実験的痘瘡マウスの末梢血液像と骨髓像に就て

Über das Häm- und Myelogramm von experimenteller Variola

松 村 哲 哉 *

Tetsuya MATSUMURA

1. 緒 言

マウスに於ける実験的ウイルス症の血液像、骨髓像研究の一環として実験的麻疹及仮性小児コレラの血液像及骨髓像を報告したが、之等に使用したウイルスは病源体として未だ全面的承認を得ていないので、今回は古くから最も良く研究されたウイルスの一つとして痘毒をとり上げ、之を前の実験と同様マウスに脳内接種して、その末梢血像と骨髓像を追求した。

痘瘡 (Small pox) 及牛痘 (Vaccina) の血液像に関しては痘瘡患者に就ては勿論、家兎、犢、猿等に接種した場合の変化も良く研究されている。又痘苗を人に接種した即ち種痘後の血液像も Pirquet の詳細な報告以来幾多の報告があり、痘毒が全身に広がった場合として汎発性種痘疹、脳を浸した場合として種痘後脳炎に関する発表がある。しかし痘毒はマウスになじみ難いので、マウスに於ける血液像及骨髓像を詳細に追求した報告は見当たらない。マウスのエクトロメリア (Mouse pox) のウイルスは牛痘毒と近縁関係にあるが別種であることは勿論である。

2. 実験方法

牛痘を伝研荒川博士の下で、マウスを数代通して充分マウスになれさせ、その脳内接種により発症せるマウスの 10% 脳乳剤を、体重 10 瓦前後の 100 匹の純系 D.S.K. マウスに LD 50 に当る 10^{-6} 稀釈せるもの 0.025cc 宛脳内接種して、接種後毎日 3 匹宛殺して、尾静脈より末梢血液を採取して、赤血球数、血色素量及び白

血球数を計算し又塗抹標本を作製してメルク製ギムザ液で染色検鏡し 1000 個宛数えて分類した。又大腿骨髓を白血球用メランジュールで吸引稀釈して骨髓内有核細胞総数を計算すると共に、人血清で稀釈し塗抹標本を作り、末梢血液と同様に処置し 1000 ケ宛数えて分類した。

3. 実験成績

A. 臨床経過

接種後 3 日間はマウスは元気で何等の異常を認めなかつたので潜伏期とした。接種後 4 日目頃から、元気がなくなり、下痢、立毛、肛門部発痘、食思不振を来し、体が非常に熱くなり、漸次毛並不揃、けいれん及び四肢失調を起して死亡が始るが、接種後 8 日目には症状の好転の兆がみえ死亡も減つて来た。次第に元気が恢復し症状の恢復も目立つて良くなり接種後 14 日目は全く健康とみられるに至つた。従つて症状著明で死亡が続いた接種後第 4~8 日まで 5 日間を発症期とし以後を恢復期とした。

B. 末梢血像 (第 1, 2, 3 図)

i) 赤血球数：潜伏期に増加に向い第 4 日に最高となり、発症と共に減少し始め発症期後半にはむしろ減少症を来すが恢復期に入ると急速に恢復して正常値になる。血色素量も之と同様の経過をとるが発症期後半の赤血球減少症時にも著明な低血色素を示さない。

ii) 白血球総数：接種後漸減し発症 5 日目には最低 (正常値の $\frac{1}{2}$ 位) となり、その後は漸増し、恢復期の第 11~12 日目には反つて一過性の増多症を示す。

iii) 好中球：絶対数の変動は少く、接種第 3 日頃に僅かの、第 8~9 日に稍はつきりした増多の山を描く。然し百分率でみると接種後漸増し

* 順天堂大学医学部小児科学教室

1957 年 8 月 30 日受付

第6日頃最高となり、その後漸減して第11日以後正常値にもどる著明な比較的多血症を示す。又第2日以後著明な核左方移動（即ち分節核球の減少、桿核球、環状核球及び後骨髓球の増加）を示し、第13日頃から正常にもどる。

iv) リンパ球：絶対数、百分率共に接種後著明に減少してゆき、発症期極期即ち第6日頃最

第1図 末梢血赤血球、白血球絶対数

第2図 末梢血各種血球平均値(%)

第3図 末梢血小數細胞平均値(絶対数)

