

## トリパン青による実験的リンパ腺細網症

昭和35年1月5日受付

信州大学医学部病理学教室(指導:石井善一郎教授)

泉山富雄

The experimental reticulosis of lymph nodes in rats  
produced by trypan blue

Tomio Izumiyama

Department of Pathology, Faculty of Medicine, Shinshu University  
(Director: Prof. Z. Ishii)

## I 緒言

リンパ腺乃至リンパ性組織の真性腫瘍或は白血病を実験動物でつくる方法としてはX線、発癌性物質、ホルモン等々多種多様<sup>①</sup>であるが、いづれも出来上つたものは真の悪性腫瘍で、移植が出来、転移を起し、其他形態学的に悪性腫瘍としての性格を具えている。人には、然しながら、臨床的には悪性腫瘍と同じ像を呈するに拘はらず、病理学上悪性腫瘍とは直に断定しかねる疾患群が存在する。所謂細網症(Reticulosis)とよばれるものもこの一つであるが、これと相似の状態を実験動物に作る事に成功したのは Gillman 等<sup>②</sup>(1949, 1951, 1952)である。彼等は発癌性がないといはれたトリパン青を Wistar 系白鼠に長期間投与する事によって細網系に腫瘍性増殖を起させ、特にリンパ腺系統に種々の Lymphoma を作り上げた。Gillman 等の業績は人の Malignant Lymphoma の本体顕明に対する有力な手がかりを見付けたものであり、著者は和製トリパン青を使つてその追試を行つてみた。

## II 細網症の概念及び分類

Letterer (1924) が提唱した Reticulosis (細網症) という言葉は元來細網系細胞の進行性、腫瘍性増殖が系統的に起る所のある特定の疾患群に与えられた名称で、本態性乃至腫瘍性細網症とも呼ばれる(例えば Letterer-Siwe 氏病, 所謂単球白血症等)。然し最近次第にその内容が拡張され、病理総論的立場から細網系の系統的増殖の著しい場合、それが一次的なものにせよ、二次的なものにせよ細網症と呼ばれる傾向にあり、その包含する範囲は不鮮明とならざるを得ぬ状態になつている。

臨床病理学的に Rotte u. Büngler<sup>④</sup>は(表1)のような細網症の分類を試みている。

細網症は一般に大別して reactive and neoplastic reticulosis と考えられているが、後者は更に本態性細網症(狭義の細網症)と真性腫瘍(細網肉腫症)と

## 表 1.

Die Einteilung der Retikulosen nach dem klinisch-pathologischen Standpunkt (Rotte-Büngler 1955)

1. Reaktive Retikulosen u. Granulomatosen bekannter Aetiologie
2. Lipoidspeicherungsretikulosen
3. Essentielle Retikulosen bzw. Granulomatosen unbekannter Aetiologie: Retikulosen im eigentlichen Sinne.
  - a. Essentielle Retikulosen im eigentlichen Sinne
  - b. Begleitretikulosen, Granulomatosen u. a.
4. Retikulosarkomatosen  
(vom Lehrbuch der spez. path. Anat. E. Kaufmann, Walter-Gruyter, Bd. I. Hf. 1. Berlin, S. 532, 1955)

に分れる。臨床的にこの両者は予後不良の悪性腫瘍とみなされるが、病理学的立場からの両者の異同論、更に反応性細網症をも含めて一般に細網症の Variants として個々の疾患が考えられるか否かは細網症の病理研究者が先づ当面しなければならぬ大きな関門である。臨床疾患として別個に取扱はれてきたもの例えばホジキン氏病、悪性リンパ腺腫群、単球白血症、バンチ氏症候群、Letterer-Siwe 氏病、Mycosis Fungoides、骨の Eosinophilic granuloma、Lipoidoses 等々はたとえ成熟病像は一見全く異なるようにみえても、その病理発生を考えた場合、細網症という共通基盤の上に立つ変異に過ぎないという考えかたは最近次第に台頭しつつある<sup>⑤</sup>。この意味において実験的に人の細網症相似像を作る事に成功した Gillman 等の業績は、彼等の結論には異論があるにせよ、高く評価されなければならない。

倭、人の細網症の中心となるべきリンパ腺乃至リンパ性組織の顕微鏡変化を分類記載するに當つて常に引用されるのは Robb-Smith<sup>⑥⑦</sup>の分類である(表2)。

## 表 2.

The Classification of Reticuloses  
(Robb-Smith 1938, 1947)

- A. Follicular reticulosis
1. Lymphoid follicular reticulosis (Follicular lymphoblastoma, Brill-Symmers' disease)
  2. Lymphoid-histiocytic follicular reticulosis (Reactive hyperplasia)
- B. Sinus reticuloses
1. Lipo-melanotic reticulosis (Pautrier-Woringer)
  2. Sarcoidosis
- C. Medullary reticuloses
1. The leukoses
  2. Myelosclerosis
  3. Lympho-histiocytic medullary reticulosis
  4. Lympho-reticular medullary reticulosis (Paragranuloma of Jackson-Parker)
  5. Reticulum celled medullary reticulosis (Letterer-Siwe's disease, myeloid reticulosis of Israél's)
  6. Storage reticulum celled medullary reticulosis (Lipoidosis)
  7. Histiocytic medullary reticulosis (Giant-cell reticulosis of Israél)
  8. Fibro-myeloid medullary reticulosis (Hodgkin's disease)
  9. Reticulosarcomata  
(from Robb-Smith A. H. T. in "Recent Advances in Clinical Pathology" Churchill, London, p. 350, 1947) The bracketed terms mean the current synonyms.

この分類は組織像そのものを記載するに甚だ便利であり、聊か煩雑な嫌いはあるが、リンパ線細網症の顕微鏡像は少く共本表病変のどれか一つに該当する。もとよりこの分類は疾患分類ではないから、同一患者、同一リンパ腺組織内に2つ以上の変化が併存する事も稀ではない。Gillman は次章にのべる如く、白鼠の実験的リンパ腺細網症分類を彼独特の方法で行っている。著者は大体 Gillman<sup>②</sup>の分類に準拠し、その各々に就て Robb-Smith 分類に照し合せ乍ら検討を行った。

## III Gillman 等の実験所見の概要

Gillman 等は南阿において、Wistar 純系白鼠 193頭を用い、1%トリパン青水溶液の 0.5-1.0cc を白鼠腹腔内に2週乃至1週間おきに注入し実験開始後2週目より410日目迄のものにつき細網系細胞の動きを精細に観察しているが、193頭の中76頭にリンパ腺腫瘍を発見し、200日を越す場合は75%の例には少くともどこかのリンパ腺が腫瘍化していた。この様な場合腫瘍化を起していない傾或のリンパ腺にも単一な増

殖から腫瘍化への諸階段が認められる。リンパ腺腫瘍化は70日以後はじめて認められ、100~150日の間に激増し、300~400日の間に81%に達する。又200日以上生存例には肝腫瘍が62.5%に出現した。

Gillman<sup>②</sup>等は病理組織学的のリンパ腺の病変を5段階に分けた(表3)。

Grade 1: 9種類の正常組織像をあげ、主として Lymphopoiesis の如何によつて髄質内リンパ洞の著明に拡張したものから、全体がリンパ球の稠密集団からなるもの迄を示し、正常像に大幅な変異の存在を強調している。

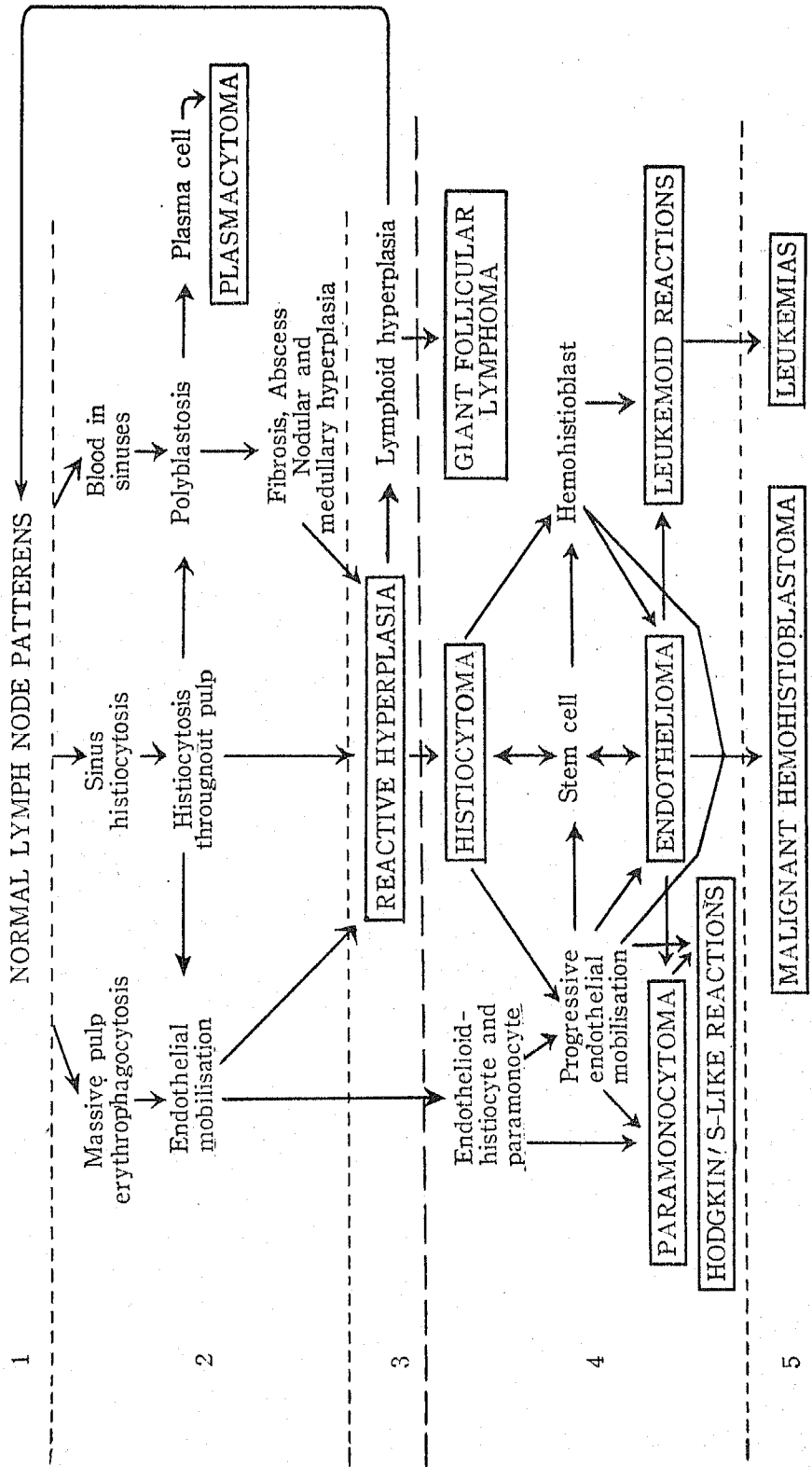
Grade 2: 膿瘍形成や線維症を特長とする一方又濾胞増殖、洞内における中等度乃至強度の組織球増加 (Sinus Histiocytosis)、髄索における組織球、プラズマ球或は他の種々の細胞の増加 (Gillman はこれを Polyblastosis と呼んでいる) がみられる。血管内皮細胞も亦同様の増殖態度をとる。

Grade 3: 髄索細胞が Polyblast, プラズマ球えの変換が主となり洞内皮は動員されて Lymphocytoid Histiocytes への分化が行はれる。本段階は人のリンパ腺の Reactive Hyperplasia に相似しているが、白鼠リンパ腺にはプラズマ球の出現増加が著しいのが特徴で Plasmacytoma を作る事もある。Grade 3迄の変化は可逆的と考えられる。

