

# 百日咳の感染病理

## 1. 宿主における菌の運命と病理学的反応について

川崎医科大学 人体病理学教室Ⅱ (指導: 山下貢司教授)

広 川 満 良

(昭和57年2月19日受付)

### Pathology of Pertussis

#### I. Fate of B. Pertussis and Host Reaction

Mitsuyoshi Hirokawa

Department of Human Pathology II

Kawasaki Medical School

(Accepted on February 19, 1982)

経鼻感染法と脳内接種法を用いて、百日咳菌をマウスに感染せしめ、菌の運命および宿主の反応を経時的に観察した。感染初期には、両感染法とも同様の所見がみられた。つまり、百日咳菌は繊毛上皮細胞表面に固着し、この部で食菌作用を受けずに増殖し、上皮細胞内および上皮細胞下組織に侵入しない。このことは、百日咳菌の繊毛上皮細胞親和性と上皮への非侵入性を裏づけるものと考えられるが、逆に宿主の立場からいえば、脳室の上皮細胞と細気管支上皮細胞の類似性を示唆するものかもしれない。感染後期には、マウスは異なる反応を示した。脳内感染においては、リンパ球増多症はみられず、ほとんどが一週間以内に死亡した。経鼻感染では、死亡例はみられず、リンパ球増多症、胞隔炎、長期にわたる細気管支周囲リンパ球浸潤などがみられた。さらに興味深い点は、細気管支内で増殖していた菌の減少傾向の時期と細気管支周囲のリンパ球浸潤の出現時期とが、時間的に一致することである。百日咳菌が細気管支上皮細胞表面から肺胞腔内に分離移行する機序には、何らかの免疫生物学的な面が考えられる。

Mice, inoculated intranasally and intracerebrally with *Bordetella Pertussis*, were examined in an appropriate time sequence to study a fate of bacteria and reaction of the hosts. In the early stages, it was common findings in both groups that *B. Pertussis* preferentially adhered along the surface of ciliated epithelium, and proliferated there without being phagocytosed. They were never seen within the epithelia or in the subepithelial tissue. These findings seem to support the previous notions of their ciliated epitheliotropism and non-invasive nature in the early stages. They tempt us furthermore to believe that there is something in common between bronchiolar ciliated and ependymal epithelial cells. In the later stages, tissue responses differed in intracerebrally and intranasally inoculated animals. In groups of cerebral infection, the majority of them succumbed within a week. Lymphocytic infiltration in the brain and peripheral lymphocytosis were

not apparent. In groups of intranasal infection, animals survived. Bacteria in bronchiolar lumina gradually decreased in number, and completely disappeared in 4 weeks, when some bacteria were seen in macrophages with the alveolar spaces. Peripheral lymphocytosis and alveolitis became prominent. Peribronchiolar lymphocytic infiltration persisted for a long time. It is of great interest, as well, that the decrease of bacteria, once proliferated within the bronchioles, corresponded in time to the appearance of peribronchiolar infiltration of lymphocytes. These findings, altogether, indicate that some immunobiological mechanisms may participate in the response against the bacteria in the lungs. The separation of *B. Pertussis* from bronchioles and their transfer down to the alveolar spaces may be a result of such mechanisms.

### はじめに

臨床的に特徴的な咳嗽とリンパ球増多症で知られる百日咳についての細菌学的研究は、過去に多くみられている。しかし、近年、百日咳菌がその生活史の中で複雑な多くの生物活性を示す点が再認識され、改めて多くの問題が提起されつつある。<sup>1)~3)</sup> 例えばヒスタミン増感因子 (HSF)、リンパ球増多因子 (LPF)、アジュバント因子, islets-activating protein (IAP) 等であるが、これらはほとんど菌体膜に存在し、*exotoxin* として今日の興味ある研究対象となってきた。一方、病理に関しては、既に多くの業績をみるが、現在のこの生物活性が明らかにされつつある背景のもとで、改めてその感染病理像を再検討する必要が望まれている。

一般に感染症が *host-parasite relationship* の上に成立する以上、その感染病理の糸口は、*host* での *parasite* の態度を知り、それに反応する宿主の状態を解明することにある。そこで先ず基本的な実験的百日咳感染後の菌の運命と、その宿主側の病理組織反応を経時的に追求し、その流れを把握することにした。

### 実験材料および方法

1. 百日咳菌：自家性の Bordet-Gengou 培地で、35°C、48時間培養した 18-323 株 1 相菌と、東浜株 1 相菌を使用した。これらの菌株は、武田薬品工業、光工場細菌部より分譲されたものである。

2. 動物：感染実験には、4~6週齢の C3H/He, 雌雄を用いた。

3. 免疫血清の作成および蛍光標識抗体の調製：免疫には体重約 3 kg の家兎を用い、抗原には、東浜株 1 相菌を培養し、0.01% マーゾニンを加え死菌として、生理食塩水に浮遊させたものを静脈内に注入した。免疫スケジュールは、家兎の体重減少に注意、観察しながら、2日間隔で計 6 回投与し、最後の静注日より 1 週間後に採血した。免疫に使用した抗原量は、菌数にして計約  $2 \times 10^{10}$  個であった。型の如く血清分離後、硫酸沈殿法により抗体を精製した。蛍光ラベル抗体の作成には、教室で使われている方法により、FITC を用い型の如く Sephadex G-25 カラムと DEAE セルロース カラム クロマトグラフィーにより精製した。非特異的因子除去のため、マウス肝および脳のアセトン粉末で吸収を行なった。

