Pathological Study of *Streptococcus faecalis* Antigen-induced Arthritis in New Zealand White Rabbits

Hiroaki YAMAMOTO and Takashi KOMATSUZAKI*

Department of Pathology, The Kohno Clinical Medicine Research Institute, 3-3-7
Kitashinagawa, Shinagawa-ku, Tokyo 140, Japan and *Section of
Microbiology, Tomidahama Hospital, 26-14 Tomidahama,
Yokkaichi-city, Mie 512.

(Received 7 May 1986/Accepted 24 September 1986)

The pathological examination of the rabbit knee joint with antigen-induced arthritis produced by heat-killed *Streptococcus faecalis* (*Str. faec.*) as antigen was carried out. Macroscopically, there were findings of acute inflammation about five hours after the injection. Histopathologically, very remarkable acute exudative inflammation was seen 48 hours later. This supported the picture of Arthus reaction. The Arthus reaction disappeared with time, and this supported the view of delayed-type hypersensitivity three weeks later. After that, an obvious chronic inflammation was admitted in 10 weeks. This resembled the histopathological feature of rheumatoid arthritis (RA) when these findings are summarized. It was suggested that arthritis produced by *Str. faec.* progresses from an acute condition to a one with time. As mentioned above, it thought that Arthus reaction of both immediate hypersensitivity and delayed-type hypersensitivity are necessary in the occurrence of this arthritis.

Streptococcus faecalis によるウサギの抗原誘導関節炎の 経時的病理学的研究

山本 博昭・小松 崎 尚*

財団法人河野臨牀医学研究所病理学研究室

* 医療法人富田浜病院研究部微生物学研究室

ヒトの慢性関節リウマチ (RA) の成因を探る上で実験的関節炎の動物モデルは極めて意義がある [1]。実験的関節炎の発症の試みの一つとしては免疫学的機序をもとに関節炎を惹起させる方法もある。その代表的なものには Dumonde and Glynn [2] によるフィブリンを Freund's の incomplete adjuvant とともにウサギに感作した後、関節腔内にフィブリンを1回注射して発生させた抗原誘導慢性関節炎がある。その後 Consden ら [3]

の卵白アルブミンや Cooke and Jasin [4] の牛血清アルブミンおよび最近ではフェリチンによる抗原誘導関節炎等が報告された [5, 6]。これらのモデルは慢性関節炎が惹起され、その病理像が RA に類似していることより RA のモデルとして広く利用されて、特に関節炎の慢性化の過程の解析が行われてきた [7, 8, 9, 10]。

小西ら [11, 12] は RA と *Streptococcus faecalis* (*Str. faec.*) との関係を明らかにする目的で *Str. faec.*

によるウサギの実験的関節炎の誘発について報告している。この関節炎は急性に始まり慢性へと移行し、その病理像はRAの組織像にも似た特異的な慢性炎症を呈していた[13]。

今回 *Str. faec.* による関節炎の発生機序の解明の一助として *Str. faec.* の加熱死菌を抗原としてウサギに抗原誘導関節炎を惹起させて経時的に関節の変化を病理学的に検討した。

材料および方法

ウサギ：中部科学資材株式会社より12週齢の Nwe Zealand White (NZW) の雌を入手した。飼育条件は温度 $23\pm 1^{\circ}\text{C}$ 、湿度 $55\pm 10\%$ 、照明時間12時間/1日で、固型飼料 (CR-3、日本クレア) を1日200gの制限食と飲水は自動給水装置で自由摂取とした。

抗原の作成：菌株 *Str. faec.* は東京大学医学研究所より分与された IID-10541 を用いた。凍結保存した *Str. faec.* は BHI broth に40時間予備培養して、さらに Mod. HI agar で24時間培養した。これらの菌体を集めて滅菌脱脂綿で汚過した菌液は 4°C にて4,000rpm、20分間遠沈した。これを生理食塩水で3回洗浄して *Str. faec.* が20 mg/wet/ml になるように生理食塩水で調整後、 100°C で30分加熱して *Str. faec.* 加熱死菌とした。この死菌は10 mg/wet/0.5 ml 量を Freund's の incomplete adjuvant (FIA：和光純薬) に混ぜて w/o 型の乳濁液とした。

