皮内感作を行い、心筋「ホ」加生菌を静脈内に少量再注射する実験を行った。その結果は次の通りである。

(1) 臨床的に血液の白血球増多及び左方核移動、C. P. R. の陽轉化の他に、再注射により本実験群の心電圖に T の下降を認めたが、對照群には心電圖の變化に見るべきものがなかつた。

(2) 組織學的に再注射を行った本実験群に著明な纖維性心外膜炎、形質細胞を主とする間質性心筋炎及び心

筋萎縮を認め、血管周囲の著しい結締組織増殖を認める。

(3) 對照群には心筋間質の變化はなく、心筋の空胞變性を認める。

(4) この第4次實驗に於ても Aschoff 結節は認められなかつた。

本論文要旨は昭和25年4月日本循環器學會第14回總會に於て發表した。

From the Third Medical Clinic of Kyoto University (Director : Professor M. Maekawa, M. D.)

Studies on the Experimental Carditis with Streptococci Viridans II

By

HIROMI HOTTA

(Received for Publication, Mar. 2, 1951)

綠色連鎖狀球菌に依る實驗的心炎の研究 (第2報)

醫學士 堀 田 博 美

京都大學醫學部內科學第三講座 (擔當 前川孫二郎教授)

I have performed following experiments in the second section of the study. Rabbits were sensitized by intravenous and subcutaneous inoculations of streptococci viridans in combination with phosphatide obtained from human endocardium or myocardium. Nine days later, the same material was injected intravenously. Body temperature, body weight and urines did not show a remarkable change, but electrocardiogram showed the picture of myocardial damages. The blood picture was that of leucocytosis. CPR-reaction (Araki) became positive. Streptococci were detected from blood, by culture, in 4 animals after reinjection.

The histological findings in the second experiment were those of more striking allergic interstitial myocarditis and endocarditis verrucosa as compared to the findings in the controls. Especially there were conspicuous perivascular granulomata, or marked basophilic cells infiltration. These cells consisted of plasma cells, fibroblasts, histiocytes and monocytes etc.

I sensitized the experimental rabbits with streptococci viridans together with phosphatide obtained

from heart-muscle or endocardium. After 9 days the same materials were injected. Clinically changes were little in body weight, body temperature, urines, blood pressure and blood picture, but electrocardiogram showed the picture of myocardial damage after the reinjection, and CPR-reaction was positive. Histologically, there were the pictures of interstitial myocarditis, endocarditis verrucosa and perivascular granulomata, these pictures being more marked in the animals reinjected with streptococci in combination with phosphatide than in those reinjected with streptococci only.

It may be concluded that when animals are highly sensitized to streptococci, reinjection of the same streptococci viridans in combination with phosphatide of heart-muscle or endocardium give rise to allergic interstitial myocarditis, perivascular granulomata and endocarditis verrucosa.

It has been shown that phosphatide of myocardium and endocardium acts so as to draw streptococci to the heart.

第3章 第二次實驗

第一次實驗の本實驗家兎群に於て、病竈感染の考慮の下に、心筋ホスファティード加綠色連鎖狀球菌の罌丸内注射、再注射に依り著明なアレルギー性心炎を惹起し得たが、今回は稍方法を變え、心内膜ホスファティード加綠色連鎖菌の感作、再注射に依り第二次實驗を行い、之を臨

床的並に病理組織學的に詳細に追究した。

第1節 實驗方法

實驗動物は第一次實驗の夫れと同様、體重 2 kg 前後の雄性家兎 6 匹を用い、内 4 匹 (No. 484, 485, 486, 487) を本實驗に、2 匹 (No. 488, 489) を對照實驗に使用し、全經過中糠、青草等を以て飼育し絶えず栄養狀態に注意

した。

緑色連鎖球菌は第一次実験とは異なり、京都大學醫學部内科学第三講座入院患者(病名：亜急性細菌性心内膜炎)の血液培養に依り得た野上株の山羊血液葡萄糖加寒天斜面培地18~20時間培養のものを使用した。感作は各家兎共に緑色連鎖球菌浮游液を數個所の皮下及び靜脈に合計45回施行す。最初10回は隔日に、次の35回は毎日注射した。皮下注射4回施行後靜脈1回の割合に行い、最初10回までは皮下の時 $\frac{1}{30}$ 斜面、靜脈内は $\frac{1}{40}$ 斜面、次の10回は皮下 $\frac{1}{20}$ 斜面、靜脈内 $\frac{1}{30}$ 斜面、次の10回は皮下 $\frac{1}{10}$ 斜面、靜脈内 $\frac{1}{20}$ 斜面、次の15回は皮下 $\frac{1}{5}$ 斜面、靜脈内 $\frac{1}{10}$ 斜面量の順に増量的に實施した。菌液は上記菌量の滅菌生理的食鹽水1cc.の浮游液と爲し使用する。

再注射は感作終了時より9日目に、No. 484, 485, 486は人心内膜ホスファティード(10mg)加緑連菌(1斜面量) No. 487は人心筋ホスファティード(10mg)加緑連菌(1斜面量)、No. 488, 489は緑連菌(1斜面量)のみを夫々滅菌生理的食鹽水4cc.浮游液と爲し、5日間朝夕計10回靜脈内に注射した。尙其の際ホスファティード加緑連菌の場合は、人心内膜或は人心筋ホスファティード10mg生理的食鹽水浮游液1cc.と緑連菌(1斜面量)の3cc.浮游液とを混合、全量4cc.と爲したる後孵卵器(37.0°C)中にて約1時間放置せる後夫々實驗に供した。

再注射終了時より1週目に全動物を失血致死させ、心肺、肝、脾、腎等に就き、前報第1次實驗と同様の病理組織學的檢索を行つた。

全動物は實驗開始前及び全經過中、體重、體溫、尿、血液像、心電圖、心筋ホスファティード反應(C.P.R.)、血液培養等の検査を觀察す。其の實驗操作に就いては第一次實驗の場合と同様である。

第2節 臨床的所見

1) 體重：本試験群並に對照實驗群共に全經過を通じ大なる消長を見ない(Tab. 1)。仍つて榮養不足の影響を除外し得ると考えられる。

TABLE 1 Body weight (kg)

