

## チンパンジーにおける自然感染結核 3 例について

安田宣紘・坂本 紘\*・坂本 司・佐藤平二\*\*・河野猪三郎

(家畜病理学研究室・\*附属家畜病院・\*\*家畜微生物学研究室)

昭和54年8月18日 受理

### Three Cases of Spontaneous Tuberculosis in Chimpanzees

Nobuhiro YASUDA, Hiroshi SAKAMOTO\*, Tsukasa SAKAMOTO,  
Heiji SATO\*\* and Isaburo KONO

(Laboratory of Veterinary Pathology, \*Veterinary Hospital, \*\*Laboratory of Veterinary Microbiology)

#### 緒 言

さるが結核に罹患することは古くから知られており、本邦でも飼育さるにおける結核症は、岡 (1926)<sup>12)</sup> の報告に始まり、すでに数多の報告<sup>1,3,6,13,15,18)</sup> がなされている。しかしながら近年抗結核薬の開発により人の結核の急速な減少と共に動物の結核感染例の報告も減少し、さるにおいても医学実験用として輸入されるさるの散発的な発生報告<sup>11)</sup>が見られるにとどまっている。特にチンパンジーにおいては Fineg ら (1966)<sup>4)</sup> の報告があるが、発生例報告は少なくわが国における発生例は寡聞にして報告に接しない。著者らは、鹿児島県の某所にて飼飼中の5頭のチンパンジー (*Pan troglodytes*) のうち斃死した1例を剖検したところ結核病変がみられたので、残り4頭についてツベルクリン反応、血沈、レントゲン検査、喀痰の細菌学的検査を行った。その結果2例が結核と診断された。これら2例とさきの1例と併せて臨床学的、細菌学的、病理学的検査を行ったのでここにその結果を報告する。

#### 材料および方法

今回検査した5例は Table 1 に示す通りで、No. 1 は、下痢、発咳を主徴とする疾病に陥り4カ月の経過後斃死し、骨格標本用として供与されたもので、病理解剖で結核病変を見出し、病変部より抗酸性菌を検出した。他は No. 1 と同一舎内で飼育されていた個体で、これらについては臨床的検査を行った。ツベルクリンは、日本 BCD 研究所製 PPD を使用し、前膊部皮内に 0.1 ml を注射し、24時間後、48時間後に観察した。判定は人の基準に従ったが、他の場所で飼育中の健康な個体との比較を行い、これらとの差違についても一

応の目安とした。血液の検査は、橈側皮静脈より採血し、血球数は Thoma 計算盤を使用、血沈は Westergren 法によった。レントゲン検査は、チンパンジーの騒擾をさけ、体位を一定に保つためにケタラール 5 mg/kg を筋注し全身麻酔下にて、背腹方、側方より照射し、単純撮影を行った。喀痰の検査は、レントゲン撮影時、麻酔下で候頭粘膜より採取した塗抹標本について直接鏡検し、抗酸性菌の検出を試みた。これらの検査所見を総合し、診断を行った。臨床的に結核と診断された No. 2, No. 3 については、人畜への感染の危険性から麻酔なし、病理学および細菌学的検査を行った。No. 1, No. 2, No. 3 の各例は剖検後、10%ホルマリン液固定し、法の如くパラフィン包埋、H-E染色、抗酸性染色、鍍銀染色等を施し鏡検に供した。また No. 2, No. 3 の病変部より採取した材料については細菌学的検査を行った。すなわち、採取材料の塗抹標本を直接鏡検し、グラム陽性、抗酸性の菌を確めた後、小川培地で分離培養し、分離菌について発育状態の観察、ナイアシンテストを行い、さらに病原性を検討するために Dubos 培地培養し、これより得た菌の  $2.1 \times 10^6$  個をウサギに静脈注射で、モルモットに皮下注射でそれぞれ接種した。5週間経過観察後殺処分し、結核病変発現の有無の検査と菌の回収を行った。

#### 結 果

##### 1. 臨床検査成績

生前の症状は、飼育の都合上直接観察は出来なかったが、飼育者の話によれば、No. 2, No. 3 は No. 1 とほぼ同様の発咳症状がみられ、No. 4, No. 5 については特に異常を認めていない。血球数については Table 1 に示した如く、No. 2 で貧血がみられ、No. 2, No. 3

