

泉熱ウイルスに関する知見補遺

第一編

泉熱ウイルスによる慢性化実験

岡山大学医学部微生物学教室（主任：村上 栄教授）

高田 文人

〔昭和32年10月16日受稿〕

緒言

泉熱ウイルスに就いては諸家によりて、特にその病原体に関して論議され、未だ確実な病原体が確認されていない現況である。

「異型猩紅熱」が「泉熱」と名称を附せられ、泉熱の病原体に関する研究は、笠原¹⁾北岡・前田等²⁾、黒屋³⁾、泉⁴⁾、堀⁵⁾、高木⁶⁾等により夫々の泉熱患者より分離されたウイルスをそれぞれに、泉熱病原体と主張したが、之等のウイルスは夫々その性状を異にし、向神経性ウイルスを言う北岡・前田²⁾、高木⁶⁾、黒屋³⁾のウイルスと向汎性ウイルスと述べた笠原¹⁾のウイルスとはその一般性状を異にしており、両方いづれが、泉熱ウイルスか容易に決定し難い様に思われた。

当教室に於ても村上等⁷⁾により岡山県下に発生した泉熱患者材料よりウイルスの分離に成功したが、その後大日方⁸⁾により詳細に追究された。その実験成績に見るに、分離ウイルスは笠原¹⁾の述べた泉熱ウイルスに極めて類似し、向汎性ウイルス (pantropic) の性状を有しており、病理学的所見に於ても略々共通した性状である。

著者は当教室に保存中の泉熱ウイルス株と笠原博士より分譲を受けたウイルス株を用いて、その一般性状に就いて比較検討した結果、概ねそのウイルスの性状は共通するものであることを窺い得たので、更に検討を重ねた。

其後県下全般に互り流行性肝炎の爆発的な発生に遭遇し、当教室では村上等により肝炎

ウイルスの分離及び実験動物の固定に努力が続けられ、遂に孵化鶏卵培養により一種のウイルスの分離に成功した。分離ウイルスが肝炎ウイルスに極めて類似した性状を保有していることは村上等⁹⁾の論及する所でも明かである。

流行性肝炎ウイルスの分離及び固定に就いての実験は過去数年来各国の研究者によりて行われたが、真の肝炎ウイルスを把握し得たとの報告はないままに経過した。近年に至つて Wildführ. G. (1953)¹⁰⁾ は広く肝炎患者材料よりウイルスを分離し、各種実験動物の感染スペクトラムを明らかにすると共に慢性化に就いても論述した。

著者は泉熱ウイルスに於ても、斯る慢性化の経過を辿り易い性状を見出していたが、肝炎ウイルスにも同様な傾向があり、而も村上等⁹⁾の報告にも同様の経過を辿ることが指摘され、而も倉内¹¹⁾の報告により明らかとなつたので、泉熱ウイルスの慢性化実験を試み、長期間に亘るウイルスの感染形式及び感染に伴う病理変化を追究して、慢性化の経過を明らかにし得たので茲にその大要を報告する次第である。

実験材料及び方法

ウイルス：先に大日方⁸⁾の記載した泉熱ウイルス株及び北里研究所笠原博士より分譲された三井株を用いた。之等の両ウイルスは殆んど同様な性状であつて、病理所見に於ても同様な性格を保有していた。著者は主としてマウスの累代によりて保存し、累代毎にその病理所見を検討しておいた。

感染及び累代： マウスに罹患臓器乳剤を接種しても発症はないが，定型的な病変が肝脾腎等に発現する所謂不顕性感染を惹起することは両株共に同様である。之等の感染マウスの肝脾腎を採り，poolして磷酸緩衝液を添加し Homogenizer に装して10倍臓器粗乳剤を作製して，2000 rpm. 20 min 遠心した上清を腹腔内に 0.3 ml 宛接種した。

慢性化実験： 前述の罹患マウス夫々の病毒如に臓器粗乳剤を予め準備したマウス約200匹に接種し，一定の時日において，屠殺し各臓器を採取し，病理標本を作り病理所見を知り，感染の様相及びウイルスの消長について検討を加えた。又必要に応じては村上等の分離した肝炎患者材料より分離した病毒を同様の時日を経て屠殺し，その病理所見を比較し，慢性化の傾向を確かめた。

