マウスによる *Leptospira* 症の実験的研究

その病理所見について

本 間 学・佐 藤 信

群馬大学医学部第1病理学教室(主任 川合貞郎教授)

ワイル氏病は、ワイルが1886年¹⁾はじめて記載し、1915年稲田によつてその病原体(*Leptospira icterohaemorrhagiae*)が発見されたもので、世界に広く分布し、本邦においても散发性であるが全国到るところにみられている。この伝染性疾患は齧歯類にその伝染源があり、主としてこれらの動物の排泄物からの感染であることはよく知られている。

実験的には、モルモットやハムスターらはその発症が容易であり、患者の臨床診断の一方法として試験動物にも用いられているが、マウスは従来 *Leptospira* の接種に対して定型的発症が困難な動物とされていた^{2,3)}。

最近、今村らは本学純系動物舎飼育ddN系マウスを使用して、*Leptospira icterohaemorrhagiae* 三河島株を接種し、感染死に至る定型的な leptospirosis をおこすことに成功したが、今村ら^{4,5)}の実験における発症マウス材料について、特に骨格筋、腎臓、肝臓等の病理組織像を検索したので、その所見についてここに記載する。

実験材料及び検索方法

(1) 使用動物：生後3週のddN系雄性マウス(群馬大学、純系動物舎飼育)体重11mg前後。

(2) 使用菌株：*Leptospira icterohaemorrhagiae* 三河島株で、感染モルモット心血より Korthof 培地に分離培養、第13代、培養3日間のものを使用。

(3) 接種「レ」液及び部位：Korthof 培養原液およ

び3倍稀釈液 0.2mlをそれぞれ腹腔内に接種した。

(4) 検索方法：動物はそれぞれ発病死まで毎日一匹づつエーテル麻痺で屍殺、残りは病死をまつて剖検した。大腿骨筋、腎臓、肝臓等を10倍ホルマリンで固定パラフィン切片及び凍結切片により H-E 染色、Mallory 染色、Sudan III 染色、Levaditi 氏及び Dieterle 氏法による染色をほどこし組織学的検索をおこなった。

なお実験は第1群(培養液原液群)と第2群(3倍稀釈群)の二群にわけた。

実験成績

(1) 経過ならびに剖検所見(表1)

原液接種群：ほとんど接種後3日で死亡しており、2日目頃から食欲不振、運動不活発、立毛等の一般症状をしめした。明らかな黄疸の発現を見たのは No. 9 のみで、ほかに No. 5 に僅かに粘膜の黄染をみた。2日目の屠殺例及び3日以降の病死例はすべて腋窩部およびそけい部皮下のびまん性広汎な出血及び肺の出血斑(所謂 butterfly lung)を示した。(表1)

病死例の脾は軽度に腫脹、肝臓ならびに腎臓の混濁腫脹があり、No. 9 例では実質諸臓器に黄染らが見られた。肉眼的に漿膜面の出血は明らかなものはなかった。

3倍稀釈液接種群：接種4日目頃より耳朶、足蹠などに黄疸をしめし、立毛、運動不活潑らを現わし、4~5日で全例死亡した。

剖検所見は表2にしめすように腋窩、そけい部皮下組織の出血は No. 11 のエーテル麻痺屠殺

表1 実験条件・経過

マウス NO	d d N 3週	♂	接種レ液 三河島株 三日培養		経過日数				
			接種法	レ数	1	2	3	4	5
1	15.3		0.2ml 腹腔内	原液 (4.2×10^5)					
2	12.3								
3	12.3								
4	10.5								
5	12.5								
6	10.3								
7	11.0								
8	10.5								
9	11.8								
10	10.5		同上	原液の 3倍稀釈 (1.4×10^5)					
11	11.0								
12	11.0								
13	12.3								
14	13.0								
15	15.0								
16	12.0								
17	19.0								
18	9.3								