Table 1. Clinical examination

Animal No.	Sex	Age	RBC × 10 <sup>4</sup>	WBC × 10 <sup>3</sup>	ESR mm/hr	Tuberculin test*	Acid-fast bacilli	Results
No. 1	M	2.5 y	—	—	—	—	+	Death 53. 1. 6
No. 2	F	7 y	450	50.0	114	+	+	Sacrificed 53. 2. 20
No. 3	F	Adult	630	19.8	74	+	+	Sacrificed 53. 3. 20
No. 4	F	Immature	508	6.8	34	—	—	Survival
No. 5	F	Immature	553	7.4	41	—	—	Survival

\* tuberculin, Purified Protein Derivative (PPD), Japan BCG Laboratory

で白血球の増加が認められた。赤血球沈降速度 (ESR) は全例とも高値を示したが、特に高値を示した No. 2, No. 3 と No. 4, No. 5 との差違が顕著である。ツベルクリン反応では、No. 2, No. 3 は著明な発赤腫脹を呈し、No. 4, No. 5 は24時間後にやや発赤がみられたものの48時間後には殆んど消失した。レントゲン検査は、血沈、ツベルクリン検査で異常を示した No. 2, No. 3 が明瞭な病巣影を示した。すなわち、No. 2 の右側上部、No. 3 の左側上部に重度な肺炎像を思わせる陰影像が認められた。しかしながらこれらの像から結核症と診断することは困難であった。No. 4, No. 5 には何ら異常は認められなかった。喀痰については、No. 2, No. 3 の各例よりわずかではあるが抗酸性菌が検出された。

## 2. 病理解剖学的検査成績

斃死例の No. 1, 殺処分例の No. 2, No. 3 にみられた病変は次の通りである。

No. 1 は、胸腔内に黄色透明胸水 70 ml を容れ、肺は 415 g で右前葉部と肋胸膜の癒着がみられ、腫大し硬固で表面に粟粒大～大豆大の黄白色結節を多数認め、剖面も同様結節が密発し、圧するに膿様液を排する。肺門リンパ節は腫大し硬固で、剖面黄色を呈す。肝は重量 415 g で表面黄褐色を呈し、大豆大黄白色結節が多数存在する。剖面は灰褐色を呈し表面同様の結節が散在し、これらの結節はやや硬固で膿瘍を思わせる。腎は右 40 g, 左 36 g で両側共に表面光沢あり灰褐色を呈し包膜の剝離容易、剖面も表面と同色で、皮質、髄質の境界明瞭、左腎皮質部に白色大豆大結節を一個認める。脾は 185 g, 腫大顕著で表面は横隔膜と癒着し、粟粒大～大豆大黄色結節を多数認める。剖面も同様結節が多数認められ膿瘍を呈するものも認められる。

No. 2 は、肺 780 g で左葉は赤橙色で収縮状態は良好。右葉は前葉、中葉黄灰白色を呈し後葉は一部赤褐色他は赤橙色、副葉は赤褐色で大豆大～雀卵大結節の

多発を認める。前、中葉剖面にも粟粒大～大豆大結節の多発を認め、右肺と肋胸膜の癒着も認められる。肺門リンパ節は腫大し、膿瘍化している。腹腔では左下行結腸と腹壁および肝外側右葉と横隔膜との癒着が認められる。肝は 915 g, 表面赤褐色にして硬さ普通、剖面血液に乏しく小葉不明瞭、肝冠状間膜付着部に径 0.2～1.6 cm 大の黄白色結節を認める。脾は 145 g, 表面赤褐色にして被膜は緊張し、大豆大白色結節を3個認める。剖面濾胞脾材明瞭で径 1 cm 大の表面同様の白色結節を認める。脾は米粒大白色結節が散在する。小腸において幽門部より遠位 120 cm の部位に大豆大の表面潰瘍化した隆起結節を3個認める。胸部食道に径 1.5 cm 大の膿瘍形式がみられ、自潰し食道腔内に排膿がみられる。

No. 3 の肺は 420 g で、左葉は灰黄色を呈し粟粒大～拇指頭大の白色結節を多数認め、中に膿を含むもの、線維化し硬固なものも認められる。肺門リンパ節は腫大し肺との癒着がみられ、分離困難である。腹腔内にも癒着がみられ、結腸、膀胱と腹壁とが癒着し、虫垂盲腸開口部に拇指頭大の黄緑色化膿部を認めた。脾は 125 g, 表面赤褐色を呈し、剖面も同様で血量中等量、濾胞は明瞭で粟粒大黄白色結節が散在する。肝、腎にも粟粒大白色結節が数個認められる。腸は十二指腸部にて腸間膜リンパ節との癒着がみられ、リンパ節は鳩卵大に腫大し、剖面は灰黄色膿様液を排出する。

