Rickettsia orientalis 腹腔内接種マウスにおける 各臓器の逐日的の形態学的変化について

Morphological Changes in Various Organs of Mice sacrificed daily after Inoculation with *Rickettsia orientalis*

国立予防衛生研究所リケッチャ・ウイルス部 (主任 北岡正見博士)

堀 覚

Satoru Hori

Department of Rickettsia and Viruses, National Institute of Health

(Director: Dr. M. Kitaoka)

まえがき

明治の初め以来わが国の多くの研究者によつて研究され、ついにその病原体が確定¹⁾²⁾された恙虫病は、その後一時その研究が低調になつたとはいえ、終戦後まず福住³⁾によつてわが国における既知恙虫病浸淫地とは異なつた地区(神奈川県鶴見地区)にも恙虫病患者の発生すること、ついで富士山麓で演習中の米軍の間にも多数の患者の発生したことが報告され⁴⁾、恙虫病の研究が再び盛んとなつてきた。その結果、伊豆七島における不明熱性発疹性疾患も恙虫病にほかならないことが明らかにされ七島熱と呼ばれるようになり、他方佐々らにより恙虫の新種が相ついで報告されるにいたつた。また昭和29年11月田宮猛雄博士を班長とする地方性リケッチャ症研究班⁵⁾が組織され、その研究の一部として全国各都道府県およびそれらの付属島において、主として野鼠の捕獲がおこなわれ、動物学的調査研究と同時に *Rickettsia orientalis* (以下 *R. o.* と略) 保有鼠の調査研究がおこなわれた。捕鼠からの *R. o.* 分離は、捕鼠の主として脾乳剤、ときには肝・脾混合乳剤をマウスの腹腔内に接種するのであるが、このマウス接種方法は緒方⁶⁾および Dinger⁷⁾によつて始められたものである。しかし *R. o.* 接種マウスの各臓器の病変については最近清水ら⁸⁾⁹⁾の報告があるにすぎない。著者は田宮研究班の一員として *R. o.* 接種マウスの発症機転を究明すべく、主要臓器内における *R. o.* の消長を追及するとともにその病理組織学的所見の逐日的変化を追及した。ここでは主として *R. o.* の腹腔内接種後における、マウス臓器の逐日的変化の大綱について

述べることにする。

そもそも恙虫病患者における病理解剖学的所見については明治11年ベルツ¹⁰⁾の新潟県古志郡黒津における恙虫病患者剖検例報告を初めとし、林¹¹⁾、川村¹²⁾、穂積¹³⁾らの報告がある。恙虫病の実験的感染動物の病理解剖ならびに組織学的所見についても川村¹³⁾、穂積¹⁴⁾の和猿に関する、また穂積¹⁵⁾のラッテ、モルモットに関する報告がある。マウスについては報告が少なく、1958年野鼠系 *R. o.* 感染マウスの脾臓について原⁶⁾が、また肝臓について甘粕⁹⁾が逐日的病理組織学的変化について述べた。ことに石川¹⁶⁾は *R. o.* 感染マウス肝臓の病理組織所見を浸潤型と肉芽型に分け、各型の出現は季節と感染 *R. o.* の毒力により支配されるようであると報告した。なお小畑、福住¹⁶⁾は恙虫病汚染地帯に棲息する野鼠の肝臓において肝小葉内の星芒細胞、脾洞および濾胞周囲における網様細胞および Malpighi 氏小体の内皮細胞の各増殖を報告した。

実験材料ならびに方法

Rickettsia orientalis 株：実験に使用した *R. o.* 株は、当研究室に保存の八丈島菊地株(患者血液から分離)でマウス累代数が10代のものである。

マウス：実験に使用したマウスは市販の雑系で体重およそ10~12gのもので雌雄を問わなかつた。

実験方法：菊地株をマウスの腹腔内に接種し、定型的に発症するのをまつて開腹し、ギムザ染色標本でその腹膜上皮細胞内に *R. o.* の確認されたマウスの肝臓および脾臓を無菌的に摘出し、SPG液(グルタミン酸、蔗糖

を含む磷酸緩衝液)で10%乳剤とし、その0.25ml ずつを5匹のマウスの腹腔内に接種した。使用した *R.o.* の乳剤は10進法稀釈液の0.25ml ずつをマウス腹腔内に接種して測定したところ $10^{5.8}$ ID₅₀であつた。

接種後逐日的小よそ24時間ごとに4匹ずつを開腹し、各臓器肉眼的所見を観察し主要臓器(肺臓、肝臓、腎臓、脾臓、脳)については別の報告で示すように、各臓器内の *R.o.* の ID₅₀を測定すると同時に、その病理組織学的変化を追及した。すなわち各臓器の一部はマウスに接種されたが、一部は Regaud 氏液(中性ホルマリン原液と、3%重クロム酸カリ液を1:4の割合に混合)に投じ、2~3日間に数回液を更新して固定され、ヘマトキシリン・エオジン重染色切片標本がつくられた。