No.	Before Experiment	Sensitization 10times	Sensitization 23times	After Sensitization	After Re-injection
484	2.30	2.35	2.40	2.50	2.50
485	1.95	2.00	2.10	2.05	2.00
486	2.00	2.05	2.10	2.20	2.20
487	2.20	2.25	2.30	2.45	2.50
488	2.10	2.20	2.15	2.30	2.25
489	1.60	1.80	1.90	2.00	1.95

2) 體溫：各家兎共に感作の初期及び再注射直後は、最高39.0°C前後の體溫上昇を認めたが漸次下降した。(Tab. 2)

3) 尿所見：檢尿は各家兎に就き前後4回實施した。其の成績を見るに、No. 486, 488に於て一過性にウロビリノーゲン陽性を示したが、蛋白、糖、沈渣等には異常を認めなかつた。

TABLE 2 Bodytemperature (°C)

No.	Before Experiment	Sensitization 10times	Sensitization 23times	After Sensitization	After Re-injection
484	38.3	38.7	38.4	38.1	39.0
485	38.1	38.9	38.6	38.4	39.1
486	38.4	39.1	39.3	37.7	38.2
487	37.9	38.8	38.0	38.0	38.4
488	38.0	39.7	38.9	37.5	38.9
489	37.9	38.7	38.3	38.0	38.2

4) 血液所見：Table 3に示す如く血小板數には著變なく、赤血球及び血色素量は再注射後稍減少の傾向あり特にNo. 486に於ては赤血球數356萬、血色素量47%に下降、白血球數は再注射後全例に於て増加し、其の多きは13200に達した。網狀赤血球も再注射後増大せるも著明ではない。白血球百分率に於ては殆んど全家兎に於て輕度乍ら核左方移動の偽エオデン嗜好性白血球過多症を示した。

5) 心電圖：全經過中4回描寫した。

No. 484：再注射後T₂, T₃, ST₂の下降を示した。

No. 485：再注射後T₂, T₃が下降した。

No. 486：再注射後T₂, T₃が下降した。

尙心電圖の細部はTable 4の如くである。

6) 心筋ホスファティード反應(C.P.R.)：全經過中4回施行した。再注射後殆んど全例に於て陽性に轉化した。(Tab. 5)

TABLE 5

No.	Before experiment	Sensitization 20 times	After Sensitization	After Re-injection
484	—	±	±	+ ₁
485	—	—	±	±
486	—	—	+ ₁	+ ₁
487	—	±	±	+ ₁
488	—	—	±	±
489	—	—	—	+ ₁

7) 血液培養所見：感作中2回、再注射後3回計5回實施した。感作中の2回は全家兎共に陰性である。再注射終了日にはNo. 484, 485, 488に陽性、再注射後3日目にはNo. 484, 485に陽性、致死前は全例共陰性の成績を示した。

8) 其の他の臨床所見：感作中皮下注射の場所に於て發赤、腫張を示したが、著しい化膿及び壞死は起らず、再注射時特に本試験群に於て食欲の減退を認めたが、著明なショック症狀の發現は見られず、全經過を通じ排便状態も良好であつた。

9) 小括

1. 體重、體溫には著變を認めない。

2. 尿は本試験及び對照各1例に於て一過性にウロビリノーゲン陽性を呈した他は異常を認めない。

3. 血液所見にては全經過中全例に於て、白血球過多症(特に偽エオデン嗜好性白血球)及び本試験群の輕度貧血を認める外は特記すべき變化なし。

4. 心電圖は多數例に於て、再注射後T, STの下降

TABLE 3 Blood

Exp. group	No.	Course of time	Erythrocytes ($\times 10^4$)	Hemoglobin (%)	Leucocytes ($\times 10^2$)	Bloodplatelets ($\times 10^4$)	Reticulocytes (%)	Hemogram								
								Baso.	Eosino.	Pseudo-eosino.			Lympho.	Mono.	Plasmo.	
										young	Rhabd.	Seg.				
Group-A	4 8 4	1	448	72	81	28	20	0.5			3.5	4.0	21.5	72.5	1.0	0.5
		2	540	70	92	30	17				5.0	40.0	50.5	1.0		
		3	520	65	83	21	12	0.5	0.5	4.5	9.5	40.0	43.5	1.5		
		4	494	65	111	36	32	1.0		1.0	8.0	19.0	69.5	1.5		
	4 8 5	1	431	75	60	25	10	0.5	0.5	1.0	2.5	22.0	73.0	0.5		
		2	490	77	68	22	9	0.5		0.5	2.0	25.0	71.0	1.0		
		3	499	67	73	35	14		0.5	1.0	8.5	31.0	58.0	0.5	0.5	
		4	385	57	132	32	18	0.5		1.0	10.0	41.0	46.0	1.0	0.5	
	4 8 6	1	422	73	87	31	16				0.5	12.0	87.0	0.5		
		2	504	80	85	28	20	2.0		2.5	11.0	22.0	61.5	1.0		
		3	530	58	93	26	24	0.5	1.5	3.5	9.5	20.5	62.5	1.5	0.5	
		4	356	47	74	23	34	1.5		1.0	6.5	22.5	68.5			
	4 8 7	1	462	79	80	21	12				3.5	21.5	75.0			
		2	485	78	110	30	18	1.5	0.5	2.0	6.0	28.0	60.0	1.0	1.0	
		3	459	69	103	25	10	0.5	0.5	1.5	7.0	25.5	65.0			
		4	468	63	128	33	18	0.5			8.0	40.5	49.5	1.5		
Group-B	4 8 8	1	572	80	91	33	12				5.5	24.0	69.5	1.0		
		2	550	82	98	23	22		0.5	4.0	10.5	32.5	52.5		0.5	
		3	589	79	114	29	19	1.0	0.5	2.0	7.0	22.0	67.5			
		4	475	53	119	29	30	0.5			4.5	15.5	77.5	2.0		
	4 8 9	1	542	76	95	29	8	0.5	0.5		5.0	22.5	70.5	1.0		
		2	520	79	78	21	18			2.0	6.5	34.5	56.0	1.0		
		3	427	60	59	25	27	0.5		0.5	2.5	43.5	52.0	1.0		
		4	496	58	114	32	14	1.0		0.5	6.5	33.0	58.0	1.0		
Remark		1 (Before experiment), 2 (Sensitization 20times), 3 (After Sensitization), 4 (After reinjection)														

