

蛔虫物質による腸、肺及び皮膚の アレルギー性反応の研究

IV 蛔虫感染時の肺のアレルギー性反応

小宮山 隆三

慶応義塾大学医学部寄生虫学教室 (主任 松林久吉教授)

(昭和 29 年 9 月 20 日受領)

緒言

経口的に蛔虫体物質を投与し、又は蛔虫成熟卵を摂食させ感作した動物に再び虫卵を与えて感染させる際に関する変化に関する研究は古くから多くの報告があるがその主なものを挙げると、再投与した感染仔虫の体内への侵入の状況については、佐伯(1929)は犬蛔虫抗原を投与し後に成熟卵を与えると感染に対して抵抗性が強くなり仔虫の発育は遅れ、田村(1932)は豚蛔虫抽出液を飲ませたモルモットの腸管壁は仔虫の透過性を妨げると述べ、Wagner (1933)はマウスに数回蛔虫仔虫卵を与えることと次回からの感染は減弱すると報じた。松島 (1934, 1935) は単に体腔液を経口投与し又は蛔虫卵を与えて感染させたものは再び仔虫卵を与えるとその臓器への仔虫移行は阻害されると述べ、藤瀬(1938)は蛔虫飼養液を経口的に、石氏(1943)は蛔虫乳剤及び抽出液を腹腔内注射で何れも白鼠に与えて各臓器への仔虫移行率の抑制されることを見ている。又侵入した仔虫の為に肺に起された変化については、平田(1935)は自然に蛔虫に感染した野犬と生後間もない未感染の幼犬とを比較すると、犬蛔虫成熟卵を与えた場合の肺の変化は後の方が早期に著明に現われ肺炎像、結節形成、仔虫の検出等の組織像は何れも高度であつたと述べ、Kerr (1938) はモルモットに豚蛔虫卵を与えて感染させ抵抗性を持たせたものでは次回感染時の肺は浮腫が強く侵入仔虫周囲の細胞反応が著明であるに反し、前処置を行わない非抵抗性のは出血と仔虫の発育促進とが見られたと述べている。Sprent

and Chen (1949)は豚蛔虫卵を飲ませて感染感作したマウスに再び虫卵を与えると、初回感染の時よりも仔虫は長く肝に停滞し肺に移行し難く、発育は阻害され、仔虫周囲の cellular encapsuation が起ることは注目すべきであると述べ、宮川(1952)は蛔虫体成分で注射感作したモルモットに仔虫卵を摂食させると対照に比し肺重量は高くなり、結節形成、出血、浮腫、エオジン球の浸潤が高度であり、之はアレルギー性反応の結果に外ならぬと説明している。

以上の報告の中で肺の病理変化を追求した実験はその感作の方法が仔虫の感染によるもの、又は蛔虫物質の注射によるものであつて実際に則しない点が考えられるので、私はもう一步進んだ自然に近い方法で、即ち蛔虫乳剤の経口投与で感作した兔に蛔虫を感染させ、その際に肺はどの様な態度をとるかという点に関し次の様な小実験を行つたので茲に報告する。

実験材料及方法

蛔虫の感染には豚蛔虫仔虫卵を用いた。屠場より持参した新鮮な蛔虫の子宮末端より約 2 cm 以内にある受精卵を取り出し、10%アンチホルミンでよく混和振盪し、後蒸溜水で数回遠洗洗滌した。之を 27°C 孵卵器内で 30~50 日間瓦培養した。感染に用いる際にはマウスに試食させ、2 日後にその肝を検鏡し感染仔虫の存在することを確認した。虫卵数は倍数稀釈で算定した。

動物は兔で前報(1954)に記載した実験の場合と同様な方法で蛔虫乳剤を経口投与して感作したもので 毎日 20 匹宛 2 週間連日投与し、総量 280 匹分に達し、2 週間後の皮膚反応が陽性を示したものと、対照群は何等処置を施さないで皮膚反応陰性であつたものを用いた。体重は何れも 1300~2000 g のものを用いた。

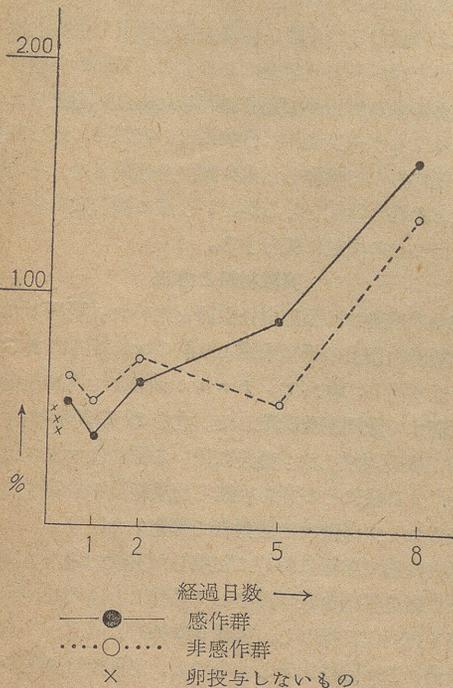
上記の処置を経た兔の各々に蛔虫仔虫卵約 5 万個を V 号カテーテルで胃に直達経口投与し、12 時間、1 日、2

