

【特別掲載：昭和10年1月31日受附】

鼠咬症スピロヘータの動物体内に於ける分布、特に脳内滞留性に就て

千葉醫科大學細菌學教室(緒方教授)

山

崎

昇

目 次

第1章 緒 論

第2章 實驗材料並に研究方法

第3章 實 驗 成 績

第1節 各時期に於ける罹患マウス各臓器内のスピロヘータの分布

第1項 組織學的檢索によるもの

第2項 動物移植試験によるもの

第2節 罹患マウスに對するネオサルワルサンの治療的效果

第1項 ネオサルワルサンのマウスに對する中毒量測定

第1目 健康マウスに對する中毒量

第2目 罹患マウスに對する中毒量

第2項 ネオサルワルサン各分量注射に對する罹患マウス体内のスピロヘータの態度

第3節 ネオサルワルサン注射後罹患マウス各臓器内スピロヘータの消長

第1項 組織學的檢索によるもの

第2項 動物移植試験によるもの

第4章 總括及び考按

第5章 結 論

主 要 文 献

第 1 章 緒

論

西歷1915年稻田博士等はワイル氏病々原体として *Sp. icterohaemorrhagiae* を發見し、次いで同年11月二木、高木、谷口及び大角氏等は鼠咬症患者より其の病原体として一種のスピロヘータを發見し、これを *Sp. morsus muris* と唱へたり。又これと時を同うして石原、大田原氏等も實驗鼠咬症動物より同一なる生活スピロヘータを證明せられて以來、スピロヘータの研究は正に旭日昇天の勢にて騰り、其の業績も相次いで發表さるゝに至れり。従つて鼠咬症病原として從來唱へられし緒方氏の *Aspergillus* 説、爾見氏の *Tolospolidia* 説、Middletonの双球菌説、Proescherの桿狀菌説、Schottmuller, Blake, Tileston等の *Streptothrix* 説等は次第に影を潛めたり。斯くして二木氏等並に石原氏等の *Sp. morsus muris* の發見は鼠咬症の臨床的及び實驗的研究に一新機軸を作り、これより各先進の士舉つてこれが研究に當りたれば茲に大なる進歩を見るに至れり。水口氏は實驗鼠咬症の病原として *Sp. morsus muris* を發見し石原氏説に左袒し、次いで北川、加藤、阿部、向山氏等は人系スピロヘータ及び鼠系スピロヘータを證明し、松崎、山本、今井氏等、芳賀、吉澤、梅本氏等、及び泉、加藤氏等何れも異りたる方面より興味ある業績を公にし、又草間、小林、葛西氏等は人系家鼠系及び野鼠系スピロヘータ

を種々の方面より観察し、同一種なることを證明したり。又阿部氏は家兎に *Sp. morsus muris* を接種し、其の組織學的及び免疫學的研究をなし新知見を發表せり。又近時鯛瀬氏は南京鼠に *Sp. morsus muris* を接種し腹腔液に出現する該スピロヘータに就き詳細なる研究をなし、且つこれを材料となし従來行はれたる實驗を系統的に追試し、尾關氏は實驗的鼠咬症マウスに於ける脱毛に就き臨床的症狀及び皮膚の組織學的變化に就き興味ある研究を報告せり。

又鼠咬症の治療に關してもサルフルサンの有効なる事は谷口、秦氏等によりて始めて唱導されて以來、二木、石原、葛西、阿部其の他多くの學者により其の臨床にも實驗的にも證明せられたり。されどサルフルサンが完全治癒量に達せざる時と雖も、一時的に血液並に腹腔液中より該スピロヘータが姿を消し一定時日を經過したる後再び出現し來るものにして、之に關しては二木、石原、鯛瀬氏等の報告あれども、唯單に一時的に血液及び腹腔液中より消失すれ共猶サルフルサンの作用の比較的及ばざる腦髓、脾臓、及び淋巴腺等に殘存すと云ふに過ぎずして、この問題に關しては未だ充分明かにせられたるとは云ふを得ずして今日猶疑問の點あり。

余は昭和6年末以降緒方教授指導の下に鼠咬症の免疫學的研究を志し、これが研究中偶々罹患家兎及びマウスに於て治療量の如何により再發を來すを觀、サルフルサン注射前の各臓器に於けるスピロヘータの分布を検し注射後に於ける夫れと比較し、猶サルフルサン各分量の注射後に於ける各臓器内スピロヘータの消長に就き檢索し、以てサルフルサン注射後のスピロヘータの隠遁所を闡明せんとしてこの研究を企圖したり。

第 2 章 實驗材料及び研究方法

鼠咬症スピロヘータ（以後單に *Sp.* と略記す）は傳染病研究所高木教授より分與せられたる人系にして、數代マウスを通過せしめたるものなり。マウスは体重約 15-20 g の健康なる雄雌成熟せるもの約 200 頭を實驗に供せり。先づ數日間飼養して食物並に飼養箱に慣れしめたる後、0.4% の割合に枸橼酸曹達を 0.6% の滅菌食塩水に溶解せる液を以て、1 視野平均 1-2 の *Sp.* を有するマウスの血液を約 1:20 の割合に稀釋し、之を各豫め用意したるマウスの腹腔内に 0.2 cc 宛接種す。而して實驗の結果、血液並に腹腔液中に *Sp.* の最も多く出現する時期即ち接種後 10 日乃至 14 日の血液を用ひたり。猶 *Sp.* の檢査には暗視野裝置を用ひたり。

サルフルサンとしてはネオサルフルサンを用ひ、新鮮なる滅菌蒸留水に溶解し、注射全量は普通其の液の 0.4 cc 以下となし其の中に所要ネオサルフルサンを含有せしむる様調製したり。

實驗を行ふに當り先づ罹患マウス各臓器に於ける *Sp.* の分布狀態を觀察し特に腦髓の組織學的檢査をなし、後所要量のネオサルフルサンの注射をなし血液中の *Sp.* を驅逐し、腦髓内の *Sp.* を組織學的及び動物實驗的檢査をなしたり。

