

## Ectromelia Virus に依る実験的肝炎の組織学的研究

## 第 2 篇

接種部位を変えた場合の体内諸種臓器組織  
の組織学的変化に就いて岡山大学医学部第一内科教室 (主任:小坂淳夫教授)  
指導:九州大学山岡教授)

池 田 保

〔昭和 34 年 8 月 28 日受稿〕

## 緒 言

前篇では, ectromelia virus<sup>1)</sup> を腹腔内に接種して, その際の廿日鼠諸種臓器組織の変化が, 人の流行性肝炎の各期の変化と相似性を有し, 共に, その病変の成立に, 血管系を始めとする間葉性組織反応の意義が, 大きいことを述べた。

処で, 緒方等<sup>2)3)</sup> は, 日本脳炎 virus を廿日鼠の体のほうぼうに接種して, 接種部位の異なるに従つて臓器組織病変を異にすることから, 日本脳炎の感染経路が蚊に依ると言う説が, 妥当であると述べているが, ectromelia virus に就いても, 天野等<sup>4)5)6)</sup> は同様の実験を行い, virus 性病変の本態を究明しようとしている。そこで緒方等の研究方法に倣い, ectromelia virus の接種部位並に接種方法を変えて, 廿日鼠の諸種臓器組織の変化を追求し, 相互の間に如何なる相違があるかに就いて, 腹腔内接種時の病変を対照として検討し, ひいては, 人の流行性肝炎時の感染経路<sup>7)8)9)</sup> を類推しようとした。

## 実 験 の 部

## 1. 実験材料

実験材料には, 第 1 篇に述べたと同様の管理下に置いた廿日鼠と, 京都大学医学部病理学教室土肥氏譲渡の ectromelia virus を用いた。

## 2. 実験方法

先ず, LD<sub>50</sub> 10<sup>-8</sup>~10<sup>-9</sup> の ectromelia virus を廿日鼠の腹腔内に接種し, 強い衰弱状態を示したものを殺し, 肝を取出して無菌的に乳剤を作り, これを生理的食塩水で 10<sup>7</sup> 倍に稀釈して, その 0.05 cc を, 方法並びに部位を変えて接種し, 死亡するまで 1 日

4 匹平均を経日的に殺し, 諸種臓器組織の変化を組織学的に検討した。選んだ接種方法並びに部位としては, 腹腔内接種で 7 日間観察, 経日投与で 11 日間観察, 足趾接種で 10 日間観察, 経鼻接種で 10 日間観察及び背部皮下接種で 15 日間観察等である。

この際, 同時実験の教室釈告<sup>10)</sup> に依る, 赤血球凝集反応を以つてする肝内 virus 量の測定, 及び教室大口<sup>11)</sup> に依る末梢血液所見の検索成績とも対比して, 観察上の誤謬を少なくすることに努めた。尚, 腹水の培養は全例に行い, 細菌感染のないことを確めた。

標本製作に当つては, 各臓器組織は 10% formalin で固定して paraffin 切片を作り, hematoxylin eosin 染色や azan 染色及び Pap 氏鍍銀染色を行つて鏡検した。

## 実験成績並びに考按

## 1. 腹腔内接種

一般症状や内臓肉眼所見及び組織学的な所見の詳細は, 第 1 篇の第 1 実験例の処で述べた通りで, あらゆる臓器組織に変化がみられるが, その変化は肝と脾及び骨髄に著明で, 特に肝や脾には早期から血管腔の拡張・鬱血・充血が認められ, これ等は日を経るに連れてその程度を増し, 血管壁の膨化や粗化, 漿液の滲出・浮腫・出血・血流静止状態, 結合組織の膨化, 嗜銀線維の膨化・離断・融解等を生ずる。次いで, 血管系の障碍に遅れて, 実質組織の変性並びに壊死が入り乱れて瀰漫性に出現し, 極期には, 正常像及び修復像を認めることができない。肝に於ける病変は, 先ず小葉辺縁部に強く, 病期の進行に連れて, 中間部を経て中心部に波及する。細胞浸潤

第1表 10<sup>7</sup>倍稀釈 Virus 腹腔内に接種せる場合の組織変化

a. 肝 臓

組織変化		接種後日数	1	2	3	4	5	6	7		
血 管 系	静脈	配列の乱れ	-	-	±	±	+(#)	##(##)	±(+)		
		管腔巾の変化	-	-	-	-	±(+)	+(##)	±(+)		
	脈	壁	膨化	-	-	干	干	+(#)	##(##)	##(##)	
			膨粗	-	-	干	干	+(#)	##(##)	##(##)	
	洞	血流	充血	-	-	±	±	+(#)	##(##)	##(##)	
			出血	-	-	-	-	-(+)	±(+)	-(+)	
	系	星細胞	肥大	±	±	+	+	##(+)	##(+)	##(##)	
			増殖	-	干	±	+	##(+)	##(+)	##(+)	
	系	静脈	壁	膨粗	-	-	干	干	##(+)	##(+)	##(+)
				膨粗	-	-	干	干	##(+)	##(+)	##(+)
	系	動脈	壁	膨粗	-	-	干	干	##(+)	##(+)	##(+)
				膨粗	-	-	干	干	##(+)	##(+)	##(+)
淋巴腔拡大			-	-	-	干	干(+)	±(+)	-(+)		
Glisson氏鞘 結合繊維	膨粗	膨粗	干	干	±	±	##(+)	##(##)	##(+)		
		膨粗	-	-	-	-	##(+)	##(+)	##(+)		
間葉細胞増殖			-	-	干	干	±(±)	±(±)	±(±)		
肝細胞	変壊再	变性	-	-	干	干	##(+)	##(##)	±(##)		
		壊死	-	-	干	干	##(+)	##(##)	干(##)		
		再生	-	-	-	-	±(±)	±(干)	±(±)		
肝細胞核	変壊	变性	-	-	±	±	##(+)	##(##)	##(+)		
		崩壊・消失	-	-	干	干	##(+)	##(##)	±(##)		
細胞浸潤	実質内	Glisson氏鞘内	-	-	干	干	±(±)	±(±)	±(±)		
		Glisson氏鞘内	-	干	干	±	##(+)	##(+)	##(+)		

