

Ectromelia virus に依る実験的肝炎の研究

第 2 編

電撃性肝炎の成因に関する二、三の考察

岡山大学医学部第一内科教室 (主任: 小坂 教授)
指導: 九州大学 山岡教授)

積 舎 龍 夫

〔昭和34年9月8日受稿〕

緒 言

電撃性肝炎は1946年 Lucké, B. & Mallory, T¹⁾ の報告に始まり, その後本邦においても天野²⁾, 渡辺³⁾, 佐藤⁴⁾ 等の記載があり, また最近岡山県下の流行性肝炎の流行初期において数多くの症例が教室小坂⁵⁾ 等に依り報告されている. 本症の成因については Virus の毒性に問題をおくとか, 摂取 Virus¹⁾⁶⁾ 量は勿論, 年齢, 他疾患の合併, 栄養の質的, 量的問題等が考えられて来たが, 未だ流行性肝炎の病原 Virus を確認しえない現状であるから実験的にも電撃性肝炎の成因を究明することは容易ではない. そこで著者は電撃性肝炎の成因を知る一つの Model 実験材料として Ectromelia virus を用いることにしたが, その理由は, Ectromelia virus の一定量を廿日鼠の腹腔並びに経口的に感染させると該動物極期の肝組織病像が流行性肝炎のそれと類似し⁷⁾⁸⁾, さらに電撃性肝炎の成因が Virus の濃厚感染によつて発症するものであろうとの観点から, 感染 Virus 量と病像の関係は勿論のこと, 電撃性肝炎の発症要因と推察される二、三の条件についても実験が可能であろうと考えたからである.

実験材料並びに方法

1. 実験動物および Virus 株
第1編⁹⁾ と同一のものを用いた.
2. 実験方法
 2. 1. 赤血球凝集価測定法
第1編⁹⁾ の赤血球凝集価測定方法に準じた.
 2. 2. 組織学的検査法
第1編⁹⁾ と同様に実施した.
 2. 3. 接種 Virus 量の実験方法
総数18(匹)の廿日鼠に Ectromelia virus の各種

稀釈浮游液, すなわち20倍稀釈 (25匹), 10² 倍稀釈 (30匹), 10⁷ 倍稀釈 (55匹), 10¹⁰ 倍稀釈 (70匹) の4群に分けて腹腔内にそれぞれ 0.05 cc を接種し, 経口的に股動静脈を切断, 放血死させ, その肝乳剤上清を用いて赤血球凝集価を測定した. さらに実験中, 立毛, 不活潑, 死亡するものは記録しておき潜伏期, 顕性感染率の概算に役立てた.

2. 4. 所謂随伴物質の精製法

廿日鼠が Ectromelia virus 感染で斃れる直前の肝臓を数個集めて20%肝乳剤とし, 田中氏法¹⁰⁾ で5回凍結融解, ついで2,000 廻転20分間遠沈した上清を Seitz EK 濾過器で濾過し, その濾液を凍結乾燥機で濃縮したものを原の20%肝乳剤含有N量の濃度と同程度になるまで滅菌生理的食塩水を加え, さらに念のため1ccにつき Penicillin 100単位および Streptomycin 0.1 mg を添加し, 血液寒天培地で無菌的であることを確認した. 以上の操作で出来た随伴物質を 0.1cc づつ5匹の廿日鼠腹腔内に1回注入し, 24時間後に放血死させ, さらに10匹の廿日鼠には同じく同量を6時間置きに2日間腹腔内に注入, 第4回目と第8回目注入直後に動物を放血死させて組織学的に諸臓器を検査した. 又これ等動物の肝乳剤上清は赤血球凝集反応陰性で, 腹水を塗抹して Giemsa 染色するも封入体を検出しえなかつた.

