実験的チフス症の研究

Salmonella enteritidis gärtneri のマウス肝に対する
病原性についての病理組織学的研究 *

深 井 孝 治 **

群馬大学医学部第1病理学教室 (主任 川合貞郎 教授)

只一度の感染を経過したのみで、一生続く強固な免疫が如何にして獲得されるのであろうか。この問題を解明するために多くの研究がなされてきたが、その疑問は今日猶依然として難解のままわれわれの研究の対象として残されている。人が一度腸チフスに罹ると、病気の経過後に生涯を通じての強い免疫が遺される。動物における所謂チフス性疾患としては、ゲルトネル対マウスの関係が人のチフスに類似した感染、発症、免疫の経過をとるものといわれてきた。(小林¹⁾ 安東^{2,3,4,5)} この免疫については、生菌及び死菌免疫の効果の比較が免疫の本態を追究する為に論じられてきた。(小林¹⁾ 安東^{3,4,5)} 藤巻^{6,7,8)} 然し乍ら治癒に至る生体のうごき、殊に形態学的に把握され得る反応については現在猶、不明の点が少なくない。免疫の成否が多くの研究者によつて、動物の生死のみを対象として判断されがちであつたためでもあろう。

最近藤巻等^{6,7,8)} はマウスに対する生菌及び死菌ワクチンの病原性を論じ、更にその免疫に論及して、病原性の強いもの程免疫原性も又強い事を述べ、病原性と免疫原性との間に平行関係のある事を主張している。われわれはチフス性疾患の免疫学の一断面として、疾患の経過における宿主の反応について形態学的研究を行いつつあるが、その第一段階として生菌及び死菌ワクチンのマウス肝に対する病原性について実験的研究を行い知見を得たのでここに報告する。

実験材料及び実験方法

実験動物には体重20g前後の ddF 系マウスを使用した。同マウスの飼育管理には充分意を用い、実験条件を出来る限り均一にした。接種した菌及びワクチンは、*Salmonella enteritidis gärtneri* 116-54, SER-18M, 及び116-54のクロームワクチン、同加熱死菌ワクチン等である。116-54株は ddF 系マウスに対して病原性が強く、三橋他⁹⁾ により 10^{-7} mg 腹腔内投与で大部分12日以内に死亡することが明らかにされ、主に免疫効果を判定するための攻撃用に使用されているが、われわれは便宜上、これを強毒菌と呼んでいる。SER株は比較的毒性が弱く、 10^{-3} mg 腹腔内接種では全例生き残り、われわれが本実験に使用した 10^{-5} mg 腹腔内接種では生体内に菌を保持しつゝ長期間生存し、(五島¹⁰⁾ 永井¹¹⁾ は180日迄菌を検出し得た)。強い免疫を遺すもので、われわれは之を弱毒菌と呼ぶ。クロームワクチンは安東^{12,13)} の記載に従つた。即ち強毒菌(116-54)株を 200mg/ml の割合に 0.5% フォルマリン加生理的食塩水に浮遊し、これに等量の 0.3% クローム明礬液を加え、37°C 5日間放置後遠心して菌を洗い 100mg/ml 菌液とした。このクロームワクチンは毒性少なく大量注射可能で、ワクチンとしては最も効果があつた。実験には腹腔内に 10mg/0.1ml 尾静脈内に 5mg/0.1ml を注射した。加熱死菌ワクチンは強毒菌(116-54)株の 1000mg/ml 食塩水浮遊液を 100°C 2½時間加熱して得たもので、0.03mg/0.1ml を夫々腹腔内、尾静脈内に注射した。

実験動物は夫々経過に従つて、強毒菌群は注射後夫々3日5日(斃死寸前)6日(斃死寸前)弱毒菌群は同じく1週2週3週後、ワクチン群は5日1週9日2

* STUDIES ON THE EXPERIMENTAL TYPHOID.

PATHOHISTOLOGICAL STUDIES ON THE PATHOGENECITY OF *SALMONELLA ENTERITIDIS GÄRTNERI*.