免疫方法：25匹のウサギの背部の筋肉内に毎月1回、計6回 *Str. faec.* 加熱死菌の10 mg 量を注射した。ウサギの血清中の *Str. faec.* に対する凝集抗体価*を確認後、左膝関節腔に1 mg/0.5 ml の *Str. faec.* 加熱死菌を1回注射して抗原誘導関節炎を発生させた。ウサギは膝関節注射後48時間目、1, 3, 5, 10 週間目にネブタールの静脈内投与での麻酔下で頸動脈より全採血により死に至らしめ剖検を行った。

病理学的検索：光顕用滑膜組織は10%中性緩衝ホルマリンで固定後、常法によりパラフィン切片とし、Hematoxylin and Eosin (H-E), azan Mallory, Weigert の線維素, alcian blue, periodic acid Schiff (PAS), phosphotungstic acid hematoxylin (PTAH) 染色を施した。

免疫組織化学的には抗ウサギ IgG, IgM, C3 (CA-PPEL LABORATORIES INC) 血清を用いてパラフィン切片での Peroxidase-antiperoxidase (PAP) 法にて検索した。

電顕的には剖検時に滑膜組織を細切し、2.5% glutaraldehyde および1% Osmium acid の二重固定を行い、脱水後 Epon 包埋して超薄切片を作成した。切片は酢酸 uranyl と酢酸鉛の二重電子染色を施して電子顕微鏡 (JEM-100 SX; 日本電子) にて観察した。

成 績

25匹のウサギの膝関節腔へ *Str. faec.* 加熱死菌を注射した後、約5時間目頃より全例に熱感と軽度の腫脹がみられ、急性炎症が惹起した。

以下、経時的な関節の変化は全例に認められ、その変化の質や程度にはほとんど個体差はみられなかった。それらの主な肉眼的および組織学的所見は Table 1 と2に各々示した。

48時間目：未処置対照の膝関節の外径を0 mm とした場合、処置した膝関節の平均は 5.5 ± 0.19 mm と高値を示した。関節の外観は浮腫性で細血管の著しい拡張と迂曲を認めた (Fig. 1)。関節腔では血性で粘稠度の低下した滑液が増量していた。滑膜組織は肥厚し、表面は充血、粗造でフィブリン様物質の付着や出血斑で混濁していた。

組織学的に滑膜は浮腫、充血、出血および極めて著しい多核白血球の浸潤がみられる急性炎で、滑膜表層細胞は変性壊死、脱落および消失し、その表層部位にはフィブリンまたはフィブリノイドの沈着を認めた (Fig. 2)。

免疫グロブリン IgG と IgM および補体 C3 の沈着は滑膜表層下の血管の壁と内腔の一部にみられ、さらに少数の多核白血球にも認められた。

電顕的に滑膜は変性や壊死および破壊された同定不明な細胞が多数を占め、少数の滑膜表層細胞と思われるものや多くの多核白血球が浸潤していた。また、細胞間質では変性断裂した膠原線維束が散在していた。

1 週間目：関節の外径は 45 ± 0.19 mm で48時間目の値より若干減じていた。しかし、その他の肉眼的所見には前期の変化と大差はみられず、関節外部の浮腫、細血管の拡張と迂曲、血性状滑液の増量と滑膜組織の肥厚は

* 凝集抗体価の測定法：凝集抗原は免疫原に用いた *Str. faec.* の加熱死菌と同様に作り、常法のごとく定量凝集反応をマイクロタイター法にて行った。その反応の概略は血清を非働化の後、2倍系列希釈を行い (生理食塩水・リン酸緩衝液, pH 7.2), 抗原を添加後 37°C で2時間反応させた。その後 4°C に一夜放置して凝集の有無を観察し、凝集抗体価を求めた。

Table 1. Major gross findings of the knee joint in NZW rabbits treated with *Str. faec.*