第 3 章 實驗成績

第 1 節 各時期に於ける罹患マウス各臓器内のスピロヘータの分布

本 *Sp.* の動物体内に於ける分布に關しては既に二木氏等、石原氏及び草間氏等を始め多くの人によりて

研究されたるも、その成績に至りては必ずしも一致せざる點あり、常岡氏は感染海鼠臓器中の本 Sp. 數に臓器中の血液量に關係を有し臓器の種類には關係なきが如しと、又同氏は海鼠 30 例中 8 例に於て其の淋巴腺、唾液腺中には血液量には關せず多數の本 Sp. を檢出し得たりと云ふ。石原氏、二本氏等は感染後時期の異なる海鼠を各臓器に亘り檢索したるに、常岡氏の成績に一致せざる結果を得たり、即ち海鼠の眼瞼及び口唇の皮下又は粘膜下結締組織に多數の本 Sp. を檢出し、肝臓、脾臓、腎臓、副腎、肺等には極めて少數、心臓、淋巴腺、唾液腺には數例に於てのみ多數の本 Sp. を檢出し得たり、而して斯る場合には、其の莢膜に多數集合し唾液腺内には之を認むること得ざりしと云ふ。茲に於て二本氏は本 Sp. は血液性 Sp. に非ずして寧ろ結締組織の淋巴管腔に増殖するものなりと結論せり。又草間氏はモルモット 17 頭、家鼠 6 頭、白鼠 13 頭に就き本 Sp. 接種後 8 日乃至 4 ヶ月に亘る諸時期に撲殺し各臓器を檢索したるに、口唇、眼瞼、舌等の結締組織中には常に多數存在し、心臓壁及び淋巴腺唾液腺等の莢膜には普通多數存在すれ共時として其た少數なることあり、次に Sp. の多數存在する部位は大動脈の外膜及び睪丸、肺、腎臓等に入出する大血管の周圍なり、其の他の組織に於ける Sp. の檢出し得る頻度は淋巴腺、脾臓、肝臓、副腎、腎臓、唾液腺の順序なりと云へり。

余はマウスに於て本 Sp. を接種したる後 10 日乃至 4 ヶ月に亘る諸時期に心臓穿刺によりて脱血死に至らしめ、各臓器を無菌的操作の下に隣接臓器と可及的接觸を避けつゝ分離したる後滅菌生理的食塩水にて血液を洗ひ、一部分はレバデチー氏法により處置し切片標本となし組織學的檢索を行ひ、一部分は滅菌生理的食塩水を加へて組織乳劑を作り、之を健康マウスに注射して感染成立の有無を検し、以て各臓器内の Sp. の分布を検したり。而して余の行ひたる臓器は肺、心臓、肝臓、脾臓、腎臓、副腎、睪丸、皮膚及び淋巴腺にして、殊にこれ迄先進諸氏の餘り檢索せざりし腦髓に就き可及的微細に檢索したり。

第 1 項 組織學的檢索によるもの

1. 上下眼瞼、鼻梁、口唇及び舌 本 Sp. 接種後約 2 週間にして、マウスに於ては眼瞼、口唇、鼻梁及び舌等の皮下、粘膜下組織及び筋肉内に多數の本 Sp. の集合せるを認む。

2. 諸 内 臓 肺：肺内に於ては氣胞間又は小血管、小氣管枝壁に本 Sp. を觀ること稀にして、肺門に近き大血管、大氣管枝壁又は其の間に介在する淋巴濾胞の周圍に多數檢出し得。

心臓：多數の例に於て心臓筋肉纖維間結締組織中に多くの本 Sp. を認め得。又血管周圍の結締組織中にも多數檢出し得べし。

肝臓：肝臓内に於ける本 Sp. は一般に少くして、數視野乃至數十視野に僅に 1 個を檢出し得る程度にして部位は血管内なり、されど接種後比較的早期にして血液内に多數存する場合には本臓器内にも稍々多くこれを認む。

脾臓：脾臓内に於ては肝臓内に於ける如く本 Sp. は少くして、その部位は脾實質或は血管内に存す。

腎臓：腎臓内にも本 Sp. は極めて少くして 1 視野平均 1 個を檢出し難く、存在部位は各細尿管の間、殊に腎皮質部の曲細尿管の間又は絲毯体内にありて髓質部には極めて少し。腎臓の大血管、腎盂周圍の結締組織中には稍々多數檢出し得べし。

副腎：副腎内に於ける本 Sp. も腎臓内に於けると同様に於て、部位は皮質間に多くして髓質には少し。皮質間に於ても數視野に 1 個位認むるに過ぎず。

睪丸及び副睪丸：睪丸周囲結締組織及び血管周囲結締組織内に多數存す。睪丸及び副睪丸間に於ける各腺間の結締組織中にも往々多數認むれども、各腺内には認め得ず。

3. 皮膚 接種後約 3-4 週間に於ける顔面及び背部の皮膚につき檢したるに多數の本 Sp. を檢索し得たり。存在部位は表皮層には認め得ざれども、真皮上層即ち乳頭層に於て數視野に 1 個の Sp. を認め、順次下層に至るに従ひ増加し、皮下脂肪層より筋層附近に最多く 1 視野 10 位を算す。又毛囊下部を圍る結締組織中にも多數認む。背部皮膚に於ても顔面皮膚と略々同様の分布状態なれども幾分少きが如し。

4. 淋巴腺 淋巴腺に於ては普通周圍に存する鬆粗なる結締組織中に多數本 Sp. を檢出し得るものにして、淋巴腺内には少數なり。

5. 腦 髓 皮質中の軟膜より血管と共に進入せる結締組織及び血管内に 2 乃至 3 を認め、髓質中に於ては血管及び神經を包有せる鬆粗なる結締組織中に極めて少數の本 Sp. を認め得たり。小腦及び腦膜には檢索し得ず。