以上述べた3例の病変の分布状態を簡単に示すと Table 2 の通りで、3例とも肺に主病変がみられたが、脾、肝、腎にも顕著な結核病変が認められた。

## 3. 病理組織学的検査成績

No. 1 の右肺においては壊死性変化が強く、巣状壊死部が密発して観察される。壊死部は肺構造を全く破壊し、好中球、組織球の浸潤を伴い中心部は細胞に乏しく淡明となり融解像を呈している。病巣周囲には核濃縮、核崩壊に陥った多数の細胞層がみられ、その外

Table 2. Distribution of tubercular lesions

Organs	Animal No.		
	No. 1	No. 2	No. 3
Lungs	right	right	left
Hilar lymph node	+	+	+
Spleen	+	+	+
Liver	+	+	+
Kidneys	+	+	+
Intestine	-	+	+
Mesenteric lymph node	+	+	+
Pancreas	-	+	-
Others	-	esophagus	-

層にリンパ球浸潤や少数の類上皮細胞の出現もみられる。しかし肉芽組織の新生は殆んどみられず巨細胞の出現もない。鍍銀染色を施すと既存格子線維が認められるのみで増生した線維は全く認められない。隣接する肺胞は圧迫され、肺胞内には漿液性の滲出液や好中球、単核球および脱落した肺胞上皮が多くみられ化膿性肺炎像を呈している。これらの壊死部からは抗酸性菌が証明された。肺門リンパ節にはほぼ全域にわたる広範な壊死巣がみられ、リンパ節固有の組織は破壊され壊死に陥り辺縁部にわずかに残存している。又所々にリンパ球の集簇があるが周囲には結合組織の増殖はみられない。肝は脂肪化が顕著で肺同様の巣状壊死部が散在してみられ、小葉間結合組織にリンパ球が増数している。壊死巣は肺と比較して小さく、中心にエオジンに淡染する壊死部を有するものが多く、時に類上皮細胞結節も散見されるが巨細胞は出現していない。しかし周囲に肉芽組織の軽度な増殖が認められる。脾は比較的大きな壊死巣が連続して存在し脾組織は破壊され、もしくは消失して脾本来の組織は殆んど存在しない。壊死部の周囲には崩壊した細胞の層があり、その外層に好中球、組織球、リンパ球等の浸潤がみられる。その他腎、腸間膜リンパ節に肺、肝、脾と同様結節が少数認められたが、他の臓器には特記すべき変状は認められなかった。

No. 2 の肺もほぼ右葉に限局されて結核性の変状が観察された。No. 1 にみられたような壊死および好中球浸潤像に乏しく、むしろ増殖性の変状が強く伺える。病変は結節性で孤在するもの、あるいは2, 3互いに融合しているものが密発して認められ、中心部には楕円形又は類円形を呈する淡明な大きな核を有する細胞、いわゆる類上皮細胞がみられ、その周囲に結合組織の増殖が認められる。結節によっては結合組織に多少のリンパ球の浸潤を伴っているものもあるが多くは類上

皮細胞の結節より形成されている。しかしながらラングハンス型巨細胞は殆んど出現していない。鍍銀染色標本では著明な格子線維の増殖がみられ類上皮細胞層内に網状に入り込み、周囲結合組織ではさらに緻密な網状を形成している。結節周囲の肺胞は退縮し胞内に腫大した脱落上皮や単核球、リンパ球等の浸潤が認められる。気管支リンパ節も肺同様の結節が多数みられ、この部の結節にはラングハンス型巨細胞が多数認められるものもある。肝は混濁腫脹しリンパ球、組織球を混じる小さな壊死巣が散在しており小葉間結合組織にリンパ球、線維芽細胞の増数がみられる。脾はウツ血が著明で濾胞がやや腫大し、脾髄に類上皮細胞結節が存在し、時に好中球浸潤を伴う壊死巣がみられるが、いずれも肉芽組織の新生は認められない。腎は尿細管上皮の混濁腫脹が著明で、又軽度の間質性腎炎がみられる。皮質髄質境界部に主として組織球、線維芽細胞からなる増殖結節が散在し、中に尿細管の遺残像が認められる。しかし結合組織の増生は少ない。腸間膜リンパ節は気管支リンパ節と同様の所見を呈している。食道壁にみられた膿瘍は粘膜下織より筋層におよび、この部より抗酸性菌が検出された。本例における組織所見では類上皮細胞結節を主体とする病変が多く見られた。

