STUDIES ON THE INOCULATION TO DIFFERENT ANIMALS OF LEPROSY BACILLI (The 3rd Report)

On the Susceptibility of Cats and Nutrias with *M. Leprae* Murium

Yasuro TAKAYAMA

Dept. of Bacteriology, Hiroshima University Medical School (Prof. Urabe)

After the intraperitoneal inoculation of murine leprosy bacillus suspension to cats and nutrias, the intraperitoneal fluid was collected, of which migrating cells, phagocytotic cells and extra-cellular acid-fast bacilli were investigated. Moreover, distribution of bacilli were examined by autopsy.

The results of examination of susceptibility of these animals to the murine bacillus were as following.

1) The bacilli inoculated into the intraperitoneal cavity produced no infectious finding after 2 months, though in some cases they presented a picture of multiplication in the testis. After staying 2 months in cats, the bacilli still kept infectiousness to white rats.

2) Inoculation of the murine bacilli into the intraperitoneal cavity of nutrias produced no murine leprosy.

3) Multiplication of bacilli in the migrating cells of intraperitoneal cavity could not be observed not only in cats and nutrias, but also in white rats.

4) The intraperitoneal migrating cells were not different in the properties between cats or nutrias and white rats. But the migrating stadium of monocytes and neutrophile leucocytes were different in cats and nutrias and in white rats.

癩菌の異種動物接種に関する研究

第3報 猫及びヌートリアの鼠癩菌に対する 感受性について

広島大学医学部細菌学教室 (指導 占部教授)

高 山 保 郎

(昭和31年7月7日 受稿)

(本論文の内容要旨は第27回、第28回日本癩学会総会に於て報告した)一文部省科学研究費による研究 (占部)一

緒 言

鼠癩菌の動物接種実験は、すでに諸種の動物を用いて内外幾多の学者¹⁻¹²⁾によりこころみられているにも拘わらず、いまだ確実な鼠癩菌感受性動物としては、鼠科、栗鼠科¹³⁾¹⁴⁾以外のものは見付けられていないようである。

本来鼠癩菌に対して感受性のない動物に対してその感染を成立させるような何らかの方法を見付けるか、或は

鼠癩菌感受性動物と同非感受性動物との間の何らかの感受性支配因子のようなものを見出すかすることは、今日なお、不可能視されているところの人類菌の実験動物への感染成立の目的達成の上におそらくは少なからず貢献するであろうことが考えられる。

このような見地からして著者は鼠癩菌の異種動物接種実験を企て、種々研究をかさねつつあるものであるが、その結果の一部として、すでに鼠癩菌に対してハムスターが感受性を有することを認めえたことについて報告¹⁵⁾

したが、今回は同じく異種動物であるところの猫並びにヌートリアを供試した結果得られた成績について報告する。

第1章 猫に対する接種実験

実験 I

1. 実験方法

a) 供試獣：体重 800~1,800g の猫 4 匹を用い対照としては 200~300g の白鼠 4 匹を供試した。

b) 供試鼠菌：鼠癩熊本株感染白鼠の類性肉芽（接種後 177 日）より生塩水による 20 倍乳剤の 1,000 r. p. m. 5 分後の上清を猫及びラット各 2 匹ずつの体重 150g につき 0.5 cc 宛腹腔内に接種したほかに、同種菌液の 100°C、20 分間加熱したものの上と同数の両種試獣の腹腔内に体重 150g につき 0.5 cc 宛注入した。

c) 観察：週 1 回の体重測定及び体表変化の観察の他に、菌接種後 1 日、4 日、7 日、10 日、2 週、3 週、4 週、5 週、6 週、7 週、9 週目に猫では注射器で、白鼠では毛細管ピペットでそれぞれ腹腔液を採取し、法に従って塗抹標本をつくり、それに Giemsa 染色及び Ziehl-Neelsen 染色を施したものについて、各標本 100 視野毎における腹腔内出現細胞、喰菌細胞及び細胞外遊離抗酸菌の時間的推移を追究した。

剖検は菌接種後 9 週目に行くことを原則としたが、猫に於ては 4 匹中 3 匹迄も 7~21 日後に斃死したのでその都度剖検しそれらの所見も成績に加えることにした。剖検時には淋巴腺（左右膝べき、同腋窩及び頸部、腸骨、腸間膜、肝門）並びに内臓（肺、肝、脾、腎、副腎、睪丸（卵巣）、副睪丸）の肉眼的所見並びにそれらよりの塗抹標本の Ziehl-Neelsen 染色による鼠癩菌の播布度を追究し且つそれらの病理組織学的観察も行つた。

2. 実験成績

a) 一般状態並びに体表所見：生菌接種猫 1 匹（No. 2）及び死菌接種猫 2 匹（No. 3, No. 4）は菌接種後より著しく元気を失い、No. 4 は 7 日目に No. 2, No. 3 は 21 日目に斃死した。なお体重は白鼠では漸増したのに対して、猫では何れも減少したが、ただ No. 1 のみは実験後期になってやや増加した。体表所見には猫、白鼠両群ともに終始特にいふほどの変化は認められなかった。

b) 腹腔液の所見：

i) 性状—猫では生・死菌接種両群とも初期に於てやや褐色を呈したが、漸次透明になり菌接種後 10 日目では全く透明になった。白鼠に於ては生・死菌接種両群とも猫に比し腹腔液の混濁度はより軽く 1 週目には全く透明になった。