** Koji Fukai: I. Dept. of Pathol., School of Med., Gunma Univ.: (Director: Prof. S. Kawai)

週3週後、断頭致死せしめ、その肝臓について10%フォルマリン・Zenker-formol 固定し、Haematoxylin-eosin, PAS, Sudan-Ⅲ 脂肪染色、Naphthol-Sudan-Oxydase反応、Heidenhain 鉄ヘマトキシリン、Löffler-Methylenblau 菌染色、PAP 鍍銀法等を施して検鏡した。記載の便宜上、実験動物を

第Ⅰ群 強毒菌群

第Ⅱ群 弱毒菌群

第Ⅲ群 死菌ワクチン群

(1) クロームワクチン腹腔内注射群

(2) クロームワクチン静脈内注射群

(3) 加熱死菌ワクチン腹腔内注射群

(4) 加熱死菌ワクチン静脈内注射群

にわけける。

実験成績

Ⅰ 強毒菌腹腔内注射群

注射後3日屠殺例から、肝小葉内に多数の結節形成をみる。5日死亡直前屠殺例の4匹 (No. 5, 7, 8, 9) は組織内に多数の菌聚落が認められ、その中 (No. 8, 9) には菌聚落と共に多数の結節の形成がみられた。6日例も同じく何れも瀕死の状態にあり、死亡直前屠殺したものである。5日以上生存例のあるものには肝細胞の脂肪化や限局性凝固壊死果が認められた。(写真1参照) 強毒菌群の結節は形がやや不規則で、主に肝小葉類洞内、時にはグリソン氏鞘、中心静脈壁にもみられた。(写真2参照) 小結節は類洞内に不規則に集簇した核質に富んだ核を有する腫大増生したクツペル氏星細胞からなっているが、比較的大きい結節の形は略々円形で、腫大増生した星細胞と共に、胞体淡明、細胞境界不明瞭で、核質に乏しい橢円形乃至弧形核を有する類上皮細胞が認められる。白血球は結節内及び、その週辺に多数出現し、時間の経過と共に漸次減少して行く傾向がある。ク氏星細胞の腫大増生は後述ワクチン群に比して少いが、弱毒菌群に比しては遙かに著明であつた。猶肝細胞の変性崩解に伴われて二次的に、限局性の組織球形細胞の出現する部位も見られた。グ氏鞘への細胞浸潤は全例を通じて殆んど認められない。

Ⅱ 弱毒菌腹腔内注射群

注射後1週例の肝小葉類洞に著明な結節の形成を認める。この結節は大小様々で、小結節は類洞内に不規則に、或いは放射状に集簇した胞体に乏しく、核質に富んだ橢円形核を有するク氏星細胞様小細胞よりなり、大きい結節は胞体不明瞭、エオジンに淡染し、核質に乏しい大きな橢円形乃至馬蹄形核を有する所謂、類上皮細胞と、上記星細胞とから成つている。結節における白血球の関与は強毒菌群に比して遙かに少いが、猶全結節内に認められた。弱毒菌の結節の形は不整形乃至略々円形で、類洞内に放射状に脚を伸ばした形は強毒菌群にもみられ、生菌群に特徴的な結節である。(写真2参照) 3週例では結節内に嗜銀繊維の増量が認められ、結節は縮小して行く傾向があるが短時日の間には決して消失しない。

グ氏鞘の細胞反応は強毒菌群に比して遙かに強く、特に小葉間胆管周囲に認められ、類上皮細胞、大単核細胞及び白血球が主で、白血球には結節の白血球の消長と平行関係が認められた。猶肝細胞の傷害は殆んど認められなかつた。

Ⅲ 死菌ワクチン群

(1) クロームワクチン腹腔内注射群

注射後1週例では肝の類洞内には多数のク氏星細胞、類上皮細胞、大単核細胞が充満している。これらの細胞は類洞内に比較的瀰漫性に増殖し、核分裂像も多数みられるが、明らかな結節の形成は認められない。或る例ではやや限局性となり、細胞密度の低い疎な結節を形成する傾向があつた。(写真4参照) 2週例以降は時間的経過と共に瀰漫性増殖が次第に限局化し、肝小葉内、特に周辺帯に大小様々な結節を形成する。この結節は3週例以降長期にわたつて存在する様である。

ワクチン注射群の比較的大きい結節は、形が略々円形で細胞間の結合は疎、細胞密度も低く結節の中央部に胞体大きく、エオジンに淡染し、細胞境界不明瞭、核質にやや富んだ円形核を有する組織球様大単核細胞と、その周辺に橢