TABLE 4

Exp. group	No.	Course of time	P ₁ (mm)	P ₂	P ₃	R ₁	R ₂	R ₃	T ₁	T ₂	T ₃	ST	Q ₁	Q ₂	Q ₃	R-R (sec)	P-Q	Q-T	QRS	Finding	
Group-A	484	1	1.0	4.2	2.7	4.3	12.9	8.1	4.0	4.0	2.2				-1.0	0.16	0.05	0.12	0.03		
		2	2.1	4.4	2.9	6.0	6.4	2.8	3.1	3.1	2.0		-1.3	-2.7	-1.9	0.14	0.04	0.10	0.02		
		3	1.0	2.0	1.9	3.2	6.2	4.0	1.2	1.2	0.8		-0.3	-1.0		0.15	0.05	0.11	0.02	T ₁ , T ₃ ↓	
		4	0.3	2.3	1.9	2.9	4.8	3.7	1.3	1.3	0.8	-0.8		-1.0		0.15	0.06	0.10	0.02	ST ₁ T ₂ , T ₃ ↓	
	485	1	0.2	3.4	3.0	2.5	10.0	9.1	1.0	1.5	1.0			-0.8			0.14	0.04	0.09	0.03	
		2	1.0	3.2	2.9	3.4	10.2	6.2	1.0	1.2	0.8			-1.1	-1.0		0.15	0.05	0.10	0.03	
		3	1.1	2.2	1.1	4.5	5.6	2.1	0.2	0.6	0.2			-1.2	-1.3		0.15	0.06	0.10	0.03	T ₂ , T ₃ ↓
		4	1.2	2.0	1.9	2.6	2.7	0.2	0.5	2.0	1.9				-1.8	-2.6	0.15	0.06	0.11	0.02	
	486	1	1.8	4.0	2.9	4.7	9.8	5.9	3.1	6.2	2.9				-1.0		0.17	0.05	0.10	0.02	
		2	2.5	3.6	2.0	5.9	10.1	7.8	3.0	5.1	3.1			-1.0	-2.0	-0.4	0.19	0.05	0.12	0.03	
		3	2.0	2.3	0.8	6.9	6.9	2.2	2.1	1.4	1.1			-1.9			0.17	0.04	0.10	0.03	
		4	0.2	2.0	1.9	1.5	5.8	4.0	0.2	1.9	1.8						0.20	0.05	0.11	0.03	T ₂ , T ₃ ↓
	487	1	1.5	3.4	1.9	4.3	7.1	4.9	2.4	2.8	1.9			-1.0	-1.1		0.17	0.06	0.11	0.02	
		2	1.8	4.3	2.5	4.0	13.3	8.2	1.9	2.6	1.0						0.16	0.05	0.10	0.02	
		3	0.8	2.1	1.0	3.1	3.3	0.5	1.0	1.8	0.8						0.16	0.05	0.10	0.03	
		4	1.1	2.5	1.4	3.0	4.2	1.8	0.5	2.2	1.6						0.17	0.06	0.12	0.04	
Group-B	488	1	1.0	3.0	2.0	11.1	7.2	8.3	2.0	4.3	3.0		-4.0			0.22	0.05	0.14	0.03		
		2	1.8	3.2	2.6	7.5	3.3	5.0	1.5	4.2	3.1		-2.3	-2.3	-1.2	0.15	0.05	0.10	0.03		
		3	1.1	2.5	2.0	7.6	6.5	3.1	1.6	3.8	2.7		-1.4			0.17	0.06	0.10	0.02		
		4	0.5	3.0	2.4	4.8	3.0	2.2	0.5	3.0	2.4					0.16	0.06	0.11	0.04		
	489	1	1.5	3.2	1.8	1.2	10.4	8.0	1.6	2.7	1.2			-1.0	-1.0	0.15	0.05	0.09	0.03		
		2	1.5	3.5	2.0	3.1	7.9	5.7	2.7	2.8	1.0			-0.5	-2.7	-1.3	0.14	0.05	0.10	0.03	
		3	2.1	3.1	1.5	3.0	6.1	3.3	2.4	3.2	1.1			-0.2	-1.8	-1.0	0.14	0.06	0.10	0.03	
		4	1.2	2.5	1.9	1.8	6.0	5.0	2.0	3.2	1.4			-1.0	-3.0	-2.4	0.15	0.05	0.11	0.03	
	Remark	1 (Before experiment), 2 (Sensitization 20times), 3 (After Sensitization), 4 (After reinjection)																			

を見たが、対照群では変化は軽度である。

5. 実験中殆んど全例に於て心筋ホスファティード反應 (C.P.R.) は陽性化した。

6. 血液培養にては再注射後4例に於て緑色連鎖状球菌を証明したが、其の他の2例には証明出来なかつた。

第3節 第二次実験の病理組織學的所見

本試験群及び対照群共に緑色連鎖状球菌を以て増量的に反覆皮下及び静脈内に感作し、再注射には本試験群は心内膜或いは心筋ホスファティード加緑色連鎖状球菌を対照群は緑連鎖菌のみを以て静脈内に反覆施行し其の心臓肺臓、肝臓、脾臓、腎臓を病理組織學的に検索し次の如き所見を得た。

1) 心臓の所見

1. 本試験家兎群

No. 484: 心内膜の内皮細胞は彌蔓性に増殖肥厚した部分があり、心筋間質には形質細胞、組織球、淋巴球、結締組織母細胞等の小鹽基嗜好性細胞浸潤が左右兩室共中等度に見られ、此の變化は心外膜下組織に特に著明である。血管及び心外膜には特記すべき著變を認めない。