ii) 遊走細胞の所見—猫及び白鼠腹腔内への出現細胞としては中性好性白血球、単核球のほかにリンパ球、エオジン好性白血球、漿膜細胞及び肥満細胞が検出された。それらのうち比較的高率に検出された中性好性白血球及び単核球の推移は Fig. 1 及び Fig. 2 に示したようであつて、猫に於ては生・死菌接種の別なく接種翌日には単核球に比してはるかに多くの中性好性白血球が出現したが、その後は 4 日目頃には前者漸増、後者漸減のためこれら兩種細胞曲線に明らかな交叉がみられ、それ以後も経日と共に後者は漸減の一途を辿つたのに反して前者は逆に漸増した。之に対して白鼠に於ては生・死菌接種をとわず接種 1 日後の上記兩種細胞の出現頻度には著差はみられず 4 日目頃には単核球は増加し中性好性白血球は減少したが、そのためにこれら兩種細胞の推移曲線には猫の場合のような 4 日目前後における交叉は認められなかったと云う点で上の猫に於ける所見とかなり趣を異にしていた。しかしその後の経日につれての単核球の漸増と中性好性白血球の漸減との傾向に於てはほぼ揆を一にしていた。

なお、単核球では初期に特に大単核球に於て多数の空泡が原形質内に認められ、又核の不鮮明なもの或は異常に核のこわれたものが可成り多数に認められ、末期になると小空泡が原形質内に認められるものがわずかに出現し正常形態が多く検出されるようになったが、かかる所見に於ては生・死接種群間にも又猫、白鼠間にもいふほどの差はなかった。

Fig. 1. Transition of neutrophil leukocytes and monocytes appeared in the peritoneal cavities of cats

Fig. 2. Transition of neutrophil leukocytes and monocytes appeared in the peritoneal cavities of rats

iii) 喰菌細胞並びに検出菌の所見—喰菌細胞としてはその種類に於ては殆ど単核球で占められ、稀に中性好性白血球、漿膜細胞が認められた。これらの喰菌細胞の時間的推移は Fig. 3, Fig. 4 に見られるようであつて菌接種後早期には接種菌の生、死及び猫、白鼠の別を問わずいずれも比較的多数認められたが、その後漸減の一途を辿つた。但し生菌接種白鼠2匹のうち1匹に於てはその減少曲線が比較的緩慢であつたが、猫に於ては同じく生菌接種の2匹共急降下曲線を示したという多少の差が両種動物間に見られた。

次に被食喰菌の形態についてみるに、接種後初期には多数の菌塊が細胞内に検出されたが、その後漸次菌長は

Fig. 3. Transition of phagocytes in the peritoneal cavities of cats

一般に短縮、膨大の傾向を示すようになり、顆粒もより明瞭になつてくるようであり、さらに接種3~4週後頃になると恰も顆粒のみのようになつてくるものがほぼ同様に接種菌の生、死及び動物の種類に関係なく認められ又何れの時期を通じても生菌接種の猫及び同白鼠の腹腔内の遊離細胞内では抗酸菌の増殖したと思われる所見は認め難かつた。

Fig. 4. Transition of phagocytes in the peritoneal cavities of rats

iv) 細胞外遊離抗酸菌の所見—Table 1 に示したが猫、白鼠共に生・死菌接種の別なく、菌接種1日後にはわずかながら抗酸菌が腹腔内の細胞外に認められたが、猫では4日後にはすでに菌証明陰性に終つたのに反して、白鼠では4日後にもなお少数から抗酸菌が認められその後になつてからは一応消失した。

Table 1. Transition of the extracellular acid-fast bacilli in the peritoneal cavities of cats and rats

Animals		Day													
		1	4	7	10	14	21	28	35	42	49	63			
Cat	Living bacilli	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
		2	0	0	0	0	0	0							
	Killed bacilli	3	1	0	0	0	0	0							
		4	3	0	2										
Rat	Living bacilli	1	3	1	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	
		2	0	1	0	0	0	0							
	Killed bacilli	3	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
		4	0	0	0	0	0	0							

Notice: The number shows the bacilli detected from 100 microscopic fields.

c) 肉眼的剖検所見: 生菌接種猫 No. 2 (21日後死) ではその右側膝べき部皮下に帯緑黄色粘稠な膿を容れた赤褐色米粒大結節を, 又その大網には赤褐色粟粒大結節が一面に散在した。死菌接種 No. 3 (21日後死) ではその胆嚢周囲の肝が暗赤色に着色して認められ, 同 No. 4 (7日後死) では胆汁色に着色した腹腔液が認められた。

次に生菌接種白鼠 No. 1 (63日後殺) では腸間膜の肥厚と癒着が見られ, 骨盤脂肪組織の著明な増殖があり, 又同 No. 2 (21日後殺) では左腎に半米粒大の円形白色

結節が見られたが, その他の死菌接種白鼠 No. 3 (63日後殺) 及び No. 4 (21日後殺) には特にいう程の変化は見受けられなかった。

d) 細菌学的所見: 猫及び白鼠体内に於ける抗酸菌の播布度は Table 2 に示したが, 先ず生菌接種の場合についてみるに猫に於ては白鼠に比して抗酸菌の体内播布度は多少とも劣っており, 而も猫体内では菌形の短縮形, 膨隆形を示すもの及び顆粒の判然とした菌の認められることがより多かつた。ただし生菌接種猫 No. 1 の睪丸に於て, 細長, せん細な定型的鼠癩菌を思わせる抗酸菌が多数検出され, 而もその他に鼠癩菌の Globi 前期像を思わせる抗酸菌の集塊も少数ながら証明されたことは注目に値するものと思われた。又同 No. 2 の右側膝べき部の結節の膿には多数の顆粒形抗酸菌が認められた。