Grade 4: 大体70日以後に起つてくる変化で Sinus Histiocytosis 或は Pulp Histiocytosis の結果として起ると考えられる。正常リンパ腺構造は消失し、Lymphocytoid Histiocyte、或は Endothelioid Histiocyte の充実性乃至海綿状(拡張したリンパ洞の散在による)の増殖が主体をなし、リンパ濾胞は完全に見られなくなる。又屢々軽い Fibrosis を併う。髄索辺縁部には通常 Sternberg 型巨細胞が形成され又プラズマ球も少くない為、Hodgkin's Paragranuloma, Granuloma の組織像と酷似してくる。又他方 Robb-Smith のいう Histiocytic Medullary Reticulosis, Lympho-Histiocytic Medullary Reticulosis, Lympho-Reticular Medullary Reticulosis 等の像にもにてくる。Gillman はこの様な像を Histiocytoma と名付けたが彼等の実験においては検索した全リンパ腺腫瘍中51%の最高発現率を示した。

Histiocytoma について多いのは Plasmacytoma で、特に髄質に甚だ高度のプラズマ球増殖が起り、又組織球増殖をも併っている。Plasmacytoma はそれ以上他の腫瘍に移行しない、更に Endothelioma と称せられるものは血管内皮細胞の著明な増殖と共にそれらの組織球えの変換が盛に行はれている像で、細胞学的

Schema-The pathogenesis and interrelations of lymph node tumours in trypan blue-treated rats (Gillman & Gillman :Cancer 5, p. 810, 1952)



に Histiocytoma と酷似している。Plasmacytoma はそこで停止するが Endothelioma の場合は更に Stem cell, Paramonocyte, Hemohistioblast へ移行し得る。Endothelioma は屢々線維を形成し線維症を起し易い。又 Hodgkin's Sarcoma への移行もみられたという。Paramonocytoma は Histiocytoma, Endothelioma と密接な関係にあるが Paramonocyte の増殖は他のものと区別出来る。Hemohistioblastoma は Histiocytoma, Endothelioma から移行する稀な腫瘍であり、又 Histiocyte, Endothelial Cell が Stem Cell に逆分化する際この細胞が高度の増殖を起す。この腫瘍に限り他のものと異り移植可能である。即ち明かに悪性腫瘍である。他の腫瘍は良性で移植は不可能である。以上の実験所見から Gillman が得た結論は正常リンパ腺構造 (Grade 1), 急性, 慢性のリンパ腺腫瘍 (Grade 2), 反応性増殖 (Grade 3), リンパ腺腫瘍 (Grade 4), 悪性腫瘍 (Grade 5), の5段階は夫々対応した病変より移行し得るものであり可逆的な変化 Grade 3 から, 非可逆的な Grade 4 へも漸次移行し得る。

Grade 3 の反応性増殖も Grade 2 の反応と同様多くの場合可逆性で正常構造に戻り得る。然し一方 Grade 3 は又 Grade 4 へ移行し得る事も疑ない。

問題となるのは Grade 4 で、現在一般の病理組織学的立場からは悪性腫瘍と診断されている。確かにリンパ腺の正常構造は破壊消失してはいるが、Gillman は病理組織学上、それが悪性であると云う確証を得ていない (Despite the disorganisation of the architecture of the node, we have not been able to adduce convincing evidence of malignancy, in the histopathological sense even though the rats bearing these tumours die prematurely.). 又移植も不可能である事はこれを裏書していると思はれる。従つてこれら組織学上所謂細網肉腫と診断されるものの大部分は良性腫瘍増殖である。之に対し Grade 5 は明かに悪性腫瘍で移植可能であり、転移を起し、7代の移植後も尚細胞像は不変である。然しこの様な真の悪性腫瘍は甚だ稀にしかみられない。

#### IV 材料と方法

体重 100gr. 前後の雑系白鼠 50 匹を使用したのが雌雄は特別考慮を払はなかつた。尚対照として無処置乃至生理的食塩水、週 1 回 0.3cc 腹腔内注入 5~6 週のもの 3 頭宛を用いた。

試薬には和光純薬製 Trypan 青の餽水 1.0% 溶液を毎週 1 回 0.25cc 宛腹腔内注入を行った。然し本試

薬は比較的毒性が強い為か 10 週目頃死亡する例が多かつた為 10 週以後は注入量を適宜減量し、或は注入間隔を隔週にしなければならなかつた。

表 4

生存日数	頭数
10 - 50	15 (4)
50 - 100	11 (3)
100 - 150	8 (6)
150 - 200	5 (2)
200 - 250	3 (1)
250 - 300	3 (3)
300 - 350	2 (2)
350 - 375	3 (3)
計 10 - 375	50 (24)

括弧内数字は屠殺検査例数を示す

組織学的検査は諸局所リンパ腺を主体とし、肝、脾、腎及び必要に応じて骨髓、肺、副腎、大網等に及んだ。リンパ腺の採取部位は原則として肝門部、大動脈分岐部、頸下部、頸部、縦隔洞、腋窩部、ソケイ部のリンパ腺を検索した。特に 200 日以後の例に就ては上述全領域のリンパ腺につき検索を入念に行つた。固定はフォルモール (斃死例) 乃至 Zenker 液 (屠殺例) を用い、染色はヘマトキシリン、エオジン重染色の外必要に応じ、Giemsa 染色、PAS, Pap 氏鍍銀法を併せ施した。尚屠殺例に就てはリンパ腺剖面よりスタンプ標本を作りギーサム染色を行つた。又 200 日以後の数例に就ては頸部より 2~3 回リンパ腺の生検を行つた。

一方上述の白鼠実験と併行して 10 頭のマウスにつき、1.0% T. Bl. 水溶液、1 回注入量 0.05cc で同様の実験を行つた。

#### 実験成績

実験開始後約 100~150 日経た例では全身リンパ腺特に肝門部リンパ腺は対照の約 2~3 倍に増大しているのが大部分であるが、これらのリンパ腺は深紅色乃至黒紫色に変色しているのが特徴である。脾肝はリンパ腺に比して腫大の度はやや軽く、全例を通じ著明な肝脾腫大現象はみられなかつた。50~100 日目の例では腹腔内に血性腹水乃至血液が貯留し腹腔内出血が直接の死因と考えられるものが数例あつた。リンパ腺の剖面は表面と大体同様の色を呈するが中心部に灰白色の小結節が形成せられているものがあり、特に 150 日以後のものに多い。一方比較的屢々肝、肺、腎等に可

成大きな膿瘍と思はれる黄白色の融解病巣の起つているものがあり、リンパ腺割面に於ても辛じて肉眼で見得る程度と同様病巣と数ヶ形成しているものがあつた。300日以後の例に於てはリンパ腺の中反つて縮少硬化するものが可成多数発見された。肝、脾等に明かな限局性腫瘍を作るものは遂に1例もみられなかつた。

#### リンパ腺の病理組織学的所見

リンパ腺の組織学的変化を記載するに当り著者はトリパン青による特異性変化及び非特異性変化に2大別した。

A) 特異性変化：ヘマトキシキン-エオジン染色でみるとリンパ腺の正常構造が全く消失している事が特徴である。即ちリンパ濾胞、リンパ洞は全く破壊消失し、且又リンパ腺被膜及被膜外部に増殖細胞が浸潤している。リンパ腺組織内に増殖した細胞によつて以上の現象が組織学的に認められた場合、我々はそれを悪性腫瘍であると組織診断を下す。

著者も一応 Gillman に従つて以上の様な特徴を示すものを特異性変化とみなし、更に Histiocytoma, Monocytoma の2種を区別した。(Gillman は表3にある様に、Plasmacytoma, Histiocytoma, Endothelioma, Paramonocytoma, Hemohistioblastoma に分けているが、この様な分類は不適当と考えられる一考察参照)。特異性変化はリンパ腺正常構造の消失という点に於て以下非特異変化と一応区別出来る。

#### B) 非特異性変化

特異性変化を除いたものは全部非特異性変化として一括したが、この中には種々雑多の形を示す反応性細網症、壊死、膿瘍形成、線維症等が含まれており、病因子もトリパン青の直接作用以外に他の偶発性炎症巣、代謝異常等の統一的病変とも考えられるものが混在している。リンパ腺の組織像、細胞構築は内外因の影響のもとに極めて動き易く不安定であり、従つて正常組織像の動き得る範囲を限定する事は困難であるが、これも亦原則的に Gillman に従つて、強い Sinus Histiocytosis, Diffuse Lymphocytopoiesis, 膿瘍形成、びまん性線維症をトリパン青によつて起つた非特異性変化とみなし、他は大體生理的変動域内にある変化と考えた。Gillman はこの生理的変動域内と考えられる白鼠リンパ腺の組織像を9型に分け精細に記載し(第3表)、その各々とリンパ腺の腫瘍性細網症との間に病理発生の上から密接な関連性のある事を強調しているが、著者の研究の重点は Gillman が第度(第3表)にある為、生理域内の変化に就ては精しい観察を省いた。

### A. 非特異性変化

#### 1. 強い Sinus Histiocytosis

人の所謂洞ガタルに相似した像で、主に皮質及び皮髄境界部のリンパ洞が強く拡張して、中に游離細胞の充満した状態である。

洞内游離細胞には種々のものがみられるが、最も屢々数の上で支配的なのは著者が小組織球と呼ぶ細胞である。この細胞は大き径10ミクロン内外の好酸性、円形胞体(密集している時には多角形に変形しているが)、並びに致密な色質をもつ卵円形核が略中央に位する細胞で、胞体内に屢々空泡を形成する傾向がある。この細胞は Lymphocytoid Histiocyte (Gillman), Prohistiocyte (Marshall) 等とも呼ばれているが、成熟組織球に比し小さく又 Pachychromatic であり且食現象を全く欠いている。

洞内には小組織球の外、形質細胞(卵円形、強塩基性胞体及偏位する車軸状色質配列を示す核及び核周囲明庭をもつ細胞)、リンパ球、大食球等が混在し、又小組織球であり乍ら塩基性胞体をもつもの、偏位核をもつ点プラズマ球に類似ではあるが塩基性胞体をもたぬもの(大根田はこの様な細胞をプラズマ球様の細網細胞とよんでいる)等移行形を示すものも存在する。Gillman はこの様な多彩な細胞像を Lymphocyte, Plasma cell → Lymphocytoid-polyblast → Lymphocytoid Histiocyte → Histiocyte への移行をもつて説明している。

トリパン青は大食細胞体内に顆粒状に沈着しているが、時には胞体全体が均等に青染しているのは糸粒体の崩潰を意味するものであろう。

髄質は洞内に充満する細胞と同じ細胞成分よりなり、ひとの洞カタルの場合と異り、髄質と拡張リンパ洞との境界は屢々不明瞭となるが、極端な場合には洞内皮の殆んど全部が消失し、鍍銀染色によつてはじめて洞壁が残存している事を認める事もある。

洞内細胞の大部分は髄質内に増殖した細胞の洞内流入に由来すると考えられる。

皮質濾胞及びその中心に位する反応中心は共によく発育し、后者を構成する細網細胞は崩潰像を示す事が多い。

拡張リンパ洞は又屢々著しい出血を起すが、このような場合赤血球、血鉄素は大食細胞に摂取されるが、髄質内にも同様の細胞が汎山現はれる。

洞内皮が剥離欠損し、髄質細胞が洞に露出し、従つて又髄質内を走る毛細血管壁が直接リンパの流れに接した場合、毛細管壁を障害し、その透過性に影響を与えるトリパン青によつて洞内の出血は特に起り易くな

る。

Gillman によれば、白鼠正常リンパ腺の洞を横断して髓索間に跨る毛細血管は人のリンパ腺に比し遙に多いといつており、洞内出血の原因としてあげているが、著者はその様な所見を対照動物に確認する事は出来なかつた。

