

岡山県下に発生した流行性肝炎 特にその 病原体に関する研究

第 3 編

消毒薬に対する抵抗力

岡山大学医学部微生物学教室（主任：村上 栄教授）

時 末 聰

〔昭和 32 年 3 月 12 日受稿〕

緒 言

著者は当教室に於て肝炎患者から分離され保存中のウイルスを用いて実験を行った結果耐熱性及び物理及び化学的因子の及ぼす影響に関して既に第 1, 第 2 編として報告した。

その実験結果は Havens (1944)⁵⁾ の記載した肝炎の一般性状と極めてよく一致する事実を立証し得た。Havens (1944)⁶⁾ の報告は貴重な人体接種実験を以ててウイルスの性状を知つた点に意義があり、また先人のかつて窺い得なかつた未踏の境地であるが、所詮人体実験という追試するに容易でない条件が附されており、ある部分に於ては極めて不十分の憾があることは認められるのである。

その後にも Henle et al. (1950)⁶⁾ のウイルスを組織培養若しくは孵化鶏卵羊膜内接種により分離し、人体に復原試験を行い陽性例を報告し、皮内反応にまで用うることを実験的に証明している例もあり、更に Wildführ (1953)⁷⁾ は孵化鶏卵を始め諸種の実験動物に対する感染スペクトラムを追究し、その性状について論及している。之等の成績から最も強い感受性をもつのは人間であることが示唆されるのであるが、容易に実験に供し得ない条件が考えられるので、他の実験動物に於けるウイルスの分離及び固定という事は重要な課題となることは言を俟たない。又若し人体接種実験が実施されたとしても Havens (1944) の実験に見られる様に、ウイルスの抵抗力の判定は

総て臨床及び臨床検査所見に依存しなければならぬという制約即ち総合的考察のもとに判断する極めて微妙な所見を経て検討されなければならぬことはウイルスの性状を具体的に把握し得ないで終るのではなからうか。

著者は村上等の分離したウイルスを用いて、マウスに対して示す病理学的所見を感染標識として、消毒薬に対する抵抗力を検討した。Havens の判定基準と聊か異なるのは、著者の実験結果と相互に比較し得ない点もあるが、より確実性をもつ結果を得たものと考えてよいと推測されるのである。消毒薬に対する抵抗力に就ては先ず實際的に使用されている消毒薬に対するウイルスの抵抗、次に不活化ウイルスを得るに要する消毒薬の応用及び抵抗度、更に適度に稀釈された消毒薬中に保存された場合のウイルスの生存期間等に主要目標をおいて研究を行い認むべき所見を得たので茲に報告する次第である。

実験材料及び方法

ウイルス：実験に供したウイルス株は総て第 1 編に記載した由来及び性状を保持するウイルスであり、一部は孵化鶏卵他はマウス累代により保存されているウイルスである。

感染及び累代：ウイルスの感染はウイルス罹患鶏胚及びマウス肝臓乳剤を次代の孵化鶏卵及びマウス腹腔内に 0.25 ml 宛接種し感染せしめた。本実験では主にマウス累代により感染せしめ、14 日後に採取した肝臓 3～5 ケを pool した

後、Homogenizer で粉碎、次代の累代を行つた。実験に際してはマウスの肝臓の病変を重視する関係上、数代の累代を終つたあとで、更に詳細にその病理所見を検査し、確実に病変を発生する事実を確かめたウイルスを実験に用いた。なお罹患マウスはウイルスを接種した場合決して死亡するまでに至らないが、剖検して病理所見を検するに明瞭に肝臓若くはそれに附随して肺臓に於ける所見を認められる所謂不顕性感染を惹起するものである。特に肝臓所見に於ては特有の肝細胞の壊死及び変性と炎症性変化が必発する傾向があるのは注目すべき所見であり、肝炎罹患患者の肝臓穿刺による肝片の病理学的変化を彷彿せしめる所見を発現するものである。斯る病変はいずれのウイルスに於ても等しく認められる所見であるが、マウス累代株に於ける所見が孵化鶏卵累代株をマウスに接種した場合よりも高度の感染を惹起する事実に就ては既に数回に亙り記述した如くである。