死菌接種のさいに於ては猫, 白鼠のいずれに於ても一般的にみて上記の生菌接種の場合に比して抗酸菌の体内播布度は, わずか乍らより少く且つ猫と白鼠との間にも総括的にいつてほとんど差がみられなかった。

e) 病理組織学的所見: 生菌接種白鼠 では腸間膜淋巴腺, 肝及び脾に主として類円形細胞が集簇して大小種々の鼠癩結節を形成し, Ziehl-ヘマトキシリン染色に於ても多数の菌が Globi 状乃至は散在状に認められたのに反し, 生菌接種猫 No. 1 に於ては淋巴腺, 肺, 肝及び腎の何れの部位よりも鼠癩細胞と思われるものは検出出来なかつた。ただし脾に於ては濾胞周囲に鬱血並びに小出血点認められ, 鼠癩細胞と思われる組織球形細胞の小集団が僅かながら検出されたが, 菌の被染性は不良であり短縮, 膨隆形のもの少数認められたに過ぎず, これは細胞内増殖像とは遙かにかけ離れた所見と思われた。なお, 前記の抗酸菌が多数認められ Globi 前期像もみられた睪丸の病理組織学的検索は, この睪丸を凡て細菌学的検索に使用しつくしてできなかったことはまことに遺憾であつた。

実験 II

1. 実験方法

a) 供試獣: 初代接種猫では体重 800~1,700g のものを2匹宛生菌並びに死菌接種群として供試した。累代接種猫としては体重 1,100~1,400g の猫を, 生菌接種群に2匹及び死菌接種群に1匹それぞれ充てた。

b) 供試鼠癩菌: 鼠癩熊本株感染白鼠の癩性肉芽(接種後309日)より生塩水による20倍乳剤の1.00 r. p. m., 5分後の上清を, 体重 200g につき 0.5 cc 腹腔内に接種し, 同時に右側膝べき部にもその 0.5cc 宛を接種した。

Table 2. Degree of the distribution of acid-fast bacilli in the bodies of cats and rats

Animals		Cat				Rat			
Kind of murine lep. bacilli used for inoculation		Living bacilli		Killed bacilli		Living bacilli		Killed bacilli	
No.		1	2	3	4	1	2	3	4
Survival days		63 (S)	21 (D)	21 (D)	7 (D)	63 (S)	21 (S)	63 (S)	21 (S)
Sex		♂	♂	♀	♀	♂	♂	♂	♀
Initial bodyweight(g)		1800	1080	990	810	180	210	210	150
Inocul. dose(cc)		6.0	3.6	3.3	2.7	0.6	0.7	0.7	0.5
Lymph nodes	Knee fold	r	—	+	—	+	+	—	+
		l	+	—	—	—	—	—	—
	Axillary	r	—	—	—	+	+	—	—
		l	+	—	+	+	—	—	—
	Cervical	r	—	—	—	+	—	+	+
		l	—	+	+	+	+	—	+
	Iliac		+	+	+	+	+	+	+
Vital organs	Mesenterial		+	+	+	+	+	+	+
	Portal vein		—	+	—	+	+		
	Lung		—	+	—	+	+	—	—
	Liver		+	+	+	+	+	—	—
	Spleen		+	+	+	+	+	+	+
	Kidney		—	+	—	+	—	—	—
	Suprarenal gland		+	+	+	+	+	—	—
	Testicle (Ovary)		+	+	+	+	+	—	—
	Epididymis		+	+		+	—	—	

Notice:

※ : Loose globi
(S): Sacrificed
(D): Dead

Mark	Bacillary Counts	Microscopical Fields
—	0	> 100
+	ca. 10	100 ~ Several
+	1	1
+	1 ~ 10	1

死菌接種群は 100°C, 20分間加熱された上記菌液を生菌接種群同様に接種した。

累代接種に於ては生菌接種猫の睪丸の約30倍生塩水加乳剤 (2~3視野に1コの抗酸菌陽性) を健康猫の腹腔内に 2cc 宛注射し, 同時に白鼠にも復元接種の目的でその右側膝べき部皮下へ 0.5cc 注射した。なお, 死菌累代接種には上記の睪丸乳剤の 100°C, 20分間加熱のものを同量宛あてた。

c) 観察: 週1回の体重測定及び体表変化の観察の他に斃死後又は一定時日後に屠殺してさきの実験 I の場合と同様にして剖検その他の諸検査を行った。

2. 実験成績

a) 一般状態: Table 3 のように生菌接種猫 No. 5 は菌接種後1日目に, 又死菌接種猫 No. 7 は同3日目に, さらに累代生菌接種猫 No. 10 は5日目にそれぞれ斃死したが, その他の猫についていうと菌接種後早期には活気を失つていても2~3週後になると回復し体重も漸増した。

b) 肉眼的剖検所見: 先ず初代接種猫について見るに生菌接種猫 No. 5 では胆嚢附近の肝及び横隔膜に, 又死菌接種猫 No. 7 も該部の肝に各々暗赤色の着色部が見られ, 又肺充血, 肋膜腔内の血性滲出液が認められたがその他の生菌接種猫 No. 6 及び死菌接種猫 No. 8 ではそれらの菌接種局所皮下 (右側膝べき部) に橙黄色組織で被包された 0.2×0.4cm の淡黒褐色組織が見られたのみで腹腔内臓器とか淋巴腺とかには特に顕著な所見は見られなかった。