第 2 項 動物移植試験によるもの

濃厚に罹患したるマウスの血液の、何れの部より採血せるものにてても本 Sp. の 1 視野中 1 乃至 2 を保有するものを選び、心臓穿刺によりて脱血死に至らしめ可及的隣接臓器との接觸を避け、各臓器を別々に取り出し滅菌生理的食塩水にて反復洗滌し、10 倍量の食塩水を加へ組織乳劑をつくり、之を別々に健康なるマウスに 0.3 cc 宛注射したるに全部感染したり。即ち肺、心臓、肝臓、脾臓、副腎、睪丸、腦髓、淋巴腺及び皮膚等汎く各臓器に分布せるを知る（第 1 表参照）。

以上の實驗によりて、本 Sp. は各臓器に普く分布せるを認む。

第 2 節 罹患マウスに對するネオサルワルサンの治療的效果

鼠咬症に對するサルワルサンの效果に就きては既に谷口、秦兩氏の報告以來、二本、石原、葛西、鯛瀬氏其他多くの先學諸氏の詳細なる報告あり、即ち二本氏等は本 Sp. 感染マウス体重 20 g に對しサルワルサン $\frac{1}{600} - \frac{1}{800}$ g 量を注射したる後日々これを觀察したるに、注射翌日より Sp. は血液中より消失したるも第 14 日に至り 6 頭中 2 頭に於て再出現を觀、第 15 日には 3 頭、第 16 日には 4 頭に於て再出現せるを觀察したり。石原氏等はマウス体重 20 g に對し $\frac{1}{400} - \frac{1}{1000}$ g 量を注射したるに、一時血中には證明し得ざりし Sp. が第 19 日に至り、36 頭中死亡 3 頭を除き全部再出現せりと報じ、鯛瀬氏はネオサルワルサンを使用し實驗の結果感染マウスに對する完全治癒量は体重 20 g に對し $\frac{1}{300}$ g にして、 $\frac{1}{400}$ g にては完全治癒と再發と相半し、 $\frac{1}{800}$ g にては完全治癒は望まれずと斷ぜり。

余も亦本 Sp. に對するネオサルワルサンの治療的效果試験をなしたり。

第1表 各臓器乳剤接種による感染マウスの血液及び腹腔液中のSp.出現成績

接種せ る臓器	マウス 番 號	検査日 次 検査材料	成 績							
			第1日	2	3	4	5	6	7	8
肺	I	腹腔液	—	—	—	+1	+1	+2	+5	+5
		血液	—	—	—	—	—	+ $\frac{1}{2}$	+1	+1
	II	腹血	—	—	—	—	+1	+2	+2	+2
		血	—	—	—	—	—	+ $\frac{1}{2}$	+ $\frac{1}{2}$	+1
心臓	I	腹血	—	—	+1	+2	+2	+5	+5	+5
		血	—	—	—	—	+ $\frac{1}{2}$	+ $\frac{1}{2}$	+1	+1
	II	腹血	—	—	+1	+1	+2	+2	+5	+5
		血	—	—	—	+ $\frac{1}{2}$	+ $\frac{1}{2}$	+1	+2	+2
肝臓	I	腹血	—	—	—	+ $\frac{1}{2}$	+ $\frac{1}{2}$	+1	+2	+5
		血	—	—	—	—	+ $\frac{1}{2}$	+ $\frac{1}{2}$	+1	+1
	II	腹血	—	—	+ $\frac{1}{2}$	+1	+2	+5	+5	+5
		血	—	—	—	—	+1	+1	+2	+2
脾臓	I	腹血	—	—	—	+ $\frac{1}{2}$	+1	+1	+2	+2
		血	—	—	—	—	+ $\frac{1}{3}$	+ $\frac{1}{3}$	+1	+1
	II	腹血	—	—	—	+1	+1	+2	+3	+3
		血	—	—	—	—	+ $\frac{1}{3}$	+ $\frac{1}{3}$	+1	+1
腎臓	I	腹血	—	—	+ $\frac{1}{2}$	+ $\frac{1}{2}$	+1	+1	+2	+2
		血	—	—	—	+ $\frac{1}{3}$	+ $\frac{1}{3}$	+1	+2	+2
	II	腹血	—	—	—	+ $\frac{1}{2}$	+ $\frac{1}{2}$	+1	+3	+5
		血	—	—	—	+ $\frac{1}{3}$	+ $\frac{1}{3}$	+1	+1	+2
副腎	I	腹血	—	—	—	+ $\frac{1}{2}$	+1	+1	+2	+2
		血	—	—	—	—	+ $\frac{1}{2}$	+ $\frac{1}{2}$	+1	+1
	II	腹血	—	—	—	+ $\frac{1}{2}$	+ $\frac{1}{2}$	+1	+2	+3
		血	—	—	—	—	—	+ $\frac{1}{2}$	+ $\frac{1}{2}$	+1
脳髓	I	腹血	—	—	—	+ $\frac{1}{2}$	+ $\frac{1}{2}$	+1	+1	+2
		血	—	—	—	—	+ $\frac{1}{3}$	+ $\frac{1}{2}$	+1	+1
	II	腹血	—	—	—	+ $\frac{1}{2}$	+1	+1	+2	+2
		血	—	—	—	—	+ $\frac{1}{3}$	+ $\frac{1}{2}$	+1	+1
淋巴腺	I	腹血	—	—	+ $\frac{1}{2}$	+ $\frac{1}{2}$	+1	+2	+3	+5
		血	—	—	—	+ $\frac{1}{3}$	+ $\frac{1}{3}$	+1	+1	+2
	II	腹血	—	—	—	+ $\frac{1}{2}$	+1	+2	+2	+3
		血	—	—	—	—	+ $\frac{1}{2}$	+ $\frac{1}{2}$	+1	+1