実 験 成 績

村上等の肝炎患者材料より分離された病毒の慢性化の実験更に之を詳細に追究して実験を行つた倉内⁽¹⁾の記載に従えば，慢性化実験は病毒接種後 21 日後より観察しているので，

著者もその例に従い，21日後に於けるマウスの経過を大略慢性の時期と見て観察を行つた。

その順序として接種後14日に於ける時期を恒に累代の時期として実験を行つていたので，14日前後迄の所見を先づ検討した。

泉熱病毒株をマウスの腹腔内に接種し，14日後に屠殺各臓器に於ける病理所見を窺つた。2週後に於ける病理所見を表示すれば（第1表）まづ笠原⁽²⁾又大日方⁽³⁾の指摘した病変が良く認められる。即ち肝臓に於ては，肝細胞の空胞若しくは顆粒変性，小葉門限局性壊死巣の形成，肝細胞索の解離，星芒細胞の腫脹及び増生，単球又は組織球性細胞の小結節形成，間質周辺に於ける円形細胞の浸潤，肺臓に於ては胞隔炎，気管支周辺及び血管周囲に於ける円形細胞の浸潤又は間葉性細胞の増加，胞隔の胞厚及び出血等があり，脾臓では濾胞の縮小，濾胞内淋巴球の変性及び壊死，細網細胞の増殖等の所見が挙げられる。腎臓では上皮細胞の変性壊死，間質内単球，組織球の限局性小結節形成等があるが，笠原⁽³⁾の指摘する腎の蠟様変成に就いては，明瞭に結論出

第 1 表 泉熱病毒の主要病理学的所見

病 理 学 的 所 見	肝						肺				腎			脾	
	実質細胞の変性及び壊死	実質内に於ける小結節形成	間質に於ける円形細胞浸潤	肝 索 の 解 離	星芒細胞の肥大及び増殖	充 血 及 び 出 血	胞 隔 炎	於ける円形細胞浸潤及び血管周囲に	胞 隔 の 肥 厚	充 血 及 び 出 血	上 皮 細 胞 の 変 性	間質に於ける細胞増殖	充 血 及 び 出 血	単 核 細 胞 の 増 殖	充 血
三 井 株	+	++	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	++	+
社 株	+	+	+	+	+	+	++	++	++	+	++	++	+	++	+

第 2 表 慢性経過時に於ける病理所見（肝臓の変化）

病 毒 株	3	5	7	10	14	20	30	40	50	60	80	100	130	150	180	250	320
三 井 株	+	+	+	+	+	+	+	+	++	++	+	+	++	+	++	-	-
社 株	+	+	+	+	+	+	+	+	+	++	+	+	+	+	+	+	+

註. (++) ~ (-) 病変の程度を示す。

第 3 表 慢性時に於ける肝臓の主要所見

経日	7	14	30	50	60	80	130	150	180	250	320
病理学的所見											
肝臓に於ける主要所見											
肝細胞の変性	-	-	-	-	+	卅	卅	卅	卅	+	+
壊死	-	-	-	-	+	卅	-	-	-	-	-
星芒細胞の腫大増生	-	-	-	+	+	+	+	+	⊥	+	+
肝索の解離	-	-	+	-	-	⊥	-	-	-	-	-
実質内に於ける小結節	+	+	⊥	+	卅	⊥	+	⊥	+	+	+
間質内に於ける細胞浸潤	+	+	+	卅	卅	+	+	-	+	+	+

註. i) 社株. ii) (卅) ~ (-) 病変の程度を示す.

来るまでに至っていない。

之等の病理変化は病毒接種後大略2週間に於ける定型的所見であつて、既に数回の累代毎に検した所見は、極めて安定しており、而もその感染の様相より窺うに、マウスに接種された病毒は各臓器に於て定着増殖を惹起すると共に、肝炎病毒の如く肝親和性病毒であつても、泉熱病毒に於ける汎臓器性であつても、結局人体に於ける感染経過と異なり、各種臓器（肝、脾、腎、肺）が侵され、ウイルスの増殖と共に第二次的ウイルス血症を誘発するものと推測されるのである。又稀には斯る経過を経ないで、微量の病毒は、血管若しくは淋巴腺を介して諸臓器内に運ばれることは肺臓の病理所見等より推定される所であ

