

## S M O N 剖検材料より病原体検出の試み

青山友三, 荻原 博	医科学研究所病理学研究部
本間 遜, 帖佐 浩	医科学研究所細菌学研究部
中谷林太郎:	公衆衛生院微生物学研究部
甲野礼作	予防衛生研究所中央検査部

### I 症 例

本症例は順天堂大学病理学教室の滝, 須田両学士及び福田博士らにより剖検され, 病理診断がなされたものである。細菌学的検査は, マイコプラズマ検索は本間及び帖佐, またウイルス学的検査は予研中央検査部及び荻原が分担した。

臨床経過及び剖検診断は次の如く要約される。

58才 女 入院 昭和44年12月30日

死亡 昭和45年 3月11日

入院時主訴: 腹痛, 下痢

現病歴: 平常は便秘の傾向があったが, 昭和44.12.30.腹痛(主として右下腹部)下痢(タール様)吐気及び微熱があり, 午後葛飾区の某病院に入院した。既往歴には特記すべきことはない。

入院時現症: 眼瞼結膜は貧血性。舌は湿潤で舌苔はない。ウイルヒョウリンパ節触知せず。胸部; 心音純。肺「ラ」音なし, 腹部: 心窩部, 左右下腹部に圧迫痛あり。腫瘤はなく, 肝脾ともに触知せず, 血圧 110/70 mmHg。浮腫なし。

入院後経過: 昭和44年1月8日頃まで下腹部痛, 鼓腸, タール様便あり。急性胃腸炎の他に何か悪性腫瘍が考えられるので胃透視, 注腸検査を行ったが, 胃には異常はみとめられなかった。腸の検査では通過障害はなく, 大腸部の膨隆及びHaustraの消失がみとめられたが, 悪性腫瘍は否定された。1月19日より両下肢にシビレ感があり, 歩行がやゝ困難となる。「足の裏に鉛をはられた感じで筋を強く握られたような感じ」がすると訴える。軽い貧血をみとめた。両側とも病的反射はみとめられない。1月22日にはシビレ感は大腿基部まで上昇。腱反射消失。

1月23日, 臍窩部までシビレ感上昇。Paraplegiaの状態です歩行障害出現。視力低下を訴え, 1月24日眼科受診。軽度の球后視束炎と診断される。視力障害は急速に増悪し1月26日には眼前で指数の分別がかるうじて出来る程度となる。

1月23日よりプレドニン40mg/日を投与したが貧血がつよいので2月16日

に中止。2月2日～5日になると全盲状態となり、寝返りも不能で除々に一般状態が悪化し3月11日死亡。エマホルムを12月30日より3月11日まで72日間2gr/日、計144gr使用した。

死后1時間半で剖検。剖検診断は次の如くである。

Path. Diag.: SMON-complex (Subacute myelo-optico-neuropathy)

A. Subacute myelo-optico-neuropathy (SMON):

1. Combined degeneration of spinal cord; systemic degeneration of posterior fasciculus and lower posterior portion of lateral fasciculus of Th. 10. Central chromatolysis, brown pigment deposits and swelling of nerve cells in anterior column.
2. Degeneration of optic nerve.
3. Ulcerative necrobiotic colitis containing reddish stool. A hen's egg sized localized abscess of transverse colon at flexura coli sinistra with adhesion to spleen and pancreas. Marked meteorismus of sigmoid colon.  
(Micro. Ulceration with slight inflammatory reaction, mainly lymphocytic.)
4. Ulcerative esophagitis.  
Up to rice sized multiple erosions of anterior wall of stomach.

B. 1. Mixed bone-marrow.

(Micro. Hypoplastic bone marrow with relative lymphocytic and histiocytic proliferation.)

2. Central congestion and fatty metamorphosis of liver. (1,160g)
3. Anemic swelling of both kidneys. (180g, 160g)  
(Micro. 1) So-called osmotic nephrosis.  
2) Microscopic thrombus of hilar renal vein.)
4. Congestion of spleen. (50g)
5. Concentric hypertrophy of left heart ventricle. (260g)
6. Bronchopneumonia and slight edema, of both lungs. (200g, 200g)  
A rice sized encapsulated chalky tuberculous focus in rt. S3.
7. Dark brownish adrenal-glands. (8.0g, 9.5g)
8. Chronic cystitis.
9. Edematous cerebrum. (1,210g)

剖検材料は無菌的に採取し次のように分配処理した。

		F A 用 (凍結)	ウイルス分離用 (凍結) 〔予研中検〕	マイコ分離用 〔医科研細菌〕	細菌分離用 〔衛生院微生物〕
脳	皮質	○			
	視床	○	○	○	
脊髄	C4	○	○	○	
	C7	○	○	○	
	Th4	○	○	○	
	Th6	○	○	○	
	L1	○	○	○	
	L3	○	○	○	

脊 髓	C	○	○	○	
後 根	Th	○	○	○	
神 經 節	L	○	○	○	
大腿神經(左)		○	○	○	
視神經 (右)		○			
腸内容	結腸部		○	○	} 萩原も 分担
	十二指腸部		○	○	
胆 汁			○	○	○
舌	前部	○	○	○	
	中部	○	○	○	
	後部	○	○	○	
肝		○	○	○	
腎		○	○	○	
血 清 (50ml)		○			○
脊髄液 (5ml)		○			○

この他にFA用に凍結保存してあるものは大腸壁(2ヶ所), 小腸壁(3ヶ所), 胃, 食道, 肺, 脾, 心, 副腎等である。

## II 結 果

### 1. 蛍光抗体法による結果

剖検材料は死后4時間で-70℃のドライアイス-アセトンに静置したN-ヘキサン中に凍結を完了した。患者血清を2倍段階希釈して一次血清とし, 抗ヒトγ-グロブリンウサギ標識血清を二次血清として用いた。なお二次血清はヒトの脳肝脾のアセトン粉末で吸収した。

前記の各種凍結臓器をクリオスタット内で薄切し上記のように蛍光抗体間接法で検索したがすべての材料について特異蛍光はみとめられなかった。手持ちの抗ウイルス標識抗体(POX, adeno, herpes group, myxo, paramyxo, measles, polio, Coxsackie B-5及びA-9, A-16)による直接法染色もすべて陰性であった。また, 岡山大学第一内科島田, 辻両博士の御厚意で, 京都大学ウイルス研井上博士由来のウサギ抗「スモンウイルス」標識血清で, 胸, 腰髄の一部を染色させていただいたが特異蛍光はみとめられなかった。

### 2. ウイルス分離

脊髄及び大便材料については夫々100倍乳剤とし4,000rpm遠心上清について, 乳のみマウス脳内及び腹腔内継代接種, 及びヒト胎児肺及び腎細胞での継代接種を行ったが, 結果はすべて陰性であった。

### 3. マイコプラズマの分離

前記各種臓器の10%乳剤をつくり、Difco 製PPL0 アガール及びブロス(2.5%イーストエキストラクト, 10%馬血清含)に培養。結果はすべて陰性であった。

4. 細菌分離では髄液で増菌により *Corynebacterium* sp. 胆汁, 小腸内容, 大腸内容から *Klebsiella pneumoniae* を検出しえた。

### Ⅲ 考 按

本例は72日の経過で死亡した比較的定型的なSMON例と考えられる。死后短時間後に剖検され各種臓器についてウイルス, マイコプラズマ及び一般細菌の検索が行われた。にもかかわらず, 病原体の分離は不成功に終わった。髄液から *Corynebacterium* sp. が, また胆汁, 小腸内容, 大腸内容から *Klebsiella pneumoniae* が検出されたが, これらの菌が一次的病因であるとは考えられず, むしろ各種細菌の体内侵入に対する抵抗力の減少が示される。患者血清をサンドウィッチした蛍光抗体間接法を用い, 各種臓器について検索したが, これもすべて結果は陰性であった。