☐ エーテル麻痺屠殺例
☒ 病死例
☒ 黄疽発病例

例を除く全例に可成り明瞭にみとめ、肺内出血はNo. 10を残す残余の例すべてに見られた。黄疽はNo. 13以下接種後3日以上生存した全例に認められ、更に肝、腎らの実質臓器の黄染をみとめた。

(2) 病理組織学的所見(表2)

(a) 骨格筋(大腿部)の変化

組織学的に筋原線維は一本を単位としておかされ、隣接する線維はほとんど異常を認めない事が多い。即ちそれぞれの障碍変性筋は散在し、群をなしておかされていることは稀である。変性筋は、膨化して長軸の短かい紡錘形を呈し、或はその念珠状の連鎖を示す事があり、かかる筋線維の辺縁はしばし不規則凹凸状である(写真1)。変性筋は一般にH-E染色で光輝赤色、Mallory-Azan染色で深赤色ないし黄赤色、P. A. S. 染色で淡紅色均質に染り、内部構造はほとんど消失している。また変化の高度なものは、線維が虫に喰われたように見え、Azan 染

色で濃赤色に染る部分、橙黄色に染る部分が塊状ないし、絮状に認められる。一方障碍筋の末端部には筋鞘が残在してあたかも筋形質が絞り出されたように見え、H-Eで淡紅色、Mallory-Azan 染色で淡青色に染まり、ときには光輝赤色に可染する微細顆粒を入れているのがみられる(写真2)。また蚕喰像に混じて所々に多数の中型空胞形成が認められる(写真3)。筋形質筋原線維の変性崩壊にもかかわらず筋鞘は良く保たれ所謂 *sarcolemmacollaps* を示し、元の線維の走行を窺い知ることができる。筋核は障碍部では濃染、萎縮をしめすものがあるが、多くは保たれている。長軸末梢部や変性筋鞘周辺には筋核に類似した細長い核色質を中等度含有し、

写真1 大腿骨格筋の硝子変性、紡錘状ないし連珠状を示す。No. 9 (実験動物番号) Mallory-Azan染色(10×10)

写真2 写真1の強拡大、変性筋はMallory-Azan染色で赤ないし橙赤色にそまり一部では筋質が消失、隣接筋線維はほとんど保たれている。Mallory-Azan染色(10×40)

表2

肉眼所見・組織所見

No	剖検所見			大腿骨格筋			腎			臓			肝			臓		
	黄疸	皮下出血	肺出血	硝子変性	空胞	崩壊	尿管変性	壊死	腫脹	間質浸潤	質浸潤	レエプ	肝細胞壊死	細胞壊死	解離傾向	間質浸潤	細胞浸潤	レエプ
1	—	—	—	—	—	—	—	—	±	—	—	±	—	—	—	—	—	+
2	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	/	±	—	—	±	—	/
3	—	—	+	+	—	+	±	—	±	±	+	+	+	—	—	+	+	+
4	—	+	+	+	—	+	+	—	+	+	+	/	+	+	+	+	+	/
5	±	±	+	+	—	+	+	—	+	+	+	+	+	±	±	±	±	+
6	—	+	+	±	—	±	/	—	/	/	/	/	±	+	+	+	+	/
7	—	+	+	±	—	—	+	—	+	—	—	±	+	+	+	+	+	+
8	—	+	+	—	—	—	+	—	+	—	—	/	+	+	+	+	+	/
9	+	+	+	+	+	+	+	—	+	—	—	±	±	±	+	+	+	+
10	—	+	—	—	—	—	—	—	—	—	—	+	—	—	—	—	—	+
11	—	—	+	—	—	±	—	—	—	—	—	/	—	—	—	—	—	/
12	—	+	+	—	—	—	±	—	+	±	±	±	±	—	—	—	—	+
13	+	+	+	+	+	+	±	—	+	±	±	+	+	—	—	+	+	+
14	+	+	±	+	—	+	+	—	+	—	—	+	±	+	+	±	±	/
15	+	+	±	+	—	—	+	—	+	—	—	/	+	+	+	+	+	+
16	+	+	±	+	±	+	+	—	+	±	±	+	+	±	±	+	+	+
17	+	+	+	±	—	±	+	—	+	—	—	/	±	+	+	—	—	/
18	±	±	+	±	—	+	±	—	±	—	—	±	+	±	±	—	—	+

