

麻疹発疹部の皮膚病変に関する研究

II. 発疹部皮膚の電子顕微鏡的研究

木村 穆 登坂 浩一

札幌医科大学小児科学教室 (主任 中尾教授)

Studies on the Skin Lesions of Measles

II. An Electron Microscopic Observations on the Skin Lesions

Atsushi KIMURA and Kohichi TOSAKA

Department of Pediatrics, Sapporo Medical College
(Chief: Prof. T. Nakao)

Electron microscopic observations were made on biopsied skins taken from the pre-eruptive stage till the 7th eruptive day of measles patients.

In the epidermis, no viral microtubules could be detected throughout all stages as far as observed. In some instances on the 3rd eruptive day, multinucleated syncytial cells were observed in the upper portion of the epidermis, but viral microtubules could not be observed within these cells. The measlesvirus is probably effected by the "fusion factor" in the process of forming these syncytial cells, however, it seems unlikely that active virus synthesis occurs in the epidermal cells.

The factor that mediates the appearance of eruption primarily is probably the vascular damage caused by virus infection.

Interwoven reticular structures of about 20 μ in width were observed within the cytoplasm of the capillary endothelium from the pre-eruptive stage till the 2nd day of eruption. Possible interrelations between these structures and viral infection were discussed.

序 言

麻疹は臨床医のしばしば接する、極めて特徴的な経過をたどる発疹性ウイルス疾患であるが、その皮疹がどのような病因で発生するかは、なお推論の域を脱しない¹⁻⁵⁾。局所のウイルス局在に関して、電顕的観察は有力な手技であるが、発疹部の皮膚に関する詳細な報告はなされていない。

著者らは、すでに発疹皮膚の光顕的、蛍光抗体法的観察に関して発表した⁶⁾。光顕的には、場合によっては好酸性封入体と目される構造が、表皮上皮細胞の核および細胞質内に観察されたが、それらとウイルス局在については光顕水準では明らかにできず、蛍光抗体法の所見と、感染細胞系の変化から得た知見から、それらは真の封入体ではないと推定した。また、時に出現する表皮上層部の多核合胞体細胞も、麻疹感染に特有な Warthin-Finkeldey の巨細胞⁷⁻⁹⁾とは異なるもので、角化の異常に随伴するものと考えた⁶⁾。

この実験は、著者らのこうした推定を確認し、麻疹発疹が Suringa ら¹⁰⁾の論ずるようなウイルスの表皮上皮細胞における増殖によって発生するの否かを確認するために

行なわれた。

実験材料および方法

皮膚生検試料は、前報に述べた対象より得た⁶⁾。すなわち、Table 1 の如く発疹直前から第7発疹日までの計15例の麻疹患者から、原則として腰背部より punch biopsy によって採取した。その一部を細切して veronal 緩衝液で pH 7.4 に調製した 2% オスミウム酸で 4°C、2時間固定した。試料は上昇エタノール系で脱水した後、Epon 812 に包埋した。

超薄切片は、ガラスナイフを用いて Porter-Blum I 型ミクロトームで作製し、醋酸ウラン、Raynolds の鉛溶液¹¹⁾により二重染色を施し、Hitachi HS-7D 型電子顕微鏡で観察した。

成 績

発疹第1日目よりすでに認められる真皮毛細血管周辺の浸潤細胞は、肥満細胞、大貪食細胞、リンパ球が主体で、好中球は少ない。この細胞浸潤と浮腫は直ちに表皮にも及ぶ。発疹第1日目にすでに spongiosis や単核細胞が表皮