	Total	Time of investigation				
		48-hour	1-week	3-week	5-week	10-week
Number of rabbits	25	5	5	5	5	5
Exterior						
Swelling (mm)		5.5±0.19	4.5±0.19	3.5±0.32	1.5±0.29	2.0±0.22
Edema		+++*	+++	++	—	—
Extension of vessele		++	++	++	+	—
Interior						
Synovial fluid		+++	+++	+++	+	+
Hyperemia		++	+	+	—	—
Hemorrhage		++	+	+	—	—
Thickening of synovial tissue		+++	+++	+++	++	+
Clouding of synovial tissue		+++	+++	++	±	—
Roughness of synovial tissue		+++	+++	++	±	—

—: negative, ±: weak; ++: moderate; +++: more than moderate; ++++: strong.

* Highest score out of five animals.

Table 2. Major histological findings of the knee joint in NZW rabbits treated with *Str. faec.*

	Total	Time of investigation				
		48-hour	1-week	3-week	5-week	10-week
Number of rabbits	25	5	5	5	5	5
Edema of synovial membrane		++*	+++	+++	±	—
Hyperemia of synovial membrane		++	+++	++	±	—
Hemorrhage of synovial membrane		++	++	+	±	—
Necrosis of synovial membrane		+++	+++	++	+	—
Fibrin and/or fibrinoid on synovial membrane		++	++	++	++	++
Proliferation of synovial villus		—	—	—	++	+++
Decrease of synovial cells		+++	+++	++	+	—
Hypertrophy of synovial cells		—	—	±	++	++
Hyperplasia of synovial cells		—	—	±	++	+++
Polymorph. leukocyte infiltration		+++	+++	++	±	—
Lymphocyte infiltration		—	±	++	+++	+++
Plasma cell infiltration		—	—	+	++	++
Macrophage infiltration		—	—	+	+	+
Lymphatic node-like formation		—	—	—	+	++
Increased blood vessels		—	—	±	+	+
Granulation tissues		—	—	+	++	++

—: negative; ±: weak; ++: moderate; +++: more than moderate; ++++: strong.

* Highest score out of five animals.

依然として持続していた。

組織学的に滑膜組織は著しい浮腫や充血および多核白血球の浸潤があり、その浸潤細胞の多くは変性し、核破壊に落ち入り壊死産物やフィブリノイド物質と混じて組織を形成していた。滑膜表層部では表層細胞の再生はまだみられずフィブリンまたはフィブリノイドが沈着していた。

IgG, IgM および C 3 の沈着は滑膜表層部のフィブリノイドや一部の多核白血球または血管壁に認められた。

電顕的には変性、壊死および破壊された同定不明な細胞とともにわずかに滑膜表層細胞がみられた。この細胞は微細構造が変性のため明瞭ではないが、粗面小胞体が増加し拡張した F 型細胞と細胞突起が消失した M 型細胞であった。その他、幼若な多核白血球も認めた。

3 週間目：関節の外径は 3.5 ± 0.32 mm と前期の値よりも減じ、浮腫も軽減した。しかし、細血管の拡張と迂曲は持続していた。滑液は粘稠度が低下して増量していたが、血性の程度は軽減していた。滑膜組織は依然として肥厚し、表面は粗造で一部にフィブリン様物質が付着しているが、充血、出血斑ないし混濁は軽減していた。

組織学的に滑膜組織の浮腫や充血、フィブリンないしフィブリノイド沈着は持続していたが、一部の滑膜表層では腫大と重積をともなった滑膜表層細胞が再生していた。滑膜表層下では多核白血球に混じてリンパ球や形質細胞またはマクロファージの浸潤と肉芽形成が認められた (Fig. 3)。

IgG や IgM は再生した滑膜表層細胞や形質細胞またはマクロファージに顆粒状にみられ、C 3 も一部の多核白血球や形質細胞にも認められた。

電顕的に滑膜表層細胞は比較的幼若な M 型ないし F 型細胞が再生し、間質は比較的粗で、線維芽細胞が多い。新生した一部の毛細血管では内皮細胞の剝離と基底膜の断裂がみられ、その部位ではフィブリノイド物質もみられた。滑膜下層では多核白血球の他にリンパ球ないし形質細胞が多く、その間には断裂した膠原線維が散在していた (Fig. 4)。