2. 5. 再感染実験

Ectromelia virus (10⁹ LD₅₀) の10¹⁰ 倍稀釈浮游液0.05を廿日鼠腹腔内に接種して死を免れた20日目(この時期の肝臓組織病像は軽度の星細胞肥大のみみられる程度で, 他には異常所見なく, 赤血球凝集反応も陰性である.) の動物を対照の初感染群と同様に20倍稀釈, 10² 倍稀釈, 10⁷ 倍稀釈, 10¹⁰ 倍稀釈の4群に分ち, 腹腔内に接種して, Virus 接種後感染動物が斃れるまでの時間と, 死亡時の組織病像を

検索した。

2. 6. 運動負荷実験

あらかじめ10匹の廿日鼠を 30°C の水槽中で朝、昼、夕の3回、1回5分間づつ10日間泳がせるも健康であることを確かめた。ついで45匹の廿日鼠を用い、Ectromelia virus (10⁹ LD₅₀) の10⁷ 倍稀釈浮游液 0.05 cc を Sonde で経口的に投与し、上記の方法で一定の運動を負荷し、他方経口的に感染動物を放血死させ、その肝乳剤上清を用いて赤血球凝集価を測定し、さらに肝組織病像を検索した。

実験成績並びに考察

まず感染 Virus 量の問題を解決する目的で、Ectromelia virus (10⁹ LD₅₀) を含む病的肝乳剤を20倍稀釈液、10² 倍稀釈液、10⁷ 倍稀釈液、10¹⁰ 倍稀釈液の4群に分ち、それぞれ廿日鼠の腹腔内に接すると、接種 Virus 量が多量である程、動物は早期に発症、死亡した。すなわち20倍稀釈接種群では2乃至3病日中に、10² 倍稀釈接種群では3乃至4病日中に、10⁷ 倍稀釈接種群では主として5、6、7病日頃に発症、死亡し、10¹⁰ 倍稀釈接種群では7、8、9病日頃に少数が発症するも、大多数が不顕性感染であつた。つきにこれ等の肝乳剤上清を用い、赤血球凝集価 (Hirst 氏現) を測定した結果は表1.2.3.4. に示す如く、接種 Virus 量が多量である程、赤血球凝集価は直線的に上昇する。しかし赤血球凝集価の最高値は、多量接種群が早期に斃れるためか10⁷ 倍稀釈接種 > 10² 倍稀釈接種群 > 20倍稀釈接種群 > 10¹⁰ 倍稀釈接種群の順で、10¹⁰ 倍稀釈接種群では生体の防禦機転として産生された抗体によつて、Virus の増殖は抑制され、徐々に Virus は減少して行く過程がうかがわれた。

各接種群極期の肝組織病像は表4に示す如く、

表1 見掛上健康例
肝臓内赤血球凝集価

1			2			
病日	1	2	病日	1	2	3
例数			例数			
1	40	80	1	20	80	40
2	40	160	2	40	80	160
3	160	160	3	40	160	160
4	160	320	4	80	160	320
5	320	320	5	80	320	320
平均値	144	208	平均値	52	160	200

3

病日	1	2	3	4	5	6	7
例数							
1	20	40	20	20	40	40	80
2	40	80	40	40	80	80	
3	40	80	80	160	80	80	
4	40	160	80	160	320	320	
5	160	160	80	160	320	640	
平均値	60	104	60	108	168	232	

4

病日	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	15	20
例数													
1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
4	-	-	-	40	40	40	-	-	-	-	-	-	-
5	20	40	40	20	80	80	40	40	-	-	-	-	-

註. 1 20倍稀釈接種群
2 10² 倍 "
3 10⁷ 倍 "
4 10¹⁰ 倍 "

表2 立毛不活発例

病日	赤血球凝集価	病日	赤血球凝集価	病日	赤血球凝集価
1	80	3	320	4	160
2	320	3	320	5	640
3	320	3	640	6	160
3	640	3	640	6	1280
平均値	340	平均値	480	6	1280
				7	320
註.				平均値	640
1 20倍稀釈接種群	病日	赤血球凝集価			
2 10 ² 倍 "		8	40		
3 10 ⁷ 倍 "		9	40		
4 10 ¹⁰ 倍 "					