累代接種猫に於ては生菌接種猫 No. 9 の大網の広範囲な癒着と, 脾表面の辺縁に多数の粟粒大結節が認められたのみで, その他の No. 10, No. 11 の試験では認むべき所見に接しなかった。

c) 細菌学的所見: 供試猫体内における抗酸菌の播布度は Table 3 に示した。即ちこれで見られるように初代の両接種群間に於ける抗酸菌の播布の程度には特に顕著な差異は認められず, 又実験 I の生菌初代腹腔内接種猫の睪丸内に見られた恰も Globi 前期像の如き所見 (Table 2 参照) には今回は遂に接し得られなかった。

2代接種の猫に於ては抗酸菌の体内播布度は初代接種のさいのそれに比してさらに一段と稀少であつた。

なお, 猫体内に分布した抗酸菌は今回も前回と略同様にその形態に短縮, 膨隆化がみられ, その他顆粒の明瞭化のみられるものも多く, さらに菌体の被染性は初代接種猫体内のものはなお比較的良好であつたが2代接種猫体内のものに於てはすでにやや不良化していた。

Table 3. Degree of the distribution of acid-fast bacilli in the bodies of cats

Animals		1st generation				2nd generation		
Kind of murine lep. bacilli used for inoculation		Living bacilli		Killed bacilli		Living bacilli		Killed bacilli
No.		5	6	7	8	9	10	11
Survival days		1 (D)	57 (S)	3 (D)	47 (D)	96 (S)	5 (D)	96 (S)
Sex		♀	♂	♂	♀	♂	♀	♂
Initial body weight (g)		680	1,680	800	1,000	1,400	1,300	1,150
Inocul. dose (cc)	Intraperitoneal inocul.	1.7	4.2	2.0	2.5	2.0	2.0	2.0
	Subcutaneous inocul. at the right knee fold	0.5	0.5	0.5	0.5	/	/	/
Site of subcutaneous inocul.		∞	∞	∞	∞	/	/	/
Lymph nodes	Knee fold	r	—	+	+	+	—	—
		l	—	+	+	—	—	—
	Axillary	r	—	—	+	—	—	—
		l	+	—	—	+	+	—
	Cervical	r	—	—	—	—	—	+
		l	+	—	+	—	—	—
	iliac	+	+	+	+	—	+	+
	Mesenterial	+	+	+	—	+	—	—
Visceral organs	Portalvein	+	+	+	+	—	+	+
	Lung	+	+	+	+	—	—	—
	Liver	+	+	+	—	—	+	—
	Spleen	+	+	+	+	—	+	—
	Kidney	+	—	+	+	—	—	—
	Suprarenal gland	+	+	+	—	—	+	—
	Testicle (Ovary)	+	+	+	+	—	+	—
	Epididymis	/	+	+	/	—	/	/

Notice: Mark follows to the Table 2

d) 病理組織学的所見: 初代生菌接種猫 No. 6 の膝べき淋巴腺の淋巴洞内に組織球性細胞の小集簇がありその中に少数の抗酸菌が貪喰されている像がみられた。但しその他の臓器には特にいほどの組織学的病像はなかった。

累代生菌接種猫 No. 9 に於ては, 肝の血管壁周囲並びに肺胞壁に於て中央部はやや変性した類上皮細胞よりなりその周囲は組織球性細胞, リンパ球及び少数の多形核白血球の浸潤よりなる小病巣が認められ, 而もその病巣中には Ziehl-ヘマトキシリン染色では被染性やや不良な短形抗酸菌が少数点状にしていた。なおこの No. 9 のその他の臓器並びに死菌累代接種 No. 11 には認むべき所見はなかった。

以上を総合すれば生菌接種猫に於ては時として, その淋巴腺, 肺, 肝又は脾に鼠癩細胞が痕跡的ながら出現す

ることのあることが窺知できるが但しこのような場合でもそれら小病巣部内よりの検出抗酸菌はその被染性にしても、形態にしてもむしろ退行的傾向を示すように見受けられることも判つた。

e) 白鼠への復元接種所見：初代生菌接種猫 No. 6 (57日後殺) の睪丸乳剤を白鼠の膝べき部皮下へ接種したところ308日後の所見ではその接種局所に 2.5g (2.7

×1.7cm) の鼠癩性大肉芽腫が認められ、又体内に抗酸菌が Table 4 に示したように広く而もかなりの濃度に播布していることがみられた。即ちこのことにより鼠癩菌は少くとも2カ月間ほどは異種動物である猫の体内でなお感染力を充分保持しうるものであることがわかつた。

Table 4. Degree of the distribution of acid-fast bacilli in the bodies of rats reversely inoculated with the leprosy bacilli after cat passage

Inoculum	Survival days of inoculated rats	Site of subcutaneous inocul.	Lymph nodes										Visceral organs							
			Knee fold		Inguinal		Axillary		Cervical		Iliac		Mesenteric	Retroperitoneal	Lung	Liver	Spleen	Kidney	Suprarenal gland	Ovary
			r	l	r	l	r	l	r	l	r	l								
Testicle suspension from cat (No. 6) killed after 57 days in the group of 1st generation	308	∞	∞	±	++	+	++	±	+	+	++	±	+	++	±	±	±	±	±	±

