10 日目においては、成獣、幼獣共に増殖性反応が主座を占めるようになり、異物型巨細胞も出現著明で、かつ癰菌も初期好中球食菌現象を脱して単核球に食菌される状態となる。

移植結節は成獣においてはほぼ完全に壊死に陥り、一部で被包化、一部では著明な器質化、さらに一部では小膿瘍によつて置換された状態となる。幼獣においては本質的な傾向は同一であるが、壊死の程度は成獣に比して軽度で、未だ原結節の基本構造の残存を認める。

30 日に至ると、また一段と変貌を遂げ、すでに滲出性反応は特異な例を除いては静止し、特に成獣においては一部リンパ球の浸潤が著明となる例がある。この期に主体を成す肉芽織は一般的な炎症の修復期にみられる肉芽織と甚だ趣を異にしている。

これについては別記するので記載を省略し、ただ癰菌がこの肉芽織中に必らず見出された事を附記するに止める。

移植結節は成獣、幼獣共に一部は完全に膿瘍と化し、一部は器質化して原型を止めず、幼獣の一例は被包化と器質化の混在を見る。

長期実験群については

以上の短期実験の実験結果より、30 日において特異性肉芽の出現を見たので、この形態的推移と変貌を追求するために、表 1-2 の如き実験を行つた。この場合短期実験群の結果より幼獣群に主力を注いだ。その結果は表 3-7 の如きである。各実験例の記述は省略して代表例のみを述べる。

○7 (移植 60 日後、屠殺例)

表皮が一部潰瘍を形成し潰瘍底には壊死塊が附着して

いる。潰瘍縁の皮脂腺はやや腫大の傾向を帯びている。その潰瘍底の壊死塊の直下には毛細血管の新生を伴つた軽度の肉芽織形成が見られるが、さらにその深層は粘液腫様の組織によつて占められ、その処々に固定間葉系細胞を主体とする結節の形成が見られる。

この結節形成に関与する主なる細胞群並びに粘液腫様の組織内に存在する大型の細胞群は、いずれも胞体はやや抗酸性で大きく、核は類円形ないし紡錘形で、類上皮細胞の性格に近い核の性状を有している。さらに深部の筋層においては筋肉間の特に血管周辺部に著明な細胞浸潤をみる。

Q7 (移植 60 日後、屠殺例)

表皮直下に大きな壊死塊があり、この壊死塊の周囲は半ば被包化されているが、被包化部分には肉芽織の新生が僅かながら見られ、その周囲は固定間葉系細胞による結節の形成と血管周囲の細胞浸潤とが認められる。この場合、特に結節内には単核の巨細胞が混入し、処によつては 2 核の巨細胞も出現しているが、明らかなランゲハンス型および異物型の巨細胞は見られない。

R7 (移植 55 日後、屠殺例)

上皮は一部に軽度の *acanthosis* を起し、やはり皮脂腺の腫大が見られ、この表皮直下には固定間葉系細胞が瀰漫性に増殖し、その中には明らかに類上皮細胞の形態を示すものもある。その瀰漫性に増殖した細胞の中心は壊死によつて占められていて、壊死周囲には単核の巨細胞の出現を見る。この場合明らかな結節形成は見られない。かつ、リンパ球の浸潤は割合に軽度である。一部においてやはり粘液腫様細胞の中に特殊な大型の細胞が疎に出現している。

U7 (移植 75 日後、屠殺例)

表皮直下に恐らく移植結節自身と思われる一部脂肪を残し、かつ原結節の構造を残した大きな壊死塊を見る。これを中心にヘマトキシリンで濃染する部分が存在するが、大体にエオジンで均質に染色されて凝固壊死の形をとつている。この結節の周辺はやはり特殊な肉芽織で占められているが、この場合非常に反応要素が少く、特殊な固定間葉系細胞、類上皮細胞、巨細胞等が少くかつ、リンパ球も極めて乏しい。

長期成獣群においてその鼠蹊リンパ節における特異な所見を得たので述べる。

R7 (移植 55 日、屠殺例のリンパ節)