5 週間目：関節の外径は 1.5 ± 0.29 mm と前 3 期の値からすると著しく減じた。関節周囲の浮腫は消退し、細血管の拡張や迂曲は軽減していた。滑液は無色透明で量、粘稠度も減少していた。滑膜組織も若干の色調変化を伴った肥厚を認めるのみであった。

組織学的には滑膜絨毛は増殖し、若干の充血や浮腫がみられた。滑膜表層細胞の再生は活発となり腫大した細胞が数層に重積していた。表層下では肉芽形成が著し

く、多核白血球は減少してリンパ球様構造や形質細胞ないしマクロファージの増加がみられた (Fig. 5)。

IgG, IgM ないし C 3 は主に形質細胞に沈着していたが、その他、滑膜表層細胞やフィブリノイド沈着部位にも認められた。

電顕的にも滑膜表層細胞は数を増し、F 型細胞では粗面小胞体の発達、M 型細胞では細胞突起の発達を特徴とし、特に後者の細胞では貪食能を示すものもみられた。表層下では線維芽細胞の増加、血管の新生があり、少数の多核白血球と多くのリンパ、形質細胞がみられ、これらの細胞は比較的幼若型のものが多かった。

10 週間目：関節の外径は 2.0 ± 0.22 mm と初期の値からすると半分以下に減じていた。前期までの諸種変化は大半が消退し、わずかに滑膜組織の肥厚のみが特徴的であった。しかし組織学的には滑膜組織の絨毛増殖は著しく、表層細胞は腫大と重積していた (Fig. 6)。表層下では肉芽化、リンパ球様構造、形質細胞やマクロファージの浸潤、onion skin-like fibrosis を呈する血管および脂肪組織や筋組織の再生等が特徴的であった。

免疫組織学的に形質細胞の多くには IgG が明瞭に認められたが (Fig. 7)、IgM と C 3 も若干弱いながらも同一細胞に沈着していた。その他、これらの抗体は滑膜表層細胞やフィブリノイド物質にもほぼ一致して認められた。

電顕所見では M 型細胞における細胞突起の発達や糸粒体、リゾソームないし pinocytic な空胞の増加または貪食能等がみられ、F 型細胞での粗面小胞体の増加と拡張が特徴的であった (Fig. 8)。また少数ながら M 型、F 型の両者の特徴を示す細胞も認められた。リンパ球の集簇部位では比較的幼若なリンパ球がみられた。形質細胞は粗面小胞体とゴルジ装置が発達し、胞体表面には細胞突起がみられ、電子密度が高い胞体より成る幼若型と核が偏在した成熟型が混在していた。また、間質では膠原線維の増加ないし細血管の発達が特徴的であった。

考 察

小西ら [11] は *Str. faec.* の死菌をウサギに注射すると、その菌に対する凝集価、RFLS, CH 50, IgG, シアル酸, CRP および γ -グロブリンと α_2 -グロブリンの上昇ないし A/G 比の低下を認め炎症を示唆した。その病理所見でも関節に顕著な炎症がみられ、*Str. faec.* により関節炎が発生することを明らかにした [12, 13]。そしてこの関節炎の組織像は経時的に急性から慢性炎症へ

と進展し、特に慢性像において RA の像に類似していた。

Str. faec. と関節炎との関係については臨床的にヒトの RA 患者の血液や滑液より *Str. faec.* を高率に分離したとする報告による[14, 15, 16]。今回の研究ではこれらの事実に基づいて *Str. faec.* による関節炎の発生機序を探ることを目的とし、さらにはこの実験系による関節炎の実験モデル化の可能性をも加へ、*Str. faec.* の死菌を抗原として抗原誘導関節炎の誘発について病理学的に検討した。