皮	I	腹 血	—	—	—	—	$+\frac{1}{2}$	$+\frac{1}{2}$	+1	+2
			—	—	—	—	$+\frac{1}{2}$	$+\frac{1}{2}$	+1	+1
膚	II	腹 血	—	—	—	—	$+\frac{1}{2}$	+1	+2	+2
			—	—	—	—	$+\frac{1}{2}$	$+\frac{1}{2}$	+1	+1
器	I	腹 血	—	—	—	—	$+\frac{1}{2}$	+1	+1	+2
			—	—	—	—	—	$+\frac{1}{2}$	$+\frac{1}{2}$	+1
丸	II	腹 血	—	—	—	—	+1	+2	+2	+2
			—	—	—	—	$+\frac{1}{2}$	$+\frac{1}{2}$	+1	+1

備考 1. —はSp.の出現なきを示す 2. +はSp.の出現を示す

3. 記號下のローマ数字は1視野に於けるSp.出現の平均數を示す

第 2 表 健康マウスに對する中毒量測定

ネオサル ワルサン 皮下注射量 (g)	マウス番號											
	成						績					
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
$\frac{1}{100}$	死	死	死	死	死	死	死	死	死	死	死	死
$\frac{1}{150}$	死	死	—	死	—	—	死	死	—	—	—	死
$\frac{1}{200}$	—	—	—	死	—	—	—	死	死	—	—	—
$\frac{1}{250}$	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
$\frac{1}{300}$	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

備考 死 は中毒死を示し — は生存を示す。

第 1 項 ネオサルワルサンのマウスに對する中毒量測定

第 1 目 健康マウスに對する中毒量

ネオサルワルサンの健康マウスに對する中毒量は上表の示す如く，皮下注射に於ては体重 20 g に對し $\frac{1}{100}$ g 量にては 12 頭中全部斃れ， $\frac{1}{150}$ g 量にては半數， $\frac{1}{200}$ g 量にては 3 頭死し， $\frac{1}{250}$ g 乃至 $\frac{1}{300}$ g 量にては何れも生存したり。

第 2 目 罹患マウスに對する中毒量

前實驗によりて健康マウス体重 20 g に對し，ネオサルワルサンの $\frac{1}{250}$ g 量に於ては何れも生存し得ることを確めたり，依つてこれを最大使用量として用ひたれ共罹患マウスに對しては第 3 表に示す如く，健康マウスの場合に比し全く同日の談にあらざることを知れり。

第 3 表 罹患マウスに対する中毒量測定

ネオサルワ ルサン皮下注射 量 (g)	マウス 番号 注射 部位	成 績									
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
$\frac{1}{200}$	皮下注射	死	死	死	死	死					
	腹腔内注射	死	死	死	死	死					
$\frac{1}{250}$	皮下	死	死	—	死	—					
	腹腔	死	死	死	死	死					
$\frac{1}{300}$	皮下	—	—	死	—	死	—	—	—		
	腹腔	死	死	—	死	—	死	死	死		
$\frac{1}{400}$	皮下	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	腹腔	死	死	—	—	死	—	—	死	死	—
$\frac{1}{500}$	皮下	—	—	—	—	—	—	—			
	腹腔	死	—	—	死	—	—	—	—	死	—
$\frac{1}{600}$	皮下	—	—	—	—	—	—				
	腹腔	—	—	死	—	—	—	—	—	—	—
$\frac{1}{800}$	皮下	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	腹腔	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

上表に示す如く、 $\frac{1}{200}$ g 量に於ては皮下及び腹腔内注射孰れも斃死し、 $\frac{1}{250}$ g 量にありては皮下注射に於て 5 頭中 2 頭斃れ、腹腔内注射にて全部死したり。 $\frac{1}{300}$ g 量にありては皮下に於て 8 頭中 2 頭、腹腔内に於ては 8 頭中 6 頭斃死したり、 $\frac{1}{400}$ g 量にありては皮下に於ては 10 頭中全部残存し、腹腔内に於て猶 10 頭中 5 頭斃れしを觀る。 $\frac{1}{500}$ g 量に於ても皮下にありては全部残存すれ共、腹腔内に在りては 10 頭中 3 頭猶斃れたり。

斯くの如く、健康マウスに比し罹患マウスがネオサルワルサンに對し中毒致死量が減ずるは何に基因するやの問題に關しては、健康マウスに比し罹患マウスは一般に衰弱の状態にあり、体力減退せる爲め中毒量強きネオサルワルサンに耐え得ざる状態に立ち至る爲めならんか、將た亦ネオサルワルサン注射によりて多數の Sp. が殺され、その体内毒素が一時に游離されて起る現象なるか何れにか考へ及ぶべし。

第 2 項 ネオサルワルサン各分量注射に對する感染マウス体内のスピロヘータの態度

第 2 章に於て述べし如く、ネオサルワルサンは新鮮なる滅菌蒸餾水に溶解し注射全量は其の液の 0.4 cc 以上となし、其の中に所要ネオサルワルサンを含有せしむる様調製せり。例之マウス 20 g に對し使用量 $\frac{1}{400}$ g とする時は、16 g のマウスに對してはネオサルワルサン 0.15 g² を蒸餾水 15 cc に溶解し、その 0.2 cc 注射すれば可なり。

第4章 ツルサルツルン治療成績續

[illegible]

6	腹血	+4 +1	+4 +1	+4 +1	20	"	"	"	腹血	----- ----- -----
1	腹血	+2 +1	+2 +1	+2 +1	16	"	腹腔	"	腹血	死
2	腹血	+5 +1	+5 +1	+5 +1	22	"	"	"	腹血	死
3	腹血	+2 +1	+2 +1	+2 +1	17	"	"	"	腹血	----- ----- -----
4	腹血	+2 +1	+2 +1	+2 +1	20	"	"	"	腹血	----- ----- 死
5	腹血	+2 +1	+2 +1	+2 +1	20.5	"	"	"	腹血	----- 死
6	腹血	+4 +1	+4 +1	+4 +1	15	"	"	"	腹血	----- ----- + ----- + -----
1	腹血	+5 +1	+5 +1	+5 +1	18.5	$\frac{1}{500}$	皮下	7. V 32	腹血	----- ----- + -----
2	腹血	+5 +2	+5 +2	+5 +2	20	"	"	"	腹血	----- ----- + ----- + -----
3	腹血	+2 +1	+2 +1	+2 +1	16	"	"	"	腹血	----- ----- -----
4	腹血	+4 +1	+4 +1	+4 +1	18.5	"	"	"	腹血	----- ----- + -----
5	腹血	+5 +1	+5 +1	+5 +1	22	"	"	"	腹血	----- ----- -----
6	腹血	+2 +1	+2 +1	+2 +1	16.5	"	"	"	腹血	----- ----- + ----- + -----