第2章 ノートリアに対する接種実験

1. 実験方法

a) 供試獣：体重1,100~1,200gのノートリア3匹と対照として体重100~200gの白鼠4匹とを使用した。

b) 供試鼠癩菌：鼠癩熊本株感染白鼠の癩性皮下肉芽腫(接種後270日)よりの生塩水による15倍乳剤を1,000 r. p. m., 5分間遠沈してえられた上清を体重150gにつき0.5cc宛腹腔内に接種し、同時に右側膝べき部皮下にも0.5cc宛接種した。

c) 観察：週1回の体重の測定及び体表変化の観察の他に菌接種後1日、4日、7日、10日、2週、3週、4週、5週、6週、7週、8週、9週、10週、11週及び12週目に前出の第1章の実験Iに準じて採取して作つた腹腔液よりの塗抹染色標本について腹腔内出現細胞、喰菌細胞及び細胞外遊離抗酸菌の時間的推移を追究した。

剖検は菌接種後12週目及び斃死の都度行い、右側膝べき部の接種局所、淋巴腺及び内臓について肉眼的変化を観察した後それらよりの塗抹染色標本並びに組織切片標本をつくりそれにより抗酸菌の体内播布の程度を追究比較するとともにそれらの病理組織学的所見についても検討を加えた。

2. 実験成績

a) 一般状態並びに体表変化：ノートリア No. 3 は菌接種後著しく体重が減少し、うい瘦して29日目に斃死したが、その他の試獣にはすべて著変なく体重も漸増した。触診的には右側膝べき部の菌接種局所に、白鼠では菌接種後4週頃から浸潤を、又ノートリアでは同9週後

頃より可成り硬い移動性硬結をそれぞれ触れるようになった。

b) 腹腔液の所見：菌液を皮下及び腹腔内に同時に接種した後の初期には腹腔液に可成りの混濁がノートリアに於て認められたが、それも1週前後で透明となつた。白鼠には終始腹腔液の混濁することはなかつた。

腹腔内出現細胞としては中性好性白血球、単核球のほか淋巴球、エオジン好性白血球、漿膜細胞及び肥満細胞が検出され、この点前述の鼠癩菌の猫腹腔内接種実験の場合と大差はなかつた。

なお、今回の実験に於ても、それらのうち高率に検出されたものは中性好性白血球及び単核白血球であつたが、これらの推移についてはまとめて Fig. 5, Fig. 6 に示した。

即ちこれでわかるように感受性動物である白鼠に於ては前述の第1章の実験Iのさいの白鼠に於ける所見と全く一致して接種後1日目には中性好性白血球と単核球の出現頻度には大差なく、従つて接種4日前後におけるこれら両種細胞の推移曲線には交叉がおこることなしに前者は経日とともに漸減の、又後者は反対に漸増の一途を辿る傾向を見せた。之に反してノートリアに於ては中性好性白血球が経日に従つて漸減し、単核球が反対に漸増する点に於ては上記の白鼠の場合と傾向を等しくしてはいたが、他方両種細胞の推移曲線がNo. 1以外のものでは接種4日前後から14日後頃までにそれぞれ共に2回ほど明らかに交叉した点に於て白鼠に於ける所見と著しい相違を示した。

次に喰菌細胞の時間的推移はまとめて Fig. 7 及び Fig.

8に示した。

Fig. 5. Transition of neutrophil leukocytes and monocytes appeared in the peritoneal cavities of nutrias

Fig. 6. Transition of neutrophil leukocytes and monocytes appeared in the peritoneal cavities of rats

Fig. 7. Transition of phagocytes in the peritoneal cavities of nutrias

Fig. 8. Transition of phagocytes in the peritoneal cavities of rats

即ち腹腔内喰菌細胞は白鼠に於てもヌートリアにあつても菌接種後1日目に比して同4日目には共にわずかに増加したものもあつたが、その後は然うでなかつたものと共に日とともに比較的急速に減少の傾向を迎ること両者全く揆を一にしていた。ただ強いといえばその完全消失がヌートリアに比して白鼠に於て多少遅延の傾向があるようであつた。なお、白鼠 No. 3 のみでは接種11週後に再び少数ながら Globi 状乃至散在性の抗酸菌を貪食した漿膜細胞の再出現が認められた。

なお、貪食細胞の種類は猫及び白鼠に於けると同様、ヌートリアに於ても単核球が殆どを占めその他に稀に中性好性白血球及び漿膜細胞がみられた。

次に腹腔内細胞外の遊離抗酸菌についてみるに Table

5 に示したように、ヌートリアでは21日以後にはこの種の菌影が全く認められなかつたのに反して白鼠に於ては21日後頃にも認められそれからしばらく認められなくなつたが再び接種後9週及び11週目には認められるようになった。

c) 肉眼的剖検所見: ヌートリア No. 3 の接種局所たる右側膝べき部皮下には変化は認められなかつたが、腹腔内には $3.0 \times 4.0 \times 0.5$ cm 大の帯橙紅色組織に包まれた腫瘤が、腹膜及び小腸と癒着して存在しており、これの切断面は蜂窩状を示し内に黄色膿塊を容れていた。同 No. 2 では右側膝べき部皮下に 1.3 g (2.0×1.5 cm) の硬弾力性腫瘤が周囲組織と限局して存在し、又大網及び腸間膜には粟粒大結節が多数証明された。さらに同 No.