Takazo Komiyama: Experimental studies on allergic reactions of intestine, lung and skin due to ascaris substance. IV. Allergic reactions in the lungs by the migration of ascaris larvae. (Department of Parasitology, School of Medicine, Keio University, Tokyo, Jaapan.)

第1表 肺, 肝の重量及びそれらの体重比

処番 置号	性	投与後 日数	最終 体重 (g)	肺重 量 (g)	肺/体重 (%)	肝重量 (g)	肝/体重 (%)	
感 作 群	1	♀	1/2	1500	8.0	0.53	47.0	3.13
	2	♀	1	1480	5.6	0.38	60.0	4.05
	3	♀	2	1300	8.0	0.62	36.0	2.77
	4	♀	5	1620	14.2	0.88	50.0	3.09
	5	♀	8	1800	28.5	1.58	60.0	3.33
非 感 作 群	6	♂	1/2	1600	10.0	0.63	50.0	3.13
	7	♀	1	1480	7.9	0.53	70.0	4.73
	8	♀	2	1440	10.2	0.71	50.4	3.50
	9	♀	5	1700	9.0	0.53	39.0	2.29
	10	♀	6	1750	23.5	1.34	47.0	2.69
卵 不 投 与 の し	11	♀	/	1440	6.0	0.42	47.0	3.26
	12	♀	/	1900	9.5	0.50	70.0	3.68
	13	♀	/	2000	8.5	0.43	46.0	2.30

第1図 肺重量の体重との比



日, 5日, 8日後に失血致死せしめ, 投与後5日後までのものはその肝に, 5, 8日後のものは肺に感染仔虫の存在することを確めた。

第2表 肺の肉眼的及び組織学的所見

処番 置号	性	投与後 日数	肉眼的所見	組織学的所見	
感 作 群	1	♀	1/2	外観稍浮腫状を呈し 断面では肺門附近に 少量の出血点あるの み	仔虫発見出来ない
	2	♀	1	表割面共に出血点中 等度	仔虫の周りの反応及 びその他の部の変化 ない
	3	♀	2	表割面共に出血点著 明	同上
	4	♀	5	外観浮腫状を呈し, 表割面共に出血斑著 明	仔虫の周りの反応最 も高度で肉芽腫様像 を形成する。その他 の部は浮腫, 出血を 伴った肺炎像
	5	♀	8	外観浮腫状を呈し, 表割面共に瀰漫性出 血斑最も著明で健康 色を殆どみない	仔虫の周りの反応は 軽度となり, 其他の 部の肺胞は強い浮腫, 出血を伴った肺炎像
非 感 作 群	6	♂	1/2	表割面共出血点殆ど ない	仔虫発見出来ない
	7	♀	1	表割面共出血点少い	同上
	8	♀	2	出血点表面少く, 割 面中等度	仔虫の周りの反応及 びその他の部の変化 ない
	9	♀	5	外観稍浮腫状を呈し 表割面共出血点著明	同上
	10	♀	8	外観浮腫状を呈し, 表割面共出血斑著明	仔虫の周りの反応は 殆どなく, 浮腫, 出 血を伴った肺炎像

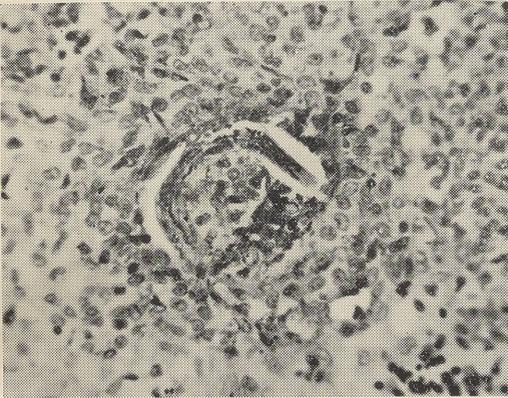
肺と肝は取り出し秤量の上, その表割面を肉眼的に検査した, 之等の肺は更にホルマリン固定の後, 連続切片標本を作り, ヘマトキシリン・エオジン重染色を施し, 仔虫の存在する部及びその他の部を組織学的に検索した。

