CLASSIFICATION OF EXPERIMENTAL MOUSE LEPROSY

Yoichiro KAWAGUCHI

(The Institute for Infectious Diseases, The University of Tokyo)

In 1903, in the first report of murine leprosy, Stefansky described the occurrence of two forms of the disease, glandular and musculo-cutaneous. Since then many investigators have observed natural murine leprosy on the basis of this classification.

With further progress, however, most workers are of the opinion that the glandular and musculo-cutaneous forms are merely early and late stages of the same disease.

The purpose of this experiment is to study in detail the classification of mouse leprosy.

As stated in previous reports (La Lepro, **26**, 1957), remarkable differences were found between the various inbred strains of mice, when susceptibility to murine leprosy was studied for the purpose of selecting an adequate experimental mouse strain.

This author considered that mouse leprosy should be classified into two polar types, benign and malignant. The skin lesions of the former type, such as of C57BL/6, appeared early and were hard, small and sharply defined, whereas those of the latter type, such as of C3H, developed later, were soft and much larger, with a diffuse thickening appearance.

The variation in susceptibility to murine leprosy, the benign (with resistance) and the malignant (without resistance), is manifested in these two clinical characteristic features.

The course of malignant type is in general progressive, with fatal termination in approximately 30 weeks. On the other hand, the disease may undergo gradual regression and sometimes spontaneous healing in the late stage of the benign type.

Moreover, it is of interest in immunological studies that the administration of BCG to mice, in which the disease occurs as the malignant type, is sometimes possible to convert the malignant type to the benign type.

Taking this fact into consideration, observation with a new classification may contribute to progress in murine leprosy research.

実験鼠癩の病型分類について

川 口 陽 一 郎

伝染病研究所 第六細菌研究部

(部長 工藤正四郎教授)

(昭和34年10月19日受稿)

緒 言

鼠癩における成績から、人癩への類推が可能であると
の見解にもとずき、古くから鼠癩に対する予防および治

療の実験が数多く行われている。ところが、これらの実
験成績は研究者によりかなりのくい違いがあり、その意
見を異にする場合が少くない。これはそれぞれの用いた
実験方法が異なることによるのであろう。特に、供試動物

にもとずく成績の差を無視することは出来まい。そこで鼠癩の実験に最適なマウスの系統を知るために、多くの近交系マウスについて種々の実験を行ってきた。^{1)~8)}

この際、鼠癩菌をマウスの皮下に接種したところ、接種部位に生ずる結節の性状は、マウスの系統により、著しい差のあることが分つた。この点を詳細に検討すると、鼠癩皮下病変の特徴は次の二つに大別出来る。その一つは C₅₇B L/6 系によつて代表されるものであつて、結節は早期に触れることが出来るが、決して大きくならないものであり、他の一つは C₃H 系によつて代表されるものであつて、結節に触れる時期は遅いが、遂には大結節となる性質のものである。

鼠癩の病型をこの二つの型に分けて考えると、予防または治療実験の成績判定に便利な点が少くない⁹⁾。また、近交系マウスは、系統により、それぞれ常に一定の特徴ある結節を生ずるところから、この病型の発現はマウスの素質とも密接に結びつくものと思われ興味深い。

鼠癩の病型に関する記載は Stefansky⁹⁾ の鼠癩に関する最初の報告においてすでに見出されている。すなわち、Stefansky は、自然鼠癩についての観察成績から、鼠癩を淋巴腺型と皮膚筋肉型に分けた。以後、自然鼠癩の検索に従事した人々は大体においてこの病型分類を採用して観察を行つていたが、これについては疑義をもつものもあり、山本等¹⁰⁾はこの分類は病型よりは寧ろ病期をあらわすものだとして報告した。実験鼠癩の研究が進むにつれて、Stefansky のいう淋巴腺型は軽症型であり、皮膚筋肉型は重症型であると考えられるようになり、この点を考慮に入れて、西村¹¹⁾、戸田¹²⁾、占部¹³⁾はそれぞれ新しい病型分類を提唱した。

このように、淋巴腺のみに病変のあるものを軽症、皮膚に病変の及んでいるものを重症と考えることに特に異論はないが、これはあくまで病期或は病勢を示すものであつて、病型とはいひ難いものと思う。上記の病型分類は、自然鼠癩検索上の便宜的手段として、用いられたものであつて、これには何等宿主側の素質等に関する検討が行われていない。

さらに、自然鼠癩は種々雑多な系統のものを観察しているため混乱を起し易く、その上、それぞれの病鼠の一時期的症状を見ているに過ぎない。

それ故に、実験鼠癩について充分な観察を行い、新しい病型の分類について考察を加えることは鼠癩研究の進歩に寄与する所が少くないものと信じ、ここに鼠癩の病型とマウスの素質について論じたいと思う。

鼠癩の病型分類

鼠癩菌に対する感受性がマウスの系統によりそれぞれ異なることはすでに報告してあるが¹⁾⁵⁾、それぞれの結節性状について、もうすこし詳細にこれを検討してみたい。

実験：各系マウスにおける鼠癩皮下結節の性状

実験材料および方法：実験に使用したマウスは C₅₇B L/6, dba, NC, A, A₁, CFW, CF₁, BALB/c, SM, C₃H/He, C₃H, ddD, 以上12系統の生後約4週のものであつて、これらはいずれも伝研獣疫研究部から入手した。

各系統6匹ずつのマウスの前胸部に、鼠癩皮下結節(ハワイ株)の100倍生理食塩水乳剤 0.25 cc を右腋窩部より皮下接種し、接種後2週目ごとに、16週まで、接種部に生じた結節の性状を観察した。

実験成績：まず、接種部に生じた結節の大きさについて述べる。

結節の大きさを既報の判定規準¹⁾に従つて測定し、その平均指数より結節の増大度を示したものが図1であるが、これを見て明らかに分ることは、C₅₇B L/6 系と C₃H 系が全く正反対のしかも著しい特徴を示していることである。

C₅₇B L/6 系における結節増大傾向曲線は中央部をや

Fig. 1. The Susceptibility to Murine Leprosy Bacilli of Various Inbred Strains of Mice

Mice were inoculated subcutaneously with 0.25 cc of a 10⁻² suspension prepared from subcutaneous leproma.