Str. faec. の惹起注射後 48 時間目ないし 1 週間目での関節は滲出性の急性炎症の像であった。この病変の成り立ちは *Str. faec.* の死菌の注入により、その局所に抗原抗体反応が惹起して免疫複合体を形成し、第Ⅲ型アレルギーであるアルサス反応が成立したものと考えられた[10]。一般的にアルサス反応は抗原の注入後 2～6 時間目頃より始まり 12～24 時間目頃には最高に達するという。今回の実験では初回の組織学的観察が 48 時間目であったが、その所見は比較的顕著なアルサス反応を示唆していたことより、それ以前の 12～24 時間目頃では極めて著しいアルサス反応が惹起していたものと推察された。したがって、以上の所見より *Str. faec.* の死菌は比較的強い抗原抗体反応を惹起する抗原物質と考えられる。しかし、この時期での組織像には RA の病像との共通所見は認められなかった。

惹起注射後 3 ないし 5 週間目での関節では滲出性の急性炎症はみられず、いわゆる Coombs and Gell の第Ⅲ型反応が消退して第Ⅳ型反応（遅延型過敏症）に類似の組織がみられた[17]。特に 5 週間目の組織像より特異的なリンパ滲胞様形成がみられ、この所見は青木ら[10]の大腸菌 0：14 株によるウサギの抗原誘導関節炎の所見と一致した。この様なⅣ型反応では細胞障害性 T 細胞の活性化に伴ない Macrophage migration inhibition factor 等の lymphokine が放出されて標的細胞の破壊が考えられている[18, 19]。

さらに 10 週間目に至ると滑膜絨毛の乳頭状増殖、滑膜表層細胞の過形成、フィブリノイド沈着、肉芽形成、リンパ滲胞様形成および形質細胞の浸潤等を特徴とする明らかな慢性関節炎へと移行していた。Glynn [20] は抗原誘導関節炎の慢性化する機序には細胞性免疫の関与を指適した。Ziff ら [21] も抗原誘導関節炎より採取した滑膜表層細胞を培養すると migration inhibitory factor と migration inhibitory factor-like substance が産生されたとし、さらに細胞性免疫の mediator である ly-

mphokine を正常ウサギの関節内へ注射すると慢性関節炎が発症したことより細胞性免疫反応が関節炎を惹起したとしている。このことは Goldberg ら [22] によっても同様な報告が成されている。大野ら[23]は抗原誘導関節炎の慢性化の機序を、①個体が細胞性免疫を獲得していること、②関節軟骨表層に沈着した免疫複合体が persisting antigen として働いていること、③関節炎によって生じた炎症産物や破壊産物に対して自己免疫反応が考えられる、とし、その中でも②の存在に注目している。今回の実験では関節軟骨の免疫組織化学的な検討は行っていないが、免疫グロブリンや補体が滑膜組織のほぼ同一な細胞や部位に共通した局在傾向を示したことより、これらは免疫複合体の形で沈着しているものと考えられた。

一般に抗原誘導関節炎の発症形式は単発性であり多発性はほとんど発症しないという [4]。今回の実験でも challenge した膝関節のみに単発した関節炎であった。しかし、組織像では特に慢性期のもので前述した如く極めて特異的な像が得られ、これらの像は現在ヒトの RA 所見に最も類似している大腸菌 0：14 による実験的関節炎モデル[24]ないし、ヒトの RA の所見 [25] に似ていた。抗原誘導関節炎と RA を組織学的に比較すると[1]、類似点はリンパ滲胞様形成を伴う慢性炎症で、関節局所に免疫グロブリンが産生し、関節軟骨で免疫複合体が沈着している点である[25]。一方、相違点は抗原誘導関節炎の場合、骨病変や関節外病変がなく、リウマチ因子も産生しない点である[24]。今回の実験でも骨病変や血管炎またはリウマチ結節等はみられず RA とは区別された。しかし、*Str. faec.* を抗原に抗原誘導関節炎を発症させた場合の発症機序は抗原を注入した関節にアルサス反応が惹起して、この反応が消退するにつれて二次的に遅延型反応が誘発され、次第に慢性像が完成したものと解した。したがって、*Str. faec.* による関節炎は上述の二つの過敏症反応が時期を異にして発現することが誘因と考えられた。

