

下腺乳剤を用ひての私の実験成績では確実な感染力は 10^{-4} までと判定された。 10^{-5} 及び 10^{-6} でも少数例に強い組織変化を示したものがあるが、これは破格例と見做すべきであつて、本 Virus の如く弱毒性のもので接種後長期にわたつて観察する必要のある場合には個体差の影響が強く現れることは或程度止むを得ないことと思われる。

結 論

Virus HST 脳内接種マウスの顎下腺乳剤を用いて稀釈実験を行い、其のウイルスを確認し、又それによる組織の変化の強さ並に性状を検し次のような成績を得た。

(1) Virus HST 罹患マウス顎下腺乳剤の 10^{-1} ~ 10^{-6} 各稀釈液を脳内に接種すると、Virus HST 累代接種に特異な組織変化と同

様の変化をそれぞれに認めることが出来た。

(2) 3週間後の組織変化は2週間後の組織変化に比較して一般に強度である。

(3) Virus HST 脳内接種マウス顎下腺ウイルスは同 Virus 脳内累代接種脳内ウイルスに比して稀薄であつて、後者が 10^{-7} まで確実な感染力を有するに對し前者は 10^{-4} がその限度と考えられる。

(4) 但、 10^{-5} 、 10^{-6} に於ても破格的の感染例を認めるが、これは本 Virus が弱毒性であり従て観察期間が長期にわたるために個体差の影響が強く現われるものであろう。

(5) 顎下腺は本ウイルスの体外排出の一要衝をなすものであろう。

終りに臨み、終始御鞭撻御指導並びに御校閲を賜つた恩師浜崎教授に心からの感謝を捧げる。

主 要 文 献

- | | |
|--|--|
| 1) 浜崎：病 41；237 (1951) | Pathol. 12；175 (1936) |
| 2) 伏見：岡医雑 (印刷中) (1952) | 7) Rosenbusch, Lucas：Am. J. of Pathol, 15；303 (1939) |
| 3) 佐々木：岡医雑 (印刷中) (1952) | 8) 寺田, 杉村：成医会雑誌 56；318 (1937) |
| 4) Rufus Cole, G. Kuttner：J. of Exp. med. 44；855 (1926) | 9) 岡田, 水木：東京医事新誌 3102；31 (1938) |
| 5) Paul Hudson, Floyd markham：J. of Exp. med. 55；405. (1932) | 10) 浜崎：日本病理学会々誌 33；4 (1942) |
| 6) Floyd markham, Paul Hudson：Am. J. of | 11) 高橋：岡医雑 (印刷中) (1952) |
| | 12) 浜崎, 佐藤 (二) 等：病 43；251 (1952) |

Virus HST (Hamazaki) 罹患マウスに於ける ウイルスの分布に関する研究

第3編 唾液より Virus HST の分離に就て

岡山大学医学部病理学教室 (指導 浜崎教授)

伏 見 浩

〔昭和27年9月10日受稿〕

緒 言

1950年浜崎教授は吉田腫瘍細胞を核酸化学的立場より研究し、先づ理論的に吉田腫瘍

にビールスの寄生を想定した¹⁾。翌年つひに吉田腫瘍腹水よりビールスを分離し、Virus HST (Hamazaki) と命名された²⁾。本ビールスに関する研究は現在も尙ほ継続され其の幾

多特異性が発表され、殊に本ビールスが吉田腫瘍移植成立に缺くことのできない重要因子である事が確認されるに至り学会の注目の的となつた。

著者伏見³⁾は先に同教授の指導の下に、本ビールスの顎下腺内存在を実験的に証明し、その感染力を稀釈実験によつて明らかにした。凡そビールスが唾液に移行するか、否か、に就ては未だ十分明らかにされてはいないが、Virus HST に関する限り唾液腺を通過し唾液に移行する事が考へられるのである。殊に自然感染の強い Virus HST の感染源として唾液が或る役割を演ずる事が十分想像される。そこで著者は Virus HST 罹患マウスの唾液中から Virus HST の分離を試み所期の目的を達し得た。