実験群	接種方法	生存 日数	生 死	動物 番号	結 節				グリソン氏翰			星細胞 反応	肝 細 胞			菌 染 色
					数	大 い さ	白 血 球	脂 肪	細胞 反応	白 血 球	脂 肪		壊 死	PAS	脂 肪	
I 強毒菌群 10匹	腹腔内注射	3日		1	+	中小	++	—	±	±	—	+	—	++	+	+
		3日		2	++	小	++	—	±	±	—	+	—	++	+	+
		3日		3	++		++	—	±	—	—	+	—	+	+	+
		5日	+	5	—		—	—	—	—	—	+	++	+	++	++
		5日	++	7	—		—	—	±	±	—	+	++	+	++	++
		5日	++	8	++	中小	++	—	±	±	—	++	+	+	++	++
		5日	++	9	+	小	+	—	—	—	—	+	++	±	++	++
		6日		4	—		—	—	±	±	—	+	++	+	++	++
		6日		6	—		—	—	—	±	—	+	++	±	++	++
		6日		10	+	中小	++	—	+	±	—	++	+	+	++	++
II 弱毒菌群 9匹	腹腔内注射	1W		1	++	大中小	+	—	+	+	—	±	—	±	+	—
		1		2	++	大中小	+	—	+	+	—	±	—	—	+	—
		1々		3	++	大中小	++	—	++	++	—	+	—	+	++	—
		2々		4	++	大中小	+	—	++	+	—	+	—	—	+	—
		2々		5	++	中小	+	—	+	+	—	+	—	—	+	—
		2々		6	+	小	+	—	+	++	—	+	—	—	+	—
		3々		7	++	小	++	—	+	+	—	+	—	—	+	—
		3々		8	+	小	+	—	+	+	—	+	—	—	+	—
		3々		9	—		—	—	±	±	—	—	—	—	+	—
III (1) クン群 9匹 ワクチ	腹腔内注射	1W		1	++D	大中小	±	—	++	+	—	++	—	+	+	
		1		2	++D	大中小	+	—	++	++	—	++	—	+	+	
		1々		3	++D	大中小	±	—	++	++	—	++	—	+	±	
		2々		4	++Z	中小	+	—	++	++	—	++	—	+	+	
		2		5	++Z	小	+	—	++	++	—	++	—	++	+	
		2		6	++Z	中小	+	+	++	++	—	++	—	—	+	
		3		7	++Z	中小	+	—	++	++	—	++	—	+	±	
		3		8	++Z	大中小	+	±	++	++	—	+	—	++	++	
		3		9	++Z	小	+	—	++	+	—	+	—	+	+	
III (2) クワ群 6匹 ム	尾静脈内注射	5日		1	++Z	中小	±	±	++	+	—	+	—	±	++	
		9日		2	++Z	大中小	±	++	++	++	—	++	—	+	++	
		2W		3	++Z	大中小	±	++	++	++	—	++	—	++	++	
		3W		4	++Z	大中小	±	+	++	++	—	+	—	+	++	
		4W		5	++Z	大中小	+	+	++	++	—	+	—	+	+	
		5W		6	++Z	大中小	+	++	++	++	—	+	—	+	±	
III (3) チン群 8匹 ワク	腹腔内注射	1日		1	+	小	±	±	+	±	—	±	+	+	+	
		3日		2	+	小	+	—	+	±	—	±	+	+	+	
		5日		3	+	中小	+	—	+	+	—	±	—	+	+	
		1W		4	++	大中小	++	—	+	++	—	+	—	++	+	
		2W		5	++	中小	+	+	±	+	—	+	—	±	+	
		3W		6	+	小	++	+	±	+	—	±	—	+	+	
		4W		7	+	中小	++	—	±	++	—	±	—	++	+	
		5W		8	+	小	+	—	±	±	—	±	—	++	+	
III (4) チン群 7匹 ワク	尾静脈内注射	1日		1	+	小	±	—	+	±	—	±	+	±	++	
		2		2	+	小	±	—	++	+	—	±	+	±	+	
		3		3	++	中小	±	±	+	±	—	±	+	+	+	
		5		4	++	中小	±	—	+	±	—	±	—	+	+	
		1W		5	+	小	±	—	+	±	—	±	—	++	+	
		2		6	+	小	±	—	+	±	—	±	—	++	+	
		3		7	+	中小	±	—	—	±	—	±	—	±	±	

+は死亡例 Dは瀰漫性結節 Zは限局性結節

CHV(クロームワクチン)

116-54(強毒菌)

HVC(加熱死菌ワクチン)

SER(弱毒菌)