註. ( ) 内: 死亡例及び重症例  
 - 干 ± + ++ ## 变化なし 極めて微弱 微弱 幾分強 稍強 かなり強 強 非常に強 最強

第1表 10<sup>7</sup>倍稀釈 Virus を腹腔内に接種せる場合の組織変化

b. 脾 臓

組織変化		接種後日数	1	2	3	4	5	6	7
濾	中心動脈	充血	-	干	干	干	±(±)	±(+)	干(+)
		膨粗	干	干	+	+	##(##)	##(##)	±(+)
胞	網状織細胞	肥大	##	##	##	##	##(+)	##(-)	##(+)
		増殖	±	+	##	##	±(-)	##(-)	##(-)
胞	出壊	出血	-	-	-	-	##(+)	±(+)	-(+)
		出血	-	-	-	-	##(##)	##(##)	-(+)

洞	鬱血		+	+	+	卅	卅(卅)	卅(卅)	+(卅)
	出血		-	-	-	-	+(卅)	+(卅)	-(卅)
壁	膨化		-	干	±	±	卅(卅)	卅(卅)	±(卅)
	離断・融解		-	-	-	-	+(卅)	+(卅)	-(卅)
髓	網状織細胞		+	卅	卅	卅	卅(卅)	卅(-)	卅(-)
	肥大増殖		干	+	+	+	±(-)	+(+)	卅(-)
索	充血		+	+	+	+	卅(+)	卅(卅)	±(卅)
	壁	膨化	干	干	+	+	卅(卅)	卅(卅)	±(卅)
	粗	化	-	-	-	±	卅(卅)	卅(卅)	干(卅)
	壊死		-	-	-	-	+(卅)	±(卅)	-(卅)
	細胞浸潤		-	-	-	±	+(+)	±(±)	±(±)
梁	血管腔拡張		干	干	干	±	+(+)	卅(+)	±(卅)
	充血		-	干	干	+	+(+)	卅(+)	干(卅)
材	膨化		干	干	+	+	卅(卅)	卅(卅)	±(卅)
	粗化		-	-	-	±	卅(卅)	卅(卅)	+(卅)

註. ( ) 内: 死亡例及び重症例

は、円形細胞を中心としてかなり見られ、Glisson 氏鞘(以下G鞘と略)の方が多。(第1表, a・b)

而して、これ等所見を、教室で得られた肝炎各期の肝生検及び剖検成績(12)(13)(14)(15)(16)(17)と比較すると、ectromelia virus 接種後の極期のものは、人の流行性肝炎極期の像に、極期への前段階に在るものは急性肝炎のそれに、死を免れたものの所見は、人の肝炎恢復期の肝生検像に一致し、これは山岡<sup>18)</sup>の説くように、肝炎の成因は肝毛細血管の機能的並びに器質的变化に基く、漿液性炎症の結果なりとする H. Eppinger<sup>19)(20)(21)</sup> 及び R. Rössle<sup>22)(23)</sup> の説を、

全身血管系に拡げて考えるとき、始めて理解できるのである。

2. 経口投与

一般症状 腹腔内接種の場合よりも発症が遅れ、7~8日目に始めて衰弱を来し、死亡する例もあるが、9日目以後に症状を現わすものはない。

組織学的所見 先ず、virus 侵入門戸と考えられる小腸に於いては、早期より充血・鬱血、血管壁の膨化、粘膜上皮の変性等があり、次いで、病期の進行と共に粘膜下組織の浮腫性腫脹、間葉細胞の増殖及び円形細胞の浸潤が現われるが、極期になると、

第2表 10<sup>7</sup>倍稀釈 Virus を経口投与せる場合の組織変化

a. 小腸

組織変化		接種後日数										
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
血管	充血	+	+	+	卅	卅	卅	卅(卅)	卅(卅)	+	±	±
	壁膨化	干	干	±	±	+	+	卅(卅)	卅(卅)	+	±	±
	粗化	-	-	-	-	-	±	+(+)	+(+)	-	-	-
毛細血管	鬱血	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅(卅)	卅(卅)	卅	+	+
	壁膨化	-	-	-	-	-	-	±(+)	±(+)	-	-	-
	膨化	干	干	±	±	+	+	卅(卅)	卅(卅)	+	±	±
粘膜	変性	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅(卅)	卅(卅)	卅	+	+
	剥離	-	-	-	-	-	+	+(卅)	卅(卅)	±	干	干
浮腫	間葉細胞増殖	-	-	±	±	+	卅	卅(卅)	卅(卅)	卅	卅	卅
	円形細胞浸潤	-	干	干	±	±	±	±(±)	±(±)	±	±	±
		-	干	干	±	±	±	±(±)	±(±)	±	±	±

註. ( ) 内: 死亡例及び重症例

血管壁の粗化と出血，広範な粘膜剝離等も見られる。封入体は2日目以後粘膜上皮内に現われ漸次増加するが，極期には減少し，遂には消失する。(第2表，a)

