鼠癩における宿主抵抗と病型の関係

第3報 腹腔内感染後の鼠癩の経過

川口 陽一郎

伝染病研究所 第一細菌研究部 (部長 工藤正四郎教授)

[受付: 7月18日・1960年]

実験鼠癩の研究には皮下接種法が最も多く用いられ、接種部位に生ずる結節が観察の主な対象となってきた。それ故に、鼠癩の実験に適するマウスの系統を選ぶ場合にも、実験方法としては皮下接種法のみを採用し、これについて検討したのである。その結果、皮下接種された鼠癩菌の運命は接種部位に生ずる結節の性状によく表現され、その性状等から実験鼠癩の病型を良素型と悪性型に大別することを提唱してきた。更に、これらの病型は鼠癩菌に対する宿主抵抗性のあらわれであつて、マウスのもつ先天の素因にもとづくものであることも想像出来た¹⁾。

そこで、鼠癩菌の皮下接種に際し、極めて対蹠的な態度を示すマウスの系統、すなわち、C57BL/6系とC3H系に鼠癩菌を腹腔内接種した場合、これら両系統のマウスが鼠癩の進展に対して如何なる態度を示すかを観察することは極めて興味ある問題と思われる。

感染経路を異にした場合、侵入菌に対する宿主の感受性に時に大きな差の認められることは周知の事実である。それ故に、鼠癩において、皮下接種法とともに、少なからず採用されている腹腔内接種法を用いて鼠癩菌を感染せしめ、鼠癩の経過を、宿主の抵抗力と侵入菌の菌力との関係を考慮しつつ、観察して行きたい。

実験 I.

鼠癩菌多量腹腔内接種時のマウスの内臓病変とその経過について

実験材料および方法

1) 使用マウス: C57BL/6系, C3H系, とともに生後4週。

2) 鼠癩菌接種: ハワイ株 100倍乳剤接種後18週目の悪性型皮下結節より、生理食塩水を用いて型の如く 100倍乳剤を作成した。この乳剤中の菌数は正数 (前報)²⁾であり、菌形も可良であつた。

両系マウス20匹宛の腹腔内に上記 100倍乳剤の 0.5cc をそれぞれ接種し、更に、対照として、皮下病変の経過をみる目的で、別に各系 4 匹宛には同乳剤 0.25cc をそれぞれの前胸部皮下に接種した。

3) 観察方法: 鼠癩菌接種後、5週目ごとに30週まで、両系とも3匹宛を殺し、それぞれの肺、肝、脾、腎について、先ず肉眼的変化を観察し、更に、塗抹標本について、既報³⁾の規準に従つて、各臓器の鼠癩病変度を検査した。又、皮下接種マウスの病変を対照として、各時期の皮下病変と内臓病変の程度を比較観察した。

実験成績

成績は一括して表1に記載した。

先ず、C57BL/6系の例について述べる。

表1にみるように、皮下接種例の病変を初めて明瞭に触知しうる5週目においては、腹腔内接種例の内臓病変はいまだ極めて弱い。

接種後10週目、皮下病変が最も強いこの時期になると、腹腔内接種例の病変もかなり強いものとなる。

以後、皮下病変はあまり進行せず、20週頃より、皮下結節の縮小が認められるようになるが、腹腔内接種例の内臓病変は時とともに進展し、15週目には、肝、脾の腫大が著しく、とくに脾は白味がかつてみた、塗抹標本でも多くの鼠癩細胞が認められる。20週目になると、肉眼的にも変化は一層著明となり、肝、脾は全く白変し、かつ腫大し、腎にも白味がかつた例がみられた。塗抹標本所見については今更云う必要もあるまい。

腹腔内接種例の病変はなおも進行をつづけ、マウスは

KAWAGUCHI Yoichiro: The Relation between the Host Resistance and the Disease Type in Mouse Leprosy. Part 3, The Evolution of Mouse Leprosy after Intraperitoneal Inoculation. The Institute for Infectious Diseases, The University of Tokyo. — Jap. J. of Bact., 16(2), 93-97, 1961.