大部分の辺縁洞は正常に保持されており、皮質の二次小節の出現も著明であるが、明らかに暗核を伴つたフレミング型の二次小節の出現は乏しく、大部分は充実型な

いし移行型である。

一部の皮質においてはその細網細胞が非常に腫大し、特殊な細胞群を形成している。この中には明らかに多核の巨細胞を混入している。ただこの多核の巨細胞は核のクロマチン量少く、核も腫大しており、またその配列も一般には典型的なラングハンス型ないし異物型とは異つた形態をとつている。この腫大した皮質のために髄索が圧迫されているが、ここでは辺縁洞ないし髄洞内にこの種の増生侵入はない。

P7 (移植80日, 屠殺例のリンパ節)

腫大を示し辺縁洞には一部正常構造を保持するが、大部分は辺縁洞内には非常に腫大し、胞体がやや、抗酸性で核のクロマチン量の少い細網細胞によつて占められている。皮質の二次小節の反応は著明で、明らかに明中心を伴つたものまたは移行型を示すものなど種々の段階が見られる。この中で一部皮質内に細網細胞が増生して結節を形成しているものもあり、さらに辺縁洞と皮質との境界が失われ瀰漫性の細網細胞の増生を見る。髄洞もほとんどこれらの腫大した細網細胞で埋めつくされ、ために一部の髄索は圧迫されている。

長期実験群の所見に関する小括

この群に属するものは最短50日、最長80日にわたる実験群の結果であるが、これを纏めてみると、明らかに潰瘍を形成しているものが7例中4例に認められ、さらに膿瘍形成3例といずれも或る程度の contamination を受けたものと考えられる例が多い。移植結節は2例、Q Rを除いて殆んど排除されたか或は置換されたか見出しえなかつた。ただ1例においてのみそのままの構造を保つて凝固壊死に陥入り、また他の1例Qにおいては移植結節は残存しているが結節内に小膿瘍を作り、周囲が肉芽織で被包されている。他方1例においては移植結節はないが中心に壊死を認めた。表3-7において特殊な大単核細胞と称したものはいずれも大体において極めて大型の胞体をもち、ややそれが抗酸性で、時に繊細な顆粒状を示している。核は円形ないし類円形で、クロマチンは中等度、時にやや細長い形をとることもあるものを総称したものである。これはいずれの例においても著明に出現し、ところによつては集簇している部分もある。類上皮細胞は人体に見られる如き定型的なものは少ないが、いずれも胞体が類円形ないし紡錘形を示し、それは抗酸性を失つて網状の構造をとつており、核もそれに従つて核膜が判然としてクロマチンは少なく1~2個、明瞭な核小体を示すものを称している。これらの類上皮細胞は約

半数例において割合に著明な出現を示しているが、他の例では余り類上皮細胞は判然としない。円形細胞浸潤は体重の多い群では著明なものもあつたが、体重の低い群では前者に較べて少なかつた。巨細胞はほとんど全例においてその出現が認められたが、これらの巨細胞は定型的なラングハンス型ないし異物型を示すことなく、非常に変化に富んだ巨細胞で中には巨核の巨細胞も混じていた。

リンパ節においてはこれら長期実験群はいずれも著明な変化を示し、二次小節、明中心の出現、増加等は全例において認められ、中には暗核を伴つた割合に定型的な二次小節も見られる。また、全例を通じて著明な変化は、リンパ節における細網細胞の著明な腫大、増生である。これらはいずれもやや集簇の傾向を示し、本質的には皮下移植結節部に見られた特殊な大単核細胞と同一のものと考えられる。これらの細胞はリンパ節の皮質髄質のみならず、辺縁洞髄にも充満している像が見られた。

菌染色所見によると、上記の皮下結節およびリンパ節内細胞群の中には少数であるが癩菌の認められることが多く、また定型的桿菌の態を示すことなく、顆粒状或は抗酸性集塊の状を呈する組織内被染物をみることもある。

考 按

以上の成績を考按するに当つて、まず内外の文献から、われわれの実験に關係する報告をとりあげて検討してみた。

本邦では、人癩結節の動物皮下への移植実験には多数の業績があるが、その中、動物の感受性を取扱つたものには、高山²⁶⁾³⁸⁾、太田²⁶⁾、佐藤³⁴⁾、菅井³³⁾らの報告がある。高山は鼠癩結節を猫、ヌートリア、ハムスター、ラッテなどに単純移植或はその乳剤の移植を行い、ハムスターの内臓に反応が最も著明であることを認めたが、結論的には感染の不成立を主論点としている。太田²⁶⁾はモルモットを除くねずみ類、猿類、鳥類に広汎な人癩結節移植を試みた結果、豚、雞において感受性が強く、肉芽腫は一年以上持続し、約半数において癩細胞、癩菌の存続を認めたが、しかしその発展性のない事を論じている。同様の実験を行つた佐藤³⁴⁾によれば、家雞、猿、ラッテ、マウスでは感受性があるが、モルモットでは感受性がなく、モルモットは人癩の実験動物として不適当であるという。