表3 死直前例

病日	赤血球凝集価	病日	赤血球凝集価	病日	赤血球凝集価
2	160	3	160	5	80
2	160	3	320	5	320
2	320	3	640	5	320
3	320	4	80	6	160
		4	320	6	640
平均値	240	平均値	304	6	640
				7	160
註.				平均値	331
1 20倍稀釈接種群	病日	赤血球凝集価			
2 10 ² 倍 "					
3 10 ⁷ 倍 "		7	40		
4 10 ¹⁰ 倍 "					

表 4 肝組織病像

		血 管 系					Glisson 氏 鞘 結 合 線 維 膨 化 粗 化	実 質 細 胞		円形細胞 浸 潤
		充 血	出 血	滲 出	壁の膨 粗 化	星細胞 の反応		変 性 死	再生像	
A	○	++	++	++	++	++	+	+++	-	-
	×	++	++	+~++	++	++	+	+++	-	干
B	○	++	++	++	++	++	++	++~+++	-	干
	×	++	+~++	++	++~+++	++	++	+++	-	±
C	○	++~+++	++	++	++	++	+++	+++	±	+
	×	++~+++	+~++	++	++	++	+++	+++~+++	±	±~+
D	○	+~++	-~±	-~+	±~+	+~++	±~+	±~++	+	+
	×	+~++	-~±	-~+	±~+	+~++	+	±~++	+	+

註. ○…初感染

×…再感染

A 20倍稀釈接種群

B 10²倍 "C 10⁷倍 "D 10¹⁰倍 "

10¹⁰倍稀釈（接種群）は他の接種群と比較して一般に病像は軽度で、再生機転が強く認められた。10⁷倍稀釈接種群では血管系の変化並びに肝細胞の変性、壊死が強く、また円形細胞の浸潤がみられることから流行性肝炎像に類似するのであるが、前二者の接種群より早期に発症、死亡する20倍稀釈接種群と10²倍稀釈接種群では再生像が認められず、円形細胞の浸潤を伴わないか、または辛じて認められる程度で、組織病像は一見充血、出血並びに実質細胞の変性、壊死で占められていることは、電撃性肝炎像の無反応¹¹⁾であることと酷似しており注目される。

以上のように接種 Virus 量の多寡によつて異なる病像がみられたが、すでに感染 Virus 量と病変との関連については二、三の報告がある。宮崎¹²⁾等 Riftvalley 熱 Virus で実験した結果では、症状の発現および病勢は、接種する毒量に比例し、組織学的な変化でも同様で、多量接種動物の肝臓は肝細胞がほとんど消失し、出血が強く、一面が血の海のように見られるのに反し、少量接種群のそれでは変化の進行が緩かで、かつ多量接種群では見られない病変が現われる。すなわち腫瘍性増殖を思わせる肥大増殖期がみられたり、小葉内に Typhus 結節様病変の発生が認められ、この結節は、Virus と免疫血清を混じて静注するとか、紫外線で不活性化した Virus と免疫血清を混合して静注した場合にも形成されることから、抗体の産生によつてある程度の抵抗力が生じてから発生するもので、allergie 性変化と看破すべきものであろうと記載している。又土肥⁷⁾は Ectromelia virus の致死的大量を足底に接

種すると、3日後から後肢腫脹は著明となり、皮膚表皮細胞の封入体は次第に発育するにかかわらず、その真皮層に細胞浸潤はほとんど起らないか、また起つた場合でも少なく、単に軽度の単球反応を伴うに過ぎないことから、如何にも接種部位は anergie 性で此部から直線的に敗血症性変化が進んだものと解されるのに反し、生存少量を接種すると、接種後数日に残存する Virus と形質細胞から産生された抗体との間に激しい血管性 allergic (Arthus型) が起り、接種 Virus 量によつてその反応像を異にするのべた。そこでさらに赤血球凝集価の消長を追及してみると、各種接種ともに死期には赤血球凝集価が減少するのであるが、接種 Virus 量が多量である程、その低下は軽度のように思われた。しかし赤血球凝集価の低下は、寄主細胞の障害によつて Virus の不活性化が関与するものであるから、赤血球凝集価の低下の程度より抗体反応の強弱を断定することは不可能であるが、表4のごとく allergic 性病像と考えられる結合織の fibrinoid 膨化の程度が赤血球凝集価の低下率と平行して微弱であることは、Virus 感染後短期間で発症、死亡する多量接種群では、生体防禦反応が出現する直前乃至出現を始める頃にすでに斃れたものと解して誤りはないものと思われる。新保¹³⁾は急性伝染病と allergic の関係を論及した際に、特殊な場合として敗血症-Viremic-anergy 反応期を分け、病原体の増殖が激しく抗体産生がこれに伴わないとき、また抗体の産生が不十分であると病原体は優勢となつて敗血症乃至 Viramie を起すことになり、これが比較的また