勿論洞内血液は、例えば出血性腹水の吸収された様な場合も考えられるが、リンパ腺組織自体の出血傾向はトリパン青の中毒現象として注目に値する。

本症は実験日数 50~200 日の例に多発し、且つ頸部、頸下部、腋窩部領域リンパ腺に好発する。

## 2. Diffuse Lymphocytopenia

Gillman はこの病変を正常リンパ腺変動スペクトルの中にいれ 9 型の正常像中第 7, 8, 9 型として記載しているが、著者はトリパン青により特にこの変化が現はれ易いと考え、非特異性変化の中に偏入した。この組織像は人の Reactive Hyperplasia に相当し、髓索は甚だ致密な細胞増殖のためその幅をまし、リンパ洞は殆んど、或は全く圧迫消失し、髄質の極度の増大の為皮質も圧迫を蒙り、濾胞も退縮、消失の傾向が強い。従つてリンパ腺全体がびまん性の細胞増殖で置換されている様にみえる。然し鍍銀染色を参考にして精査すると、リンパ洞壁はよく残存しており、その中にリンパ球、組織球が充満し、特に前者が支配的である。これらリンパ球は主として髓索にびまん性に起つている Lymphopoiesis に由来すると考えられる。髓索はリンパ球増殖が主体とはなつてはいるが、それ以外に、トリパン青、血鉄素、核破片等を摂取する細網細胞を別として、細網細胞より更に大きな円形細胞の増殖が目立つ。この細胞は食作用を営まず、好塩基性、好ピロニン性で核は円く、胞体に比して大きく、又柔かな核網の中に屢大きな核小体を含む。この細胞は種々の名前と呼ばれている (Stem cell, Hemohistioblast, Primitive Reticulum cell) が、天野<sup>20</sup>、海野はリンパ胚球 (Lymphogonia) と名付け、リンパ腺の細網細胞から異形成的に発生し、大リンパ球の母細胞になるという。

このリンパ胚球が増多した場合、胞体は膨大、水泡状となり、核崩潰を起す傾向が現はれ、その為全リンパ腺組織が空胞状にみえる。この様な状態を著者は Lymphogoniosis と名付けたが、リンパ球の遺剰生産が行はれている像といつて差支えない。リンパ洞は圧迫され且つ増殖細胞で閉塞された状態では、リンパ節内のリンパ液循環は著しく障害される事は当然でリンパ球生成にのみ主力が置かれる結果この様な像が生れるのであろう。本組織像も大体 Sinus Histiocytosis

と同じ日数で現はれ兩者併存する事も少くない。

## 3. 膿瘍壊死の形成

実験動物の肺、肝、リンパ腺、腎等は可成高率に膿瘍、壊死巣の形成を伴う。多核白血球の充満した膿瘍巣は脂肪沈着により明るく膨大せる偽黄色腫細胞層に包圍され、更にその外側は線維芽細胞、類上皮細胞、単球、小組織球等を含む幼若肉芽層乃至は硝子様線維被膜によつて蔽はれている。凝固壊死の場合も略同様である。これらは何れもトリパン青のもつ毒性作用即ち細胞呼吸酸化阻止乃至は抗体形成抑制作用に因するものであろう。

## 4. 線維症

膿瘍を形成する例では、その付近に髄質のびまん性線維化を起している事が少くない。

然し Gillman がいつている様なリンパ腺髄質全体の特異な線維化像には接しなかつた。

## B. 特異性変化

### 1. Histiocytoma

小組織球を主体とした細胞増殖——リンパ球、単球、プラズマ球も多少混在する事もあるが——は結節状或は梁状の配列をとり、リンパ節の正常構造は殆んど完全に消失している点は腫瘍といつて差支えない。増殖の起点部位はリンパ腺門部付近乃至は皮髓境界部と考えられ、増殖が被膜下に到達すると被膜を貫通して被膜周囲の脂肪線維組織に浸潤が波及してゆく。増殖巣内には好銀線維は殆んど形成されず、又小組織球胞体内には大小の空胞が形成され易く特に 200 日を過ぎた例においては腫瘍組織は細胞変性の為寧ろ退縮の傾向のあるものも認められた。

増殖細胞は時に多核、多葉性の巨細胞をつくるが、核の配列状態や形は多様で、Langhans 型或は Sternberg 型、或は全く不規則の配列をとるものもあり、個々の核の性状は小組織球のそれに等しい。この様な像は Histiocytic Medullary Reticulosis (第 2 表) に相似の像と考えられる。

Histiocytoma は Gillman と同じく 70 日目頃より発見し初め 200~300 日の例には全例に少くとも何れかの領域のリンパ腺に発見出来た。又部位としては肝門部、后腹部、頸下部リンパ腺の順に多く出現した。特に肝門部リンパ腺は全例の 75% が Histiocytoma の像を呈した。これは腹腔内に注入されたトリパン青の最大作用点がこの部にある事を物語っている。

### 2. Monocytoma

小組織球に比し大形で核は腎形で截切、陥凹を示す。小組織球と混合して腫瘍を形成している事もある。Monocytoma の出現は Histiocytoma に比べる

と遙に低く4頭(160日, 230日, 250日, 350日例)の顎下腺に認められたに過ぎなかつた。

Histiocytoma, Monocytoma は両者共に正常組織を破壊消失させている点においては悪性腫瘍といえよう。然し腫瘍細胞は何れも異形性, 多形性に乏しく単調な細胞増殖という感を与える。Gillman は移植不可能の為これらを良性の腫瘍と考えている。然し乍ら鍍録染色によつて調べてみると, リンパ洞が腫瘍組織内に明に認められ, 単に髄索の細胞増殖に圧迫されて閉鎖されているに過ぎぬと思はれる像が発見出来る。即ち細胞増殖による積極的の正常構造破壊は余り行はれていない。従つて著者は単なる H-E 染色のみにより腫瘍と診断した Gillman の見解には疑念をもつ。寧ろ著者は彼が腫瘍と考えた Histiocytoma 外種々のものは矢張反応性の細胞増殖ではないかと考えた(考案参照)。

Gillman は Histiocytoma の外に Plasmacytoma, Endothelisma, Paramonocytoma, Giant follicular Lymphoma, 更にホジキン肉芽腫, ホジキン肉腫様の像, 真性膿瘍(未分化細網肉腫)等を得ている(表3)が本実験では認める事は出来なかつた。プラズマ球は確に可成多数組織球, リンパ球, 単球等に混じて出現するが, 骨髓腫に相似の像はみられなかつた。又巨大濾胞リンパ腺腫にやゝ似た組織像には接したが, これは寧ろ反応性濾胞増殖と考えた方が妥当と思はれる。

以上リンパ腺にみられた病変像を列記したが全身諸領域にこれらの病変が種々の組合せで起る。その中特に腫瘍性病変を起し易いのは肝門部, 顎下部, 后腹膜部リンパ腺であつた。

リンパ腺以外の臓器の組織所見

### 1. 脾 臓

脾は肺, 脾等に比し壊死, 膿瘍を起す事は殆んどなく, 一般に脾洞が拡張して血量に富んでおり, 脾髄内には血鉄素が大塊をなして屢々沈着している。又濾胞の周囲に環状出血をみる事も稀ではない。この様な変化は50日以後次第に強さを増すが100日目頃より濾胞の縮小消失が起り, 脾髄細網組織の増殖は逆に盛んとなり, 時には多少の異形像, 多形像が現はれ, 多葉, 多核の Sternberg 型巨細胞, 核分裂像を認める事もある。従つて部位的に細網肉腫, 或は比較的好酸球を多く交えた所ではホジキン氏肉芽腫に類似の像を呈する事もあるが脾の正常構造は破壊される事はない。

一方これら増殖細網細胞の特徴として, 脾梁内の静脈の内皮下組織に血管外部より侵入し, びまん性に拡がり, 血管腔はその為著しく狭窄される事が多い。この現象は脾血流の障害に或役割を演じている事は明か

で, 狭窄部に隣接した血管腔内には血行停止が起る。

増殖細網細胞の中には小島をなして髄外造血巣も発生している。脾被膜は線維性肥厚を起しているが, 被膜直下に増殖する細胞の被膜内侵入は認められない。

以上の脾細網細胞の増殖態度は悪性腫瘍ではなく, 白血球細胞に似ており, 脾細網症といつてよい変化である。細網細胞の増殖が特に顕著な場合はその胞体は強好塩基性となり, 又好酸球, 巨細胞, 髄外造血巣形成が高度となるが, リンパ腺にみられたような小組織球, 形質細胞の出現は意外に軽く小巣をなして散点するに過ぎない。以上の強い変化は主として200~300日例に多く現はれる。

線維症は200日以上例に屢起るが, いづれも被膜下に発生し, 脾梁を中心として拡がるものは稀である。

### 2. 骨 髄 (大腿骨)

脾同様100日前後より細網細胞の増殖が著しくなるが, 同時に骨髓組織の壊死が可成強く起り, これらの為骨髓造血巣は崩潰消失の傾向にある。300日前後の例では好酸球の著しい増加がみられるが細網細胞の増殖は脾に比してそれ程顕著ではない。又骨髓小血管の内皮下組織への細網細胞侵入, 増殖は全く起つていない。小形組織球, 形質細胞の増殖も脾同様でない。

### 3. 肝 臓

全例を通じて肝の組織学的変化は脾リンパ腺に比して少ない。大体において肝細胞は100日目頃迄肥大し, 以後萎縮する傾向を示し Sinusoid は拡張する。肝星細胞は全経過を通じ軽い肥大を示すのみで増殖の気配を現はさない。肥大肝細胞の胞体は粗大顆粒状となり恰も神経細胞体の虎斑の如く, 而も PAS 染色陽性を呈する。この様な肝細胞は時に小巢状の凝固壊死に陥つている。70日目頃より現はれる共通の変化は門脈枝周囲における小形組織球の増殖で, 最初は白血病の際にみられるグリソン氏鞘細胞浸潤と略同様の浸潤態度をとるが, 150日以降では次第に小結節状増殖の傾向をとり, 周囲の肝細胞に対し圧排的に増大する。然しこの結節を構成する組織球には異形像を缺き肉芽腫としての性格を明に示している。300日以後においては一旦形成せられた上記肉芽腫には液化の傾向が現はれ, 囊腫様腔内に増殖細胞が浮遊する状態になる事もある。350日以後の例においては屢々好塩基性肝細胞の小結節状増殖が単発或は多発している事があつた。然し肝硬変乃至は肝癌, 肝細網肉腫の発生は期待に反して, 見出す事は出来なかつた。

### 4. 肺 臓

Tr. Bl. 注射開始1週後より既に肺気管枝周囲,

血管周囲をとりまいて外套状の細網細胞、小型組織球の増殖が開始され、肺胞壁はこの為肥厚し、肺胞内に Tr. Bl. 顆粒をもつ泡沫状の所謂肺胞上皮細胞が剥離充満している処もある。中等大乃至小動脈の場合、血管周囲に増殖した細胞は動脈筋層を侵さない事が多いが、時として筋層より内皮下層にまで及ぶ事もあり、恰も Panarteriitis nodosa の如き観を呈するが、血管壁にフィブリノイド壊死は認められない。又気管枝周囲に増殖した同様の細胞は筋層、基底膜を貫通して気管枝粘膜上皮を拳上し、更に内腔に迄及ぶ事もある。其他気管枝周囲に明かな反応中枢を具えたリンパ濾胞の形成、或は強い水腫が起る事もある。以上の諸変化は大体 200 日迄でそれ以後になると目立つて気管枝を中心とした膿瘍の形成が多くなる。即ち裏状に拡張した気管枝腔内に多形核白血球を主体とした滲出物が貯溜し、更にこれを中核として気管枝壁全体が壊死に巻き込まれ、膿瘍膜で包囲される。膿瘍膜は泡沫細胞を多数含む細網細胞層で線維化を起している場合も少くない。膿瘍とは別箇に、肺組織には一般にびまん性線維化が起り、線維性硝化巣の中に肺胞の腺様構造形成或は気管枝及その周囲に小形組織球或は形質細胞からなる肉芽腫様増殖が認められる。気管枝上皮下に増殖したこれらの細胞が局所的に上皮を気管枝内腔に内臓隆起させ息肉状の腔内形成物もみることが屢ある。

#### 5. 其他の臓器

皮下、大網、腎、周囲等の脂肪織、粗しょう結合織には何れも動員された多数の大食細胞内に多量の Tr. Bl. が塊状をなして沈着し、深青色の色調から茶褐色色調への移行がみられる。又諸処にリンパ球の小集団が形成される。腎間質には小形組織球、形質細胞の浸潤が小果をなして現はれ、又時に髓質に膿瘍を作る。糸球体、上部細尿管には Tr. Bl. の沈着は全くみられないがヘンレ氏蹄上皮に細顆粒状をなして Tr. Bl. が沈着している。睾丸精上皮には意外の傷害作用が現はれ、精上皮の大部分が荒廢し、或は精母細胞より精細胞への成熟過程が中断され、時に精母細胞は多核巨細胞を作る。この際セルトリ氏細胞は余り損傷を蒙らない。卵巢には殆んど変化を認めない。従つて Tr. Bl. による実験的畸型発生は主として精系、形成異常に負う所が多いと考えられる。副腎皮質は一般に肥大肥厚しているが細網内皮系細胞の活動は全く認められない。

