

Virus HST (Hamazaki) 接種マウスに見られた 全身性類澱粉症について

岡山大学医学部病理学教室 (指導 浜崎教授)

助手 佐々木俊夫

専攻生 津田輝義

〔昭和 27 年 10 月 31 日受稿〕

緒言並文献

Virus HST (Hamazaki) は 1950 年浜崎教授¹⁾が吉田腫腸腹水から分離に成功した該腫腸転移形成には不可欠の濾過性因子である。この Virus をマウスの脳内に接種すると、そのマウスの肺臓、肝臓、腎臓、脾臓等の諸臓器に特有な増殖性肉芽性炎症を惹起するに至ることはさきに述べた所²⁾であるが、今回 Virus HST を植継ぎと同様の手技で脳内に接種し、其の後の経過を長期観察中であつたマウスの中に全身性類澱粉症を惹起した一例を経験したので報告する。

抑々類澱粉質が人体に出現するのは慢性結核、梅毒、癩、腫瘍、慢性化膿性疾患等に罹患して悪液質に陥つた場合であるが、類澱粉症の発生に関する実験的研究は 1877 年 Frisch³⁾が脾脱疽菌を含む血液を家兎の角膜に注射して局所に類澱粉質沈着を起し得たことに始つて、多数の研究者によつてなされて来た。最初は主に家兎を使用していたが、Davidsohn⁴⁾が初めてマウスを用いて類澱粉症の実験的発生に成功し、以後は家兎と共にマウスは類澱粉症の好発動物として推奨される様になつた。

実験方法としては先ず類澱粉症と慢性細菌性疾患との間に密接な因果関係のあることが古くから臨床的乃至解剖学的に知られている。この事実に立脚して 1895 年 Krawkow⁵⁾が初めて系統的に犬、家兎、家鴉、鳩、蛙等の諸動物を用い、黄色葡萄状球菌の肉汁培養を皮下に接種して実験を行い、犬、鳩を除く諸動

物の類澱粉症発生に成功した。其の後では Maximow⁶⁾, Davidsohn, Lubarsch⁷⁾, Nowak⁸⁾, Wera Dantchakow⁹⁾, Frank¹⁰⁾, 佐藤¹¹⁾, Domagk¹²⁾, Uchino¹³⁾等の諸家により細菌感染による類澱粉症形成の研究がなされており、我国では榊原¹⁴⁾が諸種細菌についてマウスを用いて系統的に詳細な研究報告をなした。特に Frank 以降は、Kuczynski¹⁵⁾により諸種の蛋白体が類澱粉質の発現に関係すると報告された点を顧慮して、肉汁培養のものを避けて寒天培養の生理的食塩水浮遊液を用いる様になつた。菌は黄色葡萄状球菌、連鎖状球菌、肺炎双球菌、淋菌、結核菌、緑膿菌等の生菌或いは死菌を使用し、繰返し皮下或いは静脈内、腹腔内に注射している。

又食餌法によつて実験的類澱粉症に成功したのは Kuczynski が最初である。即ち氏はマウスを飼育するに際して、乾酪、カゼイン、卵白等を食餌に混じて多量に与えると之等動物に全身性類澱粉症を惹起する事を知つた。之は蛋白代謝が不完全となり、蛋白体が分解不十分の中間代謝物質のまゝで体内に吸収される為であるとし、更にヌトローゼを非経口的に(皮下注射)与える事によつても 100% に類澱粉症の発現に成功し、之はその事実を裏書きするものであると見做した。

之とは別に吉川¹⁶⁾氏は薬灰の様な硅酸を多量に含有するもの、或いは膠状硅酸乃至は硅曹を投与食餌に混和して家兎、マウスを飼養する場合、之等動物に良く全身性類澱粉症の発現することを知つた。更に膠状硅酸乃至硅曹の皮下或いは静脈内注射を之等動物にして