エマホルム(2g/日)が全経過を通じて計144g投与されているが1つの注目点と考えられる。

# スモンの病因に関する実験的研究

妹尾左知丸, 井上正直, 横村英一(岡山大学医学部病理学教室)

俵 寿太郎(岡山大学医学部微生物学教室)

日本列島にのみ特発し世界の他の地域での報告のない SMON の病因については最近各方面から研究が進み, キノホルム病因説, ウイルス説或はマイコプラズマ感染説等が出されたが現在尚病因が確定されるに至っていない。中枢神経の病理学的所見からすれば本疾患は一種の特殊な感染性疾患と考えるよりは, むしろ何等かの代謝障害か中毒性の疾患を思わせるものである。キノホルム中毒説はこの意味で非常に重要である。然し一種のアレルギー性病変或は特殊病原体からの向神経性毒物の作用をも否定出来ない。最初に表われる特有な腹部症状はキノホルム服用量と相関係にないようである。(島田)。その上各方面からの疫学調査, 特に岡山県の井原及び湯原地区に於ける緒方, 島田, 柴田等の疫学的調査報告は多分にこの疾患が経口感染による一種の伝染病であることを示唆している。

以上のような観点から, 俵は3人の典型的 SMON 患者の下痢便から HeLa 細胞に障害を与え, Cytopathic effect (CPE) を示す濾過性の微生物(マイコプラズマ)を分離したので, これ等の材料を用いて動物の中枢神経に与える影響について観察した。本報告では SMON 患者便の無菌濾液を HeLa 細胞に作用させ CPE を示すようになったものの濾液及び CPE を示す HeLa 細胞から PPLD 培地を用いて分離培養されたマイコプラズマをマウス脳内に接種して誘起された動物の症状, マイコプラズマの構造, 及び病理組織学的変化について報告する(中間報告)。

## I 実験材料並びに実験方法

動物は ddN 系及び z b 系成熟マウス(雌雄混合)合計 94 匹を使用した。之等の中 44 匹は患者便の濾液を含む培地で継代培養した HeLa 細胞(佐藤株)をホモゲネートして, その 0.01 ~ 0.03 ml づつを脳内に接種, 他の 30 匹には無細胞培地に分離培養した純マイコプラズマをかきとってハンクス代液に浮遊させたものを 0.03 ml 脳内に接種した。又他の 10 匹は対照として HeLa 細胞の培養液の濾液を 0.01 ~ 0.03 ml 脳内に接種, 又正常な 10 匹を無処理の対照とした。動物は毎日症状観察を行い, 症状のあるもの, ないもの無差別に 19 ~ 271 日の間の色々な期間に断頭屠殺, 又死んだものについてこれを解剖し, 主として脳及び脊髄を始め肝, 腎臓, 消化器その他を観察した。臓器は全て 10%ホルマリンで固定パラフィン切片とし, ヘマトキシリン, エオシン(H.

E) 染色を施した。神経ではH. E. 染色の他 Klüver - Barrera 染色を行った。又一部ではグルタルアルデヒド固定OsO<sub>4</sub> 後固定、エボン包埋、切片をウラン-鉛染色を施し電顕で観察した。

## II 実験成績

培養細胞への影響：3名のSMON患者の下痢便より濾過性微生物の分離はHeLa細胞を用いて行なわれた。患者は何れも下痢を伴い、下半身の知覚運動麻痺その他の典型的なSMON症状を呈するものであった。約1gの患者の便に10倍量のPBSを加えて攪拌し、ペニシリン(3500 unit/ml)及びストレプトマイシン(13mg/ml)を加え、更にHA(0.45 $\mu$ +0.02 $\mu$ )ミリポアフィルターを通して濾過した。濾液約0.1mlを純培養HeLa細胞に加えた。HeLa細胞は血清を含むYLE培地1mlを容れた試験管で3~5日間培養したのち、培養液を血清を含まないYLE培地にかえて、便の濾液を入れて更に培養を続けた。この様にして無血清培地で10日間前後静置培養するとCPEが表れる。そこでこれ等の細胞培養液を凍結融解3回して再びHeLa細胞に加えて同じ様な条件で培養すると前と同じようにCPEが観察された。

CPEを示すHeLa細胞のマウスに対する病原性：上述のCPEを示した培養HeLa細胞濾液を44匹のマウス(ddN 38, zb6)の脳内に各々0.01~0.03ml宛1回接種して経口的に症状を観察した結果、マウスは最初何等特殊の症状を示さなかったが、20~30日たつと大部分の動物は毛皮が立毛し、又不安状態を示すもの、あまり動こうとしないもの等あり、又多くのものは抜毛を来し、中には知覚麻痺を思わせ、たえず目をこするもの、異常動作を示すもの、又脂肪過多になり、腹部が膨満して来るもの等があったが、一方一部の動物は特別な症状を見せる事なく経過した。何等かの症状を示したマウスの中では発症数日後に死亡するものもあったが、かなりの数のものが次第に快復して外見上は一応正常状態に戻った(表1参照)。又これらの快復した動物は再び症状を示さずかなり長期間生存した。尚ddN, zb何れも発症したがddNの方が著明に症状を示した。

対照動物として正常のHeLa細胞ホモゲネートを脳内に同量注射した動物10匹には全く何の症状も起らなかった(表1)。これ等の動物は10匹中3匹が細胞ホモゲネートを脳内に注入後各々220, 229及び232日を経過した時点で原因不明で死亡した。無処置の10匹も何等の症状を示さず経過した。対照動物は実験動物と同一環境に飼育し一定時期をおいて殺してマイコプラズマの感染を受けていない事をたしかめた。

純培養されたマイコプラズマのマウスへの病原性：次に二人のSMON患者の糞便を夫々上記の如くHeLa細胞に作用させCPEを現わすようになったもののホモゲネート濾液を材料にしてP P L O Agarに継代、純培養のマイコプラズマを得た。マイコプラズマはこの培地上に特有な乳房様コロニーを形成した。このコロニーをかき取ってHanks氏液中に浮遊させたものをマウス

表1 SMON患者より分離されたマイコプラズマのマウス脳内接種実験結果

動物番号	株	症 状	経 過 日 数			脳内マイコプラズマコロニー	脳病理組織所見
			殺	死	生		
1~9 ddN	佐藤株 {HeLaで増殖}	大部分の動物が20日以後 運動不活発, 削瘦, 脱毛, 小数例に異常動作, 一例に	19(5), 116(1) 135(2), 271 (89)	18(4), 26(7) 65(3), 92(6)	0	(1, 3, 5, 8)	10例に無反応性マイコプラズマコロニーを見, 12例にグリア結節, 又は血管周囲円形細胞浸潤等の軽い炎症反応を見る
11~24 ddN 25 ZB	佐藤株 {HeLaで増殖}	脂肪過多	10(11), 24(12), 30 (13), 81(14), 90(15), 100(16), 184(25), 156(17), 253(17), (20, 21)	224(18) 226(19)	349(22, 23, 24)	(11, 12, 13, 14, 15, 16)	
72~90 ddN	道満株 {PPL O培 地で増殖}	大部分の動物が20日以後 運動不活発, 削瘦, 抜毛, 小数例に異常動作, 然し脂	15(73), 40(74, 75 76, 77, 72) 90(90)	46(78), 49(79) 7(80), 24(81) 46(82), 88(83) 46(84)	162(58, 86, 87, 88, 89)	(82, 83)	3例に無反応性マイコプラズマのコロニーを認め9例にグリア結節又は血管周囲円形細胞浸潤等の炎症反応を認める
91~110 ddN	古林株 {PPL O培 地で増殖}	脂肪多を来したものなし	40(91, 92, 93, 94, 95, 96) 46(97, 98, 99, 101, 102)	113(100)	281(103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110)	+ (91)	
K1~K5 ZB	無処置	無 症 状	(K1~K5)	0	(K4, K5)	-	病変を認めない
K6~K10 ddN	無処置	同 上	(K6~K8)	0	(K9, K10)	-	同 上
26~34 ddN 35 ZB	HeLa細胞 培養濾液	同 上	89(26) 161(27)	220(28) 229(29) 232(30)	355(31, 32, 33, 34, 35)	-	同 上