Table 1 Data for biopsied materials

Case	Age	Sex	Day of skin biopsy (after the onset of rash)	Specimens prepared for**;	C. F. titre		Site of biopsy††
					before	after†	
1	5 yr	♂	pre-eruptive stage*	EM. FAT.	<1:4	1: 256	D.L.
2	3 yr	♀		EM. FAT.	<1:4	1: 64	”
3	2 yr	♀		EM. LM.			B
4	6 yr	♂	1st eruptive day	EM. LM. FAT.	1:4	1: 128	D.L.
5	11 m	♂		EM. LM.			”
6	1 yr	♀	2nd eruptive day	EM. LM. FAT.	<1:4	1: 128	”
7	2 yr	♂		EM. FAT.	<1:4	1: 256	”
8	2 yr	♂	3rd eruptive day	EM. LM. FAT.	<1:4	1: 256	B
9	1 yr	♂		EM. LM.	<1:4	1:1024	D.L.
10	1 yr	♀		EM. LM. FAT.			”
11	5 yr	♂		EM. LM.	<1:4	1: 512	B
12	5 yr	♂	4th eruptive day	EM. LM. FAT.	1:4	1: 128	D.L.
13	2 yr	♀	5th eruptive day	EM. LM. FAT.			”
14	3 yr	♂	7th eruptive day	EM. LM.			B
15	1 yr	♂		EM. LM. FAT.	<1:4	1: 256	”

* Koplik's spots (+). In some patients, rash appeared on their face and neck.

** EM.; for electron microscope, LM.; for light microscope, FAT.; for fluorescent antibody technique.

† Paired sera were taken from 6 to 14 days intervals.

†† D.L.; dorso-lateral region, B; buttocks.

内に認められる。浸潤細胞の主体は、リンパ球様、単球様細胞である (Figs. 1~3).

発疹の極期は第3日目から第4日目で、種々の変化が出現する。この期に、顕微鏡的には封入体様の構造が核内および細胞質内に認められることがあるが、いずれも個々の細胞に過ぎない (Fig. 4, 矢印)。また、この期の5例中3例には、多核合胞体細胞が観察された。しかし明白な封入体は核内にも細胞質内にも認められなかった (Fig. 4)。電顕的には、これらの細胞は極めて変性の著しい細胞の集合体にすぎず、麻疹ウイルスに相当すると思われる構造物は観察されなかった (Figs. 5 and 6)。表皮内にては、時として数個の細胞が凝集する傾向を示す場合がある (Fig. 7)。多くの場合、細胞膜は個々の細胞に独立して認められ、明らかな細胞の融合は認め難かった。表皮内に浸潤したリンパ球様細胞の中には、大貪食細胞と考えられる細胞に貪食処理されるものもある (Fig. 8)。この期の表皮上皮細胞では、特に有棘層上層で核小体の増大を示すものが多く (Fig. 9)、また異常に大きな nuclear body^{12,13)} が観察されることもある (Fig. 10)。表皮内での単一細胞壊死の像も観察される (Fig. 11)。この期の真皮内大貪食細胞では、貪食活性の増加がみ

られるが、貪食空胞内には線維様の印象を与えるものも含まれる (Fig. 12)。

発疹第5日目には、発疹は消退期に入るが、病巣は角化傾向が進行し、そうした部ではしばしば表皮顆粒層が欠除する。表皮内の広範な壊死巣などは認められない。真皮内の単核細胞の浸潤も著明に減じ、その傾向は第7日目にはより著しくなる (Fig. 13)。

さて、発疹出現前および第1日目の全例、第2日目の1例の毛細血管内皮細胞の細胞質内に、幅 20 m μ 前後の網様構造物が観察された (Figs. 14~16)。これらの構造物は一般に小胞体 (ER) と密接な関係を有し、その集積の末端部ではリボゾームの附着した膜成分を認めることが多い (Figs. 14 and 15)。また、その横断部では、これらの構造が小管状の性状を有することが予測される (Fig. 16)。同様のものは発疹第3日目以後には、観察した限り認められなかった。こうした時期には血管内皮細胞の分裂像や (Fig. 17)、細胞質内の lysosome 様構造の増加などが観察された (Fig. 18)。こうした網様構造は、発疹第1日目の2例、第2日目の1例では、真皮内の単核浸潤細胞と思われるものの細胞質内にも認められた (Figs. 19 and 20)。

考 察

麻疹の皮膚発疹が、どのような病因で発生するのかは、極めて興味ある問題であるが、それに関する詳細は不明のままであった。少なくともその発生が、一部アレルギー反応に負うとの仮定^{1,3,4)}は、現在も Burnet⁵⁾の仮説に及んでいる。Burnet⁵⁾はいくつかの事実を前提として麻疹の発疹が遅延型過敏反応によることを導き出している。一方、発疹が表皮の上皮細胞に対する直接のウイルス侵襲—たとえば水痘の場合のように^{14,15)}—によるとの説は、Suringa^ら¹⁰⁾のものを極とするいくつかの実験から示唆されているが^{2,16,17)}、これに対する考察はすでに行ったので⁶⁾、ここでは触れない。