も同様変化を惹起しうることを明かにして、類澱粉質の成分としての珪酸の意義に注意した。即ち氏は珪酸が類澱粉質の基本成分であり、之が蛋白質其の他の類澱粉質形成有機成分を吸着した結果、類澱粉質が生じ且つ全身に沈着するものであらうとした。

Rabl¹⁷⁾は酸性或いはアルカリ性食餌でもつてマウスを飼養する実験を試みて、酸性食餌の際には類澱粉症が惹起されることを認め、之は食餌中の酸及びヒヨレスチリンと密接な関係があると報告した。樋口¹⁸⁾はマウスについて粉乳による飼養実験を行い、酸、ヒヨレスチリンよりむしろ之は食餌の基礎材料である粉乳がマウスにアチドーシスを起させ、ひいては類澱粉症の発現と関係のあるものであらうと推定した。

又佐藤¹⁹⁾は種々のアミノ酸溶液をマウスの皮下及び腹腔内に反覆注射して一程度の類澱粉症を発現させることが出来たが、之はアミノ酸が直接類澱粉質に関与するのではなくて間接に体内蛋白質の崩壊を促進することによつて類澱粉症が招来されるのであらうとなした。

併し武田²⁰⁾等はカゼイン、馬血清、牛血清、海狸血清、卵白、ゲラチン等の蛋白体、塩酸、醋酸等の酸、苛性ソーダ、炭酸ソーダ、重曹等の塩基性食餌を用いてマウスの飼養実験を行い、類澱粉症は体内の酸、塩基平衡の破綻によつて起り得るもので、何等特殊な物質を必要とするものではないと唱えている。

又前述の様に類澱粉変性に陥つた臓器には珪酸が増加している為に、類澱粉質形成に珪酸が重要な因子となることが窺われるだけではなく、山本²¹⁾によれば之等変性に陥つた臓器の水素イオン濃度は常に酸性側に傾いていること及び化膿菌の注射は動物局所の水素イオン濃度を酸性に移行せしめることよりして、類澱粉質の沈着には水素イオン濃度の酸性移行が重大な役割をなすものであるといふ。

別に中谷・滝²²⁾等はタバコタールの発癌性を調べるためにタバコタールをマウスの皮膚に塗布して実験的腫瘍形成の研究中に、腫瘍

発生の有無に関係しないでマウスに全身性類澱粉症を惹起せしめた数例を経験した。

以上の様に特定物質と類澱粉症の間に定説がなく、Letterer はむしろ過剰グロブリン血が類澱粉症発生の根本要因であるとし、自家抗原体反応説即ち何等かの原因で個体個有の蛋白が融解する際、それが抗原となり、之に対して個体血清中に抗体を生じて互ひに抗原抗体反応を起して類澱粉質を生ずるものであるとし、Loeschke²⁴⁾も略々同様の説を称えた。我教室の三船²⁵⁾の研究によれば核蛋白の主要分解産物である核酸は類澱粉質形成には直接関係はないと結論した。

症 例

当教室で累代移植を続けている Virus HST (Hamazaki) を含有するマウス (動物番号 32 代, No. 587 No. 591) 脳の生理的食塩水 10 倍乳剤の遠沈上清約 0.02c.c. を健康なマウスの脳内に接種した。このマウスは Virus 接種後 5~7 日頃に過敏症状を示したが其の後は変化なく、特に化膿性疾患を伴ふこともなく、又特別な処置を施すこともなく普通食餌 (米、麦、クローバ、青菜) を与えて約一ケ年の長年に亘つて実験室内に飼養して後、之を屠殺した。

剖検してみると肉眼的所見は著明ではないが顕微鏡的所見として次に述べる様な顕著な変化を認める事が出来た。染色は Haematoxylin-Eosin 染色と Methyl-violet 染色法によつた。

脾臓

白髓、赤髓の両方に亘つて彌漫性に類澱粉質が沈着するが、一般に濾胞は犯されることが少く、萎縮若しくは一部代償性に肥大している。主要な変化は赤髓の洞内皮壁及び網状繊維維に可成多量の類澱粉質が沈着し網内細胞は減少して、残存せるものは多く萎縮して結締細胞化し、網状繊維維のみが目立っている処が多い。洞内腔は或いは閉鎖され或いは拡大されている。中心動脈壁の沈着は殆んど認められない。被膜にも類澱粉質の沈着が

