

岡山県下に発生せる流行性肝炎 特に その病原体に関する研究

第一編

マウス経口投与による分離病毒の感染及び他の感染経路との比較

岡山大学医学部微生物学教室（主任：村上 栄教授）

大 賀 寿 朗

〔昭和32年3月26日受稿〕

緒 言

岡山県下に発生した肝炎患者材料を用いて、村上等¹⁾は孵化鶏卵培養により一種の病毒を分離した。その分離病毒の性状は、概ね Havens (1947)²⁾の記載とか、MacCallum (1955)³⁾若しくは Wildführ G. (1953)⁴⁾のそれと比較し、相通ずる性状を有する事は否定し難いものがあるが、未だ真の肝炎病毒と断定されてはいない。

流行性肝炎の爆発的に発生した県下の赤磐郡可真村に於ける流行に際して、県衛生部の積極的な防疫対策と共に、本学山岡内科の患者に対する治療及び予防的措置が行われた。その感染経路に関しては、石田 (1956)⁵⁾の詳細な報告があり所謂 Fecal oral Route が推測された。既に本症の経口感染については Willcox (1948)⁶⁾の説があり、食物 Van Rooyen (1948)⁷⁾、水系感染 Neefe et al. (1945)⁸⁾、Hallgren (1943)⁹⁾、Fo Frasser (1931)¹⁰⁾の報告がある。

村上等の分離病毒を用いたマウスの感染実験は既に報告されたが¹¹⁾、未だ消化器感染は成立するかどうかの疑問は解決していない。

著者は村上等の分離病毒を用いてマウスによる経口感染試験を行い、経口感染が成立するかどうかの問題を追究すると共に、他の感染経路の場合に見られる感染の様相を、主として病理組織学的所見により比較検討した。茲に得た所見を報告する次第である。

実験材料及び方法

供試病毒：実験に使用した病毒は、総て村上等 (1955)¹¹⁾¹²⁾¹³⁾¹⁴⁾により肝炎患者材料より分離された病毒であり、その一般性状及び血清学的研究に就いては詳細に報告されている¹¹⁾¹³⁾¹⁴⁾。

著者は分離された病毒の分譲を受け、現在累代保存中の夫々の動物に従つて累代移植を試み、感染及び累代の可能性を確めた上実験に使用した。その病毒の性状及び由来については表示した如くである（第1表）。

第1表 供試病毒の由来及性状概要

供試病毒	接種材料	分離年月日	分離動物及累代方法
石原株	急性肝炎患者肝重症死	1954. 6. 2	分離：孵化卵累代38 累代：孵化卵及マウス
小川株	急性肝炎患者肝重症死	1954. 9. 3	分離：孵化卵 累代：孵化卵24
野田株	急性肝炎患者肝重症死	1955. 1. 2	分離：マウス直接腹腔内接種 累代：マウス腹腔接種16

分譲を受けた当時石原株38代、小川株24代で、稍病原性は当初より減弱した傾向にあつた。他の野田株は初代よりマウス腹腔内接種により分離累代されたもので、孵化鶏卵により分離した病毒と同様な性状を有する病毒である。尚此等の病毒に於ての抗原性は既に検討され、概ね一元的な性格を有するものである。

感染及び累代：此等のウイルスの保存は孵化鶏卵及びマウスで行われ、その累代も夫々の材料即ち孵化鶏卵の場合は鶏胎児若しくは肝臓、マウスの場合は罹患マウス肝臓が用いられているので、著者の本実験はマウスで行った関係から、孵化鶏卵で累代中の石原、小川株はマウス累代を行つた後実験に供した。即ち感染孵化卵の胎児或は肝臓粗乳剤を作り、3000 r. p. m. 20分遠心沈澱し、その上清をマウスの腹腔内に0.25 ml 宛接種して罹患せしめ、接種14日後に屠殺し、多数のマウスから肝臓を夫々集め食塩水を添加し、Homogenizerに装して均等な乳剤を調製し、2000 r. p. m. 20分遠心して得た上清を用いて次代接種を行つた。総べて採取した各々の感染臓器は型の如く固定を行い、病理組織所見の上から感染の有無を検討した。

感染方法：感染経路としては種々の方法を行つた。経口感染に於ては、マウス自体が極めて鋭敏であり些少な刺戟に対してよく反応を示すため、可及的刺戟を少くすると共に逆流を防止する意味から、細いビニール製の細管を用いて自然に挿入する事に努め、挿入後に於て注射針を装置して適量を注入せしめた。この際鼻孔に逆流したものは全部実験より除外した。

実 験 成 績

著者は経口感染の成立如何を検すると共に、腹腔、皮内、脳内接種、更に経鼻感染に就て、各病毒株の感染の様相、累代に就て詳細に吟味した。

1. 各種感染方法と累代

(1) 経口感染実験

経口感染に際しては、罹患マウス肝粗乳剤の遠心上清を経口的に投与し、その後14日目のマウスに於ける病理学的所見を検べると共に、その肝臓を用いて同様の方法で次代経口感染を行い5代に及んだ。その間マウスの死亡は認めない。なお累代の可能性を更に確かめるために、第2代、第4代に於て経口感染に用いたものと同一病毒材料をマウスの腹腔内に接

