岡山醫學會雜誌

第69卷7号(第741号)

昭和32年7月31日発行

616.36-002.10-022

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

マウスによる病毒の慢性化実験

岡山大学医学部微生物学教室(主任:村上 栄教授)

慈風会津山中央病院(院長:額田須賀夫博士)

倉内 嘉人

[昭和32年6月29日受稿]

緒言

岡山県下に発生した流行性肝炎は昭和27年に電撃性肝炎の形で始まり、次第に死亡率は減少したに拘らず、罹患者数は漸次増加の傾向を示し、肝炎の浸潤度は県下全般に蔓延の筋を見せ、特異の肝炎浸潤地帯まで拡大するに至った。この傾向は而も急性より慢性経過を辿る傾向を伴い、流行性肝炎の予防並に治療若しくは診断の上に大きな障碍ともなるに至ったのである。

当教室の村上等¹⁾は肝炎発生と同時に主としてその病原体に関する研究を行い、特に病原体の分離及び同定の面に重点を向け鋭意努力した結果、漸く孵化鶏卵により一種の病毒の分離に成功するに至った。その後各種の肝炎患者材料より夫々の分離方法を行い、数株の病毒を分離出来る事実²⁾を実験的に証明するに至り、漸く肝炎患者に由来する病毒であることが確認される結果を得た。

翻つて肝炎に関する業績を見るに、肝炎が一種のウイルス性疾患であることは既に先人により認められていたが、病原体と確認され

るまでに至らなかつた。その理由は患者材料を人体に接種して発病せしめ得るに拘らず、動物実験により累代移植の試みが成功するまでに至らず、真の病原体を把握し難いからであつた。爾来、多数の先人により動物実験が試みられたが、同一の実験でも陽性、陰性と成績を異にし、病毒分離実験としては不可能視された。

最近に至り Henle et al. (1950)³⁾、Drake et al. (1950)⁴⁾ は組織培養、次で孵化鶏卵羊膜内接種により累代移植を行い、更に人体復原試験を試み陽性成績を得ている。人体試験では不全型ながらも発病を認めたと共に、病毒を不活化し皮膚反応を行い、一定の成績を得ていることは興味深いものがある。

別に Wildführ G. (1953)⁵⁾ は Henle et al. 等とは別の立場より広汎な動物実験を行い、病毒分離に成功し、病毒の感染スペクトルを明らかにすると共に、病毒の慢性化に就て詳細に論及した。

著者は村上等¹⁾により分離された病毒の分譲を受け、特に感受性の強いマウスに接種し慢性の経過を辿らしめ、マウスの病理学的

所見を長期間に亙り検討し、感染の様相を漸次追究した結果、Wildführの所見と相通ずるものがあり、甚だ注目すべき病毒の特異的性状を知り得たので茲にその大要を報告する。

実験材料及び方法

供試病毒：実験に使用した病毒は既に村上等の予報²⁾及び真鍋¹⁵⁾によりて詳細に記載された病毒の分譲を受け、マウスを用いて感染及び累代を確めて確実な病変を惹起せしめるものを選び使用した。実験に用いた病毒の由来及びその性状の概要は表示した(第1表)。

第1表 供試病毒の由来及びその性状概要

供試病毒	接種材料	分離年月日	分離動物及累代方法
石原株	急性肝炎患者肝(重症死)	1954. 6. 2	分離：孵化鶏卵累代38代 累代：孵化鶏卵及マウス
金光株	急性肝炎発熱時糞便(中等症)	1953. 1. 21	分離：孵化鶏卵 累代：孵化鶏卵及マウス
小川株	急性肝炎患者肝(重症死)	1954. 9. 3	分離：孵化鶏卵累代24代 累代：孵化鶏卵及マウス

感染及び累代：分譲を受けた各病毒によるマウスの感染は肝臓を中心に見た病理学的所見により判定した。罹患マウスの肝臓をpoolして秤量、磷酸緩衝液(pH 7.6)を添加し10倍稀釈となして、Homogenizerを用いて細砕粉砕、均等なる乳剤を作り、2,000 r. p. m. 20 min. 遠心して沈澱を除き、上清液のみをマウスの腹腔内に0.3ml宛接種し累代を終る。分譲を受けた病毒は以上の方法で著者の手許で保存し、マウス慢性化の経過を辿らしめるためには、斯る累代を3～4代継続し病理所見を確めた後に一度に多数のマウスに感染せしめたる上で長期間観察を続け、途中死亡するに至つたものは速に剖見、他の生存中のものは所用の期日に於て屠殺し各臓器をとり、病理学的所見により感染の様相を窺つた。

別に同僚大賀⁷⁾により経口感染の成立することが証明されているので、同様な様式により腹腔内感染の場合と比較検討した。経口感

染の場合の病理所見も大差なき事実は大賀の述べた所であるが、著者も同様な所見を得たので専ら腹腔内接種による病理所見についてのみ記載した。

実験成績

1) 分離病毒をマウスの腹腔内に接種した場合の病理所見

既に村上等¹⁾²⁾⁶⁾の予報した如く分離病毒を腹腔内に接種するに、マウスの感染発病は起きないが、一定の時日を経て屠殺し病理標本により検査するに定型的な病変を惹起し、而もこの病変が人の肝炎の際の肝臓の病変を彷彿せしめるものである事実を指摘した。

著者は先ずこれ等の各病毒株を腹腔内に接種した後病理所見を各病毒株に就て詳細に確めた。その定型的病変は村上等の論述に従い、病毒接種後14日目の病理所見を追究し慢性化の経過を辿つた場合の病変の感染目標とした。

病毒株接種後14日目に於ける定型的な病変は肝細胞の変性及び壊死とこれに伴う炎衝性変化殊に實質内に於ける細胞浸潤並にグリソン氏鞘周辺に見られる細胞浸潤を指摘することが出来る。肝細胞障害としての変性及び壊死は変性の際は時に空胞腫脹であり、好酸性萎縮がある。又壊死巣の形成は定型的であり、壊死巣周辺に於ける細胞変化はよく観察される所見である。次に炎衝性変化では細胞浸潤がかなり高度に惹起し淋巴様細胞浸潤及び単球の出現が認められる。之等の変化が惹起して期日の変化と共に如何に消長するかの問題は病毒の慢性経過を見る上に重要な所見と推測されるのである。

