

B-21 インフルエンザウイルスの脳内接種実験

招待講演者 後藤俊夫・山口達夫・加地正郎

久留米大学第一内科

目的：インフルエンザウイルス感染症は最もありふれた疾患であり、その患者数もきわめて多いだけに、罹患中あるいは症状消退後における、脳炎・脳症の出現についても古くから注意をひいており、多くの臨床報告がみられる。しかし、その成因・発生機序は現在なお不明である。私たちはインフルエンザウイルスをマウスに脳内接種し、インフルエンザウイルス感染と中枢神経との関係を追求しようと実験を開始した。

方法：接種ウイルス株としては、インフルエンザA/PR8株およびインフルエンザA/NWS株を用いた。PR8株は向肺性の株であり、NWS株（WS株をマウス脳内接種により経代して得られた）は向神経性の株である。上記の2株を1%ウシ血清アルブミン加生理食塩水で種々の濃度に希釈した後、その0.03mlをマウス頭部の眼と耳の中間の位置で脳内接種した。コントロールには、発育鶏卵尿液を生理食塩水で希釈し、ウシ血清アルブミンを添加したものを用いた。マウスはDDY系のSPFマウス、4週令のオスを使用。（体重、約22g）接種後は30日間、注意深く観察した。検索には今回は、H.E.染色による光顕的観察のみを行なった

成績：

臨床経過

1. PR8群

はっきりした臨床症状の出現も体重減少もなく、接種後30日間の観察で死亡した例は認めなかった。

2. NWS群

接種後24時間目より著明に不活発となり、48時間目にはすべてのマウスに強い傾眠傾向を認め、軀幹を異常に伸展あるいは屈曲させるマウスが多くみられた。また、1匹には強直性けいれんの出現と左下肢の麻痺を認めた。これらの症状は48時間目に最も強く、以後しだいに軽快していった。接種後の体重減少も著明だったが、5~6日目にピークをむかえた後は、しだいに回復へと向かった。

組織学的所見

1. PR8群

接種後24時間目の摘出標本にて、ごく軽いうっ血と、くも膜下腔ならびに血管周囲腔の軽い細胞浸潤を認めた。しかし、これらの所見は以後増強することなく、脳実質内や脳室内への細胞浸潤もなく、しだいに軽快した。

2. NWS群

接種後24時間目には、くも膜下腔への細胞浸潤と、穿刺部位の海綿状変化というPR8群と同様の所見に加えて、脳室内への細胞浸潤と軽度の脳室壁の破壊(上皮細胞の脱落)を認めた。しかし、血管周囲腔への細胞浸潤はまだほとんど認めなかった。3日目(72時間目)になると、中小血管周囲腔への細胞浸潤(perivasucular cuffing)が出現し始めたが、まだごく軽度。5日目には上記所見が非常に強度となり、前頭葉~脳幹まで広範囲にわたって、著明なperivasucular cuffingと、さらには脳実質内への細胞浸潤が認められた。7日目になると反応はやや軽度となり、穿刺部位は癒痕化へと向かった。

まとめ

1. PR8群、NWS群共に接種後30日間観察したが、マウスの死亡は認めなかった。
2. NWS群では、接種翌日から4~5日目にかけて強い傾眠傾向、軀幹の異常伸展・屈曲などの症状を認めた。またNWS群中の1匹に、けいれんと下肢の麻痺の出現をみた。PR8群では、これらの症状の出現はなく、また体重減少も認めなかった。
3. 組織学的にも、NWS群に、より強い反応がみられ、脳実質内への細胞浸潤も全脳にわたっていた。脳室内への細胞浸潤、脳室上皮細胞の破壊・脱落がNWS群に特徴的に認められた。

4. NWS群にて臨床症状が最も強い時期（2～3日目）と、組織学的反応が最も強い時期（5～7日目）には時間的に3～4日のずれが認められた。

考察：インフルエンザA/NWS株の脳内接種により、マウスに傾眠傾向およびけいれんなどの脳炎様症状が出現し、また組織学的にも細胞浸潤を主体とした強い反応を認めたので、インフルエンザウイルスも神経親和性をもつものは、中枢神経系を直接におかすと考えられ、電顕、免疫けい光法、ウイルス分離などウイルス学的検討を現在継続中である。脳内でインフルエンザウイルスはどの程度増殖しているのか、脳内のどの部位・どの細胞に親和性が高いのか、症状・組織障害・ウイルス増殖の関係はどうか等を明らかにし、さらにはアレルギー関与の問題、Reye症候群との関係などにも注目していきたいと考えている。

しかし一方、向肺性のインフルエンザA型ウイルスであるPR8株では、組織学的反応はごく軽く、臨床症状も認めなかったことから、この場合はたとえウイルスが感染局所から脳に達しえたとしても、それだけでは、脳炎・脳症の発症にはつながりにくいことを示していると考えられる。

インフルエンザウイルスの脳内接種実験は、古くよりいくつかの報告がみられ、また最近、インフルエンザB型ウイルスを用いた動物実験では、ライ症候群との関連も追求されているがインフルエンザウイルス感染における、中枢神経系の病変との関連は未知の分野であり、今後の研究の積み重ねが重要であると考えられる。