群		4	腹血	+2 +1	+2 +1	+2 +1	17	"	"	"	腹血	-----
		5	腹血	+2 +1	+2 +1	+2 +1	20	"	"	"	腹血	-----+ -----+
		6	腹血	+3 +1	+4 +1	+2 +1	21.5	"	"	"	腹血	----- ----- -----
VII		1	腹血	+5 +2	+5 +1	+5 +2	18	"	腹腔	"	腹血	-----+ -----+ -----+
		2	腹血	+2 +1	+2 +1	+2 +1	19	"	"	"	腹血	死
		3	腹血	+4 +1	+4 +2	+2 +1	17.5	"	"	"	腹血	-----+ -----+ -----+
		4	腹血	+2 +1	+4 +1	+4 +1	16.5	"	"	"	腹血	----- ----- -----
群		5	腹血	+4 +1	+4 +1	+4 +1	16	"	"	"	腹血	-----+ -----+ -----+
		6	腹血	+6 +2	+6 +2	+6 +2	20	"	"	"	腹血	-----死 -----死 -----死
K		1	腹血	+5 +1	+5 +1	+5 +2	21.5	1 800	皮下	20/K 32	腹血	-----+ -----+ -----+
		2	腹血	+5 +1	+5 +2	+5 +1	22	"	"	"	腹血	-----+ -----+ -----+
		3	腹血	+2 +1	+2 +1	+2 +1	20	"	"	"	腹血	-----+ -----+ -----+
群		4	腹血	+4 +2	+4 +1	+4 +1	17	"	"	"	腹血	-----+ -----+ -----+

X	1	腹血	+4 +1	+4 +2	+4 +2	19	”	腹腔	”	腹血	-----+ -----+ -----+
	2	腹血	+5 +1	+5 +1	+4 +1	18	”	”	”	腹血	-----+ -----+ -----+
	3	腹血	+4 +1	+3 +1	+3 +1	21	”	”	”	腹血	-----+ -----+ -----+
	4	腹血	+5 +2	+5 +2	+5 +2	20	”	”	”	腹血	-----+ -----+ -----+
XI	1	腹血	+5 +2	+5 +2	+5 +2	17	1 1000	皮下	”	腹血	-----+ -----+ -----+
	2	腹血	+2 +1	+2 +1	+2 +1	19	”	”	”	腹血	-----+ -----+ -----+
	3	腹血	+5 +1	+5 +1	+5 +1	20	”	”	”	腹血	-----+ -----+ -----+
XII	1	腹血	+1 +2	+1 +2	+4 +2	22	1 2000	”	”	腹血	-----+ -----+ -----+
	2	腹血	+4 +2	+4 +2	+4 +2	17	”	”	”	腹血	-----+ -----+ -----+
XIII	1	腹血	+2 +1	+2 +1	+2 +1	18	1 4000	”	”	腹血	-----+ -----+ -----+
	2	腹血	+5 +1	+5 +1	+5 +1	20	”	”	”	腹血	-----+ -----+ -----+
XIV	1	腹血	+4 +2	+4 +2	+4 +2	18	1 8000	”	”	腹血	-----+ -----+ -----+
	2	腹血	+5 +2	+5 +2	+5 +2	20	”	”	”	腹血	-----+ -----+ -----+

第4表に示す如く使用量 $\frac{1}{300}$ g に於ては、皮下注射にありては3頭中1頭斃れ2頭生存し、而も唯1回の注射によりて腹腔液、血液中より Sp. は全く驅逐され影を没し、以後毎日の検査によりても2ヶ月間全く再出現を見ず、腹腔内注射にありては3頭中翌日2頭斃死せしを發見したれ共、1頭に就き觀察したるにこれ亦60日間 Sp. の再現を見ず（實驗I群、II群）。

$\frac{1}{400}$ g の場合は皮下注射にありては6頭中全部生存し、毎日腹腔液及び血液を検せるに第2號マウスにありては、腹腔液に於て第12日目、血液に於ては第15日目、第3號マウスにありては、腹腔液に於て第19日目、血液に於て第20日目に Sp. の再出現を見たり。されど他の第1, 4, 5及び6號マウスに於ては2ヶ月間の觀察中終にこれを發見すること能はざりき。腹腔内注射にありては6頭中既に2頭は翌日斃れ、他の2頭も1は9日目に、1は4日目に死し、第6號マウスに於て第25日目に再出現を觀、第3號マウスにありては終に60日間再出現を見ず（實驗III群、III群）。

$\frac{1}{600}$ g 注射にありては皮下に於ては8頭中5頭に再出現し3頭陰性なり、再出現期は第11日乃至第30日なり。腹腔内注射に於ては8頭中2頭斃れ残る6頭に就き觀察したるに、再出現を觀たるもの4頭にして、觀ざるもの2頭、再出現期は第14日乃至第25日なり（實驗V群、VI群）。

$\frac{1}{800}$ g 注射にありては皮下に於ては6頭中4頭に再出現し2頭には發見し得ず、再出現期は第11日乃至第30日なり。腹腔内注射に於ては2頭斃れ4頭に就き檢したるに、再出現を觀たるもの4頭中3頭、出現せざるもの1頭なり。再出現期は第15日乃至第25日なり（實驗VII群、VIII群）。