以上の結果より、腸内常在菌で、しかも毒性が極めて弱い *Str. faec.* の死菌での抗原誘導関節炎は急性炎症から慢性増殖性炎症に至る過程と慢性化に関する種々の因子を検討することはヒトの RA を初めとする他の慢性関節炎の究明や薬効評価のための病態モデルとして役立つものと思われる。

要 約

Streptococcus faecalis (Str. faec.)の死菌を抗原として抗原誘導関節炎を発症させ、その経時的病理学的検討を行った。

その結果、肉眼的には抗原の惹起注射後5時間目頃より急性炎症を示唆する所見が認められたが、組織学的には48時間で極めて著しい急性滲出性関節炎の像を呈し、この所見は即時型のアルサス反応の像とほぼ一致した。以後、経時的にこの反応は徐々に消退して、3週目には遅延型反応とほぼ一致する所見が認められた。さらに10週目では明らかな慢性炎症像がみられ、それらの所見を総括するとRAの病像に類似していた。

以上の結果より、Str. faec.による関節炎は急性に始まり慢性に移行することが示唆され、この関節炎の発症には即時型と遅延型の両者の過敏症反応が基本を成しているものと思われた。

文 献

- [1] 小泉富美朝 (1980). リウマチのモデル動物, リウマチ, **20**, 371-382.
- [2] Dumonde, D. C., and Glynn, L. E. (1962). The production of arthritis in rabbits by an immunological reaction to fibrin. *Brit. J. Exp. Path.*, **43**, 373-383.
- [3] Consden, R., Doble, A., Glynn, L. E., and Nind, A. P. (1971). Production of a chronic arthritis with ovabumin. Its retention in the knee joint. *Ann. Rheum. Dis.*, **30**, 307.
- [4] Cook, T. D., and Jasin, H. E. (1972). The pathogenesis of chronic inflammation in experimental antigen-induced arthritis. I. The role of antigen in the local immune response. *Arthritis Rheum.*, **15**, 327-337.
- [5] 内藤二郎・大野 修 (1981). 慢性関節リウマチにおける関節炎の再燃と慢性化に関する研究. 神戸大学医学部紀要, **42**, 795-813.
- [6] Sakata, T., Ohno, O., Ishikawa, H., Hirohata, K., and Cooke, T. D. V. (1984). Pathogenesis of chronic inflammation in experimental ferritin-induced arthritis. V. Electron microscopic localization of specific antibodies in the synovial membrane. *J. Orthop. Res.*, **2**, 346-355.
- [7] Cook, T. D., Hurd, E. R., Ziff, M., and Jasin, H. E. (1972). The pathogenesis of chronic inflammation in experimental antigen-induced arthritis. *J. Exp. Med.*, **135**, 323-338.
- [8] Cook, T. D., and Richer, S. M. (1974). Pathogenesis of chronic inflammation in experimental antigen-induced arthritis. *J. Rheum.*, **1**, 143-152.
- [9] Ohno, O., Tateishi, H., and Cooke, T. D. (1978). Pathogenesis of chronic inflammation in experimental ferritin-induced arthritis. *Arthritis Rheum.*, **21**, 81-91.
- [10] 青木重久・生田耕司・野々垣常正・伊藤美武 (1979). 腸内細菌による antigen-induced arthritis の経時的形態的分析. 東海リウマチ, **10**, 75-80.
- [11] 小西靖彦・関矢正樹・田中利明・田畑昌夫・河野稔彦, 峯尾 哲・山本博昭・小松崎 尚 (1985) *Streptococcus faecalis* による家兔の関節炎. 前篇, 後篇. 河医研年報, **35**, 153-170.
- [12] 小松崎 尚・峯尾 哲・山本博昭・小西靖彦・岸田 充弘 (1986). 腸球菌による抗原誘導関節炎家兔の血清C反応性蛋白とシアル酸, 医学と生物学 **113**, 5-9.
- [13] 山本博昭・峯尾 哲・小松崎 尚・小西靖彦・関矢正樹・田中利明・田畑昌夫・河野稔彦 (1985). NZW ウサギの関節に対する *Streptococcus faecalis* の実験的影響, 特に病理学的変化について, 実動技誌, **20**, 139-143.
- [14] 河野 稔・田沢叔夫・深沢甲子雄・北川欣也・小野三嗣・吉田高美・椎名文雄・梁谷由郎・杉原久義・石橋兵衛 (1952). 多発性関節リウマチスの微生物療法. 日本医事新報, **1472**, 2282-2286.
- [15] 矢野良一・畑 一郎 (1954). リウマチ患者流血中よりの緑連鎖菌の検出に就て. 日内会誌, **43**, 49-50.
