

骨髓に於ける流行性脳炎核包含体 (浜崎) の研究

第二報 St. Louis 流行性脳炎罹患二十日鼠の場合

岡山医科大学病理学教室 (指導 浜崎教授)

三 村 高 雅

[昭和 27 年 8 月 10 日受稿]

結 論

流行性脳炎に出現する核包含体に関しては従来 2-3 の報告があるが、何れも其の特殊性に乏しい為専門家の間には流行性脳炎ウイルスは恐らく特殊包含体を形成しないものであらうとの意見が優勢であつた。然るに浜崎教授^{1,2)}は昭和 16 年日本並に米国流行性脳炎罹患二十日鼠の脳及び嗅腺に於て一新核包含体を発見した。同教授並に門下生永瀬、渡辺等は本包含体の出現率 (100%)、分布の特異性、諸種のビールス性脳炎の核包含体との鑑別、免疫血清学的の特殊性等を証し此の包含体が流行性脳炎に特殊なるものであることを確定した。従来向神経性ビールスの形成する包含体は神経細胞中に主として出現するものと考へられて居たが浜崎教授及び永瀬等の研究に依れば流行性脳炎、脈絡膜炎、種痘脳炎、跳躍病等の向神経ビールスは神経細胞を避け好んで中枢神経の支柱組織並に附属器関の細胞核に特殊包含体を形成する性質のあることが明白となつた。同教授は之等を総括して嫌神経細胞性核包含体と命名した¹⁷⁾。殊に日本並に米国 (St. Louis) 流行性脳炎は前記の他ビールスを局所に注射する時は網膜色素上皮細胞、褐色脂肪織細胞、肺の中隔細胞、罌丸間細胞等に核包含体を形成する性質がある。(浜崎・奥田)¹⁸⁾

流行性脳炎罹患二十日鼠の内臓に於ける核包含体に関しては既に池田⁷⁾、日高^{8,9)} (脾臓、肝臓) 及び入沢¹²⁾ (脾、肝臓) の研究があるが同氏等の脳に於ける包含体に特殊性を排除する以上、其の際内臓に証明された包含体の

意義に関しては多くの疑義を残している。

核包含体を形成する内臓は何れも網状内皮細胞系に属する臓器であつて然も包含体は該細胞中に形成されるものである。網状内皮系に属する臓器として骨髓は其の検索困難なる故未だ研究が行はれて居ない。浜崎教授¹⁹⁾は鼻に嗅粘膜に於て包含体を発見した際鼻骨骨髓に之が形成されるのを認めた。

余は浜崎教授指導の下に流行性脳炎ウイルス静脈内接種二十日鼠の全身の骨髓に就いて包含体の発現を時間的に追求し前篇に於て日本流行性脳炎に就いて発表した。今回 St. Louis 流行性脳炎罹患二十日鼠の骨髓を検索し下記の如き所見を得た。

實 験 方 法

接種に用ひたウイルスは北研所蔵の St. Louis 流行性脳炎ウイルスを用ひた。

本ウイルス累代接種を行ひ定型的に発症した二十日鼠の脳を生理的食塩水を以て 20 倍稀釈乳劑を製し、之を 20 分間遠心沈澱し上澄液を約 0.4cc 二十日鼠尾静脈内に注射した。

然る時は二十日鼠は概ね満 5 日にて発病斃死した。検索部位は頭蓋底骨、脊椎骨、肋骨、下肢長管骨及び尾骨であつて剔出した骨は多くは浜崎氏「クロム合劑」固定、一部は醋酸アルコールで固定した。本法は固定と同時に脱次の目的も達せられて甚だ便利である。水洗後は型の如く「パラフィン」切片となし、染色は H. E. 染色を実施した。

実験動物は成熟二十日鼠を使用しウイルス接種後 6, 12, 24, 48, 72, 96, 120, 144 時間毎に 2 乃至 4 匹屠殺した。

実験成績

接種6時間後

各骨髄組織内に軽度の血管充盈を認める。骨髄網状織細胞は軽度に腫大する。腫大した網状織細胞核は染色素減少し又染色素の分離がある。染色素は顆粒状をなし内に空泡を著明に認められるものがある。全骨髄中に核包含体の形成を認めない。