種した。病毒株は石原、小川及び野田の3種を用い、その実験成績は表示した(第2表)。

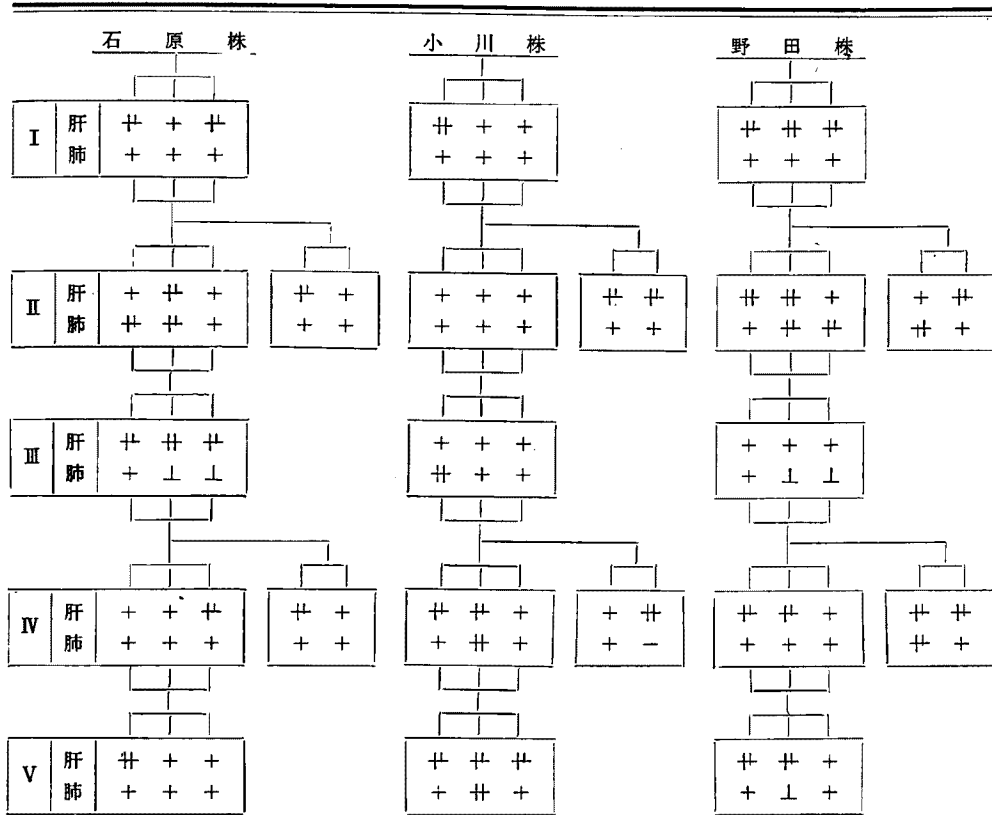
初代経口感染に於ては肝臓の所見は稍定型的所見に乏しい憾があるが、肝臓の濁濁腫脹は強く発現し、肝細胞の配列の乱れた部分では比較的星芒細胞の増殖が認められ、又肝細胞解離し原形質が濁濁し不透明化し、核の濃縮及び消失を認め染色性を喪失するに至つた部分も見られる。細胞浸潤は実質に於ては少ないが、一部のグリソン氏鞘に小円形細胞の浸潤もあるが、間葉性細胞の増殖は甚だ軽度である。肺臓に於ては彌漫性胞隔肥厚が現われ所々に間葉性細胞よりなる境界極めて不鮮明なる結節を形成するのが認められる。

次に経口的に2~3代を経過するに従い肝臓の所見は定型的となる。即ち肝細胞の変性及び壊死が必発し、空胞性若しくは顆粒性変性が明瞭に認められ、肝索の解離若しくは乱雑化の傾向に伴い、壊死形成は局限した小壊死から次第に広汎な壊死巣に進展し、それに随伴して実質内殊に小葉若しくは門脈域に於ける細胞浸潤(単球又は淋巴球の浸潤巣と中性多核白血球の混在)があり、更に小壊死巣に圍繞して単球が密集し(稀にマロリー氏小体が見られる)、又グリソン氏鞘周辺に於ける小円形細胞の浸潤等、此等の所見が混在した非常に多彩な所見が見られる。即ち経口感染株に消化器を介しての感染が成立する事は明かである(第3表)。

之等の病理所見を各病毒別に累代3代について比較して見た(第4表)。此等の病毒株によつては、その病理所見に多少差が見られるが、本質的な差異はない。野田株の肺臓所見が強く肝臓に弱い事実は、分離病毒が初めからマウス累代移植によつたための差異と解すべきであらうか。

次に石原、小川及び野田3株の経口感染マウスの臓器各々を用い、 10^{-2} ~ 10^{-9} 迄の稀釈を行い感染値を検べた。その成績では 10^{-9} でも可成りよく感染している。濃厚な病毒含有乳剤よりも相当高稀釈に於ける所見が強い場合が多い。これは結局本病毒の特性と考える

第 2 表 経口接種累代



註. (++)(+)(±)(-) は病変の程度を示す.