組織内におけるリケッチアの検出: 上述の各臓器切片についてギムザ染色をおこない、リケッチアを顕微鏡下に直接検出しようとした。

形態学的所見

(1) 逐日的肉眼的所見

R.o. 腹腔内感染マウスでは、単蹊リンパ節は多く腫大し、ときには帽針頭大となり、腹腔内には毎常粘稠な滲出液が認められ、また脾臓の腫脹が認められることはすでに知られている。購入した健康マウスの単蹊リンパ節の大きさはおよそ粟粒大であつた。いま単蹊リンパ節

の大きさについて正常の大きさを(一)、米粒大を(+), 帽針頭大を(++)、それより大きいものを(++)とし、また腹腔内の滲出液の量について正常状態を(一)、やや滞留しているものを(+), 腹腔を開くと溢れる程度のものを(++)とし、さらに滲出液の粘稠度について正常状態を(一)、それより粘稠度が増し、ピンセットまたは鉄でわずかに糸を引く程度のものを(+), 明らかに粘稠のものを(++)とし、また脾腫の大きさを、その体重の比で表わすと、マウスによる個体差はあるが、健康正常大と推定されるものを(一)、それより大きく、およそ50mgを越すものを(+), さらに大きく腫脹しているものを、その程度により(++)、(+++)とし、なお上述の(一)と(+)の中間の程度を(±)とし、*R.o.* 腹腔内感染マウスの逐日的肉眼的変化を第1表に示した。

表から明らかなように、リンパ節の腫脹は5日後頃から不規則に出現し、11日後頃からほぼ全例に認められ、腹腔内滲出液およびその粘稠性は、8~9日後に不規則に出現し、10日後からは全マウスに観察された。これに反し脾腫は10日以後において陽性となつたが、全例必ずしも陽性とはならなかつた。

(2) 逐日的形態学的所見

R.o. 腹腔内感染マウス各臓器における逐日的形態学的変化を検索しようとした。各臓器として肺臓、肝臓、腎臓、脾臓および脳を選び、感染1日後より13日後にわ

第1表 八丈菊地株腹腔内感染マウスにおける肉眼的所見

日 数	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	13
鼠蹊リンパ節の腫脹	—	—	—	—	—	—	—	—	±	±	+	+
	—	—	—	—	—	—	±	±	—	—	+	+
	—	—	—	—	±	±	—	+	—	±	+	++
	—	—	—	—	±	—	—	—	—	+	+	+++
脾 腫	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	++	+
	—	—	—	—	—	—	—	—	—	+	±	+
	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	±	—
	—	—	—	—	—	—	—	—	—	±	+	+
腹腔内滲出液量	—	—	—	—	—	—	—	±	—	+	++	+
	—	—	—	—	—	—	—	—	±	±	+	++
	—	—	—	—	—	—	—	—	±	+	++	+
	—	—	—	—	—	—	—	—	—	+	+	+
腹腔内滲出液の粘稠度	—	—	—	—	—	—	—	+	±	±	++	+
	—	—	—	—	—	—	—	—	+	+	++	+
	—	—	—	—	—	—	—	—	+	+	+	+
	—	—	—	—	—	—	—	—	±	+	+	+

たり逐日的に組織標本をつくり、*R.o.* 感染に伴う変性、増殖 などの変化の出現、消失を追及し、次の所見を得た。

肺臓：肺においては肺胞、肺胞壁、気管枝、間質および血管などの変化について観察した。

感染 1 日後の肺においては軽微な肺水腫および、肺胞隔に細胞が集合して厚くなっている所見があり、気管枝は拡張して、ところにより上皮が脱落し、血管は血液に富み、小葉間質はやや粗鬆であつた。2 日後にはかすかに肺胞隔は細胞の集合により厚くなり、気管枝の拡張がみられた。3 日後には、肺胞内に赤血球および白血球が散見され、肺胞隔の細胞集合は不明瞭となり、気管枝上皮が一部脱落していた。また一部小葉性に不規則に多核白血球を主とした円形細胞の滲出があり、周囲には毛細管の拡張が認められた。4 日後には肺胞の一部に肺気腫を呈し、ところにより無気肺の所見も認められた。気管枝はいずれも著しく拡張していたが、無気肺様のところでは、円形細胞が少し浸潤し、血管はいずれも拡張していた。5 日後には肺胞壁が肥厚し、円形細胞が増加し、一部に肺水腫がみられた。気管枝上皮は脱落し、一部増生の像を表わし、肺胞内には白血球および赤血球が滲出しているのが認められた。6 日後には肺胞壁に分葉核および円形核よりなる細胞浸潤があつて厚くなり、また無気肺の場所もところどころ認められた。一部では小葉性に分葉核細胞が滲出し、気管枝は一部拡張し、円形細胞を含んでいた。7 日後には付図 (1) に示すように小気管枝を中心として細葉性に著明な滲出細胞に富み肺炎の像が現われ、滲出細胞は円形細胞、とくに大円形細胞を主とし、巨細胞も散在し、また分葉核細胞もやや散見された。肋膜にも軽い細胞の浸潤が認められた。8 日後には 7 日後の所見とほぼ同様であるが肺胞壁は分葉核および円形細胞の浸潤で厚くなり、肺胞内に滲出細胞が認められ、血管は拡張し血球が充滿し、また気管枝も一部拡張し、さらに肋膜にも軽度の細胞の浸潤が認められた。9 日後には肺胞内に一部出血したところがあつたが、肺胞壁は細胞の浸潤で厚くなり、ところによつては気腫の状態が認められ、気管枝は拡張し、小葉間質は粗鬆の所見を示した。10 日後には肺胞壁が円形細胞を主とし、分葉核細胞の少ない細胞の滲出によつて、ほとんど不明となり、一部肺胞壁から線維素様の析出がみられた。また紡錘型細胞の増殖も認められた。小気管枝の内壁の細胞は脱落していたが、肋膜にはあまり変化が認められなかつた。11 日後には肺胞および肺胞壁の細胞滲出が中等度に認められ、また滲出細胞の核の一部破壊が認