写真3 筋線維の蚕喰像および空胞形成，筋鞘虚脱。No. 13 H-E染色 (10×40)

2ないし4個の核小体を有する核をもち、紡錘形の原形質からなる細胞 (sarcoblast) が数個集まって障害筋を取りまく所が僅かであるが認められる。かかる変性筋では、横紋は消失している事が多い。比較的軽度の変性筋には Azan 染色で濃赤色、Heidenhain 鉄ヘマトキシリン染色で黒色に可染する微細顆粒が原線維間に多数み

られるものがある。しかしながら横紋はこれ等の筋では却つて正常より一層明瞭にみとめられている。変性筋周囲の間質は浮腫性で疎となっているが、好中球等の細胞浸潤は認められない。症例により小出血巣をみるものがあり、また筋間脂肪織内には甚々赤血球の漏出が多数みとめられた。Leptosira は Levaditi または Dieterle の鍍銀法を用い検索したが No. 9 は数例で筋線維内および筋間結合織内、障害筋辺縁部に数個みられた (写真4)。両実験群では質的な差は認めることはなく量的な相違に止まっている。

原液群が硝子変性、顆粒状崩壊像等のやや重篤病変に乏しいのは接種後マウスの生存日数が短いためであろう。

両実験群ともすべて短時日に死亡したのであったが、筋変は可成り初期から認められた。即ち第 I 群では接種後 2 日屠殺例 (No. 3) に、第

写真4 変性筋内の *Leptospira* No. 9 Ditelers
鍍銀法 (10×100)

写真6 近位曲尿細管を主とする変性, 崩壊, 上皮
の腔内への脱落. No. 14 H-E染色 (10×20)

Ⅱ群では4日屠殺例 (No. 3) に筋の病変を発見し得た. このことから筋病変は黄疸発現より先行するものと思われる.

(b) 腎臓の変化

糸球体には著変なく, 係蹄の浮腫, 赤血球充盈が一部の例でみられる程度である. 病変の主体は主部および遠位曲尿細管にみられる.

主部尿細管上皮の蛋白顆粒変性, 内腔の狭小化, 遠位曲尿細管上皮の核の濃縮化, 壊死, 崩壊である. 前者は第一群, 第二群それぞれ第2日, 第3日目からみられ, 日と共に高度で No. 4, 5, 14, 16 では主部尿細管上皮の壊死脱落, 腔内への落屑重積, 融解がみられた (写真6).

遠位曲尿細管では上皮細胞の核の濃縮, 変性壊死, 崩壊等が第一群では3日目死亡例 (No.

写真7 腎尿細管上皮及び間質内の *Leptospira*
No. 16 Levaditi 鍍銀法 (10×100)

4～9) すべてに, 第二群4日目以後の全例にみられた (写真5).

間質は黄疸例ならびに死亡例のほとんどに血管周囲の間葉系細胞の腫大, 活性化, リンパ球の浸潤, 浮腫が存在し, 小出血も少数例にみられた.

Leptospira は当初から皮質尿細管間隙の結合組織内に, 一部上皮細胞内にも認められた (写真7). しかし変性上皮細胞と「L」との関係はつまびらかでないが, 変性の強い部位周辺に多い様に思われた.

黄疸と腎病変との相関は明らかな平行関係を見る事が出来ないが, 幾分黄疸例に変性壊死が強い様に思われる.