第 3 表 経口接種累代に於ける諸病変

累代	病理学的所見 数	肝						肺					
		肝細胞壊死	肥星大芒及増殖細胞	実質細胞浸潤	門脈局性	間質細胞浸潤(グリソン氏鞘)	肝索解離	鬱血	胞隔炎	気管支周囲細胞浸潤	血管周囲細胞浸潤	胞隔肥厚	出血
I		+	+	+	++	++	+	-	+	+	+	+	+
II		++	+	+	+	++	+	+	+	++	+	+	+
III		++	+	+	±	++	+	++	+	++	+	+	+
IV		++	+	+	+	+	±	+	+	++	±	+	-
V		++	+	+	++	++	+	+	+	++	++	++	+

註. i) 接種病毒は小川株
 ii) (++) (+) (±) (-) 病変の程度を示す.
 iii) 累代は14日毎とし接種材料は肝粗乳剤による

べきか、それとも病毒自体の自己干渉と解すべきか明かではない(第5表).

(2) 脳内接種実験

脳内接種実験では、特に脳内接種により病毒の感染は成立するか、脳-脳内累代が可能であるか等について検べた。脳内接種には特

第 4 表 経口接種Ⅲ代目に於ける肝肺病理所見の株別の比較

接 種 病 毒	病 理 所 見	肝						肺				
		肝細胞 壊 死	星 芒 肥 大 及 増 殖 性	実 質 限 局 性	浸 潤 門 脈 域	間 質 細胞 浸 潤 (グリ ソン 氏 鞘)	肝 索 解 離	鬱 血	胞 隔 炎	氣 管 支 周 圍 浸 潤	血 管 周 圍 浸 潤	胞 隔 肥 厚
石 原 株	Ⅲ	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
小 川 株	Ⅲ	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-
野 田 株	Ⅲ	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

註. i) 各病毒共稀釈は 10⁻² であり, 接種材料は肝乳剤による.
ii) (++) (+) (±) (-) 病変の程度を示す.

第 5 表 経口感染臓器の感染価

病 毒 稀 釈	病 理 的 学 所 見	肝						肺				
		肝細胞 壊 死	星 芒 肥 大 及 増 殖 性	実 質 限 局 性	浸 潤 門 脈 域	間 質 細胞 浸 潤 (グリ ソン 氏 鞘)	肝 索 解 離	鬱 血	胞 隔 炎	氣 管 支 周 圍 浸 潤	血 管 周 圍 浸 潤	胞 隔 肥 厚
10 ⁻²		+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
10 ⁻³		+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-
10 ⁻⁴		+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	-
10 ⁻⁵		+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
10 ⁻⁶		+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-
10 ⁻⁷		+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-
10 ⁻⁸		-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-
10 ⁻⁹		-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-

註. i) (++) (+) (±) (-) 病変の程度を示す.
ii) 病毒株は石原株.

にマウスの幼若なもの(8~10g)を選び, 脳一脳系の累代移植を行つた結果次の所見を得た. 脳内に本病毒を接種する時は, 病理組織所見に於ては感染の成立が推定される. 即ち脳一脳内接種累代の各代に於ける肝, 肺の病変は軽度の場合もあるが常に認める事が出来た. 而し脳では感染所見は殆んど見られない.