脳内に接種したが、この場合にもCPEを現した HeLa 細胞のホモゲネートを注射した場合と同様に夫々のマウスに異常症状が認められた。これ等のマウスは15日目に1匹、40日目に11匹、90日目に1匹を殺したが、残りの中13匹は死亡し、現在13匹が生存している。現在生存中の13匹中5匹は162日、8匹は281日を経過しており病的症状から一応回復しているようである。

### III 病理解剖的所見

光学顕微鏡学的所見：先ずCPEを現した HeLa 細胞のホモゲネートを注入されたマウスの脳をホルマリン固定しパラフィン切片として観察した結果では、観察可能であった19例中10例において脳内に0.5~1.5 $\mu$ のダ円形微生物の集落様増殖を認めた。この微生物はH.E.染色ではむしろエオシンに染色されるか、又はヘマトキシリンに非常に弱くしか染まらないが、アゾールに良く染り、又Klüver-Barrera 染色でクレシールヴァクオレットにより紫色に染まる。Klüver-Barrera 染色標本に見られる微生物の集団は接種後100日以上を経過したものにも認められる。集落の大きさは種々で小さいものは微生物数個から成るものから大きいものは直径200 $\mu$ にも及ぶ球状集団を形成している。集落数は決して多くはなく、一つの切片に多くて2~3個で脳の各所に存在する(写真1~5)。即ちコロニーの見出される部位は大腦、脳幹、小脳等不定であるがコロニーの数は決して多くはないので切片に見出されないものでも微生物の存在を否定し得ない。非常に特異な事はこの微生物のコロニーは多くの場合周囲に何の炎症反応も伴わないことであるが(写真1)、ある物ではグリア細胞の増殖を来し、又恐らく微生物が消化、吸収されてしまったと思われる全く微生物を含まないグリア結節が認められる(写真5)。その他微生物の存在に関連し、又無関係に血管周囲に円形細胞浸潤(写真6~8)を来している部分も認められるので微生物の増殖は軽く、炎症反応を伴う事は確実である。この様な変化を考慮に入れると実験された動物の大半が感染を受けているものと思われる。又手の異常運動を起した2例に於て脊髄後索ブルダツハ索の軽い脱髄を認めた(写真9)。脳以外の組織に於ては特に著明な変化を認め得なかった。

次に正常 HeLa 細胞の濾液を注射した動物に於てはしばしば切片に注射後の癍痕を認めたが微生物は検出されず、又炎症性反応も認められなかった。無処置の対照動物の脳には全く変化は認められなかった(表1)。次にマイコプラズマをP.P.L.O培地に培養したもののHanks浮遊液をマウス脳内に接種したものでは HeLa 細胞のCPEを現したものを注射した場合に比しマイコプラズマコロニーの脳組織内検出率はやゝ低く現われた。即ち一人の患者から分離されたマイコプラズマ(道満株)を注射した群19匹中現在までに観察された12匹中2例、他の一人の患者から分離されているマイコプラズマ(古林株)を注射した群10匹中1例に見出された。即ち検出率は15%弱であった。尚グリアの結節、血管周囲円形細胞浸潤を示したものでマイコプラズマのコロニー



が認められなかったものが数例あった。之等は他の部の切片を検索すればコロニーが発見される可能性があり、これを感染と認めると道満株の場合検出率50%、古林株では30%程度の陽性率を示す。又脊髄に於ては後索の変性は著明には現れなかったが、一例に於て前角にグリア結節を認めた。

電子顕微鏡的所見：HeLa細胞にCPEの現われたものをマウス脳内に接種した第1群のもののみ一部の動物、特に神経症状の明瞭に現れた数例について観察を行った結果Hortega細胞質内に増殖しているマイコプラズマを見る事が出来た(写真10)。これ等は0.7~1.5 $\mu$ に達し数層の膜様構造から成るもの、中にDNA鎖様構造、0.02~0.1 $\mu$ 程度の小体、電子密度の高い核様構造物、リボゾーム様構造等を認めた(写真11・12)。之等のマイコプラズマは一般細菌とは細胞壁のない点で区別せられる。之等はあるものは限界膜のある細胞質空胞内に認められるが、あるものは限界膜が明瞭に認められない空胞内に存在する。又ある場合には空胞内に変性しかかった同類のマイコプラズマを認める(写真13)。之等の形態は患者糞便からHeLa細胞を通してPPL0培地上に培養したマイコプラズマにその大きさ、形態が良く似ている。その他一部にウイルス様小体が認められた。

#### IV 考 按

以上の実験に示したようにSMON患者の便から一種のマイコプラズマが分離され、これはマウス脳内に接種されるとマウスに軽度の神経障害を与え、而も長期にわたって生存し続け得る事が明らかにされた。マイコプラズマは接種後20日から長いものでは100日以上を経過したものに於ても認められ、而も組織病変はマイコプラズマの増殖と消退が繰り返されて行く事を示唆している。即ち一部のものは変性に陥り、更に消失してグリア結節と化して行くのが認められると同時に、他方に於て全く細胞反応を伴わない新しいコロニーの発生が認められる。之等の微生物はH.E.染色で殆んどヘマトキシリンに染まらず、むしろエオシンに淡染するが、Klüver-Barrera法で染色するとクレシルビオレットに親和性を示し、紫色に染色される。この様な性格は濾過性である点及び電顕的に細胞膜を持たない点と合わせてこの微生物がマイコプラズマの範疇に属するものである事を示している。HeLa細胞を用いて分離されたマイコプラズマ(佐藤株)を注射した動物の電顕写真では一部にウイルス様小体を認めたのでマウスに起された症状がウイルスによるものではないかとの懸念もあったが、PPL0培地で分離培養された純マイコプラズマを用いて血清を含まない培養液中でのHeLa細胞にCPEが発現される事も認められたし、又純培養したマイコプラズマを動物に接種した場合に見出された微生物及び病変と同じものが見られた事は病変がウイルスによるものではなく、マイコプラズマによるものである事を明らかに示している。又3人の患者からマウスに全く同じ病変を起し、而も長期に脳内で生存し得るマイコプラズマが見出されたことはSMONの病因とこのマイコプラズマが深い関係を持っている事を示している。然しここで一応考慮しておかねばならないことはマウスのmurine mycoplasmaによる感染である。即

ち実験に用いたマウスが始めから病原性のある *Mycoplasma neurolytica* に感染していなかったかどうかということである。然し接種動物は一例も rolling disease の様な症状を呈せず、又無処置の ddN, 及び Zb マウスも rolling disease の様な症状を呈するものはなかったし、対照動物の脳組織にもマイコプラズマ乃至病変は認められていない。

又 HeLa 細胞がもともとからマイコプラズマに汚染されていなかったかの点については患者便濾液を加えていない標準 HeLa 細胞培養濾液を脳内に注射したマウスの脳にはマイコプラズマを 1 例も認め得なかった事、PPL0 固定培地を使用しての標準 HeLa 細胞からの直接培養でマイコプラズマの発育を認めなかった事等からも否定出来る。尚培養したマイコプラズマを注射した動物には rolling disease 様症状を呈するものはなかった。

以上の事実から見て問題のマイコプラズマは実験中のコンタミによるものではなく患者の便中に存在していたものでマウスの脳内である程度成長し、弱い乍らマウスに病原性を持っている事を示す。