4. 感染方法：自然の百日咳感染をモデルとした経鼻感染法と、Kendrikらによって提唱され現在ワクチンの効力判定に使われている脳内接種法<sup>4)</sup>を用いた。経鼻感染は鼻腔に 0.05 ml. 菌数にして約  $10^7$  個滴下した。一方、脳内接種は、マウスの両耳孔を結ぶ線の中央と右眼を結ぶ線上で眼から約 2/3 の場所、つまり右眼内後方の地点から、やや正中にむけて深さ 2~3 mm の部に、菌液 0.02 ml, 菌数にして約  $10^4$  個注入した。大体、この方法ではほぼ視床内に接種されることになる。対照にはいずれも生理食塩水を使用した。

5. 観察方法: 経鼻感染では, 経時的に1時間, 3時間, 6時間, 9時間, 12時間, 1日, 2日, 3日, 4日, 5日, 7日, 2週間, 3週間, 4週間, 5週間, 6週間, 8週間, 12週間目にそれぞれ5匹のマウスを屠殺して観察した. 検索のための処置として個々のマウスの心臓血を採血し, 塗抹標本を作製し, 同時に白血球数を算定した. 塗抹標本から白血球を分類し, そのリンパ球の百分率から末梢血リンパ球数を算出した. 感染後の菌の組織内分布の追跡のためには, 蛍光抗体法を用いた. 左肺をドライアイス・アセトン中に冷置した *n*-ヘキサンで凍結し, クリオスタットを用い4~5 $\mu$ に薄切し, アセトンの前処理を行なった後, 4 $^{\circ}$ C下で, オーバーナイト反応させ観察した. 組織学的検索は, 右肺を型どおり10%ホルマリン固定, パラフィン包埋し, 薄切後, H・E染色を行ない検索した. 脳内接種では, 感染後1日, 2日, 3日, 4日, 5日, 6日, 7日, 10日目にそれぞれ5匹のマウスを屠殺した. 末梢血リンパ球数は, 肺と同様にして求めた. 脳は前額断で2分し, 前方を蛍光染色に, 後方を組織学的検索に用い, 肺と同様の処理を行なって観察した.

## 実験成績

### 1) 経鼻感染実験

#### イ) 感染菌の経時的追跡

蛍光抗体法により菌の追跡を行なうと, 百日咳菌は, 感染後ただちに気管支内腔や肺胞内に到達し, 気管内には認められない. 感染後1時間経過すると, 肺胞内に存在する菌の一部は, 早くも肺胞食細胞に貪食されている. 24時間経過すると, 菌は細気管支上皮細胞表面に附着する像が目立つようになり, 細気管支内の菌はしだいに増加していく. その量は5~7日目頃にピークに達し, 以後漸次減少し, 2~4週間ではほとんどみられなくなる (Fig. 1). 細気管支内の菌は, 繊毛上皮細胞表面に附着して存在するが, 食細胞による貪食作用はほとんどみられない. まれに食菌した細胞をわずかにみることもある. 然るに肺胞腔内に到達している菌は, すべて食菌され (Fig. 2), 逆に貪食されていな

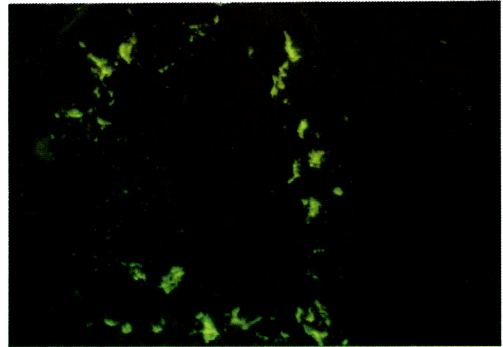


Fig. 1. At the 4th day, bacteria are seen along the surface of bronchiolar epithelium, without being phagocytosed. (Fluorescent antibody.  $\times 200$ )

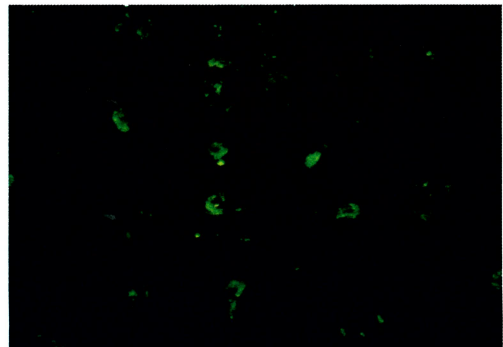


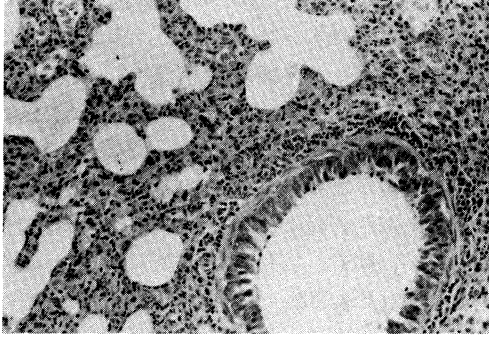
Fig. 2. At the 2nd day, the majority of the bacteria are seen in the cytoplasm of the macrophage. (Fluorescent antibody.  $\times 200$ )

い菌は, わずかである. 食菌細胞は4~5週間目まで存在してみられ, 細気管支内の菌を見出し得難くなっても容易に認めることができる. これらの食菌細胞は, 主として大食細胞で, 肺胞腔内にみられるが, 経過とともに肺胞中隔内に移行してみられるようになる.