$\frac{1}{800}$ g 注射に於ては皮下及び腹腔内注射共に全部再出現を觀たり。出現期は第11日乃至第25日にして第14日より第17日に於て最多し。

$\frac{1}{1000}$ g 以上の注射の場合は全部再出現し、其出現期が次第に短縮するを發見すべし、即ち、 $\frac{1}{1000}$ g に於ては第10日目、 $\frac{1}{2000}$ g に於ては第8日目、 $\frac{1}{4000}$ g に於ては第7日目にして、 $\frac{1}{8000}$ g 注射にありては既に注射翌日より血液並に腹腔液中に Sp. の姿を發見すべし。されど其の數に於ては著しく減少し、注射前腹腔液中に1視野平均4乃至5を算したるもの、注射液に於ては數視野を觀察して漸く1の Sp. を發見する程度なり、されど5乃至7日後に於て觀察するに再び増殖せるを見るべし。

以上の2實驗によりて鼠咬症感染マウスにありては、ネオサルワルサンの中毒致死量は $\frac{1}{250}$ g にして、最大使用量は皮下注射と腹腔内注射とによりて差あれ共皮下注射の場合に於ては $\frac{1}{400}$ g 量なり。又鼠咬症 Sp. に對する完全治療量は $\frac{1}{300}$ g 量にして、此の量に於ては斃れしものあれども生存せるものに就き觀察したるに、唯1回の注射によりて全く Sp. を驅逐し得たり。 $\frac{1}{400}$ g 量に於ては完全治癒することあれ共、又再發することありて一定せず。 $\frac{1}{800}$ g 量以

下の場合に於ては必ず再發を觀、 $\frac{1}{4000}$ g 量以下に於ても再出現すれば、猶一時的には全く血液及び腹腔液中より影を没するものなり。

蓋しネオサルフルサン注射後 Sp. の再出現する迄の期日に就きては、一定せざれ共概して使用量の少き程早く出現する傾向あり、即ち $\frac{1}{400}$ g 量にては最短第 12 日、 $\frac{1}{500}$ g 量にては第 11 日、 $\frac{1}{600}$ g 量にては第 11 日、 $\frac{1}{800}$ g 量にては第 11 日、 $\frac{1}{1000}$ g 量にては第 10 日、以下これに準じて短縮さるゝ如し。猶これに關しては次ぎの感染試験によりて實驗したり（第 5 表参照）。

健康マウスにネオサルフルサン $\frac{1}{400}$ g 量を皮下或は腹腔内に注射し置き、これに翌日より逐日鼠咬症 Sp. を含有せるマウス血液を腹腔内に接種し、以後毎日腹腔液及び血液を検査し感染の有無を検したり。然るにネオサルフルサン注射後 6 日目以後に接種したるものに於て、始めて感染せるを認めたり。即ちこれによつて考ふるに、注射せられたるネオサルフルサンは漸次体内より排泄せらるゝと雖、6 日目迄は猶体内に鼠咬症 Sp. の感染を阻止するに足る量を保留せられ、これが殺菌作用を營み以後次第に排泄せらるゝと共に感染するに至るものなるべし。されどこれはマウスの種類又は注射量の多寡によりて多少の變化は認めらる。又注射部位によりてのネオサルフルサンの治療的効果の差異は皮下及び腹腔内注射略々一致せり、されど中毒致死量に至りては差異ある如し。

第 3 節 ネオサルフルサン注射後罹患マウス臓器内スピロヘータの消長

前實驗によりてネオサルフルサンの $\frac{1}{500}$ g 量は完全治癒量に達せざるものにして、Sp は第 14 日乃至第 25 日に大多數出現するを認めたり。然らば斯くの如く一時腹腔液及び血液中より消失したる Sp. は如何なる場所に潜伏し、ネオサルフルサンの作用を巧に避け、その体内より排泄せらるゝを待ちて再び腹腔液及び血液中出现するものなるやを實驗的に檢したり。

感染マウスは孰れも血液中に 1 視野平均 1 乃至 2、腹腔液中 1 乃至 5 の Sp. を含有せるものを使用し、これに完全治癒量に達せざれ共相當効果を認むる $\frac{1}{500}$ g 量を側胸部皮下に注射し置き、然る後 1 乃至 14 日目に血液及び腹腔液を検し Sp. の證明し得ざるものを選び、心臓穿刺によりて脱血死に至らしめ、各臓器を無菌的操作の下に隣接臓器と可及的接觸を避けつゝ分離したる後滅菌生理的食塩水にて血液を洗ひ、一部分はレバデチー氏法によりて處置し切片標本となし組織學的檢索を行ひ、一部分は滅菌生理的食塩水を加へて組織乳劑を作り、これを健康マウスに接種して感染成立の有無を検したり。而して余の實驗したる臓器は、第 1 節の實驗に對する比較研究上、肺、心臓、肝臓、脾臓、腎臓、副腎、睪丸、淋巴腺及び腦髓なり。一方對照として腹腔液及び血液を用ひたり。

第 1 項 組織學的檢索によるもの

諸内臓、皮膚、淋巴腺及び腦髓に就き詳細に幾度か反復精査したれ共、1 の Sp. をも發見するを得ず。

Ⅵ	1	”	”	皮	7	腹血	— — — — — + — — — — — +
	2	”	”	”	”	腹血	— — — — — — — — — — — — — — — —
	3	”	”	”	”	腹血	— — — — — — — — — — — — — — — —
	4	”	”	腹	”	腹血	— — — — — — — — — — — — — — — —
	5	”	”	”	”	腹血	— — — — — — — — — — — — — — — —
Ⅶ	1	”	”	皮	8	腹血	— — — — — — — — — — — — — — — —
	2	”	”	”	”	腹血	— — — — — — — — — — — — — — — —
	3	”	”	”	”	腹血	— — — — — — — — — — — — — — — —
	4	”	”	”	”	腹血	— — — — — — — — — — — — — — — —
	5	”	”	腹	”	腹血	— — — — — — — — — — — — — — — —
	6	”	”	”	”	腹血	— — — — — — — — — — — — — — — —
	7	”	”	”	”	腹血	— — — — — — — — — — — — — — — —
	8	”	”	”	”	腹血	— — — — — — — — — — — — — — — —

[illegible]