肝臓所見：肝臓に於ける病変が著明になるのは接種後7日目前後であり、その後14日目前後に於て定型的な病理所見を発現するに至るが、これは病毒のマウス体内に侵入し肝臓に於て定着漸く増殖して第二次ウイルス血症を惹起する時期にはほぼ該当すると推定される。

病毒接種後7日目に於ける肝臓に於ては軽度の肝細胞索の解離が見られ原形質溷濁不透

明化を来し核が著しく肥大したもの又は染色性を失い消失に類するものも見られる。一般に瀾瀾腫脹の度は著しい。肝細胞の排列の不整なる部分では星芒細胞の比較的強い増殖が見られた。又稀に円形細胞浸潤のある部分に於て肝細胞の消失に類するものも見られる。実質内間質内共に細胞浸潤の度は少い。奮一部のグリソン氏鞘に小円形細胞の浸潤が軽度に認められる。この時期に於ては未だ定型的な細胞変化は明瞭でない。

肺臓所見：肺臓に於ける定型的な病変は胞

隔炎及び細胞浸潤等であるが、この時期に於ては明らかな胞隔炎が起き、瀾漫性胞隔肥厚が見られ、而も処々間葉性細胞よりなる境界の不鮮明な結節の形成が認められる。

腎臓所見 軽度の糸毬体腎炎が見られる。

脾臓所見：細網細胞の増生が見られる場合がある。

淋巴腺所見 著変はない。

之等の病変を主要病理所見として表示すれば次の如くである (第2表)。

この時期が病毒が体内侵入後定着するに至

第2表 各病毒株接種マウスに於ける主要病理学的所見

病理学的 所見 病 毒 株	肝 臓						肺 臓			腎 臓		脾 臓					
	肝 細 胞 性	變 壞 死	星 芒 細 胞 増 殖	肥 大 及 解 離	肝 索 の 内 浸 潤	実 質 細 胞 浸 潤	間 質 細 胞 浸 潤	充 血 及 出 血	胞 隔 炎	氣 管 支 及 血 管 周 圍 の 細 胞 浸 潤	胞 隔 肥 厚	充 血 及 出 血	糸 毬 体 腎 炎	充 血 及 出 血	細 網 細 胞 の 増 生	充 血 及 出 血	
石原株	+	±	±	±	±	±	+	±	+	+	±	+	±	+	±	+	±
金光株	-	-	±	-	-	-	-	-	-	-	+	±	±	±	±	+	+
小川株	-	-	-	±	+	+	+	-	±	-	+	±	-	±	-	+	+

註. i) 7日目に於ける所見。
ii) (±)~(-) 病変の程度を示す。

つた時期と推定せられる。

その後14日目を経過した時期に至れば殊に次の如き定型の所見を常時見出すことが可能である (第3表)。

即ち肝臓に於ては病毒接種後7日目に比較して肝細胞の変性が高度と化し、壊死巣形成

が著しい。而も限局性壊死巣周辺に於ける淋巴細胞は増加し単球を混じた部分もあり (高度な時は好中球を含む事も稀でない) Mallory 小体様細胞の出現も認められる。稀に空胞変性を見ることがあり、肝細胞内グリコーゲン含有量も増加する。又グリソン氏鞘

第3表 各病毒株接種マウスに於ける主要病理学的所見

病理学的 所見 病 毒 株	肝 臓						肺 臓			腎 臓		脾 臓					
	肝 細 胞 性	變 壞 死	星 芒 細 胞 増 殖	肥 大 及 解 離	肝 索 の 内 浸 潤	実 質 細 胞 浸 潤	間 質 細 胞 浸 潤	充 血 及 出 血	胞 隔 炎	氣 管 支 及 血 管 周 圍 の 細 胞 浸 潤	胞 隔 肥 厚	充 血 及 出 血	糸 毬 体 腎 炎	充 血 及 出 血	細 網 細 胞 の 増 生	充 血 及 出 血	
石原株	-	-	+	+	±	±	-	+	±	±	±	+	±	±	±	±	±
金光株	-	±	-	±	±	+	+	±	±	±	±	+	+	+	±	±	±
小川株	-	+	+	±	±	+	±	±	±	-	+	-	+	±	±	-	-

註. i) 14日目に於ける所見。
ii) (±)~(-) 病変の程度を示す。

に於ても細胞浸潤は増大し間葉性細胞の増殖も認められる。

肺臓に於ては胞隔炎が著明となり、細胞浸潤は特異的に血管及び気管周辺に於て高度となる傾向がある。

腎、脾、淋巴腺の病理変化は特異的でないが、腎臓に於ては糸球体腎炎、充血及び出血、脾臓に於ては細網細胞の増生、充血及び出血が見られる場合があつた（第3表）。

この時期に於ては肝臓に侵入定着し十分に増殖したウイルス血症を惹起するに至つたと見られる時であり、肝臓に於ける病理所見は高度となり、従つて肺臓に於ける所見もまた著明に発現している。既に村上等の報告に述べられた病理所見はこの時期までの感染の様相を病理学的所見により確められたものである。著者はこの後の病理所見を詳細に観察する必要から、次の如く感染経過日数を別ち可及的詳細に病変の様相を見た。即ち感染後14日目までを第一期、30日までを第二期、60日までを第三期、90日までを第四期、150日までを第五期、200日までを第六期、300日までを第七期、400日までを第八期、500日までを第九期に分つた。その理由は各ウイルス株に於ける病変を相当広い範囲内に於て平等に評価した上で比較検討したいと考えたからである。

なお実験に使用したウイルス株は分離後孵化鶏卵及びマウスの累代培養により保存されたものであり、各ウイルス株の毒性若くは起病性に関しては大差はないと見做される性状であつて、マウスの病理学的所見に就ては既に確められ、比較的安定した病変を発揮するに至つたものである。