渡辺⁴⁰⁾は人癩結節をラッテの皮下に移植した場合、癩菌は一定度まで増殖傾向を示し、リンパ節に異物結節を

作り、その部に巨細胞を認めるが、漸次菌染色性不良となることを認め、主として菌染色性の面から移植の可否を論じた。

菅井³³⁾はモルモットの腹腔内に人癩結節の接種を行い21日目に屠殺してその病理組織像について述べている。

実験動物に種々の処置を加え、その処置後に移植を試みた実験および方法を種々に変えて接種を行つた業績の中で、主なものに安田⁴²⁾、池谷¹³⁾、谷村³⁵⁾、渡辺⁴¹⁾、高山³⁷⁾³⁹⁾、中川²⁵⁾、神田などの実験がある。

その中、安田⁴²⁾はハブ毒加家兔免疫血清の前処置を行い、その腹腔内に人癩結節を挿入するという高木氏法でマウスで好結果を得たと述べているが、池谷¹³⁾はその様な処置を行つたものと対照群とに差はないとして安田の成績に批判的である。高山³⁷⁾³⁹⁾はヒアルロニダーゼがマウス皮下への人癩結節移植に際して癩撒布を促進すると述べ、さらにX線照射後、コーチゾン投与およびコーチゾン単独投与例において癩性肉芽の形成がかえつて抑制され、むしろ S'accharow 液に菌添加例の方が促進的に働くとして述べ、さらに Toluidin-Blau および明礬にはこのような肉芽形成促進能はないとしている。中川²⁵⁾の牛頸下腺ムチン前処置、太田氏液コブラ毒等の処置マウスの実験では、これらの前処置による肉芽形成の相違は認められていない。

接種方法および接種部位を検討した成績として、谷村³⁵⁾は家兔の脳および腎臓内に人癩結節を移植し、脳内の方に菌が長く生存するが、反応は腎臓において高度であるとし、また、渡辺⁴¹⁾はラッテの皮下、血管、睪丸、腹腔等に移植、比較検討して、局所の変化は皮下接種の場合、最も顕著であることを認めた。神田¹⁵⁾は脳内および皮下接種に比べ腹腔内接種において強度の発症を見ているが、この接種方法とは別に幼若マウスと成熟マウスとの鼠癩感受性の比較において特別著明な差異はなく、年令よりもむしろ個体差の影響を重視している。

以上は本邦の文献に見られる主なるこの領域の業績であるが、外国でもこの種の報告は枚挙に遑がなく、殊に最近では Cochrane,⁵⁾ Feldman,⁶⁾ Melsom²²⁾ 等、或は脾の剔出、γ線照射、下垂体の剔出、Alloxan の使用、Silicon の使用、Lipid の使用など、種々の実験操作をとり入れているものが多いが、これらの中、Feldman⁶⁾が1956年に人癩の移植実験に関しての綜説を試みているが特に注目し得る。

彼はその綜説の中で、まず人癩病変が皮膚と神経に偏る事を指摘して、移植部位の重要性を説き、次いで Hanks¹¹⁾の論文を引用して、鼠癩移植実験において三つの

因子、すなわち、

- 1) 菌が保持している固有の宿主に対する適応の度合
- 2) 接種動物に対する組織構成の adverse-effect
- 3) 宿主側の抵抗の役割が重要である

ことを述べている。さらに Properdin³⁰⁾の問題にふれた後、動物の選択の問題にふれて、実験至適動物として、チンパンジー、シリアンゴールド・ハムスター、仔豚、および仔牛の四種を最も適した実験動物としているが、さらに啮歯類の幼獣も実験に供して有用であるという。