や左端より横に走り、 C_3H 系のそれはやや右にかたむくが、中央部を縦に走っている。このことは、 $C_{57}BL/6$ 系においては、結節を早く触れることは出来るが、それはあまり大きくならず、そのまま、ほぼその大きさを持続するのに対し、 C_3H 系では、結節を触れはじめるのは遅いが、明瞭に触れてからは急速にその大きさを増し、遂には大結節となることを良くあらわしている。

また他の系統はすべて上記系統の中間の性質を示し、それぞれが、或は $C_{57}BL/6$ 系に、或は C_3H 系に近い性質をもつことも図 1 を見れば明らかである。

このような、系統による著しい経過の相違は、それぞれの結節性状に大きな差異があることによるように思われる。

そこで、著しい特徴を示した前記 2 系統の結節性状について検討してみよう。

$C_{57}BL/6$ 系の結節は終始硬い限局性のものであつて、その増大度は早期に限界に達し、潰瘍を生じ、痂皮、癬痕の時期を経過して必らず結節の縮小をみるのである。

一方、 C_3H 系の結節は、初期はただ厚みとして触れ、次第に瀰漫性の軟い結節となり、その大きさが拇指頭大を越えるようになるが、結節の性状にはあまり変化がなく、末期には潰瘍をみることもあるが、全経過を通じて病勢減退の傾向が全くみられない。

次に、他の系統の結節性状についていえば、結節の性状は図 1 にみる結節増大傾向曲線とよく平行し、これが $C_{57}BL/6$ 系に近いものは結節性状もまた $C_{57}BL/6$ 系に近く、 C_3H 系に似ている場合は、その結節性状もまた C_3H 系にかなりよく似ていることが分つた。

それ故に、 $C_{57}BL/6$ 系に似て、硬い、限局性の小結節を示すことは、その経過も考慮に入れると、宿主のもつ鼠癩菌に対する抵抗性の現われのように思われる。そこで、このような性質を示すものを良性の結節と呼びたい。また、 C_3H 系のような、軟い、瀰漫性の大結節は鼠癩菌に対する抵抗性が極めて少い場合にあらわれるものと考えられ、このようなものを悪性型と呼びたいと思う。

以上のように、鼠癩の皮下結節を、その性状により、良性型と悪性型に分けて、改めて他の 10 系統のマウスに生ずる結節の型を分類すると、 $C_{57}BL/6$ 系のように良性型の結節を明らかに示すものは ddD 、 N/C 系などであり、ここに載せなかつたが ddY 系もまたこの型の結節をつくる⁵⁾。また、 C_3H 系に似て悪性型を示すと思われるものは $BALB/c$ 、 A_1 系などであつて、他の系統はほぼ中間の性質を示すが、どちらかといえば良性型に近いように思われた。

悪性型と思われる結節が潰瘍を生じ、これが癬痕となり、病勢の停止を思わせる例もまま認められ、悪性型としての性質を最後まで示す系統はかなり少いように思われた。

鼠癩の経過と病型との関係

鼠癩を良性型と悪性型とに分けることを前の項で提唱したが、このような型の鼠癩がどのような経過および予後を示すかを、それぞれの代表的系統について観察したので、その成績について述べる。

実験：鼠癩の経過

実験材料および方法：良性型、および、悪性型を示す系統として、それぞれ $C_{57}BL/6$ 系と ddY 系間の雑種第 1 代 [($C_{57}BL/6 \times ddY$) F_1]、 C_3H 系と ddD 系間の雑種第 6 代 [($C_3H \times ddD$) F_6] を選び、これらの生後約 4 週のものを実験に使用した。

上記マウスの前胸部に、鼠癩菌ハワイ株の 100 倍乳剤 0.25 cc を皮下接種し、接種後 2 週おきに、40 週まで接種部に生ずる結節をその性状を中心として観察した。

なお、結節の大きさの判定は既報の規準¹⁾に従い、また、性状の変化については表に示したように、脱毛、潰瘍、痂皮、癬痕の状態をそれぞれ結節の大きさとともに記載しておいた。

実験成績：まず、悪性型の例について述べる。

表 1 に明らかなように、使用したマウスの性質は C_3H 系に極めて近いものであつた。

8 週までは結節に触れないが、10 週目より厚みとして触れ出し、以後急速に大きさを増す。16 週目には拇指頭大程度に達し、18 週目頃より結節部に脱毛がみられ、潰瘍を生ずる例もあらわれる。20 週より 22 週にかけては、結節は大きな痂皮に被れ、その大きさも多少減ずるようである。この時期を過ぎると、マウスの体調に悪化が認められ、体重は減少し、毛づやも衰えてくる。26 週頃から死亡する例が認められるようになり、32 週頃までに全例が死亡した。

一方、対照として、生理食塩水のみを注射し、そのまま様に飼育してきた同系統のマウスには、40 週を経過しても、全く異常が認められなかつた。

以上の点から、この系統では、鼠癩は恢復することなく、健康マウスより死の転帰をとることが早いことが分つた。悪性型と呼ぶことは当を得ているものと思う。

次に、良性型の例について述べる。

表 2 をみれば明らかなように、この場合も使用したマウスの性質は $C_{57}BL/6$ 系に近いものであつた。

Table 1. The Course of Malignant Mouse Leprosy

Black mice of (C₃H×ddD) F₂, 4 weeks of age, were used.