生菌結節

ワクチン結節

限局性壊死巣

菌聚落

グリソン氏鞘
の細胞反応

クツペル氏星細胞

各実験群の肝に対する傷害模型図

円形乃至馬蹄型核を有し、胞体不明瞭な所謂、類上皮細胞があり、更にその周辺及び結節内に少数の白血球、淋巴球様小円形細胞が取り巻いている。3週例ではこの中央部の組織球様大単核細胞に著明な脂肪沈着を認め、胞体は大脂肪滴で占められて淡明となり、所謂「泡沫細胞」の外観を呈するに至る。小結節にはこの組織球様大単核細胞を欠き、類上皮細胞が主成分となっているものもあり、かかる結節には脂肪沈着を認めない。又淋巴球様小円形細胞のみから成

る小結節も、2週例以後に少数みられた。

(2) クロームワクチン静脈内注射群

静脈内注射では腹腔内注射に比し、病変は急性に始まり且つ慢性に経過し、5日例に早くも限局性の結節を形成する。結節構成細胞は腹腔内注射群と大差はないが、組織球様大単核細胞への脂肪沈着は9日例に早くも認められ、結節の数も多く脂肪化の程度も高度であり、4週例にも猶引続いて認められた。

両群共に結節への白血球関与は少ないが、特に静注群に少く、反応性に僅かに結節周辺に認められるに過ぎない。

グ氏鞘の細胞反応はクロームワクチン群に最も著明で、血管及び胆管周囲に厚い細胞層を形成し、核分裂像も多数散見された。この反応細胞は組織球様大単核細胞、類上皮細胞、形質細胞等であるが結節を造らず、又脂肪沈着もみられない。(写真7参照)白血球の浸潤は両群共に著明であるが、結節に対する関係と逆に、むしろ静注群に強く、腹腔内注射群では2週例に

最高に認められ、以後次第に減少し始めるに反し、静注群では4週例にも猶高度に出現し、両者の間には相のづれがみられた。ク氏星細胞の腫大増生も又クロームワクチン群に最も顕著であつた。

(3) 加熱死菌ワクチン腹腔内注射群

注射後1日例で早くも小結節が形成され、1週、2週例に多くなる。結節構成細胞はクロームワクチン群と大差はないが、結節が小さく構成細胞数も又少い。(写真8参照)結節への白血

球の関与はクロームワクチン群に比して遙かに著明で、時間的経過と共に増加し、2週で最高となり3週頃から再び減少し始める。クロームワクチン群に見られた淋巴球様細胞の出現は殆んど認められなかつた。2週及び3週例では、クロームワクチン群と同様に結節中央部を占める組織球様大単核細胞に大脂肪滴の沈着が見られ、遂には泡沫細胞の外観を呈するに至つた。グ氏鞘の細胞反応はクロームワクチン群に比して遙かに少く、ク氏星細胞の腫大増生も又著明ではない。1日及び3日例には肝細胞の限局性小壊死巣がみられた。

(4) 加熱死菌ワクチン静脈内注射群

腹腔内注射群と略々同様所見であるが、又クロームワクチン静注群とも同様に、静注すると病変は急激に始まり、長期間に亘つて継続する様である。クロームワクチン静注群と同様に、結節への白血球浸潤は非常に少いが、前者と異り結節構成細胞への脂肪沈着は殆んど認められなかつた。グ氏鞘の細胞反応は腹腔内注射群に比して遙かに多いが、逆に白血球の出現は全例を通じて最も少なかつた。肝細胞の限局性小壊死巣も腹腔内注射群と同様少数認められた。

総括並びに考按

マウスにゲルトネル腸炎菌を接種すると、人のチフス性疾患類似の病変を起す事が知られ、特に免疫学的に様々な研究が行われてきた。即ち該菌接種により全身の細網内皮系の活性化を促し、肝、脾、淋巴腺等に特異的な炎症性細胞集簇、所謂チフス結節を造る事が知られている。従来感染経過後、乃至は生菌投与により最も効果的な免疫が得られ、死菌免疫はゲルトネル対マウスでは免疫効果は微弱有効であると報告されており、(安東^{2,3,4,5})その組織学的裏付けとして死菌では結節の形成が著明でなく、生菌感染による所謂チフス結節形成という特異的な病変を経過する事が免疫成立に不可欠であるとなしている。(藤巻他^{6,7,8})

従来感染実験における免疫効果の判定は極め

て多くの条件がからんでおり、その結論には慎重を要する。チフス性疾患における従来の多くの結論の相違もこの点に起因するものと考えられる。従つて共同研究者の細菌学グループ⁹⁾は、この点を考慮して次の研究方法を採用した。即ち