肝及び脾に在つては，発症が遅延するのと並行して極期への到達も遅れるが，組織学的な所見は，腹腔内接種の場合と同質で，人の肝炎のそれと相似性を有する。9日目以後まで生残つたものでは，組織学的な病変は軽度で，時に見る肝の壊死部も，上皮様に肥大増殖した星細胞で蔽われ，肝細胞の再生も強く，肝細胞核の分裂が盛んで二核細胞が多い。血

管系の障碍は軽くなつてゐるが，他の病変に比して永く残る。(第2表，b・c) その他の臓器の変化は，腹腔内接種のそれと大差はない。

以上に依り，諸臓器組織の病理組織学的な所見は腹腔内接種と全く同質であるが，只，経口投与に於いては，腹腔内接種と virus 量を等しくし，その肝臓への経路も門脈を通してと考えられるのに，その発症従つて亦組織学的病変の極期への到達は，腹腔内接種の場合よりは遅延し，死亡例も少なく，一般に亜急性の経過をとり易く，而も死を免れたものは修復過程が高度である。このことは，virus 量

第2表 10<sup>7</sup>倍稀釈 Virus を経口投与せる場合の組織変化

組織変化		接種後日数											
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	
血 管 系	静脈	配列の乱れ	-	-	-	-	±	±	+(#)	±(##)	±	±	±
		管腔巾の変化	-	-	-	-	-	±	±(##)	-(##)	-	-	-
	動脈	膨化	-	±	±	±	+	+	±(##)	±(##)	+	+	±
		膨離断・融解	-	-	-	-	±	±	±(##)	±(##)	±	±	-
	管洞	充血	-	-	±	±	±	±	+(##)	+(##)	+	±	±
		出血	-	-	-	-	-	-	±(+)	-(##)	-	-	-
	系	星細胞	+	+	+	+	±	±	±(##)	±(##)	±	±	±
		肥大増殖	-	-	±	±	+	+	+(+)	±(+)	±	±	±
	系	充血	±	±	+	+	+	+	±(##)	±(##)	+	+	+
		膨粗化	±	±	±	±	+	+	±(##)	±(##)	+	+	±
系	充血	-	-	-	-	-	-	±(+)	±(+)	-	-	-	
	膨粗化	±	±	±	±	+	+	±(##)	±(##)	+	+	±	
淋巴腔拡張		-	-	-	-	-	±	±(±)	-(±)	-	-	-	
Glisson氏鞘	膨粗化	±	±	±	±	+	+	±(##)	±(##)	+	±	±	
	結合線維	-	-	-	-	-	-	-(±)	-(+)	-	-	-	
間葉細胞増殖		-	-	±	±	±	±	±(±)	±(±)	±	±	±	
肝細胞	変性	-	-	-	±	±	±	+(##)	±(##)	±	±	±	
	壊死	-	-	-	-	-	-	±(##)	±(##)	±	±	±	
	再生	-	-	-	-	±	±	±(±)	±(±)	+	+	±	
肝細胞核	変性	-	-	-	±	±	+	+(##)	±(##)	±	±	±	
	崩壊・消失	-	-	-	-	-	-	±(##)	±(##)	±	±	±	
細胞浸潤	実質内	-	-	-	±	±	±	±(±)	±(±)	±	±	±	
	Glisson氏鞘内	-	±	±	±	±	±	+(+)	+(+)	+	+	±	

註. ( ) 内: 死亡例及び重症例

第2表 10<sup>7</sup>倍稀釈 Virus を経口投与せる場合の組織変化

c. 脾 臓

組織変化		接種後日数													
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11			
濾	中心動脈	充 血	-	干	干	干	干	干	干	干	±(+)	±(+)	±	-	-
	壁	膨 化	干	干	±	+	+	+	+	+	±(+)	±(+)	+	±	±
		粗 化	-	-	-	-	-	-	-	-	±(+)	±(+)	-	-	-
胞	網状細胞	肥 大	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	増 殖	±	±	±	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
洞	壁	鬱 血	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
		出 血	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
髓	網状細胞	肥 大	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
		増 殖	±	±	±	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	血 管	充 血	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
索	壁	膨 化	干	干	±	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
		粗 化	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
梁	材	壊 死	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		網 浸 潤	-	-	干	干	±	±	±	±	±	±	±	±	±
梁	材	血管腔	干	干	干	干	干	干	干	干	干	干	干	干	干
		充 血	-	-	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±
		膨 化	干	干	±	±	+	+	+	+	+	+	+	+	+
梁	材	維 化	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		維 化	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

註. ( ) 内: 死亡例及び重症例

の減少や胃液等に依る不活性化は勿論、小腸での増殖過程等の介在する結果と考えられる。

3. 足趾接種

一般症状 6日目より腹腔内接種に見ると同様の衰弱症状を現わし、6~9日目に殆んどものが死亡するが、死亡は特に8日目が多し。接種部位の足趾は4日目頃より浮腫状に腫脹し、時日の経過と共に増強する。

内臓肉眼所見 早期より鬱血が見られ、極期には出血斑が現われる。肝に壊死像が散在し、脾も腫脹して居り、virus接種に依り腫脹している足趾には、少量の滲出液が貯溜する。

組織学的所見 接種部位の足趾皮膚には、早くより充血・鬱血、皮下組織の好中球及び少数の円形細胞浸潤、間葉細胞の増殖等があり、時日の経過と共に、血管系の障害や間葉細胞の増殖が強化され、細