Time after inoculation	Mice were inoculated subcutaneously with															
	0.25cc of saline. (as controls)			0.25 cc of a 10 ⁻² suspension prepared from leproma.												
	♂		♀	♂		♀	(Hawaiian strain)									
	No. Survival/Total		No. Survival/Total				♂					♀				
					1	2	3	4	5		1	2	3	4	5	
wks																
4	4/4	4/4	5/5	5/5	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—		
6					—	—	—	—	—	—	—	—	—	—		
8					—	—	—	—	—	—	—	—	—	—		
10					+	+	+	+	+	+	+	+	+	+		
12					+	+	+	+	+	+	+	+	+	+		
14					+	+	+	+	+	+	+	+	+	+		
16					+	+	+	+	+	+	+	+	+	+		
18					+	+	+	+	+	+	+	+	+	+		
20					+	+	+	+	+	+	+	+	+	+		
22					+	+	+	+	+	+	+	+	+	+		
24			5/5	5/5	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+		
26			3/5	4/5	D	D	+	+	+	D	+	+	+	+		
28			0/5	2/5			D	D	D		D	D	+	+		
30				2/5									+	+		
32				0/5									D	D		
...																
...																
wks																
40	4/4	4/4														

A: Alopecia, U: Ulcer, C: Crust, D: Death.

Table 2. The Course of Benign Mouse Leprosy

Black mice of (C₃H/6×ddY) F₁, 4 weeks of age, were used.

Time after inoculation	Mice were inoculated subcutaneously with													
	0.25cc of saline. (as controls)				0.25 cc of a 10 ⁻² suspension prepared from leproma.									
	♂		♀		♂		♀		(Hawaiian strain)					
	No. Survival/Total		No. Survival/Total		♂				♀					
	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4		
wks														
4	4/4	4/4	4/4	4/4	+	+	+	+	+	+	+	+		
6					+	+	+	+	+	+	+	+		
8					+	+	+	+	+	+	+	+		
10					++A	++A	++A	+	++A	+	+	+		
12					++U	++A	++A	+	++A	++	++A	+		
14					++C	++A	++A	++U	++A	++U	++A	++		
16					++C	++A	++A	++U	++A	++C	++A	++A		
18					++C	++A	++A	++U	++C	++A	++C	++A		
20					++C	++S	++A	++S	++S	++?A	++S	++A		
22					++C	++?A	++A	++S	++S	++?A	++A	++A		
24					++S	++?A	++S	++?A	++S	++?A	++A	++A		
26					++S	++?A	++S	++?A	++S	++?A	++A	++A		
28					++S	++?	++S	++?A	++A	++?	++A	++A		
30					++S	++	++U	++S	++S	++?	++A	++A		
32					++S	++	++S	++?A	++A	++?	++A	++A		
...														
...														
wks														
40	4/4	4/4	4/4	4/4	++S	++	++S	++?A	++A	++?	++A	++A		

A: Alopecia, U: Ulcer, C: Crust, S: Scar.

接種後 2 ないし 4 週目にすでに結節に触れる例があり 6 週目には全例に小結節に触れる。以後、結節の大きさは僅かに増すが、10, 12 週頃でその大きさも限界に達し、たかだか小指頭大前後のものに過ぎない。丁度、この頃より結節部に脱毛がみられるようになり、12 週目からは潰瘍も認められるようになる。この潰瘍は或る例では直ちに小痂皮で被れ、痂皮がとれて瘡痕となるが、或る例では比較的長く潰瘍が残っている。大体、20 週頃より大部分の結節に縮小が認められるようになり、それぞれ程度こそ違え、極めて小さな結節を残して以後は殆んど病勢の変化をあらわさない。

また観察期間中、対照として飼育しておいた同系統の健康マウスと、この良性型の罹患マウスの間に、健康状態では何等異なる点が見出せなかつた。

以上の点から、この系統では、病気は必ず回復に向い、長い経過をとる。そして、罹患マウスは時には治癒に、時には病勢停止のままに天寿をまとうするものと思われる。良性型と呼ぶにふさわしい経過といえるであろう。