実験方法：本実験に於ける消毒液の抵抗性に就ては、3種類の実験方法を採つた。

i) 日常身辺にある消毒薬数種を用いた。即ち70%アルコール1,000倍昇昇水、3%クレゾールを罹患マウス肝臓乳剤（予め3~5匹のマウスに接種し14日後に各臓器を採取病理標本として感染の様相を確かめると共に、肝臓のみを夫々とり出し pool したる後 Homogenizer で充分粉碎 3,000 r. p. m. 20 min. 遠心した上清を供用した）と共に同量宛混和しマウスの腹腔内（若くは皮下内）0.25 ml を接種したる後、更に12~14日を経て夫々のマウス臓器就中肝臓に招来する感染の様相を、病理学的所見によつて判定し、夫々の消毒薬の抵抗性を吟味した。

ii) 不活性化の検討：通常他のウイルスの不活性化に於て用いられる化学薬品即ちホルマリン、マーゾニン、カルポール等を夫々の稀釈度に添加し如何なる稀釈に於て充分に不活性化が行われかつ抗原性を喪失せぬかの課題を明確にするにあつた。前実験と同様に病毒含有乳剤と混和したる後孵卵器内に静置し時に

攪拌しながら保存した上、適宜の時期にとり出してマウスに接種し不活化の状態を感染経過に於ける病理所見より推測せんと試みた。

iii) 前実験と同様に罹患マウス肝臓乳剤を調製しおき、別に消毒薬の各種液を作り同量宛混和し、時に不定期にとり出し、マウスに接種し、夫々の感染の様相を知り、どの程度までウイルスは感染する状態で保存されるかを確かめた。之等の実験に於て消毒薬を用いる関係上、ウイルスと消毒薬との混合液は腹腔内接種では時に死亡することがあるので皮下接種を行つた場合が少くない。分離ウイルスが皮下接種でも腹腔内接種と同様に感染し、病理所見を発現する事実は既に同僚大賀⁸⁾により実証せられた。

実験成績

i) 消毒薬に対する抵抗試験

分離ウイルスに罹患したマウス肝臓乳剤を調製し 3,000 r. p. m. 20 min. 遠心した上清を用意し同量宛70%アルコール、0.1%昇昇水、3%クレゾールを添加し、一定時間を経てマウスに接種した。

表示した成績では処理時間を経るに従つてウイルスは減少し3種の消毒薬に対して大略10分後に於て消失するものの如く病理学的所見も次第に漸減の一途を辿り感染の成立は疑わしいものと看取せられるに至る。

対照群は全く消毒薬を添加しない未処置のウイルスのみの接種であるが、よく肝細胞の変性壊死等の進行性の病変が明瞭に認められる。

実験成績では3回に亙り同様な実験を反復した平均値であり接種方法はS.C接種を試みた例が多く、時間的に次第に感染の様相が不鮮明になる傾向は毎回に於て明瞭に認められた（第1表）。

次にそれぞれの添加すべき消毒薬の殺滅効果を厳密に評価するために、ウイルスと消毒薬と同量宛を接種し病理所見を検討したが、更に之等の実験を継続し累代の可能性に就て吟味した。