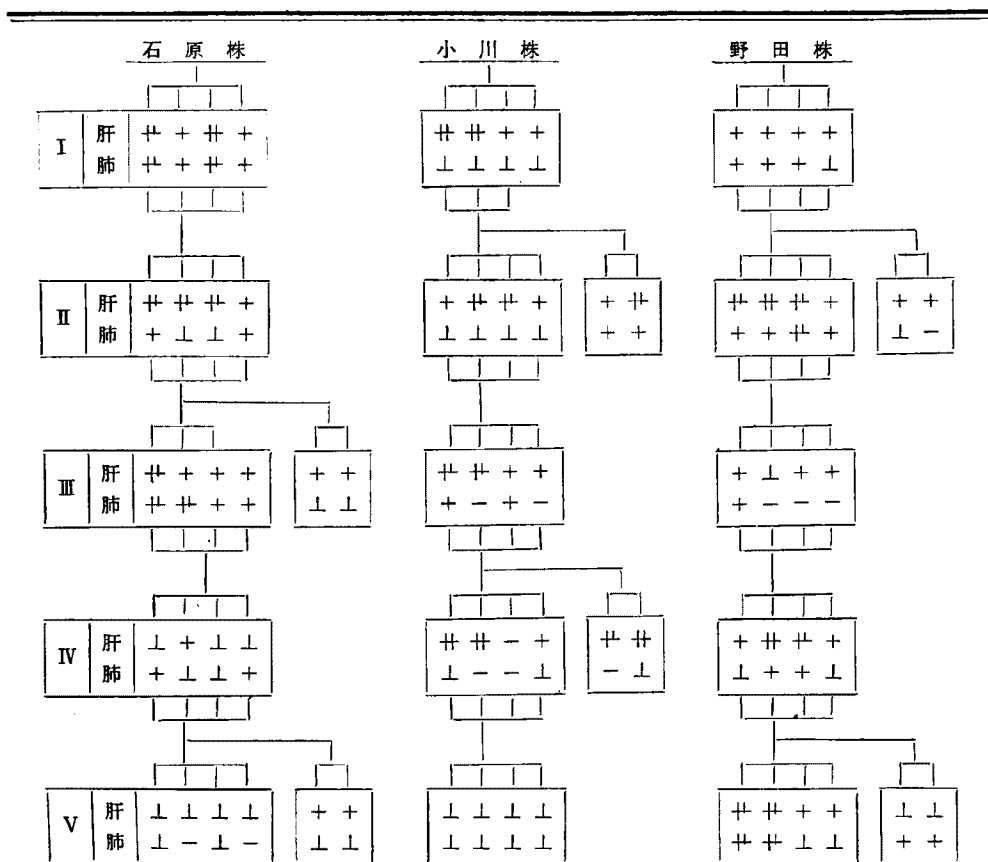
第 6 表に表示した如く, 石原株に於て肝臓の所見は初代より 2, 3 代と概ね持続したが, 4, 5 代に於て頗る軽度となり, 小川株に於ては初代より第 4 代迄は比較的明かに病理所見が認められながら, 第 5 代に於て甚だ軽度となり, 又野田株に於ても稍その傾向が見ら

れた. 肺臓に於ける所見でもまた略同様な関係が見られた. 肝臓に於ける病変は肝細胞の変性壊死が見られ, それに伴う肝索の乱雑化, 星芒細胞の肥大及び増生等の所見も認められるが, 特に肝臓の実質及び間質内に於ける淋巴様細胞(稀に単球を含む)の浸潤の方が強く, 感染の様相が経口感染の場合に比し多少異なるものがある. なお軽度な場合には単に細胞浸潤の所見のみに終る事もあつた. 而して肺臓所見に於ても各病毒株ともあまり高度であるとはいえないなお脳一脳系累代と共に行つた脳一肝系の病毒にあつても感染は成立する.

(3) 腹腔内感染実験

分離病毒による腹腔内感染は, 既に村上等

第 6 表 脳 内 接 種 累 代



註. (+)~(-) は病変の程度を示す.

の肝炎研究に当り始めより採用された感染経路であるが、著者も感染経路別による病毒系の比較研究の立場から同様の感染実験を行った。その実験成績は表示した如くである(第7表)。即ち腹腔内接種の場合の病理学的所見では、各病毒の示す感染所見は一般に明瞭であるが、石原株に於て特に病変は高度である。各病毒各累代に於て特に石原株の第3代累代、小川株の第4累代、野田株の第2累代の示す病変は極めて軽度であつたとはいへ、一般に経口感染の場合と比較して肝臓に於ける病変は非常に強い。即ち肝細胞の変性及び壊死が著明な場合が多く、細胞浸潤もまた高度である。肺臓の所見も一般に肝所見と併行している。