胞浸潤は好中球の減少と共に円形細胞が増加する。極期には、血管壁の膨化・粗化、毛細血管の破綻・出血・漿液滲出・浮腫、表皮の変性、嗜銀線維の膨化・離断・融解等が強い。封入体は、表皮内に3日目から多数に見られるが、細胞の変性が強くなる頃には減少する。初期の好中球浸潤は異物反応で、後の円形細胞浸潤は virus に対する反応と思われる。(第3表, a)

肝の変化は、足趾の変化と略々時を等しくして、既に1日目に充血や星細胞の著しい肥大と軽度の増殖、G鞘の軽い円形細胞浸潤があり、2日目には肝の動・静脈及び門脈壁の膨化、G鞘に間葉細胞増殖が現われる。3日目には、静脈洞壁やG鞘結合組織維の膨化、肝細胞と肝細胞核との変性が小葉辺縁部に現われ、変性の部に軽い円形細胞浸潤を見る。4日目には、変性の部分に限局性の壊死が現われ、そ

第3表 107倍稀釈 Virus を足趾接種せる場合の組織変化

a. 接種部位の皮膚

組織変化		接種後日数									
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
血管	充 血	+	+	+	+	+	+(+)	+(+)	+(+)	+(+)	+
	壁 膨 粗 化	-	-	-	±	±	+(+)	+(+)	+(+)	+(+)	+
毛細血管	鬱 血	+	+	+	+	+	+(+)	+(+)	+(+)	+(+)	+
	壁 膨 粗 化	-	-	-	±	±	+(+)	+(+)	+(+)	+(+)	+
表皮変性		-	-	+	+	+	+(+)	+(+)	+(+)	+(+)	+
浮腫		-	-	-	+	+	+(+)	+(+)	+(+)	+(+)	+
間葉細胞増殖		-	-	-	±	±	±(±)	±(±)	±(±)	±(±)	±
円形細胞浸潤		-	-	-	±	±	±(±)	±(±)	±(±)	±(±)	±

註. ( ) 内: 死亡例及び重症例

の周囲に、既に肝細胞の再生が起り、核分裂や二核細胞をかなり認める。淋巴腔の拡大も起る。6~9日目の極期には、静脈洞の配列が幾分乱れ、管腔の中も不規則となり、壁の離断・融解、出血、血管壁・G鞘結合組織線の粗化も加わり、淋巴腔に azan 染色で青染する漿液性滲出物や赤血球を少し入れ、上記所見は増す。変性・壊死は、小葉辺縁部から中間部に亘り、かなり広範に及ぶが、どの例も病変は局在し、周囲に必ず正常組織を残す。又、肝細胞の

再生や核分裂・二核細胞・代償性に肥大した核等かなり認め、上皮様に肥大した星細胞の増殖も見。嗜銀線維の膨化・離断・融解はかなり強い。10日目にも血管系の障害は残るが、壊死部で肝細胞の再生が強く、上皮様に肥大した星細胞が入り、周辺に核分裂・二核細胞・代償性に肥大した核等が多い。(第3表, b)

腹腔内接種及び経口投与の場合と違い、変性・壊死が限局性に見られ、死亡例でさへ正常組織像を残

第3表 107倍稀釈 Virus を足趾接種せる場合の組織変化

b. 肝 臓

組織変化		接種後日数										
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
血管系	静脈	配列の乱れ	-	-	-	-	-	- (+)	± (+)	± (+)	± (+)	-
		管腔巾の変化	-	-	-	-	-	- (±)	- (±)	- (±)	- (±)	-
	脈洞	壁 膨 粗 化	-	-	±	±	±	+(+)	+(+)	+(+)	+(+)	+
		壁 離断・融解	-	-	-	-	-	±(±)	±(±)	±(+)	±(±)	±
系	静脈	充 血	-	±	±	±	+	+(+)	+(+)	+(+)	+(+)	+
		壁 膨 粗 化	-	-	-	-	-	- (±)	- (±)	- (+)	- (±)	-
系	動脈	星細胞増殖	+	+	+	+	+	+(+)	+(+)	+(+)	+(+)	+
		肥 大 殖 離	±	±	+	+	+	+(+)	+(+)	+(+)	+(+)	+
系	静脈	充 血	+	+	+	+	+	+(+)	+(+)	+(+)	+(+)	+
		壁 膨 粗 化	-	±	±	±	±	+(+)	+(+)	+(+)	+(+)	+
系	動脈	充 血	-	-	-	-	-	- (+)	+	+	± (+)	± (±)
		壁 膨 粗 化	-	-	-	-	-	- (±)	±(±)	±(+)	±(±)	±

淋巴腔拡張		-	-	-	干	干	干(±)	±(±)	干(+)	干(±)	±
Glisson氏鞘 結合線維	膨化	-	-	±	±	±	+ (±)	± (±)	± (±)	± (±)	±
	粗化	-	-	-	-	-	- (-)	- (-)	干(±)	- (±)	-
間葉細胞増殖		-	±	±	±	±	±(±)	±(±)	干(±)	干(±)	干
肝細胞	変性	-	-	干	±	±	±(±)	+ (±)	+ (±)	±(±)	干
	限局性壊死	-	-	-	±	±	±(±)	+ (±)	+ (±)	±(±)	干
	再生	-	-	-	±	±	±(±)	±(+)	+ (+)	±(+)	±
肝細胞核	変性	-	-	±	±	±	±(±)	±(±)	±(±)	+ (±)	±
	崩壊・消失	-	-	干	±	±	±(±)	+ (±)	+ (±)	±(±)	干
細胞浸潤	実質内	-	-	干	干	±	±(±)	±(±)	±(±)	±(±)	±
	Glisson 鞘内	±	±	±	+	+	+ (+)	+ (±)	+ (±)	+ (±)	+