累代は總て罹患マウス肝臓乳剤を以て充當

第 1 表、消毒薬に対する抵抗力

消毒薬の種類 接種時間		病理学的所見		肝			肺				
				肝細胞壊死	肝細胞変性	肥大型細胞増生	星芒細胞浸潤	実質内細胞浸潤	間質内細胞浸潤	肝索の解離	肺胞隔炎
混和直後接種	70%アルコール	+	+	+	+	±	↓	+	+	-	-
	0.1%昇汞	↓	↓	±	干	-	-	±	±	-	-
	3%クレゾール	↓	-	↓	↓	-	-	+	+	-	-
5分後	70%アルコール	±	±	±	±	-	-	+	+	-	-
	0.1%昇汞	↓	↓	↓	±	-	-	+	+	-	-
	3%クレゾール	↓	-	↓	↓	-	-	+	+	-	-
10分後	70%アルコール	↓	-	↓	+	-	-	+	↓	-	-
	0.1%昇汞	↓	-	↓	↓	-	-	↓	-	-	-
	3%クレゾール	↓	-	↓	↓	-	-	↓	-	-	-
20分後	70%アルコール	↓	-	↓	↓	-	-	↓	-	-	-
	0.1%昇汞	↓	-	↓	↓	-	-	-	-	-	-
	3%クレゾール	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
30分後	70%アルコール	↓	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	0.1%昇汞	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	3%クレゾール	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
対 照		+	+	+	+	±	+	+	+	+	+

註. 森本株

し次代接種を継続し第3累代に及んだ。

その結果各累代に於ける病理所見では軽度の実質及び間質内細胞浸潤が認められるに過ぎない場合が多く、肝細胞の変性及び壊死等の肝細胞は殆んど認めることが出来なかつた。而も各消毒薬を用いた場合とも大略10分の処置により殆んど病毒の不活化が行われたかの如く推定すべき所見であり、対照群と対比し明かに認むべき所見と思惟された(第2, 3, 4表)。

ii) 不活性化の検討: 分離病毒に対して carbol, formalin, marzonin 等の消毒液の一定濃度を添加し氷室に保存したる上、十分に病毒の不活化を行わしめ、而も抗原性を保持せしめる所謂病毒の不活化実験を行つた。実

第 2 表 消毒薬に対する抵抗力

病 毒 株	石 原 株			
	70% アルコール			
消毒薬	累代	初 代	累代2代	累代3代
直 後 接 種		+	+	+
5分後接種		-	±	+
10分後接種		±	±	+
20分後接種		↓	↓	↓
30分後接種		↓	↓	↓
対 照		+	+	+

註. i) 接種病毒稀釈10⁻²とす。

ii) 病毒と消毒薬等量混和 S.C. 0.25 ml 接種す。

第3表 消毒薬に対する抵抗力

病 毒 株	石 原 株		
消 毒 薬	0.1% 昇 汞 水		
接種時間	累代	累代2代	累代3代
直後接種	—	±	±
5分後接種	—	±	±
10分後接種	±	±	±
20分後接種	±	—	±
30分後接種	—	—	—
対 照	卅	卅	卅

註. i) 病毒稀釈は 10⁻²
 ii) 消毒薬と病毒は同量混和 S.C. 0.25 ml 接種

第4表 消毒薬に対する抵抗

病 毒 株	石 原 株		
消 毒 薬	3% クレゾール		
接種時間	累代	累代2代	累代3代
直後接種	±	±	±
5分後接種	±	±	±
10分後接種	—	±	±
20分後接種	±	—	±
30分後接種	—	—	—
対 照	卅	卅	卅

験方法は前回と同様に罹患マウス肝乳剤を処置し、20%食塩水 (pH 7.6) 乳剤を用い、3種の消毒液は夫々他の病毒群の不活化に用いられる用量又は若干の濃度を異にする至適濃度を知り、また不活化に要する日数を知悉するにあつた。その実験成績は前実験と同様に所定の期日にとり出しマウスに接種し感染の様相により不活化の時期を推定する方法をとつた。

その結果 carbol, formalin, marzonin により多少とも不活化の時期は異なる。

即ち carbol は 0.2% では 3 週間以上を要するものであり、formalin 0.2% 添加によつても 3 週間またはそれ以上を要することを知り得る。marzonin では 10,000 倍の稀釈濃度では 3 週間以上であることも推定されるのである。爾後の時期に於てはマウスに於ける感染の様

相では進行性変化は予想出来ない点から見て、大略 3 週以上に於て不活化は大体完全に近く行われるものと結論し得る訳である(第5表)。

第5表 病毒の不活化に要する日数

使用薬劑	保存日数経日 使用濃度(%)	3日	5日	7日	10日	15日	18日	21日
		carbol	0.2%	卅	卅	卅	卅	±
	0.5%	卅	卅	+	±	±	—	±
formalin	0.2%	卅	卅	卅	卅	±	+	+
	0.5%	+	卅	卅	±	+	±	±
marzonin	0.1%	卅	卅	卅	卅	±	±	±
	0.5%	+	+	+	±	±	±	±
control	No. 1	卅	卅	卅	卅	卅	卅	+
	No. 2	卅	卅	卅	+	卅	卅	+