次に腹腔内接種に於ける病毒の分布状態を

知るため、罹患マウスの各臓器の病毒量を稀釈法によつて感染価を測定した(第8表)。

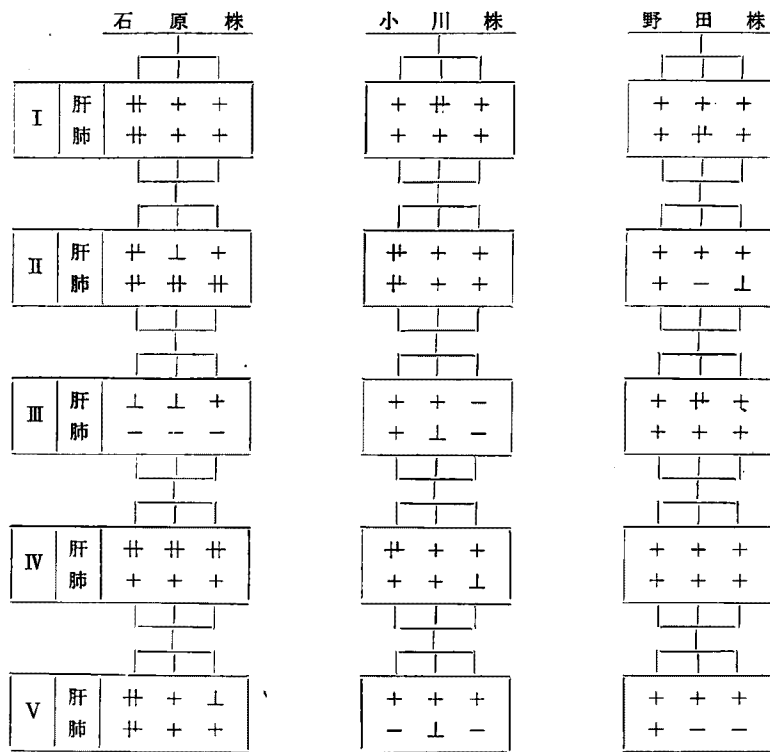
(4) 皮下接種実験

皮下接種でも病毒による感染の成立は惹起されるものと考えられるが、他の感染方法との優劣を比較検討する目的と、皮下接種病毒系を作る事にあつた。既に従来の実験では殆んど腹腔内接種を採用していたが、その後 Wildführ の述べた飽和試験を追試する必要から皮下接種を行い、感染の成立及び累代の可能性を立証したのは村上等の報告にも見られる。

著者も先人の報告に倣い、マウス累代を続けて皮下病毒系を作り、爾後の実験に供した。

その成績から見れば(第9表)、皮下接種も

第 7 表 腹 腔 内 接 種



註. (++)~(-) は病変の程度を示す.

第 8 表 腹腔内接種時に於ける体内分布

稀 釈	接種病毒別 感染所見	脳			肝		肺		脾		腎	
		肝	肺	脳	肝	肺	肝	肺	肝	肺	肝	肺
10-2		+	↓	-	++	+	↓	+	+	↓	+	+
10-3		↓	↓	-	++	+	+	-	+	↓	+	+
10-4		+	+	-	++	+	++	+	++	↓	+	+
10-5		+	+	-	++	+	+	-	↓	↓	+	-
10-6		+	+	-	++	+	+	↓	+	+	↓	-
10-7		-	-	-	++	+	+	+	+	+	↓	-
10-8		↓	↓	-	+	↓	+	↓	++	++	↓	-
10-9		-	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-

註. i) 病毒は石原株
 ii) 病毒稀釈は 10-2
 iii) (++)~(-) 病変の程度を示す.

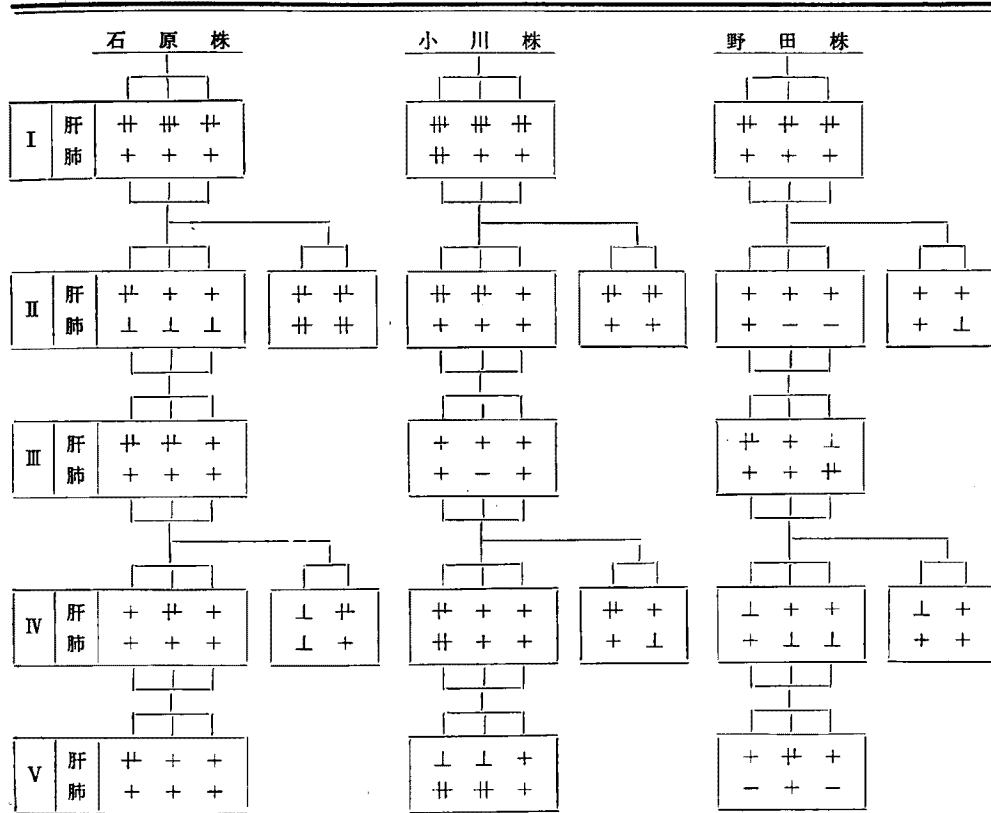
腹腔内接種等と比してあまり劣らない感染方法である事が認められた。各病毒による肝一皮下の累代移植が行われた場合に累代もまた可能である事を証明した。また累代に於ける

感染程度の比較的平等なるも、予期に反して安定した所見として注目された。

(5) 経鼻内感染実験

経鼻による分離病毒の感染累代に於て肺一

第 9 表 皮 内 接 種



註. (++)~(-) 病変の程度を示す.