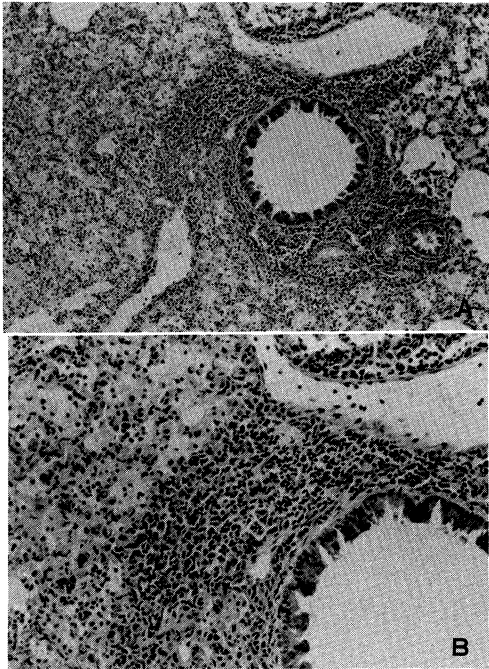
#### ロ) 宿主の経時的組織反応

感染後1時間経過する頃より, 肺胞腔内には局所的に大食細胞の集簇集がみられる. 3~6時間後では, 好中球が静脈内腔の辺縁に集まり, いわゆる margination の像を呈する. 好中球はしだいに血管外に出て血管および細気管支周囲に多数みられるようになり, いわゆる cuffing の状態を示す. 病変の強い細気管支では, 好中球はその領域の肺胞腔内, 肺胞管, 細

気管支内腔にまで浸潤し、その内腔をほとんど閉塞するが、これらの病変は局限性で、その近傍周辺の肺胞にはまったく異常なく、正常の肺組織像としてみられる。細気管支周囲の好中球



**Fig. 3.** The 1st day after intranasal instillation. Neutrophilic infiltration is confined to peribronchiolar area and adjacent alveolar septae. (H. E.  $\times 100$ )

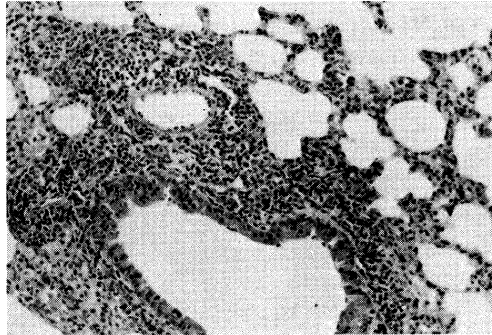


**Fig. 4.**

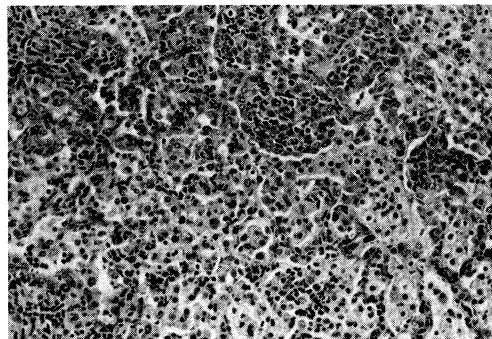
A: At the end of a week, lymphocytes start to appear in the peribronchiolar area intermingling with neutrophilic infiltration. Neutrophils tend to spread out into alveolar septae and even into alveolar spaces. (H. E.  $\times 50$ )

B: High power view of the upper photograph. (H. E.  $\times 100$ )

が、細気管支壁を直接貫いて内腔に浸潤する所見はみられない。12~24時間後になると好中球浸潤は、間質である血管および細気管支周囲からしだいに肺胞壁に拡大し、肺胞中隔の肥厚が目立つようになる (Fig. 3)。この肥厚は細気管支に近い中枢側ほど高度で、末梢側に離れるにしたがって軽く、勾配がみられる。3~5日後になると、細気管支中心性の好中球浸潤の傾向は乏しくなり、逆に肺胞壁が、びまん性にほぼ同程度に肥厚し、そこには好中球がみられる。肺胞腔内にも、好中球を主体として、大食細胞などがみられ、通常の気管支肺炎の像を呈してくる。さらには、タンパク様物質を含む液体の貯留も肺胞腔内にみられる。1週間経過すると、細気管支周囲には、好中球に加えて、リンパ球浸潤が現われ始め (Fig. 4)、10日~2週間目にはリンパ球優位型となる (Fig. 5)。こ



**Fig. 5.** After two weeks the cellular infiltrate is entirely composed of lymphocytic cells. (H. E.  $\times 100$ )



**Fig. 6.** At about the 4th week. Features of obstructive pneumonitis. Note a large number of foamy histiocytes in the alveolar spaces. (H. E.  $\times 100$ )