低値を示すがその後漸増して正常に帰る。尚絶対数では第11日前後に一過性の感染後増多を来す。又大型リンパ球が小型に比較して全経過を通じて正常時より増加している。

v) 好酸球：絶対数、百分率共に潜伏期から減少を始め、発症期に著明に減少又は消失し、恢復期に3日間位の一過性増多症を示すが、強い程度ではない。

vi) 単球：接種後漸次増加し、百分率では第6日前後（発症期中頃）、絶対数では第7～11日頃（発症期後半から恢復期初期）に増多の山（正常値の6～7倍）を作りその後減少して正常値にもどる。此の単球増加は著明で一つの特徴をなす。

vii) 形質細胞：百分率でも絶対数でも同様な経過即ち第2日から現れて単球の経過と大体平行し、第10日以後減少し消失し始める。

viii) 細網細胞も末梢血中に屢々認められ特に発症期には白血球の0.5～2.0%を占める。即ち百分率、絶対数共に同様な経過をとり、その山は形質細胞に似ている。

C. 骨髓像（第4, 5, 6, 7図）

i) 骨髓内有核細胞総数：接種後3日間は徐々に減少、発症期には急速に減少してゆき第5日前後に最低に達し、その後は急速に恢復に向い、恢復期には数日に亘る増多をみた。

ii) 赤芽球系細胞の変動は著明でなく、発症期前後を通じて軽い増加傾向をみるのみであるが、顆粒球系細胞との関係で百分率では潜伏期から発症期にかけて著明な比較的多増を示す。原赤芽球、大型赤芽球も少しは増すが正赤芽球の比較的多増が著明である。

iii) 顆粒球系細胞（特にその大部分を好中球が占める）は有核細胞数に並行して動揺即ち潜

第4図 骨髓像 (1mm³ 中絶対数)

第5図 骨髓内各種細胞平均値 (%)

第6図 骨髓小數細胞平均値 (絶対数)

第7図 骨髓中分裂像を示す細胞

伏期及発症期には著明な比較的多増に絶対的減少を、恢復期には軽度の一時的増多を示す。又之等細胞の核型をみると、潜伏期には成熟型（環状核球、桿核球及分節核球）は減少し始める。未熟型（骨髓芽球、前骨髓球）は減少せず比較的多増を示す。発症期になると之の未熟型も移行型（骨髓球及後骨髓球）も減少するが成熟型

の減少がより著しい。恢復期の増多時には成熟型細胞が専ら増える。結局潜伏期、発症期には著明な核左方移動を示す。

iv) リンパ球：骨髓中の百分率は少いので末梢血程著明でないが、末梢血中のそれに並行して、百分率、絶対数共に減少して発症期後半から恢復に向う。即ち正常値 3.5% 程度なのが最低（接種第 5~6 日）0~0.2% 程度に減少する。

v) 好酸球：末梢血中のそれに並行して動揺する。即ち潜伏期には 0.4~1.1% で正常平均値 0.2% より少し多いが明瞭でなく、発症期には減少し第 5~6 日には殆んど消失する。然し恢復期には軽い一時的増多（1.0~5.0）を来す。絶対数も百分率と同様の経過を示す。

vi) 単球：接種後 2~3 日で急に増加し、第 3 日目位を頂点として動揺を示しつつ漸減し 11 日目頃より正常値に帰る。即ち末梢血中程著明でないが発症期前後を通じて一般に増加している。

vii) 形質細胞：絶対数でも百分率でも発症期に減少し、特に第 5~6 病日に殆んど消失し、その後漸次正常に帰る。

viii) 細網細胞：接種後早期（第 2~4 日）に百分率も絶対数も増多（3~4%, 12000）するが 2~3 日間であつて、その後は正常値に帰る。

ix) 巨核球系細胞：恢復期に僅か増加するが著明でなく、その他の時期には正常と変らない。

x) 骨髓中分裂像を示す細胞即ち赤分核、白分核、共に比較的にも絶対数からみても、接種後早期に増多して、発症期に入ると減少し始めて恢復期には正常に帰る。増多の山は赤分核が白分核より 2~3 日程遅れるが、両者共に赤芽球系細胞、顆粒球系細胞の消長経過に並行しない。