ある。

肝臓

血管周囲に軽度ながら小結節が形成され主に単球の浸潤からなり、細葉内に類円形の境界鋭利な中等大の結節があり、多数の間葉性細胞が増殖し、その周辺部は少数の単球が浸潤している。この変化は Virus HST に因る特有な所見である。之とは別に注目すべき変化として肝毛細管壁に可成の類澱粉質の沈着を認めた。その為に管腔は狭くなり内皮細胞は扁平化して結締織細胞様になっている。被膜下に大きい結節があり、間葉性細胞から出来た網状組織にも類澱粉質の沈着を認めた。一般に肝細胞索は圧迫萎縮と栄養障碍で著しく萎縮して索条様に現れ、甚しい処では消失して一様に等質に見える。尙この類澱粉質は肝細葉でも主として細葉周辺部に甚だ強く沈着し、細葉中心部はむしろ健康に見える処が多い。間質の血管壁にも中等度に類澱粉質の沈着が見られる。

腎臓

右腎の糸球体蹄系の毛細管壁に類澱粉質が沈着し特に彎曲部に強く、蹄系の彎曲走向が不明瞭でその細胞数も減少し、且つ内皮細胞は萎縮したものが多し。このため糸球体は腫大してボーマン氏嚢腔は不明瞭となっている。間質血管壁にも軽度に類澱粉質沈着があり、又太い血管周囲には単球様細胞が中等度に浸潤し、一部間葉性細胞の小集落が見られる。皮質は一般に萎縮して間質の増殖が認められる。左腎の皮質も萎縮し、糸球体蹄系の毛細管壁に類澱粉質の沈着が認められる。右腎よりも血管周囲の単球様細胞の浸潤が強い。

副腎

皮質網状層殊に髓質に近い部の毛細管壁に等質の薄層として現れ、沈着部附近に鬱血が強い。

腸間膜淋巴腺

縁洞の洞壁に類澱粉質が沈着し次第に深部に入つて髓洞壁にも沈着している。深部では巢状に毛細管壁に沈着するが縁洞附近では著明に沈着している為に淋巴濾胞は圧迫萎縮に

陥り、この部の洞内皮細胞、網内細胞は一部消失し或いは結締織細胞化している。被膜にも少量の類澱粉質沈着が見られた。

肺臓

間質の気管支及び血管周囲に淋巴球様単核細胞が著明に増殖し鞘状或いは結節状になっている。胞隔炎は殆んど認め難く一般に鬱血が著明である。一部に肺胞内出血を認めた。類澱粉沈着は全く認められなかつた。

其の他唾液腺、脾臓、胃、大腸、小腸、甲状腺、心臓、脳には類澱粉質の沈着は認められなかつた。

総括並考按

家兎についてマウスは容易に類澱粉症をおこさせ得る実験動物であり、何れの実験で何れの動物でも類澱粉質の体内発現状態は略々同様で、脾臓に 100% に現れ、次いで肝臓、腎臓、副腎、淋巴腺で、其の他胃、腸、甲状腺、唾液腺にも良く沈着するが、生殖腺、心、骨髄は沈着しにくい。しかも脾臓、肝臓に沈着して他臓器に沈着しないことはあつても、脾臓、肝臓に沈着しないで他臓器に沈着することは殆んど認められない。本例も脾臓に最も強く現れ、次いで肝臓、淋巴腺、腎臓、副腎に沈着して他臓器には認められなかつた。脾臓では白髓よりも赤髓に良く類澱粉質が沈着してザゴ脾よりむしろハム脾の型をとり、肝臓では細葉中心よりもむしろ細葉周辺部から間質に良く沈着し、腎臓では主に糸球体蹄係に現れて、之等の沈着状態は人の類澱粉症に於ける Terbügger, Brass²⁹⁾ の分類によれば血管周囲型に相当するものゝ様である。尙之等臓器の中、特に肝臓では間葉性細胞と単球からなる結節形成。腎臓、肺臓では間質の血管周囲に単球様或ひは淋巴球様の細胞浸潤を認めたが、之等は先に私が述べた様に Virus HST に特有な増殖性肉芽性炎症である。