實驗材料並に實驗方法

(1) 予備実験

實驗材料としては当病理学教室の大阪系 Virus HST 罹患マウス(大阪市大より分与された吉田腫瘍腹水から分離した株) 68代, No. 1602, No. 1603, の脳乳劑を正常マウスに移植し、10日後1000倍塩酸ピロカルピン溶液 0.5c.c. 注射し、分泌を高め唾液をピペットにて採集し生理的食塩水にて10倍に稀釈し之を滅菌した濾紙にて濾過後 0.02c.c. 宛正常マウス脳内に接種した。10日後屠殺し、脳、肺、肝及び顎下腺を摘出、フォルマリン溶液に固定、型の如くパラフィン切片となし Hamatoxylin-Eosin 染色を行ひ觀察した。尚ほ移植されたマウスは唾液採集後罹患を確認するため屠殺後肝及び肺につき鏡檢を行つた。

(2) 本実験

實驗材料としては当病理学教室の東京系 Virus HST (東京警察病院より分与された吉田腫瘍腹水から分離した株) 57代, No. 1634, 及び No. 1636, の脳乳劑を正常マウスに接種、2週間後予備実験同様に処理した唾液を 0.02c.c. を正常マウス脳内に接種した。これを2週間飼育後其の脳乳劑を以て接種し以

下10日間の間隔を以て3代まで移植をつゞけた。(2代に於てA系列と臨牀上よく発症したと思はれるものB系列の二系列とした。)3代より4代接種の間に於て完全に Virus を分離するため Seitz の濾過器を以て遠沈濾過(4000回転, 5~6分)を行つた。濾過後も同様に10日間の間隔を以て移植をつゞけた。植継ぎの際、肺、肝及び顎下腺を摘出、フォルマリン固定、切片に Hamatoxylin-Eosin 染色を行ひ觀察した。

實驗成績

(1) 予備実験成績

Virus HST を移植された3匹のマウス(唾液採集後其の組織所見によつて罹患を確認したもの)の唾液を前述の方法により3匹の正常マウスに接種したが其の内2匹は死亡した。生存した1匹のマウスの組織所見は次の通りである。

脳：(+) 脳膜炎はあまり強度ではないが、中脳背面は鬱血が強い。側脳室前端にかけて脳室上皮線維グリアの増殖が認められる。又後穿孔質血管外膜細胞の増殖を認める。

肺臓：(+) 終末気管支の周圍に単核球の集積と軽度の胞隔炎の像を認める。

肝臓：(+) 辺管壁に接して境界不明瞭な小結節を認める。これ等は主として間葉性細胞及び単核球から形成されている。肝細胞の変化は認められないが、星細胞は彌漫性に増殖している。

顎下腺：(+) 間質血管の周圍に間葉性細胞、単核球の集りが認められる。

以上予備実験成績は其の組織所見がビールス特有の変化とは云へない。殊にただ一例のマウスの感染から Virus HST の有無を断定することは出来ないが、之の存在を疑うには十分である。

(2) 本実験成績

第1例(唾液採取例)

肝臓：(++) 鬱血が強く一般に星細胞の彌漫性増殖があり一部に強度の集団的増殖を起している。単核球の浸潤もかなり強く認めら

れる。又大きい血管壁に接して間葉性細胞、並に単核球よりなるかなり大きい結節の形成が見られる。実質内の結節の形成は認められない。

肺臓：（一）血管竝に気管支周囲に軽度の単核球の浸潤を見る他著変は認められない。

第2例（唾液採取例）

肝臓：（十）肝細胞は一部空泡性変性を起している像が認められる。一般に星細胞の彌漫性並に集団性の増殖を見るが、定形的な結節の形成を認め得ない。

肺臓：（一）著変は認められない。

唾液接種例

マウス5匹に接種したが3匹死亡した。

第1例

肝臓：（十）肝細胞は空泡形成があり、星細胞の増殖竝に単核球の彌漫性浸潤が著名である。一部の实質は壊死を起しその周囲は単核球の浸潤及び間葉性細胞の増殖が著明である。又実質内にも主として単核球からなる結節を所々に認める。血管壁には定形的な結節の形成はなく単核球、或は線維細胞の彌漫性の浸潤が見られる。