#### 〔付〕 マウス実験例の所見概要：

マウスにおいても大体ラットと同様の変化が起つたが細網細胞の増殖程度は一般に微弱である。又全例共に膿瘍を何処にも発見出来なかつた。ただ 157 日、

210 日、の 2 例にはリンパ腺、肝、脾其他にびまん性の単核細胞の増殖浸潤が起つており白血病を思はせるが、類白血病との鑑別は困難であつた。

#### VI 総括及び考察

トリパン青は細網系特にリンパ系組織のそれに強い親和性をもち、古くから生体染色色素として用いられてきたが、この色素は又血漿アルブミンと結合し易い性質をもつアゾ色素化合物の一種でもあり、Sulfo-基を具えている事が特徴である。

Gillman 等は最初 (1948) トリパン青を雌白鼠に注入し、実験的に蛋白質代謝障害を起させ、これらの白鼠から生れた仔鼠に種々の發育異常や畸型の発生する事を示したが、続いて (1949, 51, 52) 彼等はこの色素を長期連続投与する事により、白鼠に種々の形の Lymphoma, 細網肉腫等を作り出す事に成功した (Ⅲ章参照)。

同じくトリパン青、Evans' blue を用いて追試を行った Marshall<sup>④</sup>(1953) は 180 日以上投与例において肝に Histiocytoma, リンパ腺、脾に細網肉腫に似た腫瘍性病変を、又時には骨髄腫に似た変化をリンパ腺に認めている。

大根田等<sup>⑤</sup>(1957) も亦細網症のほか 214 日以降の例に肝に多発性細網肉腫の発生をみたが、Papachalarampous<sup>⑥</sup>(1957) は 275 日以後の例において腹壁に肉腫の形成をみたが肝其他には肉腫の発生はみられなかつた。然し Gillman を除いて以上の諸実験にみられた肉腫と称せられるものは、何れも同種腹腔内或は皮下移植試験が陰性乃至失敗に終つている。勿論 Gillman のいう Histiocytoma 等良性腫瘍と彼が呼んだものは移植不可能であつた。

著者は、以上の実験に際し常に用いられた Grüber 或は Merck 製トリパン青の代りに和製トリパン青 (和光純薬製品) を用い且つ雑系の白鼠を使用し、Gillman と同じ方法により略同様の細網症を実験的に作る事が出来たが、最高 375 日生存例においても肝その他に肉腫の発生を認める事は出来なかつた。

Gillman は表 3 の如く正常リンパ腺と悪性リンパ腺肉腫との間に 5 段階を設け、正常リンパ腺構造、反応性細網症、腫瘍性細網症、肉腫への連続的移行を認め、反応性増殖 (Grade 2, 3) 及び良性腫瘍 (Grade 4) は正常リンパ腺諸像 (Grade 1) 及びはつきりした悪性腫瘍 (Grade 5) との間に連続的架橋を示すものであり、従来所謂細網肉腫といはれているものの大部分は Grade 4 に属し病理組織学的には悪性ではないと結論している。



Grade 4 即ち Gillman が Histiocytoma, Paramonocytoma 等と呼んでいるものが果して腫瘍であるといきれるか否かに関し著者は大きな疑問を持たざるを得ない。彼はリンパ腺の正常構造の破壊消失を強調して腫瘍であると主張しているが、正常構造の破壊損失がとりもなおさずそこに増殖している細胞組織が腫瘍であるという事にはならぬと思う。再生増殖が急激に起つた場合は欠張或程度この様な現象は起るし又一方鍍銀染色を施してみると、このような場合案外濾胞構造や洞が健全に残っている事を発見する事も少ない。著者の経験した所謂 Histiocytoma, Monocytoma の構成細胞は何れも、一定の大きさに達したものでは空胞形成が著明となり退縮の傾向を示している。即ち急速に増大した再生的細胞増殖であり、従つて同時に未分化の細胞も或程度出現してくる。この点比較的安定した形で徐々に増大する良性腫瘍とは異なるように思はれる。一旦発生した Histiocytoma が其後トリパン青の影響を全く蒙らない状態になつても尚かつ増殖する能力がある場合初めて腫瘍と断定する事が可能であるが恐らくこの様な場合 Histiocytoma は退縮消失してしまうのではなからうか。

何れにせよ著者は Gillman のいう Grade 4 迄の変化は反応性細網症であり、生体の平衡状態の恢復と共に退縮する可逆性変化であり、細胞自体に内在固定する自律性増殖能をもつ腫瘍とは別個に考えるべきものと考える。

僅単なる合目的性の細胞増殖、系統的細胞増殖、腫瘍の間には如何なる関連性を持たせるべきであろうか。Gillman は之等は連続的に悪性腫瘍へ移行し得るというが Büngeler は反応性増殖乃至良性腫瘍は悪性腫瘍との間には截然たる区別があり、両者の間に階段的移行は起り得ないと主張し、吉田も同意見を実験的肝癌発生の中で述べている。一休生理的にも、病理的にも再生を繰返えずと云ふこと自体が、腫瘍発生に対し助成促進的に働くか、或は再生細胞自身が腫瘍細胞に移行し得るかという点はまだはつきり解決されていない問題である。

又人の細網症が単なる反応性可逆性増殖と真性腫瘍との中間に位する存在であると考えても、この場合原因不明の調節性増殖 (Gesteuerte Hyperplasie, Büngeler<sup>④</sup>) とするか、或は正常細胞が獲得した異常物質代謝による自律化された増殖 (Automatisierte Hyperplasie, Stein)<sup>⑩</sup> とするかの問題がある。後者は一般に腫瘍を悪性度の点から数段階に分ち、その中の条件つき悪性 (Beschränkt malign) の中に属せしめようとする考えである<sup>⑦</sup>。本実験においてリンパ腺を

はじめその他の諸臓器の細網細胞の示す態度は一樣ではない。肝の星細胞は案外無関心であり、脾細網細胞は腫瘍様の多形性を示す。これらの差異はトリパン青注入部からの吸収経路の差異にもよるであろうが又一方トリパン青に対する各臓器組織細網細胞の特異性を示しているともいえよう。

トリパン青は一般に細網細胞糸粒体に沈着し、特に蛋白質代謝を障害する急性中毒作用と細網細胞の増殖作用の両方面の作用をもつと考えられるが、急性中毒作用により組織壊死が起り又抗体形成不全の為膿瘍が発生し易く、気管枝拡張を招くと考えられる。一方又他の生体染色用色素と異り細網細胞の増殖を起す点は、脂肪に親和性をもつ Scharlachrot, Sudan III が上皮細胞増殖作用を示すのに比敵しており、これらの色素がいつでもトリパン青と同じくアゾ色素化合物であり、表皮増殖の外に肝に腺腫をも形成する作用があるが (M. B. Schmidt 1924) 本実験においてトリパン青にも晩期に肝上皮の腺様増殖の発生を認める事が出来た。

Fischer-Wasels (1906), M. B. Schmidt (1924), Korteweg (1932) 等はかつてこれら脂肪溶解性色素を用いて上皮の過剰増殖、肝腺腫から更に発癌さもようと試みたがいつでも不成功に終つている<sup>⑧</sup>がこれと同じ事が本実験のトリパン青による細網細胞増殖についてもいえるわけである。

## Ⅶ 結 論

トリパン青の長期連続投与によつて起る白鼠細網症についてリンパ腺を中心として観察した結果、大体 Gillman 等が得たと同様の像を作る事が出来たが、彼の云ふ腫瘍性の Histiocytoma 等は腫瘍でなく寧ろ急激に起つた細網細胞の過剰の再生増殖と考えられる。

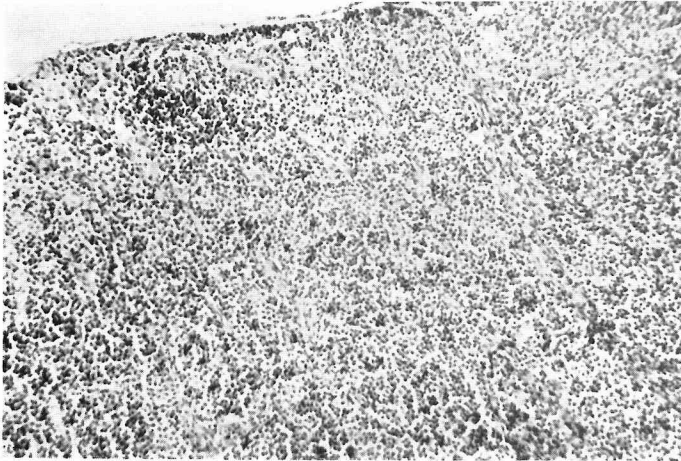
本実験においては又 375 日に到るも悪性腫瘍を得る事は出来なかつた。

単なる細網細胞の反応性増殖と悪性腫瘍とのへだたりが其中間に介在する細網症によつて連続的なスペクトルを作るという Gillman の結論は本実験において確認する事は出来なかつた。

## 文 献

- ①Domack, G.: Die experimentelle Geschwulstforschung im Handbuch d. allg. Pathologie Bd. VI, Teil 3, 248, 1956 Springer Verlag.   ②Gillman, J., Gillman, T., Gilbert, C. & Spence, I.: The pathogenesis of experimentally produced lymphomata in rats (including Hodgkin'slike sarcoma) *Cancer* 5, 792-846, 1952   ③Marshall, A. H. E.: An outline of the cytology and pathology of the reticular tissue, 203-211, 1956 Oliver & Boyd.
- ④Rotter, W. u. Büngler, W.: Die Systemhyperplasien der blutbildenden Gewebe u. Organe im Lehrbuch d. spez. path. Anat. hrsg. von Staemmler 526-532, 1955, Walter de Gruyter, 1955
- ⑤Robb-Smith, A. H. T.: Reticulosis and reticulosarcoma; a histological classification. *J. Path. & Bact.* 47, 457-480, 1938   ⑥ibid.: The lymph-node biopsy. In: Dyke, S. C., Ed.: *Recent advances in clinical pathology.* London. J. & A. Churchill 350-370. 1947   ⑦Schallock, G.: Die experimentell Reticulosen. *Verhandlungen d. deutsch. Gesell. f. Path.* 37 Tagg. 1953 105-126.
- ⑧Ooneda, G. et al: Experimental studies on reticulum cell sarcoma and reticulosis. *The Gumma J. Med. Sci.* 4, 295-317, 1957   ⑨Papacharalampous, N. X.: Befunde an der Ratte nach langfristigen Versuchen mit intraperitonealen Injektionen von Trypanblau. *Beitr. path. Anat.* 117, 85-89, 1957   ⑩Stein, F.: Betrachtung zum Problem d. Hyperplasie u. d. Neoplasie bei den Reticulosen. *Virchow's Arch.* 329, 732-742, 1957
- ⑪Grieder, H. R.: Ueber die Beziehung zwischen Reticulose u. Rethotelsarkom. *Virchow's Arch.* 328, 442-468, 1956   ⑫Amano, S., Unno, G. & Hanaoka, M.: Studies on the discrimination of lymphocytes and plasma cells: Supplements on advocacy of the lymphogoniathery. *Acta Path. Jap.* 1, 117-130, 1951   ⑬Yoshida, T.: *Gan no hassei* (in Japanese), Neiraku-Shobo, Tokyo. 1948   ⑭Custer, R. P. & Bernhard, W. G.: Interrelationship of Hodgkin's disease and other lymphatic tumors. *Am. J. Med. Sci.* 216, 625-642, 1948

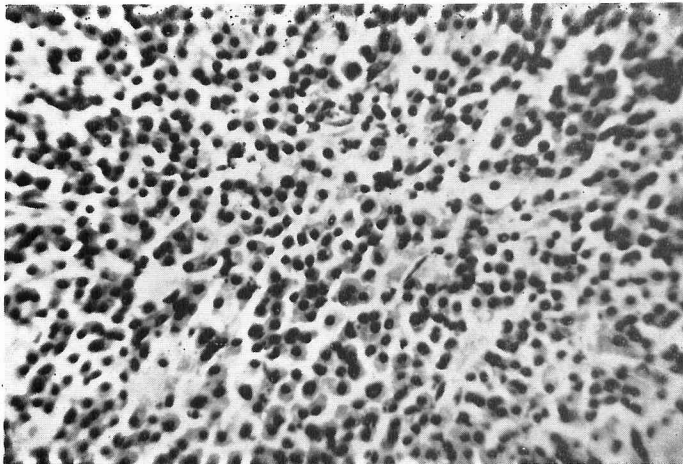
後記：この仕事は昭和33年度文部省総合科学研究「悪性リンパ腺腫の病理」の一部として石井善一郎教授指導の下に行はれたものであります。ここに同教授並びに仕事の推進に当り御協力、御援助を賜った長野県北信病院長梁談治博士に感謝の意を表します。



1.