最後の問題はこのマイコプラズマが SMON の直接原因であるかどうかと云う点である。上述のようにこのマイコプラズマは SMON 患者の便から分離されたものでマウスの脳組織にある程度の親和性を持ち増殖はかん慢で慢性に経過する病変を起すこと、及び病変がそれ程強い炎症反応を起さないこと、二、三の例で脊髄知覚神経索に脱髄性変化を起した事等、SMON 患者の症状に可成り似ているように思われる。又三人の患者から同一の性格を持つマイコプラズマが分離されたことはこのマイコプラズマの SMON との直接的関係を示唆するものである。然しこれが真の病因として確認されるためには更に数例の SMON 患者から同じマイコプラズマが検出され、而も健康人には全く証明されない事が重要である。又動物の脳では多少なりとも炎症が見られるが、患者の脳では殆んど炎症がなく変性のみが認められる点も両者の相違を示すものとして考慮されねばならない。

最近典型的 SMON の再発で意識不明、視力そう失、下痢等で死亡し 6 時間後剖検した患者の脳の二ヶ所（小脳歯状核及び視丘下部）に上記のマイコプラズマと大きさ、形態、染色性等に於て可成類似のマイコプラズマらしい生物のコロニーを見出し得た。微生物の大きさはマウスから検出されたマイコプラズマと略同程度であり、コロニーは全く細胞反応を伴わずヘマトキシリンへの親和性は弱い、クレシールバイオレットに良く染り、この点マウスのマイコプラズマに似ている。然し、この様な「感染」は調べられた限りの他の SMON 解剖例の脳では今だに見出す事が出来なかったし、電顕で検索した結果でも固定が不良でこれがマイコプラズマであるかどうかを確認し得なかった。

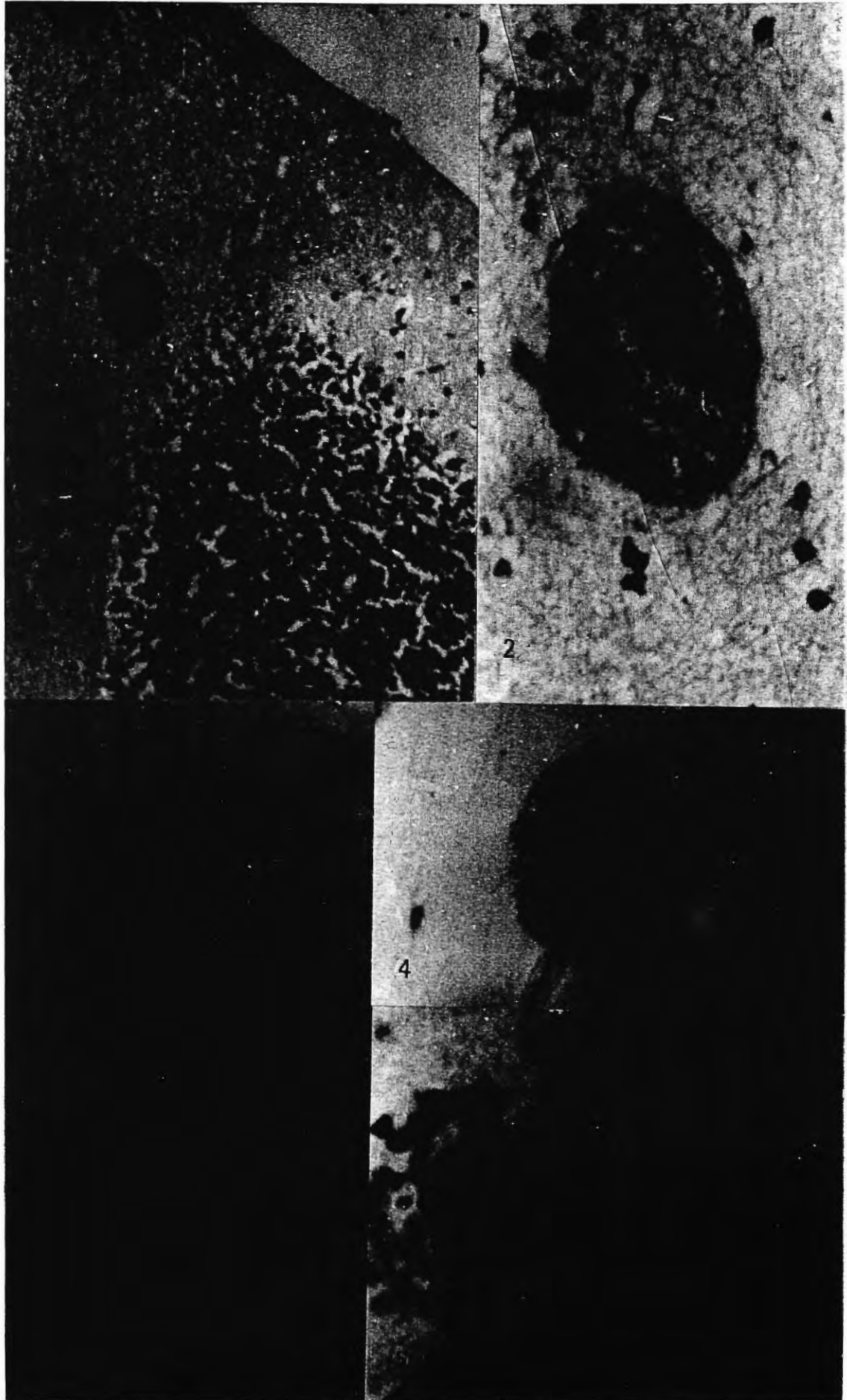
以上の結果を総合して考えるとこのマイコプラズマが SMON の直接原因であるとするには尚検索が必要であり、今後決められるべき問題であると考えられる。