No. 485: 心内膜及び心臓瓣膜の變化は最も著明にして、特に僧帽瓣膜に於て内皮細胞の増殖肥厚、形質細胞を主とし淋巴球、組織球等より成る細胞浸潤 (Fig. 1) は高度に認められ、此の内膜變化は殆んど彌蔓性に見られ

Fig. 1

Fig. 2

Fig. 3

Fig. 4

るが、潰瘍は認めず又同時に細菌は発見せられない。心筋間質細胞浸潤は心尖部より基底部に強く、其の構成細胞は形質細胞、組織球、淋巴球、結締組織母細胞等であり一般に右室壁に強い。尙此の小圓形細胞浸潤は心外膜下組織にも特に著明に認められ (Fig. 2), 心外膜も此の部分に於ては被覆細胞の高度の増殖、肥厚が発見せられる (Fig. 3)。

No. 486: 心筋間質細胞浸潤は No. 484, 485 と略同様であるが、前記2例よりは強度である。血管で特に注意を惹くのは、心臓基底部に於ける中動脈の變化である。則ち其の内皮細胞は膨化増殖し、血管外膜及び其の周圍組織には大小鹽基嗜好性細胞殊に形質細胞の浸潤を認め單球、組織球等も出現する (Fig. 4)。此の細胞浸潤は中動脈を中心に外套狀に圍繞し、圓形乃至は紡錘狀を爲して居る。此の血管の變化は數箇所にて認められ、該部の心筋實質は等質化し退行性變性を示して居る。心内膜も殆んど彌蔓性の著明なる内皮細胞増殖及び小鹽基性細胞浸潤を認められるが、心外膜には特記すべき著變は無い。

No. 487: 心筋間質細胞浸潤は最も著明に見られ、其の構成細胞は前記同様形質細胞、淋巴球、單球、組織球、結締組織母細胞等であり、心外膜に近く彌蔓性に右室に強く認められた (Fig. 5)。尙一般に全血管は血液にて強度

Fig. 5

Fig. 6

に充満し、心臓基底部に於ては廣範圍の出血竈ありて、此の部分に於ける心筋實質は横紋の消失、核の破壊、等質化して著明な退行性變性を示し、之に反應して組織球單球等に依る輕度の細胞浸潤が見られる (Fig. 6). 心内膜及び外膜の變化も略々前記と同様である。

2. 對照家兎群

No. 488: 心筋間質特に基底部右心室に輕度の鹽基嗜好性細胞浸潤を認めたが、其の浸潤の程度は本試験家兎群と比較するに遙に輕微である。構成細胞は形質細胞を主として、單球、組織球、淋巴球、結締織母細胞等種々の細胞から成つて居る。心内膜も諸々に内破細胞増殖の像を示して居るが、之も本試験群よりは甚だ輕度な變化に過ぎず、血管、心外膜等には全く變化を認めない。

No. 489: 右心室心筋間質に上記 No. 488 と同様の輕度の小鹽基性細胞浸潤、心内膜の増殖、肥厚等を認めたが、前記本試験に比較すると極めて輕微なる變化である。尙此の際にも血管の著明なる變化を見ない。

2) 其の他の臓器の所見

1. 肺 臓

本試験、對照共に剖檢時小點狀の輕度の出血斑が數個見られた。組織學的には本試験 (No. 484), 對照 (No. 487) 特に後者に於て小血管の充溢は甚だ著明、且つ No. 488 は肺胞壁にエオジン嗜好性多核白血球の浸潤が認められ

た以外は著變は無い。

2. 肝 臓

本試験 (No. 485, 487) に於て細血管に血液充満し毛細血管の擴張の像を認むる他、著明なる變化を見ない。

3. 脾 臓

全例共脾臓髓索組織中に輕微の造血實質細胞の増殖性反應及び鬱血 (特に No. 487 に於て) を認める他著明なる變化は無い。

4. 腎 臓

No. 484, 486, 488 は間質に輕度の鹽基嗜好性小圓形細胞の浸潤があり、其の構成細胞は形質細胞、淋巴球等より成る。此の腎臓の變化は對照家兎 No. 488 に著明で、夫れに於ては絲綫體の核増加が見られる。又 No. 487 は他の臓器同様、小血管の充溢は著しいが、一般に細尿管血管には著變を認めない。

3) 小 括

1. 心内膜及び心筋ホスファティード加綠色連鎖狀球菌を以てした本試験群に於ては、左右心室特に右室に大小種々なる瀰蔓性な心筋間質炎の像を呈する。此の細胞浸潤 (Fig. 5) は對照例に比し (特に No. 487 に於て) 極めて著明にして全く選擇的である。其の構成細胞は形質細胞を主とし、淋巴球、單球、組織球、結締織母細胞等より成り、心外膜下組織に及んで居る。 (Fig. 2)

2. 心内膜の變化は第一次實驗とは異なり、特に心内膜ホスファティードを使用に供した本試験家兎群に於て内膜及び瓣膜の病變は特に著明にして、内被細胞の増殖、肥厚、小鹽基性細胞の浸潤を瀰蔓性に發見せられる (Fig. 1). 之等の變化も對照群に比較して遙に高度であり全く選擇的である。

3. 本試験家兎群の一例に於て、心臓基底部に近く數個所の中動脈に定型的動脈周圍炎 (Fig. 4) の像を認めた。即ち其の内皮細胞は膨化増殖し、血管外膜及び其の周圍組織には大小鹽基嗜好性細胞殊に形質細胞の浸潤を認め、單球、組織球等も出現して居る。此の動脈周圍浸潤は中動脈を中心に外套狀に圍繞し、圓形乃至紡錘狀を爲し、附近の心筋實質の退行性變性を示して居る。

4. 尙心筋ホスファティードを再注射に使用せし本試験家兎に於て、血管の著明なる鬱血及び心臓基底部に於ける廣範圍な出血竈を認め (Fig. 6), 此の部分の心筋實質の退行性變性及び組織球、單球等より成る輕度の細胞浸潤を認めた。

5. 心外膜の變化は全家兎共に一般に輕微である。 (Fig. 3)

