

遷延感作とアルツス現象

——実験病理学的研究——

千葉大学医学部第2病理学教室（指導 岡林 篤教授）

久 米 通 生

MICHIO KUME

（昭和38年1月7日 受付）

目 次

第1章 緒 言	B. 遷延感作後期のアルツス現象
第2章 実験材料および方法	C. 小括
第3章 実験成績	3. 牛血清アルブミン感作群
1. 馬血清感作群	A. 遷延感作前期のアルツス現象
A. 遷延感作前期のアルツス現象	B. 遷延感作後期のアルツス現象
B. 遷延感作後期のアルツス現象	C. 小括
C. 小括	第4章 総括ならびに考案
2. 卵白感作群	第5章 結 語
A. 遷延感作前期のアルツス現象	文 献

第1章 緒 言

1903年, Arthus^{(1)(a)}はアレルギーの研究において次の事実を報告した。

ウサギの皮下の異なる場所に馬血清をくり返し注射していると、次第に吸収が悪くなり浮腫を起すようになるが、さらに何回も注射を行つていくと局所の出血や壊死を認めるようになる。

この現象は、Nicolle によつてアルツス現象と名付けられた。(Gerlach⁽⁴⁾, 1923による)

アルツス現象の組織学的研究は Arthus・Breton^{(1)(b)} (1903) にはじまり、Röbke およびその門下達 Frölich⁽³⁾, Gerlach⁽⁴⁾, Klinge⁽⁵⁾ (1914~1940) によつて開花した。特に、Gerlach はアルツス現象の組織反応（アルツス反応）を詳細に観察し (1923), その局所が示す初期浸潤、類線維素膨化、肉芽形成、瘢痕化の過程をアレルギー組織表現の基本型として重要視した。

その他、Opie⁽⁶⁾ (1924, 1936), Kalbfleisch⁽⁷⁾ (1937), Pagel⁽⁸⁾ (1939), Goddard⁽⁹⁾ (1947), Hansen⁽¹⁰⁾ (1953) などの数多くの業績がみられ、詳細な点では異なるが、アルツス現象がアレルギー組織表現の基本型であるという見解については一致した。

わが国においても馬杉⁽¹¹⁾ (1939), 北村⁽¹²⁾ (1942),

天野・平田⁽¹³⁾⁽¹⁴⁾ (1947, 1948), 武田⁽¹⁵⁾ (1948), 永井等⁽¹⁶⁾ (1952), 小野江⁽¹⁷⁾ (1953) 等の研究がみられる。

岡林教授⁽¹⁸⁾もアレルギーの研究においてアルツス現象を高く評価し、アルツス反応が示す病巣反応としての性格を深く考慮して観察を行つた結果、従来より重要視されきたつた早期の反応像すなはち初期浸潤、類線維素膨化のみならず肉芽形成期にもアレルギー性炎の特性が充分に展望されることに気が付き、1週間ないし10日で完備されるアルツス反応の肉芽形成を慢性にくり返し惹起させれば、病巣反応としてのアルツス現象をより徹底させることが出来るのではないかと考えるに至つた。この目的で1951年、アルツス反応の同一個所に反復注射した場合の組織変化が報告され、特にこの慢性局所アナフィラキシーは遷延アルツス現象と名付けられた。

さらに、新谷⁽¹⁹⁾ (1954), 池上⁽²⁰⁾ (1960) の詳細な報告によると、この遷延アルツス現象病巣は日時の経過とともに特色ある構造の台頭することが注意された。すなわち、融解壊死化巣、類線維素変性巣、肉芽瘢痕化帯、浮腫硬化帯の皮下組織における病巣の中心から外層への層状構造と血管病変を加えた所謂遷延アルツス現象病変群がそれである。

ここにおいてアルツス現象の本体について論じて

みれば、アルツス現象は局所アナフィラキシー (Arthus⁽¹⁾) といわれ、また、生体内で起つた特異の抗原抗体反応の結果 (川喜田⁽²¹⁾) とも表現されるが、全身感作を背景として局所に惹起された病巣であるということには異論のない所である。換言すれば、アルツス現象、特に遷延アルツス現象は局所免疫反応として独立し得るものとしても、全身的な影響下にあるということとは否定出来ないことである。

それ故、アルツス現象の組織反応の研究においてあらためて注意し直さなければならないことは、単に病変局所の検索だけにとどまることなく、常に全身免疫過程との深い関連づけにおいて検討されなければならないということである。

かかる全身免疫過程の血清学的研究は、既に北条⁽²²⁾ (1960) が報告した。北条は遷延感作ウサギの 300 日の経過を観察して、感作により系統的に発展する全身免疫過程の全経過を急性相、亜急性相、亜慢性相および慢性相の 4 相に分け得ることを認めた。すなわち、遷延感作 40 日までを急性相とし、この時期では血清アルブミンは急速に減少し、各グロブリン分画は増加しはじめる。遷延感作 40 日から 100 日までの亜急性相では γ グロブリンの増加は最高値を示し、アルブミンの著減、血清総蛋白量の増加がみとめられこの時期では抗体価上昇も最高値に達する。さらに、遷延感作 100 日から 150 日の亜慢性相では血清アルブミンの若干の回復がみられるが、150 日以後に、再びアルブミンの減少が増強し、 γ グロブリンの増加ならびにその 2 峰化が認められる。この高グロブリン血症の時期を慢性相とし、抗体価は下降の線をたどるに至る。

さて、このような遷延感作の経過にしたがつて起る血清学的変動がアレルギー組織表現の基本型としてのアルツス反応にどのように反映するであろうか？

著者はこの点に特に留意して、遷延感作の研究の一環としてアルツス現象の実験病理学的研究を行ってきたので、その成績を報告する。

第 2 章 実験材料および方法

実験動物には 18 頭の成熟ウサギを用いた。抗原としては馬血清 (千葉県血清研究所製)、ニワトリ卵白 (市販) と牛血清アルブミン (Armour Laboratories 製) を使用した。

感作方法。感作方法は各抗原により多少異なるので、第 3 章、実験成績の各項のはじめにそれぞれに

ついて記すことにするが、過半数の例では副鼻腔感作法と皮下感作法を併用した。

アルツス現象惹起注射方法。ウサギの耳の背側皮下に抗原の 0.3 cc を注射してアルツス現象を惹起せしめた。

遷延アルツス現象の場合には、同様な方法で週 2 回の頻度 (3 日と 4 日の間隔) で同一個所にくり返し注射した。

実験方法。感作の経過によつて、100 感作日を中心としてウサギを前期と後期に分けた。すなわち、100 感作日までを遷延感作前期とし、それ以後を遷延感作後期とした。そして、各々のウサギについて、まず耳背側皮下の第 1 の場所にアルツス現象を惹起せしめ、前記の如く週 2 回の頻度で同一個所にくり返し注射を行つてゆくとともに、1 週間後に、新たに第 2 の場所にも惹起注射を行つて遷延アルツス現象を惹起せしめた。さらに、第 1 の場所の惹起注射開始日より 2 週間後にも第 3 の場所に遷延アルツス現象の惹起注射を行つた。このようにして、1 頭のウサギの両側耳の 1 個所から 4 個所までに、それぞれ 1 週間づつ経過を異にした遷延アルツス現象を惹起せしめ、最後に、もう 1 個所に古典的な 1 回注射アルツス現象の惹起注射を行い、その 24 時間後にウサギを屠殺した。

アルツス現象病変局所は光をあてて反応の強さ、病巣形成の有無などの肉眼的観察を行い、さらに屠殺後、割面において壊死化巣の大きさ、肉芽増生の状態などに注意した。

なお、1 回注射 24 時間後のアルツス現象は緒方⁽²³⁾ の判定法にしたがつた。

組織の固定には 10% ホルマリンを用い、パラフィン包埋ののち薄切した。この際、病変の全貌が示されるように留意した。

染色はヘマトキシリン・エオジン染色はじめ van Gieson 染色、Mallory 染色、燐タングステン酸ヘマトキシリン染色、PAS 染色、Ritter・Oleson 染色、線維素染色、トルイジン青染色、鍍銀染色 (岡変法、Gomori 法)、弾力線維染色法を行つた。

実験期間は 455 日におよんだ。

第 3 章 実験成績

実験は馬血清感作群、卵白感作群および牛血清アルブミン感作群の三群より成る。その各群において、感作の経過によつてウサギを遷延感作前期

(100感作日まで)と後期(100感作日以後)に分け、各ウサギの耳背側皮下にアルツス現象を惹起せしめて肉眼および顕微鏡的検索を行った。

以下に、各感作群について個々のウサギのアルツス現象の肉眼変化および組織所見を記載し、併せて、その概観をまとめてみる。

1. 馬血清感作群

千葉県血清研究所製健康馬血清を使用し、ウサギを副鼻腔と皮下より感作した。すなわち、馬血清を pro. kg 1 cc の割りで皮下に注射するとともに、両

側副鼻腔にも各 1 cc ずつ馬血清を注入した。この方法で週 2 回の頻度で感作をつづけ、30 感作日を過ぎるところから皮下感作は中止して、副鼻腔感作のみとした。

そして、遷延感作前期 4 頭、後期 2 頭、計 6 頭のウサギのそれぞれについて、耳背側皮下の 5 個所に、1 週間ずつ経過をずらしてアルツス現象を惹起せしめた。

各ウサギおよびアルツス現象の要点を表 1 に示す。

A. 遷延感作前期のアルツス現象

表 1. 馬血清によるアルツス現象

例	ウサギ番号 および 感作期間	惹起注射期間	標本番号	病巣の 大きさ mm	組織学的特長
例 1	S 290 28 日	24 時間 (27 日 → 28 日)	290—5	—	瀰漫性炎性細胞浸潤
		1 週間 (21 日 → 28 日)	290—4	14×9	肉芽増生性
		2 週間 (14 日 → 28 日)	290—3	9×9	肉芽増生
		3 週間 (7 日 → 28 日)	290—2	8×6	肉芽増生
		4 週間 (0 日 → 28 日)	290—1	8×5	肉芽増生
例 2	S 292 28 日	24 時間 (27 日 → 28 日)	292—5	—	瀰漫性炎性細胞浸潤
		1 週間 (21 日 → 28 日)	292—4	12×12	肉芽増生性
		2 週間 (14 日 → 28 日)	292—3	12×10	肉芽増生
		3 週間 (7 日 → 28 日)	292—2	12×6	肉芽増生
		4 週間 (0 日 → 28 日)	292—1	9×6	肉芽増生
例 3	S 270 60 日	24 時間 (59 日 → 60 日)	270—5	—	瀰漫性炎性細胞浸潤
		1 週間 (53 日 → 60 日)	270—4	11×9	旺盛な肉芽増生
		2 週間 (46 日 → 60 日)	270—3	7×5	旺盛な肉芽増生
		3 週間 (39 日 → 60 日)	270—2	7×6	旺盛な肉芽増生
		4 週間 (32 日 → 60 日)	270—1	7×4	旺盛な肉芽増生 瘢痕化性
例 4	S 271 60 日	24 時間 (59 日 → 60 日)	271—5	—	瀰漫性炎性細胞浸潤
		1 週間 (53 日 → 60 日)	271—4	10×9	旺盛な肉芽増生
		2 週間 (46 日 → 60 日)	271—3	13×10	旺盛な肉芽増生
		3 週間 (39 日 → 60 日)	271—2	8×6	旺盛な肉芽増生 類線維素変性
		4 週間 (32 日 → 60 日)	271—1	7×4	旺盛な肉芽増生 瘢痕化性
例 5	S 164 198 日	24 時間 (197 日 → 198 日)	164—5	—	瀰漫性浮腫膨化性
		1 週間 (190 日 → 198 日)	164—4	9×6	浮腫膨化性
		2 週間 (183 日 → 198 日)	164—3	5×4	弱い肉芽増生 浮腫硬化性
		3 週間 (176 日 → 198 日)	164—2	8×6	弱い肉芽増生 浮腫硬化性
		4 週間 (169 日 → 198 日)	164—1	6×5	硬化性
例 6	S 156 206 日	24 時間 (205 日 → 206 日)	156—5	—	瀰漫性浮腫膨化性
		1 週間 (198 日 → 206 日)	156—4	12×9	弱い肉芽増生 浮腫硬化性
		2 週間 (191 日 → 206 日)	156—3	5×5	弱い肉芽増生 浮腫硬化性
		3 週間 (184 日 → 206 日)	156—2	10×8	弱い肉芽増生 浮腫硬化性
		4 週間 (177 日 → 206 日)	156—1	6×6	硬化性

例 1. ウサギ S 290—実験期間 28 日

感作開始と同時に惹起注射を開始して、28 感作日までに 5 個所に 1 回注射アルツス現象ないし遷延アルツス現象を惹起せしめた。

屠殺時の沈降抗体価は 64 倍を示した。

標本 290—5. 24 時間のアルツス現象

27 感作日惹起注射 第 4 度 [3. 2. 1. 1.]

