も依然として続けるか。あるいは不要という線がでるかもしれない。また逆に、マウス生産部門を伝研自体から切り離し、もつと広い範囲に供給できるような形態をこ

しらえろとの論も考えられよう。

(第4回実験動物談話会にて)

マウスの感染病*

A. A. TUFFERY

実験動物の自然感染は動物実験そのものを害うばかりでなく、繁殖事業にも支障を来たすものであるが、一般に余り関心を持たれていないため、コロニー中に死亡例がでてでも死後検査はあまり行われていない。

マウス・コロニーに明らかな感染があることは、屢々その施設の衛生状態の程度を示すものではあるが、必ずしもそうでないことは、一方では衛生状態のモデルと見られるような施設で屢々 TYZZER 病 (*Bacillus Pili-formis* と関係ある病気) が見出されるし、他方では明らかな感染は見られないに拘らずサルモネラの保菌動物を供給するようなコロニーも存在する。実験者が何らかの自然感染を発見すると動物供給者に責任があるように考え勝ちであるが、必ずしもそうではなく実験者の動物室そのものが感染源がある場合も少くない。

感染源が何所にあるにせよ、これに適当な処置をするには、次のような疫学的知見をつかむことが大切である。(i)如何にして病原体がコロニーに入つたか、(ii)それはコロニー中でどのように広がるか、(iii)コロニー中に定着したか或は死に絶えたかの3点を明にすることが最も肝腎である。何れにせよ検討の対象は個々のマウスでなく、コロニー全体である。

どの感染が頻度が多く、どの感染が最も多く繁殖の障害となるかを調べるのが甚だ困難であるのは、調べる人の研究上の興味によつて発見されるものもまちまちであるからである。例えばウイルスを研究している者はそのマウス・コロニーに NIGG の肺炎ウイルスのあることを容易に発見するが、ウイルスを取扱っていない者はその存在にすら気付かない。然るに英国にあるマウス・コロニーには殆んど本ウイルスがいることは間違いない。同様に原虫に関心を持つている者は *Eimeria* (コクシジウム) の感染を容易に見出すが、TYZZER 病の症状には気付かないし、*Erysipelothrix* の発見されたのは日頃豚の *Erysipelothrix* を手がけていた或る獣医部門においてであるというようである。なお感染発見に影響する因子としてそのコロニーを観察する期間の長短

がある。Infantile diarrhoea は出生から使用まで観察する使用者兼繁殖者に見出されるし、エクトロメリヤは屢々入手後2週間後に流行するため、2週間以内に実験を終る研究者には発見されない。

以上のような事情から、英国においてどの感染がマウス繁殖事業にとつて問題であるかをきめることは困難であるが、第1表に示すように infantile diarrhoea, サルモネラ, エクトロメリヤ, TYZZER 病などは最も重要な感染病ではないかと思われる。

Infantile diarrhoea

Infantile diarrhoea で死ぬ数又は殺さねばならない数からいつて、実験用マウスの感染病の中で繁殖の観点からいつて最も重要なのはこの感染といえることができる。然しながらこの病気は名称の示すように仔獣の病気で、成獣で潜伏感染の形で見られることもない故、実験者の立場からは *Coxsackie* 群ウイルスを扱う場合のように仔獣を実験に使うのでない限り余り問題とならない。実験者の立場からは、寧ろ或獣に見られる病気でその潜伏感染のために実験成績を害うことのあるエクトロメリヤ, TYZZER 病, 或はサルモネラなどの方が重要である。

Infantile diarrhoea は 1952 年頃までは若いマウスには避けられない病気と考えられて、あまり注目されていなかったが、米国の実験動物関係者と連絡するようになって英国でも関心が持たれるようになった。

この病気は CHEEVER, F. S. & MUELLER, J. H. (*J. Exp. Med.*, 85, 405, 1947.) によつて始めて新しい疾患として記載されたもので、生後 10~15 日のマウスの間に起り急激に伝播するものである。その主症状は下痢で、尾の下部に糞便が附着している程度の軽いものから、黄色水様便でマウスの体が汚れる程度のものまでいろいろである。重症の場合で最初の2日を持ちこたえると、便は暗黒色となり、通常死に終る便秘が屢々起る。恢復し始めると肛門周囲の壊死と脱皮とが起る。軽症の

* The laboratory mouse in Great Britain. II-IV. Intercurrent infection (infantile diarrhoea, ectromelia, TYZZER's disease). The Vet. Record, 1956, July 7th, August 4th and August 25th., p. 433, 511 and 568.