(c) 肝臓の病変

典型的発症例 (No. 4, 15, 16, 17) の肝に

写真5 尿細管おもに遠位尿細管上皮の核の濃縮,
類壊死, No. 4 H-E染色 (10×20)

は、肝細胞の混濁腫脹、散在性孤立性類壊死、不規則巣状壊死、肝細胞索解離等がみられ、類洞内皮および星細胞は腫大、増生、活性化等がみられた。グ氏鞘には僅かながら好中球の浸潤があり、血管周囲は浮腫性であり、間葉系細胞の増殖が目立っている。

類洞には赤血球の充盈、一部では出血もみられた。以上の病変を経時的に見ると、接種後短時日例では肝細胞はむしろ萎縮や空胞化が著明であり、とくに被膜直下に高度である。2ないし3日前後の肝細胞は空胞化とともに萎縮が著明である、RES系細胞は2日目頃から既に腫大、活性化がある。肝細胞索解離は初期には殆んどみる事が出来ず、第一群では3日目例(No. 4以下)から、第二群では4日目例(No.

写真8 肝細胞の混濁腫脹、うつ血、細胞索解離、星細胞の活性化
No. 15 H-E染色 (10×10)

写真9 肝中心帯の凝固壊死 No. 5 H-E染色(10×40)

写真10 肝内 *Leptospira*, 肝細胞辺縁に多数存在. No. 5 Levaditi 鍍銀法 (10×100)

14以下の例)に現われている(写真8). 肝細胞の個々孤立性類壊死、巣状不規則工死は3日目例から散見された(写真9). 肝細胞の脂肪化はNo. 7, 9, 15, 16の例に極めて軽度に見られるのみである。初期を除いて、類洞は全般に拡張し鬱血が強く、またグ氏鞘の浮腫がみられた、両群の差は、初期にみられた肝細胞の萎縮、空胞化が第一群に強く、それに反し細胞索の解離傾向は第二群例にむしろ目立っている。

黄疸と肝病変の相関関係は明瞭ないが、表れにみられるように、黄疸例では一般に肝細胞の混濁腫脹、細胞索解離傾向が強い。肝細胞の工死、類壊死は非黄疸例でもみられているが、巣状壊死の型として現われる事はやや黄疸例に強い。*Leptospira*は肝細胞に接して多く認められた(写真10)。

(d) その他の諸臓器の変化

肺：肺及び肋膜面には点状～斑状の出血がほとんどの例に認められ、(表1)両群とも2日目屠殺例に既に明らかである。組織学的には明らかな血管の破綻、その他の変化は認め難い。肺胞壁の毛細血管は、充盈細葉又は小葉性の肺胞内出血も認められる。胞隔細胞の腫脹も時に認められた。

皮下組織(腋窩部および鼠蹊部組織)：皮下脂肪織内織内には出血がしばしば見られる。多数の赤血球が脂肪織内に漏出し、結合織は疎、浮腫

性である。しかし好中球の細胞浸潤はない。この出血は筋間脂肪組織、腎被膜周囲脂肪組織内にもみられ、比較的早期からみられた(No. 4, 10, 12)。

なお肺出血、皮下脂肪組織内出血等の出血傾向は黄疸の発現に先行している。

脾臓：初期例を除いて程度の差はあるが所謂増殖性脾炎の像を示していた。すなわち濾胞は萎縮性で、脾洞は高度に拡張、赤血球を充盈し、細網細胞特に傍濾胞細網細胞の著明な増生、さらに脾髄細胞の増生、活性化がみられ、濾胞中心部およびその周辺には核破片が散在している。両群の差はなく、接種後3日目からみられた。

心臓：散在性に Eosin で濃染する心筋が散在し、また小空胞の形成もみられた。間質では血管周囲の浮腫、少数のリンパ球、好中球の浸潤があり、さらに間葉系細胞の腫大、活性化がみられる。間質の出血は殆んどない。