註. i) ip. 0.25 ml 接種する。
 ii) 供試病毒小川株 10⁻² を用う。

只之の場合に於ける不活化によりて抗原性は保持されているかどうかの問題は更に検討の要がある。著者は斯くて得られた死病毒の抗原性の保有されているかを知るために不活化病毒を用いて感染防禦試験を試みた。即ち石原株罹患マウス肝臓を多数 pool した上 20% 食塩水粗乳剤を作り、夫々 carbol, formalin は 0.2%, marzonin は 0.01% の割に添加したる後水室に 3 週間以上保存し完全に不活化したと推定される病毒を得た。生病毒の不活化を確かめると共に多数のマウスを免疫した生病毒により攻撃した上で感染防禦の判定は専ら病理学的所見に従つた。之等の実験結果は表示した如くである(第6表)。即ち不活化病毒を用いて反復免疫を行つた場合生病毒の各稀釈による攻撃によく耐過する事が明瞭であり、相当度の免疫性を賦与するものと推測される所見であつた。なお之等の判定に際して病理所見によつてのみその結果を判別することに多少の異論はあるとしても、感染所見が明かに減少している傾向は明かであり、耐過したと見るのが妥当と考えられるのである。分離病毒相互間に於ける抗原性の差異が存するかどうかの問題はなお交叉的感染防禦試験を行つて詳細に吟味しなくては決定し難いが、

第6表 不活化ウイルス(石原株)による感染防禦試験(I)

攻撃株		ウイルス							
		10 ⁻²	10 ⁻³	10 ⁻⁴	10 ⁻⁵	10 ⁻⁶	10 ⁻⁷	10 ⁻⁸	10 ⁻⁹
石原株	免疫群	⊥	±	+	+	±	±	±	±
	対照群	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕
小川株	免疫群	⊥	⊥	+	±	+	±	±	⊥
	対照群	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕
佐藤株	免疫群	⊥	⊥	⊥	⊥	±	±	+	+
	対照群	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕
森本株	免疫群	⊥	⊥	⊥	⊥	±	±	+	+
	対照群	+	⊕	+	+	⊕	⊕	⊕	⊕

註. 不活化ウイルスは 0.1% marzonin 添加 3 週間以上氷室保存

表示した成績では, Wildführ の記載した如き明瞭な型別試験による抗原性の差は存在するものとは推測されぬ結果であつた(第7, 8表). 要之するに実験に使用したウイルス間の抗原性は一元性のものであると思惟されるのである. 之等の実験結果は又俵等⁹⁾のウイルス分離を異にしかつ累代を異にして保存しているウイルス間に於ける感染防禦と相通ずる所見であると推測された.

第7表 不活化ウイルス(石原株)による感染防禦試験(II)

攻撃株		ウイルス							
		10 ⁻²	10 ⁻³	10 ⁻⁴	10 ⁻⁵	10 ⁻⁶	10 ⁻⁷	10 ⁻⁸	10 ⁻⁹
石原株	免疫群	⊥	⊥	⊥	±	±	±	+	+
	対照群	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕
小川株	免疫群	⊥	⊥	⊥	±	±	+	+	+
	対照群	⊕	⊕	+	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕
佐藤株	免疫群	⊥	⊥	⊥	⊥	±	±	+	+
	対照群	⊕	+	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕
森本株	免疫群	⊥	⊥	⊥	⊥	±	+	+	+
	対照群	+	+	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕

註. 不活化ウイルスは 0.2% formalin 添加 3 週間以上氷室保存.