は絶対的 anergie であると説明しているが, Ectromelia virus を多量接種した場合の反応形式は, 第1編⁹⁾で報告した10⁷倍稀釈接種が血清親和性抗原抗体反応を主体として発症するのと異なり, 比較的または絶対的無反応で発症するものと解され, この場合の實質細胞障害は, 前者が循環障害を主体とするのに反し, 後者では直線的に赤血球凝集価の上昇が見られることから, Rivers¹⁴⁾の見解のごとく, Virus の増殖が急速であると, 細胞は変性, 崩壊して一次的に壊死が起つたものであろうと解される. 以上の感染 Virus 量と, 生体反応像の比較実験成績から類推して, 電撃性肝炎は Virus の濃厚感染がその成因の一つで有りうるものと判断される.

つぎに上記の実験材料は Ectromelia virus 感染廿日鼠の肝乳剤を接種した関係上, ことに20倍稀釈接種群の場合には活性 Virus 以外の毒素, すなわち Virus 感染によつて生じた異常産物(代謝中間産物, 代謝異常産物, 変性壊死物質等の所謂随伴物質)によつて実験動物が斃れたものと疑われ, すでに淋巴肉芽腫, Influenza, Newcastle¹⁵⁾等 Virus の濃厚溶液を廿日鼠に接種すると, 該動物は中毒現象によつて1両日中に斃れることが知られているので, この疑問を解決するため所謂随伴物質を中村¹⁶⁾等の方法を模擬して精製し, 廿日鼠の腹腔内に接種したが, 1回接種例, さらに連続的(註・随伴物質に抗原性があることは, 中村¹⁶⁾等の実験から推定されるので, 1日4回腹腔内に接種, 2日間の短時間で実験を中止した). に接種した場合にも廿日鼠

は見掛上健康で, また組織学的においても肝細胞に軽度の変性と, 諸臓器に充血が見られた以外には病変を認めることは出来なかつた. したがつて, Ectromelia virus 多量接種群の成績は Virus の感染によるものであり, また Virus 感染によつて二次的に出来た異常産物は慢性症の場合とはともかく, 急性に発症する実験的肝炎に関しては, その影響は軽微と考えられる.

つぎに種痘接種後一定の時期に天然痘 Virus に感染すると, まれに激症の天然痘に罹患する場合がありますと知られているので, Ectromelia virus の再感染実験を試みた. すでに, 該 Virus の再感染像について, 小関¹⁷⁾等は足底に再接種すると局所の皮膚は充血・水腫・白血球および単球の浸潤, さらに血管周囲に円形細胞を認め, この滲出炎は一過性に経過して Arthus 反応型に一致するが, 腹腔内再接種では星細胞の軽度の肥大を認めるのみであつたと報じ, 服部¹⁸⁾は攻撃 Virus として高濃度 Virus と高度稀釈 Virus の二群に分けて経鼻的に再感染を試みたところ, 病変は免疫程度に応じて強弱があるが, 一般に対照より弱いと記載した. しかし小関¹⁷⁾等は Ectromelia virus に類似する牛痘 Virus での実験, すなわち牛痘毒免疫血清の種々段階稀釈を皮内に注射し, 局所に一樣の痘毒原液を接種すると, 接種 Virus 量と, 発痘の程度は平行せず, 抗原量と抗体量の至適濃度でその反応が最強であつたことから, 組織の抗体過剰の状態では allergie 反応は起り難く, 適當の抗体量で allergie 反応が強くなり