強度の Sinus histiocytosis

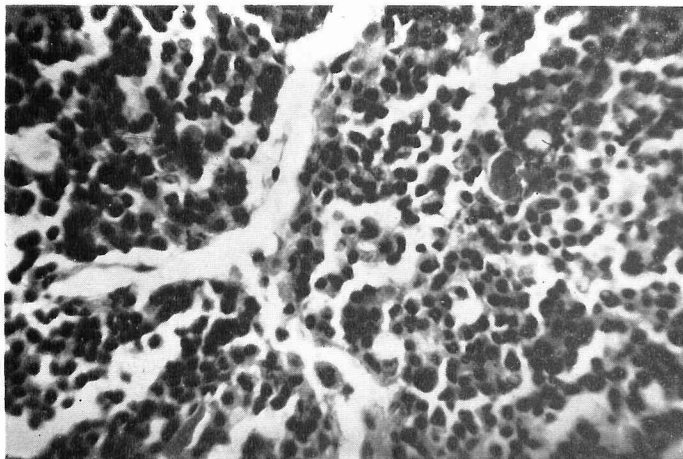
拡張したリンパ洞は小組織球で充満している。normal pulp が小島状に残存している (150日例, 顎下部リンパ腺) 100×



2.

同上強廓大

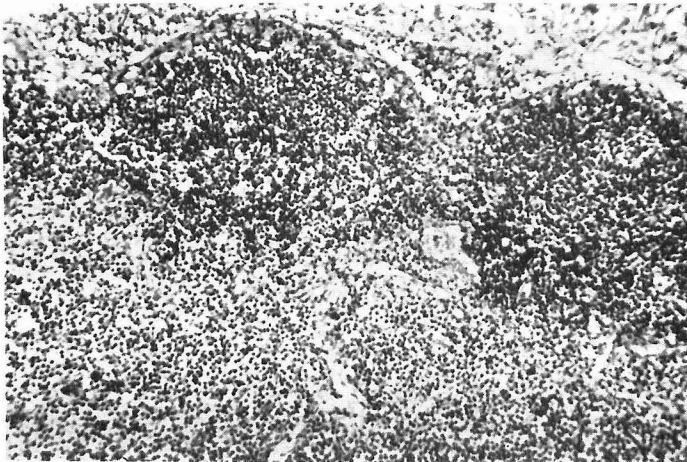
大部分好酸性の小組織球からなるが, プラズマ球も若干出現している。400×



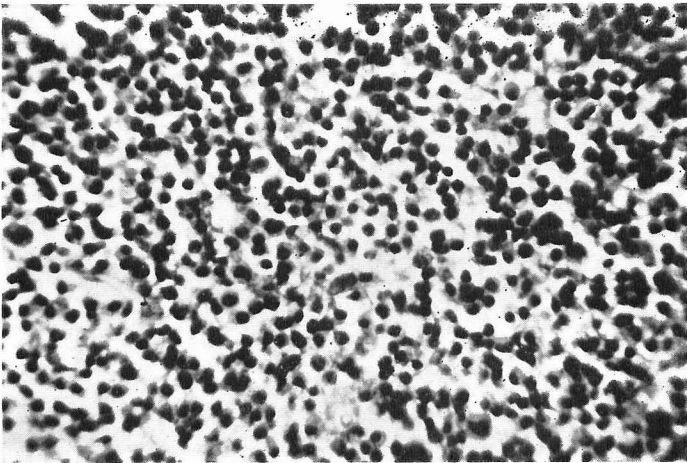
3.

Pulp 全体に亘る histiocytosis

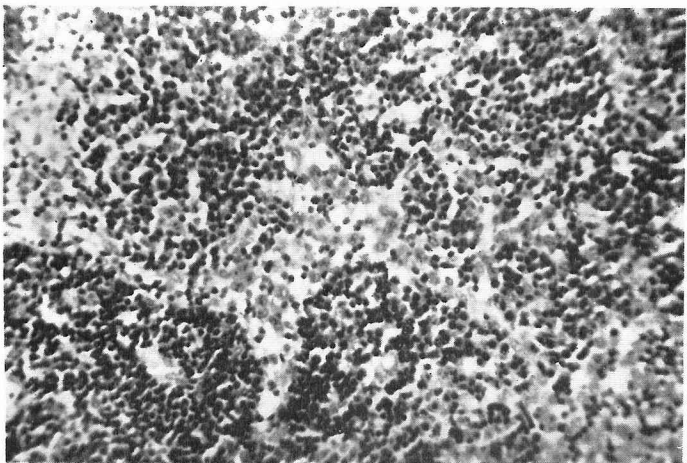
小組織球がびまん性増殖を起している巢内に新しくリンパ流路が形成され, 1列に並んだ小組織球がその沿岸を形成している。赤血球食細胞が数個みられる。(160日例, 腹部リンパ腺) 100×



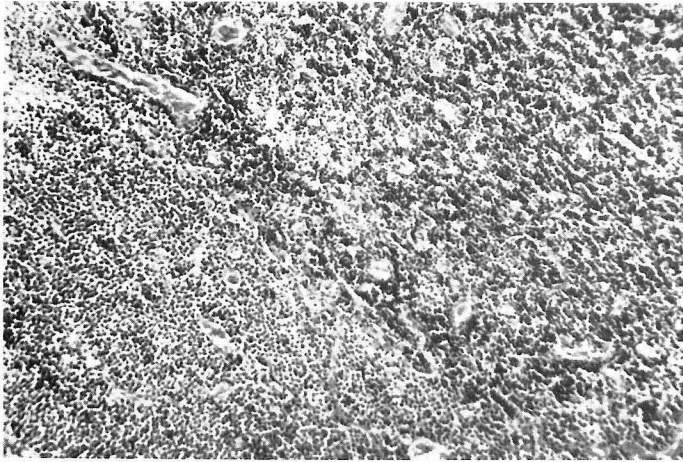
4.  
皮髄境界部にはじまつた histio-  
cytosis (74日例, 腹部リンパ腺)  
400×



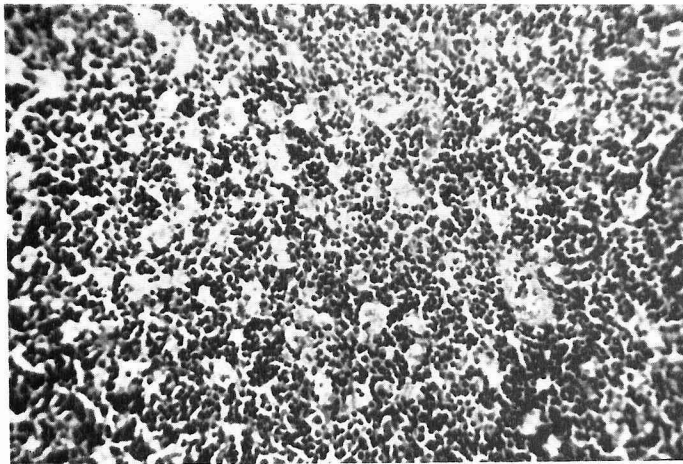
5.  
同上強廓大  
プラスマ球, リンパ球も可成混在  
する。400×



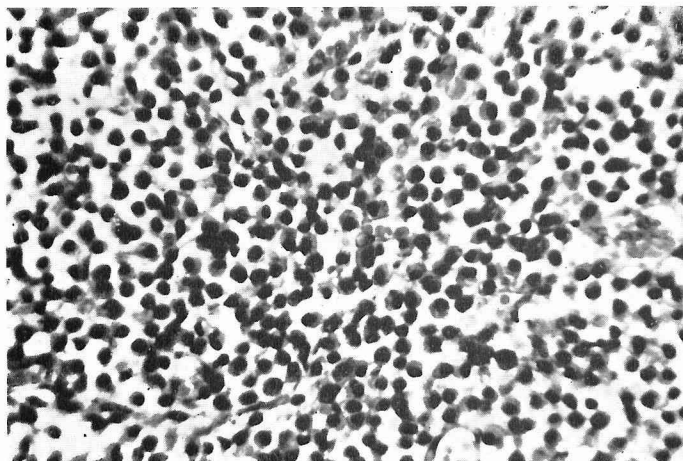
6.  
洞カタル  
拡張洞内には合胞性細網細胞の増  
殖が起つている。  
(150日例, 頸部リンパ腺) 200×



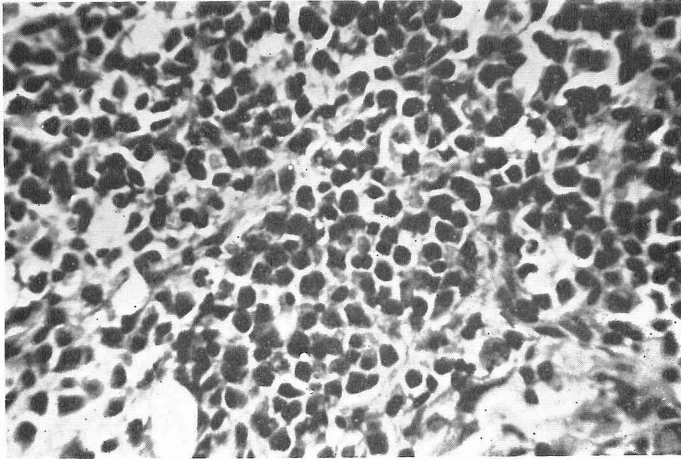
7.  
右半は Diffuse lymphocytopenia (lymphogoniosis)  
左半は Histiocytoma 両者の境界は判然としている (190日例, 頸部リンパ腺) 100×



8.  
同上右半の強彫大像  
明かるい細胞は Lymphogonia  
で緻密な小リンパ球間に散在増殖する。



9.  
図7の左半強彫大像 Histiocytoma,  
ブラマス球が可成多数入り混っている。



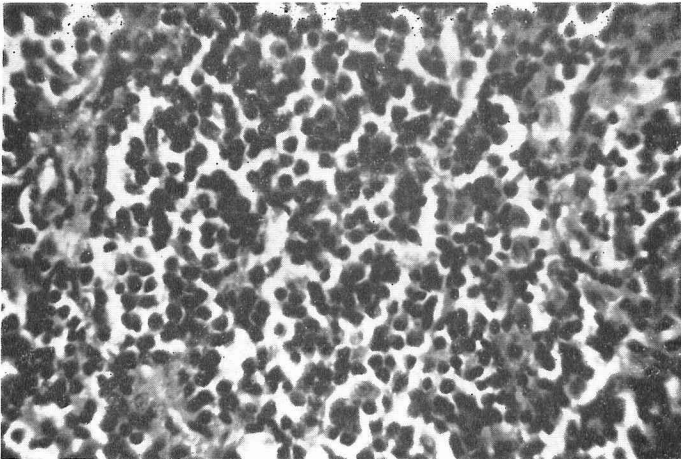
10.