のリンパ球浸潤は、好中球と異なり、肺胞中隔に拡がることなく、血管や細気管支周囲に局限した cuffing の像に留まる。3週間目以後は、泡沫状の胞体を有する大食細胞が肺胞内に多数存在する、いわゆる閉塞性肺炎の像が一葉全体にわたってみられたり (Fig. 6), 好中球を主体とする非常に強い局所的な急性炎症反応が細気管支から肺胞を中心として所々に観察されたり

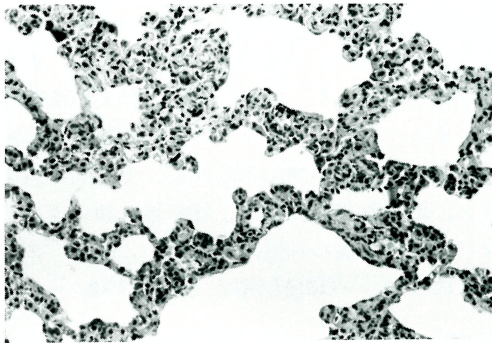


Fig. 7. At the 4th week, alveolar septae remain to be thickened with lymphocytic infiltration. (H. E.  $\times 100$ )

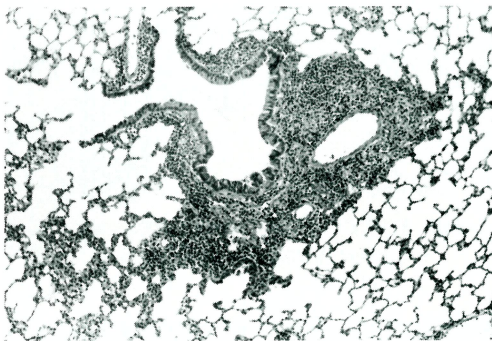


Fig. 8. At the 6th week. Lymphocytic infiltration remains at the peribronchiolar and perivascular area, however alveolar septae are free of inflammation. (H. E.  $\times 50$ )

する。しかし、一般的には、漸次炎症反応は吸収された状態となり、軽度のリンパ球浸潤を伴う肺胞中隔の肥厚、つまり間質性肺炎の像 (Fig. 7) と、細気管支周囲のリンパ球浸潤の像が残るようになる。6週以後は、間質性肺炎の像もみられなくなり、肺胞中隔はもとの厚さに帰る (Fig. 8)。血管および細気管支周囲の

リンパ球浸潤のみは、比較的長く残存し、12週目でもその痕跡を残している。

## 2) 脳内接種実験

### イ) 感染菌の経時的追跡

脳内接種後1日目では、菌は穿刺部位および脳室内にみられる。脳室内では、菌は浮遊するものもあるが、上皮細胞表面に付着してみられる傾向が強い。2日目は、やや菌の増加がみられるもののほぼ同様の所見である (Fig. 9)。3日目以後になると、菌は脳室内で非常に増量して上皮細胞表面に付着したり、内腔に浮遊しているが、脳室から脳実質への侵入はまったくみられず (Fig. 10)、脳室壁が破壊された部においてさえも同様に菌は脳実質内に侵入していない。なお、穿刺部位では菌は存在するもの

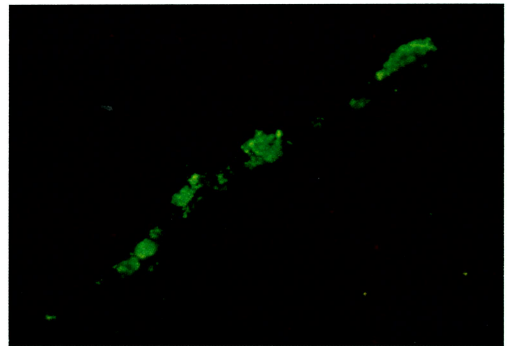


Fig. 9. At the 2nd day, bacteria are seen along the surface of the ependymal cells. (Fluorescent antibody.  $\times 200$ )

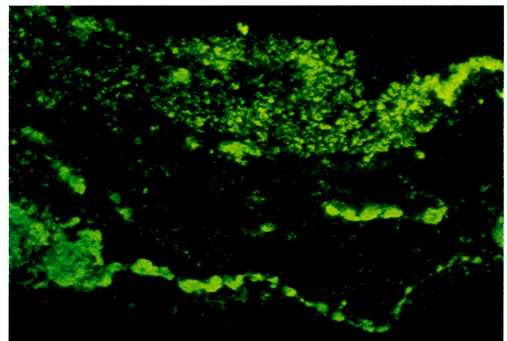


Fig. 10. At the 5th day, bacteria proliferates within the ventricle. They are not seen in the brain parenchyma. (Fluorescent antibody.  $\times 200$ )

の、ここでの増殖は明らかではない。

ロ) 宿主の経時的組織反応

接種1日目では、脳室は軽度拡張し、脈絡叢内の血管周囲に少数の好中球浸潤が認められる。脳室内は、一般に空虚である。脳室周囲は、軽度浮腫性で、浮腫は海馬回外側の間質に続いている。その他脳実質内には局所的に神経細胞の虚血性変化や浮腫が、また軟膜にも軽度の好中球浸潤がみられる。なお、まったく組織学的変化のみられない例もある。2日目になると、脈絡叢内の好中球浸潤はさらに強くなり、上衣細胞直下の脳実質にも、少数の好中球浸潤がみられるようになる。脳室内腔にも、