第1表 マウスコロニーに於ける感染病の種類と、それによるマウスの損失の程度
(英国中の 30 箇所のコロニーに就ての調査集計)

感 染 病	感染の存在を報告 したコロニーの数	コロニー中のマウスの損失	
		件 数	全 採 点 数 [*]
ウィルス	M.H.V.	1	
	NIGG 肺炎ウィルス	1	
	エクトロメリア	11	11
細 菌	サルモネラ	7	13
	<i>Str. moniliformis</i>	5	10
	プロテウス	2	
	<i>Erysipelothrix</i> spp.	1	
そ の 他	マウスカタル	6	10
	TYZZER病	10	9
	Infantile diarrhoea	8	28
	黄疸	1	
線 虫 類		5	4
糸状菌	<i>Trycophyton</i> spp.	6	
原 虫 類	<i>Klossiella</i> spp.	1	
	<i>Sarcosporidia</i>	1	
	<i>Eimeria</i> spp.	1	
	<i>Endoamoeba</i> spp.	1	
だ に あぶら虫 南 京 虫		7	13
		3	
		1	

* コロニーに及ぼした影響程度に従つて採点したもの集計数

場合 2~5 日で完全に恢復するが、重症で恢復する場合には日数も長くかかるし、しばしば発育がおくれる。経過はコロニーによつて 100%恢復する場合から 100%死亡するまでいろいろの程度がある。この感染の特徴は最初の一腹の仔が罹患し易いことで、2度目の出産からの仔は感受性が低いことである。

PAPPENHEIMER, A. A. & ENDERS, J. F. (*J. Exp. Med.*, 85, 417, 1947.) は感染マウスの 75% の腸上皮細胞内に 2 種の核内封入体を証明している。CHEEVER, F. S. & MUELLER, J. H. (*J. Exp. Med.*, 88, 309, 1948.) は HARVARD, SCHWENTKER, CFW 及び C (National Cancer Institute) の 4 系統のマウスで実験的感染試験を行つて、初産の仔が特に感受性の高いことは同じであるが、CFW だけが他の 3 系統にくらべて特に感受性が高く且つ秋と初冬とでの死亡率が高いことが明にされた。なおおの際には前報告と異つた細胞質内封入体が証明されている。

英国では 8ヵ所のコロニーで infantile diarrhoea と思われる病気が報告され、その中の少くとも 6ヵ所の

繁殖所ではこの病気に重大な関心を示した。1名の業者はこの病気の存在は認めているが、次のような方法で処理できると述べている。初産の母マウスが屢々奇妙な、しめつた外観 (curious dampness of the female's coat) を呈した後、1~2 日目にその仔が定型的の下痢を示すが、この母マウスの変化を認めたらすぐ通常の湿つたマッシュを止めて、水を与えず只々乾いたカラス麦のみで3日間飼育すれば、下痢で仔獣を失うようなことはないという。他の業者も母マウスのこの奇妙な、しめつた外観とこれにつづく仔獣の下痢とを認めている。また或る使用者繁殖者 user-breeder の主要繁殖コロニーで、第1図に示すように、初産の仔獣の乳離れの率が 11ヵ月に亘つて常に 2~4 産の仔獣のその凡そ半分に過ぎなかつたことが示された。このことは週 2,000 匹のマウスの生産を行つているコロニーに取つて重大な損失であつたことは間違いない。

以上のように英国でもマウスの infantile diarrhoea はかなり広がつて居り、一旦発生すれば生産に相当大きな障害を来すが、生長マウスを使う実験者にとつて

第1図

WEANING RATE & PARITY IN
COLONY No. 2

は余り支障を来さない。その原因は未だ充分明ではなく、単一ではないかも知れない。

Ectromelia (Mouse-pox)

Ectromelia は動物痘瘡の一つでマウスに病原性を持つウイルスである。FENNER, F. (*Austral. J. Biol. Med. Sci.*, 25, 275, 1947.) はマウスのこの病気を Mouse-pox といい、*Ectromelia* という言葉はその病原体そのものの名称として用いるよう提案している。このウイルスは人の天然痘研究のモデルとして精しく研究されているが、マウスの病気としての予防に関する研究は殆んど行われていない。