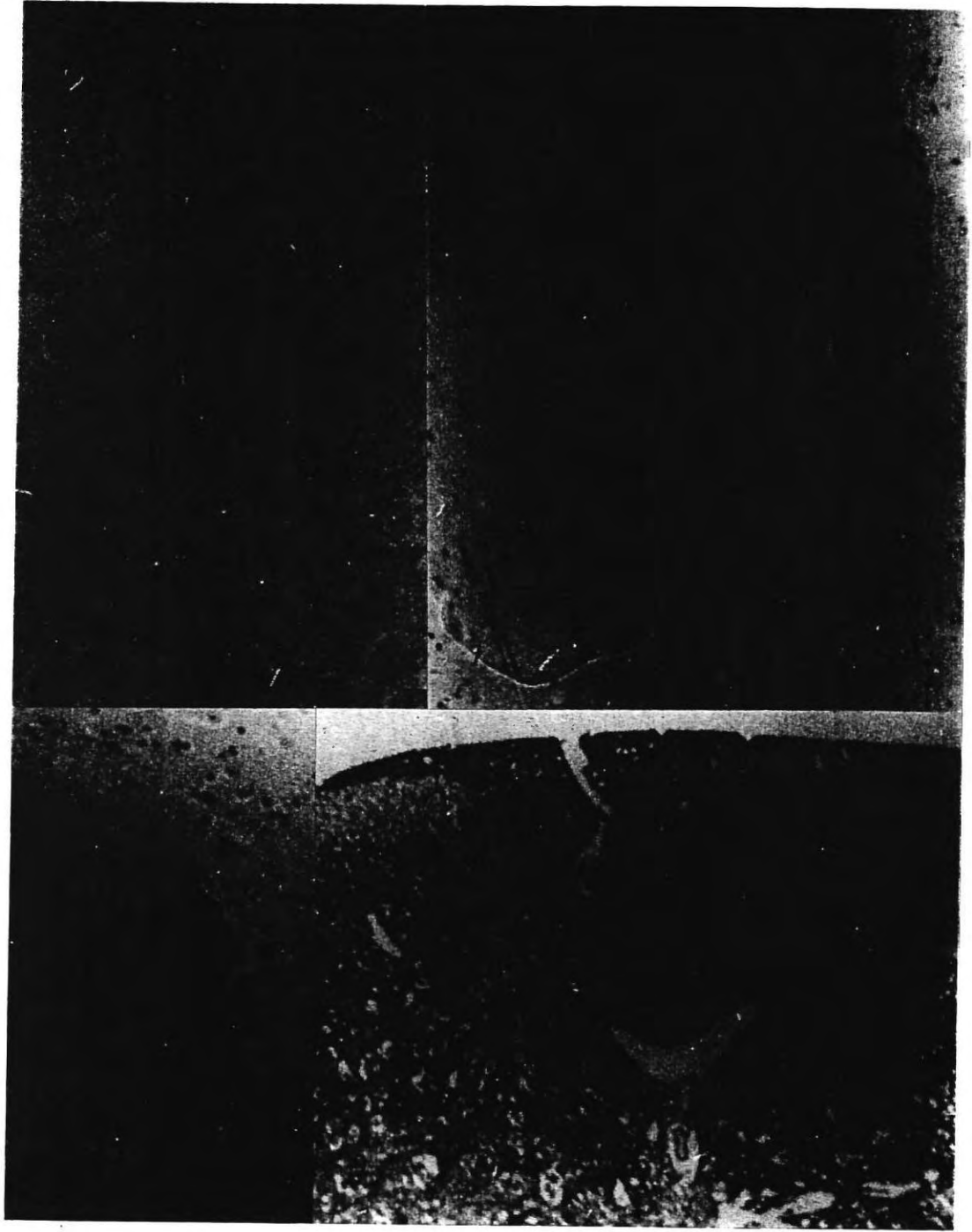
## V 結 論

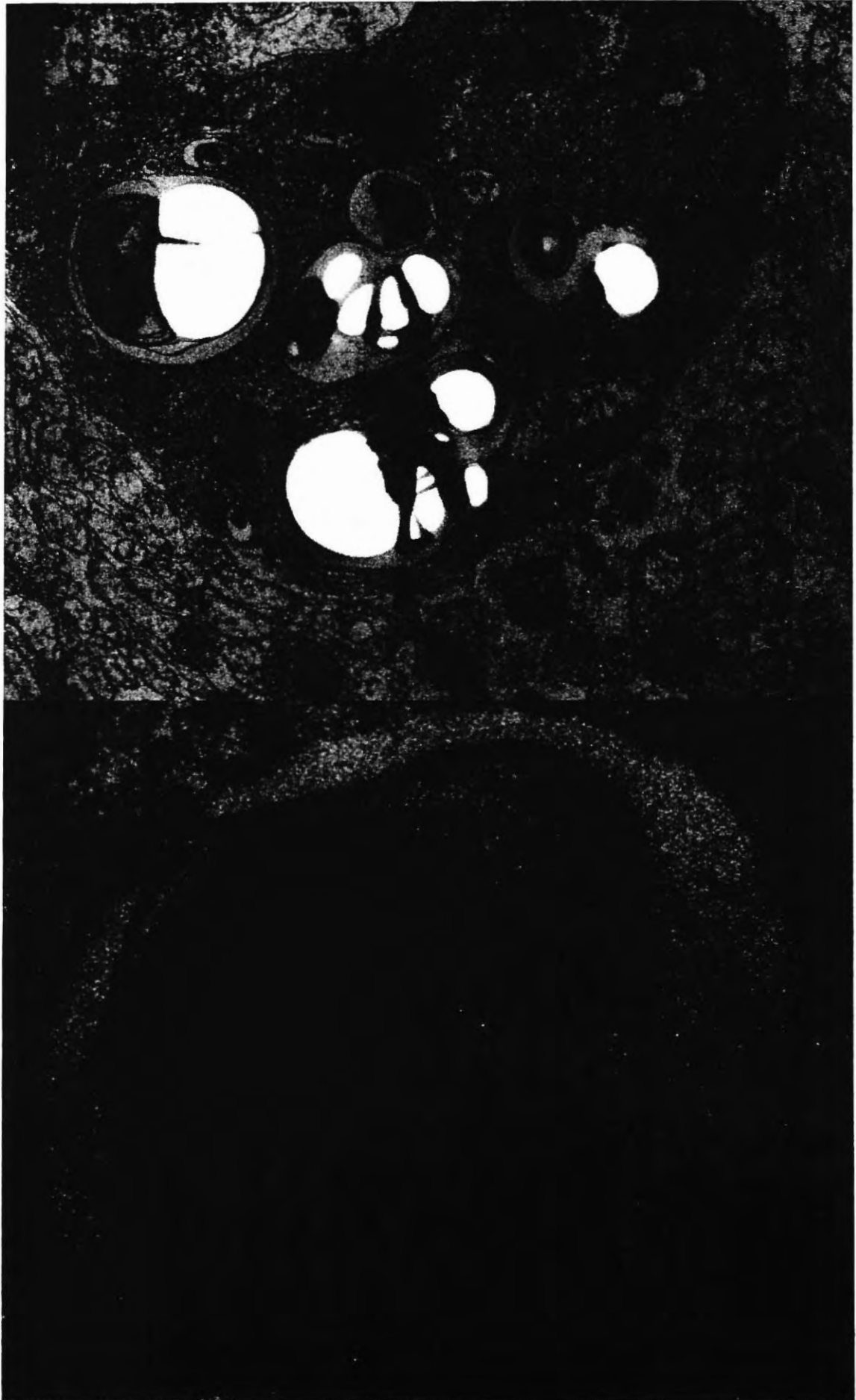
HeLa 細胞及びP P L O培地を用いて3名のSMON患者の便から一種のマイコプラズマを分離し、これをマウス脳内に接種してその神経親和性と障害性を調べた。その結果マイコプラズマは長いものではマウス脳内に100日以上も保たれコロニーが増殖しているのが認められた。このマイコプラズマは催炎性が非常に弱いし又その増殖もそれほど強いものとは思われず、マウスの神経症状は軽くマイコプラズマもやがて消失しグリア細胞の結節が残る。このマイコプラズマがSMONの病因である可能性について検討した。

## 写真説明

1. HeLa 細胞に接種されたマイコプラズマ (佐藤株) を脳内に移植後19日目のマウス小脳 (No. 5) 皮質中にマイコプラズマの巨大なコロニーを見る。パラフィン切片 Klüver-Barrera 染色 ×100
2. 同上拡大図 ×400
3. 同上 H. E. 染色標本, マイコプラズマはヘマトキシリンに染色されない。 ×400
4. 1. の場合と同様の処理を受けたが一度症状が軽快し一見健康になった動物 (No. 1) の大脳内のマイコプラズマのコロニー。このコロニーには限界膜も細胞反応もない。接種後 102 日目 Klüver-Barrera 染色, ×400
5. PPLO 培地上のマイコプラズマのコロニー (古森株) の浮游液を接種後40日目の動物の大脳グリア結節 (左) とそれに接する小さいマイコプラズマの集落 (右) を示す。  
×400
6. 7. 8. 血管周囲細胞浸潤  
HeLa 細胞上に増殖したマイコプラズマ (佐藤株) 接種19日目のマウスの大脳, 及び第IV脳室底に見られたもの。
9. 脊髄の知覚神経索の軽い脱髄  
HeLa 細胞に増殖したマイコプラズマを接種30日後のマウスの脊髄 (マウスでは後索中心下部に錐体路があり中心上内側にゴル氏索その外側にブルダッハ氏索がある) ×40
10. Hortega グリア細胞質内に見られたマイコプラズマの電顕像。HeLa上のマイコプラズマ接種30日後の大脳, 細胞質空胞内に種々の形のマイコプラズマが見られる。
11. 同上の一部の拡大像。マイコプラズマには細胞壁がなく, 核様小体と芽胞様構造を見る。電子密度の高い小体の大きさはリボソームに匹敵する。
12. 同じ動物脳の他の部に見出されたマイコプラズマ。同心円形膜様構造の発達を示す。この様な構造が PPLO 培地で培養したマイコプラズマの多くに認められる。
13. 同じ動物の脳内に見出された変性途上のマイコプラズマ。細胞質空胞内に存在し, 芽胞状構造をもっているのものでそれと見わけられる。











## モルモットについてのキノホルム経口投与実験

江頭 靖之 (予研病理部)

北邨 道子 (協力者, 同上)