められ、分葉核細胞はさらに少なく大多数は円形細胞となり、線維素様の析出も著明となり一部には線維様を呈するものも認められた。気管枝内には上皮細胞の脱落がみられたが、一部には増生の像がみられ含気量が少なくなつていた。血管の拡張、充血も認められた。13 日後には付図 (2) にみられるように小葉性ないし大葉性に一樣に細胞の浸潤しているのが認められた。しかもその浸潤細胞は主として円形細胞で分葉核細胞は散見の程度であつた。ところにより分葉核のみの小葉性のカタル性肺炎の像がみられた。肺胞壁および気管枝周囲に線維様の増生がみられ、また気管枝を中心に壊死の所見を呈している場所も認められた。

以上 *R.o.* をマウスの腹腔内に接種した場合の肺における病変を通覧すると感染初期には細葉性のカタル性肺炎の像を呈し、のちになり漸次円形細胞が多くなり一樣な小葉性の炎症を呈するようになった。滲出細胞は初期には分葉核細胞を主としてカタル性肺炎であるが、中期以後は円形細胞を主として、ときに巨大円形細胞を混ざる肺炎の像を呈した。この肺炎像は市販雑系マウスでしばしば問題となる H.V.J. ウイルスその他のウイルスの自然感染による病変を考慮しても、おそらく *R.o.* 感染そのものによつて起つたものと推定して大過ないであろう。末期には線維素が析出し、線維様の増生が起り、気管枝上皮も増生しはじめる所見が認められた。他方において、それらのうちに二次的のカタル性肺炎の病巣の発生が認められた (第 1 図)。

第 1 図 肺における形態学的所見の模型図

肝臓：肝臓については、グリソン氏鞘 (以下グ氏鞘と略)、肝小葉、肝細胞索、肝細胞および星芒細胞などに分けてそれぞれの逐日的変化を追及した。

感染 1 日後には肝小葉はやや大小不同で肝細胞索は少し解離し、また肝細胞の中にはところどころ、ことに周辺部に多く原形質の染色不良なものがみられたが、星芒細胞には異状は認められなかつた。またグ氏鞘に著変は認められなかつたが鞘の近くに 1 個所不正形の核を有する細胞の集合した結節が見出された。2 日後には全体

的に鬱血が起り、グ氏鞘の血管周囲にやや細胞が集簇し、肝小葉の中心部には不正形の核を有する細胞の集合したところがあり、また星芒細胞には少しく増生の傾向が認められ、さらに被膜下にやや細胞の集まったところがみられた。

3日後には2日後と同様に鬱血が強く、肝細胞の形質は混濁、顆粒状を呈し、肝細胞索はやや解離し、星芒細胞は形が少し不正となつてゐることが認められた。なお2～3個所において結節性の細胞集簇がみられた。グ氏鞘には著変なく、被膜下に多少細胞の増加が認められた。4日後には肝細胞形質はかなり混濁し肝細胞索の解離がみられ、星芒細胞もやや増加し、グ氏鞘の血管周囲などに円形細胞の増加が認められた。被膜および被膜下には前日同様に多少の細胞の増加がみられた。5日後には肝小葉の像は全体的に大きくみえ、肝細胞索は少し解離しているがとくに中心部において著明に認められ、肝細胞はかなり強く混濁し、星芒細胞は多少増加し、またグ氏鞘にやや円形細胞の浸潤が認められた。6日後には付図(3)に示すように肝細胞の混濁が非常に強くなり、肝細胞索も強く解離し、肝小葉内に多くの円形細胞の小結節がみられたが、星芒細胞の増殖はあまり著明でなかつた。グ氏鞘には軽い円形細胞浸潤が、また被膜下に多少細胞の増加がみられた。7日後には前日と同様に肝細胞の混濁、腫脹が非常に強く、肝細胞索の解離がみられ、肝小葉の中心部に核消失の像、軽い壊死の病巣、およびところどころに円形細胞の結節が認められた。グ氏鞘には著変なく、被膜下も少し細胞が増加した程度であつた。8日後には肝細胞の混濁と腫脹は前日より軽くなり肝細胞索は解離し、肝小葉内に円形細胞の結節が認められ、またグ氏鞘にも軽い細胞浸潤がみられた。9日後には肝細胞の混濁、腫脹はみられたが、前時期に比べて少しく減弱し、また肝細胞索の解離は前と同様であつたが、肝小葉内において中心部の壊死や核消失の像は認められなかつた。しかし星芒細胞の増生は中等度に認められた。またグ氏鞘の血管周囲に軽い細胞浸潤がみられた。10日後には肝細胞の混濁、腫脹はみられたが同時に星芒細胞の反応すなわち増生が著明に認められるようになった。肝小葉内に円形細胞の結節が多くなり、円形核を有する巨細胞も認められた。またグ氏鞘にも円形細胞浸潤が認められ、被膜下にも細胞の増加がみられた。11日後には付図(4)に示すように肝細胞の混濁、腫脹が減じ遂に著明に星芒細胞が増殖し、また肝小葉内の円形細胞結節出現度が増し、いたるところに散見された。グ氏鞘では血管の周囲に円形細胞の浸潤が強く、また被膜下