る。

是等の病変は既に大日方⁹⁾の社株についての記載に明かであるが、対照株の三井株に於ても病理所見に於ける性格に大差を見ない。

病変が整つた時期を病毒接種後2週間と判定すれば、以前に於ける変化も考えられるので、病毒の接種により病変の発現時期はその時期までに、相当に発現し、ウイルスの体内増殖も亦示唆されるのである。

以下病変の程度を経日的に追究した。

病毒接種より1週間迄の所見：此の期間では接種された病毒が生体内に於て増殖を来す極めて初期に属すが、各臓器に於ける病変が漸く発来し始め、7日に於て変化の程度は一般に軽いが、大体病変は整い始めている。

第 4 表 慢性経過時の肝臓変化：肝索の解離

経日	3	5	7	10	14	20	30	40	50	60	80	100	130	150	180	250	320
病毒株																	
三井株	-	-	-	+	-	-	-	+	-	卅	+	+	-	-	卅	-	-
社株	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	⊥	-	-	-	-	-	-

第 5 表 慢性経過時に於ける肝臓変化：星細胞肥大及び増殖

経日	3	5	7	10	14	20	30	40	50	60	80	100	130	150	180	250	320
病毒株																	
三井株	+	+	-	-	-	⊥	+	+	⊥	+	⊥	+	+	-	⊥	⊥	⊥
社株	+	+	+	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	卅	+	+

第 6 表 慢性経過時に於ける肝臓変化：実質内小結節形成

経日	3	5	7	10	14	20	30	50	60	80	100	130	150	180	250	320
病毒株																
三井株	卅	+	+	+	⊥	+	+	卅	卅	卅	+	+	-	卅	+	⊥
社株	+	+	+	+	+	+	⊥	+	卅	⊥	卅	+	⊥	+	+	+

第 11 表 慢性時の肺臓所見：出血

病 毒 株	経 日	7	14	30	50	60	80	130	150	180	250	320
三 井 株		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
社 株		+	-	-	-	+	-	-	-	+	-	-

第 12 表 慢性時に於ける肺臓の変化：胞隔の肥厚

病 毒 株	経 日	7	14	30	50	60	80	130	150	180	250	320
三 井 株		-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+
社 株		-	-	+	+	+	+	+	+	+	-	+

変は持続して認められる部分が多い。特に著明な病変と特記する所見は尠く、前記の病変の継続若しくは線維化傾向がある部分も見られた。而し乍らその反面に於て新鮮な病変として肝臓に於ける類壊死若しくは壊死巣が発現する場合があります、慢性に経過している間に、更に病機の進行と推測される部分も認められた。

ただ肝臓の小葉内に於ける類壊死若しくは壊死巣の形成を見るに、分離肝炎ウイルスの示す壊死巣と極めて異り、分離ウイルスに於ては、高度な壊死巣又は類壊死は周辺に於ける細胞浸潤に（単球、組織球、好酸球）により圍繞され、中心部に好中球の出現又は Mallory 氏小体が良く認められるに拘らず、泉熱ウイルスに於ては、斯る強い病変が認められない。此の事実は両ウイルスの性状の相違点として注目すべきものと推測されるのである。

次に 30 日乃至 60 日間に互る所見を窺うに、三井、社株ともに、肝臓に於ける主要変化は著明な動きは見出し難い。即ち実質細胞の変性及び壊死に就いても、前者に於て空胞性腫脹とか、好酸性萎縮とかの形で移行した病変も見ること屢々あり、細胞浸潤による小結節形成等の所見も散見されるが、前期に続いて、さほどに進行性変化と判断し得ない。所謂病変に於て明らかな境界は見られない。之等の病変の夫々について詳しく表示したが、一般に特定の病変とは言い難いものである。只此の時期では肝臓に於ける病変では、細胞浸潤若しくは之等細胞の小結節形成等が、主

病変として現われ、肝実質細胞の変性及び壊死が漸次稀となりつつある傾向である。この動向は重要な事項と考え、注目したが、一般に両株共に認められたことは興味があつた。肺臓に於ても此の時期は、病変に特徴づけるものはない。前期の病変の中、胞隔炎の程度はやや異なるが認められ、細胞浸潤も程度の差はあれ、血管及び気管支周囲に定型的に認められたことは前期の場合と同様である。（附図 Fig. 1 参照）