全経過を通じて、末梢血、骨髓ともに特殊な形態異常を示す細胞はみられなかつた。

4. 考 按

人の種痘は勿論、家兎、犢、猿等に牛痘ウイルスを接種した実験も、接種法が皮内或は皮下であるのに反して、本実験は LD 50 の脳内接

種である点に於てその侵襲が甚大で急激である点を考慮に入れなければならない。痘瘡患者例ならば重症例特に未種痘患者のそれと比較しなければならない。

i) 赤血球系：痘瘡患者の赤血球は Hirschfeld¹⁾、定、野田²⁾等は赤血球及血色素は稍減少の傾向にあつて、特に解熱の頃に著しいとし、又発熱期間中に少数の赤芽球、多染性赤血球が現れるが、殊に重症者に多いという。種痘者では著明の変化がないが、痘毒接種実験（家兎、皮内）では安藤³⁾、塚本⁴⁾は軽度の赤血球減少及多染性を報告し、岸⁵⁾も多染性及び大小不同症、及び赤芽球の出現をみている。本実験では接種後赤血球が漸増したが（他の報告にはない）発症と共に漸減し、特に発症末期から恢復期の始めに減少著しいのは前記痘瘡患者に就ての Hirschfeld¹⁾の報告に一致する。然しマウスの末梢血中には赤芽球を認めなかつた。骨髓では岸⁵⁾は家兎に皮下接種後、正多染性赤芽球百分率が次第に減少し、7 日目最低となりその後次第に恢復するというが、本実験では骨髓中赤芽球系細胞は僅かに増し、百分率では著明に増加していた。又赤分核像も潜伏期から発症期に亘り増加した。

ii) 白血球総数：痘瘡患者では普通初期には増加せず、発疹期及化膿期に激増し、恢復期にても正常以上である^{1) 2) 6) 7)}。Picke は之を二次感染に帰している。前駆期に減少するという人もある^{8) 9) 10)}。又発病初期より増加を認めている人もある¹¹⁾。痘毒接種実験では白血球増多症を主張する者に Pirquet¹²⁾、Schatzman⁹⁾、Groth¹³⁾、Herz, Oscar¹⁴⁾、Hoffmann⁶⁾、Sobotka¹⁵⁾、Kato¹⁶⁾、安藤³⁾、岸⁵⁾等あり、Brin'tz^{3, 17)}、塚本⁴⁾は減少すると述べている。Pirquet¹²⁾、Kato¹⁶⁾、岸⁵⁾は増加の後に一過性減少をみて再び増加するという。本実験では著明に減少し、恢復期には一過性増多症を認めた。

iii) リンパ球系：痘瘡患者の白血球増多は主にリンパ球数の増加に依るもので^{7) 10) 18) 19) 20) 21)}、殊に未種痘者は早期から増加の傾向がみられる⁷⁾。痘毒接種実験では報告がまちまちで、

増減不定^{22) 4) 17)}, 減少^{3) 5)}, 増加^{13) 14) 6)}等の報告がある。本実験では接種量が多いためリンパ球は著明に減少し、回復期に一過性の増多を示した。岸⁵⁾は此の際リンパ球の増減は中型リンパ球が主役をなしているというが、私は大型、小型に分類して、数の多い小型のリンパ球の増減に支配されるが、大型リンパ球は接種後早期に多く、大体全経過を通じて少し多い傾向にあった。又岸⁵⁾は骨髓中のリンパ球には殆んど変化をみながつたが、本実験では骨髓中リンパ球も幅は狭いが大体末梢血中リンパ球に平行して減少した。

iv) 好中球系：痘瘡患者で既種痘者全治例では初期に減少するが重症例では増加する⁷⁾。又未種痘者は増加する^{7) 23)}。痘毒接種実験では絶対的には増加するが百分率では却つて減少してみえることが往々ある^{19) 20) 21)}。白血球総数に大体並行する^{12) 9) 1) 14) 15) 6) 16) 3) 5)}という者が多く、柳原²⁴⁾は精製痘苗 1cc を健康人6名に皮下注射して、好中球が12~24時間に最高に達し8~31%の増多を示したと。本実験では好中球絶対数の変化は比較的少く二峰性の低い山をなしているのは Pirquet¹²⁾、岸⁵⁾が好中球の二峰性を主張しているので一致するのであろうか。然し百分率では著明な増多を示す。痘瘡患者、接種実験ともに何れも著明の核左方移動を認め、未熟型細胞の出現を屢々みている。特に患者では死亡例は平均核指数が漸次低下の一途を辿るので、核指数に依り、その予後を知ることが出来るという⁷⁾。本実験でも核左方移動が著明で、特に発症期には後骨髓球が多かつた。岸⁵⁾は末梢血で白血球増多症の認められる時、骨髓内で半熟、熟骨髓球の増加がみられるという。本実験では末梢血と異り、骨髓内では顆粒球系細胞は絶対数、百分率共に著明な減少を示し減少時には特に成熟型好中球の減少が著しい。即ち核左方移動を示す。又分裂像を示す顆粒球も増加する。