2) 各ウイルス株接種後慢性経過を辿つた場合の病理学的所見

i) 肝臓に於ける病理学的所見

既にウイルスがマウス体内に侵入し迅速に肝臓に定着増殖を営むと共に、肝臓内に増殖したウイルスは血流若くは淋巴流を介して体内に分布され臈て第二次ウイルス血症を惹起することは同僚大賀⁷⁾もかつて論述したが、若し慢性

経過を辿る場合を仮定して考えれば、肝臓内に定着増殖性を獲得したウイルスが、長期間に亘り滞留し、絶えずウイルス血症を惹起するウイルスの排出が行われると推測されるのである。そのためには病理学的変化も非常に雑多なものが発現すると考えられるので、夫々の時期に就て詳細に検討を行つた。

第一期（ウイルス接種後14日まで）

この時期は前述したウイルスの体内侵入より肝臓に定着し増殖し、二次的ウイルス血症を惹起するに至る期間に該当する。この時期に於ける病理所見は既に論述したが、結局肝実質細胞の変性及び壊死と細胞浸潤及びその他の炎衝反応の反応形式は極めて普遍的であるが、変性と炎衝が混在する。就中興味があるのは第3表に示した壊死巣若くは類壊死を囲んで淋巴様細胞と単球と混在し（稀に反応が高度な時は好中球が散見される）細胞浸潤が著明であることである。この所見は後の慢性型の時にも出現するが、既にウイルス接種後14日目の病理標本でも定型的に発現する。この時期の病変は他の研究者⁶⁾⁷⁾等によつて詳細に述べられたので著者の実験では特に必要な事項として記載した。

第二期（ウイルス接種後15日より30日まで）

第一期を経過したあとほぼウイルス接種後1ヶ月以内の時期であり14日目頃に見られる病変を一つの頂点とすれば慢性経過の限界に当る訳である。病理所見は詳細に病変毎に経日的に表示した（第4表～第19表）。夫々の病変は各ウイルス株により多少異なるが、肝実質細胞の障害は第一期の急性期と異り一般に微弱で、壊死若くは類壊死の形式は極めて限局した形である。而し軽度の空胞変性若くは好酸性萎縮、小壊死巣が散見せられ、肝細胞の大小不同、染色性の不良等が認められる。実質内に於ける細胞浸潤は多くは散在性であるが稀に結節性である。間質に於ても円形細胞浸潤の著しい場合がある。急性期と比較すれば肝臓に於ける病理所見ではあたかもウイルスの休止期に当る印象が強い。而しこの時期でも肝実質細胞の障害及び炎衝性変化が存在するこ

第4表 各病毒株接種による病理学的所見 炎衝性変化 (肝実質内細胞浸潤)

病毒株 \ 経日	3	7	10	20	30	60	90	120	150	180	210	240	270	300	330	360	390	500	
石原株	+	+	+	+	±	+	±	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	+	±
金光株	±	-	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	±	±
小川株	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

註. i) (++)~(-) 病変の程度を示す.

第5表 各病毒接種による病理学的所見 炎衝性変化 (グリソン氏鞘周辺に於ける細胞浸潤)

病毒株 \ 経日	3	7	10	20	30	60	90	120	150	180	210	240	270	300	330	360	390	500	
石原株	-	+	-	-	-	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	+	+
金光株	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+
小川株	+	+	±	+	+	+	+	+	+	±	+	+	+	+	+	+	+	+	+

註. i) (++)~(-) 病変の程度を示す.

第6表 各病毒接種による病理学的所見 グリソン氏鞘間葉性細胞増殖

病毒株 \ 経日	3	7	10	20	30	60	90	120	150	180	210	240	270	300	330	360	370	500	
石原株	-	-	±	-	-	+	±	+	+	+	+	+	+	+	±	±	-	±	
金光株	-	-	-	±	+	-	+	±	+	+	+	-	-	+	±	-	+	-	
小川株	-	-	-	-	±	+	+	+	+	±	-	+	+	+	+	+	±	±	+

註. i) (++)~(-) 病変の程度を示す.

第7表 各病毒株接種による病理学的所見 肝臓実質内に於ける散在性の細胞浸潤

病毒株 \ 経日	3	7	10	20	30	60	90	120	150	180	210	240	270	300	330	360	390	500
石原株	-	-	+	-	-	+	+	+	+	±	+	+	+	+	+	+	+	±
金光株	-	-	-	-	+	+	+	+	+	-	-	+	+	+	-	+	±	±
小川株	+	+	+	+	+	±	-	+	+	+	+	+	+	+	+	±	±	±

註. i) (++)~(-) 病変の程度を示す.

第8表 各病毒株接種による病理学的所見 結節性細胞浸潤の出現程度

病毒株 \ 経日	3	7	10	20	30	60	90	120	150	180	210	240	270	300	330	360	390	500
石原株	±	+	-	+	±	+	+	+	+	+	-	+	±	+	+	+	-	+
金光株	±	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+	±
小川株	±	±	±	-	±	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

註. i) (++)~(-) 病変の程度を示す.

第9表 各病毒株接種による病理学的所見 限局性壊死

経日	3	7	10	20	30	60	90	120	150	180	210	240	270	300	330	360	390	500
石原株	-	±	-	-	-	+	+	-	+	+	-	-	-	+	+	+	-	±
金光株	-	-	-	-	±	+	+	+	+	-	+	±	±	-	±	-	±	-
小川株	+	-	-	-	+	+	-	-	-	+	-	-	+	+	±	+	+	±

註. i) (++)~(-) 病変の程度を示す.

第10表 各病毒株接種による病理学的所見 類壊死

経日	3	7	10	20	30	60	90	120	150	180	210	240	270	300	330	360	390	500
石原株	-	-	-	-	-	+	±	+	±	+	+	±	+	+	+	-	+	-
金光株	-	-	-	+	+	+	+	+	+	-	+	+	±	+	-	+	±	-
小川株	+	-	-	±	+	+	-	+	+	+	+	+	-	+	+	+	±	-

註. i) (++)~(-) 病変の程度を示す.