次に 80 日乃至 100 日に至る期間は、一般的に見て病変は殊に強度である。表示した如く類壊死若しくは壊死巣の形成も明瞭であり、而も稀には類壊死巣中心部に好中球の出現がある。好中球の出現はウイルス性変化としては多少奇異に感ぜられる所であるが、既に述べられた炎症に伴うウイルス性変化と解釈すべきものと推定された。此の時期に特に注目された病変であるが、病変の非常に乏しい時期を経て、かなり高度の病変が窺われたことは、ウイルスの生体内に於ける高度の増殖を示すものか、此のウイルスの特異的な性状と解釈すべきか、断定に苦しむが、病変の強弱からすると、かなりウイルスの消長があるものと推測されるのである。肝実質内に於ける限局性の小結節形成が散見されること、またグリソン氏鞘に始る細胞浸潤が著明な例もあつたが、（附図 Fig. 2 参照）全般には細胞浸潤の程度は高度ではない。肺臓に於て肺胞中隔の彌漫性肥厚が起り、肺胞腔の消失した部分が散見せられ多量の円形細胞の浸潤、または中

隔細胞の増殖を示し、気管支腔内に少数の好中球の混在する細胞の滲出が認められた。(附図 Fig. 3, 4, 5, 6 参照)

130日乃至180日の期間に於て之等の病変は依然持続していることも興味がある。(附図 7, 8, 9, 11, 12 参照)

先に分離肝炎ウイルスでも窺い得たが、本ウイルス接種後 100 日以上経過した此の時期に於ても、病変の程度にかなりの変化は認められるが、線維化の傾向とか、病変の消失が豪も認められぬ事実は奇異に感じられる点であるが、本ウイルスの性状とも思われ、肝炎分離ウイルスと良く類似した所見と推測された。その後 320 日迄の観察では斯る病変は一進一退ながら持続されていたことは、泉熱ウイルスも亦、村上等⁹⁾の肝炎分離ウイルスと等しく慢性の経過を辿り易い性状を具有し、而も長期間生体内に増殖をなし、その増殖の程度は、時により多少異なるが、ウイルスの増減が常時行われていることは、病変の程度によりて判断された。即ちウイルスは諸種の条件に支配され、時期的にも多少とも病変の程度に動揺を示しつつ、生体内で長期間滞留していることを推測せしめるものである。

総括及び考按

著者は当教室に保存中の泉熱ウイルス株及び北里研究所笠原博士より分譲を受けた三井株を多数のマウスに接種し、漸次屠殺し、病理標本作製し、300 日に亙る間の夫々の所定の期日に於ける、主として肝、肺に於ける病変の程度を観察して、慢性の経過を窺つた。

既に当教室の村上等⁹⁾の研究によれば、岡山県下に発生した肝炎患者より分離した肝炎ウイルスは、その性状として極めて慢性の経過を辿るものであると論述されているが、本ウイルスの一般性状と比較するに、極めて類似したウイルスであることが考えられた。よつて著者は泉熱ウイルスも亦、斯る慢性の経過を辿る一群のウイルスに属するものと推測し、同様の慢性化実験を行つた。

泉熱ウイルスに関しては未だ論議され、充分に

検討がなされていない現況であり、真の病原体として一般の承認を得るに至っていない。

前述の実験成績で示された如く、本ウイルスも村上等の肝炎ウイルスと同様に、慢性の経過を示す傾向があり、接種後 300 日以上に亙る間、肝、肺を中心に病変が確かめられた。

次に泉熱ウイルスの社、三井株に於ては、既に一般性状とか、動物に対する感受性に就いては、第一編に述べた如く、殆ど指摘する程の差違は認められていない。

慢性化実験に於ても、感染の様相なり、病変の出現頻度等を比較するに、慢性化の時期に於て多少とも差異は見られるが、病理所見に窺われる所見は、同一の性格を具備しているものと解される結果であつた。即ち両株ともに、ウイルス接種後第 2 週に於ては病変は定型的に発現するが、その後慢性経過を辿るにつれて、前述の肝臓に於ける実質細胞の変性若くは小葉内の限局性壊死巣の形成、単球、組織球よりなる小結節形成等が挙げられたが、之等の変化の繰返しが行われ、肺に於ては胞隔炎、気管及び血管周囲の細胞浸潤が時に高度に、稀に弱く発現するものであつて、慢性化の過程に於て、斯る病変が常に同程度に惹起することは余り認められない。この事実は慢性化の経過を観察するに当り、容易に結論し得ない点である。