接種12時間後：

6時間後の骨髄組織像と大差ない唯網状織細胞の腫大は6時間のものより稍々強く且同細胞の増殖を認める。染色素分離は著明に認められるものが多く、顆粒状及び網状構造を示すものがある。核包含体は頭蓋底骨々髄の網状織細胞核内に少数出現するのを認める。包含体の性状は2-3 μ 大、円形にして紅色調を帯び光沢は著明である。核壁との境界は明瞭であるが核空隙は狭小である。

接種24時間後：

骨髄網状織細胞の腫大増殖は中等度に認められ一部に於ては数箇該細胞の集合したものがあ。網状織細胞核は染色素分離著明にして核に空泡を認める。該細胞増殖部位に少数の単核球の浸潤が認められる。

核包含体は前記集合増殖せる部の網状織細胞内に認められ2-4 μ 大、円形にして鮮紅色を呈する。光沢著明にして核壁との間に生ずる空隙も明瞭である。核壁染色素増多も著明なるものがある。時に一核中に3個の包含体を入れて居るものがある。かゝる包含体の大き2 μ 大、円形にして光沢色調共に明瞭で染色素素によつて隔てられることがある。核包含体の骨髄に於ける分布密度は頭蓋底骨々髄に最大で他は凡そ同一程度である。尾骨々髄は陰性である。

接種48時間後：

骨髄網状織細胞の腫大増殖が認められ一部に於て集団的に増殖する部を認める。核は染色素分離著明にして大なる顆粒を容れるものがある。時に網状構造を示すものもある。かゝる網状織細胞増殖部位に単核球の中等度の

浸潤するのを認める。

核包含体は網状織細胞集団的に増殖する部及び其の附近に多く3-5 μ 大、円形乃至類円形にして色調鮮明なるものを認める。核壁肥厚著明にして空隙も亦明瞭である。包含体分布密度は頭蓋底骨、下肢長管骨、脊椎骨及び肋骨の順に減少し尾骨には之を認めない。

接種72時間後：

骨髄網状織細胞の腫大増殖著明に存在する。尙集団的に増殖した部の網状織細胞核は集合し多核性巨態細胞を形成するものがある。かゝる部位は単核球の浸潤強度に存し骨髄細胞の減少乃至消失がある。尙血管は圧迫され組織は緻密に認められる。即ち核部は非化膿性炎による病竈である。前記病竈附近の網状織細胞核内に3-6 μ 大、円形乃至類円形の境界明瞭、色調鮮明なる核包含体を認める。核壁は染色素増多があり、包含体を繞る空隙も亦明瞭である。斯の如き核包含体は既に成熟期に達せるものと認められる。包含体は時に核の形に一致して細長のものがある。包含体の分布は頭蓋底骨に最緻で下肢長管骨、脊椎骨、肋骨之に次ぎ、尾骨には陰性である。

接種96時間後：

網状織細胞の腫大増殖及び炎竈所見は72時間後の組織像と大同小異である。包含体の性状も畧同様にして2-5 μ 大、形態は雑多にして核の形態に一致して変化し円形のもの少数となる。細長き形のもの多く時に桿状に近き形を示すものがある。かゝるものは軽度に膨化を示し色調は稍々不明瞭化し光沢も不良となるものがある。分布密度は頭蓋底骨、下肢長管骨は同程度にして脊椎骨、肋骨之に次ぎ、尾骨には之を認め得なかつた。

接種120時間後：

網状織細胞の腫大猶存在する。炎症も亦認められる。核包含体の数は72時間後のものより稍々減少の傾向がある。包含体は幾分性状に変化を来たし円形のものよりも細長き形態を為すもの多く桿状に近きものがある。細長きものは其の境界稍々不明瞭化して居る。

核壁染色素の消耗せるものがある。又核壁と包含体との間に存する空隙は狭少で包含体は暗調を帯び光沢も亦不良となる。包含体は一般に膨化し一部空隙に蛋白様物質を容れ、又包含体に染色素顆粒の附着せるものがある。時に核壁染色素と包含体と相移行するものがある。分布密度は頭蓋底骨に最も著しく下肢長管骨、脊椎骨、肋骨の順に減じ尾骨に一例存するのを認められた。