表 5 死亡までに要する時間と死亡率

時 間 →		70	80	90	100	110	120	130	140	150	160	170	180	190	平 均 値			
A	○	4/8	1/8	3/8											73	極極	小大	64 85
	×	6/8	2/8												62	極極	小大	64 80
B	○		3/8	3/8	2/8										86	極極	小大	78 100
	×	2/10	1/10	3/10	4/10										86	極極	小大	66 100
C	○						3/8		3/8	1/8					146以上	極	小	126 200以上
	×				1/10	1/10			4/10	2/10	2/10				134	極極	小大	98 158
D	○													1/8				
	×										1/10							

註. ○…初感染

×…再感染

A 20倍稀釈接種群

B 10²倍 "C 10⁷倍 "D 10¹⁰倍 "

表 6 その他諸臓器の組織病像

	脾 臓				脳		肺 臓		腎 臓	小 腸	心 臓	
	充 血	出 血	変 壊	性 死	網 状 織 細 胞 の 反 応	充 血	血 管 周 圍 腔 大 淋 巴 節 の 腫 大	出 血 性 胞 隔 炎	胞 内 炎	ネ フ ロ 炎	腸 炎	心 筋 性 変 性
A	○	++~+++	++	+++	++	+	±~+	++	-	++	+~++	++
	×	+++	++	+++	++	+	+	++	-	++	+~++	++
B	○	++~+++	++	+++	++	+	+	++	-	++	++	++
	×	+++	++	+++	++	+	+	++	-	++	++	++
C	○	+++~++++	++~+++	+++	++	+	+	++	-	++	++	++
	×	+++~++++	++	+++	++	+	+	++	-	++	++	++
D	○	+~++	-	±~+	++	±	±	±	-	±~+	±~+	+
	×	+~++	-	±~+	++	±	±	±	-	±~+	±~+	+

註. ○…初感染 A 20倍稀釈接種群
 ×…再感染 B 10²倍 “
 C 10⁷倍 “
 D 10¹⁰倍 “

るという。そこで著者は Ectromelia virus 感染後死を免れた廿日鼠の腹腔内に各種濃度の攻撃 Virus を接種して、その反応時間並びに病像の質的、量的関係を追究したところ表5に示すごとく、Virus 接種後死亡するまでの時間は対照群との間に時間差が認められず、また死亡率においても大差なく、さらに各接種群極期の組織病像(表4, 6)も対照群と比較して質的にも、量的にも病変は同程度であつたことから Ectromelia virus (10⁹ LD₅₀) 10¹⁰ 倍稀釈接種の感染では廿日鼠の抗体産生が不充分であつたことを物語るものであり、また局所に攻撃 Virus を接種すると、その反応は主として局所反応を主体とするものであろうが、この場合には腹腔内に攻撃 Virus を接種した結果、この反応は全身反応を示し、一定の段階に病変が達すると死をもつて反応を中止するために、一定の抗体に対する各種濃度の抗原、抗体反応を観察する目的としては不成功であつた。一方流行性肝炎の免疫性は不完全免疫として知られているので、以上の再感染実験成績から流行性肝炎の再感染像を推察することは支障がないもので、再感染の病像は感染 Virus 量によつて左右され、再感染による免疫反応は考慮されなかつた。

つぎに Ectromelia virus を経口的に投与し、感染廿日鼠に運動を負荷すると、該動物は対照感染廿日鼠群と同様に7病日頃から発症する。しかし9病日頃になると対照群は治癒傾向を示して見掛上健康となるが、運動負荷群では9病日以後でも立毛、運動不活発例が多くみられた。赤血球凝集価の消長

表7 運動負荷実験

a. 肝臓内赤血球凝集価

例数	病日							
	1	2	3	4	5	6	7	8
1	20	20	20	40	80	160	80	80
2	80	40	40	40	160	160	160	
3	80	160	40	160	320	640	320	
平均値	60	73	33	80	187	320	187	
対照群平均値	40	80	32	40	48	244	220	168

b.

病日	赤血球凝集価	病日	赤血球凝集価
7	320	7	160
8	80	7	160
8	80	8	40
9	160	8	80
9	40	8	80
9	320	10	80
10	80	平均値	100
10	80	対照平均値	72
10	160		
11	40		
11	80		
11	160		
平均値	133		
対照平均値	192		

註.