Monocytoma

増殖細胞の大部分は単球で Gillman は Paramonocytoma と呼んでいる。

細胞の多形性が可成り強くこの中には Gillman が Stem cell, Haemohistioblast, Polyblast 等と呼んでいるものも混つついる。

(200日例, ソケイ部リンパ腺) 400×

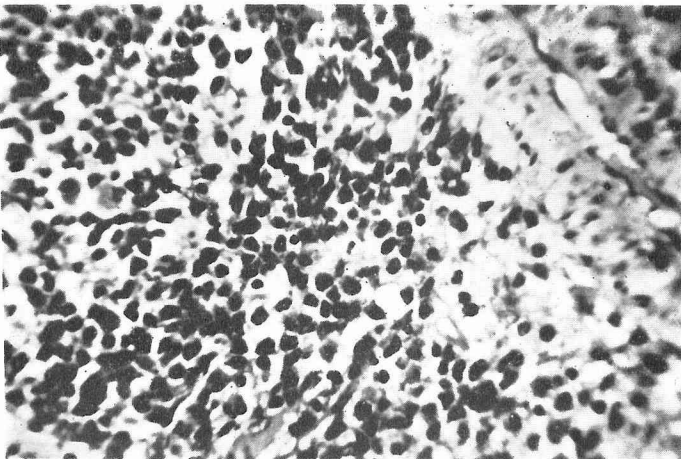


11.

Plasmacytoma ?

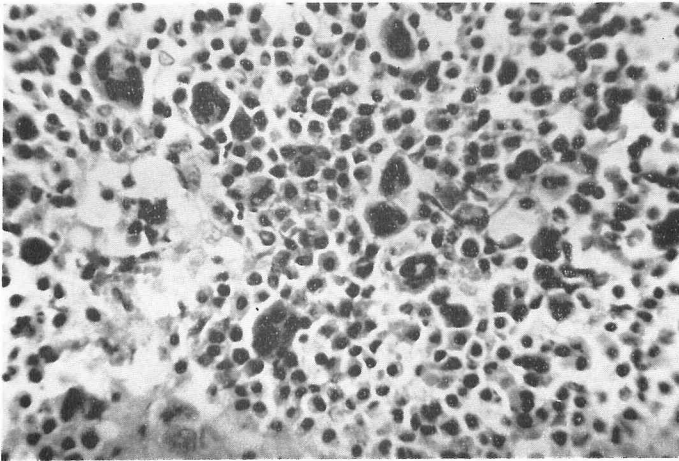
プラズマ球の結節性増殖でごく稀に現はれる。

(300日例, 腹部リンパ腺) 400×

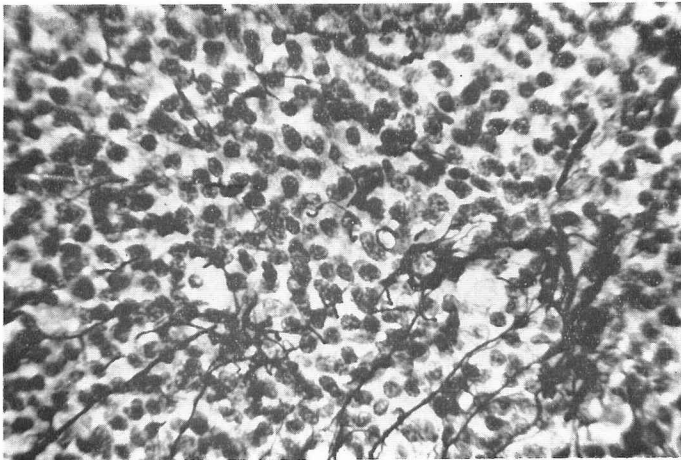


12.

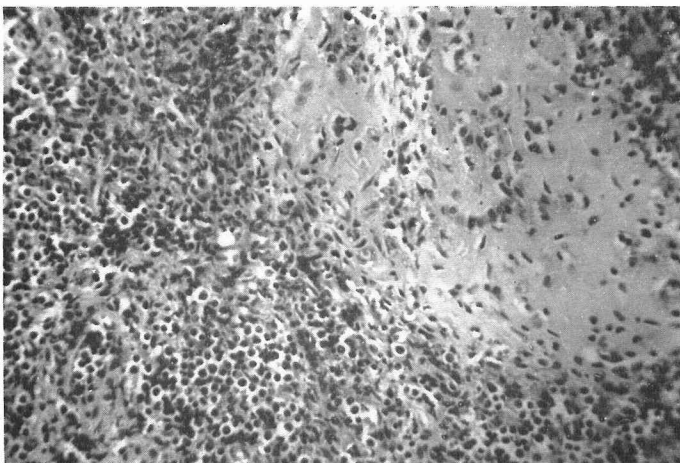
肺動脈周囲に現はれた単球の増殖



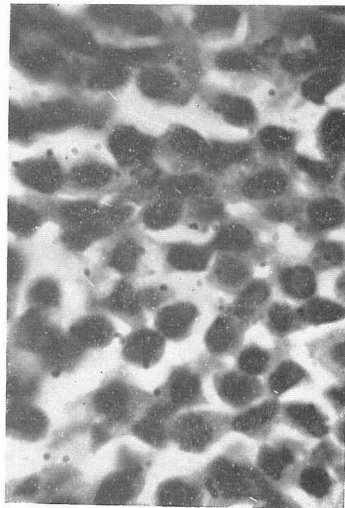
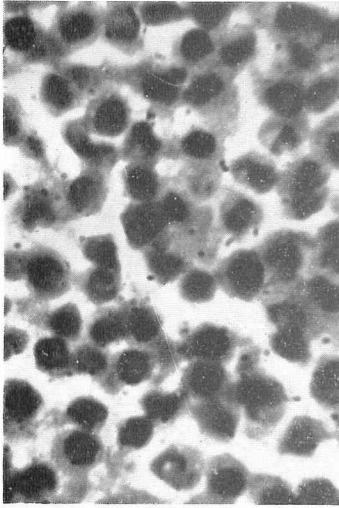
13.  
Histiocytoma の中に Sternberg  
型巨細胞が散在している。  
Histiocytic medullary reticulo-  
sis に相似の像である。  
(160日例, 頸部リンパ腺) 400×



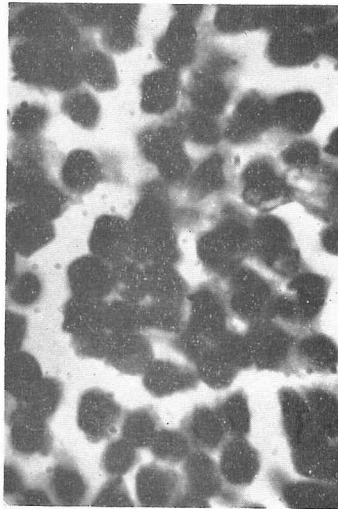
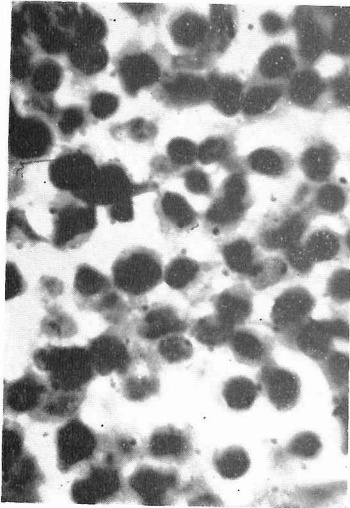
14.  
Histiocytoma の鍍銀染色像  
組織内好銀線維の新生は殆んどみ  
られない。  
(190日例, 頸部リンパ腺) 400×



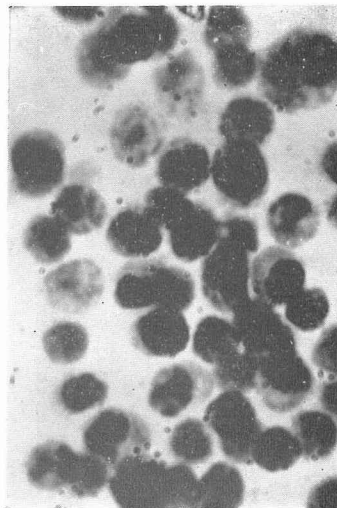
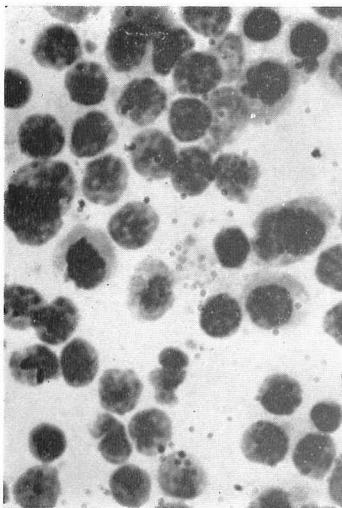
15.  
Hyalinosis 及 Fibrosis  
(120日例, ソケイ部リンパ腺)  
100×



16.  
左右ともに Histiocytosis の細胞像を示す。  
右像では細網細胞穿起がまだ残っている。  
(300日例, 肝門部リンパ腺) 900×

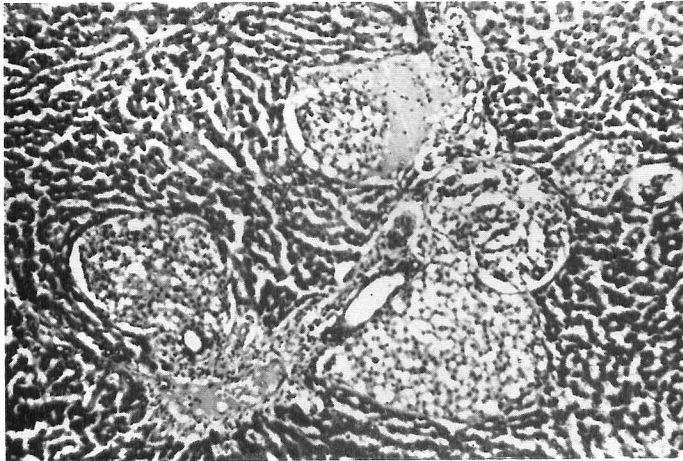


17.  
Monocytoma  
左は成熟単球  
右はその中に存在した強塩基性の単球母細胞と思はれる細胞群  
(250日例, 腹部リンパ腺) 900×

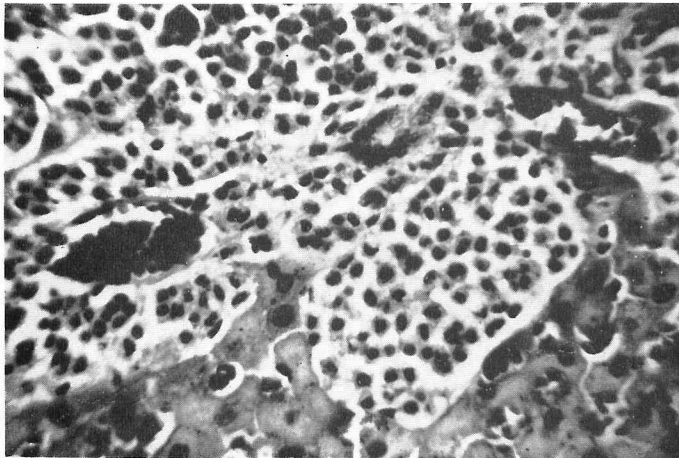


18.  
リンパ腺スタンプ標本ギムザ染色。  
左小組織球とリンパ球  
右単球  
900×

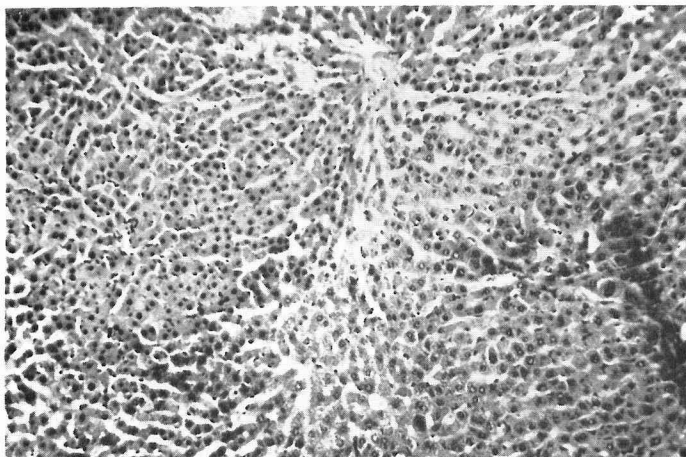




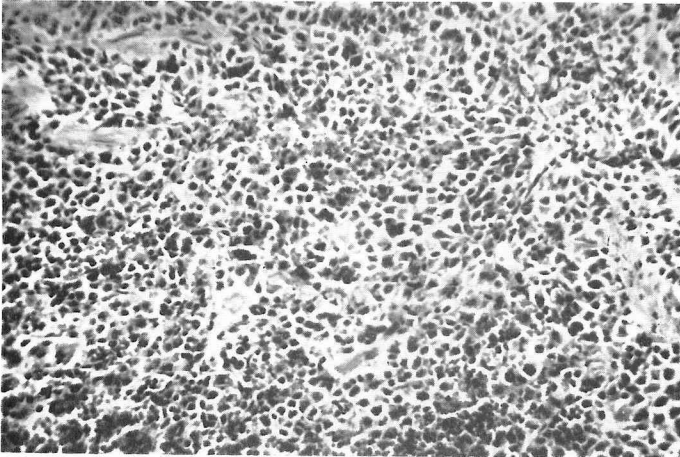
19.  
肝グリソン氏鞘を中心に発生した  
小組織球の結節性増殖  
中に出血し、組織球は退行病変を  
起している。この様なものも腫瘍  
とはいいい難い。  
(300日例, 肝臓) 100×