鼠癩菌に対する抵抗性と発現する 病型との関係

鼠癩の経過がその病型により著しく異なることは、宿主の侵入菌に対する抵抗の現われであつて、このことは両病型における結節発生状態の差を見れば明らかに分るものである。

実験 1: 接種菌量を等しくし、菌液量を変えた場合の結節発生状態

実験材料および方法: 実験に用いたマウスは C₅₇B L /₆ 系、および C₃H 系のそれぞれ生後 4 週のものであつて、各系統 10 匹ずつである。

それぞれの半数にハワイ株 100 倍乳剤の 0.1 cc ずつを、残りの半数には 400 倍乳剤の 0.4 cc ずつを、前胸部の皮下に接種した。

これらマウスについて、接種後 4 週目より、2 週おきに 16 週まで、両系間の結節発生状態を観察した。観察方法は前項の方法と同様である。

実験成績: 成績は一括して表 3 に示した。

Table 3. Development of Leproma in Benign and Malignant Types of Mouse Leprosy

C ₅₇ BL/6 (Benign Type)												C ₃ H (Malignant Type)											
Mice were inoculated subcutaneously with												Mice were inoculated subcutaneously with											
0.1 cc of a 1: 100 suspension.						0.4 cc of a 1: 400 suspension.						0.1 cc of a 1: 100 suspension.						0.4 cc of a 1: 400 suspension.					
Mouse No.		1	2	3	4	5	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5		
Time after inoculation	4	+	+	+	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—		
	6	+	+	+	+	+	+	+	+	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—		
	10	⊕	+	⊕	+	+	⊕	+	⊕	⊕	⊕	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—		
	12	⊕	+	⊕	+	+	⊕	+	⊕	⊕	⊕	+	+	+	+	+	+	+	+	+	—		
	14	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	+	⊕	⊕	⊕	⊕	+	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	+		
	16	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕		
16	+	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕			
Weight of leproma, mg		20	○	○	○	○	240	○	100	230	200	60	○	650	720	700	590	540	1040	1300	1050	1030	1000

○ : Ulcer

まず、C₅₇B L /₆ 系においては、0.1 cc 注射群に結節を早く触れる例が多い。しかし、この結節はあまり大きくならぬ中に潰瘍を生じ、直ちに、痂皮、瘡痕の経過をとり、著明な縮小を示す。一方、0.4 cc 注射群の結節は僅かに発生が遅れるが、大きさはやや大きく、観察期間中にはその縮小が認められなかつた。

次に、C₃H 系においては、0.1 cc 注射群も 0.4 cc 注射群も特に大差がなく、ともに結節は著しく増大し、後者の結節がやや大きい程度であつた。

以上のことから次のように考えたい。たとえ接種された菌量が同じでも、液量が異なれば、宿主内での侵入菌の着床範囲が異なってくる。C₅₇B L /₆ 系、すなわち、

良性型の場合はこの侵入菌に対して宿主側は直ちに反応し、侵入局所で菌の発育を抑えようとする。それ故、着床範囲のせまい0.1cc注射群においては極めて小さな結節をつくるに過ぎず、その範囲が広くなれば、それに応じた大きさの結節をつくるものと思われる。

これに反して、C₃H系、すなわち、悪性型の場合は侵入菌に対する宿主側の抵抗が極めて弱いものと思われる。そこで、最初は明瞭な結節を触れないが、漸次大きな結節となつて、着床範囲をはるかに越えて広がっていく。侵入菌の着床範囲に差があれば、初期はその結節の大きさにも差が認められるが、後には当然同程度の大きさとなるであろう。

このように、良性型では、接種された菌を直ちにその局所で抑圧しようとする傾向があるのに、悪性型では、このような傾向は全く認められない。

このことは次に述べる実験成績より更に一層明瞭となる。

実験 2: 同一菌液の少量を近接した2カ所に皮下接種した場合の結節発生状態

実験材料および方法: 使用したマウスは(C₅₇B L/6 × ddY) F₁ および (C₃H × ddD) F₆ の2系統である。

これらの生後約4週のものそれぞれ2群に分け、一方には、ハワイ株の100倍乳剤を0.1ccずつ、前胸部皮下の近接した2カ所に接種し、他方には、同じ乳剤の0.2ccを同様に1カ所に接種した。

接種部に生じた結節の状態を前実験と同じ標準で、接種後18週まで、観察し、両系統間の差異について検討した。

実験成績: 良性型の(C₅₇B L/6 × ddY) F₁ の場合、2カ所に接種されたマウスにおいては、1カ所に接種された例に生ずるものの約半分ほどの結節が2カ所別々に生ずる。これらは経過とともに時には癒合することもあるが、大部分は常に2コの結節として終始する。

ところが、悪性型(C₃H × ddD) F₆ の場合は両群間の差は良性型の場合ほど著明ではない。初期はともに厚みとして結節を触れ、以後、急速に増大する。2カ所に接種した例では、時にくびれのある結節として触れることもあるが、結節は常に密に癒合しており、その大きさ、経過も他の例とほぼ同程度であつた。

このことから、良性型においては、接種された菌液は全体が一つの単位となつて、そこに結節が生じ、宿主側は病変の発展をその局所で抑圧しようとするのに対し、悪性型においては、接種された菌は殆んど宿主側の抵抗をうけず、個々の菌、或は菌群をそれぞれ一つの単位と

して、別々に微小結節をつくり、それが癒合して大結節となり、さらに外部に拡大していくように思われる。

免疫または治療による病型の変化

鼠癩に対する罹患素質は先天的なものであり、その発現する病型はマウスが生れながらにしてもつ素因によるものであると考えているが、この病型の発現は果して一定不変のものであろうか、またはなんらかの刺激が誘因となつて、他の型に変る場合も起り得るであろうか、この問題は免疫および治療とも深い関連をもつものであつて、是非研究しておかねばならないものと思う。

今までの観察の結果から、良性型より悪性型に変つた例を明確に指摘することは出来ないが、悪性型であるべきものが、良性型としてあらわれた例の二、三についてここに報告する。

実験 1: 鼠癩の発症進展に対するBCGの効果

実験材料および方法: 実験動物としては、(C₃H × ddY) F₁ の生後5週のものを選び、7匹ずつを1群とし、BCG 2mg 腹腔内免疫群を2群と、対照として生理食塩水のみを注射した群を2群つくつた。