6. 之に反し綠色連鎖狀球菌單獨にて感作、再注射した對照試験の場合は、本試験家兎群に比較して遙に程度の劣つた小鹽基嗜好性細胞浸潤を心筋間質に、輕度の内皮細胞増殖を伴つた心内膜炎を認めたが、血管周圍炎の像は認めない。

7. 其の他、肺、肝、脾、腎等には著明なる變化無く腎臓の輕度の間質細胞浸潤、絲綫體の核増加を本試験 2

例、對照1例に於て認めたが、此の變化は對照例に於て著しい。其の他全例に於ける脾臓の輕度細胞増殖性反應及び本試驗家兎1例に於ける各臓器の著明なる鬱血が認められたのみである。

第4章 考按及び總括

考 按

前川教授⁹⁷⁾はアレルギー性疾患に於ける臓器特殊性は、抗原の特定臓器に對する親和性に依るものとされ、大西¹⁰⁷⁾次いで鷹津及び野田^{102) 103)}は心筋に親和性を有するデキタリスと牛血清との混合物を抗原とし家兎を感作し血管周圍炎性心筋炎を、腎臓に對して昇永加牛血清を抗原とし實驗的高血壓症を惹起する事に成功、更に荒木¹⁰⁷⁾は心筋ホスファティードを用いて心臓患者血清のオイグロブリンと絮狀反應を行い、心筋障碍の血清學的診斷を可能ならしめた。而して野田¹⁰⁸⁾は心筋ホスファティード加牛血清を家兎に感作再注射して、選擇的に見事なアレルギー性心筋炎を惹起せしめ得た。著者は此の臓器ホスファティードに注目し、心筋及び心内膜の夫れと綠色連鎖狀球菌との混和物を抗原として、家兎を處置し、綠連菌を心臓に拘着せしめ得れば、又新たなアレルギー性心筋炎を惹起せしめられると想定し、第一次實驗並びに第二次實驗を行つた。

臨床所見に於て體重、體溫、血壓、尿、血液像等には著明なる變化を現わさないが、心電圖に於て特に再注射後T、STの下降を認め、之はWeicker & Nehr Korn¹¹⁰⁾、Otto¹¹⁷⁾、松本¹¹⁸⁾等に依る病竈感染殊に扁桃腺炎、副鼻腔並に齒牙疾患等に於ける變化と略同様であるが、期外收縮ブロック等は認めて居ない。此等の所見は臨床的に心筋障碍あるを思はしめる。又同時に施行した血中補體及び心筋ホスファティード反應(C.P.R.)は、綠連菌注射回数を重ねるに従ひ漸次減少乃至は陽性に轉化、血液培養所見で第一次實驗に全經過中全例共陰性、第二次實驗で再注射後4例に證明した事は使用した菌量の多少に關聯有るものと思考せらる。

心臓の病理組織學的檢索では、瀰漫性間質性心筋炎(形質細胞を主とし淋巴球、單球、組織球、結締組織母細胞等より成る小鹽基嗜好性細胞浸潤)、血管周圍炎、疣狀心内膜炎等を認めるが、特に第一次實驗では血管周圍に強鹽基性巨態細胞の出現を見る。尙一般に小動脈周圍の結締組織の増殖は數多く認められ、血管周圍炎の陳舊なるものと思われる。其の他の臓器では肺、肝、脾、副腎等には著變なく、腎の間質性細胞浸潤並びに絲體核増加の像を輕度認めるに過ぎない。

血中補體はVeil & Buchholz¹¹⁹⁾、Horster & Loris¹²⁰⁾等に依ればアレルギー性疾患特にリウマチ並びに細菌感染の場合、抗原抗體反應時に補體は減少乃至は消失すると言ひ、又血管周圍炎に關してGerlach⁷¹⁾、Sigmund⁷²⁾、Gruber¹²¹⁾等は之を血管のとアレルギー性炎症反應の現われとし、天野博士¹²²⁾は抗體生成の場所に就いて形質細胞を重要視して居る如く、上記心臓所見がアレルギー

性心筋炎たる事は明確である。而も尙Wetjen¹²³⁾は定型的リウマチ患者心筋に特有な結節の他に、強度の瀰漫性鹽基嗜好性細胞浸潤と冠小動脈炎の像を認め、此の小動脈炎とリウマチ結節との間の緊密な關連を指摘し、Friedberg & Gross¹²⁴⁾もリウマチと血管周圍浸潤との間の原因發生的な關聯性を述べ、著者の實驗に於ける病理組織學的所見は巨態細胞も出現し得る事より、リウマチ性心筋炎と甚だ類似の貌を呈して居る。然し乍らリウマチの病理組織學的特徴たるAschoff結節は得られず、眞の意味に於けるリウマチ性心筋炎とは又自ら相違する。

連鎖狀球菌に依る實驗的心筋炎の研究は古來甚だ多く行われて居るが、岡林⁷⁶⁾は病竈感染の理念の下に家兎の副鼻腔内に溶連菌を反覆注射して、瀰漫性絲體體腎炎に併發してリウマチ性心筋炎及び疣狀心内膜炎を認めて居るが、菌量多きの憾有りて敗血症的色彩が濃厚である。之に反し最近Murphy & Swift⁶⁵⁾はB型溶連菌の少量反覆注射に依り、美事な巨態細胞を心筋間質に證明して居るが、著者の實驗に認めた血管周圍炎の像は惹起され得ず、尙其の組織像もAschoff⁵²⁾の記載したものに全く等しいか否かの問題が伏在し、リウマチの連鎖狀球菌説は未だ決定的に承認され得られない。