Table 5. Transition of the extracellular acid-fast bacilli in the peritoneal cavities of nutrias and rats

		* *** **															
		1	4	7	10	14	21	28	35	42	49	56	63	70	77	84	
Nutria	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	2	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
	3	0	1	0	0	0	1	0									
Rat	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	0	2	0	
	3	3	3	0	0	0	4	0	0	0	0	0	0	0	7	0	
	4	1	4	0	0	0	6	2									

Notice: The number shows the bacilli detected from 100 microscopic fields

* Day ** No. *** Animals

1の右側膝べき部皮下にも上記 No. 2 におけると同性状の 2.1g (2.3×1.5 cm) の腫瘍が認められたがこの例では内臓、淋巴腺に著変は見られなかつた。

白鼠に於てはいずれも右側膝べき部皮下に膜状のうすい癰性肉芽の浸潤から厚い鼠癰腫迄の種々の程度の病変が認められたが、それらの肉眼的性状は上記のヌートリアの右側膝べき部皮下にできていた腫瘍とは全く異なる

のであつた。その他 No. 4 の右側膝べき部淋巴腺には乾酪様膿が認められ、又同 No. 1 及び No. 3 の大網には半米粒大から粟粒大の黄色結節が多数見受けられた。

d) 細菌学的所見: 抗酸菌の体内播布度は一括して Table 6 に示したが、これで見られるようにヌートリアに於ては白鼠に比して接種局所皮下の抗酸菌分布が著しく少いばかりでなくその他にその生存日数が長くなるに

Table 6. Degree of the distribution of acid-fast bacilli in the bodies of nutrias and rats

Rat	Nutria	Animals		Lymph nodes												Visceral organs										
		No.	Survival days	Sex	Initial body weight (g)	Inocul. dose (cc)		Site of subcutaneous inocul.	Knee fold		Inguinal		Axillary		Cervical		Iliac	Mesenteric	Portal vein	Lung	Liver	Spleen	Kidney	Suprarenal gland	Testicle (Ovary)	Epididymis
						Subcutaneous inocul. at the right knee fold	Intraperitoneal inocul.		r	l	r	l	r	l	r	l										
1	84 (S)	♂	1200	0.5	4.0	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
2	77 (D)	♂	1140	0.5	3.8	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
3	29 (D)	♀	1200	0.5	4.0	—	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
1	84 (S)	♀	150	0.5	0.5	∞	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
2	84 (S)	♀	210	0.5	0.7	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
3	84 (S)	♀	120	0.5	0.4	∞	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
4	29 (S)	♂	120	0.5	0.4	∞	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	

Notice: © Cessation

つれて抗酸菌の体内播布度が低下して行くような所見も認められた。その他一般に云つて体内分布の抗酸菌の形態も白鼠体内のものに比してヌートリア体内の菌に於てはとくに顆粒形のものが多いようであつたが、併し菌の被染性に於てはヌートリア体内のものでも白鼠体内のものとはほぼ同様、なお充分良好であつた。

なお、前記のヌートリア No. 3 の腹腔内腫瘍中の膿にはきわめて多数の顆粒の判然とした抗酸菌がそれぞれ検出されたことを附記しておきたい。

e) 病理組織学的所見：ヌートリア No. 1 及び同 No. 2 に於て認められた右側膝べき部皮下の腫瘍は、中心部には乾酪化がみられその周囲は組織球及びプラズマ細胞よりなる肉芽にかこまれていたが、その中に定型的鼠癩細胞は証明されなかつた。なお、これら浸潤細胞内外には被染性やや不良で顆粒の判然とした抗酸性短桿菌が散見された。なお、その他の淋巴腺、内臓のいずれにもいづゆる鼠癩細胞は証明されなかつた。

総括並びに考察

既に市原¹⁶⁾は鼠癩菌の猫への接種実験で、接種局所の軟化乾酪様膿から4カ月迄菌の検出を認め、又淋巴腺からも3カ月迄それを認めているがそれ以上は検出不能であり、白鼠への復元接種も3カ月迄陽性であつたと報告している。今回の著者の猫を用いての実験に於ては接種後早期に可成りの猫の斃死があつた為必ずしも成績の正鵠は期し難いが、実験Ⅰ、Ⅱを通じ鼠癩菌の猫体内に於ける播布度は白鼠に於けるそれに比して可成り劣り、且又生・死菌接種両群間に於てさへも著明な差異は認められず而も猫体内の鼠癩菌には短形乃至顆粒形が多く認められた。ただし実験Ⅰの生菌接種猫 No. 1 の睪丸には多数の恰も Globi 前期像の如き増殖の所見が認められ、あるいは猫の睪丸内ではある程度鼠癩菌の増殖が起り得ることもあるのではないかとと思われるが、反復して猫を供試して行つた実験Ⅱに於ては遂にそのような睪丸内所見はえられなかつた。

その他の前述のような鼠癩菌接種猫についての細菌学的及び病理組織学的所見と如上の成績とよりして究極のところ猫には鼠癩菌に対して感受性がないものと考えて大過ないであろう。なお、著者の場合に於ても市原¹⁶⁾の成績のように白鼠への復元接種によつて少くとも2カ月位は猫体内で鼠癩菌はその白鼠への感染力を保持していることがわかつた。