III	1	腹血	+5 +1	”	5	-	-	+	-	+	-	-	-	-	+
	2	腹血	+4 +2	”	”	-	-	-	-	+	-	-	-	-	+
	3	腹血	+4 +1	”	”	-	-	-	-	+	-	-	-	-	+
	4	腹血	+2 +1	”	”	-	-	-	+	+	-	-	-	-	+
	5	腹血	+5 +1	”	”	-	-	-	-	+	-	-	-	-	+
V	1	腹血	+5 +1	”	7	-	-	+	+	+	+	-	-	-	+
	2	腹血	+4 +1	”	”	-	-	+	-	+	-	-	-	+	+
	3	腹血	+3 +1	”	”	-	-	-	-	+	-	-	-	-	+
	4	腹血	+5 +1	”	”	-	-	-	-	+	-	-	-	-	+
VI	1	腹血	+2 +1	”	10	-	-	+	-	+	+	-	-	-	+
	2	腹血	+4 +2	”	”	-	-	+	-	+	-	-	-	+	+
	3	腹血	+5 +2	”	”	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+
VII	1	腹血	+4 +1	”	14	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+
	2	腹血	+3 +1	”	”	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+
	3	腹血	+3 +1	”	”	-	+	+	+	+	+	+	-	+	+

第2項 動物移植試験によるもの

ネオサルワルサン注射後満1日を経過したる実験6例のマウスに於て、脾及び脳その他總ての臓器に本 Sp. は消失せり。脾には6例中4例、脳には6例中3例に本 Sp. を發見したり。満2-3日を経過したる例に於ては、脾及び脳に於ては各6例中3例宛、満5日を經たるものに於ては、5例中心臓、肝臓及び淋巴腺に各1例宛、脾及び脳には全部本 Sp. を證明し得たり。満7日を経過したるもの4例中心臓に2例、肝臓に1例、肺に1例、睪丸に1例、淋巴腺に3例、脾及び脳には全部これを證明したり。對照の腹腔液及び血液を接種したるものにては満7日迄は全部陰性なり。満10日以上を経たるものに於ては多くの臓器に證明し得べし、對照に於ても陽

性なる場合あり。

第4章 總括及び考按

余は本實驗に於て鼠咬症 Sp. に罹患せしめたるマウスに就き各臓器を、一方は組織學的に、他方には健康マウスに移植試験によりて Sp. の分布を検し、特に脳内の滞留性に就き檢したるが、その結果を總括すれば次の如し。

1. 鼠咬症 Sp. を健康マウスに接種したる後、10 日乃至 4 ヶ月に亘る諸時期に於て、心臓穿刺によりて脱血死に至らしめ、可及的隣接臓器との接觸を避け、各臓器を無菌的に別々に取出し一部分をレバヂチー氏法によりて處置し、切片標本となし組織學的に檢索したるに、諸内臓には多少の差はあれども本 Sp. を認む。部位は一般に實質部又は髓質部には少くして、血管内及び血管周圍結締組織内に多數發見す。殘餘の一部分を組織乳劑となし、健康マウスに接種したるに第 1 表に示す如く全部罹患し得たり、而して一般に組織學的に Sp. の多く發見し得たる臓器乳劑を接種せる場合には、比較的早期に腹腔液又は血液中に Sp. の出現するが如し。

2. 鼠咬症 Sp. に對するネオサルワルサンの治効力試験に於ては、マウス体重 20 g に對し $\frac{1}{300}$ g 量の場合は、皮下及び腹腔内注射何れに於ても、斃死したるものを除き 60 日間の觀察に於て、Sp. の血液及び腹腔液中に再出現を見ず。 $\frac{1}{400}$ 乃至 $\frac{1}{600}$ g 量の場合は、60 日間の觀察に於て再出現するものと出現せざるものありて一定せず。

3. 前項に述べし如く、鼠咬症 Sp. に對するネオサルワルサンの $\frac{1}{500}$ g 量にては完全治療量に達せざるものにして Sp. は第 14 日乃至第 25 日目に大多數腹腔液及び血液中に再出現するを認むべし (第 4 表)。斯くの如く不完全治療量の注射の場合は、Sp. は如何なる場所に潜伏してネオサルワルサンの作用を避け、その排泄するに至って再び腹腔液及び血液中出现するに至るやは誠に興味ある問題にして、余の本實驗を企圖したるも實に此處に存すべし。

Buschke und Kroó の両氏は、再歸熱 Sp. を用ひてこの種の實驗を始めて行ひ、再歸熱罹患後 5-14 週を経過したる 10 匹のマウスの腦髓、脾臓、腎臓、肝臓、骨髓、血液等を健康マウスに接種したるに、腦髓に於ては凡てのマウスに陽性の成績を得たるが、他の臓器にありては僅かに 2-3 に於てのみ證明し得たるに過ぎず。即ち腦に於ては他の臓器に比し該スピロヘータを藏する率の著しく高き事を報じたり。更に罹患マウスに對しネオサルワルサン 5 mg の割合に 5 日の間隔を置いて 3 回の治療を加へたるに拘らず、腦髓にては 60% の接種陽性率を示したるを以て、サルワルサンの腦髓内に於けるスピロヘータに對しては効果の少きものと斷ぜり。其の後この實驗を追試し反對の結果を報じたる者あり。

余は鼠咬症 Sp. を以て本實驗を行ひたるは、再歸熱マウスに在りては感染後一定期間を経ると免疫的無菌状態となり全くスピロヘータが血液中より消失すれども、鼠咬症にありては斯

る事なく、血液並に腹腔液中に永存するを確かめればなり。

而して本實驗に於て鼠咬症 Sp. を豫め健康マウスに接種したる後、暗視野装置にて血液及び腹腔液を検し、濃厚に罹患したるを確かめたるものを選び、体重 20 g に對し $\frac{1}{500}$ g 量のネオサルワルサンを注射し、滿 1 日を經過したるものより順次所定の日に心穿刺によりて殺し、各臓器を別々に取り出し、乳劑を作り健康マウスに接種試験を行ひ、各臓器内に於ける Sp. の有無を検したり。一方對照として腹腔液及び血液を接種したり (第 6 表)。而してネオサルワルサン注射後滿 1 日乃至 3 日迄のマウスに在りては脾及び腦以外の臓器は悉く陰性にして、對照も亦陰性なり、注射後滿 5 日乃至 7 日のものに在りては脾及び腦の他淋巴腺、心臟、肝臓及び睪丸に於て陽性にして、對照に於ては猶陰性なり。注射後 10 日以上を經過したるものにありては始めて多くの臓器内及び對照に本 Sp. を證明するに至る。