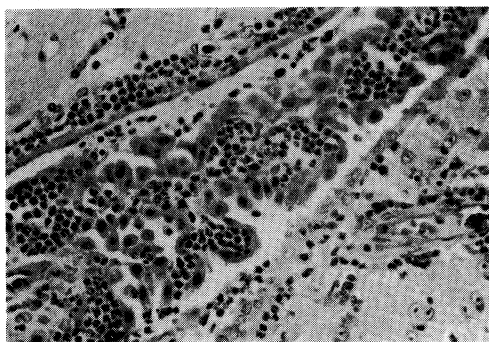


Fig. 11. The second day after intracerebral inoculation. Advanced neutrophilic infiltration is seen in the perivascular areas of choroid plexus and in the subependymal area. (H. E. ×200)

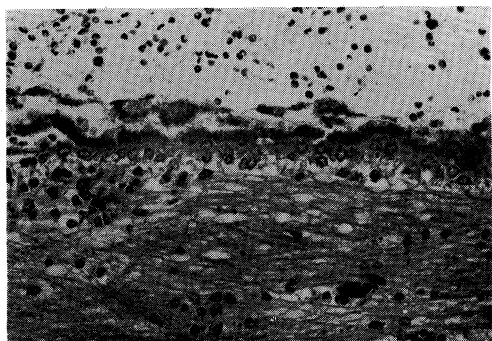


Fig. 12. At the 4th day, *B. pertussis* lodged among cilia of the ependymal epithelium and many bacterial colonies are observed just above the ependymal linings. (H. E. ×200)

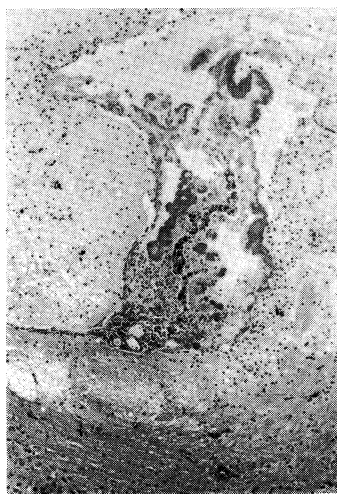


Fig. 13. At the 5th day, *B. pertussis* proliferates within the ventricle. Adjacent brain tissue is remarkably edematous. (H. E. ×50)

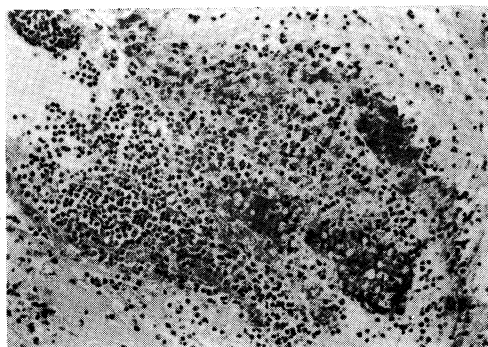


Fig. 14. At the 5th day, ependymal lining is denuded and covered by heavy neutrophilic mass. Bacterial colonies are confined to this area, but never seen in brain parenchyma. Subependymal brain tissue shows marked edema. (H. E. ×100)

わずかではあるが好中球が浮遊してみられる (Fig. 11). なかには上衣細胞の繊毛表面に菌が付着しているものも認められる。軟膜の好中球浸潤の程度には明らかな差を示さない。3日目以後になると、菌は脳室内で極めて顕著に増殖し、上衣細胞表面を帯状に被覆し、一見偽膜状に見えるがフィブリンの関与は全くない (Fig. 12). 脳室は、さらに拡張し、内水頭症を示し、周囲脳組織の浮腫も強くなる (Fig. 13).

炎症細胞反応は好中球で、脈絡叢内、脳室腔内、上衣細胞直下の脳実質などにみられ、病変の強い部では、上衣細胞の剝離や周囲脳実質の破壊がみられる。この部では、とくに脳室腔内への好中球浸潤が他の脳室腔内とくらべて強いようである (Fig. 14)。脳室腔内の好中球が菌を貪食している像もみられるが、多くの菌は貪食されていない。脳室に近い部位の血管周囲や軟膜にも好中球浸潤がみられる。しかし脳室より離れた脳実質には、炎症反応はみられない。対照では、軟膜に一過性の軽い好中球浸潤と穿

刺部位の脳実質破壊、それに続く修復像がみられたのみである。脳内感染実験では、高々1週間程で斃死する例が多く、長期間の観察は不可能であった。

3) 末梢血リンパ球数の消長について

経鼻感染および脳内接種における末梢血リンパ球数の動態は、Fig. 15・16の如くである。経鼻感染では、4日から2週間目まで有意なリンパ球増多症がみられる。脳内接種においては、1日目のみ対照に比してリンパ球増多がみられるが、その程度は軽い。2日以後では、リンパ球増多症は明らかでない。

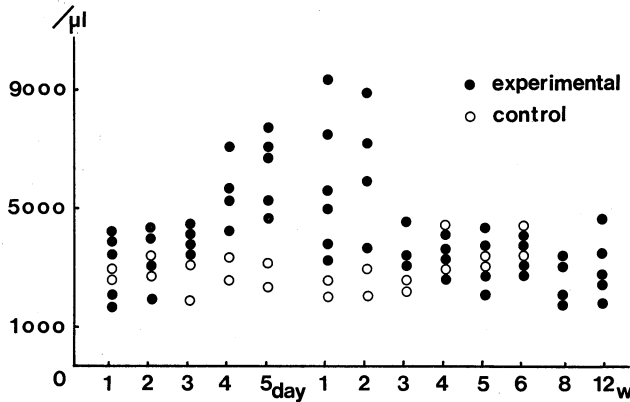


Fig. 15. Lymphocyte counts in peripheral blood from mice intranasally inoculated.

