

B-20 実験的マウスインフルエンザに関する研究

—特に心病変について—

招待講演者 梅野秀治・山口達夫・加地正部

久留米大学第一内科

インフルエンザでは、臨床的にしばしば各種の循環器症状が観察され、心電図検査においても異常所見が認められることも少なくない。さらに、少数ながら心筋炎の合併例も報告されている。しかし、これらの問題についての研究報告は少なく、インフルエンザにおける心障害あるいは心筋炎の発生機序もまだ明らかでない。そこで私どもは、マウスを用いた実験的インフルエンザにおいて、主として心病変について検討した。

材料および方法：接種ウイルスとしては、マウス馴化のインフルエンザウイルス、A/PR/8 (H₀ N₁) を、マウスは ddY 系、SPF のマウスのオス、4 週令 (平均体重 17.0 g) を用いた。

ウイルス接種はウイルス噴霧接種装置を用い、金網性のケージにマウスを入れ、ネブライザーを連結して噴霧吸入させた。

まず感染群のマウス 100 匹には、ウイルス原液 2 ml を 0.1% 牛アルブミン添加 0.2 M (PH 7.2) リン酸緩衝液 2 ml で 2 倍希釈し、20 分間噴霧接種した。この条件下では、マウスに対する接種量は 80 LD₅₀ に相当した。

コントロール群のマウス 28 匹には、0.1% 牛アルブミン添加 0.2 M (PH 7.2) リン酸緩衝液 4 ml を同様に噴霧吸入させた。

感染 1 日後から経日的に 7 日間、マウスを観察して採血し、肺、心を摘出し肺病変指数、生残率、HI 価、ウイルス分離等について検討した。

光顕の標本作製については、肺では左肺全葉を、心では主として右室と左室を切り出し、パラフィン包埋し、H. E. 染色を施した。

心の電顕試料作製については、主に左心室壁と右心室壁を細切し、2.5%グルタル液4C 1.5時間固定し、型の如く上昇エタノール系列で脱水、エポン包埋し超薄切片を作製し、二重染色を施し透過型電子顕微鏡JEM-100Sにて観察した。

成績：肺のconsolidationは経日的に著明となったが、光顕による観察でも肺炎の所見は同様に経日的に著明となった。まず気管支上皮の一部変性、脱落、その周囲にリンパ球、好中球の浸潤を認め、その後リンパ球を主体とした強い細胞浸潤、うっ血、浮腫を認め、炎症細胞は肺胞壁肺胞腔全体にみられ、肺胞内には滲出液が認められた。

感染マウスの心では、肉眼的には特に所見は認められず、光顕による観察でも、炎症細胞の浸潤や、心筋細胞の変性などの所見は認められなかった。

心筋の電顕的所見については、関口による心筋病変の電顕的診断基準⁹⁾を一部変更して、経日的に検討したが、ミトコンドリアの腫大、膨化、空胞化、大小不同、クリスタの分裂、離断がコントロール群と比較して経日的により著明となる傾向にあった。また筋原線維は感染初期に変化がなかったが、感染6日後から7日後に心筋細胞内浮腫を伴って、軽度の粗鬆化が認められた。

(表1, 図1~6)

なお、感染1日後から7日後までウイルス様粒子を推測させる所見は得られなかった。

表1. 電顕所見による心筋病変

電顕所見		感染後日数						
		1	2	3	4	5	6	7
ミトコンドリア	1. 数の増加	-	-	-	-	-	-	-
	2. 膨化・腫大	+	+	+	++	++	++	++
	3. 空胞	+	+	+	+	++	++	++
	4. クリスタの分裂・離断	+	+	+	++	++	++	++
	5. 大小不同・融合	+	+	+	+	++	++	++
	6. dense body の出現	-	-	-	-	-	-	-
筋原線維	1. 断裂・粗鬆化	-	-	-	-	-	+	+
	2. Z帯の streaming, separation	-	-	-	-	-	-	-
	心筋細胞内浮腫	-	-	-	-	+	++	++
	核の変形	-	-	-	-	-	-	-
	変性物質沈着増量	-	-	-	-	-	-	-
	細管系病変	-	-	-	-	-	-	-
	間入板の開大	-	-	-	-	-	-	-

-: 変化なし +: 軽度変化 ++: 中等度変化
n=30

考察：私どもはPR/8ウイルスによるマウスのインフルエンザ感染経過を観察し、この感染マウスの心臓を肉眼的に、また組織学的に検討したが著明な心筋炎の所見は認め得なかった。電顕的には感染後病日の経過に伴い、ミトコンドリアの変化と、筋原線維の軽度の粗鬆化が認められたが、これからの変化はインフルエンザに特徴的な所見ではなく、肺炎などによる血行動態の変化の結果、二次的に起こる心筋のanoxia, hypoxia, ischemia²³⁻²⁵の影響が多く、非特異的変化であろうと推論した。

文献

- 1) 関口守衛, 阿部一彦, 渡辺幸任, 長尾博明: カテーテル心生検による心筋疾患の電顕的観察. 細胞, 16, 140-147, 1984.
- 2) Rabin, E.R., Hassan, S.A., Jenson, A.B. and Melnick, J.K.: Coxsackie virus B₉ myocarditis in mice. An electron microscopic, immunofluorescent and virus assay study. Am. J. Pathol., 44, 775-797, 1964.
- 3) Kloner, R.A. and Ingwall, T.S.: The cultured fetal mouse heart as a model for studying myocardial ischemic necrosis. Exp. Mol. Pathol., 32, 317-335, 1980.
- 4) Caulfield, J. and Klionsky, B.: Myocardial ischemia and early infarction. an electron microscopic study. Am. J. Pathol., 35: 489-499, 1959.
- 5) Herdson, P.B., Sommers, H.M. and Jennings, P.B.: A comparative study of the fine structure of normal and ischemic dog myocardium with special reference to early changes following temporary occlusion of a coronary artery. Am. J. Pathol., 46, 367-386, 1965.