スモン患者の緑尿の分析によるキノホルム証明とそれに続いておこなわれた多数患者の服用調査の成績から、スモンの主要病因がキノホルムであろうとの推定がなされるようになった。

スモンとキノホルムとの関係は、臨床疫学的調査のほかキノホルムの動物への投与によって検証されねばならない。

スモン患者の臨床観察結果として、(1)中年者以上に多く、とくに女性に多いこと、(2)手術を受けた者が多いこと、(3)下痢が初発症状であること、が注目されていたほか、(4)田村(善)によって肝臓で抱合されないキノホルムが作用するのではないかとの考が出されていたので、これらの条件を組入れて経口投与実験を試みた。

### I 材料と方法

モルモット：体重600g—800gの 44匹。

キノホルム経口投与方法：飼育用固型飼料の1日の摂取量を25gとして、クロロホルムに溶解したキノホルム1日当り投与量60mg (80mg/Kg前後)と120mg (160mg/Kg前後)をそれぞれ固型飼料に吸収させたのち外気で自然乾燥させたものを毎日投与した。

開腹手術処置：キノホルム投与開始後8日目に、エーテル麻酔の下で、正中線に沿って約6cmの長さに腹腔を開き30—40分間放置したのち、切り口を縫合した。術後毎日クロラムフェニコール150mg (エタノールに溶かして同じく飼料に吸わせた)を10日間投与した。

下剤投与：1匹につきヒマシ油1.0ml—0.5mlをスポイドを用いて毎日1回経口投与した。

肝臓障害処置：(a)硫酸ヒドラジン1回量15—12mgを4日間隔で3回腹腔内に注射した。  
(b)四塩化炭素0.75—0.5mlを同量のオリーブ油にまぜて4日間隔で3回皮下注射した。

### 実験群

- |    |                            |    |
|----|----------------------------|----|
| 1. | キノホルム60mg + 硫酸ヒドラジン + 開腹手術 | 5匹 |
| 2. | ” + 四塩化炭素 + ”              | ”  |
| 3. | ” + 硫酸ヒドラジン                | ”  |
| 4. | ” + 四塩化炭素                  | ”  |

5.	キノホルム 60 mg	+開腹手術	5匹
6.	//	+ヒマシ油、+硫酸ハイドラジン	//
7.	//	+ヒマシ油	//
8.	//		//
9.	キノホルム 120 mg		4匹

## II 実験結果と考按

実験群 1 と 2 のモルモットは開腹手術後 3 週間に 1 群の 1 匹を除いて死亡したが、他の各群の動物は実験開始後 2 カ月間、4 匹以上は生存した。運動障害を起した動物は 1 匹もなく成績は陰性に終った。多くの動物が体重減少を来したが、それは飼料を 1 日 25g 宛しか与えなかったことも先ず大きく考えなければならない。

キノホルムの 1 日当り投与量 60 mg は、モルモットについての経口投与による LD50 が 175 mg/Kg というデータにもとづいて決定した。

本実験の開始より後れて、1 群 5 匹のモルモットに体重当り 1 日量 125 mg, 250 mg および 500 mg を上記と同じ方法で固形飼料に混ぜて与えたが、3 週間の観察では体重減少のほかは異状症状を認めなかった。500 mg 群では飼料の食べ残しが 4 割あり、また固形飼料をえさ入れに入れて食べさせる方法によると、入れものの外へこぼす量が 2 割程度あるので、それを差引いて実際に食べた量は記載量の 8 割程度であったとしても、少なくとも Kg 当り 240 mg を摂取したわけで、参考にした LD50 175 mg とはずれがある。それは経口投与で LD50 を決める場合ゾンデ又はカテーテルを用いて 1 日 1 回投与するのが普通であるから、投与方法による差としか考えられない。

キノホルムをクロロホルムに溶解したのち乾燥することによって毒性に変化を来すことは考えにくい。スモン患者について調べられたキノホルム 1 日 Kg 当り服用量は 20 mg - 40 mg で 7 日または 10 日以上服用によって神経症状を起している。

スモンの症状はふつう知覚異常が主であり且つ先行するが、動物実験で知覚異常を客観的に調べていないし、調べたとしても感度も精度も問題にならない。従ってまず運動障害を尺度にするほかないが、それにしてもキノホルムの悪急性または慢性中毒症に対してモルモットはヒトに比べて感受性が低いことが、この実験成績が陰性だった第一の理由であるように思われる。

## III まとめ

モルモットにキノホルム 60 mg/Kg を 2 カ月間経口投与し、その間に開腹手術、下痢、2 種の肝臓障害処置の一つ又は二つを組合わせておこなったが、スモンに見られる中枢神経系の臨床症状も、組織学的所見も起らなかった。

この実験ではキノホルムを飼料にまぜて与えたことが、ヒトの場合の投与方法とも普通の経口投与によるLD<sub>50</sub>の測定法とも異なっている。投与期間2カ月も充分でないといえるけれども、Kg当り人体量の3-6倍(120 mg/Kg 群)を与えて病変が起らないことから、むしろ動物種が適当でなかったのではないかとの印象を持つ。

# 4種の農業用殺虫剤を2カ月間投与した ハムスターに対する殺虫剤—キノホルム の1カ月間経口投与実験

江頭靖之(予研病理部)

北邨道子(協力者,同上)

キノホルムがスモンの原因として登場する以前には、スモンが日本にだけ多く発生して、欧米に殆どないことの原因は現在以上に謎であった。東洋諸国については台湾にも同じものがあるという伝聞が井上(幸)によって報告されただけで調べられていない。

多発地域も農村にあるとは限らないから原因がたとえば農業用殺虫剤にあったとしても直接使用時に人体にはいるとは考えにくい。日本あるいは東洋の農業に特有な事情を考えると水田がその一つである。従って過去においてまたは現在も全国的に、とくに水田に使用される殺虫剤を中心に4種選んで、動物に比較的長期間投与する実験を試みた。

## I 材料と方法

動物：体重110—150gの♀ハムスター60匹(1群5匹, 12群)

使用した農業用殺虫剤：4種。その選択と入手には予研衛生昆虫部安富和男室長の協力を得た。

マウスおよびラットに対するこれら4種のLD<sub>50</sub>を参考にして、その約1/5量および5倍稀釈で2段階、計3段階を用いた。すなわち、

1. エチルパラチオン(O,O-dimethyl O-p-nitrophenyl phosphorothioate)  
4 mg/Kg, 0.8, 0.16
2. バイテックス(O,O-dimethyl-O-(4-methyl-thio-3-methylphenyl)  
phosphorothioate) 40 mg/kg, 8, 1.6
3. セビン(1-naphtyl N-methylcarbamate) 120 mg/Kg, 4.8
4. メタシストックス(O,O-dimethyl S-2-(ethylthio) ethyl  
phosphorothioate) 4 mg/Kg, 0.8, 0.16

経口投与方法：ハムスターの1日の固型飼料摂取量を10gとし、上記の殺虫剤のそれぞれの量を、アセトンに溶かして固型飼料に滴下して吸収させたのち、外気で自然乾燥させたものを投与した。毎日1匹当たり10gを与えて、1週間ごとに食べ残しの飼料を計量して摂取量を補正した。投与期間2カ月。

キノホルム投与：上記の殺虫剤投与でいずれの群も平均体重20g程度の増加があり異常がなか

った。引続いて上記各殺虫剤投与量の最高濃度に加えて、キノホルム  $500\text{ mg/Kg}$  を(クロロホルムに溶解したものを固定飼料に吸収させたのち乾燥させた)投与した。投与期間1カ月。

## II 実験結果と考按

殺虫剤投与2カ月、殺虫剤+キノホルム投与1カ月ののちにハムスターに全く異常が認められなかった。また屠殺後、病理組織学的にも神経系に病変を見出さなかった。

農業用殺虫剤4種は、それぞれの最高濃度を3カ月投与した群でも、神経系に対する毒性が発現しなかったことになる。ハムスターに対するこれら殺虫剤のLD<sub>50</sub>の記載がなく、それを決める予備的手続きを経ないで、マウスとラットでの経口投与によるLD<sub>50</sub>\*を援用して慢性毒性実験をおこなったことに問題があることは否めない。