20.  
同上結節強廓大像  
小組織球は殆んど全部が空胞変性  
に陥っている。400×



21.  
左半に強塩基性になつた肝細胞の  
腺腫様増殖 (OTA肝癌の途中に  
出来るものとよくにている)  
(350日例, 肝臓) 100×

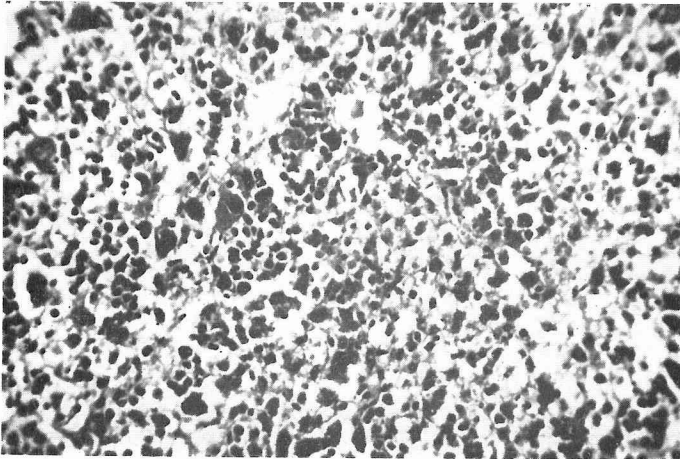


22.

脾細網症

脾髄にびまん性に起つた細網細胞増殖像であるが、リンパ腺にみられた如き小組織球増殖は殆んどみられない。

(190日例, 脾臓) 200×

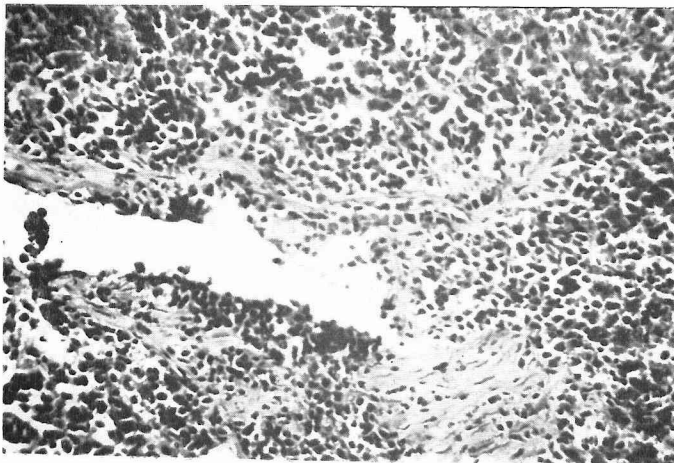


23.

脾細網症

細網細胞増殖の所々に巨細胞を交えた、多形性の強い部位がみられ、この部丈みると細網肉腫の像、或はホジキン肉腫の像に近い。

(74日例, 脾臓) 200×

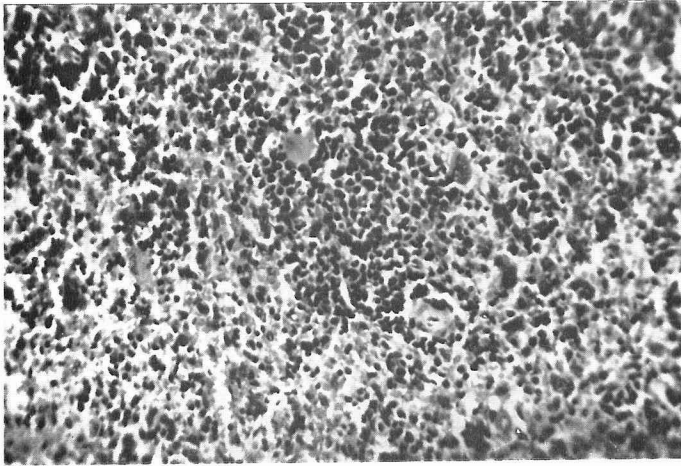


24.

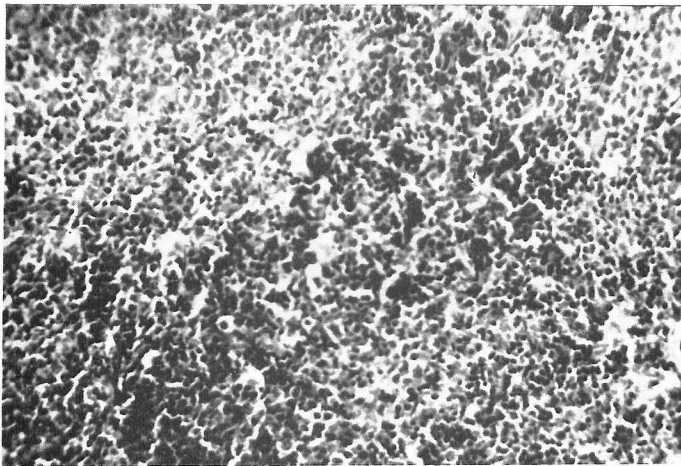
脾細網症

脾梁静脈内皮下組織に外部からびまん性に侵入増殖した細網細胞白血病脾とにた所見である。

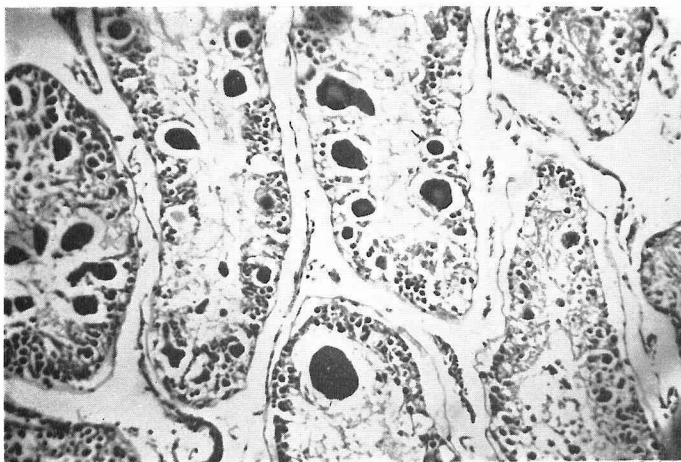
(190日例, 脾臓) 200×



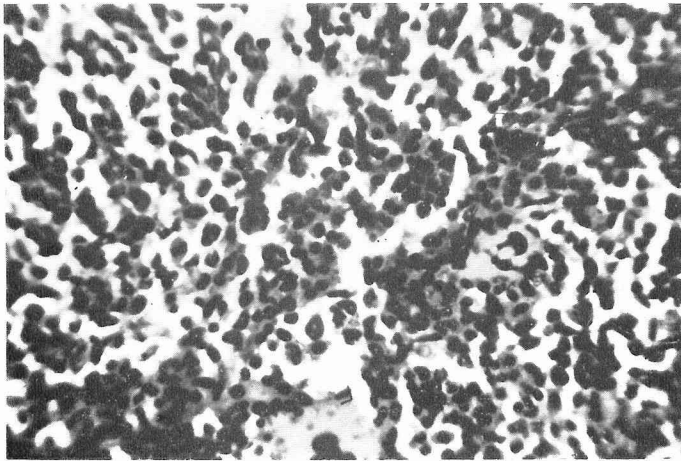
25.  
脾組織内には巣状に巨細胞を交えた骨髄外造血巣が多発する。  
(350日例, 脾臓) 200×



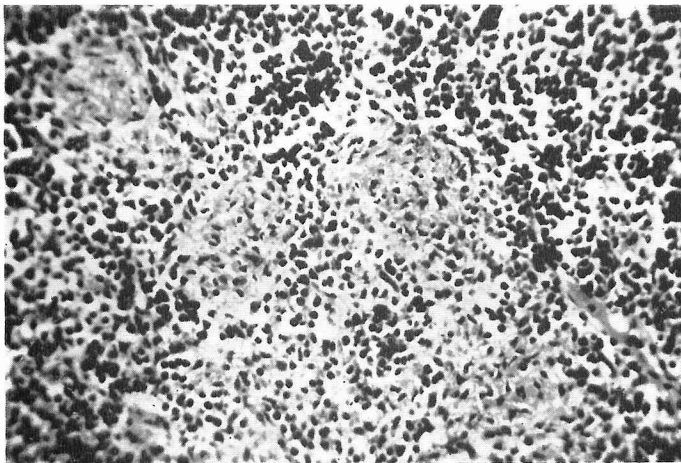
26.  
脾組織内には稀にリンパ腺に現はれた小組織球の増殖巣もみられる  
(130日例, 脾臓) 200×



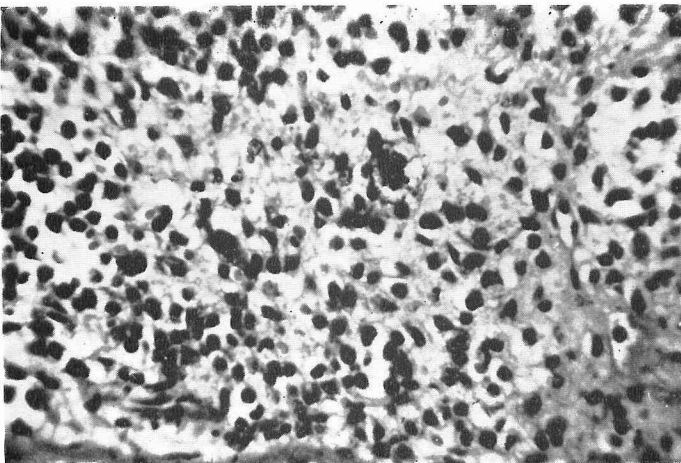
27.  
睾丸  
精母細胞の変性崩壊が強いがセルトリ氏細胞は健全に残っている。  
黒塊状に見えるのは実は多核性巨細胞で単なる Concrement ではない。  
(230日例) 100×