第一次實驗及び第二次實驗に就き比較檢討を行うに、先ず實驗方法に關しては其の畢丸内並びに皮下注射法に依る感作は反覆長期間實施し、再注射は同じく靜脈内に行つた點に於て類似したものであるが、之に使用した臓器ホスファティードの種類が異なる。則ち一は心筋ホスファティードであり、他は心内膜ホスファティードである。抑々類脂體の組織作用に關する研究は、Sabin¹²⁵⁾、Roulet & Block¹²⁶⁾、武田¹²⁷⁾、天野¹²⁸⁾等の結核菌磷脂體に於て盛んに行われて居るが、生體特に諸臓器に及ぼす影響に就いては甚だ少く、正木¹²⁹⁾はメルク製レチチン及び大腦レチチンを徑口的或は皮下注射に依り、白鼠及び海狸の發育、血液、臟血臟器、内分泌腺、消化管、肝腎、心、動脈等に及ぼす影響を詳細に報告して居るが、殊に心臓の著明なる變化を認めて居ない。著者の心筋ホスファティード加綠連菌を抗原として家兎に注射した第一次實驗では、連鎖狀球菌を心筋に拘着せしめ、全く臓器選擇的且つ強度に該部に瀰漫性間質性心筋炎、動脈周圍炎及び強鹽基嗜好性巨態細胞の出現等の組織アレルギー性心筋炎を惹起せしめ得るのであり、野田¹⁰⁸⁾の心筋ホスファティード加牛血清に依る實驗に於ける血管周圍炎性心筋炎と其の性質を一にする。従つて心筋ホスファティードは抗原に臓器親和性を與えるものであるが、更に前川教授^{109) 110) 111)}は特異性抗體を決定する決定簇であり、之がアレルギーを規定するものと言われる。

尙此處に於て最近のCavelli¹¹⁵⁾の實驗が問題となる。則ち心臓、結締組織、骨骼筋のエムルジオンとB型溶連菌(A群)の死菌との混合物を抗原とし大黒鼠にリウマチ様病變を惹起せしめ、此の組織成分をハプテンとして居るが、組織エムルジオンは既に1933年馬杉腎炎⁹¹⁾でも問

題とされたものであり、且つそれは蛋白體を含む故心筋ホスファティードの如き眞の意味のハプテンとは言い難く、而も尙臓器ホスファティードが數歩前進して居ると自負される。

次に心内膜ホスファティード加緑連鎖菌を抗原とした第二次實驗では、疣狀心内膜炎のみならず心筋の組織像も第一次實驗の夫れと略同様で、慢性間質性心筋炎、血管周圍炎等のアレルギー性變化が認められる。之を要するに心内膜ホスファティードと言うと、心内膜組織のみを純粹單獨に摘出する事は不可能に近く、尙且つ筋肉組織の介入は避け難く、上記心筋の所見は容易に推測出来る所以である。然し乍ら之に於ても疣狀心内膜炎が第一次實驗の場合より一般に強度である事實より察知せらるる如く、其の實驗方法に於て今一層の創意工夫を加えて心内膜ホスファティードの特殊親和力を活用すると共に且つ強度のアレルギー性を獲得する手段を講ずれば、連鎖球菌に依りて更に強度な心内膜炎を惹起し得るであろう事を有力に示唆するものである。

總 括

著者は剖検により得たる人並に家兎心臓の心筋、心内膜よりホスファティードを抽出し、綠色連鎖球菌と上記ホスファティードとの混合物を抗原として、家兎睪丸内乃至は皮下に感作し、靜脈内再注射を行い次の如き成績を得た。

1) 臨床的所見を検するに、體重に著變なく、體音は一過性に上昇を示し、血壓、尿、血液には輕度の變動を認めたが、心電圖に於ては特に再注射後 T, ST の下降が見られ、心筋障害あるを想わしめた。血液中補體は第一次實驗に於て實施したが漸次減少し特に再注射後は著明である。心筋ホスファティード反應 (C. P. R.) は殆んど全例共陽性に轉化し、血液培養では第一次實驗で全經過を通じ全例共陰性、第二次實驗で再注射後 4 例に證明した。

2) 第一次實驗に於ける心臓の病理組織學的所見では心筋間質に大小種々なる細胞浸潤があり、一般に此の浸潤は心尖部より基底部に多く、右室に強い。其の構成細胞は形質細胞を主とし、淋巴球、單球、組織球、結締組織母細胞等より成り、此の變化は對照群に比較して遙に高度である。尙特記すべきは本試驗例の右心室外膜下の小動脈周圍に形質細胞を主とする浸潤があり其の間に鹽基性の甚だ強い巨態細胞を認めた事である。又小動脈周圍に結締組織が増殖し其の附近に出血竈を見るものがある。

3) 心内膜ホスファティードを用いた第二次實驗に於ても、心筋間質の鹽基性小圓形細胞浸潤は強度且つ慢性に認められ、其の他定型的動脈周圍炎並に疣狀心内膜炎の像が多數發見せられた。之等の變化は對照例では甚だ輕微である。

4) 心臓以外の各種臓器では、腎臓の輕度の間質細胞浸潤並に糸球體の核増加及び第一次實驗に於ける睪丸の膿瘍形成、結締組織増殖等が認められたに過ぎず、其の他

肺、肝、脾、副腎等には著變なく、從つて病變は心臓のみに選擇的且つ著明に惹起せられたものと思われる。

欄頭に臨み御懇篤な御指導を辱うした恩師前川教授に深甚な謝意を表し、鷹準助教授の終始變らぬ御援助に敬意を捧げると共に高木學上吉田學上、松山學士玉村研究員の多大の御助力を深謝する。又組織學的檢索上御高教下された病理學教室天野助教授に鳴謝する。