免疫後4週目に、それぞれの1群ずつに、一方にはハワイ株100倍乳剤の0.25ccずつを、他方には同じく10000倍乳剤の0.25ccずつを前胸部皮下に接種した。

観察期間は攻撃後6週目より18週までであり、観察方法は前回までの実験と同様で、ここではとくに接種部に生じた結節の病型を中心にした。

実験成績: 成績は表4に示す通りであつて、単に、結節の大きさのみを比較しても、充分BCGの効果があることは分るであろう。しかし、病型についてみれば、その効果は更に一層明瞭となるのである。

100倍乳剤接種例において、BCG群の結節は最初よりすべて良性型の像をあらわすが、対照群中の過半数は悪性型の病像を呈する。実験に用いた(C₃H × ddY) F₁ は、近交系であるC₃H系のように、全例が悪性型を示すものではないが、その大部分が悪性型となることは対照例の成績をみれば明らかであろう。それ故にBCG群中に悪性型のあらわれなかつたことは、当然、悪性型となるべきものが、良性型を呈したと考えるわけであつて、ここにBCG免疫の特徴があるように思われる。

接種後10, 12週目の所見では、BCG群の結節が、大きさを、対照群に勝っているが、病型を考慮に入れるならば、以後の経過は自ら明瞭であつて、判定に支障を来すことはあるまい。病型を中心とした判定が他に勝る

Table 4. Development of Leproma in Mice Challenged 4 Weeks after BCG Vaccination
Agouti mice of (C₃H×ddY) F₁, 5 weeks of age, were used.

Mice were injected intraperitoneally with															
2.0 mg Of BCG.								0.2 cc of physiol. saline, as controls.							
Mice were challenged subcutaneously with 0.25 cc of a 10 ⁻² suspension 4 weeks after vaccination.															
Time after challenge infection	6	+	+	+	-	-	-	+	+	+	-	-	-	-	-
	8	++B	++B	++B	+	-	-	++B	++B	+	-	-	-	-	-
	10	+++B	+++B	+++B	+++B	+++B	+++B	+++B	+++B	+++B	+	+	+	+	+
	12	+++B	+++B	+++B	+++B	+++B	+++B	+++B	+++B	+++B	+++M	+++M	+++M	+	+
	14	+++B	+++B	+++B	+++B	+++B	+++B	+++B	+++B	+++B	+++M	+++M	+++M	+++M	+++M
	16	+++B	+++B	+++B	+++B	+++B	+++B	+++B	+++B	+++B	+++M	+++M	+++M	+++M	+++M
	18	⊕B	⊕B	⊕B	⊕B	⊕B	⊕B	⊕B	⊕B	⊕B	⊕B	⊕M	⊕M	⊕M	⊕M
Mice were challenged subcutaneously with 0.25 cc of a 10 ⁻⁴ suspension 4 weeks after vaccination.															
Time after challenge infection	10	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	12	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	14	+	+	-	-	-	-	++M	++M	++M	++M	++M	+	+	+
	16	++B	++B	++B	++B	++B	++B	+++M	+++M	+++M	+++M	+++M	+++B	+++B	+++B?
	18	++B	++B	++B	++B	++B	++B	+++M	+++M	+++M	+++M	+++M	+++B	+++B	+++B?

B: The feature of benign type

点はここにあるのである。

次に、10000倍乳剤接種例についてであるが、この場合は、対照群が1例を除きみな悪性型の大結節となり、BCG群が良性型の小結節にとどまつたため、さらに判定が容易で、明解であった。

実験 2: INAHによる鼠癩の治療実験

実験材料および方法: 実験に用いたマウスは C₃H 系であつて、鼠癩菌ハワイ株 100倍乳剤 0.25 cc を前胸部皮下に接種し、12週後、小指頭大の悪性型結節を触れる時期から薬剤の投与を開始した。

使用した薬剤はイソニコチン酸ヒドラジット (INAH), およびストレプトマイシン (SM) であつて、前者は1日 1.0 mg, 後者は 2.0 mg を、週 6 日法により、10 週間継続して腹腔内に投与した。なお、対照としては、生理食塩水のみ 0.2 cc を同様に注射したものをおいた。

観察方法は前回までと全く同様である。

実験成績: 接種後12週目の、明瞭な結節を触れるマウスに INAH を投与すると、結節はまずその硬さを増し境界が明瞭に分るようになる。すなわち、悪性型の像から良性型の像に変ってくるのである。以後、さらにこれ

による治療をつづけると、C₃H 系においても、結節は良性型の経過をとるようになり、遂には結節を殆んど触れなくなる例もある。

ところが、SMによる治療では、結節の状態に全く変化がみられず、結節は、如何に治療をつづけても、対照例と同様の悪性型の像を示し続ける。

SMが INAH と異り、鼠癩に対する治療効果を示さないことは、病型が悪性型のままで良性型に変わらないことからみても明らかであろう。悪性型から良性型に病像が変わることは治療効果があがつている証拠の一つであるということが出来る。

考 察

マウスに鼠癩菌を皮下接種し、接種部位に生ずる結節の性状から、鼠癩を良性型と悪性型に大別出来ることはすでに述べた通りであるが、この両病型における病気の経過を詳細に観察したところ、これらはさらにいくつかの病期に分けることが出来るように思われる。

鼠癩の長期観察実験の成績からみると、悪性型においては、感染後比較的長い潜伏期があり、つぎに進期に入り、潰瘍期を経て、終末期に達し、死に至るもので、

経過としては短く、予後の悪いものといえよう。次に、悪性型の場合と同様に、良性型の経過を病期に分けると感染後短い潜伏期の後に、進行期より潰瘍期に向うが、この型では、以後、退行期から停止期を経過する点が悪性型と異っている。停止期は長く、そのまま経過する例