第8表 不活化ウイルス(石原株)による感染防禦試験(III)

攻撃株		ウイルス							
		10 ⁻²	10 ⁻³	10 ⁻⁴	10 ⁻⁵	10 ⁻⁶	10 ⁻⁷	10 ⁻⁸	10 ⁻⁹
石原株	免疫群	⊥	⊥	±	±	+	+	+	+
	対照群	+	+	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕
小川株	免疫群	±	±	±	+	+	⊕	+	+
	対照群	+	+	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕
佐藤株	免疫群	±	±	±	+	+	+	+	+
	対照群	+	+	+	+	⊕	⊕	⊕	⊕
森本株	免疫群	⊥	⊥	±	±	±	+	+	+
	対照群	+	+	+	+	⊕	⊕	⊕	⊕

註. 不活化ウイルスは 0.2% carbol 添加 3 週間以上氷室保存.

iii) 前の不活化試験を更に進めて病理所見を感染標識におき, 完全に感染所見を見ないまでに幾何程の日数を要するかを知るため, 換言すれば完全な殺滅期間を知悉するため実験を継続した. 之の実験は始めより所定の日を定め取り出してはマウス腹腔接種により確め, 次第に期間を延長して第6~第7週間に及んだ. 先ず第7日頃より病理所見は次第に整つた形に発来したが, 検査した各臓器に就て見れば次の如き所見で始つた(第9表).

肝臓: 一部の Azinus に於て周辺性に不規則な脂肪変性あり, 同時に肝細胞索解離し原形質は濁濁不透明化し, 核は著しく濃縮染色性を喪失するもの又は消失に瀕するものあり. 一般に濁濁腫脹強く, 肝細胞の配列の乱雑化した部分では星芒細胞の比較的増殖の像が著明である. 又一部では肝細胞の不規則に消失するものも認め. 細胞浸潤は比較的少いのであるが一部の Glisson 氏鞘に円形細胞の浸潤あるものあり, 又肝小葉性細胞の増殖あるものも認められる.

肺臓: 胞隔炎. 所々に間葉性細胞よりなる境界不鮮明なる結節の発生がある他に瀰漫性の胞隔肥厚が認められる. 軽い出血部あり, 次で腎臓に於ける軽い毛毬体腎炎が認められ

第 9 表 薬剤添加による病毒の抵抗 (I)

病理学的所見 使用薬剤 濃度 (%)		肝			臓			肺			臓	
		壊死	肝細胞変性	肥大及増生	実質内細胞浸潤	細胞間質内浸潤	肝索の解離	胞隔炎	細気管枝周囲	細胞管周囲	胞隔肥厚	出血
carbolic acid	0.1%	++	++	+	+++	++	+	++	++	++	++	+
	0.3%	++	+	+	++	++	++	++	++	++	++	+
	0.5%	++	+	+	+++	+	+	++	++	++	++	+
	1.0%	++	++	+	++	++	+	++	++	++	++	+
formalin	0.1%	++	+	+	++	+	⊥	++	++	+	+	+
	0.3%	+	+	+	++	++	+	+	+	+	+	±
	0.5%	+	+	±	+	±	⊥	+	+	-	±	±
	1.0%	+	+	±	+	±	-	+	+	±	±	-
marzoniin	0.1%	+	+	++	++	++	+	+	+	±	±	±
	0.3%	++	++	+	++	+	⊥	+	+	±	±	-
	0.5%	++	+	+	++	++	-	±	+	±	±	±
	1.0%	++	+	+	++	+	-	-	+	+	+	-
control		++	+	+	+++	++	++	++	+++	+++	++	+

註. i) ++, +, ±, - 感染の程度を示す.
ii) 薬剤添加 7 日間水室内保存.