次にヌートリアについてであるが、ヌートリア (*Myocastor Coypus*) は齧歯目、海狸鼠科に属し、別名海狸鼠と

云われる水陸両棲動物であつて、之は動物分類学上、食肉目、猫科の猫よりはむしろ鼠科に近いところより今回あえて之をとりあげて、その鼠癩菌に対する感受性の有無乃至程度について検討したわけであるが、その実験成績によるとその体内に於ける鼠癩菌の播布度は猫の接種実験の場合とはほぼ似ていて対照の白鼠体内に於けるそれよりも可成り劣ることがわかつたのみならず菌接種局所皮下には硬い腫瘍が凡て形成されはしたがその部に於て鼠癩菌の増殖像はむしろ陰性と云うべきであり、又病理組織学的にも定型的鼠癩細胞は該部のみならず内臓及び淋巴腺のいずれに於ても証明できなかつた。これらのことからすれば、該腫瘍は白鼠皮下に見られるような顆粒肉芽とは異り一時的の反応性病変と解釈した方が妥当ではないかと思われる。

次に鼠癩菌の腹腔内接種後における腹腔内出現細胞の所見についてであるが、平井¹⁷⁾は白鼠腹腔内に墨汁、鼠癩生菌、同死菌を注射した結果、最初は中性好性白血球の遊走が盛んであり、1週間後に単核球の増加を認めたと報告しているが、今回の著者の猫、ヌートリア及び白鼠を供試しての同種実験の結果に於ても、程度の差はあるがほぼ同様の傾向が認められた。又これは腹腔内接種ではないが、竹田津¹⁸⁻²¹⁾は家鶏、海狸、家兎及び白鼠の皮下に人癩菌、鼠癩菌及び仮性鼠癩菌を接種すると接種局所に於ける遊走細胞の種類には殆ど差がなく又鼠癩菌及び人癩菌を白鼠に接種したさいには前者は増殖する反応性肉芽病巣を起すに拘わらず、後者は一時的な反応性肉芽病変を起すに過ぎないことを報告しており、之を今回の著者の成績と併せ考える時、鼠癩菌接種によつて出現する細胞の種類はその菌に対する生体の感受性、非感受性とはむしろ関係が少いのではないかとと思われる。

ところが興味あることには今回の著者の実験結果よりすれば、鼠癩菌腹腔内接種後の腹腔内出現細胞の時間的推移に於ては之を仔細に見て行くと多少とも生体の鼠癩菌感受性と関連性があるのではないかと想像せられるような所見に接し得たのである。即ち、先ず鼠癩菌に対して感受性動物であるところの白鼠に於ては鼠癩菌の腹腔内接種後1日目には生・死菌接種の別なく中性好性白血球と単核球の出現頻度には著差は見られなくて、而もそのまま4日目頃からは前者は減少の、又後者は増加の一端を迎つて行つたのでこれから両細胞の推移曲線には交叉は全く起らずに終つた。(Fig. 2)。

之に対して猫に於ては (Fig. 1) 接種翌日には既に単核球に比してはるかに多くの中性好性白血球が出現したのに、その後4日目頃になると前者は漸増し、逆に後者

は漸減したために、これら兩種細胞の推移曲線には明らかな交叉がおこつた。又ヌートリアに於ても (Fig. 5) 兩種細胞の推移曲線が No. 1 を除いて接種4日目後から14日後頃迄にそれぞれ共に2回ほど明らかに交叉した点に於て上記のような白鼠に於ける所見 (Fig. 2, Fig. 6) とは明確に異つていた。但し、その後の経日につれての単核球の漸増と中性好性白血球の漸減との傾向は猫及びヌートリアに於ても白鼠とはほぼ一にしていた。

次に鼠癩菌の腹腔内貪喰細胞についてみるに、桑原²²は鼠癩菌腹腔内接種白鼠に於て貪喰の最も盛んなものは単核細胞であり、次で中性好性白血球、内皮細胞であり、細胞外に遊離した菌も早期に消失することを述べており、Chaussiand, R. et Toumanoff, C.²³) は生・死癩菌を海狸腹腔内に注射することにより大貪喰細胞及び小貪喰細胞が出現し、遊離菌はきわめて速に腹腔液から消滅したと報告している。これらの報告は今回の著者の実験に於て、鼠癩菌の接種せられた腹腔内に於ける貪喰細胞としては接種後早期には中性好性白血球がむしろ多いが感受性動物たる白鼠ではその後間もなく単核球が急速に増加し逆に中性好性白血球が急速に減少し、猫やヌートリアではその傾向がそれ程急速著明ではなく従つて兩種細胞の推移曲線が途中で1, 2回交叉しつつ単核球は漸増し逆に中性好性白血球は漸減し結局に於てやはり単核球が腹腔内貪喰細胞の殆どを占めるようになったという所見とはほぼその様を一にするものといつてよからう。なお、又著者の場合にも細胞外遊離抗酸菌が比較的早期に消滅したがこれ亦如上の報告と一致する所見であつた。

中村ら²⁴)は鼠癩菌の腹腔内接種のさい接種1週後頃からは非抗酸性乃至弱抗酸性の桿菌が認められるようになり2週目には抗酸性桿菌が凡て細胞内に存在するようになり而もそれらに分裂、発芽等の増殖像が明瞭となり、遂にはそれが細胞外に遊離して増殖出来るような徴候を示すといつてゐるが、平井¹⁷⁾や市来²⁵⁾は遊走性細胞内での鼠癩菌の増殖は否定している。著者の実験に於ても前述のように鼠癩菌を貪喰した腹腔内細胞は比較的速かに減少し、それらの遊走細胞内での鼠癩菌の増殖像といつたものは認め難かつた。但し、前出第2章のヌートリアに対する接種実験に於ける対照として供試した白鼠No.3の腹腔内では鼠癩菌接種11週後に漿膜細胞内に増殖したと思われる像を示す抗酸菌を検出することができたが、之は平井¹⁷⁾が貪喰能をもつ細胞でも組織固定性のものでは鼠癩菌の増殖がみられるが、腹腔内細胞のような遊走性のものではそれは増殖しないといつてゐることからすれば、或は予め鼠癩菌の増殖した固定性漿膜細胞が腹腔