病変中心部は暗紫色を呈し、浮腫、熱感が著明であつた。

顕微鏡的所見：白血球を主とする強い瀰漫性細胞浸潤を認め、結合組織は浮腫膨化性を示す。血管壁の類線維素壊死、線維素による管腔閉鎖、血漿の停滞などの血管変化が認められる。

標本 290—4. 1 週間の遷延アルツス現象

21 感作日惹起注射開始 反復注射 2 回

病巣の大きさ (14×9 mm) 耳の厚さ (5:1.5 mm)

2 回の注射で病巣の形成を認めた (図 1)。

顕微鏡的所見：病巣の中心部は壊死化巣を形成し、その周囲には炎症細胞浸潤と幼若な血管結合組織の増生が認められる。周辺部には浮腫が中等度にみられる。病巣中には線維素による管腔閉鎖、血漿の停滞などの脈管系の変化も認められる。

標本 290—3. 2 週間の遷延アルツス現象

14 感作日惹起注射開始 反復注射 4 回

病巣の大きさ (9×9 mm) 耳の厚さ (3:1 mm)

2 回目の注射で、病巣形成が明らかとなり、3 回目の注射で潰瘍を形成した。

顕微鏡的所見：潰瘍縁より表皮の再生がみられる。潰瘍底には壊死化物質が附着し、類線維素変性層につづいて肉芽の増生が認められる。円形細胞浸潤が瀰漫性に中等度にみられ。周辺部の浮腫は軽度である。

標本 290—2. 3 週間の遷延アルツス現象

7 感作日惹起注射開始 反復注射 6 回

病巣の大きさ (8×6 mm) 耳の厚さ (4:1.5 mm)

4 回の反復注射で病巣は完成し、6 回目の注射のち、小さな潰瘍を形成した。

顕微鏡的所見：病巣中心部の壊死化巣をとりかこむように炎症細胞浸潤と血管結合組織の増生が認められる (図 2)。浮腫は比較的軽度で、閉鎖性動脈内膜炎、器質化された血栓などの血管病変が散見される。

標本 290—1. 4 週間の遷延アルツス現象

感作と同時に惹起注射開始 反復注射 8 回

病巣の大きさ (8×5 mm) 耳の厚さ (3:1 mm)

4 回の反復注射で病巣の形成がみられ、5 回目の注射で病巣は安定した。

顕微鏡的所見：壊死化巣をとりかこんで比較的強い円形細胞浸潤をとまなう肉芽の増生を認める。周辺部の浮腫は軽度で、病巣中には血栓静脈炎、器質化された血栓、血漿の停滞などの血管病変を認める。

例 2. ウサギ S 292—実験期間 28 日

S 290 と同じ時期に、同じ方法で 5 個所にアルツス現象の惹起注射を行つた。

屠殺時の沈降抗体価は 64 倍を示した。

標本 292—5. 24 時間のアルツス現象

27 感作日惹起注射 第 4 度 [2'. 2'. 1. 1.]

病変中心部は暗紫色を呈し、その周囲に発赤、浮腫、熱感を中等度以上に認めた。

顕微鏡的所見：瀰漫性炎症細胞浸潤は病変中心部では核崩壊壊死像を示している。皮下結合組織は浮腫膨化性で、脈管系の変化では血管壁の類線維素壊死、管腔内の白血球充満、リンパ管の拡張などが認められる。

標本 292—4. 1 週間の遷延アルツス現象

21 感作日惹起注射開始 反復注射 2 回

病巣の大きさ (12×12 mm) 耳の厚さ (3.5:1.5 mm)

2 回の反復注射で病巣の形成が認められた。

顕微鏡的所見：壊死化巣は峡谷状に末梢の方へ伸び、それをとりまいてリンパ球、形質細胞、組織球、白血球などより成る炎症細胞浸潤と幼若な血管結合組織の増生が認められる。病巣中には線状の出血、血栓形成、血漿の停滞などの血管変化がみられ、周辺部の浮腫のひろがりはかなりひろい。

標本 292—3. 2 週間の遷延アルツス現象

14 感作日惹起注射開始 反復注射 4 回

病巣の大きさ (12×10 mm) 耳の厚さ (3:1 mm)

2 回目の注射ののちに病巣の形成が認められた。

4 回目の注射では潰瘍を形成した。

顕微鏡的所見：潰瘍底の壊死化物質の下層に炎症性肉芽の増生を認めるが、一部では壊死が軟骨板に達し、軟骨組織の変性像がみられる。周辺部の浮腫は比較的軽度である。

標本 292—2. 3 週間の遷延アルツス現象

7 感作日惹起注射開始 反復注射 6 回

病巣の大きさ (12×6 mm) 耳の厚さ (6:2 mm)

4 回目の注射で病巣の形成が明瞭となつた。

顕微鏡的所見：病巣中心部の壊死化巣をとりか

こんで炎性肉芽の増生が認められる。病変中の炎性細胞は比較的瀰漫性浸潤を示し、周辺部の浮腫は軽度である。

標本 292—1. 4週間の遷延アルツス現象

感作と同時に惹起注射開始 反復注射 8回

病巣の大きさ(9×6 mm) 耳の厚さ(3.5:1.5 mm)

5回の反復注射で病巣の形成が明らかとなつたが、7回目の注射の際に潰瘍の形成がみられ、注入する抗原の大部分が潰瘍面より洩れるようになった。

顕微鏡的所見：壊死化巣をとりまくように増生した炎性肉芽の表面に表皮の再生がみられる。周辺部の浮腫は軽度である。脈管系の変化として動脈内皮細胞の増生、血漿の停滞、リンパ管の拡張などが認められる。

例 3. ウサギ S 270—実験期間 60 日

32 感作日に惹起注射を開始して、5 個所にアルツス現象を惹起せしめて 60 感作日にウサギを屠殺した。

屠殺時の沈降抗体価は 128 倍を示した。

標本 270—5. 24 時間のアルツス現象

59 感作日惹起注射 第 4 度 [2'. 3. 3. 1.]

病変中心部は暗紫色を呈し、強い出血、発赤、浮腫、熱感が認められた。

顕微鏡的所見：強い瀰漫性炎性細胞浸潤とその浸潤細胞の核崩壊死像が認められ、結合組織は浮腫膨化性である。肉眼所見通り強い出血が認められる。

標本 270—4. 1 週間の遷延アルツス現象

53 感作日惹起注射開始 反復注射 2 回

病巣の大きさ(11×9 mm) 耳の厚さ(3.5:2 mm)

2 回の反復注射で病巣を形成した。

顕微鏡的所見：壊死化巣をとりかこんで血管結合組織の旺盛な増生が認められる(図 3)。浸潤細胞中には形質細胞の増生も強い。周辺の浮腫は比較的広範囲にみられる。

標本 270—3. 2 週間の遷延アルツス現象

46 感作日惹起注射開始 反復注射 4 回

病巣の大きさ(7×5 mm) 耳の厚さ(3:1 mm)

2 回の反復注射で病巣の形成が明瞭となり、漸次注射の際の抵抗が強くなつた。

顕微鏡的所見：壊死化巣をとりかこんで旺盛な炎性肉芽の増生が認められる。病巣中に線状の出血がみられ、浮腫は軽度である。

標本 270—2. 3 週間の遷延アルツス現象

39 感作日惹起注射開始 反復注射 6 回

病巣の大きさ(7×6 mm) 耳の厚さ(3:1.5 mm)

2 回の反復注射で病巣の形成が明瞭となり、3 回目の注射より抵抗が次第に強くなり、抗原全量の注入が困難になつた。

顕微鏡的所見：壊死が軟骨板にまで波及し、軟骨組織の変性壊死像が認められる。炎性肉芽の増生は旺盛で、その結合組織は線維化の傾向を示す(図 5)。浮腫は極めて軽度である。

標本 270—1. 4 週間の遷延アルツス現象

32 感作日惹起注射開始 反復注射 8 回

病巣の大きさ(7×4 mm) 耳の厚さ(3:1.5 mm)

2 回目の惹起注射で病巣の形成は明瞭となり、その後次第に抵抗が強くなつた。4 週間後、病巣は瘢痕化性を示した(図 7)。

顕微鏡的所見：小さな潰瘍を形成し、増生結合組織は線維化性を示す。浮腫は殆んど認められない。

例 4. ウサギ S 271—実験期間 60 日

前記の S 270 ウサギと同じく、32 感作日に惹起注射を開始して、5 個所にアルツス現象を惹起せしめた。

屠殺時の沈降抗体価は 256 倍を示した。

標本 271—5. 24 時間のアルツス現象

59 感作日惹起注射 第 4 度 [3. 3. 2. 2.]

病変中心部は暗紫色を呈し、発赤、浮腫、熱感が強度に認められた。

顕微鏡的所見：強い瀰漫性炎細胞浸潤は病変中心部においては浸潤細胞の核崩壊死を示し、結合組織は浮腫膨化性である。血管病変としては線状の出血、血管壁の壊死などがみられる。

標本 271—4. 1 週間の遷延アルツス現象

53 感作日惹起注射開始 反復注射 2 回

病巣の大きさ(10×9 mm) 耳の厚さ(3.5:2 mm)

2 回の反復注射で病巣の形成が明瞭となつた。

顕微鏡的所見：壊死化巣をとりまいて白血球、リンパ球、形質細胞や組織球などの炎性細胞浸潤と幼若な血管結合組織の旺盛な増生が認められる。周辺部の浮腫は中等度で、病巣中には血漿の停滞、線維素による管腔閉鎖、血栓性静脈炎などの血管病変がみられる。

標本 271—3. 2 週間の遷延アルツス現象

46 感作日惹起注射開始 反復注射 4 回

病巣の大きさ(13×10 mm) 耳の厚さ(3.5:1.5 mm)

2 回目の惹起注射で病巣の形成が明らかになつたが、3 回目の注射で潰瘍を形成した。

顕微鏡的所見：潰瘍縁より表皮の再生が認められる。壊死化巣は軟骨板にまで達し、軟骨組織は壊死化を示す。この壊死化巣をとりかこむように旺盛な炎症肉芽が増生し、壊死化巣との境界部では類線維素変性層の台頭がみられる。脈管系は全般的に拡張的で、その中には血漿の停滞が著明である。周辺部の浮腫は軽度である。

標本 271—2. 3 週間の遷延アルツス現象

39 感作日惹起注射開始 反復注射 6 回

病巣の大きさ (8×6 mm) 耳の厚さ (3.5:2 mm)

2 回の反復注射で病巣の形成が明らかとなり、それ以後の注射では抵抗が強くなった。

顕微鏡的所見：壊死化巣のまわりに増生した結合織中に著明な類線維素変性巣が認められる。周辺部の浮腫は軽度である。

標本 271—1. 4 週間の遷延アルツス現象

32 感作日惹起注射開始 反復注射 8 回

病巣の大きさ (7×4 mm) 耳の厚さ (4:2 mm)

2 回の反復注射で病巣の形成が明らかとなり、それ以後の注射では次第に抵抗が強くなった。4 週間後には病巣は瘢痕化性を示した。

顕微鏡的所見：壊死化巣をとりまいて増生した炎症肉芽は瘢痕化性を示し、その表面には表皮の再生が認められる。浮腫は殆んど認められない。

B. 遷延感作後期のアルツス現象

例 5. ウサギ S 164—実験期間 198 日

169 感作日に、第 1 の場所に惹起注射を開始して、屠殺した 198 感作日までに 5 個所にアルツス現象を惹起せしめた。

屠殺時の沈降抗体価は 8 倍を示した。

標本 164—5. 24 時間のアルツス現象

197 感作日惹起注射 第 2 度 [1'. 1'. 0. 0.]

比較的軽度の発赤と浮腫を認めた。

顕微鏡的所見：皮下結合織の浮腫膨化が強度で、炎症細胞浸潤は比較的軽度である。脈管系の病変としては動脈の類線維素変性、血漿の停滞、線維素による管腔の閉鎖などが認められる。

標本 164—4. 1 週間の遷延アルツス現象

190 感作日惹起注射開始 反復注射 2 回

病巣の大きさ (9×6 mm) 耳の厚さ (3.5:1.5 mm)

2 回の反復注射で病巣の形成がうかがわれた。

顕微鏡的所見：病巣の中心には出血をともなう膨化壊死化巣が認められ、周囲の結合織は浮腫膨化性で、肉芽のいちじるしく弱い増生がみられる。炎

性細胞浸潤も軽度で、小円細胞を主とし、血管周囲に局限する傾向を示す。

標本 164—3. 2 週間の遷延アルツス現象

183 感作日惹起注射開始 反復注射 4 回

病巣の大きさ (5×4 mm) 耳の厚さ (2:1 mm)

3 回の反復注射で病巣は安定した。

顕微鏡的所見：弱い炎症肉芽の増生を認め、結合織は浮腫硬化性を示している。

標本 164—2. 3 週間の遷延アルツス現象

176 感作日惹起注射開始 反復注射 6 回

病巣の大きさ (8×6 mm) 耳の厚さ (2.5:1.5 mm)

3 回の反復注射で病巣は安定したが、4 回目の注射で潰瘍を形成した。

顕微鏡的所見：壊死化巣のまわりに弱い炎症肉芽の増生を認める。病巣周囲の結合織は浮腫硬化性で、血管内には血漿の停滞がいちじるしい。

標本 164—1. 4 週間の遷延アルツス現象

169 感作日惹起注射開始 反復注射 8 回

病巣の大きさ (6×5 mm) 耳の厚さ (3:1 mm)

3 回の反復注射で病巣は安定したが、5 回目の注射ののち、潰瘍を形成した。

顕微鏡的所見：壊死化巣は表皮の再生により被包され、その下層には弱い炎症肉芽の増生が認められる。病巣周囲の結合織は硬化性を示している。

例 6. ウサギ S 156—実験期間 206 日

177 感作日に惹起注射を開始して、5 個所にアルツス現象を惹起せしめ、206 感作日に屠殺した。屠殺時の沈降抗体価は 16 倍を示した。

標本 156—5. 24 時間のアルツス現象

205 感作日惹起注射 第 3 度 [2. 2. 1. 1.]