v) 好酸球：痘瘡患者では一時的に軽度の増加があるが⁷⁾、重症には減少するが消失は稀である^{19) 20) 7) 21)}。痘毒接種では岸⁵⁾は末梢血、

骨髓共に減少乃至消失するとし、本実験でも末梢血、骨髓共に絶対数も百分率も発症期に減少乃至消失し、回復期に軽い増多を示す。

vi) 単球系：痘瘡患者では多くは変化がない²⁾。軽度増加するものもあるが、予後の不良なる者は減少する⁷⁾。未種痘者では全治、死亡例共に増加する⁷⁾。家兎接種実験では Groth¹³⁾、Eckstein²²⁾、Herz, Oscar¹⁴⁾、Hoffmann⁶⁾、Schilling¹⁹⁾、安藤³⁾、岸⁵⁾等は増加すると云い、塚本⁴⁾は変動をみないと云う。岸⁵⁾は接種後5~7日に著明な増多症をみて、之は Virämie 並に接種部位単球反応の最高時に一致し、同時に骨髓内単球も著明に増加し、骨髓も一種の刺戟状態にあると解されると説明している。本実験でも単球は著明に増加し絶対数では特に接種第7~10日(発症後半から回復期の始め)に著明であるが、百分率では発症中期(第5~9日)に最高になる。骨髓中でも増加するが、末梢血中程著明でなく、接種後3~5日の早期に山を作る(百分率及び絶対数共に)。

vii) 形質細胞系：痘瘡患者では各病型、全経過を通じて増加するが⁷⁾特に予後不良者に著しい^{7) 26)}。痘毒接種では Groth¹³⁾はリンパ球増多が起つた時 Brinitzer¹⁷⁾、Eckstein²²⁾は9~13日に、城谷²⁵⁾は発疹初期に形質細胞の比較的増多症を報告している。岸⁵⁾は末梢血では7~11日後出現し、骨髓内では9~17日後接種前の数倍に増加して居り、此の時骨髓内では pH 7.8 以上の著明なアルカリ化が認められるとし本実験でも末梢血には接種3日頃より7~8日間出現し、発症期間を通じて著明であつた。然し骨髓中では発症期にむしろ減少乃至消失の傾向を示した。

viii) 細網細胞系：文献には記載がないが、本実験では末梢血にも形質細胞と略同様に此の細胞の出現をみたが、骨髓中のそれは接種後第3~4日頃に増加を示したのみであつた。

5. 結 論

牛痘毒の10%脳乳剤を幼若純系マウスに脳内接種して接種後の末梢血像と骨髓像とを接種か

ら快復するまで14日間に亘り追求して次の様な結果を得た。

1) 末梢血中では赤血球数、血色素量共に接種後2, 3日増加するが、発症後は減少した。然し骨髓中では赤芽球数が発症期前後に僅かに増加した。

2) 白血球総数は発症期に著明に減少し、骨髓内有核細胞総数も同様に発症期に減少した。

3) リンパ球は末梢血、骨髓中ともに発症期に著明に減少したが、末梢血のそれが著しい。

4) 好中球は発症期に稍増加するのに反し、骨髓中の顆粒球系細胞は潜伏期から発症期にかけて著明に減少し有核細胞総数と同様に経過した。

5) 末梢血中の単球は接種後から増加して発症期も増多を続け、快復期になつてから正常に帰る。骨髓中でも大体同様の経過を示すが動揺が強く著明でない。

6) 形質細胞、細網細胞共に末梢血では発症期前後に増加したが、骨髓中では必ずしも之に一致しなかつた。

7) 好酸球は末梢血、骨髓共に発症期に減少乃至消失した。

8) 赤分核、白分核共に接種後数日に増加し、以後漸減した。

(摺筆に当り終始御懇篤な御指導、御校閲を賜はつた恩師岩川教授に厚く感謝の意を表します。又実験材料を御恵与下されて、実験に便宜を与えられた伝研荒川博士並びに関富雄氏に感謝致します。)