第11表 各病毒株接種による病理学的所見 星芒細胞の肥大及び増殖

経日	3	7	10	20	30	60	90	120	150	180	210	240	270	300	330	360	390	500
石原株	+	±	+	+	-	-	±	+	+	±	+	±	+	+	±	±	+	±
金光株	±	±	±	-	+	±	+	+	±	-	+	+	+	+	+	+	+	+
小川株	-	-	±	+	±	+	±	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

註. i) (++)~(-) 病変の程度を示す.

第12表 各病毒株接種による病理学的所見 肝細胞索の解離及び不整

経日	3	7	10	20	30	60	90	120	150	180	210	240	270	300	330	360	390	500
石原株	-	±	+	+	+	+	-	+	+	±	+	+	+	+	+	±	-	-
金光株	-	-	+	±	+	+	+	+	-	-	+	±	±	-	±	-	±	-
小川株	+	±	+	±	+	+	-	+	+	+	+	±	±	+	+	+	±	-

註. i) (++)~(-) 病変の程度を示す.

第13表 各病毒株接種による病理学的所見 肝細胞の大小不同

経日	3	7	10	20	30	60	90	120	150	180	210	240	270	300	330	360	390	500
石原株	-	-	-	-	-	±	-	+	-	±	+	±	+	±	±	±	±	-
金光株	-	-	-	+	±	+	±	+	+	±	+	±	±	±	+	±	-	±
小川株	+	-	-	±	+	±	-	+	-	±	±	±	+	+	+	±	±	-

註. i) (++)~(-) 病変の程度を示す.

第14表 各病毒株接種による病理学的所見 二核性細胞の出現

病毒株 \ 経日	3	7	10	20	30	60	90	120	150	180	210	240	270	300	330	360	390	500
石原株	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	±	+	±	-	-	-	-	-
金光株	-	-	-	±	±	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	±	-
小川株	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	±	-	-	±	-	-

註. i) (+)~(-) 病変の程度を示す.

第15表 各病毒株接種による病理学的所見 空胞変性

病毒株 \ 経日	3	7	10	20	30	60	90	120	150	180	210	240	270	300	330	360	390	500
石原株	-	-	-	-	-	-	-	-	-	±	-	-	±	-	-	-	-	-
金光株	-	-	-	±	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
小川株	-	-	-	-	-	±	-	±	-	±	-	-	-	-	-	-	-	+

註. i) (±)~(-) 病変の程度を示す.

第16表 各病毒株接種による病理学的所見 肝細胞グリコーゲンの含有

病毒株 \ 経日	3	7	10	20	30	60	90	120	150	180	210	240	270	300	330	360	390	500
石原株	+	+	-	-	±	±	-	±	-	±	-	+	±	+	-	-	+	-
金光株	-	-	-	±	+	-	±	+	-	-	-	-	-	-	±	-	-	-
小川株	-	-	-	±	-	±	+	±	±	±	+	-	-	-	-	±	±	±

註. i) (±)~(-) 病変の程度を示す.

第17表 各病毒株接種による病理学的所見 肝細胞核の変化: 水腫

病毒株 \ 経日	3	7	10	20	30	60	90	120	150	180	210	240	270	300	330	360	390	500
石原株	+	+	-	-	-	±	-	-	±	+	±	-	+	±	±	±	-	-
金光株	-	-	-	+	+	+	+	+	-	-	-	±	±	-	±	-	±	-
小川株	-	-	-	±	±	±	+	-	+	+	+	±	+	-	±	+	-	-

註. i) (±)~(-) 病変の程度を示す.

第18表 各病毒株接種による病理学的所見 肝細胞核の変化: 濃縮

病毒株 \ 経日	3	7	10	20	30	60	90	120	150	180	210	240	270	300	330	360	390	500
石原株	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
金光株	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
小川株	-	-	-	-	±	-	-	±	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

註. i) (±)~(-) 病変の程度を示す.

第19表 各病毒株接種による病理学的所見 充血の程度

病毒株	経日	3	7	10	20	30	60	90	120	150	180	210	240	270	300	330	360	390	560	
石原株		-	±	-	+	-	卅	-	±	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
金光株		-	-	-	-	-	-	+	-	卅	卅	-	-	-	-	-	+	-	-	-
小川株		-	-	-	±	-	-	卅	卅	-	-	-	±	-	-	-	-	-	-	+

註. i) (卅)~(-) 病変の程度を示す。

とは病毒の潜在を意味するものと推測される。

殊にこの時期の細胞浸潤は小川株に於て著明であつて、慢性化に伴う病変の内注目すべき所見となる様に示唆された。

なおこの細胞浸潤を詳細に見るに淋巴球中に単球が一部混在する形式のものもあり、又単球のみで形成されているものもあつて、出現部位は人の肝炎で Eppinger の述べた門脈域に特に著明と強調する程でなく、時に門脈域に、稀に中心静脈周辺と、部位は限定した訳のものではない。

第三期 (病毒接種後31日より60日まで)

第三期は病毒接種後31日から60日までの間に於ける時期である。従来まで病毒をマウスの腹腔内接種の際斃死例は見られなかつたが、この時期に於て少数の死亡が認められた。既に報告された Wildführ (1953)⁵⁾ は慢性経過をとつた場合に於ける死亡例は認めており、而も病変は強い事実を附言している。著者の実験例でも稀に死亡することがあり、死亡例では特に病変が高度であることを認めた。

病理所見の上で評価するならばこの時期は病毒の活動時期ともいい得る。即ち第二期で顕著でなかつた病理学的所見は、第四期に於ては更に著しいものが見られる。肝実質細胞の退行性変性と細胞浸潤が相交錯し極めて多彩な病理学的所見を發揮する。肝実質細胞の障碍として変性及び壊死があるが、広汎な壊死は稀に存在し、個々の肝細胞の好酸性凝固壊死が存在することが少くない。之に伴う星芒細胞の腫大及び増殖、肝索の不整及び解離、又肝小葉内に於ける炎衝性細胞の限局的集簇等がある。他に細胞浸潤は門脈域とか、散在性の形式で見られるもので淋巴球及び単球が