肺臓及び顎下腺：（一）変化を認めない。

第2例

肝臓：（十）第1例とほぼ同様の所見を呈するが、大い血管壁に接して間葉性細胞の増殖強く又単核球からなる結節が所々に見られる。

肺臓及び顎下腺：（一）変化を認めない。

以上2例のマウスから作った脳乳剤を用いて累代接種を行つた。第1代は5匹接種の内3匹死亡、第2代以後は死亡例はない。

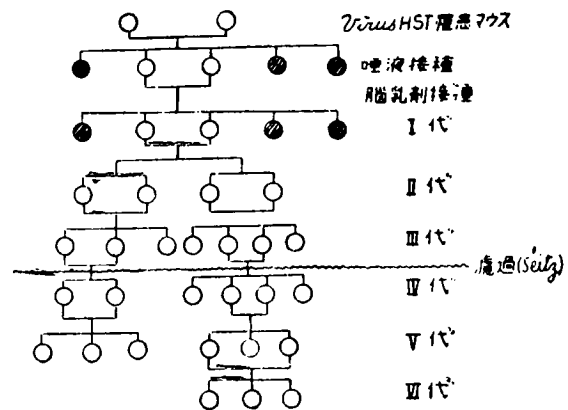
I代

第1例

肝臓：（十）血管周囲竝に胆管周囲には変化はあまり認めないが、実質中に単核球、間葉性細胞からなる大小結節を所々に認め又単核球の彌漫性浸潤が認められる。大きい結節中には変性を起した肝細胞を認め、白血球がかなり多く見られる。

肺臓及び顎下腺：（一）著変を認めない。

累代接種方法



●印は死亡例

第2例

肝臓：（十）所見は第一例の肝臓とほぼ同様であるが星細胞の増殖はげしく、実質内に単核球及び間葉性細胞よりなる結節がやゝ多数見られる。又之等細胞が彌漫性に増殖浸潤している所も認められる。

肺臓：（一）著変は認められないが多少胞隔炎の像を呈し血管、気管支周囲に軽度の単核球の浸潤がある。

顎下腺：（一）変化を認めない。

I代（A系列）

第1例

肝臓：（十）一般に星細胞の増殖を認め、血管周辺部或は実質内に単核球及び間葉性細胞から出来た結節を所々に認める。肝細胞の変化は認められない。

肺臓及び顎下腺：（一）変化を認めない。

第2例

肝臓：（十）鬱血やゝ強く、太い血管周辺竝に胆管周囲に間葉性細胞からなる比較的大きい結節を認め又実質中に結節が散在して星細胞の増殖が認められる。

肺臓：（一）著変は認められないが、一部胞隔性炎の像が見られる。

顎下腺：（一）変化を認めない。

II代（B系列）

第1例

肝臓：（十）血管周囲よりむしろ実質中に

単核球及び間葉性細胞からなる小結節多く、
又星細胞の増殖が強い。

肺臓：（十） 胞隔の肥厚を認め、又単核球
の集積が見られる。

顎下腺：（一） 変化を認めない。

第2例

肝臓：（十） かなり強度の変化が認められ
る：即ち太い血管壁に接して比較的大きい間
葉性細胞からなる結節の形成があり、又実質
中にも単核球、或は間葉性細胞からなる小結
節を認める。星細胞の増殖が著明である。

肺臓及び顎下腺：（一） 変化を認めない。

■代（A系列）

第1例

肝臓：（十） 太い血管壁に接して間葉性細
胞及び単核球からなる結節の形成を見、又実
質中にも所々に之等細胞からなる結節を見る。
星細胞の増殖も認められる。

肺臓及び顎下腺：（一） 著変は認められ
ない。

第2例

肝臓：（十） 実質中或は血管周囲に間葉性
細胞からなる小結節の形成を認め、又星細胞
の増殖を見る他著変はない。

肺臓：（十） 胞隔の肥厚並に単核球の浸潤
を認める他著変はない。

顎下腺：（一） 変化を認めない。

■代（B系列）

第1例

肝臓：（十） 鬱血や著明、血管壁に接し
て単核球の集積が認められるが著明ではな
い。実質一般に単核球の浸潤を認める程度で
ある。

肺臓：（一） 著変は認められないが、気管
支周囲に単核球並に間葉性細胞の集積が認め
られる。

顎下腺：（一） 変化は認められない。

第2例

肝臓：（十） 実質中に単核球、或は間葉性
細胞からなる結節の形成を認めるが、少数で
あり又境界不明瞭である。一部にや著明に
壊死を起し、その周辺部は単核球及び間葉性