総括ならびに考按

本実験にをける病変を総括すると：

1. 肉眼所見、耳朶、足蹠、実質臓器の黄疸、腋窩部、鼠蹊部皮下組織の出血。
2. 大胆骨格筋；筋線維一本を単位とした硝子変性、空胞変性、顆粒状崩壊。
3. 腎臓；主部および遠位曲尿細管の変性、壊死、脱落、間質の軽度の浮腫、血管周囲の軽度の細胞浸潤。
4. 肝臓；肝細胞の混濁腫脹、散在性孤立性ないしは巣状の壊死、肝細胞索の解離、RES系細胞の腫大増生、Disse 氏鞘の拡張、類洞内の所々のうつ血、グ氏鞘の浮腫、軽度の細胞浸潤。
5. 肺臓；肋膜下及び肺胞内出血。
6. 皮下脂肪組織、その他筋間脂肪組織、内臓周囲脂肪組織内の出血。
7. 脾臓；急性増殖性脾炎。
8. 心臓；心筋の散在性の変性、間質の軽度

の浮腫。

9. *Leptospira* の証明：肝、腎検索例のすべてに、さらに骨格筋線維の一部に *Leptospira* が染色上確認された。

等であるが、これらの所見は成書^{6,7,8,9)}に記載されたワイル氏病にほぼ一致している。

両実験群には組織学的に、ほとんど異なるところはなく、その病変の発現に、両群にほぼ一日のずれがみられる程度である。

筋肉の変化はワイル氏病においてみられる第一期 (septicemic stage) にあらわれる筋肉痛の病因と考えられ、重要な所見である。

PICK¹⁰⁾(1917) JEGHERS¹¹⁾(1935)らがワイル氏病で死亡した患者の骨格筋を検索し、筋線維それぞれを単位とする孤立性の変性、崩壊のあるのを観察し、さらに SHELTON¹²⁾は7例の患者について経過をおつて腓腸筋を繰返し生検し、筋の形態学的変化は本疾患に特徴的であり、臨床診断に利用されるべきであるとさへ述べている。

実験例における骨格筋の病的変化は非特異的な一般的の病変としての萎縮、膨化、蛋白顆粒変性、空胞変性、硝子変性、さらに融解、壊死等をしめし、更に、清掃治癒過程として大喰細胞、sarcoblast等の出現、筋の再生、結合組織性瘢痕形成等がみられる。

LAURAIN¹³⁾は筋組織の侵襲に対する反応様式の分類で、特にかかる病変の散在性の特徴をもつた type を „leptospiral type” と分類している。

著者らの実験では、筋線維変性は特にその硝子化が主体である。即ち筋形質は不規則好酸性塊となり、時に一部筋成分が脱出し網状構造を示し、変性筋線維辺縁には好酸性の微細顆粒もみられる。JEGHERS¹¹⁾やSHELTON¹²⁾らの述べている小型ないし中型の空胞の形成およびその融合は、本実験では筋病変の初期像とみるよりもむしろ硝子変性の終末段階における変性筋の部分的融解、脱出により生じたそのものと

考えたい。間質の反応は極めて軽微で、時に僅かに組織球、障害筋線維の sarcoblast の囲繞がみられる程度である。

一般に人体材料では筋病変部に *Leptospira* は認め難いものとされている。SHELDON¹⁴⁾ は蛍光抗体法を用いて、筋病変部に *Leptospira* の抗体を証明しているが、私共の実験では、直接筋組織内に *Leptospira* を染色上確認する事が出来た。これは私共の実験例が、何れも感染後早期死亡の材料が殆んどすべてであつた為かもしれない。これに反して人体材料の記載にある肉芽腫様の筋破壊部修復機転の著明なものは認められなかつた。