この病気が認識されるのは、尾又は足が腫れたり、浸出液に覆われた皮膚の傷が現われた時で、急性に死んだ場合には *Ectromelia* の存在に気がつかない。急性に死んだ場合には伝播の危険は少いが、皮膚の傷からは極めて伝播し易い。従つてその徴候が現れたら速かに殺すことが予防の最良の方法であるが、その個体だけでなく同じ容器内のマウスを全部殺し、その容器を消毒することが必要である。

米国ではこの病気に余り関心を持たなかつたが、最近 Viral and Rickettsial Study Section of the Division of Research Grants, National Institute of Health がこの問題を取り上げ研究を始めている。この委員会の報告によると 475 のマウス・コロニーの 4 箇所では確実に、恐らく他の 18 箇所でも、この感染のあることが示された (SHOPE, R. E., *J. Lab. & Clin. Med.*, 44, 33, 1954.)。

Ectromelia の伝播は感染マウスの皮膚の開放瘡やこれで汚染された環境によるもので、感染後 7~21 日の間が危険である。この期間に大量のウイルスが放出されて床敷やケージが汚染され、汚染されたものは 3~4 日間感染の危険がある。ウイルスは皮膚組織に特別の親和性があるもので、健康皮膚の微小の擦過傷から侵入してそこに初期病変を作る。これが眼に見えるようになるの

は感染後 7 日頃である。この期間に壊死病巣から一方では外部にウイルスを放出し、他方淋巴管を通じて血流に入り一過性のウイレミーを起す。網内系の細胞に取り入れられて肝や脾で増殖しここに壊死病巣を作り、これから再び二次的ウイレミーが起り、これが 4 日目から 13 日目までつづく。この二次的ウイレミーがウイルスを皮膚に運んで二次的発疹が現われる。この時期にも感染の危険が多い。急性の場合肝脾の病変甚だしく二次的ウイレミーを起す前に死亡する。従つてこの場合伝播の危険は少ない。経口、気道、眼瞼、性交などによる感染の可能性もないことはないが、マウス・コロニーでの主な感染源は不注意に見過されている皮膚の感染傷である。初期の皮膚感染傷を早く発見し、このマウスばかりでなく同一容器内のマウス全部を殺し、容器を消毒することが伝播を防ぐ最良の方法であるが、その際注意すべきことは感染の有無をしらべるためにマウスを握んだその手が次のケージにウイルスを伝播する可能性のあることである。

FENNER, F. (*J. Path. & Bact.*, 60, 529, 1948.) の実験的研究には、強毒のモスコ株と弱毒のハムステット株とが用いられたが、或る実験で前者では 83% の罹患率、後者では僅かに 30% に過ぎず、しかも前者と異つて急性死なく、不顕性感染の多いことが報告されている。英国の実際の伝染状況を見ると、この後者のような弱毒株による *endemic infection* のように思われるものが多い。

或る使用者繁殖者は 3 ヶ年の間隔で 3 回の流行を見たが、1955 年には流行を見なかつたという。それぞれの流行後に新しいコロニーで出発しているが、この感染が侵入する毎にこの新しい非免疫群が多く殺された所から見れば、これは WEBSTER, L. T. (*Medicine*, 25, 77, 1946.) の所謂第一型の流行 (感受性個体群が強毒病原体に最初に曝露された際に見られる流行) に相当するものようである。然し英国で屢々見られるものはむしろ所謂第二型 (寄生体宿主関係が或る程度成立した個体群に見られる流行) に属するものである。

“過去に激しい流行を見た際に全マウスを殺して繁殖を新しいコロニーで再開した” というような記載は前者の例であるが、それより屢々見られるのは“某は屢々皮膚に傷のあるマウスを供給する”とか、“カサブタのあるマウスを屢々見受ける”というような記載で、このことは第二型の流行の多いことを物語っている。この第二型の流行 (*endemic type*) のあるコロニーに感受性のある個体に加わる場合、(i) 散発性で流行の形をとらない場合と (ii) 感受性個体の割合が或る程度増加するまで何事もなく、その後の偶然の機会に流行が勃発する場合とが考えられる (TOPLEY, W. W. C., *Proc. Roy. Soc.*

Ser. B., 130, 337, 1942.)。然しながら新しい感受性個体の追加がなくても、多数のマウスを一つのケージに入れるというようなことや、ケージの消毒不十分などが流行勃発の原因となることも考えられる。

実験者は良く実験のストレスによつて潜伏感染が顕性感染に変ると考えているが、疫学的研究の結果はこの病気には長期に亘る病毒保持者は存在しないか、存在しても極めて少いことを示している。従つて THEILER の脳脊髄炎のように潜伏感染を顕性感染にするような現象は本ウイルスでは見られない。