(1) 動物の質を均等にし、その飼育監理条件を出来得る限り均一にした。

(2) 使用する菌の毒力保持に充分意を用いた。

以上の条件を整えて先ず生菌ワクチン、死菌ワクチンで、いかなる量、いかなる免疫ルート、どの程度の免疫期間を経たならば最高の免疫状態に達するかを比較検討した。⁹⁾ この条件が判明したのち、毒力一定の強毒菌を使つて、種々の菌量を種々の攻撃ルートを経て攻撃し、免疫効果を判定した。その結論は要約すれば次の通りである。即ち、感染経過動物、乃至生菌免疫動物では非常に強固な免疫が成立し、従来の攻撃量(強毒菌 10^{-8} mg)の100~1,000倍量を攻撃しても、それに耐え得る事が出来る。更に興味あることは、生菌免疫では、いかなる免疫ルートを用いても、いかなる攻撃ルートを用いても、その効果は同じで、血中における血清凝集素価は死菌免疫動物に比して、あまり上昇しておらない。それに反し、死菌ワクチン免疫群では血中の凝集素価は極めて高いが、それにも拘わらず生菌免疫に比して、その感染防禦効果は低い。又死菌免疫動物では、腹腔免疫、腹腔攻撃が、防禦効果は最も高く、腹腔免疫、血中攻撃では、その効果は激減する。即ち死菌免疫の場合、局処免疫の効果を考慮に入れないと、効果判定に誤りを犯すことになる。更に共同研究者の細菌学グループの続けた実験から、免疫に使用する抗原量、免疫成立後の細網内皮系機能の比較を考慮して、マウス対ゲルトネル腸炎菌によるチフス症の場合、生菌免疫動物では死菌免疫と異つた末名の質の感染防禦能が動いていることが考えられ、而も死菌免疫動物にもある程度の感染防禦能があることから、生菌免疫

のみにある感染防禦能と、生菌免疫、死菌免疫両者に共通な感染防禦能とを区別して研究することの必要を説いている。従つて病理学的には、ワクチン注射によつて出来た結節が、死菌ワクチン免疫成立に、どのような関係があるのか、又生菌免疫時の所謂チフス結節と如何なる関係があるのか、この点を追求するために主に肝臓を中心に実験的研究を行つた。

実験成績から強毒菌群、弱毒菌群、ワクチン群の主要病変を比較すると、夫々に特徴的な事は表1に示した如く、強毒菌群は病変が急激で強く、毒作用としての肝実質細胞に対する傷害が主であり、弱毒菌群では細網内皮系の反応を中心とした典型的な所謂チフス結節を多数形成し、所謂チフス性疾患として従来記載されているものに最も近い像を示し、クロームワクチン群は、全身の網内系の極めて高度の反応が中心像を為していると考えられる。

病變の主体をなす結節については、生菌注射群、ワクチン注射群共に細網内皮系の反応を中心とした結節を形成する点に関しては全く共通であつたが、その細胞反応には夫々特徴がある様に思われた。即ち、生菌免疫群の結節は大小様々で、形も不正形乃至円形であり、肝小葉類洞に瀰漫性に出現し、時にグ氏鞘、中心静脈壁にも認められる。結節構成細胞間の結合は緻密、細胞密度も高く、結節内細胞への脂肪沈着は決してみられない。

これに反しワクチン注射による結節は、肝小葉の周辺帯に比較的多く現われ、その形は略々円形で、静注群には比較的早く、腹腔内注射群にはより遅く、結節の中央部を占める組織球様大単核細胞に著明な脂肪沈着をみることで、両者の間には明らかな相違が認められた。

ワクチン注射によるこの結節は、結節が形成される比較的初期（5日、1週例）から、その中央部に組織球様大単核細胞がみられ、胞体大きくエオザンに淡染し、細胞境界やや不明瞭、核質にやや富んだ円形核を有し、細胞間の結合は疎で細胞密度も低く、生菌結節に比して白血

球の関与も遙に少いという特徴を有している。更にクロームワクチン静注群では9日例から、腹腔内注射群では3週例に上記組織球様大単核細胞に、大脂肪滴の沈着を認め、脂肪沈着の著明な結節は胞体淡明となり、所謂泡沫細胞の外観を呈するに至り、生菌による所謂チフス結節と容易に鑑別し得る様になる。よつて私はこの結節を「ワクチン結節」と定義し、生菌による所謂チフス結節と区別されるべきものと思う。