にも細胞浸潤が認められた。13日後には肝小葉内に円形細胞の結節が非常に増加し、また星芒細胞の著明な増殖が認められた。そして肝細胞の混濁も、中心部における核消失なども認められなかつた。被膜および被膜下では、被膜の粗鬆化および細胞浸潤が認められ、ところどころに壊死をきたしたところもみられた。グ氏鞘には血管の周囲に円形細胞の浸潤もみられた。

以上を要約すると、*R.a.* をマウス腹腔内に注射すると、肝において最初の2～3日間は肝細胞の変化も軽度であるが、4日後頃より細胞の退行性変化が肝細胞の混濁、腫脹という形で表われ、その混濁、腫脹が6～7日後に極期に達しついで漸次混濁が弱まり、進行性変化が星芒細胞の増殖および円形細胞結節の増加という形で7～8日後頃より認められた(第2図)。

第2図 肝における形態学的所見の模型図

腎臓：腎臓における病変は、糸球体、ボーマン氏嚢、尿管(迂曲尿管、集合管)および間質に分けて、それぞれ観察された。

感染1日後には糸球体は比較的小さく、細胞はやや増加し、ボーマン氏嚢の内に充満している状態が認められた。迂曲尿管には軽微の混濁がみられ、その管腔の内面は上皮細胞の腫脹によつてせばめられ、集合管には著変がなく、また血管壁や間質にも変化が認められなかつた。2日後には糸球体は1日後と同様に比較的小さく細胞の増加は認められたが、ボーマン氏嚢に変化はみられなかつた。迂曲尿管の上皮細胞は軽く混濁し、その程度は1日後のそれとほぼ同じであつた。集合管には変化は認められなかつたが、間質には紡錘形細胞の軽度の増加が認められた。3日後には糸球体、ボーマン氏嚢、尿管および集合管の所見はおおよそ2日後の所見に類似し、間質には多少の紡錘形細胞の増加がみられたが、血管壁には変化は認められなかつた。4日後には糸球体およびボーマン氏嚢の所見は3日後のそれと大差が認められず、また迂曲尿管の細胞の混濁の強いところと弱いところがみられた。管腔の上皮細胞は腫脹しているところも残存しているが、一部はその変化が軽微であつた。集合管および血管には変化なく、間質に多

少紡錘形細胞の増加が認められた。5日後には糸球体は大きくなり、細胞の増加が認められ、ボーマン氏嚢に著変は認められないが、迂曲尿細管の細胞混濁は強く、また集合管の上皮細胞の腫脹は強く管腔閉塞がみられ、さらに間質に細胞の増加が認められた。6日後には糸球体は前日と同様、大きく、細胞も増加し、迂曲尿細管や、集合管の細胞の混濁、腫脹は強く、管腔の閉塞がみられ、また間質には紡錘形細胞が増加し、とくに血管周囲に多くなっているのが認められた。7日後には糸球体に細胞が増加し、大きさは大体6日後のそれと大差なく、迂曲尿細管の混濁、腫脹はかなり強くなり管腔の閉塞がみられ、また間質には紡錘形細胞の増加が認められた。8日後には付図(5)に示すように糸球体は大きく、細胞に富んでいるが、ボーマン氏嚢に変化がなく、迂曲尿細管の上皮細胞は混濁、腫脹し管腔がまったく閉塞し、また間質は前日とほぼ同様、紡錘形細胞の多少の増加が認められた。9日後には糸球体は8日後と同じであるが、迂曲尿細管の上皮細胞の混濁が前日より弱くなり、間質には細胞がますます増加し、とくに血管周囲に増加し、また紡錘形細胞の増加や、線維状に配列している像が認められた。10日後には糸球体は大きく、細胞も増加し、ボーマン氏嚢に充満しているが、迂曲尿細管の上皮細胞の混濁、腫脹は前日よりもさらに弱くなっているのがみられた。しかし間質およびその血管周囲に紡錘形細胞がさらに増加しているのが認められた。11日後には前日とほぼ同様に糸球体に細胞が増加し、迂曲尿細管の上皮細胞の混濁、腫脹が弱くなり、また間質の血管周囲に紡錘形細胞が増加し、ところどころ線維素様の变化が認められた。13日後には付図(6)にみられるように糸球体は大きく、細胞も増加しているが、迂曲尿細管の上皮細胞の混濁、腫脹は弱くなり、集合管には著変がないが、間質および血管の周囲に紡錘形細胞が非常に多くなり、線維化した個所がさらに瘢痕化した像がみられた。