本論文要旨は昭和 24 年 3 月 第 13 回 日本循環器學會並に昭和 25 年 3 月 第 14 回 日本循環器學會に於て發表した。

References

- 1) Rühle, H., Dtsch. Arch. f. klin. Med. **22**: 82, 1878
- 2) Riegel, F., Zeitschr. f. klin. Med. **14**: 328, 1888
- 3) Krehl, L., Dtsch. Arch. f. klin. Med. **46**: 454, 1890
- 4) Romberg, E., ibid. **53**: 141, 1894
- 5) Aschoff, Z., Verhandl. d. dtsh. path. Gesell. Heft 2, S. 46, 1904
- 6) Geipel, P., Dtsch. Arch. f. klin. Med. **85**: 75, 1906
- 7) Coombs, C., Brit. med. J. **2**: 1513, 1907; J. Path. & Bact. **15**: 489, 1911
- 8) Fahr, Th., Virchow. Arch. **232**: 134, 1921; Erg. d. inn. Med. u. kindelheil. **54**: 356, 1938
- 9) Gräff, S., Dtsch. med. Wschr. **53**: 708 & 738, 1927
- 10) Chiari, H., Wien. klin. Wsch. **45**: 496, 1932
- 11) Schlesinger, B., Signy, A. G., Amies, C. R. & Barnard, J. E.: Lancet **1**: 1145, 1935
- 12) Eagles, G. H., Evans, P. R., Fischer, A. G. T. & Keith, J. D.: ibid. **2**: 421, 1937
- 13) Brokman, H., Brill, J. & Freundzel, J.: klin. Wschr. **16**: 502, 1937
- 14) Gordon, M., Lancet **254**: 657 & 740, 1948
- 15) Poncet, cit. P. Esau, Münch. med. Wschr. **55**: 390, 1908
- 16) Schwartz, P. & Bieling, R., Verhandl. d. dtsh. path. Gesell. **26**: 226, 1931
- 17) Altmann, F. & Gerzner, L., Virchow. Arch. **296**: 480, 1935
- 18) Brockhausen, K., Virchow. Arch. **274**: 302, 1930
- 19) Masugi, M., Murasawa, S. & Yä-Shu, Virchow. Arch. **299**: 426, 1937
- 20) Masugi, M., Kekkaku no Byori to Allergy, 1946. p. 52
- 21) Von Pirquet, C. F., Allergie, 1910, p. 5
- 22) Weintraud, W., Berl. klin. Wschr. **50**: 1381, 1913
- 23) Klinge, F., Beitr. path. Anat. **83**: 185, 1929; Erg. allg. Path. **27**: 1, 1933
- 24) Rich, A. R. & Gregory, J. E., Bull. Johns Hopkins Hosp. **75**: 115, 1944; **81**: 312, 1947

- 25) Ehrlich, W. E., Seifter, J. & Forman, C., J. exp. Med. **89**: 23, 1949
- 26) More, R. H. & Mc Lean, C. R., Am. J. Path. **25**: 413, 1949
- 27) Hawn, C. V. Z. & Janeway, C. A., J. exp. Med. **85**: 571, 1947
- 28) Flaxall, F. R., Lancet **1**: 1120, 1895
- 29) Westphal, Wassermann & Malkoff, Berl. klin. Wschr. **36**: 638, 1899
- 30) Poynton, F. J. & Paine, A., Lancet **2**: 861 & 932, 1900
- 31) Beaton, R. M. & Walker, E. W. A, Brit. med. J. **1**: 237, 1903
- 32) Bracht, E. & Wächter, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **96**: 493, 1909
- 33) Griesepp, C., Zentralbl. f. Bakt. Original **57**: 99, 1911
- 34) Coombs, C., Miller, R. & Kette, E. H., Lancet **2**: 1209, 1919
- 35) Rosenow, E. C., J. A. M. A. **60**: 1223, 1913; **63**: 903, 1914
- 36) Clawson, B. J., J. infect. Dis. **36**: 414, 1925
- 37) Small, J. C., Am. J. med. Sc. **173**: 101, 1927
- 38) Birkhaug, K. E., J. infect. Dis. **40**: 549, 1927
- 39) Cecil, R. L., Nicholls, E. E. & Stainsby, W. J., J. exp. Med. **59**: 617, 1929
- 40) Forkner, C. E., Shands, A. R. & Poston, M. A., Arch. int. Med. **42**: 675, 1928
- 41) Lichtentritt, B., Med. klin. **26**: 375, 1930
- 42) Lichtman, S. S. & Gross, L., Arch. int. Med. **49**: 1078, 1932
- 43) Nye, R. N. & Seegel, D., J. exp. Med. **49**: 539, 1929
- 44) Suranyi, L. & Forró, E., klin. Wschr. **7**: 453, 1928
- 45) Dick, G. F. & Dick, G. H., J. A. M. A. **84**: 862, 1925
- 46) Birkhaug, K. E., J. infect. Dis. **43**: 280, 1928
- 47) Kaiser, A. D., ibid. **42**: 25, 1928
- 48) Irvine-Jones, E. I. M., Arch. int. Med. **42**: 784, 1928
- 49) Coburn, A. F. & Pauli, R. H., J. exp. Med. **62**: 129, 137 & 159, 1935
- 50) Todd, E. W., J. Path. & Bact. **47**: 423, 1938
- 51) Rantz, L. A., Boisvert, P. J. & Spink, W. W., Arch. int. med. **79**: 401, 1947
- 52) Cripp, L. H. & Mayer, L. D., J. Allergy **20**: 243, 1948
- 53) Harris, T. N., J. exp. Med. **87**: 41 & 57, 1948
- 54) Mackenzie, G. M. & Hanger, F. M., J. Immunol. **13**, 41, 1927
- 55) Dochez, A. R. & Stevens, F. A., J. exp. Med. **46**: 487, 1927
- 56) Zinsser, H. & Grinnell, F. B., J. Bact. **14**: 301, 1927
- 57) Swift, H. F., Am. J. med. Sc. **170**: 631, 1925
- 58) Andrews, C. H., Derick, C. L. & Swift, H. F., J. exp. Med. **44**: 35, 1926
- 59) Swift, H. F., Derick, C. L. & Hitchcock, C. H., J. A. M. A. **90**: 906, 1928
- 60) Derick, C. L. & Swift, H. F., J. exp. Med. **49**: 615 & 883, 1929
- 61) Derick, C. L., Hitchcock, C. H. & Swift, H. F., ibid. **52**: 1, 1930
- 62) Schloss, O. M. & Foster, N. B., J. med. Res. **29**: 9, 1913-14
- 63) Faber, H. K., J. exp. Med. **22**: 615, 1915
- 64) Masugi, M. & Isibasi, T., Beitr. path. Anat. **96**: 331, 1935-36
- 65) Murphy, G. E. & Swift, H. F., J. exp. Med. **89**: 687, 1949; **91**: 485, 1950
- 66) Hunter, W., Lancet **1**: 73, 1911
- 67) Billings, F., Arch. int. Med. **9**: 481, 1912; J. A. M. A. **61**: 819, 1913; ibid. **63**: 899, 1914
- 68) Rosenow, E. C., Zentralbl. f. Bakt. Original. **73**: 284, 1914; J. Immunol. **1**, 353, 1916; Med. klin. **27**: 325, 1931
- 69) Harden, R. L., Am. J. med. Sc. **172**: 885, 1926
- 70) Bernhardt, H., Zeitschr. f. klin. Med. **117**: 158, 1931
- 71) Gerlach, W., Virchow. Arch. **247**: 294, 1923
- 72) Siegmund, H., Münch. med. Wschr. **72**: 639, 1925; Virchow. Arch., **290**: 3, 1933
- 73) Rössle, R., Virchow. Arch. **288**: 780, 1933
- 74) Gutzeit, K. & Parade, G. W., Erg. d. inn. Med. u. Kinderheil. **57**: 613, 1939
- 75) Cecil, R. L. & Angevine, D. M., Ann. int. Med. **12**: 57, 1938
- 76) Okabayashi, A., Kessigaku Menekigaku Zasshi **1**: 537, 1940
- 77) Donomae, I. & Watanabe, S., Nippon J. Angiocardiology **12**: 77, 1948
- 78) Rössle, R., Virchow. Arch. **304**: 1, 1939
- 79) Libman, E. & Celler, H. L., Am. J. med. Sc. **140**: 516, 1910
- 80) Schottmüller, H., Münch. med. Wschr. **57**: 617 & 697, 1910
- 81) Bierring, W. L., J. A. M. A. **87**: 465, 1926
- 82) Fulton, M. N. & Levine, S. A., Am. J. med. Sc. **183**: 60, 1932