＊エチルパラチオン、パイテックス、セビン、メタシストックスでそれぞれ体重Kg当り20mg前後、100-200mg、300-850mg、20mg前後。

それにしても、殺虫剤投与によってなんらかの障害を与えたのち、キノホルム  $500\text{ mg/Kg}$  という量を1カ月間与えたにもかかわらず、神経系の病変が見られなかったことは、投与期間が短いことによるかも知れないが、ハムスターの神経毒に対する感受性が、ヒトに比べて高くないのではあるまいか。

## III まとめ

キノホルムが注目される以前には、現在以上にさまざまな微生物や中毒性物質又はそれらの組合せがスモンの原因として考えられた。

日本にだけ限られていることの理由として農業用殺虫剤を念頭においた人も多いと思う。われわれは、その中でも水田使用が欧米にない耕作法なので、それに注目してエチルパラチオン、パイテックス、セビンとメタシストックスの4種を選んでハムスターに2カ月間経口投与したが異常が見られなかった。3カ月目から1カ月間は、使用した殺虫剤の最高濃度にキノホルム  $500\text{ mg/Kg}$  を加えて投与した。それでも中枢神経系の症状も病変も起らなかった。

# キノホルム投与による障害性に関する実験病理学的研究

## その増強因子としての農薬障害性の検討

斎藤 守 (東大医科研)

### I まえがき

SMONの診断基準には臨床的なものと病理組織学的なものがあり、この両者からの定型的症例に於てはほぼ一定の基準が確立しつつある。これに加うるにSMONの非定型例と非SMON例の類別診断基準を定める必要がある。臨床症状として、SMONの特徴的なものとしては、特異的な腹痛と下痢を伴う腹部症状とそれに引続いて起る急性及至亜急性に始まるしびれと末端に特に著明な知覚障害と異常知覚が主徴をなす。又患者の約 $\frac{1}{5}$ に視力障害を認める。又一般に中年以上の女性に好発し、且やせ型神経質のものが多い点も指摘されていた。病理学的所見としては、脊髄後索のG011索および側索又時として前索に於ける軸索の変性が認められ、又腰髄から下に特に著明な後根神経節の神経細胞の変性と減少ならびに末梢神経の変性が認められる。腰髄前角細胞のCentral chromatolysis, 細胞質の空胞化, オリーブ核, dentatus, 赤核, 四丘体, 後索核の神経細胞の腫大空胞化等の所見も認められる。後索に於ては特に上半身への症状の上昇に一致してBurdach索にも新しい軸索の病変が加わってくる。視神経の変性は中心部の神経線維の消失が著明である。以上の所見に於て症状ならびに病理学的変化は左右対象的であり、その病変はSystemicである。このことはまず第一に代謝障害性ないし中毒性の病変を考えさせる。

一方SMON患者の発生には或る程度地域集積性が認められていること、更に重要な点はSMON患者は緑舌が10~14%前後に認められていて、その緑舌は他の疾患に於ては殆んど認められていない。再発時には又緑舌が再び出現する事があり、この緑舌の原因を極めることがSMON病の解明につながるものと考えられるに至った。

東大医科研本間教授らと共に入院中のSMON患者を訪問し、SMON患者の調査を行った。最初緑舌の原因を調べる目的でPseudomonas aeruginosaとMycoplasmaの分離を試みたが、十数名の患者中からPseudomonas aeruginosaは1名のみしか発見出来なかった。しかし、Mycoplasmaを高頻度に分離した。(本間)

当時その緑色色素は東大神経内科で検討されていたが、その後東大薬学部田村教授らによってChinofornの鉄キレート物質であることが判明し、SMON解明に重大な一転機となったことは周知の通りである。

キノホルムは古くから一般に腸管から吸収されがたい薬剤と考えられていたが、人に0.25 gのキノホルムを投与して尿中排泄は12.6%であったとしているが(Berggren)、人に於けるキノホルムの吸収量はその人の状態(特に胃腹管障害等)に於て異っているかどうかは重要である。その意味でSMON発症前特にキノホルム投与前の疾患の内容を検討することは重要であろう。

農薬とSMON病との関連については、本間・石川らによって考察がなされており又江頭によってエチルパラチオン、バイテックス、セビン、メタシストックスのLD<sub>50</sub>値の1/5, 1/25, 1/125の投与、2ヶ月後キノホルム500mg/kgを固型飼料に加えて1ヶ月間投与した実験を行っているが、今の所SMONに相当した病変は得られていないという。私は昭和35年4月に岡山県下のある地区で一家族4名中2名のSMON患者発症のあった家庭を訪問した。同家は小工場を営んでいるが、米・野菜等の自作農も行っていて、以下の如き農薬を用いていた。

1. マラソン、2. デリス・リンデン粉、3. メオパールD、4. PCP、5. エンドリン、6. エストックス、7. ビック(γ-BHC)を使用していた、又それら農薬の他、8. EPN、9. TOCPを加えて実験に用うることにした。

## II 報告 I

スモンの病理組織学的所見としては病理班に於てその全体についてまとめられると思われるのでここではキノホルム発見の糸口となった緑舌に就いて検鏡する機会を得たのでメモとして記入して見たい。緑舌の病理組織学的所見として次の三点を指摘したい。1) 毛状にのびている角化症は舌扁平上皮の乳頭と関連があり、hyperkeratosisの底部をなしている扁平上皮細胞の基底細胞には核の空胞変性が著明に認められる。2) 舌の唾液腺(孤立性)に於ては排泄管の開口部に於ても角化傾向は著明に認められる、又唾液腺・腺腔の拡張が著明で同部上皮細胞には変性或は壊死所見が散見される。3) 唾液腺周囲組織ならびに扁平上皮下の間質には細胞質内にヘマトキシリン染色で青染する物質を容れる食細胞が認められる。

考按としては以上の所見がキノホルムによる障害像として考えれば、扁平上皮細胞として特定な部位に角化症が起る原因として扁平上皮の乳頭構造とキノホルムの濃度の関連があるかどうかという問題と次に孤立唾液腺の障害像は唾液中にキノホルムの分泌があるかどうかという事も問題にされよう。この点はキノホルムの動物実験に於ても注目する必要があると思う。

## III 報告 II

キノホルム投与による障害性に関する実験病理学的研究——その増強因子としての農薬障害性の検討——。

1. 先づ予備実験としてキノホルム経口投与による急性ないし亜急性障害所見を検討する。
2. 前記した九種類の農薬投与による急性ないし亜急性所見について以上の実験に於て軽度の障害

像を示す投与物質の量を決定する。以上の実験に次いで、

3. 軽度障害像を示す農薬を投与し、その後キノホルム投与実験を行う。

以上の実験について現在DDDマウスを用いて行っているが今回は1の実験の報告をする。マウスに於ける軽度障害性濃度として5mg/20g体重の14日目の所見について記入する。小腸および大腸の上皮細胞に於ては核分裂像に障害性が現れて変性核の出現、間質へのリンパ球様細胞の浸潤、Paneth細胞の減少、時として一部のPaneth細胞の腺管底部から上部への位置の変移が認められる。

肝臓に於ては、肝内胆管の胆腔の拡張、肝細胞の変性壊死像を主として小葉中心部に散見する。肝細胞の核の大小不同は軽度に認められ、細胞核のPloidyは2, 4, 8, 16まで認められた。腎臓の所見として尿細管中恐らくはSchaltstückと思われるが、上皮細胞の変性壊死が認められ、腺腔は拡張を示す。骨髄は一般に萎縮し、Sinusは拡張を示す。骨髄には、著変は認められない。又この段階では脊髄には病変は明瞭でない。