以上の腎臓の所見を要約すると R.o. の感染初期から迂曲尿細管の上皮細胞の混濁、腫脹がみられ、その程度は逐日的に増強し、およそ7~8日後には最高に達し、それより次第に減弱し間質などに細胞の増加が認められるようになった。すなわち退行性的変化が頂点に達し、ついで間質および糸球体の周辺に紡錘形細胞が増加し、さらに間質が線維素化してくる進行性変化が認められるようになる(第3図)。

脾臓: 脾臓における変化は濾胞、被膜、脾材、脾髓、髓索などに分けて逐日的に観察された。

1日後には被膜は比較的やや緊張し、脾材に著変を

第3図 腎における形態学的所見の模型図

認めないが貧弱で、濾胞はやや大きく、脾髄は粗鬆で細胞にやや増生、脱落の像があり、血液量に著変は認められなかった。2日後には被膜は正常、脾材は細いが多数みられ、濾胞はやや大きく、脾髄の血液量は普通で髓索に細胞の充満が認められた。3日後には被膜は正常、脾材は細く、かなり多数みられ、濾胞は大きく拡大し、濾胞近くには多数大型円形細胞が認められた。脾髄内の細胞はやや増生、脱落の像が認められ、血液量は前日より少ない像を呈した。4日後には被膜、脾材ともに前日と同様の所見を呈したが、濾胞は前日よりやや小さくなり、逆に髓質が拡張し、細胞も増加し、血液量も中等度に認められた。5日後には濾胞はますます小さくなり、髓質が拡張し、髓質の内皮細胞の増生と血液量の増加が認められた。6日後には被膜、脾材はともに非常に細くなり、濾胞も漸次小さくなり個々に分かれ、髓質は広くなり、赤血球その他有核細胞の増加が認められた。7日後には被膜、脾材は前日と同様で著変はないが、濾胞は小さくなり、脾髄は増生し、粗鬆となり、内皮細胞の脱落や血液量の増加が認められた。8日後には前日とほぼ同様の所見であるが濾胞は明瞭で小さく、脾材は非常に細かく数も少なくなったようにみえた。脾髄は粗鬆となり白血球および細胞の増加が認められた。9日後には脾材はまったく細く、その数も少なくなり、濾胞は非常に小さく萎縮状態を呈し、脾髄はほとんどヘマトキシリンで淡染色ないし不染色にあるいは顆粒状に濃染色して不潔な所見を呈する大型円形細胞群が増生、脱落し、中には巨細胞の型をとるものも多数認められた。10日後には濾胞は小さく前日と同程度の所見を呈した。すなわち脾臓は不潔で、巨大円形細胞の増生、脱落、白血球の増加が認められた。11日後には脾材細かく、ごくわずかに存在し、濾胞は萎縮して小さく、脾髄は全体的として不潔で、静脈洞に巨大円形細胞が増生し、脾索には大きな原形質および核を有する細胞が多く認められ、赤血球は少なくなり、白血球がこれに代り多くなってきた像が認められた。13日後には脾材はほとんどみられなくなり、濾胞は小さく萎縮し、脾髄は前日と同様に不潔で、静脈洞には原形質に富んだ大型

の円形細胞が増生、脱落し、なかには巨細胞の型をとるものもみられ、髄索には白血球が多く、赤血球が次第に少なくなっている像が認められた。

以上脾臓における *R.o.* 感染後の逐日的病変を通覧すると脾臓の濾胞は感染後 3～4 日間は普通または多少大きくみえるが 5 日後頃より小さくなりはじめ、経過とともに漸次萎縮性に移行し、脾髄は濾胞の縮小につれて増し、細網性細胞、白血球などの遊走細胞が増加し、変性、壊死を起して不潔となり、とくに 9～10 日後より増加し、静脈洞は粗鬆であるが、次第に形質に富んだ円形細胞および巨細胞が増加するのが認められた。

すなわち脾臓における遊走細胞の増加は日とともに強くなり、濾胞はそれに圧迫されて萎縮し、小さくみえるが、これを肉眼的所見で述べた脾腫の所見と対比すると脾の進行性炎症は 7～8 日後頃から増強するものと推定されるのである (第 4 図)。