殆んどであつて極く稀に好中球の混在を認められた。壊死巣及び壊死巣周辺に於ける細胞の増加もまたよく見られた。間葉性細胞の増殖はこの時期より軽度に見られる様になつた。斃死マウスの場合には一般に肝実質細胞の変性が広汎に見られ病変は高度であつて致命的な肝炎症状のもとに死亡したものと判定せられた。

これ等の病変から見た場合病毒株により夫々差異があつても一般に第二期に於ける病理所見よりも強い傾向があつて、病毒の活潑な活動期とも称すべき時期であると共に慢性に移行した時期でも比較的病変の強い期間である。而も興味深い事実は病毒接種後14日目に於ける病理所見を程度の差はあれ保有して、徐々に慢性的傾向を發揮するに至つた時期と推測される。

第四期 (病毒接種後61日より90日まで)

第三期に続く90日までの病理所見は一般に第二期と同様に少い傾向がある。この時期の特徴としては肝実質細胞の変性が処々に散見され従来見られた病変の跡を留めてはいるが、特に実質及び間質に於ける細胞浸潤がますます前記の変性と比較して増加の傾向がある。実質内に於ける細胞浸潤は門脈域若くは散在性に認められ淋巴球又は単球の集合体と見做し得るものであり、間質に於ては小葉周辺部を含めてのグリソン氏鞘細胞浸潤及び間葉性細胞の増殖が強く見られ始めるのは特記すべき事項と思われた。

先に限局性壊死巣が残存することは述べたが、特に石原株で著明なのは壊死巣周辺に於て淋巴球若くは単球の混在のある細胞浸潤が高度であることである。

之等の病変は各病毒株により多少とも異同

はあるが、等しく見られる病理所見として注目すべきものがある。

第五期（病毒接種後 91日より 150日まで）

Wildführ は病毒接種後 120 日を経過した場合でも斃死例が認められるとともに定型的な病理学的所見が見られたと報告している。

著者の実験では斃死例も認めた事もあつたが、大体斃死は殆んどの場合見られなかつた。この時期の病理変化は前時期の延長とも見られて著明な病理変化は見られない。即ち肝実質細胞変性に見られる壊死巣は概ね限局性となり小壊死若くは類壊死の形成で存在し、特に金光株ではよく観察されたが、小川株では稀である。細胞浸潤も前期に引き続き実質及び間質共に共通してよく認められ、浸潤の度は前期より一般に強く、石原株では殆んど結節性の形で存在する。而しながら再生機転とも称すべき線維化の傾向はまだ認めるに至らなかつた。然し乍らこの時期に於て比較的強く空胞変性が認められた。

第六期（病毒接種後 151日から 200日まで）

第四期よりこの時期までに病理所見の変化は特記すべきものはない。第四期の病変が保持される程度であるが、その感染標識として細胞浸潤が最も注目すべき所見として認められる。しかし肝細胞の好酸性萎縮、大小不同、染色性の喪失等の早期の病変は未だ残存しており、小壊死巣もまた散見される。又之に伴う星芒細胞の肥大及び増殖、肝索の解離、肝細胞核の濃縮等も部分的に認めるが、一般に各病毒株に共通して見られる所見ではない。又稀に門脈域に強度の円形細胞浸潤を見る事がある。

而しながら斃死例では実質細胞の変性及び壊死が著しく細胞浸潤も強い。之の例から見れば慢性に移行した場合でもマウスの死亡例では寧ろ急性期に於ける病変と殆んど一致した病理所見が見られる点から、病毒の量的関係が大きく病状に影響しているとの感が強い。

第七期（病毒接種後 201日より 300日まで）

病毒接種後 300 日を経過すると、肝細胞の変性殊に限局した小壊死巣若くは類壊死は、

依然残存しているが、処々に認められる程度であり稀に各病毒株で之等が広範囲に認められる場合がある。小壊死形成は各病毒株で経日日数は異なるが、よく証明された例がありその前後の経日では明らかでない。之等の別は病毒の侵襲力とか、マウスの個体差とかが推定されるのであるが一般的な形式であろう。

次に細胞浸潤は比較的各病毒株とも共通してよく見られるものであつて、肝実質及び間質に散在性若くは結節性に存在する。この所見は慢性化の重要な所見として挙げられる。又この時期に於て始めてグリソン氏鞘に造結締細胞の出現を認める事も重要な所見である。第六期と同様にこの時期に於ても門脈域に強い細胞浸潤を認める例がある。

第八期（病毒株接種後 301日から 400日まで）

この時期は漸く病理学的所見も安定した形式で経過すると推定出来るが、肝実質細胞の変性に就ては小壊死巣も未だ限局性に残存し類壊死もまた見られ、星芒細胞の肥大及び増殖、肝索の不整及び解離も処々に見られるが、殊に肝実質及び間質に於ける細胞浸潤が高度である。実質内に於ては門脈域若くは小葉内部に互り時に散在性に稀に結節性に認められ細胞は淋巴球及び単球が夫々 3:1 の割合で混在する。間質に於ても円形細胞若くはグリソン氏鞘内間葉性細胞の浸潤及び増殖は必発の所見である。

この細胞浸潤は而しながら各病毒株によつてその程度は異り小川株では最も強い傾向を示すが、他の病毒では少い時が多く、稀に散発性に認められるに過ぎない部位もあり様ではない（第 4 表～第 19 表）。又この時期に於ても門脈域に顕著な細胞浸潤を認め、肝実質内の任意の場所、グリソン氏鞘若くは壊死巣内に造結締細胞を散見した例があつた。

第九期（病毒接種後 401日より 500日まで）

この時期に於ては病毒の動きが少く細胞の反応形式も安定した像を呈している。

肝実質細胞の変性及び壊死も処々に点々と散見される程度であり、而も病毒株によつて

は全く健康臓器と区別し得ないの正常のものも認められる。ただ実質及び間質に於ける細胞浸潤は各病毒株中小川株では肝実質内に結節性に認められ、グリソン氏鞘内に於ても高度である。他の病毒株では時に散在性に証明される程度である。慢性経過をとつた場合の本病毒の特徴として考えられるのは斯る細胞浸潤を挙げられるが、爾後の経日によりその消長を更に検討する必要があると思われる。この時期に於ては門脈域の細胞浸潤は高度である。