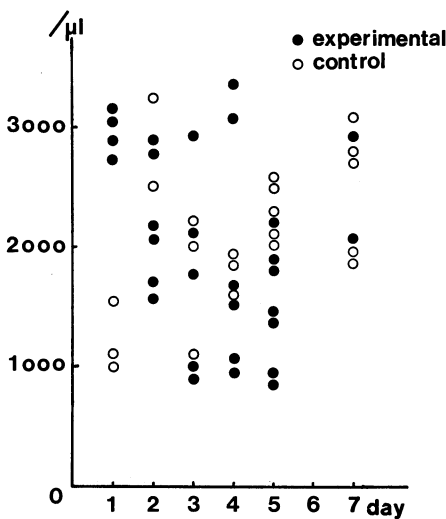


Fig. 16. Lymphocyte counts in peripheral blood from mice intracerebrally inoculated.

考 按

百日咳菌の実験的経鼻感染は、Burnet and Timmis<sup>9)</sup>を始めとして以来多くの研究者によって行なわれてきた。<sup>6)~9)</sup> これらの方法では、マウスの鼻腔におかれた菌液が食道に嚥下されたり、くしゃみによって排出されるため、実際に肺内に到達する菌量が一定量に規定できない欠点があり、そのために肺内到達量を定量化することが困難で、余量の菌数を感染に用いねばならず、自然の観察にはほど遠い疑問が残る。<sup>10)</sup> しかし、本実験目的が菌の追跡と宿主の反応を単に組織学的に明らかにするためであり、又、過去の研究者の得ている成果と比較するためにも、あえてこの経鼻感染法を用いることにした。

一般に、百日咳菌の宿主に対する態度およびその宿主側の組織学的変化は、本実験観察でも明らかである如く、他の感染症ではみることのできない特徴をもっている。すなわち、第一に百日咳菌は気管支上皮細胞、特に繊毛を有する上皮細胞に親和性をもつことである。<sup>11), 12)</sup> 百日咳菌は、感染直後より細気管支の繊毛上皮細胞表面あるいは繊毛間に密着し、この部で増殖するが、上皮細胞内あるいは上皮細胞下組織への菌の侵入はみられない。繊毛を有しない細胞、たとえばクララ細胞には付着せず親和性は

みられない。菌が繊毛上皮細胞に付着すると繊毛の動きは停止し、タンパク合成能は低下し、繊毛は消失し、繊毛上皮は剝離、ついには細気管支は繊毛をもたない細胞に置換するといわれている。<sup>13)</sup> 上皮細胞の剝離については、この問題にふれていない報告もあり、<sup>9), 14), 15)</sup> このことは本実験でも明らかに認められていない。牧<sup>10)</sup> はこのことに関して、菌の毒力、接種菌数、または増殖菌数の多少によるものであろうと推論している。さらに固定液の相違による人工的な要素の影響も少なくないことを指摘している。感染した菌が、繊毛の動きを停止させる作用に関しても、最近 Matsuyama<sup>16)</sup> の行なった家兎の気管粘膜の器官培養観察の結果疑問視されている。何故ならば、百日咳菌Ⅰ相菌とⅢ相菌の両方を培養気管粘膜に接種した場合、Ⅰ相菌は接種した部に留まり、Ⅲ相菌は繊毛運動によって下方に送られることを観察している。つまり百日咳Ⅰ相菌は繊毛の動きを停止さすのではなくて、微弱にする作用を有しており、Ⅰ相菌が繊毛上皮細胞に固着するのは、菌自体の能動的性格による事を示唆している。いずれにしても、百日咳菌が細気管支繊毛上皮細胞表面に親和性をもっていることは事実である。

第二の百日咳の特徴としては、細気管支表面に付着した菌が、この部で増殖することである。本実験観察でも、感染初期に細気管支周囲には多数の好中球浸潤がみられるにもかかわらず、細気管支内にとどまった菌は貪食作用をまったく受けずに増殖するが、逆に肺胞腔にまで達した菌はただちに肺胞内で大食細胞に食菌されている事実がある。細気管支内の百日咳菌が、食菌作用を受けない理由はまったく不明であるが、百日咳菌が上皮細胞内あるいは上皮細胞下組織へ侵入せず、一方、上皮細胞の剝離もみられないことに大いに関係あるように思われる。このことは、気管支内に存在する菌に対しては宿主は無関心であるのか、菌からの何か保護物質が出されているのか、今後の研究課題である。肺内の菌に関しては、7～14日目頃まで増加してピークに達し、その後30～60日の経過で漸減して検出できなくなるというのが諸家