之を村上等の肝炎ウイルスと比較する場合発現された病変と、ウイルス性状より見れば、明かに病理所見は肝臓に於ては、肝炎ウイルスが優れ、殊に類壊死若くは壊死巣周辺に於ける細胞集簇は、甚だ特異的であるが、泉熱ウイルスに於ては一般に軽微な傾向がある。而し此の関係が絶対的な所見であると断言する訳ではない。肺に於ける病変も殆ど遜色のない程度の所見であつた。慢性経過を辿つたあとの血清学的研究は、更に今後に残された問題であり、検索を必要とするものと思惟された。

結 論

泉熱ウイルス株をマウスに接種し、慢性化の経過を窺う目的のもとに、所定の期日にマウス

を屠殺し、殊に病理学的所見により、感染の様相、病変の出現度、病変の程度に就いて、詳細に観察を試みた。

同時に村上等によりて分離された肝炎ウイルスの慢性経過についての対比を行い、ウイルス性疾患に於て相類似した二種のウイルスの感染様式に就て明かなる結論を得るにあつた。

既に泉熱病毒のマウス接種により、ウイルスは良く保存され、而も累代が行われる事實は、周知の事に属するが、期日を経過するに従い、当然ウイルスの増減とか、病変の軽重並びにその推移はあるものと推定されたが、泉熱病毒に於ける病理変化は、社、三井両株ともに、病毒接種後より良く感染は持続され、而も通常病毒接種2週間後の所見をもとに、

肝臓に於ては、実質細胞の変性及び壊死と、細胞浸潤との反覆であり、病変の繰返し若くは混在が窺われた。

更に肺臓に於ける所見も、胞隔壁と細胞浸潤が発現した。之等の病理所見より比較して社、三井両株とは、同一性状のウイルスであることが理解された。

又此等の病理所見に終始した事実より村上等の肝炎ウイルスの性状と良く類似した所見であつて、其の慢性経過上における所見では両ウイルスの鑑別は殆ど不可能に近いものと推測された。

終るに当り、本実験に当り絶えず御懇篤なる御教示と、御校閲の勞を賜つた恩師村上栄教授に感謝の意を表する次第である。

主 要 文 献

- 1) 笠原：医事新報，1356，1000，昭25年。
- 2) 北岡，前田 医事新報，1417，1689，昭26年。
- 3) 黒屋：第1回日本ウイルス学会総会，1953年。
- 4) 泉・日伝誌，26，81，昭27年。
- 5) 堀・医事新報，1481，24，昭27年。
- 6) 高木：医事新報，1481，15，昭27年。
- 7) 村上等：泉熱研究協議会プリント，昭27年。
- 8) 大日方：岡山医学会雑誌，65巻，4号。
- 9) 村上等：第2回日本ウイルス学会肝炎シンポジウム，1955。
- 10) Wildführs, G. . Experimentell Versuche mit dem Hepatitis Virus Z. Ges. Inn. Med. 8, 1953.
- 11) 倉内：岡山医学会雑誌，69巻，7号，1957。
- 12) 笠原 Virus, 3巻，4号。
- 13) 笠原：Virus, 2巻，1号。

写 真 説 明

- Fig. 1 社株 30日 肺臓所見
間質周辺に円形細胞浸潤を示す。
- Fig. 2 社株 80日 肝臓所見
肝実質細胞の広汎な萎縮と変性が見られ、グリソン氏鞘に接する実質に、強い円形細胞浸潤と充血が見られる。肝細胞索は細く、核は濃縮性、実質内にも円形細胞浸潤あり。
- Fig. 3 社株 80日 肺臓所見
軽度の胞隔壁肥厚を示す。
- Fig. 4 三井株 180日 肝臓所見
肝実質内に処々に大小の限局性充血と壊死巢形成円形細胞の集簇性浸潤が起り円形細胞増殖を認める。
- Fig. 5 三井株 30日 肺臓所見
胞隔壁の中等度の肥厚、及び円形細胞浸潤を示す。
- Fig. 6 三井株 80日 肺臓所見
瀰漫性円形細胞浸潤を示す。
- Fig. 7 三井株 130日 肝臓所見
円形細胞の高度の浸潤、核は濃縮す。