綜括して Feldman⁵⁾が従来、多数の移植実験失敗を実験動物の選択の不適当性よりも、むしろ方法論の選択の誤謬にあると述べているのは、傾聴に価すると思われる。

以上、挙げた諸報告中、移植部位の病理組織学的所見にふれているものとしては、渡辺⁴⁰⁾、菅井³³⁾、佐藤³⁴⁾、安田⁴²⁾、池谷¹³⁾などの記載があり、渡辺⁴⁰⁾の異物結節および巨細胞形成の記述、佐藤³⁴⁾の Tuberculoid-type 形成所見に基く Leprose-Tuberkel の提唱、安田⁴²⁾のマウスにおける人癩結節類似組織像、Epitheloid-zellen から Lepra-zellen 形成の所見などが注見されるが、いずれも組織所見は精細を欠いて、平板な記載に止つている。菅井³³⁾の報ずる人癩結節腹腔内接種21日目の所見は被移植動物がモルモットである点で参考にしうるが、しかし、接種個所が腹腔であること、人癩結節を昇永水で洗滌していること、また実験日数が短い事などの点で、われわれの実験とは趣を異にする。

Melsom²²⁾の実験はモルモットを使用し人癩結節を生理的食塩水で洗滌し、さらに幼獣も使用し皮内接種を行つている点で、われわれの実験に類似しており、この場合検討に価するが、癩菌の培養やツベルクリン反応を重視し、病理組織学的変化については癩の特性を備えた組織像、例えば癩球の存在、類上皮細胞の存在、菌の局所リンパ節への撒布および類上皮細胞の出現などの簡単な記載があるのみで、組織反応全般については全く触れるところがない。

翻つて、われわれの自己所見をかえりみると、Dharmendra 皮内反応が陰性で、組織学上 Lepromatous-Type の像をとる人癩結節をモルモット皮下に移植する場合、初期に認められる局所的变化は、移植結節に対する非特異的炎症像であつて滲出現象を主体とし、やがて、結節自体の壊死、好中球による蚕食をへて、器化に赴く一連の過程である。この場合、幼獣と成獣とを比較すると、非特異的炎症像は成獣において圧倒的に強く、幼獣において弱い。しかして非特異性反応が強烈である場合には

移植結節自体の壊死と共に結節中に含まれる癩菌もまた自滅し、あるいは旺盛な好中球性貪食を蒙つて、反応は単なる非特異性異物性炎の形を呈して終熄に至るけれども、ことに幼獣において非特異性反応が微弱に経過する場合には、結節内に含まれる癩菌は結節組織の一定度の融解および滲出液の組織内移動に伴つて、一旦、宿主側皮下組織内に放出され、その場で一旦減少する(移植後72時間前後)けれども、やがて明らかな増殖に転じて、30日以後次第に明確度をます一種の特殊肉芽の形成を促す。この初期における一過性の菌の減少は培養時の Lag-phase に擬して解釈することが出来る。

後期に至つて以上の経過で出現する特殊性反応の形態学的性格は成績の章下に詳述した通りであるが、その像は凡そ Büngeler⁴⁾ の所謂 uncharakteristische-infiltrat 乃至 Prä-tuberculid に一致する uncharakteristische-infiltrat の像は人体初期感染例で、臨床的に Achromie 或は Hypochromie の状態にある表皮に認められ、Büngeler⁴⁾によればこの状態からさらに Prä-tuberculoid-type を経て Tuberculoid-Type に至るかまたは治癒に赴く。場合によりその初期状態から Leproma に転ずることもあるという。この特殊肉芽性反応に際して出現し、移植結節から放出された菌を摂取し、反応の中核を成す単核細胞の由来に関して、赤崎、小島および緒方²⁷⁾等は賦活化されてた組織球と見、Oliver²⁹⁾もまた生体染色所見から組織球起原説をとつている。他方、細胞免疫論の立場からは義江⁴³⁾の如く単求説をとるものもあつて、この間の経緯は結核の場合における類上皮細胞起原に関する組織球、単球両説と等しい。いずれにしても特殊肉芽性反応の後期には、これら単球細胞化し、結節状に配列する所見にしばしば接する。ただし、われわれの場合類上皮細胞の形態は人体のそれに比べて定型的でなく、結節の形状も不完全で乾酪化をみるのが少い。その意味では Lurie¹⁷⁾の所謂, Nodular-phase が完成されているとは考えにくい。

以上の所見を通観すると、しかしながら、人癩結節を幼若モルモットに移植する場合、組織反応としては明らかに特殊性肉芽の形成を見、かつ、所属リンパ節にも特異な病像を呈することに疑いはない。