接種 144 時間後：

此の時期に至れば網状織細胞の腫大増殖猶存するも炎竈附近に骨髓細胞の再生を認める。然し猶単核球の浸潤がある。包含体の形成は益々減少した。包含体は膨化し色調不鮮明にして光沢を殆んど認めない。核空隙は認められないものがあるが包含体の基質は粗糲化する。即ちかかる包含体は崩壊に傾けるものと思惟せられる。

分布密度は頭蓋底骨及び下肢長管骨は同程度に高く脊椎骨、肋骨の順に減じ尾骨には認め得ない。

總括及び考按

今回の実験に於ても概ね日本流行性脳炎ウイルスを用いた場合に類似した成績を得た。即ち骨髓組織は脾臓と共に造血臓器の主機関をなすものである。而して脾臓内包含体に就いては前記の如く 2-3 の発表があるが骨髓は脱灰操作困難なる為系統的検索は全く行われていない。然るに浜崎教授は嗅粘膜に出現する核包含体の研究に際して鼻骨々髓に於て少数の網状織細胞核内に包含体の形成されて居る事を報告した。依つて余は浜崎教授指導の下に浜崎氏「クローム」合剤固定法及び醋酸アルコール固定法を以て骨組織の固定と同時に脱灰を行ひ全身骨髓に就いて核包含体の形成機転及び其の時間的追求を系統的に検索した。

St. Louis 流行性脳炎ウイルスを静脈内に接種すると 6 時間後に於て既に少数の網状織細胞の腫大を認め且該細胞核に於て染色素分離の傾向を軽度に認めた。併し核包含体の形成はま

だ認められない。12 時間後にあつては網状織細胞の増殖が現れ又染色素分離を中等度認められた。即ち網状織細胞核の基質に微細な顆粒を生じ時には小空泡を多数に生じ染色素は網状構造を著明に示すことがある。核包含体の形成は先づ頭蓋底骨々髓に少数に認められた。包含体の性状は一般に小さく 2-3 μ 大、円形のもの多く色は鮮紅色、光輝著明であつて境界も亦明瞭である。包含体周囲の空隙は狭小であるが境界は明かて核壁の肥厚がある。即ちかかる状態は包含体の初期形成像と解すべきもので切片の作製困難な為に更に微細なる包含体は検出し得なかつた。48 時間後になると骨髓網状織細胞の腫大増殖は中等度に認められる。該細胞核は染色素分離を起すものが多く其の他に退行性変化がある。尙該細胞の増殖部に単核球の浸潤を少数に認める。核包含体の形成は既に尾骨を除く全身骨髓に及んで居る。包含体の大き 2-4 μ 大、円形のもの多く光沢色調共に鮮明であつて核空隙も亦著明に存し核壁染色素の増多がある。72 時間後に於ては網状織細胞の腫大増殖稍々強度に存し、増殖は集团的であつて、増殖の著しい部は結節状をなし、一部多核性巨態細胞を形成して居る。かかる部位には単核球の浸潤が著明であつて骨髓細胞の減少乃至消失があり組織は緻密化する。即ちかかる部位は非化膿性増殖性骨髓炎の像に一致する。核包含体は上記病竈付近に多数存し大き 3-5 μ 大、円形乃至類円形のもの多く光沢著明、核壁の肥厚も存し包含体は明瞭に認められる。96 時間になると骨髓の性状及び包含体の形成は 72 時間のものと大差ないが一部包含体の色調不明瞭化するものがある。かかる包含体は概ね楕円形乃至桿状のものが多く其の境界は明瞭でない。核空隙も狭小となり包含体の膨化像を認める。又核壁染色素の消耗を来たすものがある。120 時間後に於ては網状織細胞の増殖及び腫大は存するが核包含体の形成は 72 乃至 96 時間のものに比して包含体の膨化傾向は強度である。即ち包含体の境界は不明瞭となり、色調は混濁する。核空隙は狭小