著者らの光顕的および蛍光抗体法的な観察では、表皮内においてウイルスの増殖があって、その結果発疹が生ずるとの考え¹⁰⁾には否定的な結果が得られた。しかしながら、イ)時に観察された多核合胞体細胞が、ウイルス感染とどのような関係があるか、ロ)表皮上皮細胞に観察される封入体様構造が何であるのか、ハ)真皮毛細血管の変化の詳細、などは前報では推論の域を脱しなかった⁶⁾。この報告では、主に上記の点に関しての電顕的観察を中心として論ずる。

最近の Suringa^ら¹⁰⁾の報告は、表皮上皮細胞からなる多核巨細胞の存在を根拠に、発疹がウイルスの表皮に対する直接作用で生ずるとするものである。しかし、彼らの示す巨細胞も著者らが観察し、多核合胞体細胞と呼んだ細胞⁶⁾と同様のもので、明らかにそれと断定しうる封入体に欠けているようである。細胞自体の大きさも、Warthin-Finkeldeyの巨細胞⁷⁻⁹⁾に比べる時、はるかに狭小である。麻疹ウイルス感染に特有とされる Warthin-Finkeldeyの巨細胞⁷⁻⁹⁾との本質的な差は、明らかな封入体を持たない点で、著者らが多核巨細胞と呼ばずに多核合胞体細胞としたのも⁶⁾、そのためである。電顕的にも、高度に変性した細胞の集合体で、核内にも細胞質内にも麻疹ウイルスに相当する構造物を認めなかった。

麻疹ウイルスには、細胞融合能のあることが知られている^{18,19)}。こうした合胞体細胞の形成には、何らかのウイルスの関与が推定される。時に表皮の上層部で数個の細胞の集合傾向が認められるが (Fig. 7)、これはこうした合胞体細胞の形成過程とも考えられる。組織培養による観察では、麻疹ウイルスの合成に関する所見よりも巨細胞形成 (細胞間の融合)の所見が先行することが知られている^{6,18,20,21)}。しかも、こうした細胞融合能 (fusion factor¹⁹⁾)は完全に不活化されたウイルスにも認められ²²⁾、また分離された非感染性溶血性分画にも認められている²³⁾。こうした諸事実

より、合胞体細胞の形成が、直ちにウイルス合成のあることに結びつかないことは明白である。病巣の角化は比較的早くから不全角化や異常角化を伴っておこり、表皮上皮細胞ではウイルスの増殖がおこるより前に感染細胞は角化脱落してしまふものと考えられる。

次に封入体類似の構造物であるが、発疹極期では表皮上皮細胞の核小体の増大や、nuclear body^{12,13)}の異常に大きなものが認められ、こうしたものは光顕的に核内封入体様の所見を呈する場合があると思われる。Nuclear body は de Thé^ら²⁴⁾が初めて報告し、Weber^ら^{12,13)}により名づけられたものである。正常な細胞にも存在するが^{12,25-28)}、異常な事態に際して増加したり形態学的な異常を示すことが多いという²⁸⁾。ウイルス感染との関係も報告されているが²⁹⁾、著者らも水痘の皮膚病変部でその増加と形態の異常を認めている¹⁵⁾。何らかの核内代謝過程の異常に関係するものように思われるが、詳細は今後の研究によらねばならない。

一方、細胞質内封入体に類したものとしては、表皮内の単一細胞壊死や、浸潤したリンパ球様細胞の貪食される所見、さらに表皮上層部では粗大な kerato-hyalin 顆粒も好酸性に染まり、封入体とみなされる可能性がある。いずれにしても、これら光顕的な封入体様構造は個々の細胞単位に存在するにすぎず、麻疹ウイルスの感染態度^{6,20,21)}とは異なり、真の封入体ではないと考えられる。