文 献

- i) Hirschfeld: Handbunch der Kvankeiten des Blutes und der blutbildenden Organe, Schittenhelm, 1925.
- 2) 定忠, 野田剛一郎: 満州医学雑誌, **22**, 589.
- 3) 安藤誠治: 実験医学雑誌, **23**, 11, 昭和14年.
- 4) 塚本義雄: 児科雑誌, **43**, 7, 1937, 25.
- 5) 岸哲雄: 日本血液学会誌, **17**, 1, 1954.
- 6) Hoffmann, W.H.: Münch. Med. Wochenschr., S. 1052, 1923.
- 7) 金子逸四: 日本小児科全書, **XXI** 編, 伏木論文より引用(痘瘡の疫学的臨床学的研究).
- 8) 北本治他: 臨床ウイルス病学, 437, 昭和31年.
- 9) M. Schatzmann: Zschr. f. Kl. Med., **80**, 333, 1914.
- 10) 川村弘: 日本伝染病学会誌, **15**, 9, 884, 昭和16年.
- 11) G. Pantasis: Schw. med. wöchr., **54**, 1189, 1924.
- 12) Pirquet: Klin'sche Studien über Vakzination und Vakzinole Ailergie, 1907.
- 13) Groth, Variola: Pfaundler-Schlossmann, Hand buch der Kinderheilkunde, 3. Auflage, 1923, 4. Auflage, 1931.
- 14) Herz, Oscar: Z. f. Kinderheilk., **59**, 1930.
- 15) Sobokta: Z. f. Heilk., **14**, 349, 1893.
- 16) Kato, K.: Am. J. Dis., Childr., **23**, 711, 1924.
- 17) Brinitzer, N.: Zeitschr. f. Kinderheilk., **53**, 1932.
- 18) 永野章: 日本血液学会誌, **5**, 10, 507, 昭和16年.
- 19) Schilling, V.: Münch. Med. Wöchr., **63**, 154, 1916.
- 20) T. Arndt, Erg. d. inn. med. u. Kinderh., **20**, 511, 1921.
- 21) Emile-Weil: Inaug-Dissert., Paris, 1901.
- 22) Eckstein, A.: Zeitschr. f. Kinderheilk., **49**, 1930.
- 23) 大西留吉: 日本伝染病学会誌, **14**, 9, 654, 昭和15年.
- 24) 柳原省一郎: 日本血液学会誌, **15**(6), 381, 昭和27年.
- 25) 城谷文四郎: 臨床小児科雑誌, **7**, 昭和8年.
- 26) 高森時雄他: 実験消化器病誌, **17**, 446, 昭和17年.

Zusammenfassung

Aus den Ergebnissen experimenteller Studien über die Blut- und Knochenmarksbilder an den mit Pockenvirus überimpften Mäusen lassen sich folgende Schlüsse ziehen:

- 1) Im peripheren Blut in der Zeit vom 2~3 Tagen nach der Impfung sieht man zunächst eine leichtgradige Vermehrung der Erythrozytenzahl und des Hämoglobingehaltes, um dann bald mit dem Eintreten des Initialstadiums von der Krankheit abzunehmen. Im Knochenmark findet sich eine geringe Zunahme der Erythroblasten.
- 2) Am Initialstadium kommt es zu einer offensichtlichen Verminderung der Leukozyten im Blut bzw. der kernhaltigen Zellen im Knochenmark.
- 3) Die Ursache der Leukopenie im peripheren Blut liegt in der starken absoluten Lymphopenie, wobei sie meistens mit leichtgradiger relativer Neutrophilie einhergeht.
- 4) Die Abnahme der kernhaltigen Zellen im Knochenmark beruht auf einer weitgehenden Granulozytopenie, gewissermassen auf einer mässigen Lymphopenie.
- 5) Im unmittelbaren Anschluss an die Impfung tritt manchmal im peripheren Blut eine beträchtliche Zunahme der Monozyten, was vom Initial- bis zum Höhestadium übrig bleibt. Ebenso wie im Blut ergibt die Monozytose im Knochenmark weitgehend übereinstimmende Resultate.
- 6) Im Laufe der Krankheit geht Abnahme oder Verschwinden der Eosinophilen des peripheren Blutes Hand in Hand mit denen des Knochenmarks.
- 7) Es sei hier besonders betont, dass sich am Initialstadium eine mässige Vermehrung der Plasmazellen im Blut nachweisen liess, während sie im Knochenmark nicht unbedingt der Fall war.

Pädiatrische Klinik, Juntendo Universität, Medizinische Fakultät