もあり、自然治癒におもむくものもある。この型の予後は良いものということが出来る。

以上のような両病型の経過を図示すれば図2のようになる。

しかし、このような経過は両型ともに典型的な例のもの

Fig. 2. The Course of Mouse Leprosy (I)

(In the cases inoculated with 1:100 suspension)

Benign Type (in C₅₇BL/6)

Malignant Type (in C₃H)

のであつて、これと異なる経過をとつた例も、別の機会に少数ながら経験している。

まず、悪性型の場合については、潰瘍が痂皮で被れ、さらに瘢痕となつて後に病勢が停止する例がときには見られる。この際の結節は極めて限局性の硬いものに変つていく。それ故、悪性型の経過中にも停止期があると考えよりは、菌力と宿主の抵抗力との関係に変化がおき、悪性型から良性型への移行が起つたと考える方が、この場合は、適当と思われる。

次に、良性型の場合であるが、停止期中に接種部位を中心として大潰瘍を作り、マウスは衰弱して遂には死亡する例もまれには認められる。この際の潰瘍は良性型のそれと異り、かなり大きいばかりでなく、病変の周辺部は健康部との境界が明瞭でない。そこでこの場合も、良性型に再潰瘍期、終末期を考えるよりは、悪性型の潰瘍期に移行したものと考えたい。

以上のような考えから、両病型間の病変の転換、移行の状態を想定し、図示すると図3のようになる。

Fig. 3. The Course of Mouse Leprosy (II)

(Conversion of the type in some untreated cases)

Benign Type Mouse Leprosy

鼠癩の分類には、前にも述べたように、多くの方式が発表されているが、いずれも、自然鼠癩検索の際に、鼠癩菌のみによつて起る所謂真性鼠癩と、他の抗酸菌によ

る仮性鼠癩、または両者の混合等を分類するためのものであつて、真性鼠癩を分類する場合には、Stefanskyの病型をそのまま踏襲しているに過ぎない。

そこで、今までに述べてきた両病型の病期を対照として、病期を表現するものといわれる Stefansky の病型をみてみよう。

まず、淋巴腺型には、両病型の進行期の初期があたることは当然として、同時に良性型の停止期も含まれる場合があると思われ、一方、皮膚筋肉型には両病型の進行期、潰瘍期があたるとともに、良性型の退行期もこれに入ることになる。

それ故、Stefansky の分類は病型とは関係なく、病勢をあらわすともいえず、さらに病期というには複雑にすぎると考える。

さて、以上述べてきたように、鼠癩菌を皮下接種した場合に、マウスの系統により、著しく異つた性質をもつ結節のあらわれることが明らかとなつたが、この著明な差が宿主のもつ鼠癩菌に対する抵抗性にもとづくものであることも第 4 項の実験成績よりまた明瞭であろう。

マウスに鼠癩菌を皮下接種した場合、宿主側のこれに対する抵抗性が強ければ、病型は良性型に、弱ければ悪性型にあらわれるものと考えているが、ここで、さらに両病型における結節の病理組織所見について簡単にふれ参考に供したい。

鼠癩の病型分類に関する病理組織学的研究の詳細は別の機会にゆずり、ここでは、一応代表的な例、すなわち C₅₇B L/6 系、および C₃H 系の結節組織像についてののみ簡単に報告するにとどめる。

鼠癩菌皮下接種後 2、3 日目の、極めて初期における接種局所の組織像は両系間に殆んど差異は認められず、ともに一般的滲出性炎症像を呈する。これは皮下注射の機械的刺戟にもよることであろうが、接種菌液中に含まれる死菌および組織成分の影響が大きいものと考えられる。

しかし、初期の一般的滲出性炎症像が消褪すると、両系間の差は著明なものとなり、この差は感染後期に至つても依然として変るところがない。

悪性型を代表する C₃H 系において、鼠癩結節を構成する細胞群は菌の充満した円型鼠癩細胞のみといつてよく、類上皮細胞の出現、結合線維の増殖、単球、リンパ球、および形質細胞等の炎症性細胞浸潤は殆んど認められない。

一方、良性型の C₅₇/B L₆ 系においても、結節中に鼠癩細胞の多いことは当然であるが、これらの鼠癩細胞は円型より、星型、不定型への移行が多く、類上皮細胞の新生もかなり認められ、結節周囲に線維芽細胞、および結合線維の増成が著しく、これらは次第に結節内部に侵

入し、このため結節は分葉状を呈するようになる。また結節周辺部、および血管周囲性に著明なリンパ球浸潤が認められる。

このような所見からみても、悪性型の場合は、鼠癩菌に対する宿主側組織の生体反応が極めて少く、これに反して、良性型の場合には鼠癩菌に対する強い生体防衛反応が認められ、先天的抵抗性が明らかに現われているものとする。

なお、これら組織所見の、悪性型の場合は、緒方、福士等のいう典型的な共生相¹⁴⁾を示すものであり、良性型の場合は、結節周辺より類上皮細胞性肉芽腫の形成が認められるところから、共生相より肉芽相¹⁴⁾への移行像を示すものと思われる。

今までに述べてきたように、発現する病型と宿主の抵抗性の間に密接な関係のあることは明らかであるが、この鼠癩菌に対する抵抗性が先天的素因にもとづくものであることは、近交系マウス間の交配により得られた雑系マウスにおける実験成績⁴⁾からみて明らかである。

すなわち、C₅₇B L/6 系と、dd 系または C F₁ 系間の雑種はすべて C₅₇B L/6 系に、C₃H 系と、dd 系または C F₁ 系間の雑種はすべて C₃H 系に良く似た感受性を示し、しかも、C₅₇B L/6 系と C₃H 系間の雑種は親マウスの特徴を失い、両系の中間の性質を示した。このことは感受性系と抵抗性系の交配に際してみられる罹患因子の遺伝について行われた Webster¹⁵⁾、および Gowen & Schott¹⁶⁾ の成績と極めてよく似ていた。