Lurie の Mycobacterium の組織反応二相説は菌と宿主との関係を考慮して Symbiotic-phase と Nodular-phase の二相を区別して考え、癩における Lepromatous-Types は前者に、Tuberculoide-Type は後者に相応する組織反応であると見る。

Tubercloid-Type が一般に特異的並びに非特異的免疫

および抵抗を有する個体における癩の病型として現われ、Lepromatous-Type はこれに対し免疫を欠き、また、より抵抗の弱い個体において出現することに関しては臨床上および実験病理学上、多数の知見がある。

この場合、癩の病型決定に関与する宿主側の抵抗力を具体的にどの様な条件に求めるかについても多くの説があり、最近、赤崎¹⁾等は実験的鼠癩形成における網内系機能について、T A ワクチン、エバンス・ブルー、カルジオリビンの注射によつて網内系機能が賦活されているときは Tuberculoid-Type をとり、網内系機能が低下する場合には Lepromatous-Type をとることを述べ、また Lepromatous-Type の血清中カルジオリビンの存在することから癩の組織反応型と網内系機能との関係を考察している。湯川、福士⁴⁵⁾らはバロチンを鼠癩形成に使用し、やはり網内系機能の亢進状態では赤崎¹⁾らと同一所見に達した。

真山²³⁾は人癩や実験鼠癩の血清蛋白結合糖値をしらべ、Tuberculoid-Type では血清蛋白には著変はないが、ただ、 γ 結合値の上昇をみている。

Lowe¹⁸⁾によれば癩の二型は互に移行することなく、一方では感作並びに免疫を示し、一方ではそれらの完全な欠如を示しており、特に Tuberculoid-Type で免疫が高いのは循環抗体がしばしば欠如するか、低値を示すことから感染の low-level を呈するものであると論じている。

われわれのモルモットにおける所見からみると、本来宿主に対する菌の適合性が欠如するかないし極めて低い場合、本質的には異物としての癩菌および癩結節に対する非特異性反応が強く現われ、それが癩結節移植の可能性を全く排除してしまう。しかしその非特異的な防禦反応が微弱であるかまたは不完全な状態では癩菌とモルモット組織との間に明らかに一定の相関関係が成立する。その場合、組織像が Lepromatous-Type をとらないのは勿論、また、Lurie の意味での Nodularphase にまでも完全に発展しえないのは、癩菌に対する組織反応の解析上極めて興味がある。

一般に幼若動物が成獣に比べて防禦反応において乏しく、殊に炎症における滲出性変化に貧しいことは多くの実験があり、殊にその意味での一般的反応力の微弱状態の一つの極限は無菌飼育動物¹⁶⁾¹⁹⁾²⁰⁾²¹⁾において見出される。

従つてわれわれの実験から見れば、究極的無菌動物において見られる無反応状態下にあつては菌の組織に対する適応力が著しく低い場合でもその所謂、弱毒菌に対し

て一定の固有の組織反応が成り立ちうる可能性がある。

この意味では Feldman⁵⁾ が癩の移植実験に関して幼若な啮歯類における移植成立の可能性を認めている所見を支持することが出来る。

結 論

国立らい療養所において Lepromatous-Leprosy の患者 6 名より人癩結節をなるべく無菌的に剔出し、生理的食塩水を通し、モルモット成獣 32 匹、幼獣 34 匹の大腿内側皮下に消毒の後、皮切、挿入し縫合、これを 24 時間、48 時間、72 時間、6 日、10 日、30 日の短期実験群と 50～80 日の長期実験群とに分けて移植実験を行い、その病理組織学的検索を行った結果、

次の如き所見をえた。

- 1) モルモットにおいて移植された人癩結節は、当初、一種の異物として作用して非特異性炎を惹起し、その後、移植結節周辺に癩菌を認め特殊肉芽を形成するに至る。30 日後はリンパ節にも癩菌を含む細網細胞の増生を認める。
- 2) 短期実験群において幼獣と成獣との間において初期滲出反応の差を認め、前者において著明であつた。
- 3) これと逆に挿入結節は成獣において早期に滲出反応による壊死崩壊の度が強く、膿瘍形成に至る例が多かつた。
- 4) 移植 30 日後の結節周辺に形成された特殊肉芽は、幼獣と成獣とやや差異を認め、前者はその肉芽織の構造がやや myxoma であるに反し、後者は緻密な構造をとつている。
- 5) 実験 6 日目以後、巨細胞の形成を見るが、これは当初は異物型巨細胞が多く、後にはラングハンス型巨細胞を混じ、さらに長期になると巨核の巨細胞を認める。
- 6) 長期実験群では円形細胞浸潤および一部は類上皮細胞形成が見られる。