軽度の出血を認めたが、発赤、浮腫は中等度であった。

顕微鏡的所見：結合織の浮腫膨化が強く、炎症細胞浸潤は比較的軽度である。その病変中には局所的な出血、血栓静脈炎、白血球の管腔内充満などの血管変化がみられる。

標本 156—4. 1 週間の遷延アルツス現象

198 感作日惹起注射開始 反復注射 2 回

病巣の大きさ (12×9 mm) 耳の厚さ (5:2 mm)

2 回の反復注射で病巣の形成がみられた。

顕微鏡的所見：壊死化巣のまわりに極めて弱い血管結合織の増生が認められる。病巣周囲の結合織には浮腫がいちじるしく、その一部では硬化性（個々の膠原線維の間におけるのみならず、膠原線維の膨化疎開によつて出現する細線維のそれらの間にお

ける基質構成物質の増加)を示す(図4)。細胞浸潤は比較的軽度でリンパ球、形質細胞が主体をなしている。

標本 156—3. 2週間の遷延アルツス現象

191 感作日惹起注射開始 反復注射4回

病巣の大きさ(5×5 mm) 耳の厚さ(1.5:1 mm)

3回の反復注射で病巣は安定した。

顕微鏡的所見: 比較的表在性の壊死化巣は表皮の増生によつて、外部へおし出されている。その下層には弱い炎症肉芽の増生が認められる。病巣周囲の経合組織は浮腫硬化性を示す。

標本 156—2. 3週間の遷延アルツス現象

184 感作日惹起注射開始 反復注射6回

病巣の大きさ(10×8 mm) 耳の厚さ(5:2 mm)

3回の反復注射で病巣は安定し、それ以後も注射の際の抵抗は殆んど増強しなかつた(図8)。

顕微鏡的所見: 壊死化巣をとりまいて弱い炎症肉芽の増生がみられるが、その増生結合組織も含めて、周巢性の結合組織は硬化の傾向が強い(図6)。

標本 156—1. 4週間の遷延アルツス現象

177 感作日惹起注射開始 反復注射8回

病巣の大きさ(6×6 mm) 耳の厚さ(3:1 mm)

3回の反復注射で病巣は安定したが、5回の注射で潰瘍形成が認められた。

顕微鏡的所見: 潰瘍面に沿つて再生した表皮で壊死化巣は被包されている。その下層に弱い炎症肉芽の増生がみられ、周巢性の結合組織は硬化性を示す。

C. 小 括

この実験では、馬血清でウサギの副鼻腔と背側皮下より感作を行い、100感作日までを遷延感作前期、それ以後を後期として、両時期のウサギについて1回注射アルツス現象ないし反復惹起注射アルツス現象を惹起せしめ、経過を追つて肉眼的ないし顕微鏡的観察を行つた。

以下に、遷延感作の前期および後期に惹起注射を行つたアルツス反応の病像を比較検討し、両者における組織反応の特長をまとめてみる。

24時間のアルツス現象病変部にみられる細胞浸潤は大多数が白血球(偽エオジン好性白血球を含む)より成り、その炎症細胞浸潤の強さは59感作日に惹起注射を行つたアルツス反応(標本270—5, 271—5)において最も強くなる。これらのウサギでは沈降抗体価も最高値を示している。これに対して、197感作日または205感作日に惹起注射を行つ

たアルツス現象(標本164—5, 156—5)では炎症細胞反応は軽度となる。これらの24時間像における炎症細胞浸潤は瀰漫性のひろがりを示しているが、反復注射による1週間、2週間のアルツス反応では次第に血管周囲に局限する傾向を示すようになる。また、細胞の種類も白血球が減少して、リンパ球や形質細胞が目立つようになる。但し、30感作日以前のアルツス反応(ウサギS 290, S 292)ではこの傾向が少く、遷延する瀰漫性の炎症細胞浸潤を示している。

遷延アルツス現象における肉眼的病巣の形成は遷延感作前期では2回の反復惹起注射で完成される(図1参照)。しかし、感作と同時に惹起注射を開始した例(標本290—1, 292—1)または7感作日に惹起注射を開始した例(標本290—2, 292—2)では4回ないし5回の反復注射を必要とする。一方、遷延感作後期のアルツス現象では2回の反復注射で病巣の形成は認められるが、さらに3回目の惹起注射によつて病巣は安定するようになる。

これらの遷延アルツス現象病巣の中心部には皮下結合組織の膨化変性と浸潤細胞の核崩壊より成る壊死化巣の発生が認められる(図1, 2参照)。この壊死化巣の大きさは遷延馬血清感作の前期と後期のアルツス反応で著明な差は認められないが、後期のものが幾分大きくなる傾向を示している。この壊死化巣はしばしば病巣局所の皮膚にまで波及し、そのために潰瘍の形成を認めるようになる。潰瘍の経過がながくなると、潰瘍縁より表皮の再生がみられ、いちじるしい例では潰瘍面は再生表皮によつて完全に被われるに至る。

次に、壊死化巣の周囲に増生する炎症肉芽について検討を行つてみると、遷延感作の前期と後期とで肉芽の増生の様相がいちじるしく異つていことがわかる。すなわち、遷延感作前期では1週間のアルツス現象病巣中に幼若な血管結合組織の強い増生が認められる。就中、53感作日に惹起注射を開始したアルツス反応(標本270—4, 271—4)においては、この炎症肉芽は旺盛な増生を示している(図3参照)。そして、病巣が3週間、4週間と遷延されるにしたがつて、増生結合組織は線維化性となり、瘢痕化性病巣を示すようになる(図5, 7参照)。また、30感作日以前に惹起注射を行つたアルツス反応(ウサギS 290, S 292)でも肉芽の増生が認められるが(図2参照)、遷延感作前期のうち30感作日以後に惹起せしめたアルツス反応ほど旺盛ではなく、4週間の

病巣においても瘢痕化の傾向が少い。

これに対して、遷延感作後期においては壊死化巣のまわりにわずかに血管結合組織の台頭を認めるのみで、肉芽の増生は病巣の経過の長短を問わずいちじるしく弱くなる（図 4, 6 参照）。この遷延感作の前期と後期におけるアルツス反応の肉芽の増生の強弱は図 3 と図 4, および図 5 と図 6 とを比較すれば、その相違は明らかである。

さらに、遷延アルツス反応の病巣周囲の結合織にみられる浮腫硬化帯について観察を行つてみる。遷延感作前期のアルツス現象では、1 週間の病巣周囲にみられる著明な浮腫は 2 週間、3 週間と病巣が遷延されるにしたがつて、急速に消退し、結合織には硬化の傾向が殆んど認められない。これに対して、遷延感作後期においてはアルツス現象病巣周囲の浮腫は遷延し、結合織には硬化の現象（個々の膠原線維の間におけるのみならず、膠原線維の膨化疎開によつて出現する細線維のそれらの間における基質構成物質の増加）が認められるようになる。この結合織の硬化の現象は 1 週間のアルツス反応においても認められるが（図 4 参照）、2 週間、3 週間の反応では浮腫の遷延とともに硬化が増強する（図 6 参照）。また、4 週間の反応ではさらに硬化が強まり、病巣周囲の結合織は著明な変質性転化を示すようになる。

これらの所見より、遷延感作前期と後期のアルツス反応をまとめてみると、遷延感作前期では抗体価の上昇にともなつて、強い炎症細胞浸潤を示し、反復惹起注アルツス反応における病巣の形成は、感作と同時に惹起注射を行つた病巣を除いては、2 回の反復注射で完成する。この病巣の中心部には壊死化巣の発生が認められ、壊死化巣をとりまいて強い炎症性肉芽の増生が認められる。しかし、病巣周囲にみられる浮腫は、経過がながくなるにしたがつて、急速に消退する。すなわち、遷延馬血清感作前期のアルツス反応は強い炎症性肉芽の増生が特徴的であるということが出来る。

これに対して、遷延感作後期のアルツス現象における 24 時間像では、炎症細胞反応が弱くなる一方、結合織の浮腫膨化が目立つてくる。遷延アルツス現象における病巣の形成は 2 回の反復注射でも認められるが、おおむね 3 回の注射によつて安定する。壊死化巣は前期のそれに比べると幾分大きくなる傾向を示すが、明らかな差は認められない。また、壊死化巣のまわりの炎症性肉芽の増生は非常に弱くなる。病巣周囲にみられる浮腫は遷延する傾向を示し、経

過がながくなるにしたがつて、結合織に硬化が著明に認められるようになる。すなわち、後期においては炎症性肉芽の増生は弱く、病巣周囲の結合織にみられる変質性転化の台頭が特徴的といえる。

2. 卵白感作群

市販のニワトリ卵より無菌的に卵白を分離して、抗原として使用した。

この群の実験には 8 頭のウサギを用いた。遷延感作前期 4 頭、後期 4 頭である。

感作方法は遷延感作前期の 4 頭および後期の 2 頭では、馬血清感作群と同じく、副鼻腔感作法と皮下感作法を併用した。しかし、後期の残りの 2 頭では超音波処理卵白懸濁液（江頭法⁽²⁴⁾）を週 1 回の頻度で背部皮下に 4 cc 注射して感作を行つた。

各ウサギの両側耳背側皮下の 5 個所に、卵白原液 0.3 cc の 1 回注射ないし反復注射を行い、8 頭のウサギの合計 40 個所にアルツス現象を惹起せしめた。

この群に属する個々のアルツス反応について肉眼のおよび組織学的所見を記載し、その要点を表 2 に示す。

A. 遷延感作前期のアルツス現象

例 7. ウサギ S 291—実験期間 28 日

感作開始と同時に、卵白原液 0.3 cc を耳背側皮下に注射して、28 感作日までに 5 個所に 1 回注射アルツス現象ないし反復惹起注射アルツス現象を惹起せしめた。

28 感作日の沈降抗体価は 64 倍を示した。

標本 291—5. 24 時間のアルツス現象

27 感作日惹起注射 第 4 度 [2'. 2'. 2'. 1.]

病変中心部は暗紫色を呈し、出血とともに発赤、浮腫、熱感が中等度以上に認められた。

顕微鏡的所見： 強い瀰漫性炎症細胞浸潤が認められ、結合織は浮腫膨化性を示す。

標本 291—4. 1 週間の遷延アルツス現象

21 感作日惹起注射開始 反復注射 2 回

病巣の大きさ (7×7 mm) 耳の厚さ (3:1.5 mm)

2 回の注射で病巣の形成が認められた（図 9）。

顕微鏡的所見： 壊死化巣をとりまいて炎症細胞浸潤が強く、その中に幼若な血管結合組織の増生が認められる。周辺部には浮腫が強い。

標本 291—3. 2 週間の遷延アルツス現象

14 感作日惹起注射開始 反復注射 4 回

病巣の大きさ (15×15 mm) 耳の厚さ (3:1 mm)

2 回の反復注射で病巣を形成し、4 回の反復注射

表2. 卵白原液によるアルツス現象

例	ウサギ番号 および 作感期間	惹起注射期間	標本番号	病巣の 大きさ mm	組織学的特長
例 7	S 291 28 日	24 時間 (27 日 → 28 日)	291—5	—	瀰漫性炎性細胞浸潤
		1 週間 (21 日 → 28 日)	291—4	7×7	肉芽増生性
		2 週間 (14 日 → 28 日)	291—3	15×15	肉芽増生
		3 週間 (7 日 → 28 日)	291—2	20×12	肉芽増生
		4 週間 (0 日 → 28 日)	291—1	10×10	肉芽増生 瘢痕化性
例 8	S 300 28 日	24 時間 (27 日 → 28 日)	300—5	—	瀰漫性炎性細胞浸潤
		1 週間 (21 日 → 28 日)	300—4	10×10	肉芽増生性
		2 週間 (14 日 → 28 日)	300—3	23×12	肉芽増生
		3 週間 (7 日 → 28 日)	300—2	15×8	肉芽増生 瘢痕化性
		4 週間 (0 日 → 28 日)	300—1	25×20	肉芽増生 瘢痕化性
例 9	S 285 63 日	24 時間 (62 日 → 63 日)	285—5	—	瀰漫性炎性細胞浸潤
		1 週間 (56 日 → 63 日)	285—4	11×10	旺盛な肉芽増生
		2 週間 (49 日 → 63 日)	285—3	8×7	旺盛な肉芽増生
		3 週間 (42 日 → 63 日)	285—2	9×9	旺盛な肉芽増生
		4 週間 (35 日 → 63 日)	285—1	10×6	旺盛な肉芽増生 瘢痕化性
例 10	S 287 63 日	24 時間 (62 日 → 63 日)	287—5	—	瀰漫性炎性細胞浸潤
		1 週間 (56 日 → 63 日)	287—4	11×7	旺盛な肉芽増生
		2 週間 (49 日 → 63 日)	287—3	11×11	旺盛な肉芽増生
		3 週間 (42 日 → 63 日)	287—2	13×10	旺盛な肉芽増生
		4 週間 (35 日 → 63 日)	287—1	10×9	旺盛な肉芽増生 瘢痕化性
例 11	S 245 179 日	24 時間 (178 日 → 179 日)	245—5	—	瀰漫性炎性細胞浸潤 浮腫膨化性
		1 週間 (172 日 → 179 日)	245—4	35×30	肉芽増生性 浮腫硬化の傾向
		2 週間 (165 日 → 179 日)	245—3	30×15	肉芽増生 浮腫硬化の傾向
		3 週間 (158 日 → 179 日)	245—2	27×25	肉芽増生 浮腫硬化性
		4 週間 (151 日 → 179 日)	245—1	14×12	肉芽増生 硬化性
例 12	S 235 182 日	24 時間 (181 日 → 182 日)	235—5	—	瀰漫性浮腫膨化性
		1 週間 (175 日 → 182 日)	235—4	18×14	肉芽増生性 浮腫硬化の傾向
		2 週間 (168 日 → 182 日)	235—3	40×25	肉芽増生 浮腫硬化の傾向
		3 週間 (161 日 → 182 日)	235—2	24×18	肉芽増生 浮腫硬化性
		4 週間 (154 日 → 182 日)	235—1	17×15	肉芽増生 浮腫硬化性
例 13	S 573 247 日	24 時間 (246 日 → 247 日)	573—5	—	瀰漫性浮腫膨化性
		1 週間 (240 日 → 247 日)	573—4	18×12	肉芽増生性 浮腫性
		2 週間 (233 日 → 247 日)	573—3	17×14	肉芽増生 浮腫硬化の傾向
		3 週間 (226 日 → 247 日)	573—2	12×9	肉芽増生 浮腫硬化の傾向
		4 週間 (219 日 → 247 日)	573—1	10×7	肉芽増生 硬化の傾向
例 14	S 516 261 日	24 時間 (260 日 → 261 日)	516—5	—	瀰漫性浮腫膨化性
		1 週間 (254 日 → 261 日)	516—4	18×12	肉芽増生性 浮腫性
		2 週間 (247 日 → 261 日)	516—3	16×10	肉芽増生 浮腫硬化の傾向
		3 週間 (240 日 → 261 日)	516—2	15×9	肉芽増生 浮腫硬化の傾向
		4 週間 (233 日 → 261 日)	516—1	8×7	肉芽増生 硬化性