表皮内に浸潤する細胞種類、およびその運命も興味ある問題である。水痘^{14,15)}や手足口病 (Hand-foot and mouth disease)^{30,31)}では水疱内にウイルスが認められ、比較的広範な表皮上皮細胞の壊死が観察されるが、いずれの場合にも好中球浸潤が著明である^{15,32)}。一方、麻疹の際には、全経過を通じて好中球浸潤は殆ど認めない。発疹の早期からリンパ球様、単球様の細胞がその主体である。発疹第2日目頃から、すでにリンパ球様細胞は細胞単位で貪食されている (Fig. 8)。麻疹のウイルス血症に際しウイルスは主に白血球に随伴するとの報告があるが^{33,34)}、なかでもリンパ球との関係が重視されている⁵⁾。著者らは蛍光抗体法で発疹出現前の1例で、真皮内の単核細胞細胞質に特異蛍光と考えられるものを認めた⁶⁾。現在のところ、麻疹ウイルスの *in vivo*における感染の進展、成熟粒子の存在様式、血管外へのウイルスの出現方法などは、全く知られていない。仮に、この単核細胞がリンパ球であるとすれば、ウイルスは感染リンパ球に随伴して表皮内に達する可能性もある。表皮内でのリンパ球様細胞の貪食される所見は、表皮に達した感染リンパ球の処理機転に相当するものとも考えられるわけである。

この際、大きな問題となるのは、ウイルスの血管外への

出現様式である。古来ウイルス感染と炎症との関連性は、しばしば論議の対象となってきた³⁵⁻³⁷⁾。炎症は血管系の関与なしでは考えることができず、当然麻疹の発疹出現にも血管系の果たす役割は大きな意義を有するであろう。Mallory and Medlar³⁸⁾は麻疹発疹部の光顕的観察で、毛細血管の部の増殖性および滲出性変化を重要視した。著者らの電顕的観察では、発疹極期において毛細血管内皮細胞に中心小体の出現頻度の増加や細胞分裂像などが観察された。ウイルスの真皮および表皮への感染は、ウイルスの血管外への出現を前提とするが、その際単に機械的な機転で血管を通過すると考えるよりも、まず血管内皮細胞に感染が occurs (ウイルス性血管炎、その部がウイルスの通過を可能ならしめると考える方が妥当と思われる。事実、いくつかのウイルス感染症で、こうした型の血管炎が皮疹の出現に先行して観察されている³⁹⁻⁴¹⁾。ウイルスの増殖が血管内皮細胞でおこることは、次第に広く認められてきている^{36,42,43)}。血管壁は、抗原のみの場合より抗原が抗体と反応する際に強く障害されるという⁴⁾。麻疹の際、血中の抗体価は発疹第2日目には上昇すると報告がある⁴⁴⁾。したがって、この頃には更に血管の障害が増強し、発疹が極期を迎えることになる。実際には、発疹極期の血管内皮細胞には lysosome の増加などの障害に対する反応と解される所見と、中心小体の出現頻度の増加や細胞分裂像などの障害からの修復機転とが混在して認められた。

以上述べたことを基に発疹出現の機転を考察すると、第一義的な意味を有するのは血管系の反応と思われる。すなわち、まずウイルス血症に際し毛細血管の小部分でウイルス感染が occurs、その部からの滲出性変化がウイルスの血管外出現を伴って発生する。真皮内で細胞単位の感染が occurs、表皮にも及ぶ。血管障害は上昇してくる抗体と抗原との反応で更に増強し、発疹はより拡大してその極期を迎える。表皮内での感染は細胞融合の段階に止まり、ウイルスの増殖にまでは至らず、表皮内感染細胞は大食細胞により処理され、上昇する抗体は感染の拡大を不可能とする。障害された上皮細胞は、すみやかに角化落屑により修復される。障害された血管内皮細胞も新生されたものとなるであろう。

さて、発疹出現前から第2日目までの血管内皮細胞の細胞質内に観察された幅 20 m μ 前後の網様構造物は、極めて興味深い問題となる (Figs. 14-16)。近年 Györkey ら⁴⁵⁾によって播種性狼瘡 (SLE) の腎生検試料で糸球体毛細血管内皮細胞の細胞質内に paramyxovirus 様の構造が発見されて問題を提起した。SLE の腎に関する同様の報告が増加しており⁴⁶⁻⁵¹⁾、その発見率は極めて高く、SLE の診断の有力な手がかりともいわれ⁴⁶⁻⁵⁰⁾、また病勢にも平行的に