#### IV 考 按

以上キノホルムの障害に対し、それを増強させる因子として農薬等の影響を見るため、予備実験としてマウスに対するキノホルムによる軽微な障害性について述べたが、農薬などとの併用実験に於て増強因子の影響が検討出来た段階で、実験動物としてSMON発症に感受性のあるものについて更に実験を行うことに予定している。武内らはSMONに於ける腸管障害像として腺上皮の萎縮と間質の形質細胞性浸潤を認めているが、この様な萎縮性病変が、キノホルムによる増殖細胞の障害によっても引起され得ると考える。

SMON患者の調査に於て祖父江らはキノホルム服用期間中にMg, Alの併用の多いことが発症に何らかの影響があるかも知れないと指摘しているので、農薬以外のキノホルム障害増強因子に就いても検討する必要がある。又キノホルムの吸収量の影響を見るためには $^{14}\text{C}$ ,  $^3\text{H}$ , (或は $^{131}\text{I}$ )等でラベルしたキノホルムによって実験を行う予定である。



## 昭和45年度会議開催状況

昭和45年5月8日	幹事会	45年度研究方針の討議及び診断指針(案)の決定
6月25日	班長会	研究方針の討議
6月29日	幹事会	研究方針ならびに研究体制の決定
6月29～30日	総会及び 研究会議	研究方針ならびに研究成果の発表
6月30日	地域ブロック 支部長会議	地域ブロックの発足ならびに活動方針の討議
7月27日	幹事会	研究費配分方法の決定
9月19日	幹事会	キノホルム病因説の現状分析とその研究方針の討議
11月13日	幹事会	研究の現状分析と保留研究費の配分についての討議
11月13～14日	研究会議	研究成果の発表ならびに研究打合せ
12月7日	班長会	研究の現状分析
昭和46年1月12日	幹事会	保留研究費の配分決定
〃	組織標本検討会	全国剖検例の第一回討議
2月28日	臨床班有志懇談会	診断指針改訂に関する討議
3月1～2日	総会及び 研究会議	研究成果の発表と総括
3月2日	幹事会	研究の現状分析と討議
3月8日	幹事会	46年度研究方針の討議

## 昭和45年度スモン調査研究協議会班員名簿

◎会長 ○班長 △幹事 □監事 ※ブロック支部長

氏名	名称	職名	〒	所在地	電話
疫学班					
青木国雄	愛知県がんセンター研究所疫学部	部長	464	名古屋市千種区田代町鹿子殿 81-1	(052) 762-6111
大平昌彦	岡山大学医学部衛生学教室	教授	700	岡山市鹿田町2-5-1	(0862) 23-7151
緒方正名	岡山大学医学部公衆衛生学教室	教授	700	岡山市鹿田町2-5-1	(0862) 23-7151
※金光正次	札幌医科大学衛生学教室	教授	063	札幌市南1条西17丁目	(0122) 61-2111
倉恒匡徳	九州大学医学部公衆衛生学教室	教授	812	福岡市堅粕1276	(092) 64-1151
児玉栄一郎	秋田県衛生科学研究所	所長	010	秋田市千秋明德町1-40	(0188) 32-6358
○△重松逸造	国立公衆衛生院疫学部	部長	105	東京都港区白金台4-6-1	(03) 441-7111
宮坂忠夫	東大医学部保健学科保健社会学教室	教授	113	東京都文京区本郷7-3-1	(03) 812-2111
山本俊一	東大医学部保健学科疫学教室	教授	113	東京都文京区本郷7-3-1	(03) 812-2111
病理班					
青山友三	東大医科学研究所病理学研究部	助教授	105	東京都港区白金台4-6-1	(03) 443-8111
○△江頭靖之	国立予防衛生研究所病理部	部長	141	東京都品川区上大崎2-10-35	(03) 444-2181
太田邦夫	東大医学部病理学教室	教授	113	東京都文京区本郷7-3-1	(03) 812-2111
小川勝士	岡山大学医学部病理学教室	教授	700	岡山市鹿田町2-5-1	(0862) 23-7151
小宅洋	新潟大学脳研究所神経病理学教室	教授	951	新潟市旭町通1	(0252) 23-6161
河台忠	日本大学医学部駿河台病院臨床病理科	助教授	101	東京都千代田区神田駿河台 1-8-13	(03) 293-1711
斎藤守	東大医科学研究所癌体質学研究部	教授	105	東京都港区白金台4-6-1	(03) 443-8111
△※白木博次	東大医学部脳研究所病理部	教授	113	東京都文京区本郷7-3-1	(03) 812-2111
妹尾左知丸	岡山大学医学部病理学教室	教授	700	岡山市鹿田町2-5-1	(0862) 23-7151
武内忠男	熊本大学医学部病理学教室	教授	860	熊本市本庄2-2-1	(0963) 63-1111
松山春郎	脳性麻痺研究所病理部	部長	190 -12	東京都武蔵村山市中藤3260	(0425) 61-2521

氏名	名称	職名	所在地	電話
米沢 猛	京都府立医科大学病理学教室	助教授	602京都市上京区河原町広小路	(075) 231-2311
渡辺 豊輔	長崎大学熱帯医学研究所病理	教授	850長崎市坂本町12-4	(09582) 44-2111
病原班				
飯田 広夫	北海道大学医学部細菌学教室	教授	060札幌市北15条西7丁目	(0122) 71-2111
池田 良雄	国立衛生試験所毒性部	部長	154東京都世田谷区上用賀1-18-1	(03) 700-1141
石田 名香雄	東北大学医学部細菌学教室	教授	980仙台市星陵町2-1	(0222) 34-1111
上田 喜一	東京歯科大学衛生学教室	教授	101東京都千代田区三崎町2-9-18	(03) 262-3421
尾形 学	東京大学農学部 家畜微生物学研究室	教授	113東京都文京区弥生町1-1-1	(03) 812-2111
奥野 良臣	大阪大学微生物病研究所	教授	564大阪府吹田市山田上	(068) 78-5121
小沢 敦	国立東京第二病院細菌科	主任	152東京都目黒区東ヶ丘2-5-1	(03) 411-0111
◎○甲野 礼作	国立予防衛生研究所 ウイルス中央検査部	部長	190 -12 東京都武蔵村山市中藤3260	(0425) 61-0771
新宮 正久	久留米大学医学部微生物学教室	助教授	830 -91 久留米市旭町67	(09422) 5-3311
多ヶ谷 勇	国立予防衛生研究所 腸内ウイルス部	部長	190 -12 東京都武蔵村山市中藤3260	(0425) 61-0771
俵 寿太郎	岡山大学医学部微生物学教室	教授	700岡山市鹿田町2-5-1	(0862) 23-7151
富山 哲雄	東大病院分院細菌血清検査室	医局長	112東京都文京区目白台3-28-6	(03) 943-1151
永田 育也	名古屋大学医学部 附属無菌動物研究施設	教授	466名古屋市昭和区鶴舞町65	(052) 741-2111
中村 昌弘	久留米大学医学部微生物学教室	教授	830 -91 久留米市旭町67	(09422) 5-3311
△中谷 林太郎	国立公衆衛生院微生物学部	部長	105東京都港区白金台4-6-1	(03) 441-7111
東 昇	京都大学ウイルス研究所	教授	606京都市左京区聖護院河原町53	(075) 771-8111
本間 遜	東大医科学研究所細菌研究部	教授	105東京都港区白金台4-6-1	(03) 443-8111
松橋 直	東大医科学研究所アレルギー部	教授	105東京都港区白金台4-6-1	(03) 443-8111
光岡 知足	理化学研究所動物薬理研究室	主任	351埼玉県北足立郡大和町広沢2-1	(0484) 62-4038
三輪谷 俊夫	大阪大学微生物病研究所	助教授	564大阪府吹田市山田上	(068) 78-5121
田村 善藏	東大薬学部薬品分析化学教室	教授	113東京都文京区本郷7-3-1	(03) 812-2111