Table 1. Development of Mouse Leprosy after Intraperitoneal Infection (I)

Time after inoculation (WKS)	Mice of the C57BL/6 strain were inoculated with					Mice of the C 3 H strai were inoculated with								
	0.5cc of a 10 ⁻² suspension intraperitoneally.				0.25cc of a 10 ⁻² suspension subcuta- neously.	0.5cc of a 10 ⁻² suspension intraperitoneally.				0.25cc of a 10 ⁻² suspension subcuta- neously.				
	Mouse No.	Body weight (g.)	Progress of internal lesions				Average value of leproma growth	Mouse No.	Body weight (g)	Progress of internal lesions				Average value of leproma growth
			Lung	Liver	Spleen	Kidney				Lung	Liver	Spleen	Kidney	
5	1 ♂	22.8	—	—	—	—	+ B	1 ♀	20.8	—	—	+	—	—
	2 ♂	26.7	—	—	+	—		2 ♂	25.3	—	—	+	—	
	3 ♂	20.7	—	+	+	—		3 ♂	25.4	—	—	+	—	
10	1 ♂	23.0	—	+	++	+	++ UB	1 ♀	20.0	—	+	+	+	+ M
	2 ♂	24.8	—	+	++	+		2 ♂	20.0	+	—	+	—	
	3 ♂	25.0	+	+	++	—		3 ♂	27.0	+	+	++	—	
15	1 ♂	27.5	+	+++	+++	+	++ CB	1 ♀	19.5	—	++	+++	+	+++ AM
	2 ♂	26.0	+	+++	+++	+		2 ♂	28.7	+	+	+++	+	
	3 ♂	25.0	+	+++	+++	+		3 ♂	27.5	+	+++	+++	+	
20	1 ♂	30.0	+	+++	+++	+	+ SB	1 ♂	30.5	+	+++	+++	+	+++ CM
	2 ♂	23.3	+	+++	+++	+		2 ♂	29.0	+	+++	+++	+	
	3 ♂	23.0	+	+++	+++	+++		3 ♀	20.5	+	+++	+++	+	
25			No. survivals				+ SB	1 ♀	31.7	+	+++	+++	+	No survivals
								2 ♀	28.7	+++	+++	+++	+	
30							+ SB			No survivals				

著しく衰弱して、25週以後には生存例は全くなかった。皮下接種例の病変が良性型の経過をとったことと比べれば大きな差異と云うことが出来よう。

次に、C3H系の例についてみると、腹腔内接種例における内臓病変の進展はC57BL/6系の例と大差なく、その進展度が本系の例において僅かに遅いかにみられる程度であつた。

この系統では、皮下病変の進み具合と、腹腔内接種例の病変進行度はかなりよく平行し、15週から20週にかけて両例とも著しい変化をみせ、皮下接種例全例が死亡した25週目には腹腔内接種例でも2例が生残していただけて他は観察中に死亡した。

以上の所見からみて、皮下接種の場合は、極めて対蹠的な経過を示すC57BL/6系とC3H系が、多量腹腔内接種の場合は、ともに極めてよく似た経過を示すことが明らかになった。

実験 II.

単癩菌少量腹腔内接種時のマウスの内臓病変とその経過について

実験材料および方法

1) 使用マウス：実験Iとおなじく、C57BL/6系とC3H系を用いた。

2) 単癩菌接種：実験Iに使用した乳剤を更に稀釈して、100000倍乳剤とし、これを用いて、実験Iと同様な方法で各マウスに接種した。すなわち、両系各16匹づつに0.5ccの腹腔内注射を行い、他に各4匹の前胸部皮下に0.25ccの注射を行つて、皮下病変観察の対照とした。

3) 観察方法：単癩菌接種後、10週目ごとに50週まで、両系とも3匹宛を殺し、実験Iと同じ方法で単癩の病変を観察した。

Table 2. Development of Mouse Leprosy after Intraperitoneal Infection (II)