存在するという⁴⁶⁾。しかしながら、同様のものは SLE のみならず他の疾患でも報告され⁵¹⁻⁵⁵⁾、また腎以外の臓器にも発見されている⁵¹⁻⁵³⁾。これを、未知のもの、不完全なものを含めてウイルス自体であるとする者もあるが^{45,47,50)}、細胞の障害に対する反応産物と解する者もある^{46,51)}。確かに現在のところ血清学的にも、蛍光抗体法でも paramyxovirus 感染に対する直接的な関係は認められていない^{46,51)}。またその局在も小胞体と密接に関連し、paramyxovirus の存在様式とは異なる^{6,18,21)}。しかし、Chandra⁵³⁾が腫瘍細胞および腫瘍を持たぬ個体の培養白血球に示したのや、de Martino ら⁵⁴⁾がサルマの腎糸球体血管内皮細胞に示したものは、SLE に関する報告⁴⁶⁻⁵¹⁾にあるものよりも、より明らかな結晶様配列または波状の周期性を有する小管配列 (undulating tubules⁵³⁾) を示しており、両者の起源が同一のものか否かも問題である。さらに、すでに前報で論じたように⁶⁾、培養感染細胞における麻疹ウイルス感染の動態にも不明な点が多く、所見の一致しない点も残されている^{6,18,20,21)}。この構造物と小胞体との連続性を除けば、その形態学的特徴や、幅の計測値は、麻疹ウイルスの nucleocapsid のそれに極めて類似している^{18,21)}。生体内での麻疹ウイルスの存在様式に関する知識の乏しい現状からは、この構造物とウイルスとの関係に即断的な解釈は下し得ない。

著者らの得た所見では、これらの構造が発疹の出現に先行して血管内皮細胞に局在し、それが正常の皮膚毛細血管に報告されていない点、発疹極期から消退期にかけては、観察した限り認められなかった点は注目すべきものであろう。以上の所見は、これらの構造物が障害に対する細胞反応の所産であると考えられるよりは^{46,51)}、むしろ障害の原因であるとの解釈をも可能とする。

DNase および RNase による消化試験などの裏づけを持たない現状からは、決定的なことはいえないが、明らかなウイルス感染の存在する個体で、高頻度に発疹出現に先行して毛細血管内皮細胞に観察されるこの網状構造物は、ウイルス感染と密接な関係にあることが予測される。

結 語

麻疹発疹部の皮膚生検試料に関し、電顕的に観察を行った。試料は発疹出現前日から発疹出現後第7日目までの患者15例より得た。

全経過を通じて、表皮内には麻疹ウイルスの nucleocapsid に相当する構造物は認められなかった。表皮内の多核合胞体細胞は恐らくウイルス感染によるものであろうが、封入体を有さず、ウイルスも認められず、ウイルス増殖の場となる細胞ではないと思われた。

発疹に一義的な意味を有するのはウイルスによる血管障害と考えられた。発疹前および第1日、第2日には毛細血管内皮細胞の細胞質内に幅20 μ 前後の線維様構造物が観察された。この構造とウイルス感染の関係について論じた。

この論文の要旨は、第19回日本ウイルス学会総会において発表した。
(昭和46.8.9受付)