註. ( ) 内: 死亡例及び重症例

第3表 10<sup>7</sup>倍稀釈 Virus を足臓接種せる場合の組織変化

c. 脾 臓

組織変化		接種後日数										
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
濾 胞	中心動脈	充 血	-	-	-	-	-	- (+)	干 (+)	干 (+)	干 (+)	干
	壁	膨化	干	干	干	干	干	+ (±)	± (±)	± (±)	± (±)	±
		粗化	-	-	-	-	-	- (+)	± (+)	± (+)	干 (+)	-
網状織細胞	肥大増殖	± +	± +	± +	± +	± ±	± (±) ± (-)	± (±) ± (-)	± (±) ± (-)	± (±) ± (-)	± ±	
	出壊	血死	-	-	-	-	-	- (+)	- (±)	- (±)	- (±)	-
洞	鬱出	血	+	+	+	+	+	± (±)	± (±)	± (±)	+ (±)	+
	壁	膨離断・融解	-	-	-	-	-	- (±)	+ (±)	± (±)	- (±)	-
髓 索	網状織細胞	肥大増殖	± ±	± ±	± +	± +	± ±	± (±) ± (±)	± (±) ± (±)	± (±) ± (±)	± (±) ± (±)	± ±
	血管	充 血	+	+	+	+	+	+ (±)	± (±)	+ (±)	+ (±)	+
		壁	膨化	干	干	干	干	干	+ (±)	± (±)	± (±)	± (±)
		壊細胞浸潤	-	-	-	-	-	- (+)	干 (+)	- (+)	- (±)	-
梁 材	血管腔拡張	-	干	干	干	干	干(±)	±(+)	±(+)	干(+)	干	
	充 血	-	-	-	-	-	- (±)	干 (+)	干 (+)	- (+)	-	
	膨化粗化	干	干	干	干	干	+ (±)	± (±)	± (±)	± (±)	±	
		粗化	-	-	-	-	- (+)	干 (+)	+ (+)	干 (+)	干	

註. ( ) 内: 死亡例及び重症例

しているのは特異な所見で、この点に就いて土肥<sup>6)</sup>は、virus が菌栓子と同じ態度で星細胞に大集団として侵入し、附近の肝細胞を急激に障碍し、壊死に陥入らせると述べている。足趾に接種した virus は血中に入り、動脈を介して全身に伝播されると思われるが、肝動脈は肝小葉の辺縁部に終る<sup>24)25)</sup>とされているから、門脈を介して起る病変とは自ら違ふこともうなづける。

脾は、早くから濾胞の網状織細胞の肥大・増殖が強くなり、4日目を過ぎると反応中心を認め、極期になると壊死に陥入る濾胞が多いが、肥大した網状織細胞は比較的によく残る。其他、壊死部には出血や漿液滲出も認められる。又、肥大・増殖した網状織細胞が殆んどを占める、壊死部の少ない濾胞も混在する。洞の鬱血・破綻・出血等もあるが、髓索の壊死は強くない。血管壁や核材の結合織及び被膜の膨化・粗化はかなり強い。核材周辺部の円形細胞の集積は強くない。(第3表, c)

脾の病変も腹腔内接種並びに経口投与の場合と、以上の如く、本質的な差を認めるが、これも恐らく

動脈を介しての血行播種のためで、脾動脈の分布<sup>26)27)</sup>が濾胞周辺に終るということから理解できる。

その他の臓器組織の病変は、腹腔内接種及び経口投与例と本質的な差はなく、これは門脈を介しての伝播形式でも、結局は動脈血に依つて virus が臓器に達するためと思われる。

#### 4. 経鼻接種

一般症状 足趾接種と同様の経過で6日目に衰弱症状を現わし、6～9日目に殆んど死亡するが、特に8日目死亡のものが多い。

肉眼所見 足趾接種の例などと殆んど変わらないが、只、他の場合に比して肺の鬱血や出血斑が、早期に且つ強度に認められる。

組織学的所見 先ず肺には、腹腔内接種の場合よりも、早期に而も強い病変が現われるが、肺胞内への白血球の浸潤はない。気管支上皮に2日目より封入体が見られ、徐々に大きさと数を増すが、極期には反つて減少し遂には消失する。(第4表, a)

第4表 107倍稀釈 Virus を経鼻投与せる場合の組織変化

#### a. 肺 臓

組織変化		接種後日数												
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10			
肺 胞 中 隔	毛細融管	鬱血	±	+	+	+	±	±	±	±	±	±	±	+
	壁	出血	-	-	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±
		膨化	±	±	+	+	±	±	±	±	±	±	±	±
胞	隔	炎	-	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±
肺		胞	炎	-	-	-	-	-	-	±	±	±	±	-
間 質	動脈	充血	+	+	±	±	±	±	±	±	±	±	±	+
		壁	膨化	±	+	+	+	±	±	±	±	±	±	±
	粗化		-	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	-
	静脈	充血	+	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±
壁		膨化	±	+	+	+	±	±	±	±	±	±	±	+
	粗化	-	-	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	-
気管支		炎	+	+	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±
間葉細胞		増殖	±	±	±	±	±	+	+	+	+	±	±	±
細胞		浸潤	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±
浮腫			-	-	±	±	±	+	+	+	±	±	±	+

註. ( ) 内: 死亡例及び重病例

肝や脾の所見は、腹腔内接種や経口投与の場合と質的に異り、足趾接種例のそれに類似する。(第4表, b・c)