肺、肺—肝の感染の成立如何を追究した。経鼻感染の場合、肺臓に於ける肉眼的病変として充血若しくは Consolidation を呈する場合も少なくなかったが、その主要病理所見として、胞隔炎それに伴う血管及び気管支周囲性淋巴様細胞浸潤（稀に単球を含む）が著明であつて、瀰漫性の胞隔壁の肥厚とか、所々に間葉性細胞よりなる小結節の形成、並びに出血等の所見が常に認められた。肺—経鼻の累代は第5代迄持続したが（第10表）、累代毎に得た肺所見は前述の如く略一定して出現した事も各病毒に共通した所見であり、他の感染経路を経た場合には少い所見であつた。肝臓に於ては病理所見は稍弱い傾向があり、肝、肺の所見は必ずしも一致しないものである事実を知り得た。肺臓の変化が比較的強いため累代毎に雑菌の混入、及び潜伏性病毒の存在を

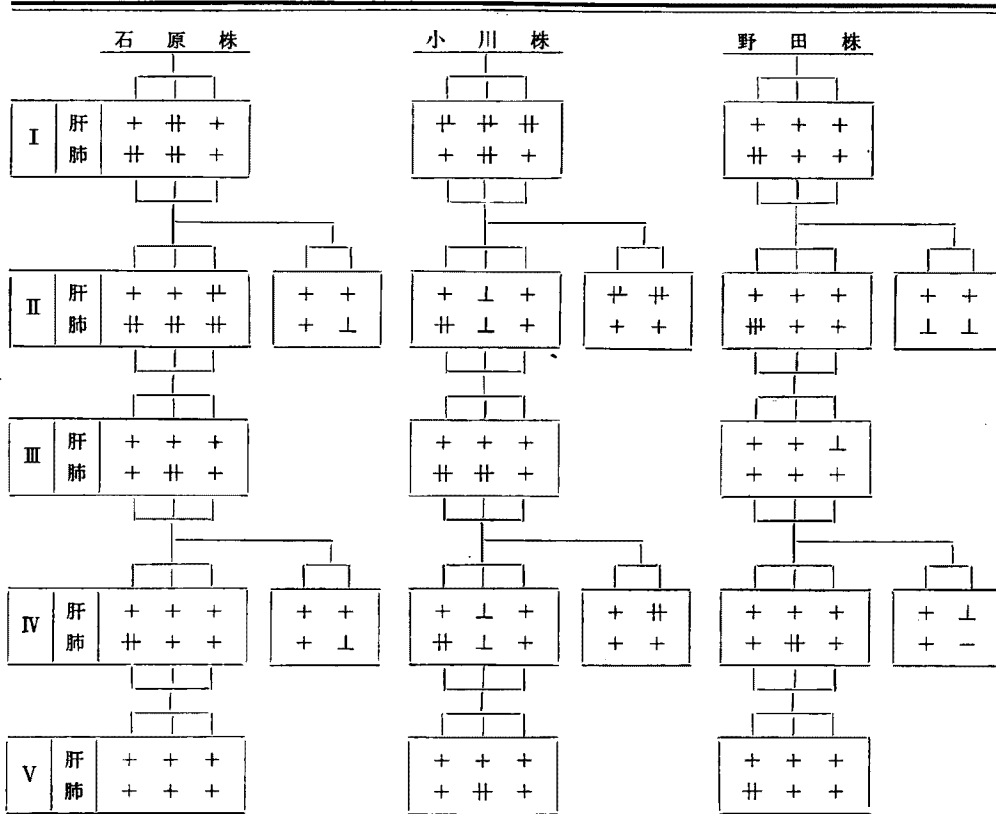
疑つたが、雑菌の混在他病毒の潜在のない事を確めた。

2. 各種感染経路による累代病毒系の比較

分離病毒を用いて各種の感染経路を通じ、累代を行つた病毒系の感染性（病毒の毒性）に就て比較検討した結果、経口の投与による感染は他の非経口的の夫れに比し劣らざるのみならず、極めて簡単にして而も確実に成立する事実を証明した。

即ち此等の病毒系の病理学的所見を比較するに、第5累代(第11表)、及び各代(第12表)の病理所見では、各系の感染に於ける夫々肝臓を中心とする病変は明瞭に発現し、特に肝臓に於ける所見が一樣に明瞭なのは、腹腔内、皮下と共に経口感染が挙げられ、肺臓に於ける病変は特に経鼻感染に優れ、次いで脳内接種である。更に肝、肺共に定型の特異病変を

第 10 表 経 鼻 内 接 種



註. (卅)~(-) 病変の程度を示す.