本症の出血傾向は全身性のもので、実験例でも漿粘膜下、皮下脂肪織内、肺等、広汎にわたつていた。

現在の処、この原因は明らかではないが、*Leptospira* の産生する毒性物質による毛細管内皮細胞の変質が考えられている。

RAMOS-MORALES¹⁵⁾等は、臨床例の検索成績として 1) 凝固機転の異常のない事、2) 一部の例に血管の脆弱性のある事を記載している。

猶実験例では、可成り早期から皮下又は肺内の出血があり、肝障害の現われる以前に出血が認められている。

腎臓の病変は肝障害とともに、ウイル氏病患者の予後に影響する点で重視されている。

形態学的には STILES¹⁶⁾ STAEMMLER¹⁷⁾等は、急性間質性腎炎として取扱つているが、私共の実験では、間質の変化よりも尿細管上皮の変性壊死が特徴的であり、BEITZKE¹⁸⁾ ZOLLINGER¹⁹⁾等の記載と一致している。

私共の実験例は黄疽発病前、或は黄疽後短時日の死亡例が検索の対照であつた為か、細尿管上皮の胆汁性の変化は殆んど認められなかつた。

本症の黄疽の発生に関しては肝障害との関係において問題があり、肝細胞障害由来、溶

血由来、肝内胆管閉塞由来等、黄疽の成因に就いての諸説がある。

SPELBERG⁶⁾はその成因について (1) hemolysis of extravasated blood (tissue hemorrhage) (2) the hepatocellular damage by leptospira (3) extrahepatic or intrahepatic bile duct obstruction by the inflammatory process の三者の複合をあげているが、その中でも特に肝細胞障害を重視している。

RAMOS-MORALES¹⁵⁾らは、ウイル氏病患者の黄疽、非黄疽例について種々の検査をおこない *Leptospira* による溶血由来性の黄疽を否定し、肝障害による機能力の低下にその成因の多くを求めらる結果をえている。その他 parapaposis bilis gall や thrombosis をともなう congestive jaundice ともいわれている。

大野²⁰⁾は停滞性黄疽の発生以外は胆管膨大部の破綻障害によつて黄疽の発生をみるとのべており *L. icterohaemorrhagiae* の黄疽発生をその毒性物質による肝細胞障害、胆管膨大部の破綻に求めている。

この実験において、黄疽は第一群では3日死亡例6例中2例に軽度にとめられ、第二群では4日目からあらわれ、遅いものは5日目に現われていた。何れも実験例所見の特徴の一つである出血傾向との関係は認めがなく、むしろ組織学的の肝細胞索の解離、肝細胞の変性に強い相関々係を求めうる様に思はれる。

肝障害は初期には肝細胞の空胞化が主体であるが、黄疽発症と相前後して変性、壊死、解離現象が顕著にみられており、胆内毛細血管内への胆汁の流入 (parapaposis)、肝細胞の変性、壊死等による bilirubin 処理の低下等も黄疽発生の重要な原因と思わせる所見であつた。

結 論

(1) 生後3週のddN系雄性マウスに3日培養の *Leptospira icterohaemorrhagiae* (三河島株)

を腹腔内に接種し、黄疸、出血（皮下出血、肺内出血）をみた。

(2) 病理組織学的には肝細胞の変性、壊死、混濁腫脹、肝細胞索の解離、うつ血、腎では尿管上皮の変性、壊死、脱落、大腿筋線維の孤立性硝子変性、崩壊、肺胞内出血、皮下及び脂肪組織内出血等の所見をえた。

(3) 肝、腎、筋肉の病変ならびに出血等は黄疸前期にすでに発見され、筋肉の病変は早期屠殺例を除きほとんどの例に認められた。

(4) 原液注射群と3倍稀釈群の両者には病変の上で本質的な差は認められなかった。

(5) 以上実験的にマウスで発症したワイル氏病について組織学的観察を行った。

終りに臨み、終始御指導と御校閲を賜わった病理学教室小此木丘助教授に深甚なる謝意をあらわすとともに、検索材料を提供された衛生学教室今村晋助教授に深く感謝いたします。