の報告<sup>6), 10), 17), 18)</sup> のようであるが、しかし本実験では、精密に細菌学的に肺内生菌数を算出したわけではないが、蛍光抗体法の観察から、主観的には、5～7日頃をピークとして増殖しているようにみられる。この時間的ギャップは、実験時の種々の要因たとえば動物種および年齢、菌株、環境などによるものであろうが、問題点は細気管支内で増殖しつつつけていた菌が減少しはじめる原因が何であろうかということである。細気管支内にて増殖している菌が貪食されていないことから、菌が細気管支上皮から離れて肺胞腔に達した時に始めてそこで食細胞により処理されるものと推定される。では何故菌が肺胞腔の方へ移行するのだろうか。一つは細気管支上皮の繊毛の消失が関与していることが推測できる。さらには菌の減少傾向の時期と細気管支周囲リンパ球浸潤の出現時期とが、時間的に一致することで、何んらかの免疫生物学的機序が考えられ、極めて興味深い。

第三の特徴としては、感染中期にみられる胞隔炎である。一般の細菌性肺炎は、肺胞腔内への滲出反応、つまり実質炎と呼ばれる型の肺炎像を呈するが、百日咳菌では、主体は病理学的にウイルス感染で代表される間質炎の像であり、肺胞中隔への炎症細胞浸潤が特徴的である。初期には、胞隔炎は細気管支周囲にのみ好中球浸潤がみられるが、しだいにびまん性にみられるようになる。牧の報告<sup>10)</sup> では、やがて好中球浸潤にかわって小円形細胞浸潤が主体となっているが、本実験例では、肺胞中隔の肥厚が目立つものの、リンパ球浸潤は、それほど著明ではない。

第四の特徴としては、肺胞や肺胞中隔に炎症反応がほとんどみられなくなったあとも、血管および細気管支周囲には、リンパ球浸潤が長時間にわたって残存することである。本実験では、感染後12週目まで観察したが、肺末梢部の炎症反応は5週までみられたのに対し、血管および細気管支周囲のリンパ球浸潤は、8週目まで明らかで、12週目になってもその痕跡を認めた。

百日咳にみられる末梢血リンパ球増多症は、



古くから知られており、現在臨床的診断の一手段となっているが、このリンパ球増多症は、菌が有する多くの生物活性の1つであるリンパ球増多因子(LPF)によるものであり、リンパ節や脾などの組織プールからの成熟リンパ球が直接血中に動員されるためである。<sup>19),20)</sup> 本実験例では、4日から2週間目まで末梢血中にリンパ球増多症がみられたが、この時期は組織学的にみた肺の経時的变化の中で細気管支周囲にリンパ球が出現し、その数が増加する時期にほぼ一致しており、脾やリンパ節からのリンパ球の動員が、血液を介し、肺に到達するものと推測できる。果たして、このリンパ球の性格は、Tリンパ球あるいはBリンパ球いずれであろうか、興味をひく点である。諸家の報告<sup>21)~26)</sup>によると、末梢血にはTリンパ球もBリンパ球も増加するようであるが、肺組織内に浸潤するリンパ球が、Tリンパ球なのか、Bリンパ球なのか、あるいはその両方が浸潤してくるのかは、現在不明である。

百日咳菌の脳内接種法に関しては、1947年にKendrik<sup>4)</sup>らが導入した方法で、現在ワクチンの検定、ワクチン製造菌株の選定、また免疫に関する各種研究などに広く用いられている。滋賀<sup>27)</sup>は、百日咳の感染実験で、この方法を検討し、脳室内とくに脳室上衣細胞の繊毛部に増殖することを確認し、気管支における菌の態度をよく再現していることを指摘し、その結果、脳室内感染の機序は、気道感染の機序と全く同様であることを結論した。本実験においても、①脳内に百日咳菌を接種することにより、菌は脳室内腔とくに上衣細胞表面に附着してみられ、②菌はこの部で増殖し、脳実質内には侵入しない。③炎症反応は好中球で、脈絡叢内や

上皮細胞直下の脳実質などに主として浸潤し、脳室腔内への浸潤は二次的であるなどの点は、肺における初期の個々の病変と非常に類似している。このように感染部位が異なっても同様の組織像を呈することは、やはり百日咳菌の繊毛上皮細胞親和性と上皮細胞内および上皮下組織への非侵入性を裏づけるものとみなしてよい。逆に宿主の立場からいえば、脳室の上衣細胞が、生理的、形態的、そして機能的に細気管支上皮細胞に酷似していることを示唆するものかもしれない。

もちろん、経鼻感染と脳内感染の異なる点もみられる。経鼻感染では、明らかに末梢血リンパ球増多症がみられるのに対し、脳内感染ではまったくみられない。また経過についても、経鼻感染では、ほとんど死亡例をみないのに対して、脳内接種では、ほとんどが一週間以内に死亡し、10日以上生存例はみられず、長期観察ができなかった。脳内接種量を少なくしても、同様の結果であったことも付記せねばならない。これらは、脳という閉鎖された、しかも生命維持に重要な特殊な場での感染によるものとみなされる。

以上、百日咳菌の感染実験における菌の態度とその組織反応について略述した。今後、百日咳菌のもつ種々の生物学的活性を背景に、さらに詳細な病理組織学的検索を加えていくつもりである。