以上の実験よりモルモットにおいても癩菌を含む特殊肉芽の形成およびリンパ節への撒布等の形成されることが認められた。

稿を終るに当り、御懇篤な御指導を戴いた恩師 宮川正澄教授、飯島 宗一助教授、岸本 英正博士及び国立療養所長島愛生園長 高島 重孝博士並びに国立駿河療養所長 稲葉 俊雄博士また、研究に始終御助力を賜つた名大第一病理学教室医局員各位と国立駿河療養所医官各位に心から深い感謝の意を表すものである。

参 考 文 献

- 1) 赤崎兼義, 綿貫 勤, 木村輝昭; 癩の病型と網内系機能状態との関係 (炎症発生機構の基礎的総合的研究) 33年度文部省総合研究報告集録医学薬学編, 158頁
- 2) S. Adler; Inoculation of human leprosy into syrian hamster. *Lancet*, **2**, 714 (1937)
- 3) C. H. Binford; VIIth International Lep. Cong. (1958)
- 4) W. Büngeler; Die pathologische Anatomie der Lepra. *Virchow Archiv*, **310**, 493 (1943)
- 5) W. H. Feldman; Approaches for experimental transmission of human leprosy. *Lep. Briefs*, **1**, 2 (1956)
- 6) J. H. Hanks; A study of the bacilli in tissue cultures of lepromata in serum Media. *Internat. J. Lep.*, **15**, 21~30 (1947)
- 7) J. H. Hanks; The fate of leprosy bacilli in fibroblast cultivated from macular and tuberculoid lesions. *Internat. J. lep.*, **15**, 31~47 (1947)
- 8) J. H. Hanks; The fate of leprosy bacilli in fibroblast cultivated from Lepromatous lesions. *Internat. J. Lep.*, **15**, 48~64 (1947)
- 9) J. H. Hanks; The question of free bacillary growth in the plasma surrounding lepromatous explants during tissue cultivation. *Internat. J. Lep.*, **15**, 67~69 (1947)
- 10) J. H. Hanks; Immunological and physiological Aspects of immunization in tuberculosis and lerosy. *Ciba F. S. on Exp. Tub. J. & A. Churchill* London (1955)
- 11) J. H. Hanks; Three factors which may influence the experimental transmission of leprosy. *Internat. J. Lep.*, **18**, 33~47 (1950)
- 12) 石原重徳, 萩原鐘一; 癩組織のパラフィン切片標本における菌染色, レブラ, **23**, 143~146 (1954)
- 13) 池谷竜夫; 癩菌の研究, レブラ, **12**, 469~538 (1941)
- 14) C. M. Carpenter; The separation of M. Leprae from tissue by enzyme-digestion. *Am. Rev. Tbc* **74**, 152 (1956)
- 15) 神田幸重他; 幼若マウスの鼠癩の感受性について レブラ, **22**, 135 (1953)