文 献

- 1) WEIL, A. : Dtsch. Arch. Klin. Med., 39 : 209, 1886. (KETTLER⁽⁷⁾より引用)
- 2) LARSON, C. L. : Pub. Health. Rep., 56 : 1546, 1941.
- 3) STAVITSKY, A. B. & GREEN, R. G. : Sciencce, 102 : 352, 1945.
- 4) IMAMURA, S. ASHIZAWA, Y. & NAGATA, Y. : Jap. J. Exp. Med., 30 : 427, 1960.
- 5) 今村晋, 芦沢義郎, 永田泰之助 : 日本衛生雑誌. 15 : 225, 昭35.
- 6) SPELLBERG, M. A. : Diseases of the Liver GRUNE & STRATTON, New York, 1954
- (211).
- 7) KETTLER, L. H. : Lehrbuch d. spez. path. Anat. (E. KAUFMANN) WALTER DE GRUYTER & Co., Berlin, 2(3) : 1014, 1958.
- 8) PUND, E. R. : Anderson's Pathology. MOSBY Co. St. Louis, 1953 (283)
- 9) 吉田富三 : 病理学各論 (吉田富三, 武田勝男). 南山堂, 東京, 中巻, 昭32(196)
- 10) PICK, L. : Berl. Klin. Wchnschr. 54 : 451, 481, 1917.
- 11) JEGHERS, H. J., HOUGHTON, J. D. and FOLEY, J. A. : Arch. Path. 20 : 447, 1935.
- 12) SHELDON, W. H. : Arch. Int. Med. 75 : 119, 1945.
- 13) LAURAIN, A. R. : Am. J. Path. 31 : 501, 1955.
- 14) SHELDON, W. H. : Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 81 : 165, 1953.
- 15) RAMOS-MORALES, F., DIAZ-RIVERA, R. S., CINTRON-RIVERA, A. A. et al : Ann. Int. Med. 51 : 861, 1959.
- 16) STILES, W. W., GOLDSTEIN, J. D. and McCANN, W. S. J. A. M. A. 131 : 1271, 1946.
- 17) STAEMMLER, M. : Lehrbuch. d. spez. path. Anat. (E. KAUFMANN). WALTER DE GREYTER & Co., Berlin, 2(2) : 654, 1957.
- 18) BEITZKE : Handb. artztl. Erfahrung im Weltkriege v. Schjerning. Bd 8 : 152, 1921. (STAEMMLER, M⁽¹⁷⁾より引用)
- 19) Zollinger : Die interstitielle Nephritis. Basel. 1945. (STAEMMLER, M⁽¹⁷⁾より引用)
- 20) 大野章三 : 日本病理学叢書 1. 永井書店, 東京. 1954.

Histopathological studies on experimental Leptospirosis
icterohaemorrhagiae (Weil's disease) of mice.

Manabu Homma and Makoto Sato

Department of Pathology, School of Medicine, Gunma University

(Director : Prof. Sadao Kawai)

Intraperitoneal inoculation of *Leptospira icterohaemorrhagiae* (Mikawashima strain) was made in 3-week-old mice of ddN strain, it produced various of Jaundice and petechial bleeding mainly in the subcutaneous layer of the skin and in the lungs.

Histopathologic studies of these mice revealed following changes ; cloudy swelling, slight degeneration and necrosis of the hepatic cell in various places and the dissociation of the hepatic cell cord, necrosis characterized by degeneration and necrosis of tubular epithelial cells, vacuolation and hyaline degeneration at certain points of individual skeletal muscle fibers, and intraalveolar haemorrhage in the lung.

Leptospirae was demonstrated by Levaditi's or Dietrele's silver impregnation method in the liver, kidneys and skeletal muscle fibers.

The changes in the liver, kidneys and in the skeletal muscle, and petechial haemorrhage were observed to have developed in preicteric stage.