で潰瘍形成が認められた。

顕微鏡的所見：潰瘍が軟骨板を越えて腹側皮下にまで達している。潰瘍底の壊死化物質の下層には炎症肉芽の増生が強く、腹側真皮にまで病変が波及している。浮腫もかなりひろく認められる。

標本 291—2. 3 週間の遷延アルツス現象

7 感作日惹起注射開始 反復注射 6 回

病巣の大きさ (20×12 mm) 耳の厚さ (5.5:2 mm)

3 回の反復注射で病巣は安定し、5 回目の注射ののち、潰瘍を形成した。

顕微鏡的所見：潰瘍の形成がみられるが、一方壊死化巣は深く峡谷状に末梢へのびている。増生した炎症肉芽は壊死化巣との境界部では類線維素変性を示している。浸潤細胞にはリンパ球、形質細胞、白血球、組織球などが認められる。また、病巣中の血管の変化が強く、細動脈の類線維素壊死、血栓性脈炎、線維素による管腔閉鎖、血漿の停滞などが認められる。

標本 291—1. 4 週間の遷延アルツス現象

感作と同時に惹起注射開始 反復注射 8 回

病巣の大きさ (10×10 mm) 耳の厚さ (3.5:1 mm)

4 回の反復注射で病巣の形成が認められたが、6 回目の注射で潰瘍を形成し、それ以後は潰瘍面より抗原が洩れるようになった。

顕微鏡的所見：潰瘍縁より表皮の再生が認められる。潰瘍底には壊死化物質が附着し、それに接して類線維素変性層が認められる。炎症肉芽は柵状増生を示し、一部では瘢痕化性となつてはいるが、なお円形細胞浸潤も相当に強い。病巣周囲の浮腫は軽度である。

例 8. ウサギ S 300—実験期間 28 日

ウサギ S 291 と同じく、感作と同時に惹起注射を開始して、5 個所にアルツス現象を惹起せしめた。

標本 300—5. 24 時間のアルツス現象

27 感作日惹起注射 第 4 度 [3. 3. 2'. 1.]

病変中心部は暗紫色を呈し、その周囲に出血、発赤、浮腫、熱感が著明であつた。

顕微鏡的所見：激しい出血、充出とともに瀰漫性炎症細胞浸潤とその浸潤細胞の核崩壊壊死がいちじるしい。皮下結合組織は浮腫膨化性を示し、脈管系の変化としては血栓性脈炎、白血球の管腔内充満、血漿の停滞などが認められる。

標本 300—4. 1 週間の遷延アルツス現象

21 感作日惹起注射開始 反復注射 2 回

病巣の大きさ (10×10 mm) 耳の厚さ (4:2 mm)

2 回の反復注射で病巣の形成が認められた。

顕微鏡的所見：壊死化巣の周囲にはいちじるしい出血と炎症細胞浸潤が認められ、病巣底部においてはその細胞浸潤中に幼若な血管結合組織の増生がみられる。周辺部の結合組織には浮腫が明瞭である。

標本 300—3. 2 週間の遷延アルツス現象

14 感作日惹起注射開始 反復注射 4 回

病巣の大きさ (23×12 mm) 耳の厚さ (5:1 mm)

2 回の反復注射で病巣を形成したが、3 回目の注射ののち、壊死が耳の全層におよんだ。

顕微鏡的所見：耳の全層にわたつて壊死化がみられ、そのまわりに強い炎症肉芽が増生している。浮腫は比較的軽度である。

標本 300—2. 3 週間の遷延アルツス現象

7 感作日惹起注射開始 反復注射 6 回

病巣の大きさ (15×8 mm) 耳の厚さ (3:1.5 mm)

3 回の反復注射で病巣を形成し、4 回目の注射ののち、痂皮の形成がみられた。

顕微鏡的所見：壊死は表皮にまでおよぶ一方、皮下結合組織中を峡谷状に末梢の方へのびている。炎症肉芽の増生は強く、線維化の傾向を示す。周辺部の浮腫は軽度で、血管変化としては血栓性脈炎、血漿の停滞などが認められる。

標本 300—1. 4 週間の遷延アルツス現象

感作と同時に惹起注射開始 反復注射 8 回

病巣の大きさ (25×20 mm) 耳の厚さ (2:1.5 mm)

5 回の反復注射で病巣は安定した。7 回目の注射ののち、潰瘍の形成が認められた。

顕微鏡的所見：壊死化巣は軟骨組織を越えて腹側にまで達している。この壊死化巣をとりまいて増生する炎症肉芽は瘢痕化性を示す。周辺部の浮腫は軽度である。

例 9. ウサギ S 285—実験期間 63 日

35 感作日に惹起注射を開始して、5 個所にアルツス現象を惹起せしめ、63 感作日に屠殺した。屠殺時の沈降抗体価は 256 倍を示した。

標本 285—5. 24 時間のアルツス現象

62 感作日惹起注射 第 4 度 [3. 2'. 2. 2.]

中心部は暗紫色を呈し、その周辺には出血をともなつた発赤、浮腫、熱感を強く認めた。

顕微鏡的所見：抗原の残留、強い炎症細胞浸潤と中心部における浸潤細胞の核崩壊壊死が著しく、結合組織は浮腫膨化性である。血管病変としては強い出血、血栓性脈炎、血漿の停滞などが認められる。

標本 285—4. 1 週間の遷延アルツス現象

56 感作日惹起注射開始 反復注射 2 回

病巣の大きさ (11×10 mm) 耳の厚さ (5:2 mm)

2 回の反復注射で病巣を形成した。

顕微鏡的所見：壊死化巣中には抗原の残留像がみられ、その周囲には白血球、リンパ球、形質細胞、組織球などの浸潤増生と幼若な血管結合組織の増生が認められる。周辺部には浮腫が比較的高度に認められる。

標本 285—3. 2 週間の遷延アルツス現象

49 感作日惹起注射開始 反復注射 4 回

病巣の大きさ (8×7 mm) 耳の厚さ (2:1 mm)

2 回の反復注射で病巣を形成し、3 回目の注射のち、潰瘍の形成がみられた。

顕微鏡的所見：潰瘍底には壊死化物質が附着し、その下層には炎性肉芽の旺盛な増生が認められる。病巣周囲の浮腫は軽度である。

標本 285—2. 3 週間の遷延アルツス現象

42 感作日惹起注射開始 反復注射 6 回

病巣の大きさ (9×9 mm) 耳の厚さ (4:2 mm)

2 回の反復注射で病巣を形成し、3 回目から注射の際の抵抗が強くなったが、5 回の注射のち、潰瘍を形成した。

顕微鏡的所見：潰瘍の形成が認められる一方、壊死は峡谷状にのびて末梢にまでおよぶ。壊死化巣をとりまいて旺盛な炎性肉芽の増生がみられ、病巣周囲の浮腫は軽度である (図 11)。

標本 285—1. 4 週間の遷延アルツス現象

35 感作日惹起注射開始 反復注射 8 回

病巣の大きさ (10×6 mm) 耳の厚さ (3:1.5 mm)

2 回の反復注射で病巣の形成が明らかとなり、次第に抵抗が強くなったが、5 回目の注射のち、潰瘍形成が認められた。

顕微鏡的所見：表皮の再生により壊死化巣は完全に分画されている。その再生表皮の下層には瘢痕化性を示す炎性肉芽の増生が認められる。浮腫は殆んど認められない。

例 10. ウサギ S 287—実験期間 63 日

35 感作日より順次、惹起注射を開始して、5 個所にアルツス現象を惹起せしめ、63 感作日に屠殺した。屠殺時の沈降抗体価は 256 倍を示した。

標本 287—5. 24 時間のアルツス現象

62 感作日惹起注射 第 4 度 [3. 3. 2. 2.]

中心部は暗紫色を呈し、周辺には瀰漫性の出血とともに発赤と浮腫が高度に認められた。

顕微鏡的所見：強い炎性細胞浸潤とその浸潤細胞の核崩壊壊死がいちじるしく、結合組織は浮腫膨化性を示す。病変中には出血および充血が強い。

標本 287—4. 1 週間の遷延アルツス現象

56 感作日惹起注射開始 反復注射 2 回

病巣の大きさ (11×7 mm) 耳の厚さ (4:2.5 mm)

2 回の注射で明瞭な病巣の形成を認めた。

顕微鏡的所見：壊死化巣中には卵白の残留が認められる。その周囲には円形細胞を主とする炎性細胞浸潤が強く、その中に幼若な血管結合組織の旺盛な増生が認められる。病巣の周囲にかなり強い浮腫がみられる。

標本 287—3. 2 週間の遷延アルツス現象

49 感作日惹起注射開始 反復注射 4 回

病巣の大きさ (11×11 mm) 耳の厚さ (5:1 mm)

2 回の反復注射で病巣を形成し、それ以後、漸次抵抗が増強した。

顕微鏡的所見：壊死化巣をとりかこんで炎性肉芽の増生がいちじるしく、壊死化巣に接して類線維素変性巣の台頭が認められる。病巣周囲の浮腫は軽度である。

標本 287—2. 3 週間の遷延アルツス現象

42 感作日惹起注射開始 反復注射 6 回

病巣の大きさ (13×10 mm) 耳の厚さ (6:3 mm)

2 回の反復注射で病巣の形成が明らかとなり、4 回の注射の際に潰瘍の形成をみた。それ以後は抗原全量の注入が困難になった。

顕微鏡的所見：潰瘍底では旺盛な炎性肉芽の柵状増生がみられ、その表層は類線維素変性を示す。血管病変として血管壁の類線維素壊死、線状の出血、血漿の停滞が認められる。病巣周囲の浮腫は軽度である。

標本 287—1. 4 週間の遷延アルツス現象

35 感作日惹起注射開始 反復注射 8 回

病巣の大きさ (10×9 mm) 耳の厚さ (5:2 mm)

2 回の反復注射で明瞭な病巣の形成を認めた。4 回の反復注射で潰瘍を形成し、それ以後は潰瘍面より抗原が洩れるようになった。

顕微鏡的所見：壊死化巣は表皮の再生により被包される傾向を示す。炎性肉芽は瘢痕化性となり、病巣周囲の浮腫は殆んど認められない。

B. 遷延感作後期のアルツス現象**例 11. ウサギ S 245—実験期間 179 日**

151 感作日より、順次惹起注射を開始して、5 個

所にアルツス現象を惹起せしめ、179 感作日に屠殺した。

標本 245—5. 24 時間のアルツス現象

178 感作日惹起注射 第 4 度 [3. 2. 2. 1.]