第11表 接種方法と感染像

接種部位	果代数	病 理 学 的 所 見				
		肝	肺	脳	脾	腎
腹腔内	5	卅	卅	+	+	+
皮内	5	卅	卅	+	+	+
脳内	5	+	卅	卅	+	+
経鼻	5	卅	卅	⊥	+	+
経口	5	卅	卅	⊥	+	+

認めるものに、経口、腹腔内が挙げられる。

病毒の接種部位により、夫々異なる感染経路を経て親和性臓器に到達する事は理解出来る訳であり、夫々の場合により病理学的所見の多少とも異なる事もまた予想されるのであるが、接種部位に若しくはそれに近い臓器からも証明が出来、多少の病変の存する事は、病毒の動物臓器に対する馴れがあり、病毒自

第 12 表 各種接種方法に於ける肝病理所見の比較

累代	接種方法 株種	脳 内			腹 腔 内			皮 下			経 鼻			経 口		
		石原株	小川株	野田株	石原株	小川株	野田株	石原株	小川株	野田株	石原株	小川株	野田株	石原株	小川株	野田株
		株種	株種	株種	株種	株種	株種	株種	株種	株種	株種	株種	株種	株種	株種	株種
I		卅	卅	+	卅	卅	+	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅
II		卅	卅	卅	卅	卅	+	卅	卅	+	卅	卅	卅	卅	卅	卅
III		+	卅	⊥	⊥	+	卅	卅	+	卅	+	+	卅	+	+	卅
IV		⊥	卅	卅	卅	卅	+	+	卅	⊥	+	+	卅	卅	卅	卅
V		⊥	⊥	卅	卅	+	+	卅	⊥	+	+	+	卅	卅	卅	卅

体とすれば多少の変異化が惹起される事も考えられる。何れにしても之等の感染経路を経る事により接種されたウイルスは、速かに親和性臓器としての肝臓に到達して増殖を来す事は明かである。之等の諸点を更に具体的に検討

する意味から、各ウイルスの 10^{-2} ~ 10^{-9} 稀釈試験により比較するに、何れの方法をとるに拘わらず、感染の成立が認められ、肝臓の病理学的所見が一様に発来している事実が証明せられた(第13表)。

第13表 分離ウイルスの稀釈による感染の肝所見

接 種 経 路 病 毒 稀 釈	脳 内						腹 腔 内			皮 内			経 口		
	脳 - 腹腔			肝 - 腹腔			石 原 株	小 川 株	野 田 株	石 原 株	小 川 株	野 田 株	石 原 株	小 川 株	野 田 株
	石 原 株	小 川 株	野 田 株	石 原 株	小 川 株	野 田 株									
10^{-2}	+	++	+	+	++	+	+	+	+	++	+	++	+	+	+
10^{-3}	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	++	+	++	+
10^{-4}	+	+	+	++	+	+	+	++	+	+	+	+	+	++	++
10^{-5}	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	++	++
10^{-6}	-	+	+	+	+	+	-	++	+	+	++	+	++	++	++
10^{-7}	-	+	-	+	+	-	-	+	+	+	+	+	++	++	+
10^{-8}	-	++	++	+	++	-	+	+	++	+	+	+	+	+	+
10^{-9}	-	-	-	-	-	-	+	+	+	-	-	+	+	+	+

註. i) (++) (++) (+) (-) は病変の程度を示す。

総括及び考察

流行性肝炎の感染経路として、岡山県下の発生例に就て観察した小坂¹⁵⁾、石田⁵⁾の報告でも明らかな如く、“Fecal-oral route”が指摘されている。又他の発生に於ても疫学的観察に於て、或は水 Frasser¹⁰⁾、Hallgren⁹⁾、Neeffe and Stokes⁸⁾、牛乳 Murphy¹⁶⁾ といひ、食物 Read¹⁷⁾、Van Rooyen (1948)⁷⁾に就ても述べられており、経口感染説を唱うるものが多い現況である。

著者は県下に発生した肝炎患者より分離された各々のウイルスを用いて経口感染を行つた。分離されたウイルスは、孵化鶏卵及びマウスにより累代移植されたもので、使用した動物に違いはあるが、著者の実験に於ては夫々の感染経路を経て接種した場合感染が起り、而も著者の行つた5代迄の累代は容易であり、夫々の経路によるウイルス系を作り得た。之等のウイルス株のマウスに示す態度は多少とも差はあるが、ウイルス系間の感染性(若しくは毒性)に大差はあるものとは推測されない結果であつた。