内に剝離したものを観察したのではないとも考えられる。

結 論

1, 猫の腹腔内に接種された鼠癩菌は、その睪丸内では多少とも増殖したかの像を示す場合もあつたが、一般には2カ月後になつても感染の像を示すことがなかつた。但し猫の体内に於て鼠癩菌は少くとも2カ月前後はその白鼠への感染力を保持しうる。

2, 鼠癩菌をヌートリアの腹腔内に接種しても鼠癩の感染は成立しない。

3, 腹腔内遊走細胞内での鼠癩菌の増殖像は、猫及びヌートリアに於てのみならず白鼠に於ても認め難い。

4, 鼠癩菌接種後の腹腔内出現細胞は、その種類に於ては白鼠と猫及びヌートリアとの間に著差はないが、そのうちの単核球と中性好性白血球との経日的増減推移相には白鼠と猫及びヌートリアとの間にはかなり顕著な差がある。

(擧筆するに臨み御懇篤な御指導並びに御校閲を賜つた恩師占部教授及び病理組織学的検索に於て御教示を頂いた病理学教室山田助教授に深く感謝する。

参 考 文 献

- 1) Muir, E. and Henderson, J. M.: Rat leprosy, Ind. Jour. Med. Res., 15, 807 (1927)
- 2) Lowe, J.: Studies in rat leprosy, Ind. Jour. Med. Res., 22, 187 (1934)
- 3) Marchoux E. et Chorine V.: La sensibilité au virus lèpreux n'est pas plus grande chez les jeunes que chez les adultes, Ann. Inst. Pasteur, 57, 583 (1936) (Zbl. Bakt., I Abt., Ref., 125, 447 (1937) より引用)
- 4) Sellards A. W. and Pinkerton H.: The behavior of murine and human leprosy in foreign host, Am. J. Path., 14, 421 (1938)
- 5) Pinkerton H. and Sellards A. W.: Histological and cytological studies of murine leprosy, Am. J. Path., 14, 435 (1938)
- 6) Marchoux E. et Chorine V.: Cinq bacilles de Stefansky suffisent pour infecter le rat blanc, Ann. Inst. Pasteur, T. 61, 296 (1938)
- 7) 戸田忠雄: 人癩菌, 鼠癩菌及び自然界抗酸性菌の研究, レブラ, 12, 1 (昭16)
- 8) 渡辺義政: 癩の実験的研究, レブラ, 12, 607 (昭16)

- 9) 占部 薫, 宮崎権八: 鼠癩菌の数種動物内の態度, 日本医学及健康保健, 3247, 1500 (昭18)
- 10) 佐藤三郎: 癩菌の培養及び動物実験, レブラ, 18, 19 (昭24)
- 11) 占部 薫: 鼠癩殊にその細菌学的方面, レブラ 18, 39 (昭24)
- 12) 谷村忠保: 鼠癩 (昭28) 阪大皮膚科教室発行
- 13) 占部 薫: 畑栗鼠の鼠癩菌に対する感受性について, 東京医誌, 3055, 2762 (昭22)
- 14) 占部 薫: 縞栗鼠の鼠癩菌に対する感受性について, 東京医誌, 3098, 2289 (昭23)
- 15) 高山保郎: 癩菌の異種動物接種に関する研究, 第1報, レブラ, 22, 131 (昭28)
- 16) 市原鶴雄: 猫及び2—3鳥類を以つてせる鼠癩菌接種試験, レブラ, 18, 59 (昭24)
- 17) 平井輝一: 鼠癩の病理実験的研究, 附篇, レブラ, 21, 240 (昭27)
- 18) 竹田津永福: 癩の動物実験, 其の1, レブラ, 16, 39 (昭22)
- 19) 竹田津永福: 癩の動物実験, 其の2, レブラ, 16, 41 (昭22)
- 20) 竹田津永福: 癩の動物実験, 其の3, レブラ, 16, 53 (昭22)
- 21) 竹田津永福: 癩の動物実験, 其の4, レブラ, 17, 61 (昭23)
- 22) 桑原くめ: 白鼠腹腔内に接種せる癩菌の運命並びに其の組織学的所見について, レブラ, 16, 21 (昭22)
- 23) Chaussinand, R. et Toumanoff, C.: Les réactions cellulaires et la phagocytose chez les cobayes inoculés par voie intraperitonéale avec des bacilles de Hansen vivant ou morts, Ann. Inst. Pasteur, 85, 713 (1955) (Zbl. Bakt., I Abt., Ref., 156, 316 (1955) より引用)
- 24) 中村昌弘, 新宮正久: 白鼠に於ける鼠癩菌の増殖態度 (其の1), レブラ, 21, 118 (昭26)
- 25) 市来辰夫: 白鼠体内に於ける鼠癩菌の増殖態度に関する研究, 医学研究, 25, 225 (昭30)