文 献

- 1) von Pirquet, C. E.: Das Bild der Masern auf der äusseren Haut. *Z. Kinderheilk.* **6**, 1-226 (1913).
- 2) Fenner, F.: The pathogenesis of the acute exanthems. An interpretation based on experimental investigations with mousepox (infectious ectromelia of mice). *Lancet*, **II**, 915-920 (1948).
- 3) Robbins, F. C.: Measles: Clinical features. *Am. J. Dis. Child.* **103**, 266-273 (1962).
- 4) Mims, C. A.: Pathogenesis of rashes in virus diseases. *Bacteriol. Rev.* **30**, 739-760 (1966).
- 5) Burnet, F. M.: Measles as an index of immunological function. *Lancet*, **II**, 610-613 (1968).
- 6) 登坂浩一, 木村 稔: 麻疹発疹部の皮膚病変に関する研究. I. 感染培養細胞による予備実験および発疹部皮膚の光顕的, 蛍光抗体法所見. *札幌医誌*, **40**, 32-46.
- 7) Warthin, A. S.: Occurrence of numerous large giant cells in the tonsils and pharyngeal mucosa in the prodromal stage of measles. *Arch. Path.* **11**, 864-874 (1931).
- 8) Finkeldey, W.: Über Riesenzellbehunde in den Gaumenmandeln, zugleich ein Beitrag zur Histopathologie der Mandelveränderungen im Maserninkubationsstadium. *Virchow's Arch. path. Anat. Physiol.* **281**, 323-329 (1931).
- 9) Finkeldey, W.: Riesenzellbefunde bei akuter Wurmfortsatzentzündung. Ein Beitrag zur Histopathologie der Veränderungen des Wurmfortsatzes im Maserninkubationsstadium. *Virchow's Arch. path. Anat. Physiol.* **284**, 518-525 (1932).
- 10) Suringa, D. W. R., Bank, L. J. and Ackerman, A. B.: Role of measles virus in skin lesions and Koplik's spots. *New Engl. J. Med.* **283**, 1139-1142 (1970).
- 11) Reynolds, E. S.: The use of lead citrate at high pH as an electronopaque stain in electron microscopy. *J. Cell Biol.* **17**, 208-212 (1963).
- 12) Weber, A. F. and Frommes, S. P.: Nuclear bodies: Their prevalence, location and ultrastructure in the calf. *Science*. **141**, 912-913 (1963).
- 13) Weber, A. F., Whipp, S., Usenik, E. and Frommes, S. P.: Structural changes in the nuclear body in the adrenal zona fasciculata of the calf following the administration of ACTH. *J. Ultrastruc. Res.* **11**, 564-576 (1964).
- 14) Weller, T. H. and Stoddard, M. B.: Intranuclear inclusion bodies in culture of human tissue inoculated with varicella vesicle fluid. *J. Immunol.* **68**, 311-319 (1952).
- 15) Kimura, A., Tosaka, K. and Nakao, T.: An electron microscopic study of varicella skin lesions. *Arch. ges. Virusforsch.* **36**, 1-12 (1972).
- 16) Sergiev, P. G., Ryazantseva, N. E. and Shroit, I. G.: The dynamics of pathological processes in experimental measles in monkeys. *Acta Virol.* **4**, 265-273 (1960).
- 17) Debré, Bonnet, H. and Broca, R.: Sur l'inhibition locale de l'éruption morbillieuse par l'injection préalable de serum de convalescent. *Compt. Rend. Biol.* **89**, 70-72 (1923).
- 18) Toyoshima, K., Hata, S., Takahashi, T., Miki, T. and Okuno, Y.: Virological studies on measles virus. III. Morphological changes and virus growth in FL culture. *Biken's J.* **3**, 241-248 (1960).
- 19) Cascardo, M. R. and Karzon, D. T.: Measles virus giant cell inducing factor (fusion factor). *Virology*. **26**, 311-325 (1965).
- 20) Aoyama, Y.: Changes of cultured cells infected with measles virus. *Japan J. Exp. Med.* **29**, 535-545 (1959).
- 21) Matsumoto, N.: Studies on measles virus in tissue culture. II. Electron microscopic study of measles virus infected cells and localization of virus antigen examined by ferritin-conjugated antibody method. *Bull. Yamaguchi Med. School.* **13**, 167-189 (1966).
- 22) Toyoshima, K., Hata, S. and Miki, T.: Virological studies on measles virus. IV. The effect of active and inactivated measles virus on cultured cells. *Biken's J.* **3**, 281-292 (1960).
- 23) Schleuderberg, A. E.: Separation of measles virus particles in density gradients. *Am. J. Dis. Child.* **103**, 291-296 (1962).
- 24) de Thé, G., Rivière, M. et Bernhard, W.: Examen au microscope électronique de la tumeur VX₂ du lapin domestique dérivée du papillome de Shope. *Bull. Ass. franc. Cancer.* **47**, 570-584 (1960).
- 25) Horstmann, E., Richter, R. und Roosen-Runge, E.: Zur Elektronenmikroskopie der Kerneinschlüsse im menschlichen Nebenhodenepithel. *Z. Zellforsch.*