本例の類澱粉質沈着の原因について考えてみるに、何等細菌性化膿性疾患もなく、飼養食餌等之に該当するものは全く認められない。残る処は Virus HST の感染による長期に亘

る増殖性肉芽性炎症を原因と見做すほかはない。因みにビールス性炎症による類澱粉質沈着症はまだ報告されていない。

結 語

1) Virus HST (Hamazaki) を脳内に接種したマウスを普通食餌で約一ケ年間飼養した一群の動物中一例に全身性類澱粉症を起した。

2) 類澱粉質の現れた臓器を変化の強さの

順に並べると、脾臓、肝臓、腸間膜淋巴腺、腎臓、副腎の順序である。

3) 肝臓、肺臓、腎臓には Virus HST に特有な増殖性肉芽性炎症が認められ、この炎症以外に類澱粉質形成の原因と見做されるものは見出し得ない。因みに Virus 性炎症が原因となつた類澱粉質沈着症は未だ報告されていない。

稿を終るに臨み御指導と御校閲とを賜つた恩師浜崎教授に深謝する。

文 献

1) 浜崎：癌 42；237, (1951).
 2) 佐々木：岡医誌 64；1456, 1465, (昭27).
 3) Frisch：zitriert nach Maximow.
 4) Davidsohn, C.: Cbl. path. 9；626, (1998).
 5) Krawkow, N. P.: Cbl. path 6；337, (1895).
 6) Maximow, A.: Virchow's Archiv 153；353. (1898).
 7) Lubarsch, O.: Virchow's Archiv 150；471, (1897).
 8) Nowak, J.: Virchow's Archiv 152；162, (1898).
 9) Dantchakow, W.: Virchow's Archiv 187；1, (1907).
 10) Frank, A.: Ziegl, Beitr. 67；181, (1920).
 11) 佐藤：実験医学雑誌 6；741, (大正11).
 12) Domagk, G.: Virchow's Archiv 253；594, (1924).

13) Uchino, S.: Ziegl, Beitr. 74；405, (1925).
 14) 榊原：大阪医学会雑誌 29；637, 873, 1109, 1459, 1815, 2159, (昭5).
 15) Kuczynski, M. H.: Virchow's Archiv 239；185, (1922).
 16) 吉川：大阪医学会雑誌 24；1509, (大正14).
 17) Rabl: Virchow's Archiv 266；133, (1927).
 18) 樋口：大阪医学会雑誌 29；505, (昭5).
 19) 佐藤：大阪医学会雑誌 29；523, (昭5).
 20) 武田・星野：日本病理会誌 26；149, (昭11).
 21) 山本：大阪医学会雑誌 28；1983, (昭4).
 22) 中谷・滝：大阪医事新誌 10；1116, (昭14).
 23) Letterer, E.: Ziegl, Beitr. 75；486, (1926). Virchow's Archiv. 293；34, (1934).
 24) Loeschke, H.: Ziegl, Beitr. 77；231, (1927).
 25) 三船：岡医誌 50；(4), 881, (昭13).
 26) Brass, K.: Zbl, path. 87；184, (1951).

静脈性ガス栓塞死を思はせるショック死の一部検例

岡山大学医学部病理学教室 (指導 浜崎教授)

助手 佐々木 俊夫

専攻生 津田 輝 義

[昭和27年11月10日受稿]

緒言並症例

私は注射の過誤から静脈性ガス栓塞を起し、

肺血管栓塞による窒息を思はせるショック死の一部検例を経験したので此処に報告する。

剖検番号 No. 1151 山○義○ 68才 男