図1 一部ではミトコンドリアの軽度膨化，腫大，空胞化がみられる．対照（×15000）

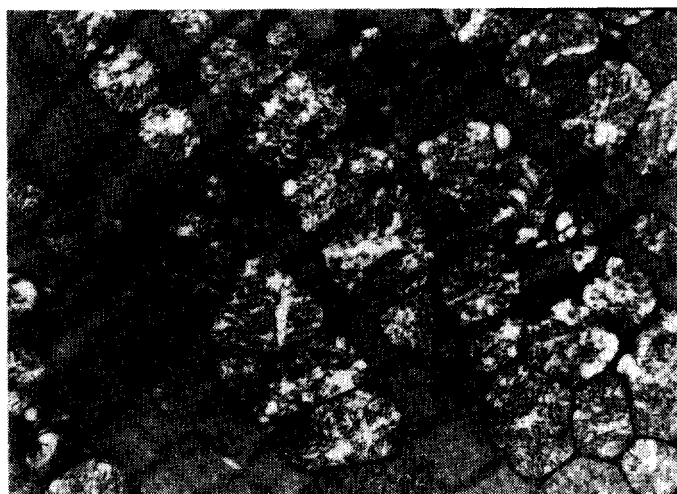


図2 ミトコンドリアのクリスタの分裂，離断．感染5日後（×15000）



図 3 ミトコンドリアの大小不同，融合，膨化，腫大．感染 5 日後 (×12000)



図 4 心筋細胞内浮腫，ミトコンドリアの膨化，腫大．感染 6 日後 (×15000)

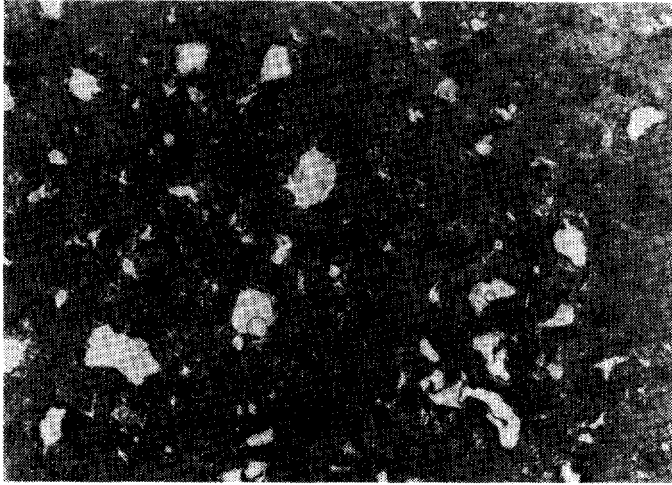


図5 ミトコンドリアの空胞化・感染6日後 (×9000)

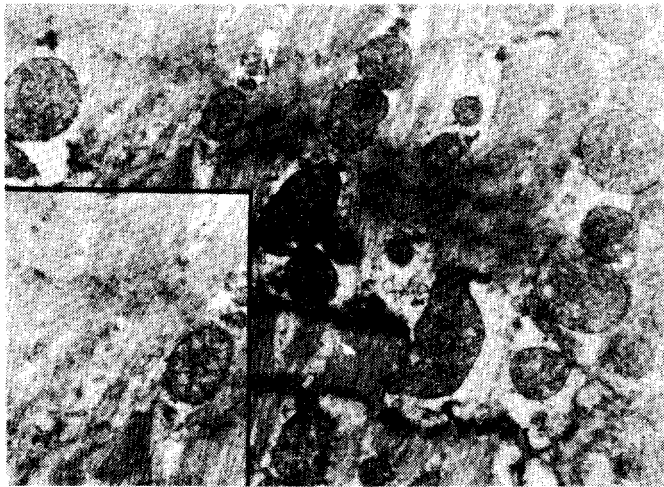


図6 筋原線維の軽度粗鬆化・一部左上を拡大で示す 感染6日後 (×15000)



検索用テキスト OCR(光学的文字認識)ソフト使用

論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります



インフルエンザでは、臨床的にしばしば各種の循環器症状が観察され、心電図検査においても異常所見が認められることも少なくない。さらに、少数ながら心筋炎の合併例も報告されている。しかし、これらの問題についての研究報告は少なく、インフルエンザにおける心障害あるいは心筋炎の発生機序もまだ明らかでない。そこで私どもは、マウスを用いた実験的インフルエンザにおいて、主として心病変について検討した。