由之觀之 Sp. はネオサルワルサンの注射により多くは殺滅せられ崩壊消失すると雖も、脾及び腦に限局して存在するものにありては首尾よくその危害を逃れ、又はこれ等の場所を安全地帯として避難し生活を續けたるものなるべし。而してマウス体内のネオサルワルサンの漸次排泄され害毒を及ぼさざる時期に至らば、前記臓器内に蟄居したる Sp. は次第に増殖し相當の時期の經過したる後は舊の感染状態の如く、各臓器内に多數出現するに至るものと考へらる。

第 5 章 結 論

1. 鼠咬症 Sp. は罹患マウス体内の總ての臓器に分布し、就中滲出液の存する部位に特に多く認めらる。
2. 健康マウスに對するネオサルワルサンの中毒致死量は $\frac{1}{100}$ g 量にして、罹患マウスに對しては $\frac{1}{200}$ g 量なり。
3. 鼠咬症 Sp. に對しネオサルワルサンは鋭敏に作用して、罹患マウスに對して完全治癒量は $\frac{1}{300}$ g 量にして、 $\frac{1}{400}$ g 量にては治療することあるも亦再發することありて一定せず、 $\frac{1}{800}$ g 量にては全部再發せり。
4. 鼠咬症 Sp. の再出現の時期に概ねネオサルワルサン注射後第 7 日以後にして、第 14 日前後最も多し。
5. 鼠咬症マウスの腦中には血液及び腹腔液中に Sp. の存在せる場合は勿論これを證明し得るも、血液及び腹腔液中に陰性なる場合にも證明し得ることあり。
6. ネオサルワルサンにて不完全治癒を施したる罹患マウスに於て、治療後第 7 日迄は移植試験に於て、血液及び腹腔液中に Sp. 陰性なるも腦中にこれを證明することあり。
7. ネオサルワルサン注射後鼠咬症 Sp. の潜伏避難場所は脾臓及び腦なり。

本稿を終るに當り、懇篤なる御指導と御校閲を賜はりたる恩師緒方教授に衷心より感謝の意を表す。

(本論文の要旨は第79回千葉醫學會例會に於て發表したり)。

主 要 文 献

- 阿部: 皮膚科紀要モノグラフ, 昭和2年5月. 阿部: 皮膚科紀要, 第3巻, 1924. 安達: J. of exper. Med. Vol. 33, 1924. 安達: 皮膚科紀要, 第5巻, 1925. Bertarelli: Zentralbl. f. Bakt. Orig. Bd. 41, Heft 4, 1906. Blake: J. of exper. Med. Vol. 23, 1916. Buschke u. Kroó: Archiv f. Dermat. u. Syphilis Bd. 145, S. 236, 1924. Buschke u. Kroó: Klin. W. Nr. 13, 1923. Buschke u. Kroó: Klin. W. Nr. 47, 1922. Buschke u. Kroó: Zentralbl. f. Bakt. Bd. 95, 1925. Cohn: Archiv. int. Med. Vol. 15, 1915. Douglas, Colebrook and Fleming: Lancet. Vol. 1, 1918. Ebert u. Hesse: Archiv f. Klin. Chir. Bd. 136, 1925. Fische: Zeitschr. f. Hyg. u. Infect. Bd. 110, 1929. 本田: 皮膚科紀要, 第11巻, 1926. 二木, 高木, 谷口, 大角: 日新醫學, 第7年, 第3號, 大正6年. 二木, 高木, 谷口, 大角: 日本內科學會雜誌, 第5巻, 第1號. 二木, 高木, 谷口, 大角: 東京醫學會雜誌, 第29巻, 1741號, 大正4年. 芳賀, 吉澤, 梅本, 弘重: 日本衛生學會雜誌, 第11巻, 大正5年. 二木, 高木, 谷口, 大角: 醫事新聞, 第986號, 大正6年. 井戸, 伊藤, 和邇, 奥田: 東京醫事新誌, 第1992號, 大正5年. 石原: 日新醫學, 第7年, 第3號, 大正6年. 石原, 太田原, 田村: 日本衛生學會雜誌, 第11巻, 大正5年. 石原, 太田原, 田村: 東京醫事新誌, 第2653號, 大正5年. 小泉, 加藤: 東京醫事新誌, 第2021號, 1918. 金子, 奥田: J. of exper. Med. Vol. 26, 1919. 笠井: 細菌學雜誌, 第324號, 1922. 小松: 細菌學雜誌, 第378號, 昭和2年. 小松: 東京醫事新誌, 第2145號, 大正8年. 松本, 安達: 皮膚科紀要, 第1巻, 1923. Mooser: J. of exper. Med. Vol. 39, 1924. 松崎, 山本, 今井: 東京醫事新誌, 第1491號, 1551號, 2487號, 大正6年. 大川: 皮膚科紀要, 第14巻, 1929. Schlossberger: Zeitschr. f. Hyg. Bd. 108, 1928. Schottmüller: Dermat. W. Bd. 58, 1914. Schwarmann: Zentralbl. f. Bakt. Bd. 112, 1929. Stühmer: Archiv f. Dermat. Bd. 158, 1929. 高木: 東京醫事新誌, 第2624號, 2626號, 2627號, 昭和4年. 高木: 滿洲醫學雜誌, 第11巻, 第3號. Tomioka: Zentralbl. f. Bakt. Bd. 92, 1924. 竹中: 皮膚科紀要, 第4巻, 1924. 鯛瀬: 實驗醫學雜誌, 第15巻, 昭和7年.