病変中心部はやや暗紫色を呈し、浮腫が強く、充血および出血が中等度に認められる。

顕微鏡的所見：抗原の強い残留像とともに結合組織の浮腫膨化と炎性細胞浸潤が認められる。病変中には充血、線状の出血、線維素による管腔閉鎖、白血球の管腔内充満、血漿の停滞などの脈管系の変化が認められる。

標本 245—4. 1 週間の遷延アルツス現象

172 感作日惹起注射開始 反復注射 2 回

病巣の大きさ (35×30 mm) 耳の厚さ (5:1 mm)

2 回の反復注射でいちじるしく大きな病巣を形成した。

顕微鏡的所見：広範囲な壊死化巣が背側表皮から腹側皮下にまでおよんでいる。その壊死化巣の周囲には炎性細胞浸潤が著しく、その中に幼若な血管結合組織の増生が認められる。血管病変として血栓の器質化、線維素による管腔閉鎖などの所見がみられる。病巣周囲には浮腫が中等度にみられ、結合組織には硬化の傾向が認められる。

標本 245—3. 2 週間の遷延アルツス現象

165 感作日惹起注射開始 反復注射 4 回

病巣の大きさ (30×15 mm) 耳の厚さ (5:1 mm)

2 回の反復注射で病巣の形成がみられたが、3 回目の注射で表皮にまで達する広範囲な壊死を認めた。

顕微鏡的所見：広範囲かつ耳の全層にわたる壊死化巣が認められ、それを取りまいて柵状増生を示す炎性肉芽の増生が認められる。この増生結合組織は、浮腫のみられる周巢性の結合組織とともに硬化の傾向を示す。

標本 245—2. 3 週間の遷延アルツス現象

158 感作日惹起注射開始 反復注射 6 回

病巣の大きさ (27×25 mm) 耳の厚さ (6.5:2 mm)

2 回の反復注射で腫瘤を形成し、3 回目の注射で潰瘍形成が認められた。それ以後の注射では抗原が潰瘍面より洩れるようになった。

顕微鏡的所見：大きな潰瘍を形成し、潰瘍縁より表皮の再生が認められる。炎性肉芽の増生はかなり強く、この結合組織には周巢性の結合組織とともに硬化が認められる。また、比較的深部の軟骨板附近に

は強い線状の出血が認められ、血漿の停滞、血栓の器質化などの血管変化もみられる。

標本 245—1. 4 週間の遷延アルツス現象

151 感作日惹起注射開始 反復注射 8 回

病巣の大きさ (14×12 mm) 耳の厚さ (5:1 mm)

2 回の反復注射で病巣の形成が認められた。4 回目の注射ののち、潰瘍を形成した。

顕微鏡的所見：潰瘍底は腹側皮下組織より成り、潰瘍縁より表皮の再生が認められる。病巣中の軟骨組織の変化もいちじるしく、軟骨細胞の消失、基質の融解、軟骨膜細胞の増生など、変性壊死化像と再生機転が観察される。炎性肉芽の増生は強く、その増生肉芽は周巢性の結合組織とともに硬化性を示す。

例 12. ウサギ S 235—実験期間 182 日

154 感作日より、順次惹起注射を開始して、5 個所にアルツス現象を惹起せしめ、182 感作日に屠殺した。屠殺時の沈降抗体価は 128 倍を示した。

標本 235—5. 24 時間のアルツス現象

181 感作日惹起注射 第 3 度 [3. 3. 1'. 0.]

発赤と浮腫が著明で、病変中に出血が認められた。

顕微鏡的所見：結合組織の強い浮腫膨化が認められ、炎性細胞浸潤は比較的軽度である。注射部位を中心に卵白の残留像が著明である。

標本 235—4. 1 週間の遷延アルツス現象

175 感作日惹起注射開始 反復注射 2 回

病巣の大きさ (18×14 mm) 耳の厚さ (5:1.5 mm)

2 回の反復注射で病巣を形成し、壊死が表皮にまでおよんだ (図 10)。

顕微鏡的所見：広範囲な壊死化巣の周囲にかなり強い炎性細胞浸潤と幼若な血管結合組織の増生が認められる。病巣周囲の浮腫は中等度で、そこでは結合組織に硬化の傾向が認められる。

標本 235—3. 2 週間の遷延アルツス現象

168 感作日惹起注射開始 反復注射 4 回

病巣の大きさ (40×25 mm) 耳の厚さ (5:1.5 mm)

2 回の反復注射で病巣を形成し、3 回目の注射で腹側にまで達する壊死を認めた。

顕微鏡的所見：壊死化巣が腹側皮下にまで達し、しかも広範囲にひろがる。炎性肉芽はその表層に類線維素変性層を形成しつつ、柵状に増生している。病巣周囲に浮腫が中等度に認められ、結合組織は硬化の傾向を示す。

標本 235—2. 3 週間の遷延アルツス現象

161 感作日惹起注射開始 反復注射 6 回

病巣の大きさ (24×18mm) 耳の厚さ (6:2mm)

2 回の反復注射で病巣を形成したが、3 回目の注射で潰瘍を形成し、それ以後は注入に際して抗原が洩れるようになった。

顕微鏡的所見： いちじるしく広範囲にわたる壊死化巣は軟骨板を越えて腹側皮下にまで達している。炎症肉芽の増生は比較的弱く、しかも、増生肉芽は、浮腫のみられる周巢性の結合織とともに硬化性を示している (図 12)。血管病変としては血栓形成、血漿の停滞などが認められる。

標本 235—1. 4 週間の遷延アルツス現象

154 感作日惹起注射開始 反復注射 8 回

病巣の大きさ (17×15mm) 耳の厚さ (4:1mm)

2 回の反復注射で病巣を示しはじめ、3 回目の注射で安定した。5 回目の注射で潰瘍が明瞭となり、それ以後は抗原が潰瘍面より洩れるようになった。

顕微鏡的所見： 広範囲な壊死化巣が耳全層にわたり、その周囲に炎症肉芽の増生が認められる。病巣周囲の結合織はかなりの浮腫を認め、増生肉芽を含めて硬化性を示している。

例 13. ウサギ S 573—実験期間 247 日

超音波処理卵白懸濁液 (江頭法) で遷延感作を行い、219 感作日に卵白原液 0.3 cc で耳背側皮下に注射して以来、5 個所にアルツス現象の惹起注射を行って、247 感作日にウサギを屠殺した。屠殺時の沈降抗体価は 32 倍を示した。

標本 573—5. 24 時間のアルツス現象

246 感作日惹起注射 第 3 度 [2'. 2'. 2. 0.]

中心部には出血を認め、充血、浮腫は中等度以上であつた。

顕微鏡的所見： 高度の結合織の浮腫膨化が認められ、炎症細胞浸潤は軽度である。

標本 573—4. 1 週間の遷延アルツス現象

240 感作日惹起注射開始 反復注射 2 回

病巣の大きさ (18×12mm) 耳の厚さ (5:3mm)

2 回の反復注射で病巣の形成が認められた。

顕微鏡的所見： 壊死化巣の周囲にみられる炎症細胞浸潤中に幼若な血管結合織の増生が認められる。周巢性の結合織には浮腫が著明である。

標本 573—3. 2 週間の遷延アルツス現象

233 感作日惹起注射開始 反復注射 4 回

病巣の大きさ (17×14mm) 耳の厚さ (8:2mm)

2 回の反復注射で病巣を形成したが、4 回目の注射で潰瘍形成がみられた。

顕微鏡的所見： 潰瘍底には壊死化物質が附着し、その下層には炎症肉芽の増生が認められる。病巣周囲の結合織には浮腫硬化の傾向が認められる。

標本 573—2. 3 週間の遷延アルツス現象

226 感作日惹起注射開始 反復注射 6 回

病巣の大きさ (12×9mm) 耳の厚さ (4:1.5mm)

2 回の反復注射で病巣の形成がみられたが、4 回の注射ののち、潰瘍を形成した。

顕微鏡的所見： 潰瘍底の壊死化物質の下層に炎症肉芽の増生が認められるが、その増生結合織は、浮腫のみられる周巢性の結合織とともに硬化の傾向を示す。

標本 573—1. 4 週間の遷延アルツス現象

219 感作日惹起注射開始 反復注射 8 回

病巣の大きさ (10×7mm) 耳の厚さ (3:2mm)

3 回目の注射で病巣は安定したが、4 回目の注射で潰瘍を形成した。

顕微鏡的所見： 表皮の再生により壊死化巣は完全に分画されている。その下層に肉芽の増生を認めるが、この増生肉芽は周巢性の結合織とともに硬化の傾向を示す。

例 14. ウサギ S 516—実験期間 261 日

超音波処理卵白懸濁液感作 233 日より、卵白原液 0.3 cc で惹起注射を行い、5 個所にアルツス現象を惹起せしめて、261 感作日に屠殺した。屠殺時の沈降抗体価は 64 倍を示した。

標本 516—5. 24 時間のアルツス現象

260 感作日惹起注射 第 3 度 [2'. 2. 2. 0.]

中心部は出血性で、瀰漫性の発赤と浮腫が認められた。

顕微鏡的所見： 結合織は高度の浮腫膨化を示し、炎症細胞浸潤は軽度である。病変中に出血、線維素による管腔閉鎖、白血球の管腔充満、血管壁の類線維素変性などの脈管系の変化がみられる。

標本 516—4. 1 週間の遷延アルツス現象

254 感作日惹起注射開始 反復注射 2 回

病巣の大きさ (18×12mm) 耳の厚さ (4:2mm)

2 回の注射で病巣の形成が認められた。

顕微鏡的所見： 卵白の残留像のみられる壊死化巣の周囲には炎症細胞浸潤と幼若な血管結合織の増生が認められる。病巣周囲の結合織には浮腫が強い。

標本 516—3. 2 週間の遷延アルツス現象

247 感作日惹起注射開始 反復注射 4 回

病巣の大きさ (16×10mm) 耳の厚さ (5:1.5mm)

3 回の反復注射で病巣は安定した。

顕微鏡的所見：壊死化巣をとりまいて炎症性肉芽の増生が認められ、浮腫のみられる周巢性の結合組織には硬化の傾向が認められる。血管病変としては線状の出血、血栓形成、血漿の停滞などが認められる。

標本 516—2. 3 週間の遷延アルツス現象

240 感作日惹起注射開始 反復注射 6 回

病巣の大きさ (15×9mm) 耳の厚さ (3.5:1mm)

3 回の反復注射で病巣は安定したが、5 回目の注射ののち、潰瘍を形成した。

顕微鏡的所見：潰瘍縁より表皮の再生がみられる。壊死化巣をとりまいて肉芽の増生を認めるが、この増生結合組織は、浮腫のみられる周巢性の結合組織とともに硬化の傾向を示す。

標本 516—1. 4 週間の遷延アルツス現象

233 感作日惹起注射開始 反復注射 8 回

病巣の大きさ (8×7mm) 耳の厚さ (2:1mm)

3 回の反復注射で病巣は安定し、6 回目の注射で潰瘍を形成した。

顕微鏡的所見：壊死化巣をとりまいて増生する炎症性肉芽は、病巣周囲の結合組織とともに硬化性を示している。

C. 小 括

濃厚な抗原によるアルツス現象の組織反応を検討するため、卵白原液または超音波処理卵白懸濁液でウサギを感作し、遷延感作前期と後期に卵白原液によるアルツス現象と惹起せしめ、その時間的経過を観察した。

以下に、両時期の 1 回注射アルツス現象ないし反復惹起注射アルツス現象の組織反応を比較し、その所見をまとめてみる。

24 時間のアルツス現象病変部にみられる炎症性細胞浸潤は大多数が白血球（偽エオジン好性白血球を含む）より成り、瀰漫性浸潤を示すが、62 感作日に惹起注射を行つたウサギ（標本 285—5, 287—5）では、特に細胞浸潤がいちじるしく強く、病変中心部では浸潤細胞の核崩壊壊死が著明に認められる。これに対して、181 感作日以後に惹起せしめたアルツス反応（標本 235—5, 573—5, 516—5）では細胞浸潤は比較的弱くなり、むしろ結合組織の浮腫膨化が目立つ。

また、1 週間の遷延アルツス反応の細胞浸潤においては白血球をはじめリンパ球、組織球とともに多数の形質細胞の増生が認められる。そして、2 週間、3 週間の病巣では白血球が幾分少くなり、小円形細

胞が比較的増加する。この遷延アルツス反応における細胞浸潤についても、前期に比べると、後期では弱くなる傾向を示すということが出来る。

肉眼的病巣の形成はこの実験群のすべての遷延アルツス現象において認められ、遷延感作前期のものでは、おおむね 2 回の反復注射で形成される（図 9 参照）が、前期のうちでも感作と同時あるいは 7 感作日に惹起注射を開始した例（標本 291—1, 291—2 等）では 3 回いし 5 回の反復注射を要する。一方、後期のものでは病巣は 2 回ないし 3 回の注射で安定する。この病巣の大きさは、卵白感作群においては全般的に大きくなるが、特に遷延感作後期のものはいちじるしく大きい（図 10 参照）。これらの病巣においては壊死化巣もまた大きく、しばしば壊死が表皮におよび潰瘍を形成する一方、軟骨組織にも達し、軟骨組織の変性壊死像が認められるようになる。

次に、病巣中の炎症性肉芽の増生について観察を行つてみると、この炎症性肉芽は、一般に壊死化巣をとりかこむように増生するが、潰瘍形成のみられる標本では、特に潰瘍底においていちじるしい増生を示し、遷延感作前期のみならず、後期のアルツス反応においても強い増生を示している。しかし、そのうちでも 63 実験日のウサギ（ウサギ S 285, S 287）にみられるアルツス反応で炎症性肉芽は最も旺盛な増生を示し（図 11 参照）、経過がながくなるにしたがつて、瘢痕化の傾向が著明になる。

さらに、病巣の周囲にみられる浮腫について観察を行つてみる。24 時間のアルツス反応にみられる浮腫は、1 週間の遷延アルツス現象の病巣周囲にも著明に認められるが、遷延感作前期では経過にしたがつて比較的急速に消退し、あとに結合組織の硬化が殆んど認められない。

これに対して、後期の病巣周囲にみられる浮腫は、経過がながくなるにしたがつて幾分かは消退するが、この結合組織には、増生肉芽をも含めて、硬化の現象が認められるようになる（図 12 参照）。