となり核壁染色素は消耗をあらわす。時に染色素が包含体周囲に認められ染色素と包含体と相移行する像をも認める。144時間後に於ては核包含体の数は著明に減少する。猶残存する包含体の基質は粗糲化し色調不鮮明にして光沢に乏しく膨化して核空隙の消失するものがあり包含体の崩壊像を認める。網状織細胞は猶増殖する傾向が認め得られ、炎竈の部位には血管の新生がある。又骨髓細胞の再生も認められる。

以上を要約すると骨髓の組織的変化は核包含体発現に先立つて認められる。即ち接種後6時間の骨髓に於ては網状織細胞の軽度の腫大增殖がある。其後遂時的に核包含体の増加に伴つて網状織細胞増殖し尙単核球の浸潤も亦増強する。即ち非化膿性炎症の像は強度となる。かゝる炎症は竈状に出現し竈に於ては網状織細胞の増殖及び単核球の浸潤著しくて血管圧迫され骨髓細胞の消失があつて組織は緻密化する。尙網状織細胞の増殖強度な部では結節が形成され、時に数個の細胞が集合し一種の多核性巨態細胞を形成する。以上の如き組織変化は一定の病原体に依つて誘起されることは各種疾病に於て経験されたことである。而して本実験に於て上記結節附近に核包含体が群在するという事実を考慮する時は之等核包含体と病毒間に密接な関係を有するものである事は疑ふ余地はない。

骨髓に出現する核包含体を他の臓器に出現するものと比較すると形態は一般に小脳 Bergmann 氏膠細胞に出現するものに類似する。又静脈内接種に依る脾臓内網状織細胞核内に出現するものに類似するが脾臓内包含体は骨髓内のそれよりも稍々大きくて空隙は明瞭に認められるものが多い。

包含体出現初発の時期を比較するに両者共に接種後12時間後に出現するが脾臓内のものは96時間後に最高に達する。然るに骨髓内のものは72時間後に最高に達する。96時間後に於ては骨髓内のものは既に膨化像がある。120時間後にあつては両者共に包含体は減少し時間の経過と共に遞減する。

脳組織内包含体は大腦に於て最も早く出現する部位は脈絡叢であつて21時間後には既に少数認められる。次に小脳 Bergmann 氏膠細胞に於て48時間後に包含体が発現する。而して脳内に最も多数に出現する時期は発病期に一致し骨髓内のものとは時間的に大なる相違がある。

此の相違は緒方氏¹⁶⁾の流行性脳炎罹患二十日鼠に於ける炎症性変化の内臓期と脳脊髄期の時間的相違に一致するものである。

各部骨髓の包含体分布密度を見るに頭蓋底骨々髓に最も早く出現し又最も多数に認められる。之は同組織が血管豊富なる為か、或は隣接部に脳、眼球、内耳等の「ビールス」の

時間	部位名 番号	頭管底 骨骨髓	脊椎骨 骨髄	肋骨 骨髄	下支長 管骨骨 髓	尾骨 骨髄
6 時間	1					
	2					
	3					
12 時間	1	T				
	2					
	3					
24 時間	1	+	T	T	T	
	2	+	T	T	+	
	3	+	T	T	T	
48 時間	1	+	T	T	T	
	2	+	+	T	+	
	3	+	+		+	
72 時間	1	+	+	T	+	
	2	+	+	+	+	
	3	+	+	T	+	
	4	+	+	+	+	
96 時間	1	+	+	T	+	
	2	+	+	+	+	
	3	+	+	+	+	
120 時間	1	+	+	+	+	
	2	+	+	+	+	
	3	+	+	T	+	T
	4	+	+	T	+	
144 時間	1	T	T	T	+	
	2	T		+	T	
	3	+	T		+	
	4	+	T	T	T	

好適臓器の存する為であらう。下肢長管骨にあつては個体的に動搖稍々著しく、脊椎骨殊に肋骨に於ては時間的に左程著しき数量の動搖を示さない。尾骨々髓に於ては全例中唯120時間の2例に認められたのみである。該骨髓は成熟動物にあつては脂肪骨髓と化し機能的並に形態的に最早赤色骨髓の性状を失つた為であらう。