- Fig. 8 社株 150日 肺臓所見
肺胞中隔の瀰漫性肥厚あり，肺胞腔消失し，多数の円形細胞浸潤，中隔細胞増殖を認む，また気管支腔内にも好中球の混じた細胞の滲出が見られる。
- Fig. 9 社株 150日 肝臓所見
肝実質内に境界判然とした結節性病巣あり，実質細胞の類壊死，好中球及び円形細胞浸潤を認める。
- Fig. 10 社株 250日 肺臓所見
高度の充血，瀰漫性中等度の胞隔肥厚を示す。
- Fig. 11 社株 30日 腎臓所見
細尿管上皮の実質変性。
- Fig. 12 社株 180日 肝臓所見
円形細胞の浸潤著明なるを示す。

Supplement to the Studies on the Pathogenic Agent
of "Izumi Fever"

I : Chronic Infectious Course by the Pathogenic
Agent of "Izumi Fever"

By

Ayato Takata

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

It is well-known that the virus of "Izumi fever" is well preserved and even its serial passage is feasible by inoculation of the virus into the mouse. It is also inferred, however, that some alteration in virus multiplication or pathological changes will occur during the course of chronic infection.

In order to study these points in the chronic infectious course, the author inoculated the virus into mice, killed them on the previously decided days, and studied the infectious aspect and infectious degree in detail by observation of the pathological findings. These observations were compared with those in chronic infectious course of infectious hepatitis, hereby a certain conclusion was obtained.

The infection was well established and lasted for a long time by both of Yashiro and Mitsui strains. Two weeks after the inoculation of the virus, degeneration and necrosis of parenchymal cells and cell infiltration were observed in the liver, which suggested that these pathological changes had been occurring repeatedly. In the lung, septal interstitial pneumonitis and cell infiltration appeared. From these findings, Yashiro and Mitsui strains are concluded to be the virus of the same nature.

These pathological findings are quite alike to those reported by Murakami et al. on the hepatitis virus; it appeared to be almost impossible to discriminate between these two sorts of viruses by the findings in chronic infectious course alone.