人癩においても、罹患素質に関する研究は極めて多く、癩の家族関係についての系統的研究から、これの存在を肯定するものも少くない。¹⁷⁾¹⁸⁾¹⁹⁾²⁰⁾²¹⁾

しかし、一方には、今までに報告された所謂罹患体質に承認するにたるものがないこと、および、かかるものが癩に罹患し易いものであるとの積極的な証拠が何一つないことから、癩にかかり易い一定の体質があるという説は承認し難いというものもある。²²⁾

今、ここで直ちに鼠癩の成績をあてはめることはいささか飛躍が過ぎるとはいえ、これを参考として考えるならば、罹患素質の存在を否定することは困難であろう。

勿論、罹患素質が如何なるものであるかを示す積極的な証拠は何一つもつていない。しかし、鼠癩においてもこの点では全く同じであつて、外観的には何の積極的証拠はなくとも、病型の発現が先天的素因にもとづくことは明らかである。このことからみて、人癩において、罹患素質の存在を否定するには、逆に、否定するにたる積極的証明を必要とするのではあるまいか。

それならば、先天的素因を有するもの、特に *Lepromatous* 型の素因を有するものは、常にこの型として発病する運命にあるのであろうか。

もし、この問題に関して、鼠癩における実験成績が人癩の場合にもあてはまるとするならば、悪性型として発病すべきマウスの病像が、BCG 予防接種により、良性型を示すことを認め得た第5項の鼠癩に対するBCG 免疫実験の成績こそ大きな光明ともいふべきものであろう。

鼠癩に対して、BCG がその発症を抑制する効果のあることは Azulay²³⁾、西村等²⁴⁾ がラットを用いて報告し、著者²⁾²⁵⁾ もマウスを用いて同様な成績を得ている。

しかし、これらの成績はすべて接種部に生ずる皮下結節の大きさにより判定されたものであつて、病型を中心として、判定することが如何に勝れているかは、第5項の実験1に示した通りである。

このBCG 免疫実験が示すように、その効果は悪性型にあらわれるべきものが、良性型として発症する点に最も見るべきものがあるのだから、免疫実験には悪性型に発症するマウスを用いることが、実験を成功させる良い方法の一つといえよう。

しかし、良性型の場合には、BCG はこの性質を助長するに過ぎず、また悪性型でも、その代表の *C₃H* 系の場合には、マウスのもつ抵抗力があまりに微弱なため、BCG 免疫によつても、ただ鼠癩の進展を一時的に抑制する程度であつて、病型の変換をおこし得ない場合もないわけではない。

ここにBCG 免疫実験をはじめとする免疫実験のむずかしさと、免疫効果の限界があるように思われる。

いずれにせよ、鼠癩に対するBCG の効果は悪性型より良性型への病型の転換にあると考えるが、人癩の場合はどうであらうか。

BCG による癩の予防に関する問題は、その効果について目下研究中のものであつて、未だその結論は得られていないが、BCG の効果を認めているものも決して少くない。²⁶⁾²⁷⁾²⁸⁾

この中でも、Fernandez²⁹⁾ のBCG 接種者、ツベルクリン反応陽性の未接種者、およびツベルクリン反応陰性の未接種者中から発病した例の病型は、前2群では大部分が *Tuberculoid* 型で *Lepromatous* 型が1例もなかつたのに対し、後のツベルクリン反応陰性者群から発病した場合は、*Tuberculoid* 型は半数に過ぎず、他は、*Lepromatous* 型か、*Indeterminate* 群であつたという報告は、鼠癩の場合と極めて良く似ており興味深い。

そこで、BCG による予防接種の効果は、発症阻止の面ばかりでなく、病型の転換という点でもかなりの期待がかけられるように思われ、この方面に一層の努力が望まれるものである。

最後に治療の問題についてふれておきたい。人癩に著効を示す薬剤がない現状において、人癩と鼠癩の比較を行うことは困難であるが、鼠癩結節が治癒におもむく際は、悪性型から良性型への移行がみられることは前に述べた通りである。このことは、癩の治療効果があがつた場合、光田反応が陽転することと考え合せると特に興味が深い。鼠癩の治療実験において、病型を中心として観察することは、鼠癩の治癒機転の解明に役立ち、癩治療薬の研究にも寄与するところがあるものと考えられる。

鼠癩と人癩の関係については興味ある問題も多いが、最近、鼠癩に関する研究が進むにつれて、鼠癩と人癩との相違点も数多く指摘されるようになった。その結果、鼠癩における成績から人癩への類推を行うことに疑問をもつものもあらわれて来たが、今までに述べてきた成績から考えて、鼠癩は、依然、人癩に最も類似した疾患であり、これに対する研究は、人癩菌による実験的研究が不可能な現況においては、人癩研究の進歩に少なからず貢献するものであると信ずる。

特に、鼠癩の研究を、この新しい病型を考慮に入れて行うならば、さらに一層の進歩が期待出来るのではあるまいか。

結 語

鼠癩菌をマウスに皮下接種した場合、接種部位に生ずる結節の性状から、硬い限局性の結節を生ずるものを良性型、軟い瀰漫性の結節を生ずるものを悪性型とし、鼠癩をこの二つの型に大別することを提唱した。