第 4 図 脾における形態学的所見の模型図

脳：*R.o.* 感染後の脳における病変は、脈絡膜、軟脳膜および大脳皮質などにおける病変、ことにグリア細胞の繁殖について追求された。

1 日後には脳において組織的にほとんど変化が認められなかったが、2 日後には脳側室被膜上皮細胞に沿って多少細胞が増し、白質の部位にもグリア細胞が増し、かすかな脳膜炎の所見が認められた。また軟脳膜下部の神経細胞層にも細胞の軽度の増加が認められた。3 日後には軟脳膜に著変なく、脈絡膜に多少細胞が増加し脈絡膜炎の徴候が認められた。その他の部位に著変はみられなかった。4 日後には軽微であるが軟脳膜下に細胞が増加し、脈絡膜にもわずかに細胞の増加が認められた。5 日後には前日とほぼ同様の所見を呈し脈絡膜に軽度の細胞の増加が認められたが軟脳膜その他の部位には変化は認められなかった。6 日後には前日同様、脈絡膜に細胞のわずかな増加がみられるのみで他に変化は認められなかった。7 日後には脈絡膜に細胞が増加し、脈絡膜炎の徴

候を呈し、また灰白質に軽い血管周囲細胞浸潤がみられ、グリア細胞も多少増加している像がみられた。8 日後にはグリア細胞が増加し、ところどころに小結節を形成しているが血管周囲細胞浸潤の軽微な像がみられた。また脈絡膜にも細胞が多少増加している所見がみられた。9 日後には血管周囲細胞の浸潤がやや明瞭となり、またグリア細胞の小結節が 8 日後の所見と同程度に認められた。脈絡膜の細胞も多少増加したが、軟脳膜には著変は認められなかった。10 日後にはほぼ前日と同様の所見を呈し血管周囲細胞の浸潤の増加やグリア細胞の結節が主に認められた。なお脈絡膜に多少細胞が増加している所見がみられた。11 日後にはグリア細胞はかなり増加し、その結節は随所にみられ、皮質にも細胞が増加し、血管周囲細胞の浸潤も認められ、脳炎の組織像が認められた。13 日後には血管周囲細胞の浸潤が認められ、またグリア細胞の結節も各所にみられ、脳炎の所見は 11 日後のそれに比して軽いが、認められた。

以上 *R.o.* 感染後の脳における逐日的病変を通覧すると、最初の 2～3 日間はほとんど変化が認められないが、4 日後頃から脈絡膜に多少細胞が増加し脈絡膜炎の像を形成しはじめ、7～8 日以後には軽度の血管周囲細胞の浸潤が認められ、またグリア細胞の結節などがみられ、脳炎の所見が次第に強く表われてきた (第 5 図)。

第 5 図 脳における形態学的所見の模型図

(3) 各臓器における *R.o.* の形態学的検出

上述の各臓器における病変は *R.o.* そのものの感染に起因するであろうとの一証左として、それら各臓器組織切片のギムザ染色をおこない、それら病巣内の細胞内にリケッチアが認められるか否かを検討した。その結果、肺、肝、腎、脾においてリケッチア様小体が認められ、*R.o.* をマウスに腹腔内感染させても、リケッチア性脳膜炎、およびリケッチア性肺炎が発生し、また肝小葉内にリケッチア性結節が形成されとの推定が裏書きされた (第 2 表)。

第 2 表 各臓器における *R.o.* 様小体の検出成績

臓器 \ 日数	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	13
肺 臓	—	—	—	—	±	+	+	+	+	+	+	+
肝 臓	—	—	—	—	—	—	±	+	+	+	+	+
腎 臓	—	—	—	—	—	+	+	+	+	+	+	±
脾 臓	—	—	—	—	—	—	±	±	+	+	+	+
脳	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