要するに病理学的所見を通じて窺い得られることは、その病毒の動きは第一期に於て病毒の肝臓に侵入し定着性を獲得して増殖を営むに至つた時期より第二次ウイルス血症を惹起して体内に散布されるが、病毒の量的関係に応じて細胞の反応形式は普遍的な形式は存在するとしても、多少の病変の軽重がある点から、多分に病毒量の支配を受けるものと推測された。

又病理学的所見も炎衝と変性との複雑な混合形式である。即ち急性期には変性と炎衝と相混在した形で進行し、慢性期になるに従い炎衝が高まり、変性が之に伴う。換言すれば肝実質細胞の変性及び壊死と細胞浸潤が種々の比率のもとに存在する訳である。而もこの比が慢性期では特に病毒の量的関係によりその動揺が著しいことは指摘し得られる。それ

と共に慢性経過の進むにつれて変性は一部に於ては軽度ながら存在する時と正常と同様に全く存在しない場合とがあり、炎衝形式は長期間存在して感染標識となり易いことは推測されるのである。

後にこの様な全く病変の細胞浸潤のみで終つた例をもとに累代培養を行つた結果では累代が可能であつた事実から、感染は行われたものと考えられた。

之等の慢性化の経過を最後に主要病変のみの総括を行つた(第20表)。

先ず主要病変として終始一貫して見られた細胞浸潤は程度の差は各病毒株及び経日により多少とも異なる結果であるが、殆んどの場合認められたことは興味深い。而も之等の病変の出現部位は一部に限局した傾向は少く、或は実質内門脈域、小葉域を問わず時に散在性時に結節性に出現する。間質殊にグリソン氏鞘内の細胞浸潤は慢性が長期化するに従い強くなる傾向が見られた。又門脈域細胞浸潤も第六期以後に見られた。

次に変性は肝実質細胞に見られたが慢性が長期に亙るに伴い、次第に軽度になる傾向があつて部位的にはなお消失しないで残存する様である。星芒細胞の肥大及び増殖は病毒の活潑な活動期と休止期とにより多少の差はあつても処々に認められた。その著明な部分は肝細胞実質変性の著しい部分に多い傾向が認

第20表 各病毒株接種による肝臓の主要病理学的所見

病理学的所見	病毒株	経過日数								
		第1期 (1~14)	第2期 (15~30)	第3期 (31~60)	第4期 (61~90)	第5期 (91~150)	第6期 (151~200)	第7期 (201~300)	第8期 (301~400)	第9期 (400~500)
細胞浸潤 (実質及間質)	石原株	+	+	++	+	+++	++	++	+++	++
	小川株	++	++	+++	++	++	++	++	++	+
	金光株	++	+	+++	+++	++	++	++	++	+
肝実質細胞 の変性及壊死	石原株	++	±	++	+	+	++	+	+	+
	小川株	+	++	++	+	++	+	++	+	±
	金光株	+	+	++	+	++	+	+	±	±
星芒細胞 の肥大及増殖	石原株	+	-	++	+	+	±	+	+	±
	小川株	+	++	+	+	+	±	+	±	±
	金光株	+	±	++	+	+	+	++	+	+

註. i) (++)~(-) 病変の程度を示す。

められた。慢性化の進行に伴いその程度は軽くなるが部分的に存在する点から、病毒による絶え間のない刺激が行われているためであるとも推測された。第七期になり始めて再生機転が認められた。

ii) 肺臓に於ける病理学的所見

病毒接種マウスに於ける肝臓の病変とは相伴うことは少く一般に肺臓に於ける病変は遅れて出現する傾向がある。即ち各病毒株共に一様に病毒接種後10日目前後で一応の所見が見られた。それまでの経日で病変はやや軽度であつたが存在し、10日目位より胞隔炎、気管支及び血管周囲の円形細胞の浸潤若くは間葉性細胞の増加、胞隔の肥厚、充血及び出血等の所見が観察された。これ等の所見の内胞隔炎だけに留つた場合も見られたが、その夫々の所見の軽重も経日的観察によるに相当の動揺が見られた。先ず病毒接種後10日には一応の所見が揃い60日目位より病変は強くなり300日目まで保持されていてその間には病変

の軽度の時期が見られ、300日を経過すると病変の程度は軽くなる傾向がある。即ち肝臓の場合と同様に時期により病変の程度は動揺を示しつつも長期に於ける病変の持続が観察された。先に述べた如き本病毒の肝臓親和性である性状は人体に於て明瞭に発揮されるが、マウスの如き小動物に於いてはウイルス固有の性状を発揮すると共に他の一般ウイルスの性状と同様に、肺臓に於けるウイルスの病変も当然考えられることであり、肝臓に次で肺臓の病変より、肺臓も侵襲を蒙るに至つたものと判定されるのである。

而も肝臓に於ける病変の変動を示している時期とかならずしも肺臓に於ける病変は平行するものとは考えられないが、時期的に見てウイルスの増殖状態に動揺がある時期があると考えられ、更に二次的ウイルス血症を惹起することも、慢性化に於ける感染標識となり得るものと推測されるのである(第21表~第25表)。

第21表 各病毒株接種による病理学的所見 肺：胞隔炎

病毒株 \ 経日	3	7	10	20	30	60	90	120	150	180	210	240	270	300	330	360	390	500
石原株	+	+	+	+	±	±	±	+	+	±	±	+	-	+	-	+	+	+
金光株	-	+	±	+	-	+	-	+	±	±	±	±	+	+	+	±	+	±
小川株	-	±	+	±	±	+	+	-	+	+	+	+	+	-	+	±	+	+