- 69, 69-79 (1966).
- 26) Weber, A. F. and Joel, D.: Tabular and ultrastructural studies of agranulocytes of the thoracic duct of calves. *Blood*, **28**, 266-279 (1966).
- 27) Jones, A. L. and Fawcett, D. W.: Hypertrophy of the agranular endoplasmic reticulum in hamster liver induced by phenobarbital. (with a review on the functions of this organelle in liver). *J. Histochem. Cytochem.* **14**, 215-232 (1966).
- 28) Brooks, R. E. and Siegel, B. V.: Nuclear bodies of normal and pathological human lymph node cells: An electron microscopic study. *Blood*, **29**, 269-275 (1967).
- 29) Granboulan, N., Tournier, P., Wicker, R. and Bernhard, W.: An electron microscope study of the development of SV-40 virus. *J. Cell Biol.* **17**, 423-442 (1963).
- 30) Forman, M. L. and Cherry, J. D.: Exanthems associated with uncommon viral syndromes. *Pediatrics*, **41**, 873-882 (1968).
- 31) Horstmann, D. M.: Viral exanthems and enanthems. *Pediatrics*, **41**, 867-870 (1968).
- 32) 木村 穆: 未発表.
- 33) Peebles, T. C.: Distribution of virus in blood components during the viremia of measles. *Arch. ges. Virusforsch.* **22**, 43-47 (1967).
- 34) Gresser, I. and Chany, C.: Isolation of measles virus from the washed leucocytic fraction of blood. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* **113**, 695-698 (1963).
- 35) Rivers, T. M.: General aspects of viral and rickettsial infections. In: *Viral and Rickettsial Infections of Man*, 2nd. ed. Lippincott, Philadelphia, 5-8 (1952).
- 36) 新保幸太郎: VIRUS 性疾患の病理. 第1版. 医学書院 198-211 (1958).
- 37) Burnet, F. M.: in *Principles of animal virology*. second. Ed. Academic Press. New York and London 77-86 (1960).
- 38) Mallory, F. B. and Medlar, E. M.: The skin lesion in measles. *J. Med. Res.* **41**, 327-348 (1920).
- 39) Ledingham, J. C. G.: The role of the reticulo-endothelial system of the cutis in experimental vaccinia and other infections.: experiments with Indian ink. *Brit. J. Exp. Path.* **8**, 12-25 (1927).
- 40) Siefried, O. and Cain, C. B.: Histological studies on hog cholera. II. Lesions of the vascular system. *J. Exp. Med.* **56**, 345-349 (1932).
- 41) Tyzzer, E. E.: The histology of the skin lesions in varicella. *J. Med. Res.* **14**, 361-392 (1906).
- 42) Liu, C. and Coffin, D. L.: Studies on canine distemper infection by means of fluorescein-labeled antibody. I. The pathogenesis, pathology and diagnosis of the disease in experimentally infected ferrets. *Virology*, **3**, 115-131 (1957).
- 43) Sabin, A. B.: Research on dengue during World War II. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **1**, 30-50 (1952).
- 44) Lightwood, R., Franco, M. and White, A. J. S.: Epithelial giant cells in measles as an aid in diagnosis. *J. Pediat.* **77**, 59-64 (1970).
- 45) Györkey, F., Min, K-W., Sincovics, J. G. and Györkey, P.: Systemic lupus erythematosus and myxovirus. *New Eng. J. Med.* **280**, 333 (1969).
- 46) Norton, W. L.: Endothelial inclusions in active lesions of systemic lupus erythematosus. *J. Lab. Clin. Med.* **74**, 369-379 (1969).
- 47) Kawano, K., Miller, L. and Kimmelstiel, P.: Virus-like structures in lupus erythematosus. *New Eng. J. Med.* **281**, 1228-1229 (1969).
- 48) Haas, J. E. and Yunis, E. J.: Tubular inclusions of systemic lupus erythematosus. Ultrastructural observations regarding their possible viral nature. *Exp. Molec. Path.* **12**, 257-263 (1970).
- 49) Bloodworth, Jr, J. M. B. and Shelp, W. D.: Endothelial cytoplasmic inclusions. *Arch. Path.* **90**, 252-258 (1970).
- 50) Györkey, F. and Sinkovics, J. G.: Microtubules of systemic lupus erythematosus. *Lancet*, **I**, 131-132 (1971).
- 51) Pincus, T., Blacklow, N. R., Grimley, P. M. and Bellanti, J. A.: Glomerular microtubules of systemic lupus erythematosus. *Lancet*, **II**, 1058-1061 (1970).
- 52) Chou, S. M.: Myxovirus-like structures in case of human chronic polymyositis. *Science*, **158**, 1453-1455 (1967).
- 53) Chandra, S.: Undulating tubules associated with endoplasmic reticulum in pathologic tissues. *Lab. Invest.* **18**, 422-428 (1968).
- 54) de Martino, C., Accini, L. and Andres, G. A.: Tubular structures associated with the endothelial endoplasmic reticulum in glomerular capillaries of rhesus monkey and endoplasmic reticulum in glomerular capillaries of rhesus monkey and nephritic man. *Z. Zellforsch.* **97**, 502-511 (1969).
- 55) Shearn, M. A., Tu, W. H., Stephens, B. G. and Lee, J. C.: Virus-like structures in Sjögrens syndrome. *Lancet*, **I**, 568-569 (1970).