成績

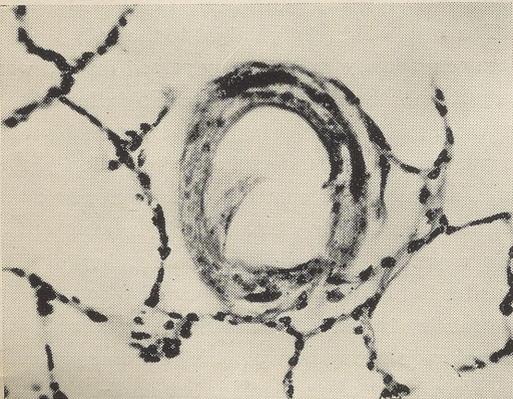
蛔虫仔虫卵を投与してから各時間経過後の肺重量は第1表に示す通りであり, その体重比は第1図に見る通りであつて時間の経過と共に上昇し, 初期の中は感作したものは非感作のものより寧ろ低いのに反し8日後には, 1.58%に達し最高値を示した。他方非感作のものはやはり時間と共に上昇はするけれども, 5, 8日後頃には感作群より明かに低かつた。

肝と体重との比は第1表に示す如く投与後1日のものが最も高くなつている。これは仔虫が体内移行の際に肝

第2図 感作したものに蛔虫仔虫卵を投与してから5日後の肺(強拡大)。感染仔虫を取巻いて肉芽腫様細胞被包が見える。



第3図 非感作のものに仔虫卵を投与してから5日後の肺(強拡大)。仔虫は第2図よりも大きく発育し、周囲の細胞反応は見られない。



に多数に滞留する為であつて肝を離れるに従い低くなつては、1及び2日後まででは感作群は非感作群より低かつた。

肺の肉眼的所見は第2表に示す通りであつて、時間の経過と共に漸次外観浮腫状を呈し、表割面の粟粒大乃至帽針頭大の出血斑は急激に増加し、8日後には最も変化が強かつた。

肺の組織学的所見は第2表に見る通りであつて投与後2日までのものは大きな変化はなかつたが、5日後では感作したものには第2図に示す様に感染仔虫を中心として組織球、巨大細胞、エオジン嗜好性白血球が集簇し、肉芽腫様細胞被包を形成して虫体の惹起する反応が極めて高度であり、又虫体の大きさを比較すると対照よりも小さくて発育の遅れていることが認められる。仔虫の

みられない部分は出血があり肺炎の像を呈していた。之に反し非感作のものは第3図に見るように上記の如き細胞反応は見当らず、又仔虫の発育の促進しているのが見られた。

8日後のものでは仔虫は可成り大きく発育し、感作群の仔虫周囲の反応は5日後のものより軽度となつては、虫体のみられない部分は瀰蔓性の肺炎像が著明となり浮腫、出血は極めて強くなつては、非感作群は仔虫の周囲の反応は殆んどなくなつては、発育の遅れた小さい仔虫の周囲には可成りの反応が見られ、虫体の存在しない部分は浮腫、出血が極めて強く見られた。

総括と考按

蛔虫乳剤を経口投与して感作した兎に蛔虫仔虫卵を経口投与して感染させると、その肺の体重比は無処置のものに比して大きくなり8日後には極大となつた。屠殺の都度生の標本で仔虫を調べると肺には5日後のものより見られ始め以後は漸次多く見られるので、仔虫の肺侵入の為の影響は一層大きくなり8日以降も重量比は一層増大するものと思われるが、投与後3~4日で動物は食慾不振、元気がなくなり、5日後頃より死亡するものが現われ始め、8日後頃には殆んど瀕死の状態となりそれより以降の実験は不可能であつた。これは仔虫の肺侵入による肺炎の為であらう。

肺の肉眼的所見はやはり8日後が最大の出血斑を示し、最も病変が強かつたが、対照との差はあまり認められなかつた。

組織学的所見では虫体の周囲の変化は5日後のものが最も反応が強く、各種炎症細胞を主とする細胞被包の多く見られる点が目すべき所見であつた。この肉芽腫様細胞被包は5日後では対照との差が明確であつたが、8日後ではそれほど差異がなく、興味あることは8日後の対照にも比較的小さい発育の遅れたと思われる虫体の周囲にはやはり相当度の肉芽腫様反応がみられたことがある。この事実は発育の進まない小さい仔虫は何か特別に為害的な産物を排泄して周囲の組織に反応を与えるものであろうか。投与後2日以前のものにはこの様な反応は感作群にも非感作群にも見られなかつた。要するにこの感染仔虫を中心とする肉芽腫様細胞被包の形成は感作群では早期に5日後頃発現し、8日後頃には非感作群にも遅れて出現するものであるといえる。