- a. 見掛け上健康例
- b. 立毛運動不活発例
- c. 死直前例

は表7に示すごとく、対照群とはほぼ同様で、1病日、2病日は上昇を示し、3病日には一時減少

表 8 運動負荷実験 (肝組織病像)

病日	病像	血 管 系					Glisson氏鞘 結合組織維 膨化粗化	実質細胞		円形細 胞浸潤
		充 血	出 血	滲 出	壁の膨 化粗化	星細胞 の反応		変性壊死	再生像	
1	○	±	-	-	-	+	-	-	-	-
	×	-	-	-	-	+~++	-	±	-	-
2	○	±	-	-	±	+	-	-	-	干
	×	±	-	-	-	+~++	-	±	-	±
3	○	+	-	-	±	+	--~±	-	-	干
	×	±	-	-	±	++	-	±	-	±
4	○	+	-	±	±	+	--~±	-	-	±
	×	+	-	±	±	++	±	±	-	±
5	○	+	-	+	+	++	±	±	干	±
	×	+	-	±	+	++	±	+	-	±
6	○	+	-	+	+	++	±	+	±	±
	×	+	-	+	++	++	±	+	-	±
7	○	++(++)	±(±)	++(++)	+~++(++)	++(++)	+(++)	+(++~+++)	±(±)	+(+)
	×	+(++)	±(±)	±(+)	++(++)	++(++)	±(+)	±(+~++)	±(±)	±(±)
8	○	++(++)	-(++)	++(++)	±~++(++)	++(++)	+(++)	±(++~+++)	+(±)	+(+)
	×	(+~++)	(±~+)	(+)	(++)	(++)	(±)	(+~++)	(±)	(±)
9	○	+	-	+	+	++	+	±	+	+
	×	(+~++)	(-)	(±)	(++)	(++)	(±)	(+)	(±)	(±)
10	○	+	-	±	+	++	±	±	+	+
	×	(±~+)	(-)	(±)	(++)	(++)	(±)	(+)	(±)	(±)
11	○	±	-	±	±	++	±	±	++	±
	×	(±)	(-)	(-)	(+)	(++)	(±)	(+)	(±)	(±)

註. ○…対照 ×…運動負荷

するが、5病日頃から再び上昇し、6病日頃に最高値に達する。その後7、8病日には低下する傾向がみられたが、対照群と比較して、その差は明らかでない。つぎに肝組織病像は表8に示すごとく、極期に達するまでの過程は両群ともに同程度であるが、極期の組織病像は予想に反して運動負荷群が対照群よりも全般的に軽度であつた。しかし対照群が治癒傾向を示す9病日以後からは、運動負荷群に肝細胞の変性、壊死が強くなり、恢復機転が遷延するようである。また極期の病像が対照群に比較して軽度であつた理由は、運動の負荷が加わつて、実験的肝炎発症の早期に動物が斃れたものと解される。

いずれにしても、流行性肝炎の治癒に安静が必要である様に、実験的肝炎の場合にも過労は病状を悪化させるものである。したがつて、運動負荷が電撃性

肝炎の発症を来す主因とは考えられないにしても、ある程度関与していること、および治癒傾向を弱め死に誘うことが認められた。このことは流行性肝炎の予後を調査した小坂¹⁹⁾等の成績と一致するものである。

結 語

1. Ectromelia virus の腹腔内接種量が多量である程、廿日鼠は早期に発症、死亡し、赤血球凝集価は直線的に上昇する傾向がみられ、20倍稀釈接種群並びに10²倍稀釈接種群の両群は、少量接種群が血清親和性抗原抗体反応で発症するのに反して比較的又は絶対的無反応で発症・死亡した。
2. 所謂随伴物質の毒性は軽微である。
3. 不完全免疫廿日鼠に Ectromelia virus を再