- 16) 木俣 馨; 自然動物に於ける異物(海綿)性炎の研究—無菌動物に於ける異物性炎との比較, 名古屋医学, **76**, 12 (昭33)
- 17) M. B. Lurie; A pathogenetic relationship between tuberculosis and leprosy; The common denomination in the tissue response to Mycobacteria. Ciba F. S. on Exp. Tub. J. & A. Churchill London (1955)
- 18) J. Lowe; The leprosy bacillus and the host reaction to it. Ciba F. S. on Exp. Tub. J. & A. Churchill London (1955)
- 19) 宮川正澄; 炎症反応の基本態度とその基盤, 日本臨床, **15**, (9), 14 (昭32)
- 20) 宮川正澄; 無菌飼育動物の炎症, 日血会誌(第19回学会号) **20**, (3), 88~97 (昭33)
- 21) 宮川正澄; 自然動物に於ける炎症発起の基盤について, 最新医学 **13**, (4), 38 (昭33)
- 22) R. Melsom; Experiment in inoculating guinea pigs with leprosy material. Acta Dermat. Venerol **20**: 451, 462 (1939)
- 23) 真山 旭; 人癩及び実験鼠癩に於ける血清蛋白結合糖質に就いて, レブラ, **26**, 160~165 (1957)
- 24) 中村昌弘; 鼠癩菌の菌体成分に関する研究, 第三報 トリプシン消化感染皮下組織より集菌した菌体の構成成分について, レブラ, **26**, 1~7 (1957)
- 25) 中川 洋, 中村昌弘; 人癩の動物実験に関する研究, レブラ, **23**, 293~296 (1954)
- 26) 太田正雄; 癩の動物実験に就て(抄録) レブラ, 52頁, 10 (1939)
- 27) 緒方知三郎; 癩病理の二, 三の知見, 殊に病型問題について, 医学のあゆみ, **26**, 1 (昭33)
- 28) 緒方知三郎; 第15回日本医学会総会(特別講演) (昭34)
- 29) J. Oliver; Origin of lepra cell. J. Exp. Med. **43**, 233 (1926)
- 30) Pillemer; The properdin system and immunity science, **120**; 279 (1954)
- 31) 清水富士雄; 末梢神経に於ける癩菌の螢光顕微鏡装置(矢崎式)に依る検索と組織学的所見, 日病会誌, **42**(総会号) (昭28)
- 32) 清水富士雄; 螢光顕微鏡装置(矢崎式)に依る内臓癩病巣の癩菌検索とその組織学的所見, 日病会誌 **47**, 145~160 (昭33)
- 33) 菅井竹吉; 癩病に対する動物の感受性研究(第一回報告) 東京医学会報, **16**; 761 (明治35)
- 34) 佐藤三郎; 癩の動物接種試験, 日新医学, **32**, 772 (昭18)
- 35) 谷村忠保, 桜根好之助; 癩結節の移植に関する実験的研究(其一) レブラ, **1**, 13~28 (1930)
- 36) 高山保郎; 癩菌の異種動物接種に関する研究(第一報) ハムスターの鼠癩菌に対する感受性, レブラ **22**, 131~134 (1953)
- 37) 高山保郎; 癩菌の異種動物接種に関する研究(第二報) 人癩菌接種マウスに及ぼす Hyaluronidase の影響, レブラ, **23**, 15~17 (1954)
- 38) 高山保郎; 癩菌の異種動物接種に関する研究(第三報) 猫及びヌートリアの鼠癩菌に対する感受性について, レブラ, **25**, 147~158 (1956)
- 39) 高山保郎; 鼠癩発症に及ぼす X 線照射並びに Cortisone その他の投与の影響について, レブラ, **26**, 8~14 (1957)
- 40) 渡辺義政; 癩動物試験(第2報告) 人癩感染試験(其一) 細菌学雑誌, **460**, 401 (昭9)
- 41) 渡辺義政; 癩動物試験(第11回報告) 人癩感染試験(其三, ラッテ) レブラ, **15**, 1~11 (1944)
- 42) 安田忠次郎; 癩の感染発症機転に関する実験的研究, レブラ, **15**, 169~187 (1944)
- 43) 義江義雄; 癩細胞及び類結核性癩変性の形成に関する研究(第一報) レブラ, **20**, 164~165 (1951)
- 44) 義江義雄; らい研究の進歩, 最新医学, **12**, 17~24 (昭32)
- 45) 湯川 智, 福士勝成; 唾液腺ホルモンのソライ腫形成に対する影響についての病理組織学的研究, 日病会誌, **47**, 420~421 (昭33)
- 46) 第5回国際らい会議録 Havana (1948)
- 47) 第6回国際らい会議録 Madrid (1953)

写真説明

Fig. 1 移植原結節の一例 患者 二〇春〇
短期実験群

Fig. 2 移植後48時間 成獣

Fig. 3 移植後72時間 幼獣

Fig. 4 移植後10日 幼獣

Fig. 5 移植後10日 成獣

Fig. 6 移植後30日 幼獣

Fig. 7 移植後30日 成獣

長期実験群

Fig. 8 移植後55日

Fig. 9 移植後60日

Fig. 10 移植後55日の所属リンパ節

Fig. 1

Fig. 3

Fig. 2

Fig. 4

Fig. 5

Fig. 8

Fig. 6

Fig. 9

Fig. 7

Fig. 10