細胞の彌漫性の浸潤並に増殖がかなり強い。
星細胞の増殖も著明である。

肺臓：（十） 多少胞隔の肥厚を認め、単核
球の浸潤がある。

顎下腺：（一） 変化を認めない。

ザイツ濾過器使用後に於ける組織所見

IV代（A系列）

第1例

肝臓：（十） 著変はあまり認められない。
実質中に単核球からなる小結節をわずかに認
められる。

肺臓：（十） 著明ではないが、気管支周囲
並に血管周囲に単核球及び間葉性細胞の集積
を認める。

顎下腺：（一） 変化を認めない。

第2例

肝臓：（十） 肝細胞は変性を起し空胞化し
て、わずかに血管周囲に小結節と思われるも
のを認めるにすぎない。

肺臓：（十） 胞隔性炎の像はや著明に見
られる。又血管並に気管支周辺部に単核球及
び少数の間葉性細胞の集りが著明に認められ
る。

顎下腺：（一） 変化を認めない。

IV代（B系列）

第1例

肝臓：（十） 星細胞の増殖及び単核球の浸
潤が見られる。主として血管周囲に間葉性細
胞からなる結節の形成を所々に認める。肝細
胞には変化を認めない。

肺臓：（十） 肺胞中隔の肥厚はや著明で
気管支周囲並に血管周囲に単核球、間葉性細
胞の浸潤が著明に認められる。

顎下腺：（一） 変化を認めない。

第2例

肝臓：（十） や著明に強度の変化を認める。即
ち主として太い血管壁に接してや著明に大き
い間葉性細胞からなる結節の形成が認められ
る。実質中の変化はあまり著明ではないが所々
に小結節が認められる。又星細胞も増殖して
いる。

肺臓及び顎下腺：（一） 著変を認めない。

V代 (A系列)

第1例

肝臓： (+) 星細胞の増殖があるのみ。
肺臓及び顎下腺： (-) 変化は認められない。

第2例

肝臓： (+) 第1例とほぼ同様の所見であるが、実質中に小さい結節の形成がある。

V代 (B系列)

第1例

肝臓： (+) 主として血管壁に接して間葉性細胞よりなる小結節の形成があり、又実質内の小結節が所々に認められる。肝細胞並に星細胞に著変を認めない。

肺臓及び顎下腺： (-) 著変を認めない。

第2例

肝臓： (+) 第1例の組織所見と殆んど同様であるが、第1例より変化はやゝ強度である。

肺臓及び顎下腺： (-) 著変は認められない。

VI代 (A系列)

第1例

肝臓： (+) 著変は認められないが、多少星細胞の増殖があり、又実質中並に血管周囲

にわずかに間葉性細胞からなる結節形成がある。

肺臓： (+) 気管支周囲にやゝ強度に単核球、並に間葉性細胞の浸潤を認める。肺胞中隔は肥厚していない。

顎下腺： (-) 変化を認めない。

第2例

肝臓： (+) 強度の変化は見られないが、血管周囲に間葉性細胞からなる結節の形成を所々に認める。星細胞はやゝ増殖の傾向がある。

肺臓： (+) 一部肺胞中隔の肥厚を認め、血管周囲並に気管支周囲に単核球、間葉性細胞の浸潤が著明である。

総括並に考按

ビールスが唾液に移行するか、否かに就ては諸学者によつて色々な考察や研究が行われて来たが未だすべてが明らかにされたとは云ひ得ない。古くから狂犬病の唾液にウイルスがあるのではないかと想像されているが、松本、渡辺⁴⁾等は唾液腺を剔出した家兎と非剔出の家兎に狂犬病固定毒を脳内に接種した結果唾液腺を除去したものは狂犬病の発病が停止されると述べている。又日本脳炎に於てその患者の唾液中にもウイルスの存在が想像されると川村⁵⁾は述べておる。又日本流行性脳炎以外のビールス性疾患に於て広く不顕性感染が存在する事は夙に学者によつて認められているところであるが、三田村、北岡等⁶⁾は日本流行性脳炎に於て健康人、及び健康動物体内のウイルスに関する種々の研究を行ひ、これらの血液及び口腔液からウイルスの分離を行ひ比較的高率に(6.3~6.6%)に口腔液内にウイルスを証明し更に之をマウス脳内に接種して約4.2%の罹患率を見た述べている。従来ヘルペス患者或はヘルペスウイルスを接種された動物の諸種体液、分泌物並に排泄物中にウイルスが存在していると云はれているが、桑野^{7,8)}の研究によれば流涎盛んな発作型脳炎家兎唾液中のヘルペスウイルスは其の毒性一般に弱い感があると記載している。杉山⁹⁾もヘルペス脳炎を起した家