Time after inoculation (WKS)	Mice of the C57BL/6 strain were inoculated with						Mice of the C3H strrin were inoculated with							
	0.5cc of a 10 ⁻⁵ suspension intraperitoneally.				0.25cc of a 10 ⁻⁵ suspension subcuta- neously.	0.5cc of a 10 ⁻⁵ suspension intraperitoneally.				0.25cc of a 10 ⁻⁵ suspension subcuta- neously.				
	Mouse No.	Body weight (g)	Progress of internal lesions				Mouse No.	Body weight (g)	Progrees of internal lesions					
			Lung	Liver		Spleen			Kidney		Average value of leproma growth	Lung	Liver	Spleen
10	1 ♀	20.7	—	—	—	—	⊥	1 ♀	23.6	—	—	—	—	—
	2 ♀	21.3	—	—	—	—		2 ♀	23.8	—	—	—	—	
	3 ♀	21.7	—	—	—	—		3 ♀	25.8	—	—	—	—	
20	1 ♀	23.7	—	⊥	⊥	—	⊥ ^{AB}	1 ♀	26.3	—	—	—	—	⊥ ^M
	2 ♀	22.0	+	⊥	+	—		2 ♀	27.5	—	—	—	—	
	3 ♀	23.3	⊥	⊥	⊥	—		3 ♀	28.2	—	—	—	—	
30	1 ♀	22.7	⊥	+	⊥	⊥	⊥ ^{UB}	1 ♀	16.5	⊥	+	⊥	⊥	⊥ ^{CM}
	2 ♀	22.7	⊥	⊥	⊥	⊥		2 ♀	31.0	—	⊥	⊥	+	
	3 ♀	24.0	⊥	⊥	⊥	⊥		3 ♀	30.1	⊥	⊥	⊥	⊥	
40	1 ♀	24.0	⊥	⊥	⊥	+	⊥ ^{UB}	1 ♀	28.2	⊥	⊥	⊥	⊥	No survivals
	2 ♀	24.0	⊥	⊥	⊥	⊥		2 ♀	26.0	⊥	⊥	⊥	⊥	
	3 ♀	23.0	⊥	⊥	⊥	⊥								
50			No survivals				⊥ ^{* SB}			No survivals				

* At about 45 weeks, 3 of 4 animals died, showing malignant features.

実験成績

実験Ⅰのような濃厚菌液の接種例とちがい、このように比較的少量の菌を腹腔内に接種した場合には、単癩の経過進展が緩徐であることは云うまでもない。このような際に、宿主の抵抗力が増強されるならば、これが単癩の経過に影響を与えるであろうことは充分に予測出来る。ここにこの実験の目的があるのである。

成績は一括して表2に示した。

表2に明らかなように、感染初期における実験成績は実験Ⅰにみられた傾向と全く同じであつて、接種菌量が少いだけ、単癩の進展もまた遅れたと云うにとどまつた。

しかし、感染後期においては、実験Ⅰの場合と異なり、両系間に幾分の差が認められる。

C3H系の例は総てが重症となり、接種後40週には、皮下接種例は全例が死亡し、腹腔内接種例も2例を残す

のみで他は途中で死亡した。この2例の内臓病変は肉眼的にも、顕微鏡的にも極めて強いものであつて、実験Ⅰの20～25週目所見とほぼ一致している。

ところが、C57BL/6系の例ではやや様子が異なり、内臓病変が、総ての例で、常に時とともに進行するとは云えないようである。

接種後30週目までは、病変は進行をつづけ、腹腔内接種例の内臓病変もかなり強度となる。以後本系の経過が実験Ⅰと同じ傾向を示すとすれば、内臓病変は更に進展し、40週目ではC3H系の例にもまして強いものとなり、その多くの例が途中死亡するものと思われる。しかしながら、40週目の病変は予測したほどに強くはなく、1例は重症例であつたが、他の2例の肝、脾の所見は30週目のそれと殆んど変りがなかつた。とくに、脾においては定型的な単癩細胞が少なく、これの崩壊を思わせる像もみられた。但し、この場合も肺の病変は依然進展し、肉眼的に微小結節を見出すほどにもなつた。

40週目所見からみて、50週目にも比較的軽度の病状を示す例が認められるものと考えていたが、約45週後には腹腔内接種例の残り全例が死亡し、その内臓病変も極めて強いものであった。

このような点からみて、多量腹腔内感染時には早期に死亡例がみられた C57BL/6 系に、少量腹腔内感染時では却つて死亡例が遅くみられたと云うにとゞまり、他は特に問題とする点もないように思われた。

考 察

単癩菌の皮下接種に際し、C57BL/6 系は先天的に抵抗性が強く、接種部位に生ずる皮下結節は良性型であり、その内臓病変も極めて弱いものであるが、これに反して、C3H 系は単癩菌に対する抵抗性が弱く、皮下結節は悪性型で治癒傾向を示さず、内臓病変もまた強く宿主を死に至らしめるほどである³⁾。

ところが、腹腔内に単癩菌を接種すると、接種菌量の多少にかかわらず、単癩病変の進展が著明であつて、とくに、濃厚感染例においては、上記の C57BL/6 系と C3H 系との間に何等の差異を見出すことが出来なかつた。