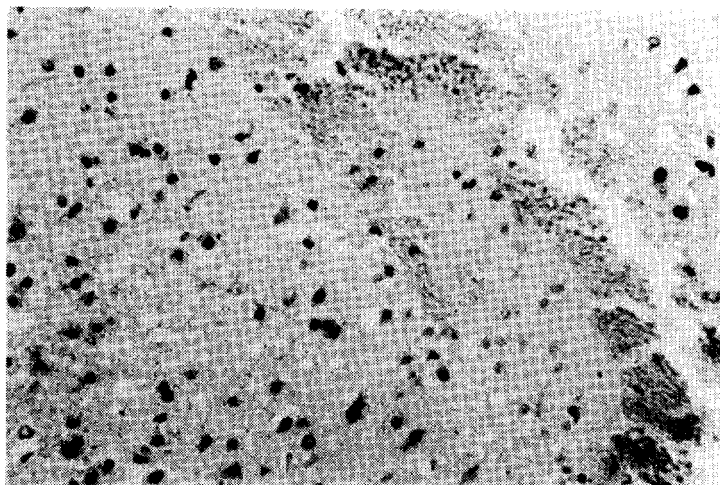


図 . 1 脳内穿刺部位の亀裂と、その周辺の海綿状変化（PR8株、接種後24時間目）

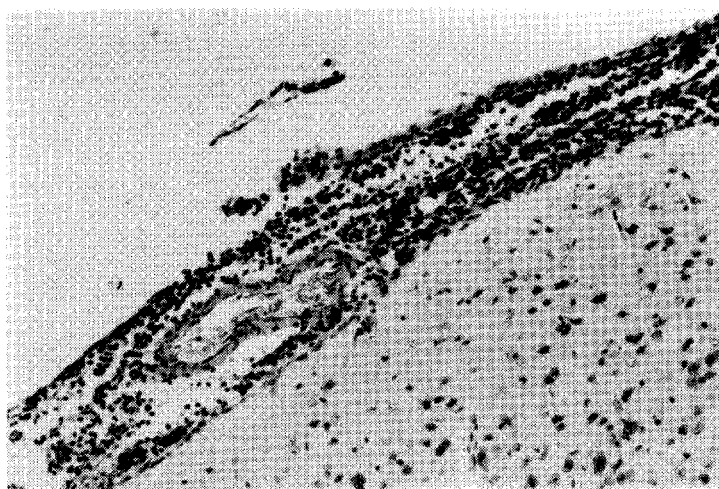


図 . 2 くも膜下腔への細胞浸潤（NWS株、接種後24時間目）

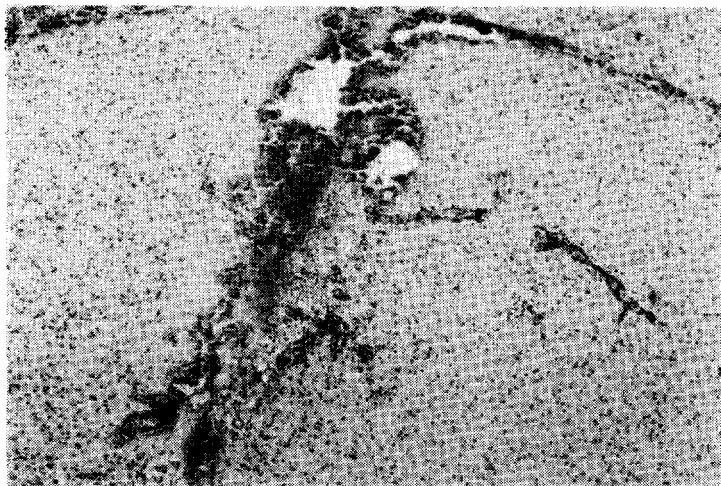


図 . 3 血管周囲腔および脳実質内への細胞浸潤の進行 (NWS株、接種後5日目)

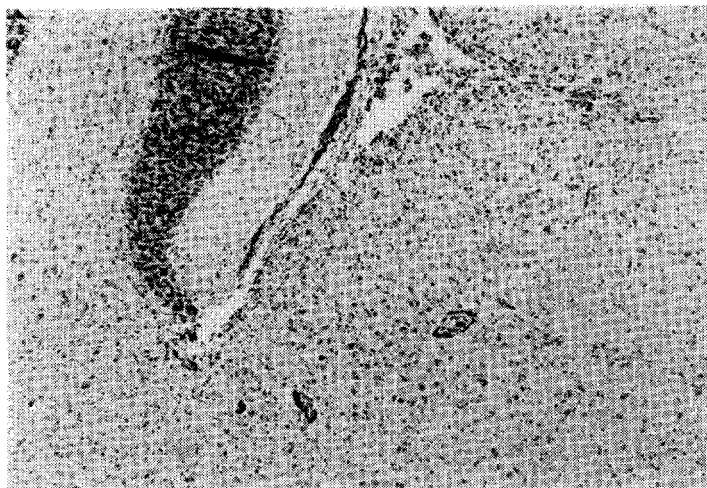


図 . 4 脳室上皮細胞の破壊・脱落と脳室内への細胞浸潤 (NWS株、接種後5日目)



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



目的: インフルエンザウイルス感染症は最もありふれた疾患であり、その患者数もきわめて多いだけに、罹患中あるいは症状消退後における、脳炎。脳症の出現についても古くから注意をひいており、多くの臨床報告がみられる。しかし、その成因。発生機序は現在なお不明である。私たちはインフルエンザウイルスをマウスに脳内接種し、インフルエンザウイルス感染と中枢神経との関係を追求しようと実験を開始した。