累代接種実験成績

		肝		肺		顎下腺	
症例		1例	2例	1例	2例	1例	2例
唾液接種例		+	+	-	-	-	-
1代		+	+	-	-	-	-
2代	A	+	+	-	-	-	-
	B	+	+	T	-	-	-
3代	A	+	T	-	T	-	-
	B	T	+	T	T	-	-
4代	A	±	±	T	+	-	-
	B	+	+	+	-	-	-
5代	A	T	T	-	-	-	-
	B	+	+	-	-	-	-
6代	A	T	+	+	+	-	-
	B						

兎の唾液を採集し唾液中にウイルスが移行する事を実験的に証明している。又痘毒に関して遠藤¹⁰⁾、中村、大藤¹¹⁾等は動物体の排泄物中に移行する事を認め、杉山¹²⁾は家兎に牛痘を接種して其の唾液中に痘毒が明らかに移行すると述べている。又寺田、杉村¹³⁾等は各種濾過性ウイルス主として痘毒、狂犬病、ヘルペスウイルスについて研究し罹患動物の唾液内にウイルスが移行するや否かを検した所罹患動物の発症極期の唾液中には之等ウイルスが移行し得るものである事を実験的に証明している。これ等諸家の発表を総合して見ると種々のウイルスが唾液に移行し得る事は明らかであるが其の量は甚だ不定であつて病毒性も一般に弱いものと思はれる。即ちウイルスが多く唾液中に移行する場合もあり又少く或は全然出て居ない場合がある。これは動物の個体に左右されるのか、ウイルスが弱い上に唾液によつて更に稀釈されるためか、或は又唾液にウイルスを抑制する因子が存在するためであるか、などについては明らかにされていない。

著者は先に Virus HST (Hamazaki) 罹患マウス顎下腺内に本ウイルスが存在する事を証明したのであるが、自然感染の強い本ウイルスに於て当然唾液に移行する事は考へられるのである。そこで本実験では Virus HST 罹患マウスの唾液から本ウイルスの分離を企てた。即ちマウス脳を通過させて累代接種を行い第3代の脳乳剤をザイツ濾過器にかけて濾液を更に累代接種した。本実験の組織所見を唾液接種例と濾過以前(1代~3代)、濾過以後(4代以後)に分けて述べて見る。唾液接種例に於ては肺及び顎下腺に変化は認められないが肝、に於てはかなり組織変化は強い。血管壁や胆管周囲或は実質中に定型的な結節の形成は見られないが、主として単核球、少数の間葉性細胞、星細胞の瀰漫性の浸潤及び増殖が比較的著明である。然し Virus HST

特有な組織変化を見ずこれのみで Virus HST の存在を断定し得ない。濾過以前(1代~3代)の所見になると肝に於て血管壁或は胆管に接し実質に定型的な結節の形成を認むる様になつた。而し肺、には著変はなく多少肺胞中隔の肥厚を認める程度であり、顎下腺には何等変化を認め得ない。濾過を行つて接種すると今まで認められた肝臓の変化が著しく弱まり代つて今まで変化の少なかつた肺に変化が認められる様になつた。即ち気管支周囲、血管周囲に間葉性細胞及び単核球の浸潤を認めた。代を重ねるに従つて肝に於ても次第に定型的な Virus HST の組織変化が再現した。以上累代接種実験によつて Virus HST を唾液より分離し得て、唾液に Virus HST の移行することを証明する事が出来た。併し組織所見より見てウイルスの濃度は比較的稀薄のようである。