No. 3 は肺左葉に病変が著明で No. 2 同様増殖性の傾向の強い組織像を呈するが、さらに結合組織の増生、ラングハンス型巨細胞の出現が顕著である。すなわち結節は巨細胞を混じる類上皮細胞層が発達し、その周囲をリンパ球が囲み結合組織の被包化も顕著である。鍍銀染色においても格子線維の増生が著明で細網状に結節に入り込んでおり、定型的結核結節の構造を呈している。気管支リンパ節も肺同様結節が多数みられ、固有のリンパ組織は増生結合組織間にわずかに残存するのみである。脾のリンパ濾胞は腫大し、脾髄に類上皮細胞とリンパ球よりなる小結節が散在する。肝は No. 2 と同様で混濁腫脹がみられ、小壊死巣もみられる。腸間膜リンパ節も結合組織の増生が著明であるが本質的には No. 2 と同様所見を呈している。盲腸起部にみられた膿瘍部においても増生した結合組織内に数個の巨細胞が認められ、抗酸性菌も検出された。本例は結合組織の増生の著しい増殖型結核結節の特徴を有している。

#### 4. 細菌学的検査成績

No. 1 は塗抹標本あるいは組織切片にて抗酸性菌を検出したが、殺処分した No. 2, No. 3 については病巣部より採取した材料について細菌学的検査を実施し、

Table 3 に示す結果が得られた。すなわち病巣部の直接塗抹標本でグラム陽性、抗酸性染色で抗酸性を示し、小川培地における発育状態は 37°C で良好な発育がみられ、しかも遅延発育菌の性状を有しナイアシントでは陽性を示した。分離菌の動物接種試験では接種 5 週間後でモルモットに結核性の病変が観察されたが、死には至らしめず、家兎には何ら変状を示さなかった。これらの結果より、原因菌は人型結核菌の病原性の弱いものであることが判明した。

Table 3. Characteristic properties of isolated bacilli

Stain	
gram's stain .....	+
acid-fast stain .....	+
Growth on	
Ogawa's medium	
2 weeks .....	-
4 weeks .....	+
6 weeks .....	++
Optimum growth T° .....	37°C
Niacin test .....	+
Pathogenicity	
(After 5 weeks from inoculation)	
rabbits .....	-
guinea pigs .....	+

### 考 察

緒言に記したようにチンパンジーの結核発生例の報告は少なく、今回著者らの得た例は同一舎内に飼育されていた 5 頭中 3 頭にその発生がみられたもので、しかもこれらは斃死例の剖検により偶然発見され、次いで行った臨床的検査、病理学的検査、細菌学的検査の結果他の 2 頭も結核と診断し得たものである。これらのチンパンジーは生前全く結核が疑われず無処置のまま放置されていたため相当病変が進行したことが伺える。さるの結核の生前診断として Sebgwick ら(1970)<sup>17)</sup>は単にツベルクリン反応のみで診断を試み、朝来野ら(1958)<sup>11)</sup>は理学的検査としてレントゲン検査を用い、Schroeder(1938)<sup>16)</sup>は身体検査、体重曲線、ツベルクリン熱反応、レントゲン検査を診断の項目としており、小原ら(1959)<sup>14)</sup>はツベルクリン反応、血沈、レントゲン検査を診断の方法としている。著者らは限られた条件下ではあったがツベルクリン反応、血沈、レントゲン検査、喀痰の検査を行い 4 例中 2 例を結核症と診断し、また剖検後病理学的、細菌学的検査の結果からも十分証明され、今回行った臨床検査はチンパ