稿を終わるに臨み、終始御指導、御校閲を賜った恩師山下貢司教授に深謝致します。また、百日咳菌の分譲と御助言を下さいました武田薬品工業、光工場細菌部松山繁夫部長、ならびに実験の御協力をいただいた山成憲子女史に深く感謝致します。

## 文 献

- 1) Munoz, J. J.: Symposium on relationship of structure of microorganisms to their immunological properties. *Bacteriol. Rev.* 27: 325—340, 1963
- 2) 中瀬安清: 百日咳菌の抗原分画と毒性分画. *感染・炎症・免疫* 9: 137—145, 1979
- 3) 春日忠善: 百日咳の免疫. *慶応医学* 47: 607—627, 1969
- 4) Kendrik, P. L., Eldering, G., Dixon, M. K. and Misner, J.: Mouse protection tests in the study of pertussis vaccine. *Am. J. publ. Health* 37: 803—810, 1947

- 5) Burnet, F. M. and Timmis, C.: Experimental infection with *Haemophilus pertussis* in the mouse by intranasal inoculation. *Brit. J. exp. Pathol.* 18 : 83—90, 1937
- 6) Dolby, J. M., Thow, D. C. W. and Standfast, A. F. B.: The intranasal infection of mice with *Bordetella pertussis*. *J. Hyg. Camb.* 59 : 191—204, 1961
- 7) Fischer, S.: Multiplication of *H. pertussis* in the mouse lung following intranasal infection. *Austral. J. exp. Biol.* 33 : 609—628, 1955
- 8) North, E. A., Anderson, G. and Graydon, J. J.: Active immunization in experimental pertussis. *Med. J. Aust.* 28 : 589—593, 1941
- 9) Hoyle, L. and Orr, J. W.: The histogenesis of experimental pneumonia in mice. *J. Pathol. Bact.* 57 : 441—449, 1945
- 10) 牧 淳：気管内感染法による百日咳の研究。 *阪大医誌* 9 : 733—746, 1956
- 11) Mallory, F. B. and Hornor, A. A.: Pertussis: The histological lesion in the respiratory tract. *J. med. Res.* 27 : 115—123, 1912
- 12) Collier, A. M., Peterson, L. P. and Baseman, J. B.: Pathogenesis of infection with *Bordetella pertussis* in hamster tracheal organ culture. *J. infec. Dis.* 136 : S196—S203, 1977
- 13) Linneman, C. C.: Host-parasite interactions in pertussis. *In International symposium on pertussis, 3rd, National Institutes of Health, 1978. Bethesda: DHEW/NIH, 1979, pp. 3—18*
- 14) Asada, M.: Experimental studies on whooping cough I. *Gunma J. med. Sci.* 2 : 23—33, 1953
- 15) Bradford, W. L.: Experimental infection in the mouse produced by intratracheal inoculation with *hemophilus pertussis*. *Am. J. Pathol.* 14 : 377—383, 1938
- 16) Matsuyama, T.: Resistance of *Bordetella pertussis* phase I to mucociliary clearance by rabbit tracheal mucous membrane. *J. infec. Dis.* 136 : 609—616, 1977
- 17) Proom, H.: The immunological aspects of experimental *haemophilus pertussis* infection. *J. Pathol. Bact.* 59 : 165—180, 1947
- 18) Cooper, G. N.: Active immunity in mice following the intranasal injection of sub-lethal doses of living *haemophilus pertussis*. *J. Pathol. Bact.* 64 : 65—74, 1952
- 19) Iwasa, S., Yoshikawa, T., Fukumura, K. and Kurokawa, M.: Effects of the lymphocytosis-promoting factor from *Bordetella pertussis* on the function and potentiality of lymphocytes. *Japan. J. med. Sci. Biol.* 23 : 47—60, 1970
- 20) Kurokawa, Y., Ishida, S., Iwasa, S., Asakawa, S. and Kuratsuka, K.: Attempts at analysis of toxicity of pertussis vaccine. *Japan. J. med. Sci. Biol.* 21 : 137—153, 1968
- 21) 松橋有子：百日咳におけるリンパ球増多に関する研究。 *感染症誌* 54 : 383—395, 1980
- 22) Morse, S. I. and Morse, J. H.: Isolation and properties of the leukocytosis- and lymphocytosis promoting factor of *Bordetella pertussis*. *J. exp. Med.* 143 : 1483—1502, 1976
- 23) Phanuphak, P., Moorhead, J. W. and Claman, H. N.: Immunologic activities of pertussis-treated lymphocytes. *Int. Arch. Allergy* 43 : 305—316, 1972
- 24) Kalpaktoglou, P. K., Yunis, E. J. and Good, R. A.: Changes produced by pertussis antigen on the blood cells and lympho-haemopoietic tissues after early and late thymectomy or splenectomy. *Clin. exp. Immunol.* 5 : 91—103, 1969
- 25) Morse, S. I.: Biologically active components and properties of *Bordetella pertussis*. *Adv. appl. Microbiol.* 20 : 9—26, 1976
- 26) Tsukimoto, I. and Lampkin, B. C.: Lymphocyte subpopulations in pertussis. *J. Ped.* 88 : 826—828, 1976
- 27) 滋賀秀正：百日咳菌マウス脳内接種による病変，特に組織内の菌の態度に就て。 *日病会誌* 48 : 856—866, 1959