Stefansky の分類が、病型というよりは、むしろ病期をあらわすものであることからみても、新しい病型分類は今後大いに検討さるべきものであろう。

このあらたな病型を考慮に入れて、鼠癩の実験をふりかえつてみると、鼠癩の経過、マウスの示す鼠癩菌に対する抵抗性、罹患素質の遺伝、免疫および治療効果の判定などに、新らしい多くの知見を加えることが出来た。

鼠癩の実験成績から、人癩への類推を行う場合に、この病型にもとづく観察は研究の進歩に寄与する所が大であると思われる。

(終りに、御指導御校閲を賜つた工藤教授、動物の繁殖飼育に御協力下さつた広瀬、松島両嬢に感謝すると

もに、病理組織標本の検討に種々御教示下さった頼研福士技官に感謝の意を表する。)

文 献

- 1) 川口：レブラ, **26**, 318, 1957
- 2) 川口：レブラ, **27**, 44, 1958
- 3) 川口：レブラ, **27**, 49, 1958
- 4) 川口：レブラ, **27**, 423, 1958
- 5) 川口：レブラ, **28**, 43, 1959
- 6) 川口：レブラ, **28**, 55, 1959
- 7) 川口：レブラ, **28**, 59, 1959
- 8) 川口：レブラ, **28**, 62, 1959
- 9) Stefansky, W. K.: Zbl. f. Bakt. Abt. I. Orig., **33**, 481 1903
- 10) 山本, 佐藤, 佐藤：皮泌雑誌, **40**, 184, 1936
- 11) 西村：レブラ, **8**, 201, 1937
- 12) 戸田：レブラ, **12**, 1, 1941
- 13) 占部：レブラ, **18**, 39, 1949
- 14) 緒方：第15回日本医学会総会総合学術集会報告集 5, 7, 1959
- 15) Webster, L. T.: J. Exp. Med., **57**, 793, 1933
- 16) Gowen, J. W. & Schott, R. G.: Am. J. Hygiene, **18**, 674, 1933
- 17) 高島：慶応医学, **19**, 1227, 1939
- 18) Aycock, W. L.: Internat. J. Leprosy, **8** 137 1940
- 19) Keil, E. Zbl. f. Bakt. Abt. I Ref., 134 520 1939
- 20) 林：レブラ, **11**, 120, 1940
- 21) 林：レブラ, **13**, 485, 1942
- 22) 桜井, 西村：大阪医事新誌, **13**, 1143, 1942
- 23) Azulay, R. D.: Internat. J. Leprosy, **22**, 61, 1954
- 24) 西村, 柳沢, 野島, 他：レブラ, **25**, 69, 1956
- 25) 川口：レブラ, **24**, 64, 1955
- 26) Montestruc, E. & Blaché, R.: Rev. Colon. Méd. Chirur., **15**, 358, 1950
— Abst. Internat. J. Leprosy, **19**, 388, 1951
- 27) Convit, J., Rassi, E., Canto Rodriguez, F. & Contreras, R.: Internat. J. Leprosy, **20**, 347, 1952
- 28) Souza Campos, N.: Internat. J. Leprosy, **21**, 307, 1953
- 29) Fernandez, J. M. M.: Internat. J. Leprosy, **23**, 243, 1955

PLATE I

Fig. 1 C3H, subcutaneous leprosy. 12 wks. (Ziehl-Haematoxylin stain $\times 40$)

Muri-lepra cells (dark part) constitute most of the muri-leprosy, and except for formation of capillary and lymph vessels, inflammatory findings are almost absent. Skin is visible on upper right.

Fig. 3 C3H, -do- 12w. (Z-H $\times 100$) Fig. 1 slightly magnified.

Cellular infiltration is not seen between the skin on the left side and the muri-leprosy, the muri-lepra cells in the periphery of muri-leprosy being spindle-shaped, the other parts being filled with round-shaped muri-lepra cells. It is a typical symbiotic phase.

Fig. 5 C3H, -do- 12w. (Z-H $\times 400$) Fig. 3 highly magnified.

Rod-shaped muri-lepra bacilli fill the protoplasm of the muri-lepra cells which are swollen in a round shape.

Fig. 2 C57BL/6, subcutaneous leprosy. 12w. (Z-H $\times 40$)

Epidermis and hair follicle can be seen in upper left. UL: ulcer in skin. $\uparrow$: group of muri-lepra cells in periphery of ulcer and is surrounded by granulomas (granulomatous phase) composed of epithelioid cells, collagenous fibre and lymphocyte-infiltration which extend to muscular layer (M). Marked difference from Fig. 1.

Fig. 4 C57BL/6, -do- 12w. (Z-H $\times 100$)

Left are necrosis and demarcation-layers of the ulcer. Second layer ($\uparrow$) is muri-lepra cell layer. Third layer is epithelioid cell layer. Fourth layer (Ly) is strong lymphocytic infiltration. F: subcutaneous fatty cells.

Fig. 6 C57BL/6, -do- 12w. (Z-H $\times 400$)

$\uparrow$ ML: Muri-lepra cells. Ep: Epithelioid cells. FB: Fibroblasts. Ly: Lymphglands. Transfer to epithelioid cells from star-shaped spindle-shaped cells moderately slightly phagocytizing rod-shaped muri-lepra bacilli, multiplication of fibroblasts and lymphocyte-infiltration can be seen. Symbiotic phase $\rightarrow$ Granulomatous phase.

PLATE II

The Leproma in Benign Type of Mouse Leprosy

(C57BL/6)

The Leproma in Malignant Type of Mouse Leprosy

(C3H)

Subcutaneous inoculation with 1:100 suspension was made 20 weeks before autopsy.