これらの所見より、卵白原液による遷延感作の前期と後期のアルツス反応を概観してみると、遷延感作前期では、抗体価の上昇にともなつて強い炎症性細胞浸潤がみられ、病巣の形成はおおむね 2 回の反復注射で完成する。また、炎症性肉芽は病巣の中心部にみられる壊死化巣をとりまいて強い増生を示し、浮腫が病巣の周囲にみられるが、経過がながくなるにしたがつて、増生肉芽は瘢痕化性となり、浮腫は消

退してゆく。

これに対して、遷延感作後期のアルツス反応の24時間像では炎症細胞浸潤も比較的強いが、結合組織の浮腫膨化がよりいちじるしい所見となる。病巣は2回ないし3回の反復注射で安定し、前期のそれに比べると大きくなる。炎症肉芽の増生もかなり強く、病巣周囲の結合組織には浮腫がみられるが、増生結合組織も含めて、これらの結合組織には、アルツス反応の経過がながくなるとともに硬化（個々の膠原線維の間におけるのみならず膠原線維の膨化疎開によつて出現する細線維のそれらの間における基質構成物質の増加）傾向が認められるようになる。

すなわち、卵白原液によるアルツス反応では遷延感作の前期、後期を通じて、炎症肉芽の強い増生が認められるが、後期では結合組織に変質性転化の台頭も認められるということが出来る。

3. 牛血清アルブミン感作群

この実験には4頭のウサギを使用した。遷延感作前期2頭、後期2頭である。

感作方法は Armour Laboratories 製牛血清アルブミン 300 mg を1週間1回の頻度で背部皮下に注射した。

これらの動物について、耳背側皮下の2個所ないし4個所に1%牛血清アルブミン生理的食塩水溶液 0.3 cc を注射してアルツス現象を惹起せしめた。

この群に属する個々のアルツス反応の肉眼的および組織学的所見を記載し、その要点を表3に示す。

A. 遷延感作前期のアルツス現象

例 15. ウサギ S 557—実験期間 25 日

17 感作日に第1の場所にアルツス現象を惹起せしめ、1週間後に第2の場所にも惹起注射を行つたが、その24時間後の観察の際、外因により死亡した。惹起注射開始時の沈降抗体価は16倍であつた。

標本 557—5. 24 時間のアルツス現象

24 感作日惹起注射 第2度 [1'. 1'. 0. 0.]

中心部の小範囲の発赤と比較的軽度の浮腫を認めた。

顕微鏡的所見：小範囲に軽度の炎症細胞浸潤と浮腫が認められる。

標本 557—4. 1 週間の遷延アルツス現象

17 感作日惹起注射開始 反復注射 3 回

肉眼病的巣形成認められず。

2 回の反復注射ののち、中心部は暗紫色を呈した（図 13）。

顕微鏡的所見：軽度の炎症細胞浸潤と浮腫が認められ、病変中心部では軽微ながら浸潤細胞の核崩壊像が認められる（図 15）。

例 16. ウサギ S 494—実験期間 28 日

7 感作日に惹起注射を開始して、4 個所にアルツス現象を惹起せしめ、28 感作日に両耳を切断した。

標本 494—5. 24 時間のアルツス現象

27 感作日惹起注射 第2度 [2. 2. 0. 0.]

瀰漫性の発赤と浮腫を中等度に認めた。

顕微鏡的所見：比較的軽度の炎症細胞浸潤が認められ、結合組織は浮腫膨化性を示す。

表 3. 牛血清アルブミン溶液によるアルツス現象

例	ウサギ番号 および 感作期間	惹起注射期間	標本番号	病巣の 大きさ mm	組織学的特長
例 15	S 557 25 日	24 時間 (24 日 → 25 日)	557—5	—	軽度の炎症細胞浸潤
		1 週間 (17 日 → 25 日)	557—4	—	軽度の炎症細胞浸潤
例 16	S 494 28 日	24 時間 (27 日 → 28 日)	494—5	—	軽度の瀰漫性炎症細胞浸潤
		1 週間 (21 日 → 28 日)	494—4	—	軽度の瀰漫性炎症細胞浸潤
		2 週間 (14 日 → 28 日)	494—3	—	軽度の肉芽増生
		3 週間 (7 日 → 28 日)	494—2	—	軽度の肉芽増生
例 17	S 552 212 日	24 時間 (211 日 → 212 日)	552—5	—	浮腫膨化性
		1 週間 (205 日 → 212 日)	552—4	—	浮腫膨化性
		2 週間 (198 日 → 212 日)	552—3	—	浮腫硬化の傾向
		3 週間 (191 日 → 212 日)	552—2	—	浮腫硬化性
例 18	S 453 455 日	24 時間 (454 日 → 455 日)	453—5	—	浮腫膨化性
		1 週間 (448 日 → 455 日)	453—4	—	浮腫膨化性
		2 週間 (441 日 → 455 日)	453—3	—	浮腫硬化性

標本 494—4. 1 週間の遷延アルツス現象

21 感作日惹起注射開始 反復注射 2 回

肉眼的病巣形成認められず。

2 回の反復注射で比較的限局性の発赤を認めたが、病巣の形成は認められなかつた。

顕微鏡的所見： 瀰漫性かつ軽度の炎性細胞浸潤がみられ、結合組織の浮腫も軽度である。

標本 494—3. 2 週間の遷延アルツス現象

14 感作日惹起注射開始 反復注射 4 回

肉眼的病巣形成認められず。

4 回の反復注射ののち、病変中心部は暗紫色を呈したが、肉眼的病巣の形成は判然としなかつた。

顕微鏡的所見： 病変中心部の極く小範囲に壊死化巣形成がうかがわれ、その周囲に軽度の血管結合組織の増生が認められる。炎性細胞浸潤も軽度で、浮腫もまた軽度である。

標本 494—2. 3 週間の遷延アルツス現象

7 感作日惹起注射開始 反復注射 6 回

肉眼的病巣形成明瞭ならず。

6 回の反復注射で、中心部は軽度に膨隆し、軽度暗紫色を呈した。

顕微鏡的所見： 病変中心部の極く小範囲に壊死化巣の形成がうかがわれ、その周囲に軽度の炎性肉芽の増生が認められる。浮腫は軽微である。

B. 遷延感作後期のアルツス現象

例 17. ウサギ S 552—実験期 212 日

191 感作日に第 1 の場所に惹起注射を行つて、屠殺までに 4 個所にアルツス現象を惹起せしめた。屠殺時の沈降抗体価は 16 倍を示した。

標本 552—5. 24 時間のアルツス現象

211 感作日惹起注射 第 2 度〔2. 2. 0. 0.〕

中等度の発赤と浮腫を認めた。

顕微鏡的所見： 皮下結合組織は浮腫膨化性を示し、炎性細胞浸潤を軽度に認める。

標本 552—4. 1 週間の遷延アルツス現象

205 感作日惹起注射開始 反復注射 2 回

肉眼的病巣形成認められず。

2 回の反復注射で中心部は軽度暗紫色を呈した。

顕微鏡的所見： 結合組織の浮腫膨化が認められ、炎性細胞浸潤は軽度である。

標本 552—3. 2 週間の遷延アルツス現象

198 感作日惹起注射開始 反復注射 4 回

肉眼的病巣形成明瞭ならず。

4 回の反復注射で中心部は暗紫色を呈したが、病

巣の形成は肉眼的に判然としなかつた。

顕微鏡的所見： 結合組織には浮腫硬化の傾向がみられ、炎性細胞浸潤とともにきわめて弱い血管結合組織の増生が認められる。

標本 552—2. 3 週間の遷延アルツス現象

191 感作日惹起注射開始 反復注射 6 回

肉眼的病巣形成明瞭ならず。

6 回の反復注射で中心部は暗紫色を呈し、軽度の膨隆を認めたが、病巣の形成は肉眼的には判然としなかつた（図 14）。

顕微鏡的所見： 結合組織は浮腫硬化性を示し、きわめて弱い炎性肉芽の増生が認められる（図 16）。

例 18. ウサギ S 453—実験期間 455 日

441 感作日に第 1 の場所に惹起注射を開始して、455 感作日までに 3 個所にアルツス現象を惹起せしめた。

沈降抗体価は 30 感作日には 8 倍を示したが、150 感作日以後の検索では証明出来なかつた。

標本 453—5. 24 時間のアルツス現象

454 感作日惹起注射 第 2 度〔1. 2. 0. 0.〕

境界の比較的明瞭な発赤を認め、周辺部に浮腫が軽度に認められた。

顕微鏡的所見： 結合組織は浮腫膨化性を示し、白血球を主とする炎性細胞浸潤を軽度に認める。病変中には血栓静脈炎、血漿の停滞などの脈管変化が散見される。

標本 453—4. 1 週間の遷延アルツス現象

448 感作日惹起注射開始 反復注射 2 回

肉眼的病巣形成認められず。

2 回の反復注射で中心部はやや暗紫色を呈した。

顕微鏡的所見： 結合組織は浮腫膨化性を示し、炎性細胞浸潤を軽度に認める。

標本 453—3. 2 週間の遷延アルツス現象

441 感作日惹起注射開始 反復注射 4 回

肉眼的病巣形成認められず。

4 回の反復注射で中心部は暗紫色を呈したが、肉眼的には病巣の形成は認められなかつた。

顕微鏡的所見： 結合組織は浮腫硬化性を示し、その中にきわめて軽度の炎性細胞浸潤が認められる。

C. 小 括

純粋な抗原によるアルツス現象を検討するために牛血清アルブミンでウサギを感作し、そのうすい生理的食塩水溶液（1%）で耳背側皮下に惹起注射を行つた。

も遷延感作後期の反応は、前期のそれと比べると、より軽度となる。

遷延アルツス現象における病巣の形成はいづれの例においても肉眼的には明瞭でなく、したがって壊死化巣の形成も判然としない(図13, 14参照)。

また、炎症肉芽の増生は、遷延感作の前期のアルツス反応では2週間の病変中に軽度に認められている(標本494—3)。一方、後期でも2週間で認められるようになるが、血管結合組織の増生はさらに弱くなる(標本552—3)。

病変部にみられる浮腫の強さについては、遷延感作前期と後期とでいちじるしい差は認められないが、前期では急速な経過で消退してゆくのに対して、後期の2週間、3週間のアルツス反応では浮腫ないし膨化結合組織に硬化(個々の膠原線維の間におけるのみならず膠原線維の膨化疎開によつて出現する細線維のそれらの間における基質構成物質の増加)の現象が認められるようになる(図16参照)。

すなわち、牛血清アルブミンのうすい溶液によるアルツス現象では、その組織反応は全般的に弱くなるが、遷延感作の前期のものでは炎症組織反応を示すのに対し、後期ではその組織反応に変質性転化の台頭が認められる。

第4章 総括ならびに考案

上記の如く、馬血清、卵白、牛血清アルブミンによる1回注射アルツス反応ないし反復惹起注射アルツス反応は遷延感作の前期と後期とで、その像がかなりの相違を示すことがわかる。

これらのアルツス反応を総括し、考察を加えつつ、遷延感作の前期と後期の病巣反応を特長づける基本的な反応様相の検討を試る。

1) アルツス現象惹起注射24時間後の像を緒方の判定法にしたがつて判定した。この際、アルツス反応の強さは惹起抗原の濃度にも関係すると思われるが、沈降抗体価の上昇にともなつて肉眼変化は増強し、沈降抗体価が下降しはじめると肉眼所見も弱くなる傾向が認められるが、遷延牛血清アルブミン感作454日のウサギS453にみられる如く、沈降抗体価が証明出来なくなつた時期でも、なおアルツス反応が第2度程度に認められていることは興味深いことであろう。

また、アルツス現象にみられる組織変化についてはArthus, Breton^{(1)(b)} はじめ多くの研究者によつてアレルギー組織表現の基本型として、各方面よ

惹起注射24時間後にみられるアルツス反応では、全般的に炎症細胞浸潤は軽度であるが、そのうちで研究されてきたところであるが、Hansen⁽¹⁰⁾ (1953) はアルツス反応にみられる所見に、次のような諸変化をあげている。

a) 一過性の貧血＝一時的な初発の血管痙攣 b) 充血ないし紅斑＝持続的な小血管拡張 c) 漿液性あるいは麻疹性炎＝血漿滲出(＋膠原線維の線維素様膨化) d) 白血球性炎＝白血球(ことに好酸球)の遊走 e) 出血性炎＝毛細血管内皮の障害、血管壁の融解、血液滲出 f) 壊死化性炎＝組織壊死、化膿による脱落 g) 持続性反応として示される単球性炎＝円形細胞浸潤 h) 肉芽炎、アレルギー性肉芽、結合組織細胞、組織球性小結節形成(巨細胞のない或いはこれを伴う)。

著者の24時間のアルツス現象にみられる所見では、Hansenのこられの所見のうち、遷延感作前期では白血球を主とする瀰漫性炎症細胞浸潤が強く、白血球性炎を示すのに対して、後期では細胞反応が弱くなり、結合組織の浮腫膨化がいちじるしく認められるようになり、血漿滲出性炎の形態をとるに至る。

2) 反復惹起注射アルツス現象における病巣の形成は馬血清、卵白感作群では全例に認められるが、牛血清アルブミンのうすい溶液によるアルツス現象ではいづれの例においても肉眼的病巣形成は明瞭ではない。また、病巣の大きさについて、馬血清感作群と卵白感作群とを比較してみると、後者の方が大きく、そのうちでも特に、後期の病巣はいちじるしく大きい。この卵白感作群の病巣の大きさは池上⁽²⁰⁾ (1960)の知見とほぼ一致している。