恒遠¹⁴⁾は家兎に大量のチフスワクチンを静注して、肝に著明な粟粒壊死巣を認め、指方¹⁵⁾はマウスにネズミチフスワクチンを静注して、肝小葉周辺帯に円形細胞浸潤巣を造り得たと報告し、羽里¹⁶⁾は腸炎菌加熱ワクチン及び鼠チフス菌加熱ワクチンを静注して、マウス肝にチフス結節形成を認め、西野^{18,19)}はチフス菌加熱死菌ワクチン及び腸チフス菌細胞膜ワクチンを腹腔内注射してチフス結節の形成を認めている。然し、これ等の結節が、われわれの認めた様な生菌注射による結節と果して同一のものであるか否か疑問を捨て得ない。

共同研究者の細菌学グループの成績では前記した如く、ワクチン免疫は腹腔内に免疫し、腹腔内に攻撃した時に最良であるに反し、生菌免疫では、この様な組合せによる免疫効果に差は認められず、如何なる免疫方法、攻撃方法によつても、ワクチン免疫に比し効果は優れており、マウスの死亡率に差が認められないと報告している。もし、結節の数が多く大きさが大なることが、免疫効果をより高める一或いは高まつた結果であるとするならば、クロームワクチン免疫は表の如く最も効果的な免疫が成立する筈であるが、結節の数も遙に少く而も高率に動物を助け得る生菌免疫に比すべくもない。これは恐らく結節の質的の差異に基づくためではないだろうか。

感染防禦に関する生菌とワクチンとの病變の差は上記の通り、明らかに結節に差異を認めたのであるが、生菌のみに非常に高度な免疫原性があるという点を、単に結節の差異のみに歸し

て良いか否か、猶不明の点が少なく現在この点についても研究中である。死菌ワクチンは腹腔に注射し腹腔に攻撃する時が最も生存率が高い事は既に繰返し述べたが、使用する抗原量はクロームワクチン10mg 1回乃至2回注射を要する。この量は生菌免疫の 10^{-5} mg 1回注射に比し圧倒的に多い抗原量であり、病理組織学的にも全身の著明なRetikulozeを示している。又網内系機能の高度の活性化が見られる。(永井²⁰⁾) 第二には、この程度に多量の死菌ワクチン注射によつて惹き起される特異な血中凝集素、抗毒素価の上昇の問題である。この点によつて死菌ワクチンのある程度の感染防禦効果が理解出来る。クロームワクチン注射が肝に著明な Retikuloze を来し、一方腹腔においては局処喉細胞の活性化を促し、三橋他⁹⁾ のいう如く腹腔内再感染に際して喉菌現象等を通して生体を防衛していることも考えられ、この点については更に研究を続けたい。

Huper^{21, 22, 23)}, Wolm n^{24, 25)}, Frommer²⁶⁾ 等は Polyvinylpyrrolidone. 高重合の Polysaccharide である Levan, Dextran 等をマウスに投与して肝に泡沫細胞の出現、更にこの細胞からなる肉芽腫を造得たと報告し、又Hestrin²⁷⁾ は Levan, Dextran 投与後は腹腔内細菌感染に際し、生体の抵抗が減退するとも記載している。又 Ogawa²⁸⁾ は家兎に脱脂チフス菌体、含水炭素分劃を静注して、肝被膜下の小葉中心帯にチフス結節を認め、武田²⁹⁾ はチフス菌体から抽出した強毒複合多糖体を投与してチフス結節を認めている。西野^{18, 19)} はチフス菌細胞膜ワクチン投与により同じくマウス肝にチフス結節を認めている。細胞膜ワクチンの主要成分が Polysaccharide であることから、これら一連の実験でみられる泡沫細胞, Granulom 或いは彼等のいうチフス結節は高重合の Polysaccharide が主役をなしているのではないかと

考えられ、著者のクロームワクチン結節も又、恐らくこの範疇に入るものではあるまいか。この点に関しては更に免疫との関係を考慮に入れて研究して行きたいと思う。

藤巻^{6, 7, 9)} は最近感染防禦に関する生菌免疫と加熱死菌ワクチン免疫の差を論じ、生菌免疫と死菌免疫の間には質的な差は無く、単に量的な差があるに過ぎないとし、その理由として生菌免疫、死菌免疫の両群共、攻撃後は結節が多数発生しており、Granulom を造る意味において同一であるからとしている。然しわれわれの実験においては、クロームワクチンの比較的大量 (0.5mg) 注射により、生菌結節とは全く異なるワクチン結節を造り、両者の間には単なる量的な差ではなく、明らかに質的な差があることを示している。クロームワクチンは毒性少なく大量注射可能で免疫効果も高い優秀なワクチンであるのに反し、加熱死菌ワクチンは毒性強く大量注射すると動物は斃死し、肝に限局性小壊死巣を造り、免疫効果も又極めて低いワクチンであり、これを免疫実験に用いるのは不適當といわねばなるまい。