結 論

(1) Virus HST 罹患マウス唾液をマウス脳内に接種し、引きつゞいて累代接種及び濾過操作によつて本ウイルスを分離することが出来る。

(2) 本ウイルスの唾液中に於ける濃度は稀薄である。

(3) 累代接種されたマウスでは主として肝臓に変化を現わし、その性状は Virus HST のそれに全く一致するが変化の程度はやゝ軽い。尚実質の変化に比較して星細胞の増殖がやゝ著しい。

(4) 肺にも軽度のウイルス性変化を認めるが顎下腺には変化が現れなかつた。

(5) Virus HST 罹患マウスの唾液は、この Virus の自然感染源となり得るであらう。

終りに臨み、終始御鞭撻御指導並びに御校閲を賜つた恩師浜崎教授に心からの感謝を捧げる。

主 要

- 1) 浜崎：細胞核の生理と病理 大阪 永井書店。205~209 (1952)
- 2) 浜崎：癌 41 ; 237 (1951)

文 献

- 3) 伏見：岡医雑 (印刷中) (第一、二編) (1952)
- 4) 松本・渡辺：日本内科学雑誌 39 ; 189 (1950)
- 5) 川村：医事公論 1413 ; 6 (1938)

- 6) 三田村・北岡：東京医事新誌 3076；9(1938)
 7) 桑野：衛生学伝染病学雑誌 19. 553 (1921)
 8) 桑野：衛生学伝染病学雑誌 20. 18 (1922)
 9) 杉山：齒科学報 43；(8) 10 (1938)
 10) 遠藤：成医会雑誌 55；10 (1936)
 11) 中村・大藤：北海道医学会雑誌 2；(5) 1 (1922)
 12) 杉山：齒科学報 43；(7) 27 (1938)
 13) 寺田・杉村：成医会雑誌 56；314 (1938)

Phenosulfazole に依る日本脳炎の治療及 予防に関する実験的研究

岡山大学医学部北山内科教室 (主任 北山加一郎教授)

藤 井 千 秋

[昭和 27 年 9 月 10 日受稿]

目 次

第一章 緒 言	1. 治療実験
第二章 実験材料並に実験方法	2. 発病防止実験
第三章 実験成績	3. 薬剤病毒混合後接種実験
第一節 Phenosulfazole	第四章 総括並に考按
1. 治療実験	第五章 結 論
2. 発病防止実験	主 要 文 献
第二節 Phenosulfazole-Na	

第一章 緒 言

最近の目覚ましい Autibiotics の発見は、今日迄如何にしても対症療法以外に術のなかつた Rickettsia 及 Virus 疾患に対しても光明を点じたのである。即 Rickettsia に対しては *Streptomyces aureofaciens* の株から分離された Aureomyein 及又同じく或種の *Streptomyces* から作られた Chloromycetin が実験的にも臨床的にも有効であるといひ Rickettsia に近い Virus が原因と考へられている鼠蹊淋巴肉芽腫に対しても、又原因は尙不明であるが Virus であろうと考へられている原発性不定型肺炎に対しても臨床的に Aureomyein が有効であると報告されている。その他 Rickettsia に近い Virus が原因に擬せられているオーム病には Chloromycetin が実験的に有効であるといはれ、たゞ日本 B 型脳炎及 Influenza A. 痘瘡の Virus には無効であつたとの

報告が何れも最近の米国の^{1,2,3,4)} 文献に見られるのである。

日本脳炎(以下脳炎)の治療は当初期待をかけられた血清療法も北山⁵⁾ 教授其他により報告された如く殆んど臨床的には期待がかけられない状態である。V. B. についても種々議論されたが教室木下^{6,7)} は実験的に其効果を否定した。金子^{8,9)} はキニーネ、トリパフラビン、銀エレクトロイド、ウロテナミン、ネオアルサミノール等の化学療法の無効を実験的に証明し、私も本夏 4 名に対し chinon の urethan 水溶液を使用したのが認むべき効果をあげ得たかつた。Domagk 等により提唱された Sulfonamide は昭和 15 年以來実験的に研究されたが其の効果は疑問であつて、教室林¹⁰⁾ は実験的に治療的予防的効果の無効を証明した。かくして我々は北山教授の述べられた様に対