- [16] 深沢甲子雄 (1956). 多発性関節リウマチ患者体液 (血液, 関節液) 中の連鎖球菌の検出並びに其の同定に関する研究. 東医大誌, **14**, 168-179.
- [17] Zvaifler, N. J. (1979). Etiology and pathogenesis of rheumatoid arthritis. In *Arthritis and allied conditions. A textbook of rheumatology*. pp. 417-428. McCarty, D. J. Jr., Lea, and Febiger. (ed.). Philadelphia,
- [18] Ishida, M., Honda, M., and Hayashi, H. (1978). In vitro macrophage chemotactic generation from serum immunoglobulin G by neutrophil neutral seryl protease. *Immunology*, **35**, 167-176.
- [19] 森沢成司 (1978). 活性化リンパ球の産生と chemical mediator リンホカイン. 日本臨牀, **36**, 937-943.
- [20] Glynn, L. E. (1968). The chronicity of inflammation and its significance in rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, **27**, 105-121.
- [21] Ziff, M. (1974). Relation of cellular infiltration of rheumatoid synovial membrane to its immune response. *Arthritis Rheum.*, **17**, 313-319.
- [22] Goldberg, V. M., Lance, E. M., and Davis, P. (1974). Experimental immune synovitis in the rabbit. Relative roles of cell mediated and humoral immunity. *Arthritis Rheum.*, **17**, 993-1005.
- [23] 大野 修・内藤二郎・坂田敏郎・川井和夫・石川 齊・広田和志 (1985). シンポジウム-II 慢性関節リウマチにおける動物モデルの進歩と問題点. 2 抗原誘導関節炎. リウマチ, **25**, 428-430.
- [24] Aoki, S., Ikuta, K., Nonogaki, T., and Ito, Y. (1985). Induction of chronic polyarthritis in rabbits by hyperimmunization with *Escherichia Coli*. *Arthritis Rheum.*, **28**, 522-528.
- [25] Soren, A. (1978). Histodiagnosis and clinical correlation of rheumatoid and other synovitis. 1st ed., pp. 148-161. J. B. Lippincott, (ed.). Philadelphia, Tront.

Explanation of Figures

- Fig. 1. The left and right knee joints of a NZW rabbit 48 hours after injection with *Str. faec.*, showing swelling with edema and convoluted vessels in the left knee joint.
- Fig. 2. Synovial membrane of a NZW rabbit shown in Fig. 1., showing acute arthritis with necrosis, disappearance of the lining cells and infiltration of the many polymorphonuclear leukocytes. H-E stain, X 100.
- Fig. 3. After three weeks, showing granulomatous synovitis with regeneration of the lining cells. H-E stain, X 100.
- Fig. 4. After five weeks, showing subchronic arthritis with lymphoid cell aggregation appearing as follicles and fibrinoid substances. H-E stain, X 200.
- Fig. 5. After 10 weeks, showing chronic arthritis with lymphoid cell aggregation appearing as follicles within the hypertrophied synovial villus. H-E stain, X 100.
- Fig. 6. After 10 weeks, showing localization of IgG within the cytoplasm of plasma cells. PAP, X 400.
- Fig. 7. After three weeks, showing infiltration of juvenile lymphocytes and plasma cells. TEM, X 2400.
- Fig. 8. After 10 weeks, showing prominent endoplasmic reticulum and enlargement of F-type lining cells. TEM, X 8000.