ンジーの結核症の生前診断を行うに当り十分満足すべき成績を示してくれた。

病理解剖学的には自然感染例における報告が多数あり<sup>1-3, 6-9, 18)</sup>、人の結核と類似することが知られている。今回の例は 3 例共肺に主病変がみられ、脾、肝、腎、腸間膜リンパ節などに蔓延がみられる。肺における病変の分布については Francis(1958)<sup>5)</sup>や小原ら(1960)<sup>13)</sup>の報告があり、これらの例では著明な病変は発現瀬度の差違はあるものの各葉にわたって分布しているが、今回の例は主病変がほぼ一側に限局しており多少傾向を異にするようである。このような病変の発現傾向については、小原らが述べるように胸腔の形、肺葉の分れ方等、形態的特異性によるものであろう。病理組織学的にも人の結核の所見と一致するところが多く、No. 1 は化膿性壊死性変状が強く滲出型結核と診断される像を呈している。これに対し No. 2, No. 3 は類上皮細胞からなる結節形成が主で、結合組織による被包化もみられ増殖型の結核像を呈している。この No. 2 と No. 3 を比較してみると、No. 2 においては肺、脾の各結節は類上皮細胞層が発達し、中に巨細胞は認めるがリンパ球、結合組織に乏しい、一方 No. 3 においては各臓器にみられる結節は No. 2 に比べ多数の巨細胞が出現し、リンパ球の集簇、周囲結合組織の増生も顕著である。このように生存期間の長いものに線維性増殖像が強くみられ、生存期間と病変の陳旧度との関連性を考えると興味ある所見といえよう。又病理学的所見より感染経路について考察するに、従来の報告によると消化器系とするものと呼吸器系とするものが知られており、今回の例においては 3 例共主たる病変が呼吸器系に認められ気道感染が強く疑われるが、食道および盲腸にも病変が存在し経口感染もあながち否定できない。しかしながら山口中(1954)<sup>18)</sup>の報告したカニクイザルの経口感染例においては腸間膜リンパ節の原発巣と他の各臓器に病変を形成しながら肺には何ら結核病変を見出していない。このことや今回の例の肺病変と消化器系の病変の様相を比較すると食道、盲腸の病変は結核菌を含む喀痰の嚥下によって二次的に生じたものと考えるのが妥当であろう。又脾、肝、腎の病変は血行を介して蔓延したものとみなされる。

菌型について検索した結果、人型菌を検出した。さらに動物接種試験において病原性の弱い菌であることが示唆された。さるの結核は大部分が人型菌の感染によるものとされており、又さるは結核菌に対して感受性の高いことも知られている<sup>10)</sup>。今回の例も飼育環境

上人間との接触の機会が非常に多く、おそらく人からの感染と考えられよう。

### 要 約

チンパンジー (*Pan troglodytes*) の結核例3頭を検索し、次の結果が得られた。

- 1) 生前診断としてツベルクリン反応、血沈、レントゲン検査、喀痰検査を併用することにより正確な診断が得られた。
- 2) 病理学的には肺の結核病変が重度で、脾、肝、腎、食道、腸にも結核病変が認められ、1例が滲出型結核、2例が増殖型結核と診断された。感染経路は気道感染と思われ、肺に初感染病巣が形成され、消化器系の病変は喀痰の嚥下により二次的に形成されたものと解される。又脾、肝、腎の病変は血行を介して蔓延したものと考えられる。
- 3) 細菌学的に原因菌は病原性の比較的弱い人型結核菌であることが判明した。

**謝辞** 本研究を行うに当り、御協力下さった北野良夫、多田二郎、戸越剛、本学附属家畜病院研究生の諸氏に感謝の意を表する。

### 文 献

- 1) 朝来野昭三・笹田成夫：宇部市宮大路動物園に於けるさるの肺結核症について、*実験動物*, **7** (1), 21-24 (1958)
- 2) Chrisp, C. E., Cohen, B. J., Ringler, D. H. and Abrams, G. D.: Tuberculosis in a squirrel monkey (*Saimiri ciureus*). *Amer. J. Vet. Med. Ass.*, **158**, 7, 918-922 (1968)
- 3) 遠藤元清・今井章浩・田嶋嘉雄・前田道明：サルにおける人型結核菌感染の1例、*日獣会誌*, **11**, 308-310 (1958)