他の臓器組織は、他の例に見ると共通の変化を呈する。



第4表 10<sup>7</sup>倍稀釈 Virus を経鼻投与せる場合の組織変化

b. 肝 臓

組織変化		接種後日数										
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
血 管	静脈	配列の乱れ	-	-	-	±	±	± (+)	± (±)	± (±)	± (+)	-
		管腔巾の変化	-	-	-	-	-	- (±)	- (+)	- (+)	- (+)	-
	動脈	膨 化	-	-	±	±	+	+	± (±)	± (±)	± (±)	+
		壁 膨 離断・融解	-	-	-	-	±	± (±)	± (+)	± (±)	± (+)	±
	洞	充 血	-	-	±	±	±	± (+)	± (±)	± (±)	± (±)	-
		流出	-	-	-	-	-	- (±)	- (+)	- (+)	- (+)	-
管	星細胞	肥大殖離	±	±	±	±	±	± (±)	± (±)	± (±)	± (±)	±
		増殖	±	±	+	+	+	+	± (±)	± (±)	± (±)	±
系	静脈	充 血	±	±	+	+	+	+	± (±)	± (±)	± (±)	+
		壁 膨 粗 化	-	±	±	±	+	+	± (±)	± (±)	± (±)	±
	動脈	充 血	-	-	±	±	±	± (+)	± (+)	± (+)	± (+)	-
		壁 膨 粗 化	-	±	±	±	+	+	± (±)	± (±)	± (±)	±
	淋巴腔拡張		-	-	-	-	±	± (±)	± (±)	± (±)	± (±)	-
	Glisson氏鞘結合線維	膨 粗 化	-	-	±	±	+	+	± (±)	± (±)	± (±)	±
粗 化		-	-	-	-	-	- (±)	- (±)	- (±)	- (±)	-	
間葉細胞増殖		-	±	±	±	±	± (+)	± (±)	± (±)	± (±)	±	
肝細胞	変性	-	-	±	±	±	± (±)	± (±)	± (±)	± (±)	±	
	限局性壊死	-	-	±	±	±	± (±)	± (±)	± (±)	± (±)	-	
	再生	-	-	±	±	+	+	± (±)	± (±)	± (±)	+	
肝細胞核	変性	-	-	±	±	±	± (±)	± (±)	± (±)	± (±)	±	
	崩壊・消失	-	-	±	±	±	± (±)	± (±)	± (±)	± (±)	-	
細胞浸潤	実質内	-	-	±	±	±	± (±)	± (±)	± (±)	± (±)	±	
	Glisson氏鞘内	±	±	±	±	+	+	± (±)	± (±)	± (±)	±	

註. ( ) 内: 死亡例及び重症例

第4表 10<sup>7</sup>倍稀釈 Virus を経鼻投与せる場合の組織変化

c. 脾 臓

組織変化		接種後日数										
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
濾	中心動脈	充 血	-	-	-	±	±	± (±)	± (±)	± (±)	± (+)	-
		壁 膨 粗 化	±	±	±	±	+	+	± (±)	± (±)	± (±)	+
胞	網状織細胞	肥大殖	±	±	±	±	±	± (±)	± (±)	± (±)	± (±)	±
		増殖	+	+	±	±	±	± (+)	± (+)	± (+)	± (-)	±
出	壊	血 死	-	-	-	-	-	- (±)	- (+)	- (+)	- (±)	-
		死	-	-	±	±	±	± (±)	± (±)	± (±)	± (±)	-

洞	鬱出	血	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	壁	膨離	化	-	干	±	±	+	+	+	+	+	+
髓	網状細胞	肥大	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	充	血	±	±	±	±	+	+	+	+	+	±	±
	管	壁	膨粗	化	干	干	±	±	+	+	+	+	+
	壊細胞浸潤	死	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
梁材	血管腔	拡張	-	-	-	-	-	±	±	±	±	±	±
	膨粗	化	干	干	±	±	+	+	+	+	+	+	+
	充	血	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

註. ( ) 内: 死亡例及び重症例

5. 背部皮下接種

一般症状 6日目から衰弱症状を現わし死亡するものもあるが、死亡は8~9日目に多く、この点足趾接種や経鼻接種に類似している。virus 接種部位の背部皮膚の腫脹は著明でない。

内臓肉眼所見 接種部位に極めて少量の溜出液が認められるが、一般には足趾接種時の所見に類似する。

組織学的所見 接種部位の皮膚は、足趾接種時の局所々見に類似しているが、その程度は軽く、13日目以後になると、血管系を含む他の総ての病変も軽

快し、治癒に向つている。(第5表, a)

肝及び脾の組織変化は、足趾接種や経鼻接種と同質のものであるが、その程度は強い。生残つたものが13日目を過ぎると、血管系の障害は僅に残存し、網内系細胞の肥大・増殖が強く、実質障害は認められぬようになる。(第5表, b・c)

他の臓器所見は、接種部位や方法を異にしたものと共通している。

扱て、緒方等<sup>2)3)</sup>が、猿や廿日鼠及び山羊を用いて、その脳内、鼻腔内、静脈内及び皮下に日本脳炎 virus を接種し、皮下及び静脈内接種の際の臓器組

第5表 107倍稀釈 Virus を背部皮下に接種せる場合の組織変化

a. 接種部位の皮膚

組織変化		接種後日数												
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	13	15	
血	充	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	管	壁	膨粗	化	-	干	干	干	干	+	+	+	+	+
毛細血管	鬱出	血	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	壁	膨	化	-	干	干	干	干	+	+	+	+	+	+
表皮変性		-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
浮腫		-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
間葉細胞増殖		干	干	干	干	干	干	干	干	干	干	干	干	干
円形細胞浸潤		±	±	±	干	干	干	干	干	干	干	干	干	干