更に藤巻⁷⁾ はチフス結節を4型に別け、死菌ワクチン群による傷害はチフスに特異的でなく、生菌免疫による病変こそチフスに特異的なものであり、この生菌免疫は動物の生体内でチフスに特異的な組織変化が起つた後に始めて得られると結論している。氏のいう所謂チフスに特異的な組織変化を結節の有無に求めるならば、両群共に結節を形成するので、氏の分類には生菌群にのみ特異的な病変が記載されていない点は遺憾である。

病変経過中の白血球の推移、特にチフス結節との関係については従来多数の研究者によつて報告されており、われわれの成績も又、大体同様所見であつた。即ち生菌群では所謂チフス結節の消長と白血球の消長とが略々平行関係を有

し、白血球は結節構成の重要な因子であり、特に強毒菌群においては注射後短時日の間は、白血球が結節の主体をなしているものも多数認められた。ワクチン群では両者の関係は必ずしも平行関係を示さず、白血球の出現も比較的少く、ワクチン結節の周囲に反応性に少数認められるに過ぎない。これに反し、グ氏鞘の細胞反応はワクチン群に著明で、白血球も多数出現し、生菌群における結節対白血球の関係が、そのままグ氏鞘細胞対白血球に置き換えられる様な平行関係を示している。

生菌群には菌染色を施したが、強毒菌群では全例に著明な菌聚落を認め、特に(No.5, 8)の5日死亡例は肝にチフス結節を認めず、血管内の白血球に菌が喰食されている像も見られ、菌が流血中に入つたことを示し、明らかに第一次敗血症で死亡したものと思われる。菌聚落は肝実質細胞には殆んど認められず、類洞内に塊状或いは散在性に認められ、或るものはク氏星細胞に喰食され、遂には同細胞を破壊しつつ増殖したと思われる像も見られた。弱毒菌群は可成詳細に菌を追求したのであるが、明らかな菌聚落と思われるものは1例も認められなかつた。この様に検鏡して菌を見出し得なかつた例においても、培養成績は100%陽性で、勿論検鏡面積と培養体積との差違による事も考えられるが、川上等³⁰⁾によると、生体中にある菌は然らざる菌に比して大いさが著しく縮小していること、又三橋³¹⁾五島³²⁾によると、菌注射後2日以内は抗生物質大量投与により、菌培養成績陰性となるに反し、2日以後は動物が中毒症状を呈して倒れる程大量の抗生物質を投与しても、培養成績陽性であることなど考えると、或いは菌が生体の細胞と密に結合して抗生物質が無効の状態となつてゐるか、又は結核菌のMuchの顆粒の如く、遂には光学的顕微鏡では不可視の極微の状態、生体細胞と共存していることも考え

られ、かくして得られた生体細胞の変化した状態が、そのまま免疫成立という状態であるかも知れないとも考えられるのである。

以上何故生菌免疫にのみ死菌ワクチン免疫に見られない様な強固な感染防禦能が発生するか、病理組織学的に研究中であるが、生菌によつて造られるチフス結節と、ワクチンによつて造られるワクチン結節との間には形態学的に明らかな差があることを認めた。この生菌と死菌との生体反応の差は、免疫成立を解明する上に何事か意味があるに違いない。病原性の因子が、そのまま免疫原性の因子であるとするならば、一つには菌体成分と、その接種方法を考慮して生菌の感染像と同一のものを造り得る様努力すべきであると思う。又第二には生菌感染による生体反応機構の本質的解明が必要であらう。

結 論

- 1 生菌及び死菌ワクチン注射群共に、肝に結節形成を見た。
- 2 結節形成はクロームワクチン静注群に最も著明であり、次いで弱毒生菌群で、加熱死菌ワクチン群に最小であつた。
- 3 生菌免疫とワクチン免疫による肝の病変の間には単に量的な差があるのではなく、質的な差が認められた。即ちワクチン注射による結節は、生菌免疫による所謂チフス結節と形態学的に明らかに異り、私はこの結節を「ワクチン結節」と定義した。