るが、脾臓に於ける Rote Pulva の充血とともに重要な所見とは思われず、寧ろ肝臓を中心に惹起した病変に注目すべきものがあつた。

爾後 15, 21, 28, 36, 49, 56 に於ける動き即ち感染の様相を知りたい意図より夫々の時期に於いて取り出しマウスに接種して病毒の消長を病理所見より間接的に推測した。2 週後に於ける所見では特に明瞭に对照と区別される病理知見は肝細胞の壊死巣が明瞭に示され而も空胞性腫脹若くは好酸性萎縮等の変性像が明かであり、実質殊に門脈周辺に於ける円形細胞の浸潤が印象的である对照群に比較して一般に肝細胞の変性壊死等の所見に乏しく、ただ細胞浸潤部が所々に散見されるのが認められる。

この所見は明かに病毒の増殖が阻止され感染もまた十分に進行していないものと推定されるのである。21 日後に於てはこの所見は著明な変化は見られないが、肝細胞の壊死巣は更に小さく限局したものでなく、大小不同の

壊死巣が認められ、肝細胞の変性も高度なものが混つている对照群に比較して、単に実質及び間質に於ける細胞浸潤の存在を証明されるに止つているのが明かである (第 10 表)。36 日後に於ては肝細胞の変性壊死巣に多少とも結締織化が惹起するものと期待したが、明かな治癒機転は見られず、未だ変性壊死巣は更に進展を予想するかの如き病巣として存在する例が少くない对照群とは明瞭に区別され、実質に於ける細胞浸潤もわずかに散見するに留る様になるのが認められるが、稀に細胞浸潤は限局して示される場合が少くない。49 日後に於ては 36 日に於ける例と同様に慢性型とも見做される時期に拘らず多少とも実質及び間質に於ける円形細胞の浸潤のみが散見される。对照群のそれは未だ明かな新病巣とも見做される肝細胞の壊死巣を区別せられ、部分によつては肝索の乱雑化も整理されてはいない (第 11 表)。56 日に於ては細胞浸潤も稀に証明されるに過ぎない状態となり病毒の存在する疑しい所見に接することも稀ではない。

第10表 薬剤添加によるウイルスの抵抗(II)

病学的所見 消毒剤 消毒剤濃度(%)		肝					肺					
		壊死	肝細胞変性	肥星大及増生	細胞浸潤	実質内細胞浸潤	肝索の解離	胞隔炎	気管枝周囲	血管周囲	胞隔肥厚	出血
carbolic	0.1%	+	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+
	0.3%	+	+	+	+	+	⊥	+	+	+	+	-
	0.5%	+	+	+	+	+	-	+	+	+	+	-
	1.0%	+	+	+	+	+	⊥	+	+	+	+	+
formalin	0.1%	+	+	+	+	+	-	+	+	+	+	-
	0.3%	+	+	+	+	+	-	+	+	+	+	-
	0.5%	+	+	+	+	+	⊥	+	+	+	+	+
	1.0%	+	+	+	+	+	-	+	+	+	+	-
marzolin	0.1%	+	+	+	+	+	⊥	+	+	+	+	-
	0.3%	+	+	+	+	+	-	+	+	+	+	-
	0.5%	+	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+
	1.0%	+	+	⊥	+	+	-	+	+	+	+	-
control		+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

註. 薬剤添加後3週間氷室保存.

第11表 薬剤添加によるウイルスの抵抗(III)

病学的所見 消毒剤 消毒剤濃度(%)		肝					肺					
		壊死	肝細胞変性	肥星大及増生	細胞浸潤	実質内細胞浸潤	肝索の解離	胞隔炎	気管枝周囲	血管周囲	胞隔肥厚	出血
carbolic	0.1%	+	-	+	+	+	-	⊥	+	+	+	-
	0.3%	-	-	+	+	+	-	+	+	⊥	+	-
	0.5%	⊥	-	-	+	+	-	⊥	+	+	+	-
	1.0%	-	-	-	+	+	-	+	-	-	-	-
formalin	0.1%	-	-	-	+	+	-	+	+	+	+	-
	0.3%	⊥	⊥	⊥	+	+	-	+	+	⊥	⊥	-
	0.5%	⊥	⊥	-	+	+	-	+	⊥	⊥	⊥	-
	1.0%	-	-	-	+	+	-	⊥	⊥	⊥	+	-
marzolin	0.1%	⊥	⊥	-	+	+	-	⊥	⊥	⊥	+	-
	0.3%	⊥	⊥	⊥	+	+	-	⊥	+	+	+	-
	0.5%	⊥	⊥	-	+	+	-	+	+	⊥	+	-
	1.0%	⊥	-	-	+	+	-	⊥	+	+	+	-
control		+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	

註. 薬剤添加後49日間氷室保存.