高田論文附図

Fig. 1

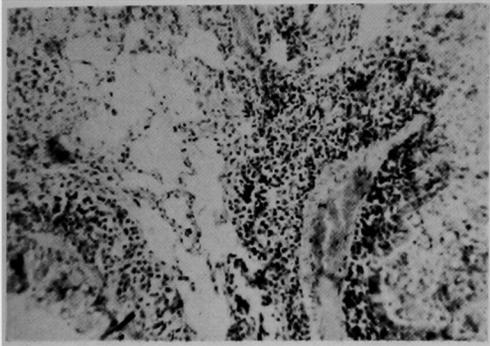


Fig. 2

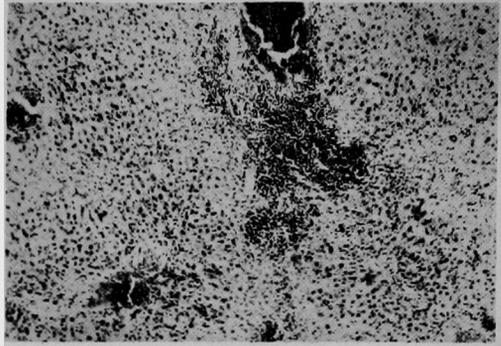


Fig. 3

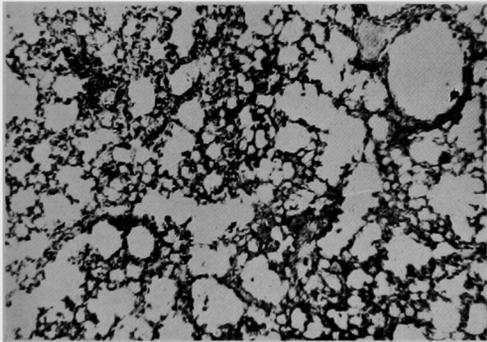


Fig. 4

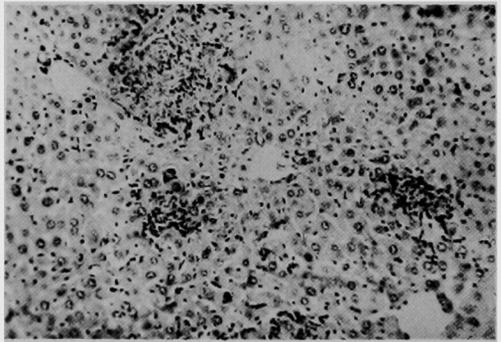


Fig. 5

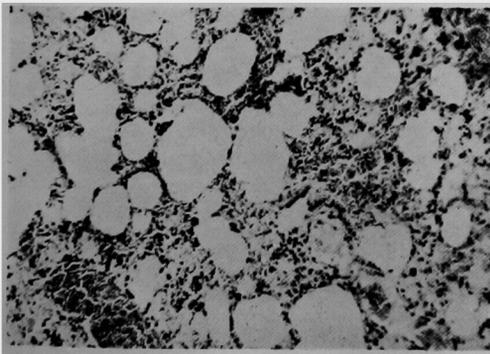
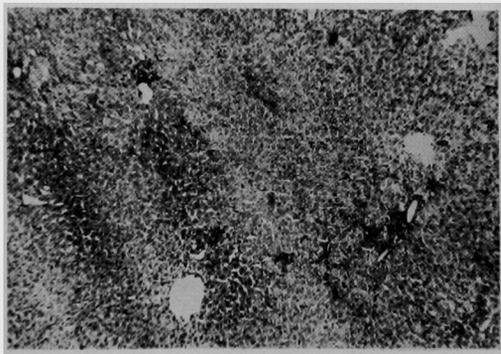


Fig. 6



高 田 論 文 附 図

Fig. 7

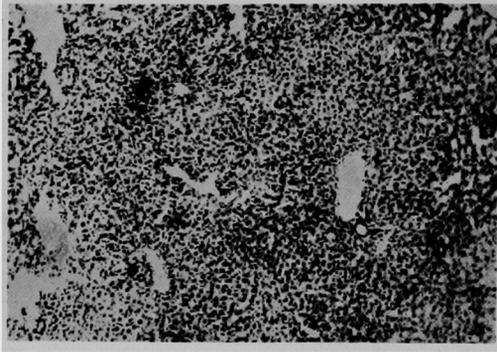


Fig. 8

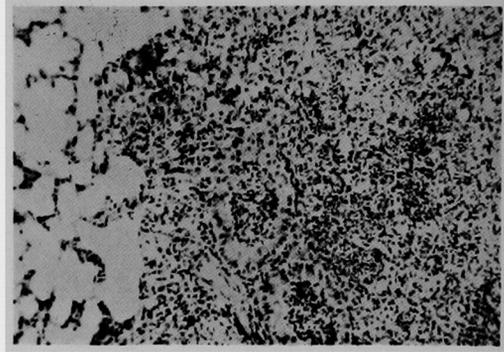


Fig. 9

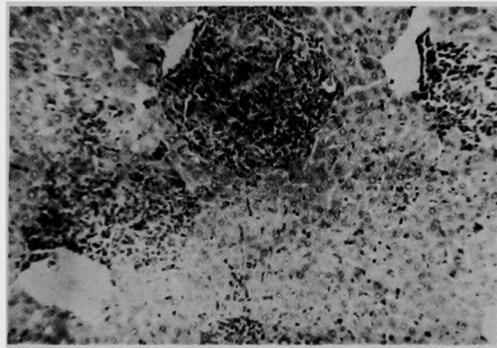


Fig. 10

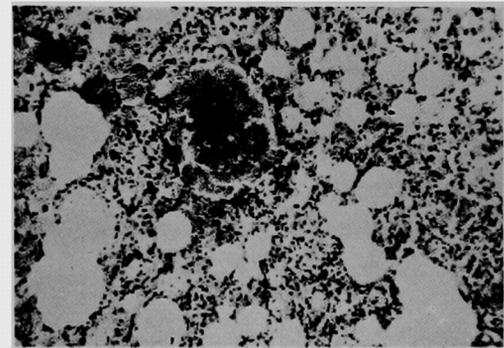


Fig. 11

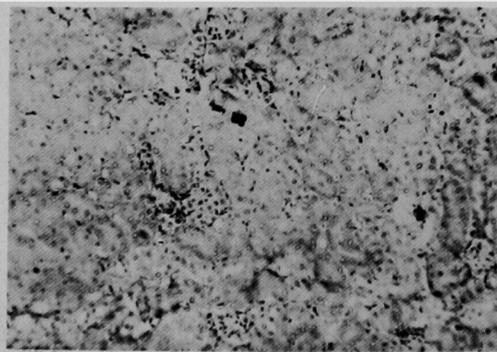


Fig. 12