このような皮下接種時にみとめられる C57BL/6 系の抵抗性が、何故に、腹腔内接種例では認められなかつたのであろうか。

この問題について考える前に、一応、結核の場合の成績をふりかえつてみよう。

マウスに有毒結核菌を接種すると、体内での緒核菌の消長について興味ある現象が認められる³⁾。すなわち、肺における生菌数は初めこそ脾のそれより少いが、時とともに増加し、容易に減少の傾向を示さないのに、脾の生菌数は最高値に達することが早く、以後次第に減少し、数週後の生菌数は脾より肺においてはるかに多い。再感染実験において再感染菌増殖阻止が肺よりも脾に顕著に認められることと考え合せて、上記の現象は脾における強い免疫力のあらわれであると思われる。更に、多量の結核菌を静注するとマウスは死亡するわけであるが、これは充分な免疫力が発生する前に増殖菌量が致死量を越えたためと考えられている。

さて、ここで単癩菌多量腹腔内接種例についてみると、接種された多数の菌は体内の各臓器に広範囲にひろがり、そこで増殖をつづけ、丁度結核菌多量静注例にみられると同様な現象を呈し、宿主を死に至らしめたものとも考えることも出来よう。著者は C57BL/6 系の示す抵抗性は獲得した免疫力によるものと考えているが、上記

の観点に立てば C57BL/6 系と C3H 系の間に差異が認められなかつたことも何等不思議でないことになる。

ところが、少量腹腔内感染例では、C57BL/6 系の脾の所見に極めて弱いものではあるが免疫力の発現を認め得た。しかし、肺においては初め少なかつた菌が後までも増殖をつづけるように思われる。そこで、C3H 系のような抵抗性の弱い系統を別とすれば、単癩の場合も結核の例とかなり似ていると云うことが出来よう。しかしながら、C57BL/6 系にみられる免疫力は極めて弱く、結局はマウスは死亡し、その内臓所見も極めて重篤なものであつた。これは宿主の獲得した抵抗力が一時的に病変の進行を留めただけであつて、遂には菌の増殖力に屈したことによるものと思われる。

C57BL/6 系における単癩の皮下病変は良性型であり弱いものであるが、単癩菌接種時に Hyaluronidase を併用し、広い範囲にその病変を起させると、皮下病変は最後まで治癒することがなく、遂には良性型より悪性型に移行し、宿主は死亡することを報告しておいた⁴⁾。なおこの場合にみられる現象について、著者は、宿主の抵抗力が強く、病変を治癒せしめようとする傾向の明らかな場合でも、病変の範囲があまりに広く、宿主の抵抗力のおよばない時には、宿主は衰弱し、その病型も悪性型に移行して、遂には死亡するものと推察している。そこで C57BL/6 系における少量腹腔内感染例の所見もこの例によく似たものと考えたのである。

このようにみえてくると、単癩菌の宿主に賦与する免疫力は結核菌の場合に比してかなり弱く、C57BL/6 系においては、皮下接種例ではかなり強い、腹腔内接種では僅かながらの抵抗性の発現を認めることが出来るが、C3H 系では何等単癩菌に対する抵抗性の増強を認めることは出来なかつた。

このような免疫力の問題については、これを次報でも再度論じたいと思うので、ここではこれ以上述べないことにする。

結 語

単癩菌をマウスの腹腔内に接種すると、単癩の経過は、皮下接種時と異なり、大体において時とともに悪化し、マウスの系統間に著明な差を生ずることはない。

多量の菌を腹腔内に接種した場合には、マウスの系統の如何にかかわらず、内臓病変は時とともに強度となり、感染後期の変化は肉眼的にも著しく、とくに、肝、脾は著明に腫大し、その色調も全く白色に変ずる。

少量菌を同様に接種した場合は、内臓病変の進展は当

然遅いが、遂には極めて強度となる。しかし、皮下接種時に抵抗性を示し、良性型病像を呈する C57BL/6 系では、感染後期の肝、脾に病変の進行停止を思わせる像をみることもある。

終りに、御指導御校閲を戴いた工藤教授、および、御協力下さった広瀬、松島両嬢に厚く感謝する。

文 献

- 1) 川口：レブラ, 28, 378, 1959.
- 2) 川口：日本細菌学雑誌掲載予定.
- 3) Pierce, C. H., Dubos, R. J. and Schaefer, W. B.: J. Exp. Med., 97, 189, 1953.
- 4) 川口：日本細菌学雑誌掲載予定.