感染させた場合、その病像は接種 Virus 量によつてのみ左右される。

4. Ectromelia virus 感染廿日鼠に運動を負荷すると、該動物は発症早期に斃れ、またその病変の恢

復機転は遷延する。

5. したがつて電撃性肝炎の主因は Virus の毒力・量であつて、不完全免疫は関係がなく、運動負荷は促進的に働くものと考えられる。

文 献

- 1) Luckè B. & Mallory, T.. Amer. J. Path., **22**, 867 (1946).
- 2) 天野：最新医学, **7**, 350 (昭27).
- 3) 渡辺：日新医学, **39**, 280 (昭27).
- 4) 佐藤：細核病理誌, **2**, 91 (昭30).
- 5) 小坂：診療, **7**, 427 (昭29).
- 6) Lichtman. S. S. : Disease of the live. Gallbladder a. bile ducts, Lea & Febiger, Philadelphia (1953).
- 7) 土肥：Virus, **2**, 131 (昭27).
- 8) 池田 未発表.
- 9) 釈舎 未発表.
- 10) 田中・東医事新誌, **2697**, **2318** (昭5).
- 11) 芳我：最新医学, **10**, 392 (昭30).
- 12) 宮崎：日病理会誌地方会号, **39**, 42 (昭25).
- 13) 新保：アレルギー, **1**, 121 (昭27).
- 14) T. M. Rivers: Viral and Rickettsial infections of Man, J. B. Lippincott CO., London (1952).
- 15) Van Rooyen, C. F. & Rhodes, A. J.: Virus Diseases of Man, Williams & Wilkins CO., Baltimore (1951).
- 16) 中村 血液学会討議会報告, 第3輯, 永井書店, 大阪, 213 (昭25).
- 17) 小関：日病理会誌, 総会号, **40**, 2~80 (昭26).
- 18) 服部 日病理会誌, 地方会号, **43**, 309 (昭26).
- 19) 小坂：日伝染会誌, **28**, 345 (昭29).

Studies on Experimental Hepatitis by Ectromelia Virus

Part 2. Discussion on the Cause of Electro-Shock Hepatitis

By

Tatsuo Tokiya

Department of Internal Medicine Okayama University Medical School
(Director: Prof. Kiyowo Kosaka, Prof. Yamaoka, Kyushu University)

1. The greater is the amount of Ectromelia virus inoculated intraperitoneally the earlier is the onset of the symptoms and death of mice, revealing a straight line rise in the erythrocyte agglutination value. In contrast to the serum affinity antigen-antibody reaction observable in the groups inoculated with a small amount of the virus, both groups inoculated with virus supernatant diluted 20-fold and 100-fold respectively show relatively or absolutely no reaction and die.

2. The toxicity of the so-called concomitant substance is trivial.

3. When the mice with incomplete immunity are reinfected with Ectromelia virus, the pathological picture is controlled only by the quantity of the virus inoculated.

4. When the mice infected with Ectromelia virus are enforced to labor, these animals die at the early stage of the onset of symptoms and the recovery mechanism of pathologic changes is delayed.

5. Therefore, the principal cause of the electro-shock hepatitis lies in the toxicity of the virus and the quantity of virus inoculated and it is in no way associated with the incomplete immunity. Moreover, the enforcing labor seems only to aggravate the pathologic con-

ditions of the animals, showing absolutely no process of recuperation and extremely little infiltration of round cells.

6. Histological changes are especially marked in the liver, spleen and bone marrow; and in the lung, hemorrhagic interalveolitis and nephro-nephritis can be recognized in the kidney.

7. Pathologic changes at the peak of the infection in the animals inoculated with a great quantity of Extromelia virus resemble closely to the histological changes of viscera in the human electro-schook hepatitis; and in the case inoculated with a relatively large amount of the virus the changes resemble to the visceral histological changes at the peak in the human hepatitis. Moreover, the histological picture of the liver during the period from the virus inoculation to the peak of the infection and the same in the animals escaped the death, taking the similar course as at peak of the human hepatitis observable by the biopsy, resemble the picture of the liver in the human hepatitis at the later stage of recuperation.

8. The pathological picture in the mice infected with Ectromelia virus closely resemble that in the human infectious hepatitis and both seem to reveal mesenchymal tissue reaction as the basic histological changes.