3) この病巣の中心部には結合組織の膨化変性と浸潤細胞の核崩壊壊死化により壊死化巣の発生がみられるが、壊死化巣の大きさもまた、病巣の大きさにしたがつて卵白感作群では大きくなり、そこに卵白の残留像が認められる。牛血清アルブミンによるアルツス現象では壊死巣の形成も判然としない(図1, 9, 10, 13, 14参照)。

この様な壊死化が表皮にまで波及した場合には、潰瘍形成がみられ、やがて、潰瘍縁より附属器官を持たない表皮が再生してくる事実はGerlach⁽⁴⁾ (1923)が既に記載した所見であるが、著者の実験では、潰瘍形成は卵白感作群において最も頻繁で、馬血清感作群でもしばしば認められるが、牛血清アルブミン感作群ではこの所見は認められない。

また、病変が軟骨板にまで波及すると、軟骨組織

はその波及の強さに応じた変化を示すようになる。炎症が軽度で波及した場合には軟骨膜細胞の肥大、増生が認められる程度であるが、壊死化巣が軟骨組織あるいはそれを越えて腹側にまで達するようになると軟骨細胞は消失し、組織の融解または凝固壊死が認められるようになる。しかし、一方、健常部軟骨膜細胞の肥大、増生がいちじるしくなり、軟骨組織の旺盛な再生像がみられるようになる。

4) 次に、壊死化巣の周囲の炎症細胞浸潤中に増生する血管結合組織について観察を行つてみる。新谷⁽¹⁹⁾ (1954)はこの所見を壊死化巣を分画しようとする過程であると理解しているが、この分画炎を形成する肉芽の増生の強さは惹起抗原の種類によりあるいは遷延感作の時期により、いちじるしく変動する。すなわち、遷延馬血清感作の前期のアルツス反応では強い肉芽の増生を示し(図3, 5参照)、この増生肉芽は時間の経過とともに瘢痕化性となつてゆく(図7参照)。これに対して、遷延馬血清感作の後期の反応においては肉芽の増生はいちじるしく弱くなっている(図4, 6参照)。

牛血清アルブミン感作群においても、この傾向が認められるが、この群では全般的に組織反応は軽度である(図15, 16参照)。

また、卵白感作群では、遷延感作の前期、後期を通じて肉芽の強い増生がみられるが、そのうちでも前期ではより強く、時間の経過とともに瘢痕化性となる(図11, 12参照)。

一方この増生肉芽層において、新谷⁽¹⁹⁾が観察した如き類線維素変性巣の発生は、著者の例においても認められるが、遷延感作の時期による差は明瞭ではない。また、深部分画炎の台頭は、著者のウサギ耳におけるアルツス反応では、明瞭に認められるに至っていない。

5) さらに、遷延アルツス現象においては病巣周囲の結合組織には浮腫がみられ、この部ではしばしば、メタクロマジー反応、線維素染色の陽性化、PAS陽性物質の増加が認められるが、遷延馬血清感作の前期のアルツス反応では、この浮腫は時間の経過とともに急速に消退してゆく。これに対して、後期のアルツス反応では、浮腫を示す結合組織には時間の経過とともに硬化の現象が認められるようになり(図4参照)、3週間、4週間の遷延病巣の周囲においては結合組織の硬化はさらに著しくなる(図6参照)。

このように、結合組織に硬化が認められるようになると、メタクロマジー反応、線維素染色は陰性とな

り、PAS陽性物質は漸減する。また、ヘマトキシリン・エオジン染色では結合組織線維は太く、均質的かつエオジンにやや濃染し、Mallory染色では青色に、van Gieson染色では赤色に、隣タングステン酸ヘマトキシリン染色では赤褐色に染まるようになり、鍍銀染色では膠原線維は太くなり、また網目状に疎開している。この染色態度よりみて、結合組織の硬化は個々の膠原線維の間におけるのみならず、膠原線維の膨化疎開によつて出現した細膠原線維の間における正常ないし正常に近い基質構成物質(Ground substance)の異常に増加または沈着したものである。

また、牛血清アルブミン感作群の前期のアルツス反応では、浮腫は急速に消退するが、後期のものにおいては硬化がかなり明瞭に残るのが認められる(図16参照)。

一方、遷延卵白感作の前期のアルツス反応においては、病巣周囲の浮腫は比較的急速に消退してゆき、結合組織に硬化の傾向を殆んど認めないのに対して、後期のものでは、増生肉芽をも含めて、結合組織は硬化の傾向を示している(図12参照)。

6) 最後に、病変中にみられる脈管変化について言及してみると、Gerlach⁽⁴⁾、Opie⁽⁶⁾ (1924, 1936)、Pagel⁽⁸⁾ (1939)、馬杉⁽¹¹⁾ (1939)、岡林⁽¹⁸⁾ (1951)、新谷⁽¹⁹⁾等の知見にみられる如き充血、出血、血漿の停滞、白血球の管腔内充満、線維素による管腔閉鎖ないし線維素血栓形成、血栓性静脈炎、血栓の器質化、血管壁の類線維素壊死、結節性動脈炎、閉鎖性動脈内膜炎などの多彩な変化を列挙し得る。

以上の如く複雑多彩な病巣反応を示すアルツス反応においても、遷延感作の前期と後期にわけて、その反応像の一つ一つに解析を加えてゆくことにより、その組織学的特長が可成り明瞭に浮き彫りされてくることがわかる。これらの組織病理学的知見を、前述した北条⁽²²⁾ (1960)の体液病理学方面からの研究成績を基礎にして、各抗原別に検討を行つてみる。

まず、馬血清感作群のうち、所謂ヒパルエルギーの時相に相当する遷延感作の前期のアルツス反応では強い炎症組織反応を示す。このことは全身感作による局所免疫反応が強く発動したものと解釈することが出来る。これに対して、所謂ヒポエルギーの時相に相当する遷延感作の後期のアルツス反応では炎症肉芽の増生は弱く、しかも周巣性の結合組織に硬化の認められるところから、長期にわたる遷延感作による全身免疫過程の疲乏のために、修復性組織反応

に変質性転化（硬化）という現象が台頭したものと理解することが出来る。

換言すれば、馬血清感作によるアルツス反応は全身免疫過程をよく反映した組織反応を示すということが出来る。

この傾向は牛血清アルブミンの如き純粋なしかもうすい抗原によるアルツス反応においても認められる。すなわち、牛血清アルブミン感作群では一般的に反応は弱くはなるが、前期のものでは炎性組織反応を示し、後期のものではその組織反応に変質性転化の傾向が認められる。

一方、卵白感作群では遷延感作の前期のみならず後期のアルツス反応においても炎性組織反応が強く、このことは、一見卵白原液のごとき濃厚な抗原による組織反応では、全身免疫過程とは無関係に局所免疫反応が強く発動しているように見えるが、なお後期において結合組織に硬化の傾向が認められることは卵白原液の如き濃厚抗原によるアルツス反応においても全身の影響を見逃すことが出来ないことを物語っている。

第5章 結 語

馬血清、卵白原液、牛血清アルブミンを用いてアルツス現象における組織反応（アルツス反応）を、遷延感作ウサギの前期と後期のそれぞれにおいて惹起せしめ、そこにみられる組織変化を追求した。

馬血清による遷延感作のその前期（28日と60日）のアルツス反応ではすでに知られているアレ르기性ヒパルエルギー性の炎性病巣組織反応がいちじるしい。しかし、その後期（198日と206日）のものでは炎性反応後退の他方、壊死化巣をかこむ周巣性の血管結合組織反応全般に著明な変質性（個々の膠原線維の間におけるのみならず膠原線維の膨化疎開によつて出現する細線維のそれらの間における基質構成物質の増加）結合組織変化が台頭することが示された。

卵白原液を用いた場合には、遷延感作前期（28日と63日）のみならず後期（179日—261日）にも炎性病巣組織反応が強く発動したが、後期においては周巣性浮腫性組織反応のみならず増生肉芽にも変質性転化の傾向が認められた。

牛血清アルブミンのうすい溶液（1%）では、肉眼的には病巣形成は上記のものの如く明瞭でなかつたが、組織学的には馬血清と同じく前期（25日と28日）では炎性組織反応を示し、後期（212日と

455日）では組織反応に変質性転化を認めた。

要するに、遷延感作後期の反復注射アルツス現象においては炎性血管結合反応に変質性転化という現象が示されることに注意したい。

稿を終るに臨み、終始御懇篤なる御指導、御校閲を賜つた恩師岡林篤教授に衷心より感謝の意を表します。また、常に御鞭達を頂いた滝沢延次郎教授（第1病理学教室）、および整形外科教室において病理学研究の機会を与えて下さつた恩師鈴木次郎教授に心より感謝致します。

さらに、種々の御助言を頂いた藤本輝夫助教授はじめ感作の病理の各分野を担当し、研究を共にした第2病理学教室、大久保春雄博士、山口庚児助手、岡田正明、近藤洋一郎、高木良章、多田富雄、藤田昌宏、鈴木博孝、大川澄男、佐久間映夫、各学士に感謝致します。

最後に、石川芳光助教授はじめ整形外科教室の教室員各位、特に本論文の血清学的裏付けに協力して頂いた石坂明学士、大学院研究発表、論文執筆を通じて苦楽を共にした辻陽雄学士、および兵頭技官に感謝致します。

文 献

- 1) (a) **Arthus, M.:** Injections répétées de sérum de cheval chez le lapin. *Compt. rend. Soc. Biol.*, 55, 817—820, 1903.
(b) **Arthus, M., Breton, M.:** Lésion Cutanées produites par les injections de sérum de cheval chez le lapin anaphylactisé par et pour ce sérum. *Compt. rend. Soc., Biol.* 55, 1478—1480, 1903.
- 2) (a) **Rössle, R.:** Über die Merkmale der Entzündung im allergischen Organismus. *Verh. dtsch. path. Ges.*, 17, 281—285, 1914.
(b) **Rössle, R.:** Die geweblichen Äusserungen der Allergie. *Wien. Klin. Wschr.*, 45, 609—613, 1932.
- 3) **Frölich, A.:** Über lokale gewebliche Anaphlaxie. *Zschr. Immunit.*, 20, 476—500, 1914.
- 4) **Gerlach, W.:** Studien über hyperergische Entzündung. *Virchow. arch.*, 247, 294—360, 1923.

- 5) (a) **Klinge, F.**: Die Merkmale der „Hyperergische Entzündung“. *Klin. Wschr.*, **6**, 2265—2267, 1927.
(b) **Klinge, F.**: Pathologische Anatomie der allergischen Reaktion. In: **Berger, W. und Hansen, K.** *Allergie.*, 82—121, 1940.
- 6) (a) **Opie, E. L.**: Inflammatory Reaction of the Immune Animal to Antigen (Arthus Phenomenon) and Its Relation to Antibody. *J. Immun.*, **4**, 231—245, 1924.
(b) **Opie, E. L.**: The Significance of Allergy in Disease. *Medicine.*, **15**, 489—509, 1936.
- 7) **Kalbfleisch, H. H.**: Referat über die geweblichen Äusserungen der Allergie. *Verh. dtsh. Path. Ges.*, **39**, 73—118, 1937.
- 8) **Pagel, W.**: Pathologie und Histologie der allergischen Erscheinungen. In: **Kallos, P.**: Fortschritte der Allergielehre 73—146 S. **Karger, Basel-New York** 1939.
- 9) **Goddard, J. W.**: Granuloma a characteristic “qualitative” change in focal anaphylactic inflammation *Amer. J. Path.*, **23**, 943—965, 1947.
- 10) **Hansen, K.**: Die lokale Anaphylaxie. In: Über die Entwicklung und über neuere Ergebnisse der Allergielehre. *Dtsch. Med. Wschr.*, **78**, 770—771, 1953.
- 11) (a) **馬杉復三**: アレルギーと其の病理学的意義. *Die Allergie und ihre pathologische Bedeutung. Trans. Soc. Path. Jap.*, **29**, 603—631, 1939.
(b) **馬杉復三**: 腎炎その他の研究. 寧楽書房 東京 1948.
- 12) (a) **北村一郎**: Arthus 現象の血清学病理組織学的研究. *日病会誌*, **31**, 515—518, 1941.
(b) **北村一郎**: Arthus 現象の血清学的病理組織学的研究 (第1報告) 血清学的反応を考慮したる Arthus 現象の病理組織学的変化 *血清学免疫学雑誌*, **3**, 389—400, 1942.
(c) **北村一郎**: Arthus 現象の血清学的病理組織学的研究 (第2報告) Arthus 現象の組織学的変化の特異性について. 特に Shwartzman 現象組織像との比較. *血清学免疫学雑誌*, **3**, 401—426, 1942.
- 13) **天野重安**: Arthus 現象. *血液学の基礎*, 663—664 丸善, 東京, 1948.
- 14) (a) **平田もとえ**: 組織過敏反応の細胞学的研究, 第一篇馬血清1回注射に際する皮下組織細胞の反応, 就中, 組織球の感作相並びに形質細胞の発生様式に関する新知見. *日血会誌*, **10**, 46—54, 1947.
(b) **平田もとえ**: 組織過敏反応の細胞学的研究 第2報典型的 Arthus 現象惹起可能局所及び不全型 Arthus 現象惹起可能局所の細胞学的研究, *日血会誌*, **10**, 71—79, 1947.
(c) **平田もとえ**: 組織過敏反応の細胞学的研究 *日血会誌*, **11**, 1—10, 1948.
- 15) **武田勝男**: アレルギー性組織変化の基本形式 アレルギーと結核, 111—117 東西医学社 東京, 1948.
- 16) **永井秀夫・亀井正夫・杉本幸雄**: アルチュス現象に関する二, 三の検索成績. *アレルギー* **1** (2), 171—171, 1952.
- 17) **小野江為則**: 細胞アレルギーと異種蛋白アレルギー, *アレルギー* **2** (2), 57—62, 1953.
- 18) (a) **岡林篤・新谷善典**: アルチュス反応, 特にその繰り返えされた場合 (感作の形態学1) *日病会誌*, **40**, 241—242, 1951.
(b) **岡林篤**: アレルギーの組織表現. *アレルギー*, 90—121, 金原出版株式会社, 東京—京都, 1957.
- 19) (a) **新谷善典**: ウサギにおける反復卵白注射による遷延アルチュス現象の組織学的研究. *阪市大医誌*, **3**, 503—520, 1954.
(b) **新谷善典**: 反復アルチュス反応の組織学的研究, *アレルギー*, **2** (5), 270—270, 1954.
- 20) **池上春雄**: ウサギの耳における遷延アルツス現象と副腎皮質ホルモン剤によるその像の歪み, *アレルギー*, **9** (1), 30—40, 1960.
- 21) **川喜田愛郎**: Arthus 現象, *病原細菌学*, 186—187, 中山書店, 東京, 1959.
- 22) **北条憲二**: 遷延卵白感作ウサギにおける血清蛋白の変動並びに諸疾患の発生特にデスプロテインミーの発生と類澱粉症の成立, *リウマチ*, **2** (3) 337—371, 1960.
- 23) (a) **緒方富雄**: Arthus 現象が記載されたところ. *血清学の領域から*. 458—469 河出書房, 1945.
(b) **緒方富雄**: アルチュス現象と沈降抗体価