考 え 方

八丈島で発生した七島熱患者の血液より分離された菊地株は秋田、山形および新潟で発生する古典的恙虫病患者の血液から分離された株と同様に *Rickettsia orientalis* に属するのであるが、その毒力は腹腔内接種によって $10^{5.8}$ ID₅₀ であった。その $10^{4.8}$ ID₅₀ を一群のマウスの腹腔内に接種し、13日間にわたり逐日的にマウスを殺し肺、肝、腎、脾、脳などの各臓器における *R.o.* の逐日的毒力の消長を追及するとともに、それら臓器の逐日的肉眼的ならびに病理組織学的変化をも検討した。ここではマウスにおける *R.o.* 腹腔内感染後の形態学的変化について逐日的に検索し *R.o.* 感染、発症の機転を形態学的に追及しようとした。勿論 *R.o.* 感染マウスの脾臓、肝臓については、原⁹⁾、甘粕⁹⁾、石川¹⁵⁾ の、接種感染毒力の強弱により浸潤型あるいは肉芽型の病変が認められるとの報告はある。著者の所見を要約すると、肺では初期に水腫を伴う軽い胞隔炎の像を呈し日が進むにしたがい肺胞に円形細胞、分葉核細胞をまじえる不整形細胞の浸潤が現われ、6～7日後にいたり、カタル性肺炎の像を示した。この肺炎像が次第に円形細胞とくに大円形細胞よりなる巨細胞が多くなり、逆に分葉核細胞が減少してくる像を呈した。この所見は *R.o.* 感染に基づくリケッチア性肺炎と推定される。肝臓では感染3～4日後において、肝細胞の混濁、腫脹が現われ日とともに増強するが、9日後頃より減弱しこれに代つて星芒細胞および円形細胞の結節様集合の増加が認められた。なおグ氏鞘および肝小葉の細胞浸潤は早期から、また感染株の種類により、竈状浸潤はしばしば中心部から変性壊死を起すとの甘粕⁹⁾ の報告や円形細胞の結節状集合についての穂積¹⁴⁾ の報告とは大同小異の所見である。腎臓については一般に変化が少ないが、初期から迂曲尿管上皮細胞の混濁が認められ、8日後に最強に達し、9日後より次第に減じ、これに代つて間質には6日後頃より紡錘形細胞が表われ、9～10日後には血管周囲にも増殖している像が認められた。すなわち8～9日後頃に最高に達した退行性変化

が、次第に進行性変化に代つていく像が認められた。脾臓については原⁹⁾ の報告とほぼ一致した。すなわち初期の1～3日間は濾胞は大きく拡大しているようであつたが、日とともに小さくなり9～10日後頃より萎縮し、被膜および脾材の変化は乏しいが、脾材は細かく、初期には多くみられたが次第に少なくなつてみられなくなり、脾髄は4日後より細胞の増加、血液量の増加を示し、とくに8日後頃より白血球が多くなり、全体として不潔な状態を表わし、9日後頃より巨細胞も多数認められた。このように脾髄の拡張、増生が日とともに強くなり、逆に濾胞が圧迫され、縮小の状態を示した。脳においては初期に著変なく、2～3日後より脈絡膜にかすかに細胞が増加し、7～8日後頃より血管周囲細胞の浸潤、グリア細胞の増殖および結節をきたし、13日後には強い脳膜脳炎を表わした。

上述の組織学的所見を判ずるに当たり、購入マウスが他のウイルス例えば H.V.J. あるいはエクトロメリアなどの自然感染を蒙っているか否かを念頭に置くべきことはすでに述べた。ここではこれらのウイルスの自然感染を否定する、なんらの確証もないが、その所見は *R.o.* 感染に基づくものと推定して大過ないであろう。というのは、各臓器により、その現われる組織学的所見に差異はあるが、感染後経過とともに、そこに一定の過程のもとに病変の消長、すなわち各臓器における退行性変性がまず現われ7～8日間で最高に達し、ついで進行性変化が表われ、福住ら¹⁰⁾ が野鼠で述べたように各臓器における内皮細胞の増殖が認められた。このことはマウスは *R.o.* の感染に対し一定の抵抗性をもつことを示すものであり、また強弱の両株を使用した甘粕⁹⁾ の肝臓の所見ともなんら矛盾しないのである。さらにまた上述した脳における脳膜脳炎、肺臓における肺炎および肝小葉内の一部の結節はおそらく *R.o.* そのものの感染に基づくものと推定された。というのは、それら病巣切片のギムザ染色において、局所にリケッチア様小体の認められる細胞が見出されたからである。

(1)

(2)

(3)

(4)

(5)

(6)

(7)

(8)

(9)

(10)

付 図 説 明

付図(1) 肺臓7日後……分葉核細胞が少なく、円形細胞滲出を伴う細葉性(リケッチア性)肺炎。

付図(2) 肺臓13日後……気管上皮の肥厚、増生および気管枝周囲の円形細胞の繁殖をきたした進行性病変。

付図(3) 肝臓6日後……肝細胞の強い混濁、腫脹。

付図(4) 肝臓11日後……肝細胞の混濁消失、星芒細胞の繁殖、チフス様結節を示す。

付図(5) 腎臓8日後……迂曲尿管の混濁著しく、管腔は強く狭窄している。糸球体は細胞に富んでいる。

付図(6) 腎臓13日後……糸球体および血管周囲に紡錘形細胞が増殖している。

付図(7) 脾臓4日後……濾胞明瞭で、脾髄に白血球を含有している。脾材は細い。

付図(8) 脾臓13日後……濾胞まったく萎縮し、白血球および大円形細胞が集簇して染色不良となり、髄質が拡大し巨細胞が散見される。

付図(9) } 脳膜下および実質内にグリア細胞の結節があり、脳膜脳炎の像を示す。
付図(10) }

む す び

八丈島の七島熱患者より分離した *Rickettsia orientalis* 菊地株をマウスの腹腔内に接種し、脳、肺、肝、脾および腎の各臓器について、それに現われる逐日的病変を追及し、次の所見を得た。