註. i) (±)~(-) 病変の程度を示す。

第22表 各病毒株接種による病理学的所見 肺：気管支周囲の細胞浸潤

病毒株 \ 経日	3	7	10	20	30	60	90	120	150	180	210	240	270	300	330	360	390	500
石原株	±	+	+	-	+	±	+	+	+	±	±	+	+	+	+	±	-	-
金光株	-	-	±	±	+	+	+	+	±	±	+	±	+	+	+	-	±	+
小川株	-	-	±	±	±	±	-	+	±	±	+	+	+	±	±	+	+	±

註. i) (±)~(-) 病変の程度を示す。

第23表 各病毒株接種による病理学的所見 肺：血管周囲の細胞浸潤

病毒株 \ 経日	3	7	10	20	30	60	90	120	150	180	210	240	270	300	330	360	390	500
石原株	-	±	±	±	±	±	-	±	-	±	±	±	±	+	-	+	-	±
金光株	-	-	-	±	±	+	+	+	±	±	±	±	-	+	-	±	+	-
小川株	-	-	-	-	-	-	-	-	±	-	-	-	-	±	±	±	-	±

註. i) (±)~(-) 病変の程度を示す。

第 24 表 各病毒株接種による病理学的所見 肺：胞隔の肥厚

病毒株	経日																	
	3	7	10	20	30	60	90	120	150	180	210	240	270	300	330	360	390	500
石原株	+	+	±	卅	±	卅	±	+	卅	卅	±	+	-	-	-	卅	+	-
金光株	-	+	-	卅	+	+	+	卅	卅	+	卅	±	卅	卅	+	+	±	-
小川株	-	+	±	-	±	+	卅	+	卅	+	+	卅	卅	卅	+	+	±	+

註. i) (卅)~(-) 病変の程度を示す.

第 25 表 各病毒株接種による病理学的所見 肺：充血及び出血

病毒株	経日																	
	3	7	10	20	30	60	90	120	150	180	210	240	270	300	330	360	390	500
石原株	+	±	±	卅	+	-	+	+	卅	+	±	±	-	卅	-	+	+	±
金光株	-	±	卅	+	+	+	+	-	卅	卅	-	-	卅	+	±	卅	±	+
小川株	-	±	±	+	±	-	卅	-	-	+	+	卅	±	+	+	卅	+	+

註. i) (卅)~(-) 病変の程度を示す.

iii) 慢性経過に於ける病毒の復原試験

各病毒株をマウスに接種した後の累代はほぼ14日後に於て行つていたが、慢性経過を経た場合に病理学的所見が長期に亙つて持続するが、それと共に病変の消長はあるものと推定せられた。長期に亙つた時に果して病毒の累代即ち新しいマウスに復原試験が可能かの問題は重大と考え、慢性化実験中のマウスの各時期のものを選び復原を行つた。

之等の復原試験は病毒保存の場合と同様に罹患マウスの肝臓を数ヶ宛 pool し、夫々腹腔内に接種した。病毒接種後14日に屠殺病理標本を作ると共に、次代接種を行つたが、各時期のもの累代数は三代に及んだ。而してその判定は専ら病理学的所見によつた(第26、

27表)。その結果では各時期のものにより第一代に於ては多少の差は存在するが、一樣に肝臓を中心に病変が観察された。第一代に於ける肝臓の病変は主要なものとして実質及び間質に於ける細胞浸潤が散在性に認められたものが多く肝実質細胞の病変殊に変性壊死は著明ではない。而しながら第二代、第三代と累代を続行する場合は定型的な病変を証明し得るに至る。

一般に供試病毒株の累代に於て累代毎に病理標本で確めた病変の程度に就ては平等に出現する場合が少い傾向がある。慢性化の経過を辿つたマウスに於ては当然経日的に病毒の量的な消長は反復しているものと推測されるのであつて、復原試験も更に累代を重ねる必

第 26 表 慢性経過に於ける病毒の復原試験

病理学的所見	経日																	
	第 3 期 (31~60)			第 5 期 (91~150)			第 7 期 (201~300)			第 9 期 (401~500)								
	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3						
肝臓所見																		
実質細胞の変性	±	±	+	±	+	+	-	±	+	-	±	+	-	±	+			
壊死	±	-	+	±	+	+	-	-	+	-	-	+	-	±	+			
星芒細胞の肥大及増殖	±	±	+	±	±	±	-	±	±	-	±	±	-	±	±			
肝索の解離及不整	±	+	+	-	±	±	-	±	±	-	±	±	-	±	±			
実質内に於ける細胞浸潤	+	+	卅	+	+	卅	+	+	卅	+	+	卅	卅	卅	卅			
間質内に於ける細胞浸潤	+	+	+	+	+	卅	+	+	卅	+	+	卅	+	+	卅			
充血及出血	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+			

註. i) 金光性病毒を使用す.
ii) (卅)~(-) 病変の程度を示す.

第 27 表 慢性化に於ける病毒の復原試験

病理学的所見	経日 累代別	第 3 期 (31~60)			第 5 期 (91~150)			第 7 期 (201~300)			第 9 期 (401~500)		
		1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3
		肝臓所見											
実質細胞の変性		上	+	卅	上	+	+	上	卅	卅	上	+	+
壊死		上	+	卅	上	+	+	上	卅	卅	上	卅	卅
星芒細胞の肥大及増殖		+	+	卅	+	+	+	-	+	+	-	+	+
肝索の解離及不整		上	+	+	+	+	上	+	+	上	-	上	上
実質内の細胞浸潤		+	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅
間質内の細胞浸潤		+	卅	卅	卅	卅	卅	+	+	+	卅	卅	卅
充血及出血		+	+	+	卅	+	+	+	+	+	上	+	+

註. i) 石原株病毒を使用す.
ii) (卅)~(-) 病変の程度を示す.