28.  
骨髓  
大腿骨骨髓の Histiocytosis 正常骨  
髄細胞は消失している。  
(350日例) 400×



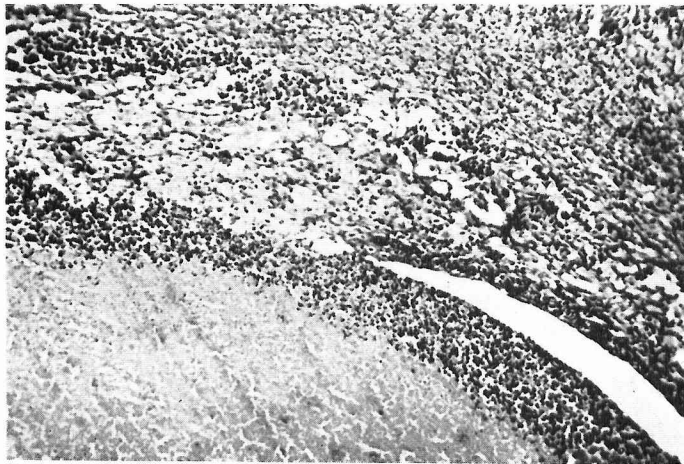
29.  
骨髓  
大腿骨骨髓組織の壊死巣  
(350日例) 200×



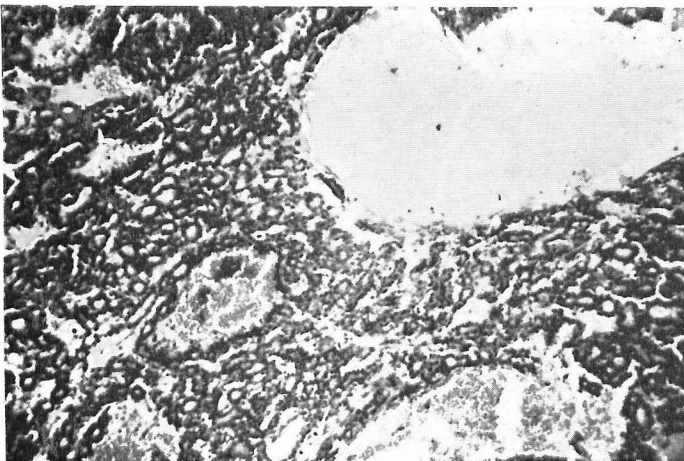
30.  
骨髓  
大腿骨骨髓内に Histiocytosis と  
共に Fibrosis が起っている。  
(350日例) 400×



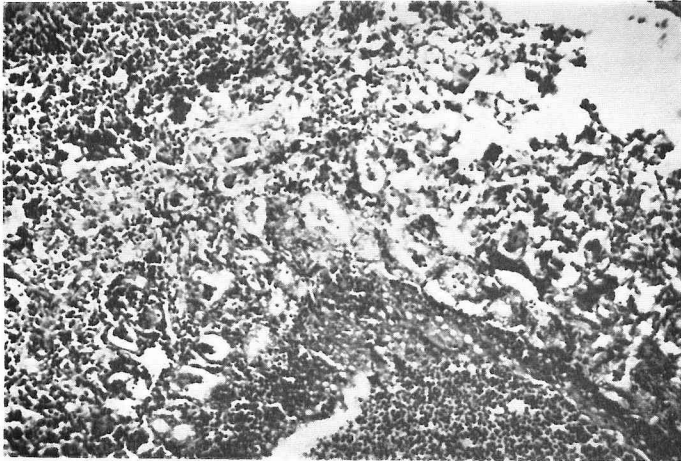
31.  
肺気管枝周囲に新生した結節性リンパ組織。  
(10日例) 40×



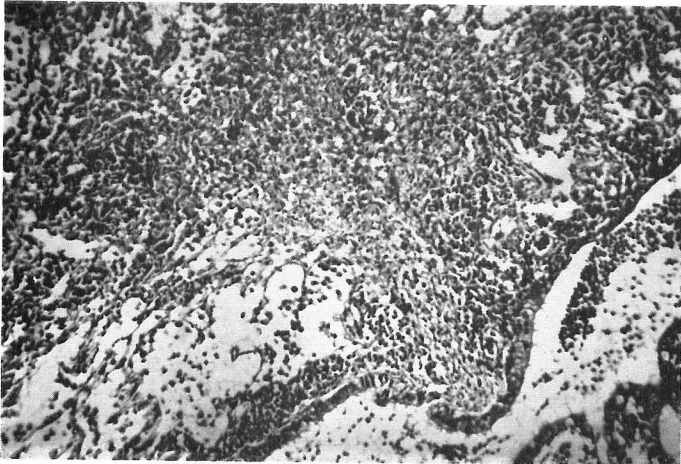
32.  
肺膿瘍  
気管枝を中心に発生した膿瘍は偽黄色腫細胞を含む膿原膜により蔽はれている。  
(370日例) 100×



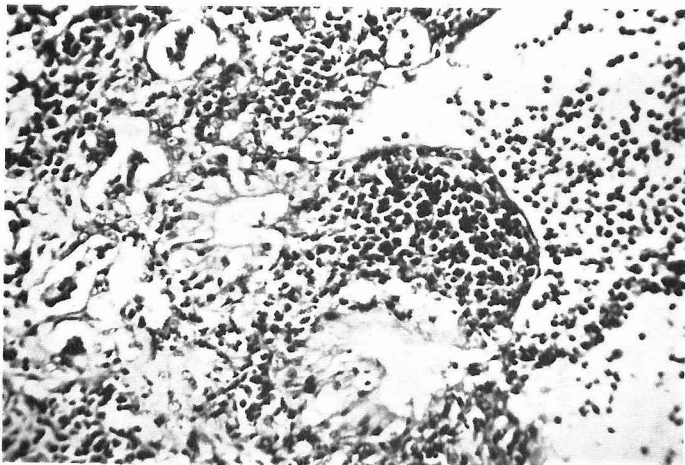
33.  
肺気管枝の Cystic dilation 及びその周囲の小濾胞性の気管支上皮の腺腫様増殖。  
(370日例) 100×



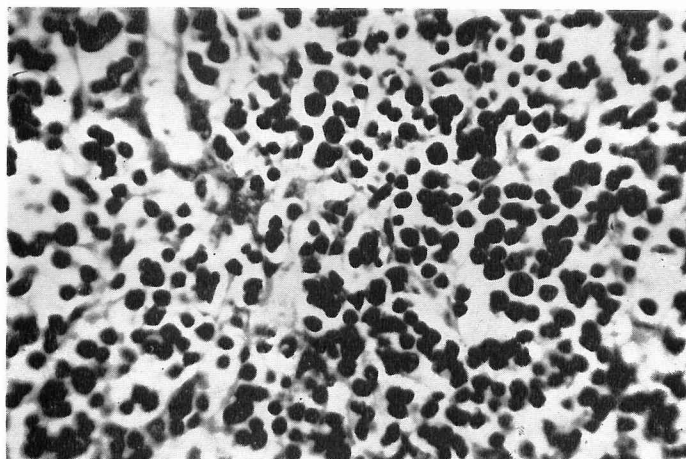
34.  
肺気管枝周囲に起つた気管点上皮  
の腺腫様増殖  
(250日例) 100×



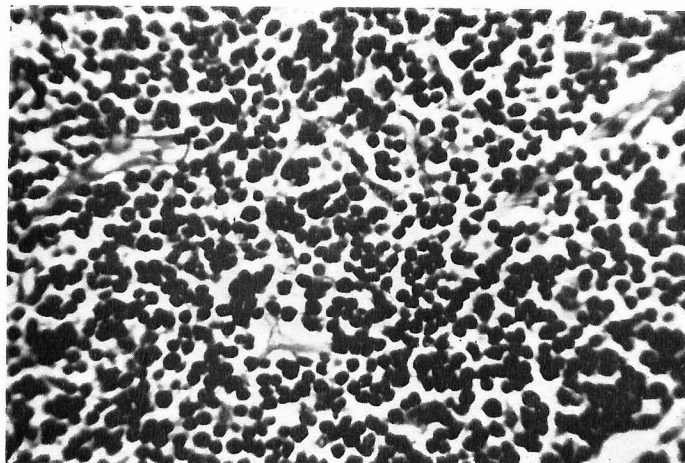
35.  
肺組織線維化  
(同上例) 100×



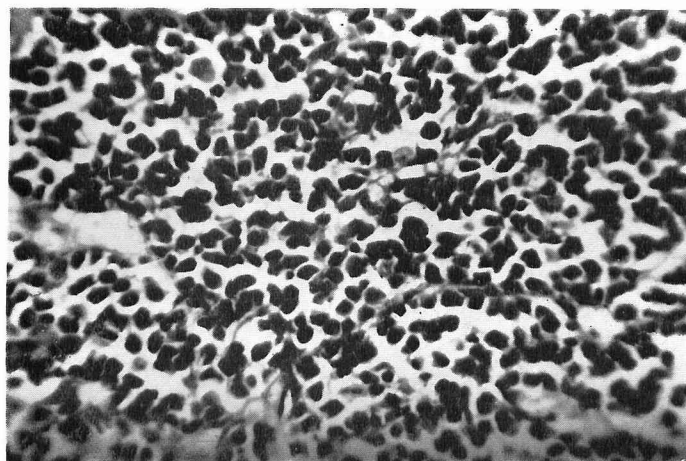
36.  
肺気管枝腔内に息肉状に突出した  
上皮下細網細胞増殖  
(150日例) 200×



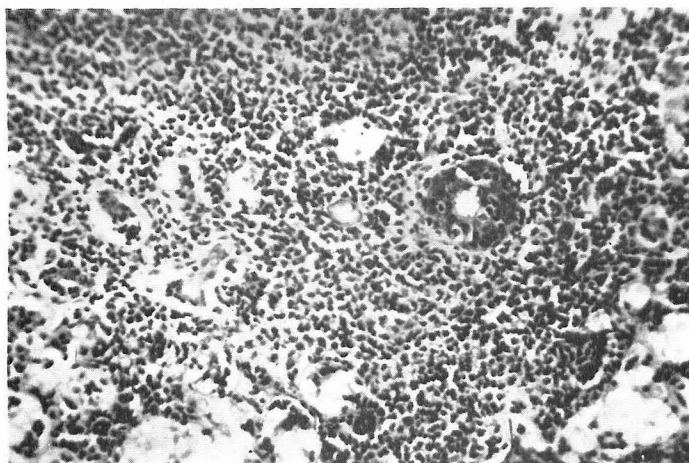
37.  
マウスの肝浸潤細胞  
(210日例) 400×



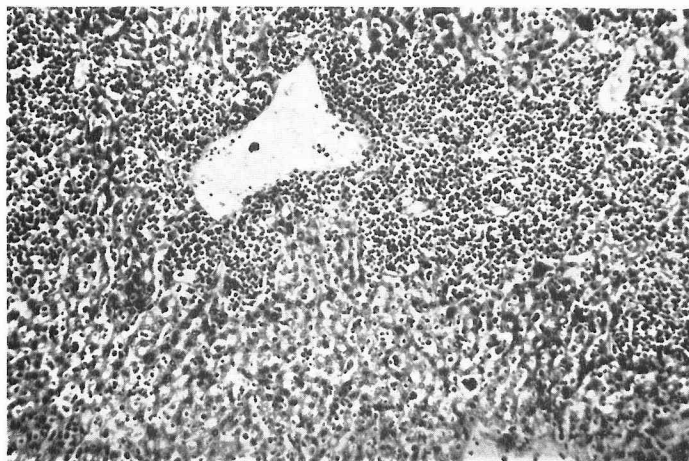
38.  
マウスのリンパ腺 (210日例, 頸  
部リンパ腺) 400×



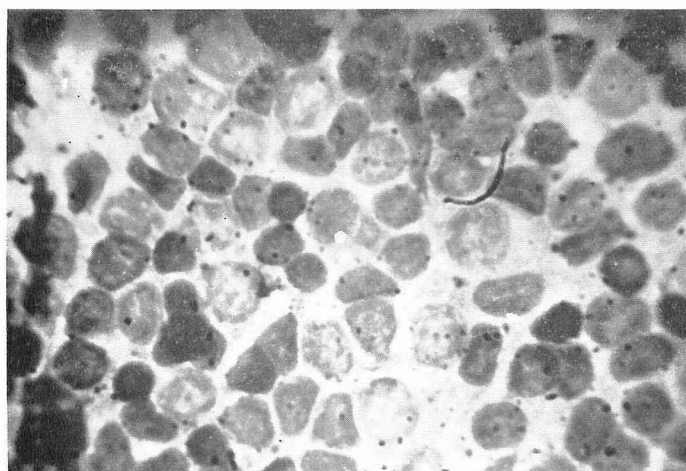
39.  
マウスのリンパ腺 (210日例, 腹  
部リンパ腺) 400×



40.  
マウスの肺  
間質にびまん性にひろがる白血病  
性細胞浸潤  
(157日例) 100×



41.  
マウスの肝  
グリソン氏鞘を中心とした白血病  
性細胞浸潤  
(157日例) 100×



42.  
マウスのリンパ腺スタンプ標本  
細網細胞増殖を併うリンパ様球細  
胞  
(157日例) 900×