Illustrations

- Fig. 1** Light microscopy of 1st eruptive day. Many mononuclear cells infiltrate in dermis and epidermis. $\times 350$.
- Figs. 2 and 3** The bar in those and all subsequent micrographs represents 1μ . Electron microscopy of 1st eruptive day. These show infiltration of lymphoid (L?) and monocytoïd (M?) cells in epidermis.
- Fig. 4** Light microscopy of 3rd eruptive day. Multinucleated syncytial cells (S.C) are seen in epidermis. No exact inclusion can be detected in those cells. Intranuclear or intracytoplasmic inclusion-like structures are seen in some epidermal cells (arrows) $\times 750$.
- Figs. 5 and 6** Electron microscopy of a portion of syncytial cell. Highly degenerated cells are clustered together. Viral microtubules do not observe anywhere within this kind of cells.
- Fig. 7** Third eruptive day. A numbers of epidermal cells seems to be on the way of syncytial cell formation by fusion of their cytoplasm. OB; odland body.
- Fig. 8** Third eruptive day. Phagocytoses of infiltrated mononuclear cells are observed in epidermis (arrows). NB; nuclear body.
- Fig. 9** This shows hypertrophied nucleoli of epidermal cells (NCL). Third eruptive day.
- Fig. 10** A large nuclear body is seen within a nucleus of a epidermal cell. Third eruptive day.
- Fig. 11** A single cell necrosis is observed in a epidermal portion at 3rd eruptive day. Cy; cytoplasm, N; nucleus.
- Fig. 12** This shows a portion of dermis of 3rd eruptive day. A single membrane bounded materials of tubular appearance are observed in the cytoplasm of a dermal macrophage (arrow).
- Fig. 13** Light microscopy of 7th eruptive day. Conspicuous decrease of dermal cell population is shown. Epidermal cell layer becomes thin and lacks granular layer. $\times 300$.
- Fig. 14** Interwoven, filamentous structures are observed in the cytoplasm of endothelial cell of dermal capillary. They are partly surrounded by a membrane continuous with the endoplasmic reticulum at the peripheral portion of their accumulation (arrows). Highly swollen mitochondria is seen (Mt). Pre-eruptive stage.
- Fig. 15** Filamentous structures situates in the cytoplasmic portion close topographical relation to mitochondrion of endothelium of pre-eruptive dermal capillary.
- Fig. 16** This shows these structures appeared tubular nature in cross section. First eruptive day.
- Fig. 17** Third eruptive day. Mitosis of endothelial cell of dermal capillary is seen. Ch; chromosome.
- Fig. 18** This shows increased numbers of lysosome-like structures in the cytoplasm of capillary endothelium. Fourth eruptive day. Ly; lysosome-like structure.
- Fig. 19** Tubular structures are included in the cytoplasmic vacuole of lymphoid cell observed just beneath epidermis. First eruptive day. BM; basement membrane.
- Fig. 20** Second eruptive day. This cell, probably dermal macrophage, includes tubular structures in its cytoplasmic vacuole (arrow).