- 83) Davis, W. M., J. A. M. A. **138**: 726, 1948
 84) Saphire, O., Katz, L. N. & Gore, J., Circulation **1**: 1156, 1950
 85) Clawson, B. J. & Bell, E. T., Arch. int. Med. **37**: 66, 1926
 86) Von Glahn, W. C. & Pappenheimer, A. M. Arch. int. Med. **55**: 173, 1935
 87) Boyd, W., A Textbook of Pathology, 1947 p. 358.
 88) Maekawa, M. Rinsho, **2**: 762, 1949
 89) Auer, J., J. exp. Med. **32**: 427, 1920
 90) Vaubel, E., Beitr. path. Anat., **89**: 374, 1932
 91) Masugi, M., ibid. **92**: 429, 1933
 92) Kaiserling, H., Virchow. Arch. **295**: 458, 1935; **299**: 253, 1937
 93) Rintelen, W., ibid. **299**: 629, 1937
 94) Kinsella, R. A. & Muether, R. O., Arch. int. Med. **62**: 247, 1938
 95) Onishi, I., Nippon J. Angio-Cardiology **7**: 415 & 481, 1941; **8**: 23, 86, 148, 188 & 248, 1942
 96) Murata, A., ibid. **7**: 39, 144 & 171, 1941
 97) Maekawa, M., Ikai Shuho **342**: 5, 1941; **343**: 5, 1941
 98) Tuji, S., Chikamitsu, H., Izumi, F. & Hishida, Y., Folia Endocrinologica Japonica **14**: 1311, 1938
 99) Izumi, F., ibid. **16**: 682, 1440
 100) Chikamitsu, H., ibid. **16**: 932 & 979, 1940
 101) Maekawa, M. & Onishi, I., Nippon J. Angio-Cardiology **9**: 116, 1943
 102) Noda, W., ibid. **11**: 153, 1947
 103) Takatsu, T. & Noda W., ibid. **12**: 31, 1948
 104) Maekawa, M., Rinsho Naika Shonika **2**: 133, 1947
 105) Landsteiner, K. & Simms, S., J. exp. Med. **38**: 127, 1923
 106) Lehmann-Facius, H., klin. Wschr. **11**: 775, 1932
 107) Araki, S., Nippon J. Angio-Cardiology **13**: 245 & 295, 1949; **14**: 14, 1950
 108) Noda, W., ibid. **12**: 1, 1948
 109) Maekawa, M., J. jap. Society int. Med. **37**: 67, 1948
 110) Maekawa, M., Igaku **6**: 1, 1949
 111) Maekawa, M., Nippon Rinsho **8**: 5, 1950
 112) Schultz, M. P. & Rose, E. J., Publ. Health Reports. **62**: 1009, 1947
 113) Cavelti, P. A., Arch. Path. **44**, 1, 13 & 119, 1947
 114) Kawaguchi, H., Chiba Igakukai Zasshi **9**: 293 1931
 115) Ferdburg, W., J. Physiol. **61**, 518, 1926
 116) Weicker, B. & Nehrkorn, O., Zeitschr. f. Kreislaufforsch. **28**: 633 1936
 117) Otto, H., ibid. **29**: 471, 1937
 118) Matsumoto, S., J. jap. Society int. Med. **29**: 748, 1942
 119) Veil, W. H. & Buchholx, B., Klin. Wschr. **11**: 2019, 1932
 120) Horster, H. & Loris, E., Münch. med. Wschr. **83**: 473 1936
 121) Gruber, G. B., Klin. Wschr. **4**: 1972, 1925
 122) Amano, S., Ketsuekigaku no Kiso, 1948, p. 573
 123) Wätjen, Vernandl. d. dtsch. Path. Gesell. **13**: 223, 1921
 124) Friedberg, C. K. & Gross, L., Arch. int. Med. **54**: 170, 1934
 125) Sabin, F. R., Doan, C. A. & Forkner, C. E., J. exp. Med. **52**: Suppl. 3, 1, 1930
 126) Roulet, F. & Block, K., Virchow. Arch. **298**: 311, 1937
 127) Takeda, K., Nisshinigaku **32**: 921 & 981, 1943
 128) Amano, S. & Hirata, M., Igaku to Seibutsugaku **10**: 51, 1947
 129) Masaki, M., Tokyo Igakukai Zasshi, **45**: 270 1931

廣告

アート紙界のホーフ。

資本金 参億円

日本加互製紙

社長 井口 誠一

本社 東京都北区上十條町、工場 王子・板橋・京都