対照群では肝細胞の壊死巣は完全な形で残存し、漸次細胞浸潤は高度となり殊に実質では

中性多核及び大単核球を少数混じる多数の小結節の形成が認められ、実質細胞の変性及び

星細胞の増殖等の所見も観察された。

之等の病理所見より検討するに、接種までの期日の延びるに従つて次第に増殖性を喪失するに至るものであることを推測し得られるのである。之等の所見を既に同学舎内¹⁰⁾によつて報告された慢性化実験に徴するに、もともと分離ウイルスを接種後ウイルスの呈す病理学的所見に於て慢性の経過を辿り易い傾向があり、第3～第7週に於ては最も典型的な病理学的所見を発来するものであるに拘らず、本実験

に於けるウイルス保有度の証明では、接種初期に於て漸次整い初めた感染所見に進展が見られず、病理所見に乏しい事実は認められる。

この所見は明かにウイルスの傷害が消毒液との混合によつて極度に発揮されウイルス増殖が阻止されたものと解釈されるのである。即ちウイルスの保存期間が次第に延長されるに従い、ウイルスの生存は傷害される率は高く、次第に起病性は減退するものと解される(第12表)。

第12表 接種日数別に見たウイルスの抵抗力

ウイルス接種経過日数		7		15		21		28		36		49		56	
消毒剤	病理学的所見	変性細胞・壊死	細胞浸潤	変性細胞・壊死	細胞浸潤	変性細胞・壊死	細胞浸潤	変性細胞・壊死	細胞浸潤	変性細胞・壊死	細胞浸潤	変性細胞・壊死	細胞浸潤	変性細胞・壊死	細胞浸潤
	carbolic acid	0.1%	+	+	-	+	-	+	-	+	-	+	+	+	-
0.3%		+	+	-	+	±	-	-	+	-	+	+	-	±	
0.5%		+	+	-	+	±	±	±	-	-	±	+	+	-	+
1.0%		+	+	-	+	-	-	-	-	-	±	+	+	-	+
formalin	0.1%	+	+	-	+	-	±	-	+	-	+	±	+	-	-
	0.3%	+	+	±	+	-	-	±	-	-	+	±	+	-	±
	0.5%	+	+	±	+	-	±	-	-	-	±	±	+	-	±
	1.0%	+	+	±	+	-	±	-	+	-	±	±	+	-	±
marzonin	0.1%	+	+	-	+	-	±	-	+	-	±	+	+	-	-
	0.3%	+	+	±	+	-	-	-	+	-	±	±	+	-	±
	0.5%	+	+	-	+	-	±	-	+	±	±	±	+	-	-
	1.0%	+	+	-	+	-	-	-	-	-	±	-	+	-	-
control		+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	

註. 薬剤添加後氷室保存し一定時日にとり出し接種。

総括及び考按

本編では重要な特性と目される消毒薬に対する抵抗力に就て実験を行つた。

著者の実験に使用したウイルスは、既に村上等により分離され、爾後の累代は孵化鶏卵及びマウスを通じて行われたウイルスの内より分譲を受けたウイルス株を使用した。前回の実験と同様マウス接種後に於ける病理所見により感染の推移を窺いウイルスの抵抗力を推定する方法をとつた。この方法が抵抗試験の判定に最も妥当な方法とは思われないが、確めるべき一手段

であることは考えられる。翻つて先人の業績を見るに Havens et al. は人体実験に依存し専ら臨床検査等により、Wildführ G. は病理所見によつて判定する等の方法が採用されている現状で、いずれが妥当なものかその価値判定は頗る困難である。例えば防疫上に留意すべき消毒剤を使用した場合ウイルスの抵抗力は10～15分程度と記載したが、それぞれの場合に於てウイルスの抵抗力の増減は考えられるであろうと思われ、更に不活化試験に於ても3週間以上に保存することによつて不活化は行われるものと推定すべき論拠を得た訳であり、