殊に著者の最も重視して来た経口感染が、他の感染方法に劣らぬ程の良好な感染方法であり、而も確実な方法である事を知り得た。

経口感染の方法に就ては、既に日本脳炎に就て北岡、江間(1953)¹⁸⁾等の実験報告がある。即ちその実験に於て罹患臓器の摂食には金属消息子を使用し、完全注入及び逆流せる場合について比較した報告である。著者はビニール製品の胃消息子を使用した。ウイルス投与の拙劣な際は経鼻感染の可能性も考えられ、更に消化器の損傷も生じる事は容易に推測される。然れども充分注意して実施するならば、経口投与方法として用い得るものと考えられる。

マウスに於ける病変の判定は、専ら病理学的所見により判断したが、他の感染方法即ち腹腔内、脳内、皮内接種に於ては、ある程度の生体反応としての所見が出る可能性のある事は、時末¹⁹⁾も既に述べた所である。経口感染の場合は極めて自然な形で感染が行われ、而して比較的正当に病変も評価し得る利点も当然考えられるのである。

なお経口的に投与された病毒が、消化器に入り肝臓に達し定型的な病変を發揮するに至る過程、及びその後におけるウイルス血症に就ては更に実験的に追究して解明したい。

結 論

岡山県下に発生した流行性肝炎患者より分離された病毒を用いて、種々の感染経路を経て感染実験を行った。就中著者は経口感染を重要視し実験を行い次の結論を得た。

- 1) 分離病毒を用い夫々の感染方法を選び、

累代して感染の成立及び累代の可能性を確かめた。夫々の病毒系を示す感染性(若しくは毒性)は多少の差はあつたが、マウスに対する態度からその性状は大差なきものと推測された。

- 2) 感染方法の内殊に経口感染は容易に成立し、病理学的所見も特異性を有し有利な感染方法と考えられる。

稿を終るに臨み、終始御懇篤なる御指導と御援助を与えられ御校閲の労を賜つた恩師村上 栄教授に深甚な謝意を表す。

文 献

- 1) 村上等：第2回日本ウイルス学会肝炎シンポジウム, 1955.
- 2) Havens, W. P.: J. A. M. A. **134**, 653, 1947.
- 3) Mac Callum: *Virus and Rickettsial Diseases*, 1955.
- 4) Wildführ: *Zeitschr. f. d. ges. innere Med.* **573**, 1953.
- 5) 石田立夫：日本公衆衛生学雑誌, Vol. **3**, No. 7, 1956.
- 6) Findlay, G. M. and Willcox, R. R.: *Lancet* **ii**, 594, 1945.
- 7) Van Rooyen: *Virus Diseases of man*, P. 1164, 1948.
- 8) Neefe, J. R. and Stokes, J. Jr.: J. A. M. A. **128**, 1063, 1945.
- 9) Hallgren: *Act. med. Scand.* 1943.
- 10) Frasser, R.: *Canad. Publ. Hlth. J.* **22**, 396.
- 11) 村上等：中, 四国細菌学会講演記録, 1955.
- 12) 村上等：第3回日本ウイルス学会講演要旨, 1955.
- 13) 村上等：岡山医学会総会講演, 1955.
- 14) 村上等：第4回ウイルス学会講演要旨, 1956.
- 15) 小坂淳：日本臨床, Vol. **12**, No. 133, 1954.
- 16) Murphy, W. J. Pet ie L. M. and Work, S. D.: *Am. J. Publ. Hlth.* **36**, 169, 1946.
- 17) Havens et al.: *Viral and Rickettsial infections of man*, P. 269, 1952.
- 18) 北岡正見, 江間実: *Virus*, Vol. **3**, No. 2, 1953.
- 19) 時末聰：岡医誌第69巻4号, 1957.
- 20) Havens, W. P.: *Am. J. Publ. Hlth.* **36**, 37, 1946.
- 21) Henle et al.: *J. Exp. Med.* **92**, 271, 1950.
- 22) 中村 隆：伝染性肝炎.
- 23) 王子喜一：慢性肝炎.

**Studies on the Pathogenic Agent of Infectious Hepatitis
In Okayama Prefecture**

**I: The infection by the mouth and the comparison of it with
those by other routes**

By

Toshio Ohga

Department of Microbiology, Okayama University Medical School
(Director: Professor Dr. Sakae Murakami)

Putting great stress on the infection by the mouth, the author studied the problem of infection routes of the infectious hepatitis virus. The virus isolated from the patients of infectious hepatitis was used throughout this work. The establishment of infection was judged by the pathological changes in the inoculated mice, which were employed as the test animal. The results were as follows:

- 1) From the results of the experiments on mice, it was presumed that no remarkable difference of virulence was present among the isolated virus strains,
 - 2) Of all the routes tested, the infection was most easily established by the administration by the mouth, and this caused also the remarkable pathological changes in animals. Consequently the mouth was considered to be the most favorable portal for the infection.
-