日病会誌, 42, 153—154, 1953.

波法による感作増強の考案. 日病会誌, 42,
294—295, 1953.

- 24) 江頭靖之・桜林武成: 卵白を抗原としたモル
モットの Arthus 現象—流動パラフィン超音
-

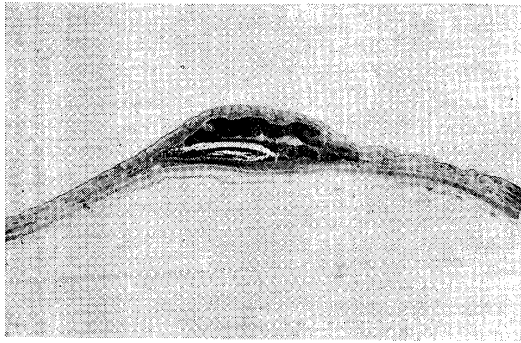


図 1. 遅延馬血清感作前期. (標本 290-4)
病巣の形成.

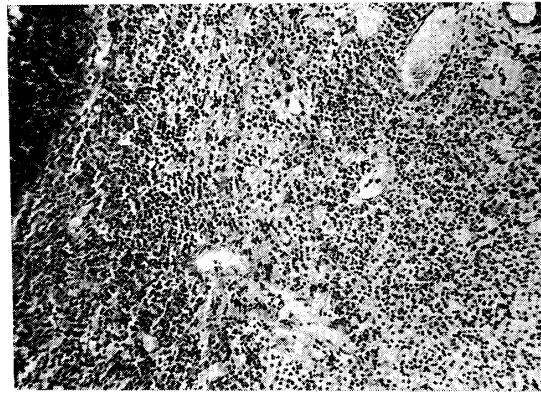


図 2. 壊死化巣 (左上) をとりまくように
炎性肉芽の増生. (馬血清. 後期.
標本 290-2)

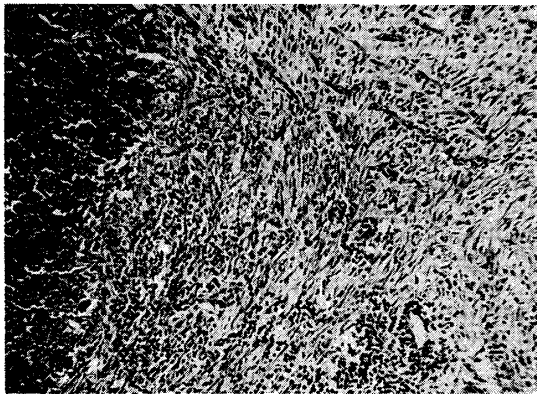


図 3. 旺盛な炎性肉芽の増生. (馬血清.
前期. 標本 270-4)

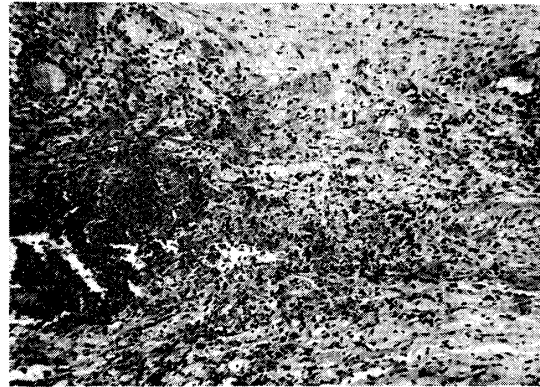


図 4. 結合織の浮腫硬化性病変. (馬血清.
後期. 標本 156-4)

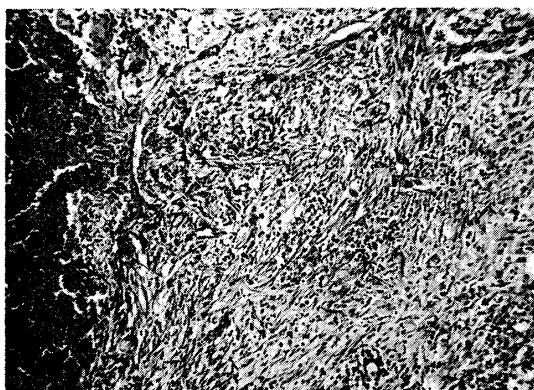


図 5. 旺盛な炎性肉芽の増生. 線維化性.
(馬血清. 前期. 標本 270-2)

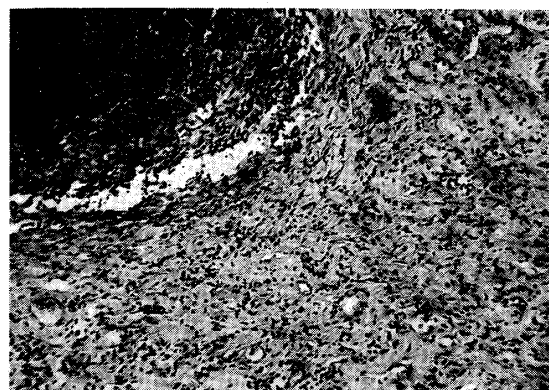


図 6. 弱い肉芽の増生. 結合織の硬化.
(馬血清. 後期. 標本 156-2)

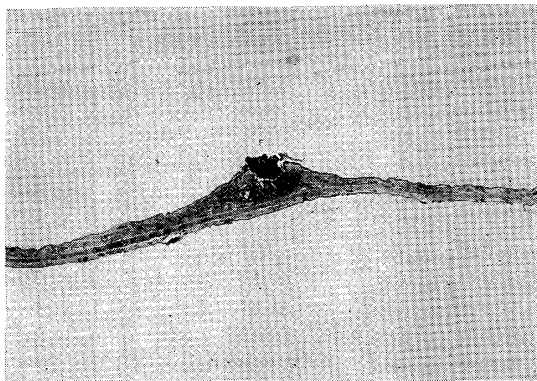


図7. 遷延馬血清感作前期. (標本 270-1)
瘢痕化性病巣.

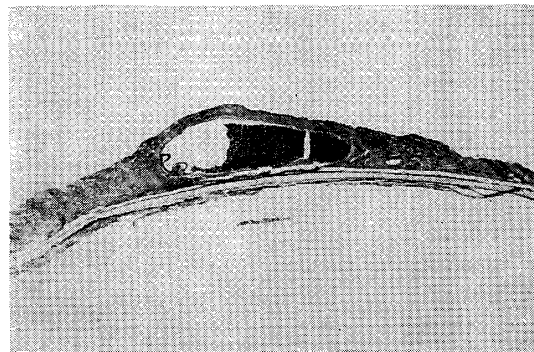


図8. 遷延馬血清感作後期. (標本 156-2)
硬化性病巣.



図9. 遷延卵白感作前期. (標本 291-4)
病巣の形成.

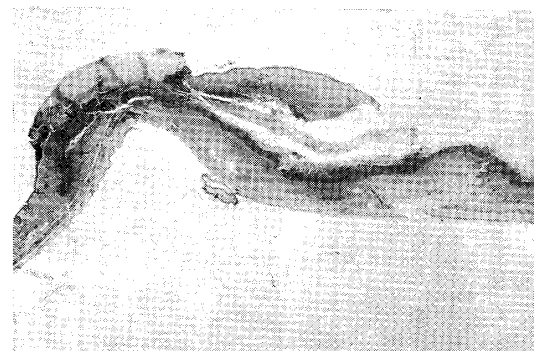


図10. 遷延卵白感作後期. (標本 235-4)
著るしく大きい病巣.

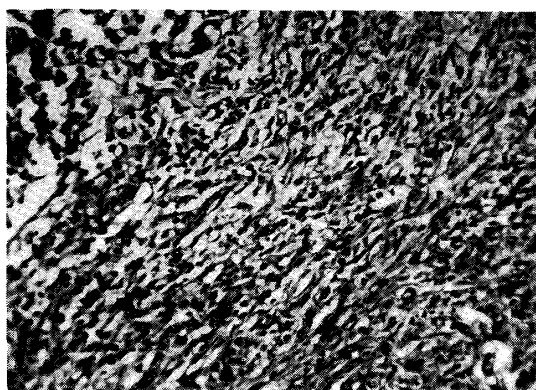


図11. 旺盛な炎症肉芽の増生. (卵白.
前期. 標本 285-2)

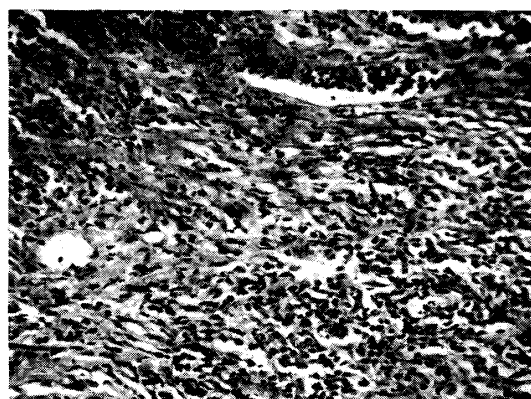


図12. 炎症肉芽の増生. 結合組織の変質性転
化. (卵白. 後期. 標本 235-2)

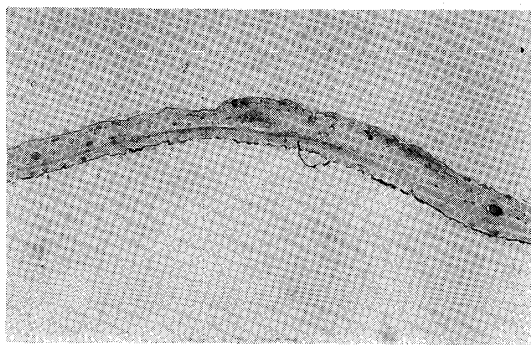


図 13. 遷延牛血清アルブミン感作前期.
(標本 557-4) 病巣の形成は認められない.

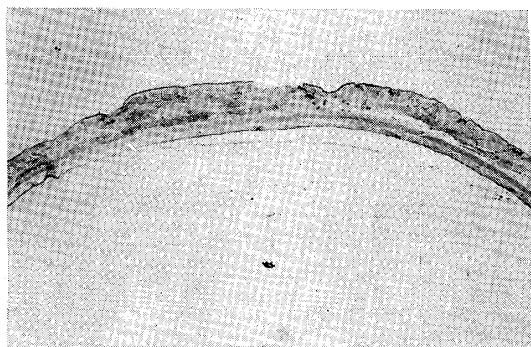


図 14. 遷延牛血清アルブミン感作後期.
(標本 552-2) 病巣の形成は明瞭でない.

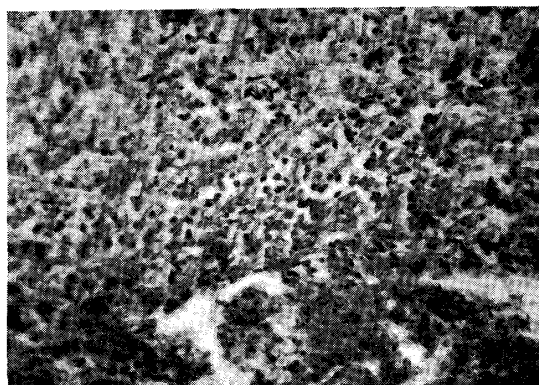


図 15. 軽度の炎症細胞浸潤. (牛血清アルブミン. 前期. 標本 557-4)



図 16. 結合組織の浮腫硬化性病変. (牛血清アルブミン. 後期. 標本 552-2)