1) *R.o.* をマウスの腹腔内に接種すると、脳を除く他の肺、肝、脾および腎において退行性変化が起り、その程度は7～9日後に最強に達した。しかし6～7日後頃より繁殖性ないし増殖性の進行性変化が現われた。ただし脳においては、退行性変化の出現は明らかでなかった。

2) *R.o.* 腹腔内接種マウスの各臓器のギムザ染色標本について形態学的に精査し、リケッチア様小体を見出すとともに、脳においてリケッチア性脳膜炎、肺においてリケッチア性肺炎の発生、および肝においてリケッチア性結節の形成などを推定した。

本研究費の一部は米国政府の研究費 (DA-92-557-FEC-23, 611, FEC-26, 696 および FEC-29, 485) によっておこなわれた。また本報告にあたり終始御懇篤なる御指導ならびに御校閲をいただいた国立予防衛生研究所リケッチア・ウイルス部長北岡正見博士に満腔の謝意を表し、あわせて御指導を賜わったウイルス二室大久保薫技官に深甚の謝意を表する。また御援助をうけた鈴木誠氏、柄沢敏夫氏、秋山順氏ならびに研究室各位に感謝の意を捧げ、なお本実験に使用した *Rickettsia orientalis* group 八丈菊地株の分与をうけた地方性リケッチア症研究班(委員長 田宮猛雄博士)に厚く感謝する。

文 献

- 1) 長与又郎, 三田村篤志郎, 田宮猛雄, 佐藤清: 恙虫病々原体の新証明法, 実験医学雑誌, 14, 479-486, 1930.
- 2) Nagayo, M., Miyagawa, Y., Mitamura, T., Tamiya, Y., Sato, K., Hazato, H. und Imamura, A.: Über den Nachweis des Erregers der Tsutsugamushi Krankheits, Der Rickettsia orientalis, Jap. Jour. Exper. Med., 9, 87-150, 1931.
- 3) 福住定吉, 小畑義男, 大和田寛, 北川三郎: 恙虫病新有毒地鶴見地区について, 神奈川県衛研年報,

- II-2, 33-47, 1952.
- 4) 406 th Medical General Laboratory: Annual Historical Report 1948. A new endemic area of Tsutsugamushi disease in Japan, 90-99.
- 5) 田宮猛雄: 日本に於ける恙虫病の地理的分布, Virus, 6, 252-256, 1956.
- 6) 緒方規雄, 中島元徳, 鹿島宗逸: 各種リケッチアの実験動物に就て, 特にリケッチア, ツツガムシの検出にマウスを推奨す, 東京医事新誌, 2760, 155-160, 1932.
- 7) Dinger, J. E.: Tropical ("Scrub") Typhus bij witte muizen, Geneesk. Tijdschr. v. Neder-Indië, 73, 329-349, 1933.
- 8) 原稔: 野鼠から分離した恙虫病リケッチア群感染マウス脾臓の病理組織学的研究, お茶の水医学雑誌, 6, 74-88, 1958.
- 9) 甘粕繁四郎: 野鼠から分離した恙虫病リケッチア群感染マウス肝臓の病理組織学的研究, お茶の水医学雑誌, 6, 125-138, 1958.
- 10) 林直助: 恙虫病の剖検並に組織学的研究, 北越医学会会報, 165, 115-158, 1908.
- 11) 川村麟也, 服部貞吉, 有馬英二: 恙虫病に於ける発疹の組織学的研究, 北越医学会雑誌, 30, 75-92, 1915.
- 12) 穂積鑑一: 恙虫病病理解剖学的研究, 特に肝臓変化に就きて, 愛知医学会雑誌, 33, 1219-1220 1926.
- 13) 川村麟也, 服部貞吉, 山口正通: 大正7年度恙虫病研究成績に就て, 北越医学会雑誌, 33, 511-528, 1918.
- 14) 穂積鑑一: 恙虫病病理解剖知見補遺, 日本病理学会会誌, 17, 244-248, 1927.
- 15) 石川近美: 恙虫病リケッチア群の季節による病原性の差異に関する研究, お茶の水医学雑誌, 6, 92-106, 1958.
- 16) 小畑義男, 福住定吉: 恙虫病発生地帯に棲息する野鼠の病理組織学的所見に就て, 日本病理学会誌, 40, 251-252, 1953.
- 17) Shishido, A., Otawara, M., Tateno, S., Mizuno, S., Ogura, M. and Kitaoka, M.: The nature of immunity against scrub typhus in mice, Jap. Jour. Med. Sci. & Biol., 11, 383-399, 1958.
- 18) 六反田藤吉: 網状織内皮細胞系統と「リケッチア」の諸臓器内出現の状況に就て, 熊本医学会雑誌, 9, 41-49, 1933.

(受付: 1959年9月1日, 特別掲載)

日本衛生学雑誌 第14巻 第6号 (臨時号)

田 中 論 文 正 誤 表

頁	行	誤	正
732	右列下より5行	経口および腹腔内投与し,	経口投与し,