要も生じる様に考えられるが、病理学的所見より判定すれば病毒の存在は否定し得ないものと思惟される

総括及び考按

各病毒株をマウスに接種し慢性の経過を辿つた場合長期間に亘つて肝臓を中心に病理学的変化を観察すると同時に、各経過時期のマウスより新しいマウスに病毒の復原試験を行つた。その結果各時期のマウスより病理学的所見を夫々に証明し、更に復原試験によつて累代培養も可能な事実を確認するに至つた。既に Wildführ (1953) は広汎な肝炎病毒分離実験を行い、各々の患者材料を各種動物に接種し肝炎病毒と推定される病毒の分離に成功し、それらの分離病毒が示す慢性経過に就て明らかにした。而も是等の実験に見られた病毒の示す病理学的所見は、病毒接種後に於けるものと、慢性経過の過程を辿つたものでも、病変の程度は大差ないことを証明している。著者の実験では便宜上慢性の各時期を適宜に分つて観察したが、夫々に各時期によつて多少の病変の程度に差異があり、又各病毒株に於ても多少の差は見られた。

Wildführ の実験例の如くマウスの斃死数は多くはないが、斃死例では病理所見は一般に強い傾向があつた。

その病理学的所見では特に肝臓に於ては変性と炎衝との比率が慢性経過の進行に伴い多

彩に移動する感が深い。即ち初期に於ては実質細胞の変性及び壊死と淋巴球、単球等の細胞浸潤が慢性の程度が長期になるに従い、後者の方が高度となり、感染標識は寧ろ細胞浸潤と考えられる傾向を示すに至るのである。而しながら之等の病変は全く消失することは少く、その比率は依然保持されていることも本病毒の示す病理学的所見の特徴と推測された。

慢性経過を辿つた際の病毒の復原試験では、累代実験を反復する時は確実に定型的病変を証明し得たことから判断して、病毒の侵襲を蒙つたマウス体内に於ける病毒は長期間肝臓内に定着増殖したまま滞留し、経日と共に体内臓器内に於ける病毒の消長はあるとしても、慢性の経過を辿り易い性状を保有するもので体内よりの病毒の消失は長期間考えられないものと推測される。是等の病毒の性状は特異的なものとして更に年間に亘る観察を要するものと認めた。

結 論

流行性肝炎患者材料より分離された病毒を用い、マウスを罹患せしめ長期間に亘る慢性経過の様相を病理学的所見により観察すると共に、慢性の各時期より病毒の復原を行つた結果次の結論を得た。

1) 分離された各病毒株をマウスに接種するに殆んど感染死亡することはなかつたが、

肝臓を中心に定型的な病理学的所見が認められた。その後慢性経過を辿るに従いマウスの死亡が一部に於て認められるに至り、而も斃死例では病変の程度は著明であつた。

2) 慢性化の傾向は供試ウイルス株に於てよく認められ、その病理学的所見は一般に肝実質細胞の変性及び壊死と細胞浸潤が主要病変であつて、慢性経過に於ては之等の病変が多彩な形で発現し、而も病変の程度に多少の動揺が見られて進行するが、長期化するに伴い細胞浸潤が著しく感染標識となる傾向がある。而し変性及び壊死の所見は全く消失する訳でなく、軽度ながらも残存することは興味深いものがある。

3) 肺臓に於ても胞隔炎若くは気管支及び

血管周辺に於ける円形細胞或は間葉性細胞の増殖等が見られる事実より、ウイルスの侵襲による病変と判断される所見を得た。

4) 慢性化に伴うウイルスの消長は当然考えられたのでウイルスの復原試験を行い累代の可能性及び病理所見を確かめた。その結果ウイルスの復原が可能なる事実が証明された。之の事実はウイルスが体内に侵入した場合には体内臓器に長期間に亙り滞留すると同時に、体内に於けるウイルスの消長は絶えず繰返されていることが示唆された。

稿を終るに当り、常に御懇篤なる御指導と御鞭撻を戴き且御校閲の勞を賜つた恩師村上 栄教授に深甚なる謝意を表す。

主 要 文 献

- 1) 村上等：第2回日本ウイルス学会総会シンポジウム, 1955.
- 2) 村上等：第3回日本ウイルス学会総会講演要旨, 1956.
- 3) Henle, G., Drake, M. E., Henle, W. and Stokes, J. Jr.: Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med. 73, 603, 1950.
- 4) Drake, M. E., Ward, C., Stockes, J. Jr. Henle, W.: J. Exp. Med. 95, 231, 1950.
- 5) Wildführ, G.: Zeitschr. f. ges. inn. Med. 13, 573, 1953.
- 6) 村上等：岡山医学会総会講演要旨, 1956.
- 7) 大賀 岡山医学会雑誌, 第69巻, 4号, 1957.
- 8) 鬼塚 岡山医学会雑誌, 第69巻, 1号, 1957.
- 9) MacCallum: Virus and Rickettsial Diseases, 1955.
- 10) Van Rooyen: Virus Diseases of Man, 1164, 1948.
- 11) Rivers, T. M.: Viral and Rickettsial of Man, 1952.
- 12) 王子：慢性肝炎, 医学書院, 1956.
- 13) 齊藤：流行性肝炎, 中央医書出版, 1956.
- 14) 中村：流行性肝炎, 医学書院, 1953.
- 15) 真鍋：岡医誌掲載予定.

Studies on the Pathogenic Agent of Infectious Hepatitis
in Okayama Prefecture

Chronic infection in the mouse

By

Yoshito Kurauchi

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

The chronic infection was established in the mouse by the inoculation of the virus isolated from the patients of infectious hepatitis in Okayama prefecture, and the infectious course was investigated pathohistologically for about 500 days. The results are summerized as follows;

1) Though most of the mice inoculated with the virus did not succumb but took a chronic course, the typical pathological findings were observed with the liver as the focus. With the laps of time, however, some of the mice died, in which the pathological changes were particularly marked.

2) The general pathological findings were the degeneration and necrosis of the parenchymal cells and the cell infiltration in the liver. These findings varied with the laps of time and the cell infiltration became marked enough to be a sign of infection, though the degeneration and necrosis were still somewhat obserbed.

3) In the lung, there were observed the interalveolitis or the proliferation of round cell or mesenchymal cell around bronchi and blood versels, which was considered to be caused by the infection of the virus.

4) The reversion of the virus from the mouse to chick-embryo was established. This fact suggests that the virus stays in the organs of the infected mouse for a long time and its multiplication and diminution are being repeated.