- 4) Fineg, J., Hanly, W. C., Prine, J. R., Van Riper, D. C. and Day P. W.: Isoniazid therapy in the chimpanzee. *Lab. Anim. Care.*, **16**, 5, 436-446 (1966)
- 5) Francis, J.: Tuberculosis in man and animals. Cassell and Co., London (1958)
- 6) 藤原 弘・板倉智敏・足立 昌：猿及び黒毛和種(牛)にみられた結核症自然感染例の比較病理学的観察、*獣医畜産新報*, **210**, 737-742 (1957)
- 7) Hessler, J. R. and Moreland, A. F.: Pulmonary tuberculosis in a squirrel monkey (*Saimiri ciureus*). *Amer. J. Vet. Med. Ass.*, **153**, 7, 923-927 (1968)
- 8) Latt, R. H.: Runyon group III atypical mycobacteria as a cause of tuberculosis in a rhesus monkey. *Lab. Anim. Science*, **25**, 2, 206-209 (1975)
- 9) Miller, C. E. and Kinard, R.: A case of generalized bone tuberculosis in a rhesus monkey. *Lab. Anim. Care.*, **14**, 4, 264-267 (1964)
- 10) Moreland, A.: Tuberculosis in new world primates. *Lab. Anim. Care.*, **20**, 2, 262-264 (1970)
- 11) 奈良間功・菊森幹人・土谷 稔・大田原佳久：ツベルクリン反応陽性を示したサルの5例、第84回日本獣医学会講演要旨, p. 79, (1977)
- 12) 岡 治道：海猿、犢及び猿ニ於ケル結核初期変化群ニ就テ、*結核*, **4**, 299-309 (1926)
- 13) 小原二郎・小堀 進：“さる”の結核症に関する研究。*動水誌*, **2**(4), 77-84 (1960)
- 14) 小原二郎・小堀 進・太田亨二：猿の結核症診断法について。*動水誌*, **1**(1), 5-7 (1959)
- 15) 小原二郎・小堀 進・太田亨二：動物園に発生した猿の結核について。*実験動物*, **8** (1), 15-21, (1951)
- 16) Schroeder, C. R.: Acquired tuberculosis in the primate in laboratories and zoological collection. *Amer. J. Publ. Health.*, **28**, 469-475 (1938)
- 17) Sedgwick, C., Parcher, J. and Durham, R.: Atypical mycobacterial infection in the pig-tailed macaque (*Macaca nemestrina*). *Amer. J. Vet. Med. Ass.*, **157**, 5, 724-725 (1970)
- 18) 山口本治・中村美登・与沢松作・三沢 猛：カニクイザルの自然感染結核。*日獣会誌*, **7**, 504-507 (1954)

### Summary

One of the five chimpanzees reared in a zoological garden in Kagoshima prefecture, died and was suspected of tuberculosis at necropsy. Then the others were examined clinically. Based upon chest X-ray findings, positive tuberculin tests, progressed ESR and so on, two of the four led to the provisional diagnosis of tuberculosis, and were sacrificed for preventing the infection to men or other animals. At necropsy, tubercular lesions were found in the lungs, spleen, liver, kidneys and bronchial and mesenteric lymph nodes. Masses of acid-fast bacilli were observed in direct smears and histologic sections of lesions by acid-fast stain.

One chimpanzee revealed histopathologically the lesions of exudative tuberculosis, two were productive ones. On the basis of pathological findings in the lungs, we concluded that the respiratory system was probably the entry site of the tubercule bacilli.

The germ was bacteriologically identified to be the human type of tubercule bacilli.

### Explanation of figures

Figures 3, 5, 7 and 8 are photomicrographs of specimens stained with hematoxylin-eosin.

Fig. 1. Chest X-ray showing defined shadow in the upper lobe of the right lung of the case No. 2.

Fig. 2. Smear of sputum of the case No. 2. The arrow points to acid-fast bacilli. (Ziehl-Neelsen acid-fast stain)  $\times 1000$

Fig. 3. A necrotic lesion of the lung of the case No. 1. The necrotic focus is surrounded with numerous infiltrated neutrophils.  $\times 40$

Fig. 4. A necrotic lesion of the spleen of the case No. 1. Splenic architecture is destroyed by the extensive necrosis accompanied with the infiltration of leukocytes.  $\times 40$

Fig. 5. A granuloma in the lung of the case No. 2. Epithelioid granulation tissue is the prominent feature. The infiltrations of lymphocytes and fibrosis are seen.  $\times 100$

Fig. 6. A granuloma in the lung of the case No. 2. Lattice fibrous proliferations surround epithelioid granuloma and slender lattice fibers penetrated into interepithelioid cells.  $\times 100$   
(Silvering stain for lattice fiber)

Fig. 7. A granuloma in the lung of the case No. 3. A granuloma is encapsulated with fibrous tissue containing many Langhans' giant cells and epithelioid cells.  $\times 100$

Fig. 8. A lesion in the liver of the case No. 3. Focal necrosis is surrounded with reticuloendothelial cells and lymphocytes.  $\times 100$