浜崎及び永瀬は流行性脳炎核包含体の研究に際し日本株と St. Louis 種間に於ける形態学的相違を追求し両者間に本質的な相違はないが St. Louis 種の核包含体に在つては顆粒状の構造稍々著明なことを指摘して居る¹⁰⁾。前報の日本流行性脳炎骨髓核包含体と今回の St. Louis 株の夫れと形態学的に殆んど相違を認め得ない。然しながら St. Louis 脳炎核包含体の出現率は比較的に低くて色調光沢共に不鮮明なものが多い。時間的に比較すると日本流行性脳炎に於ては48 - 72時間に於て包含体の数は最高に達するが St. Louis 脳炎に於ては之が遅延し72 - 96時間に於て最も多数に出現する。

結 論

1. St. Louis流行性脳炎病毒の二十日鼠尾静脈内接種を行ふ時は広く全身骨髓の網状織細胞中に核包含体の形成されるのを認めた。

2. 本包含体形成は既に12時間後に於て頭蓋底骨々髓に認められ接種後72 - 96時間に最も多数に形成され、其後遂時的に減少し、144時間に於ては包含体は著しく減少を来す。

3. 96時間に於て既に一部包含体の膨化乃至崩壊現象出現し、144時間になると甚だ著明となる。

4. 骨髓の組織的変化は増殖性非化膿性炎であつて網状織細胞は増殖して時々結節並に多核性巨細胞を形成し之等の附近に核包含体が群在する。

5. 包含体の分布密度は頭蓋底骨々髓に最高であつて下肢長管骨、脊椎骨及び肋骨の順に低下して尾骨に於ては包含体の形成は甚だ稀である。

6. 日本流行性脳炎の場合と比較すると St. Louis 脳炎では包含体の出現率悪く、又包含体の形態並に色調は不規則且不鮮明なものが多い。包含体初発の時間は St. Louis 脳炎に於て幾分遅延する傾向がある。又包含体の最も多数に認められる時期は日本株に比して約21時間後れて現れ又之に於て包含体の退行性変化も遷延する。

撰筆するに当り終始御懇篤なる御指導並に御検閲を賜つた浜崎教授に深謝す。

主 要 文 献

- 1) 浜崎幸雄 日本医学及健康保険 3344 昭和 18 年 8 月
- 2) 浜崎幸雄 岡山医学会雑誌 53 年 10 号 昭和 16 年 10 月
- 3) Webster u. Fite : Science, **78**, 463, (1933)
- 4) Ibid. Science, J exp. Med. **61**, 103, (1935)
- 5) 高瀬 日本医事新報 831 号 昭和 13 年 8 月
- 6) 高瀬 日本医事新報 870 昭和 14 年 5 月
- 7) 池田 大阪医学会雑誌 **37** 卷 昭和 13 年 12 月
- 8) 池田 日本微生物学会雑誌 **34** 卷 昭和 15 年
- 9) 池田 日高 大阪医学会雑誌 **38** 卷 昭和 14 年
- 10) 北岡正見 日本病理学会会誌, 32 年, 昭和 17 年 4 月
- 11) 平木 潔 岡山医学会雑誌 55 年 昭和 18 年

- 12) 入沢 大阪医学会雑誌 **41** 卷 昭和 17 年
- 13) 浜崎幸雄及高見修一 岡山医学会雑誌 55 年 昭和 18 年
- 14) 浜崎幸雄 日本医学及健康保険 3358 昭和 18 年 11 月
- 15) 浜崎幸雄 杉原高雅及藤岡肇 岡山医学会雑誌 55 年 昭和 18 年 3 月
- 16) 緒方・三宅・高木 東京医事新誌 9074 号
- 17) 浜崎幸雄 岡山医科大学紀要 **1**: 44 昭 24 年
- 18) 浜崎・奥田 Jap. J. med. Sci. **V. Path.** **3**: 1 (1943) 及 **7**: 219 (1943)
- 19) 浜崎・永瀬 日本医学及健康保険 3291 号. 1516 頁, 昭 17