浸淫性感染 **endemic infection** のないエクトメリアのないコロニーを作ることが大切であるが、それにはマウスを毎日良く観察して疑わしいマウスのいるコロニーを殺し、ケージその他の消毒を厳重にすることが肝腎である。

TYZZER's disease

この病気は TYZZER, E. E. (*J. Med. Res.*, 37, 307, 1917.) が日本の舞踏マウスに初めて見た病気で、この系統のマウスは感受性が非常に高いが、普通の実験マウスでは只々 2 例を見た丈であるという。このことから彼は普通の実験室マウスでは軽症に経過して注意されないが、これが舞踏マウスの感染源となるものであろうという。流行の極期には彼の舞踏マウスの全ストックが肉眼的肝臓所見を呈した程であるという。

この病気は新しく乳離れした若いマウスに見られるもので、重症の下痢の後数日で死亡する。剖見によると腸粘膜の発赤と肝臓病変（最重症例では屢々見られない）とが見られる。肝は屢々白色又は黄色の円形壊死巣で覆われて居り、そのあるものは暗色の中心部を示している。組織学的にはこの部に多核白血球の広範な浸潤が見られ、壊死部外辺の全細胞内に細長い桿菌（TYZZER の *Bacillus piliformis*）が束になつて列んでいるのが見られる。盲腸及び大腸最上部の切片でも、屢々上皮細胞中に程度は低いがこの菌の侵入が証明される。

TYZZER によればこの菌は腸の上皮細胞に侵入するが細胞自体は殆んど傷害を受けず、菌は屢々粘膜下組織に侵入しそこで増殖して新しい細胞内に拡がると同時に、時に小血管に入つて血流によつて肝に運ばれる。又喰細胞によつて血流に運ばれることもあるが、淋巴流を通じて行われることはないという。この菌は腸管と肝以外には見出されない。

GOWEN, J. W. & SHOTT, R. G. (*J. Hyg.*, 33, 370, 1933.) は 5 系統のマウスを使つてこの感染に対する抵抗性を検査して、その感受性は舞踏因子、白色因子更に性因子から分離することができると結論している。しかしこの実験に対しては用いた動物の数の少いことと

感染が余り簡単に起つていることとの 2 点で非難がある。

RIGHT, F. L., JACKSON, E. B., & SMADEL, J. E. (*Amer. J. Path.*, 23, 627, 1947.) は前者のうように感染肝の食餌によつて感染を起すことはできなかったが、冬の終りから春の初めにかけてコロニーの密集した時期に流行の勃発を経験したという。また日常の培養基に本菌を培養できなかったが、組織培養では或る程度成功している。雞胎児組織培養で定型的な菌が見られ、4 代に亘つて伝えられたが、マウスに病原性のあつたのは原培養と初代の継代培養のみであつたという。この菌の病原的意義はまだ充分実験的に証明されていないが、上の成績は継代培養で本菌の病原性が急に失われたか、或いは病原体は本菌と、も一つ別の因子とから成り、後者が容易に消失するためとも考えられる。

英国の流行を見ると、例えばある使用者繁殖者 **user-breeder** のコロニーでは 1953 年の第 10 週の半ばから第 30 週の始めにかけて流行があり、その後 70 週後（1955 年の 10 月）に再び 1 週間に亘つて流行が見られているが、その間には只々 3 例が見られているのみであつた。このことは潜伏感染がつづいていて、認められなかつただけであるように思われる。また TYZZER の例とはちがつて罹患率は一般に低く、ある使用者繁殖者のコロニーの例で、流行の極期の週で僅かに 2.13% にすぎなかつたという。ROBINSON, J. (印刷中) は TYZZER 病の病原体は病原性が弱く、大部分のマウスは証明困難な無症状感染の形で経過するものであろうと主張し、X 線放射でそれ自身による死亡よりも多くの死亡が見られ、そのマウスに病変を証明している。然しながら PORTER, G. (*J. Anim. Tech. Assn.*, 2, 17, 1951-2.) は放射線以外の実験操作で潜伏感染を顕性感染にするような現象は見られていないという。従つてこの病気の意義は **infantile diarrhoea** と同様主として繁殖上の問題であつて、エクトメリアやサルモネラのように動物実験上の障害となることは少いようである。

(安東洪次抄訳)