註. ( ) 内死亡例及び重症例



洞	鬱出	血	+	+	+	+	+	++(##)	++(##)	++(##)	++(##)	++(##)	+	+
	壁	膨離	化	干	干	干	±	+	++(##)	++(##)	++(##)	++(##)	±	-
髓	網状織細胞	肥増	大殖	+	+	+	+	+	++(##)	++(##)	++(##)	++(##)	++(##)	++(##)
	血	充	血	+	+	+	+	+	++(##)	++(##)	++(##)	++(##)	++(##)	±
	管	壁	膨粗	化	干	干	±	+	++(##)	++(##)	++(##)	++(##)	+	±
	壊細胞	死浸	潤	-	-	干	干	干	±(##)	±(##)	±(##)	±(##)	-	-
梁材	血管腔	拡張	血	干	干	干	±	±	±(±)	±(±)	±(±)	干(+)	干(+)	-
	充	血	-	-	-	-	-	-	±(±)	±(±)	±(±)	-	-	-
	膨粗	化	干	干	干	±	+	++(##)	++(##)	++(##)	++(##)	++(##)	+	+

註. ( ) 内: 死亡例及び重症例

織変化が、人の脳炎時の病変に類似することから、日本脳炎の感染は、蚊に依ると言う説を妥当としたのに従つて、接種方法及び部位を変えて、ectromelia virus を廿日鼠に感染せしめた。そうすると、発症及び死亡は、腹腔内接種が最も速かで、足趾接種と経鼻接種及び皮下接種がこれに次ぎ、経口投与は比較的遅延した。然し、発症より死亡までの経過は、腹腔内接種のものが最も短くて、所謂急性経過をとり、経口投与のものがこれに次いで亜急性の経過で、足趾接種と経鼻接種及び皮下接種では、死亡までの期間が前二者に比すると稍々長い。次に組織学的所見に於いて、接種方法及び部位に依る差異は、肝及び脾に比較的著明であつて、腹腔内接種及び経口投与では高度且つ瀰漫性であるが、足趾接種や経鼻接種及び皮下接種では、散在性ではあることが特徴である。これは、腸及び肺に於ける変化が、前者では経口投与時に、後者では経鼻接種時に強く肝や脾を含めたこれ等臓器を除く他の部分に於いて、その組織学的な変化が、接種方法や接種部位の影響を受けないことから、臓器の解剖組織学的な特徴は兎も角として、侵入 virus の濃度に支配されるものであろう。即ち、大循環を経ての臓器感染が、virus の濃度から見て、密度を減ずるのは当然である。この他にも、virus の性状や何れの組織で繁殖するか等も、当然のことながら関係する。処で、これ等接種術式の内、腹腔内接種と経口投与は、共に人の流行性肝炎の組織像に相似性を有し、足趾接種や経鼻接種及び皮下

接種に於ける肝、脾の変化が限局性であり、人の流行性肝炎の組織像と異るところから、直に後者群に依る感染様式は否定出来ないにしても、流行性肝炎に於ける自然感染は、経口感染様式であろうと推測される。小坂<sup>7)8)9)</sup>の説く“fecal oral route”という感染経路は、ectromelia virus に依る廿日鼠への感染実験の結果、その臓器組織の病変からも、妥当なものと言ふことができよう。

結 論

廿日鼠に ectromelia virus を感染せしむるに當り、接種方法並びに部位を種々に変え、鼠の臓器組織に病理組織学的な検討を加えて、次の結果を得た。

1. 腹腔内接種時には急性の経過をとるが、経口投与、足趾接種、経鼻接種及び皮下接種時には、経過は亜急性である。
2. 肝及び脾の病変は、腹腔内接種及び経口投与時には瀰漫性に起り、足趾接種や経鼻接種及び皮下接種では、何れも限局性である。
3. 腸及び肺の変化は、前者は経口投与、後者は経鼻接種の時が最も強い。
4. これ等諸臓器を除く他の臓器組織の変化は、何れの場合にも共通する。
5. 臓器変化の瀰漫性の有無は、臓器への侵入 virus の濃度に関係し、大循環に依り、ectromelia virus は稀釈されるとは思われる。
6. 経口投与時は、肝及び脾の変化が、人の流行

性肝炎と等しく瀰漫性に現われ、兩者共共通の感染 経路を示すと考えられる。

### 文 献

- 1) Marchal, J. J. Path., **33**, 713 (1930).
- 2) 緒方・三宅・高木：東京医事新誌, **62**, 654 (1938).
- 3) 緒方・高木：日本医学及び健康保険, **3269**号, 5 (1942).
- 4) 天野：日病会誌, **38**, 15 (1949).
- 5) 天野・土肥・岸：日病会誌, **41**, 総会号, 202 (1952).
- 6) 土肥：Virus, **2**, 131 (1952).
- 7) 小坂：日伝染会誌, **28**, 345 (1954).
- 8) 小坂：日本臨床, **12**, 臨時増刊, (通巻133号) 2 (1954).
- 9) 小坂：ビールス性肝炎, 肝臓病, 診断と治療社, P. 152 (1955).
- 10) 釈舎：岡山医学会雑誌掲載中。
- 11) 大口：岡山医学会雑誌掲載中。
- 12) 芳我：日消誌, **52**, 69 (1955).
- 13) 芳我：日本臨床, **12**, 臨時増刊, (通巻133号) 17 (1954).
- 14) 芳我：最新医学, **10**, 392 (1955).
- 15) 谷水：医学研究, **26**, 54 (1956).
- 16) 大成：通信医学, **10**, 1156 (1958).
- 17) 小橋：岡山医学会雑誌掲載中。
- 18) 山岡：臨床と研究, **31**, 1131 (1954).
- 19) Eppinger, H.: Die seröse Entzündung, Julius Springer. Wien. s. 222 (1935).
- 20) Eppinger, H.: Die Permeabilitätspathologie, Wien Springer. s. 564 (1949).
- 21) Eppinger, H.: Die Leberkrankheiten, Julius Springer. Wien. s. 271 (1937).
- 22) Rössle, R.: Schweiz. med. Wschr., **59**, 4 (1929).
- 23) Rössle, R.: Klin. Wschr., **14**, 769 (1935).
- 24) Pfuhl, W.: Die Leber, Handb. d. mik. Anat. d. Mensch. v. W. v. Möllendorff V/2. Julius Springer. Berlin. s. 358 (1932).
- 25) 所：肝臓の構造, 肝臓の諸問題. 金原出版株式会社. s. 1 (1956).
- 26) Hartmann, A.: Die Milz, Handb. d. mik. Anat. d. Mensch. v. W. v. Möllendorff IV/1. Julius Springer. Berlin. s. 492 (1930).
- 27) 緒方：研究のヒント 覽書. 永井書店, s. 55 (1955).