それ以上放置した場合も多少の軽度ながらも病変らしいものも認められる事実はあるが、それ等の場合も含めて結果的に見ればまず認むべき所見であると類推されるのである。

之等それぞれの動物実験に於けるマウスに就ても雑系マウスに使用した点とか、病毒含有乳剤を夫々のマウスに接種するために惹起する生体反応も考えられる。之等のその場に於ける実験上の差異を除き、夫々の実験に附した対照は厳密に置き絶えず比較して遺憾なきを期したことは、病毒侵襲によつて誘発せられる感染の推移を、忠実に再現した点に意義があり、抵抗性を間接的に判定する基準となり得たと思われる。

結 論

岡山県下に発生せる流行性肝炎患者より分離された病毒を用いて、特に消毒剤に対する抵抗性を知る意図のもとに、各種消毒薬と病毒含有乳剤とを適宜に混じマウスに接種し一定期間後に於ける病理学的所見を観察し感染の推移を窺い、抵抗性を判定した。

1) 通常使用する消毒剤と病毒乳剤とを接

触せしめることにより、病毒は強い傷害を蒙るものであり、10~15分の接触によりて完全にまで不活化されると推測された。

2) 不活化試験では各種消毒剤を用いた場合3週間以上を要するものであり、著者の実験では3週間にして殆んど不活化は完了するが、未だ病理変化としては稀ながら認める例が少くなかつた。これ等の不活化病毒による免疫動物の感染防禦試験では充分に抗原性は認められ抵抗した事実は、今後の実験に就て強く示唆するものがあつた。

3) 病毒乳剤と各種消毒剤とを混合保存した場合、長期間病毒が抵抗するものであることは既に知り得た事実であるが、更に完全に病理所見の消失する時期を求めた実験では、接種後第4~6週に於ても病理所見は些少とも認めた例があつた。この事実は分離病毒の消毒剤に対して強い抵抗性を保有するとの証明にもなると思われた。

終りに臨み終始御懇切なる御指導と御校閲を賜つた村上教授に対して深甚なる謝意を表する次第である。

文 献

- 1) 村上等：日本ウイルス学会第2回総会肝炎セッションポリアム。
- 2) 村上等：第8回日本細菌学会中、四国支部会記録、1955。
- 3) 村上等：日本ウイルス学会総会記録、1955。
- 4) 村上等：岡山医学会総会記録、1955。
- 5) Havens et al.: J. A. M. A. 126, 17, 1944.
- 6) Henle et al.: J. Exp. Med. 92, 271, 1950.
- 7) Wildführ, G.: Zeitschr. Ges. Inner. Med. 8, 573~581, 1953.
- 8) 大賀：未発表。
- 9) 俵等：未発表。
- 10) 倉内：未発表。
- 11) Van Rooyen: Viral Diseases of man, 1948.
- 12) MacCallum: Virus and Rickettsial Disease, 1955.
- 13) 中村：伝染性肝炎。

Studies on the Pathogenic Agent of Infectious Hepatitis
In Okayama Prefecture

III: Studies on the resistance of the isolated
virus to disinfectants

By

Akira Tokisue

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

The virus, which was isolated and preserved in the same way as that in the preceding report, was used in the present studies. The resistance to disinfectants was determined by observing the establishment of infection in the mice inoculated with the mixtures of virus emulsion and various sorts of disinfectants. The results were as follows:

- 1) The virus was severely injured by the contact with the common disinfectants, and was inactivated by the only 10 to 15 minutes' contact.
 - 2) The inactivation of virus by the contact with disinfectants came near to completeness in about 3 weeks, though the inactivated virus still caused the pathological changes in some cases. The immunization of animals by thus inactivated virus could give rise to a sufficient immunity in them. This fact gave a important suggestion to the further studies.
 - 3) In some cases, even the virus kept in contact with disinfectants for 4 to 6 weeks still caused some pathological changes. This fact suggested that this virus had a very strong resistance to disinfectants.
-