仔虫の周囲以外の部位に於ては2日後までは何等変化なく、5日より8日後に至つて最も甚しく浮腫、出血を伴つた瀰蔓性の肺炎像を呈しては、何れも対照群より

はや強い所見が得られた。

肝の体重比が1,2日後では対照よりも低くなっているのは生の標本の検鏡でも判る通りこの期間は最も多数仔虫が停滞する時期であるが、上記諸家の報告の様に感作したものは仔虫の侵入を阻害するという事実によるものであるか。

結 論

1) 蛔虫体乳剤を経口投与して感作した兎に蛔虫仔虫卵を経口投与して感染させると、その肺重量の体重比は非感作の対照群よりは大きであつた。

2) その組織学的所見では仔虫周囲の肉芽腫様細胞被包は感作群は非感作群よりも早期に現われた。

3) これ等の事実から肺にアレルギー性反応を起すことが出来たと積極的な断定を下すことは出来ないが、その事実を想像することはできる。

稿を終るに当り、終始御指導と御校閲を賜つた松林教授に深謝致します。

(本論文の要旨は昭和29年11月第14回日本寄生虫学会東日本支部大会に於て発表した。)

文 献

- 1) 藤瀬直孝(1938): 蛔虫「リングル」氏飼養液の経口的投与の蛔虫感染に対する影響, 慶応医学, 18(11) 1229-1240. — 2) 平田清人(1935): 蛔虫免疫の実験的研究, 病理組織学的観察, 日本医科大学誌, 6(6), 711-742. — 3) 石氏三郎(1943): 豚蛔虫々体物質の白鼠豚蛔虫感染に及ぼす影響, 慶応医学, 18(11), 1229-1240. — 4) Kerr, K. B. The cellular response in acquired resistance in guinea pigs to an infection with pig ascaris. Amer. Jour. Hyg., 27(1), 28-51. — 5) 小宮山隆三(1954): 蛔虫物質による腸肺及び皮膚のアレルギー性反応の研究, III. 蛔虫乳剤経口感作による皮膚及び腸壁象の Arthus 現象, 寄生虫誌, 3(4), 270-277. — 6) 松島実(1934): 蛔虫重複感染に関する研究, 慶応医学, 14(8), 1119-1134. — 7) 松島実(1935): 蛔虫体腔液の蛔仔虫感染時移行に及ぼす影響, 慶応医学, 15(10), 1405-1422. — 8) 宮川逸郎(1952): 蛔虫体成分によつて起る内臓のアレルギー性反応に関する研究, 臨床内科小児科, 7(10), 454-455. — 9) 佐伯丈助(1929): 蛔虫免疫の実験的研究, II. 抗体元の皮下摂取法及経口的摂取法並に二重感染試験による蛔虫免疫の実験的研究,

微生物病理学誌, 23(8), 1527-1592. — 10) Sprent, J. F. A. & Chen, H. H. (1949): Immunological studies in mice infected with the larvae of *Ascaris lumbricoides*. I. Criteria of immunity and immunizing effect of isolated worm tissues. Jour. Infect. Disease, 84(2), 111-124. — 11) 田村治(1932): 蛔虫経口免疫を受けたる海猿腸管壁の当該蛔虫通過防禁能力(蛔虫の経口免疫に就て), 大阪医事新誌, 3(11), 1447-1474. — 12) Wagner, O. (1933): Immunisierungversuche bei experimenteller Askarisinfektion der Maus. Zeitschr. f. Immun. u. exp. Therap., 78(314), 372-382.

Summary

Emulsion of ascaris body was administered per os to 20 rabbits daily for 2 weeks. They were then fed with 50,000 embryonated eggs of ascaris and were sacrificed 12 hours, 1, 2, 5 and 8 days after the feeding. Lungs and liver were weighed and their ratio to body weight was determined.

The ratio of the lung weight to the body weight became gradually larger as day passed on and was largest on 8th day after the feeding when most of the rabbits were dying or died, probably due to pneumonia. In the section preparation of the lung, a granulomateous cell infiltration was seen around the migrating larva. This cellular envelope appeared 5 days after the feeding in the sensitized animals while it appeared 8 days after the feeding in control animals. Lung tissue apart from larvae showed no pathological change until the second day after feeding, but on 5-8th days, an aspect of diffuse pneumonia accompanied by oedema and haemorrhage became prominent. These changes were more remarkable than those in control animals.

All of these findings suggest that some allergic reaction was provoked in lungs by the feeding of embryonated ascaris eggs to rabbits which had been sensitized by the oral administration of ascaris substances.