### 附 図 説 明

- 写真 1. 腹腔内接種例 (5日後) の肝 (H-E 染色). 瀰漫性的の変性・壊死像. 充血・出血も強い.
- 写真 2. 同上例の脾 (azan 染色). 洞の鬱血・出血強く血海形成. 網状織膨化. 濾胞内に赤血球・漿液性滲出物あり.
- 写真 3. 足臓接種例 (7日後) の肝 (H-E 染色). 限局性壊死があり, その周辺の変化は少い.
- 写真 4. 同上例の脾 (H-E 染色). 濾胞の壊死は強いが, 髓索の壊死は比較的少い. 中心動脈や梁材の膨化が強い.

## Histological Studies of Experimental Hepatitis with Ectromelia Virus

### Part 2 Studies on the Histological Chang of Various Organ Tissues by the Change of Inoculated Region

By

Tamotsu Ikeda

The First Department of Internal Medicine, Okayama University, Medical School  
(Chief.: Prof. K. Kosaka; Director Prof. K. Yamaoka, Kyushu University)

The pathohistological changes of mice organ tissues were observed on the inoculation of ectromelia virus in the various changes of inoculated method and region. And the results were as follows.

1. The acute course was observed on the intraperitoneal inoculation, but it was subacute on the peroral and pernasal inoculation or the inoculation into the foot-sole.
  2. The pathological changes of liver and spleen were diffuse on the intraperitoneal and peroral inoculation and it was local on the pernasal and subcutaneous inoculation or the inoculation into the foot-sole.
  3. The change of intestine was the most remarkable on the peroral inoculation and the change of lung was the most remarkable on the pernasal inoculation.
  4. The changes of organ tissues, other than those organs, were common to both of the occasions.
  5. The presence of diffuse change in the organ was related to the density of invaded virus into organ and it was thought that the ectromelia virus was diluted by the systemic circulation.
  6. The changes of liver and spleen were diffuse like epidemic hepatitis in human on the peroral administration and it was thought that none of them showed a common infectious course.
-

池田論文附図

Fig 1

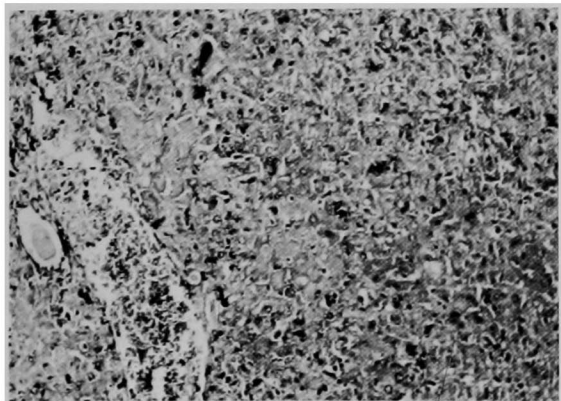


Fig. 2

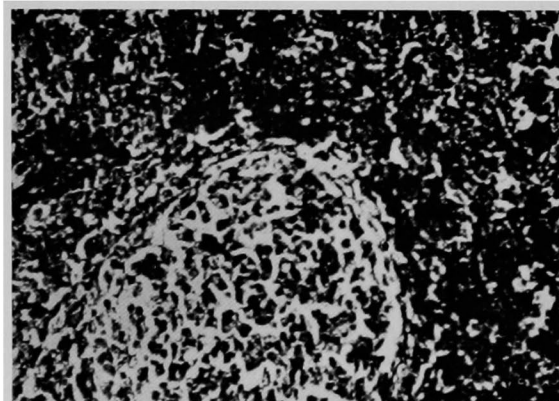


Fig. 3

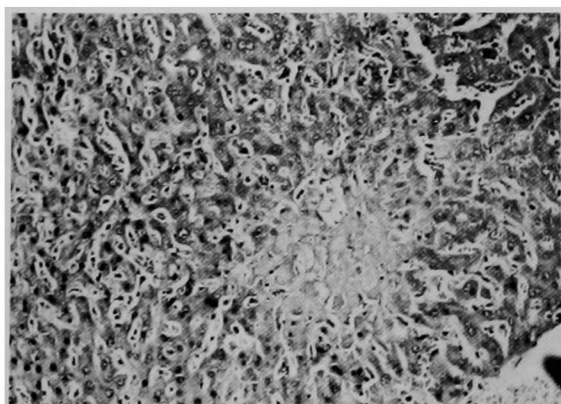


Fig. 4