稿を終るに臨み、日夜御指導を賜つた病理学教室川合貞郎教授、小此本丘助教授、微生物学教室三橋進教授に心から感謝いたします。又研究の便宜と御助力を惜しまれなかつた微生物学教室各位に深謝いたします。

文 献

- 1) 小林六造：日本医学及び健康保険，3240：1743，3241：1803，3242：1871，3243：1929，1941。

- 3266 : 81, 1942.
- 2) 安東洪次 : 血清学雑誌, **5** : 1, 1944.
- 3) 安東洪次, 石浜光 : 医学通信, **289** : 8, 1952.
- 4) 安東洪次, 田所一郎, 竹井静馬 : 日細誌, **8** : 528, 1953.
- 5) 安東洪次 : 東京医新誌, **71** : 261, 1954.
- 6) 藤巻茂夫, 長谷川健次郎 : 日病誌, **37** : 133, 1948.
- 7) Fujimaki, S. : Act. Pathol. Jap., **2** : 65, 1952.
- 8) Fujimaki, S. : Act. Pathol. Jap., **5** : 325, 1955.
- 9) 三橋進, 他 : 第30回 (1957) 日本細菌学会総会口演. 日細誌印刷中.
- 10) 五島瑳智子 : 日新医学, **44** : 313, 1957.
- 11) 永井正彦 : 未発表.
- 12) 安東洪次, 下条寛人, 田所一郎, 野村達次 : 日細誌, **7** : 373, 1952.
- 13) 安東洪次, 田所一郎, 下条寛人 : 医学通信, **7** : 34, 1953.
- 14) 恒遠新 : 日本微生物学病理学雑誌, **22** : 709, 1928.
- 15) 指方岩雄 : 日本微生物学病理学雑誌, **35** : 671, 1941.
- 16) 羽里彦左衛門, 村上宰俊 : 医学通信, **289** : 8, 1952.
- 17) 羽里彦左衛門, 大田元政, 小川直 : 日細誌, **1** : 52, 1944.
- 18) 西野健二 : 四国医学雑誌, **10** : 141, 1957.
- 19) 西野健二, 福家勇, 角谷公 : 日細誌, **12** : 537, 1957.
- 20) 永井正彦, 他 : 第30回 (1957) 日本細菌学会総会口演. 日細誌印刷中.
- 21) Huper, W.C. : Amer. Jour. Path., **18** : 895, 1942.
- 22) Huper, W.C. : Arch. Path., **33** : 267, 1942.
- 23) Huper, W.C. : Cancer, **10** : 8, 1957.
- 24) Wolman, M. and Wolman, B. : Arch. Path., **62** : 74, 1956.
- 25) Wolman, M. : Arch. Path., **62** : 149, 1956.
- 26) Frommer, J. : Amer. Jour., Path., **32** : 433, 1956.
- 27) Hestrin, S., Shilo, M., Feingold, D.S. and Wolman, B. : Brit. Jour. Exp. Med., **35** : 112, 1954.
- 28) Ogawa, K. : Tohoku. Jour. Exp. Med., **50** : 115, 1949.
- 29) 武田徳晴 : 日本医学及び健康保険, **3293** : 1619, 1942.
- 30) 川上正也 : 未発表.
- 31) 三橋進 : 未発表.

写真1 強毒菌腹腔内注射後 5日例。
肝小葉の限局性壊死巣。結節の形成は認められない。

写真2 強毒菌腹腔内注射後 3日例。
生菌群に特異的なチフス結節及びクツペル氏星細胞の腫大増生。

写真3 弱毒菌腹腔内注射後 1週例。
略々円形のチフス結節。類上皮細胞。大円形細胞。白血球等がみられる。

写真4 クロームワクチン腹腔内注射後 1週例。
類洞は拡張し、多数の白血球。類上皮細胞。大単核細胞が瀰漫性の結節を造る。

写真5 クロームワクチン尾静脈内注射
後9日例。
やゝ限局したワクチン結節が多数みられ
る。

写真6 同上強拡大。
組織球性大単核細胞に大脂肪滴の沈着が
みられ、泡沫細胞状を呈する。

写真7 クロームワクチン尾静脈内注射
後2週例。
グリソン氏鞘小葉間胆管周囲の著明な細
胞反応。結節は認められない。

写真8 加熱死菌ワクチン腹腔内注射後
2週例。
小ワクチン結節が少数みられ、同様に組
織球性細胞に脂肪沈着をみる。