

*Trichomonas vaginalis* の生物学的試験

## 第 8 報 実験動物接種試験 (2)

## 病理組織学的考察

浜 田 義 雄

大阪大学微生物病研究所 寄生虫原虫学部(部長 森下教授, 指導 猪木教授)

(昭和 31 年 1 月 30 日受領)

*T. vaginalis* の化学療法で常に問題となるのは再発或いは再感染の生因である。完全に再感染の機会が除かれた場合でも治療後かなりの比率に原虫が再発見されるところから、その多くは矢張り再発とみるべきではないだろうか。現在のところ *T. vaginalis* の嚢子型は一般に認められていないので、再発と感染経路の探究は共に化学療法上の重要な基礎問題として課題されている。そしてその解決の緒の一つとして病理組織検索があることを忘れることはできない。

*T. vaginalis* (以下略 *T. v.*) 性腔炎患者の組織学的検索については 1955 年及び 1940 年に Kessel 及び Gafford によつてかなり精査されている。彼らによると腔粘膜中間上皮層の潰瘍には時に *T. v.* を認めることができ、またそのために潰瘍が著明に発達することがみられると指摘しているが、その組織的变化は単に *T. v.* のみならず毒素または細菌の影響があると考えておつて、*T. v.* そのもの病原性には尚疑問をもつておつた。

近年 Schnitzer (1950) らによつて膿瘍を伴う感染マウスの発現について興味ある報告が行われたが、組織学的観察は行われておらず、これらの文献よりみても *T. v.* 腔炎の組織内機作の考察は全く記載に乏しい。最近猪木浜田 (1952, 1954) は純培養の *T. foetus* をマウスの腹腔内に接種感染させ、釜洞、中馬、岡村、藤原の協力を得てその病理組織学的考察が行われ、落花生油前処置で体内の網内系細胞が封塞されて大喰細胞の原虫喰作用が阻止され、ひいては抗体形成が不能になつて高い致死感染率を示し、又 nitrogen mustard では大喰細胞の不出

現より喰細胞の生成過程が障碍をうけ、*T. foetus* (以下略号 *T. f.*) の容易な感染がみられたと考えたが、感染生因を組織学的に考察したのものとして新しいものであつた。さきに著者は *T. v.* をマウスの腹腔に接種して 2 型の感染型のあることを認め、これを実験動物として抗トリコモナス剤の *in vivo* 試験に応用する試みもなされているが、無菌培養原虫による感染実験は組織学的検索によつて再発または再感染に関する機作の解決と共に化学療法における薬物投与の応用方式にある指針を与えるものと考ええる。

## 実験材料及び方法

実験に供したマウスは幼若家鶏洗滌血球または他の方法で前処置したマウスか、無処置マウスに *T. v.* \* を接種して感染したもの(第 I 型, 第 II 型)で特に系統, \*\* 性別に考慮されていないが 13~15 g のものを最も多く用いた。実験マウス 160 疋中無処置接種では 6 例が I 型感染により斃死した。これらの原虫は先に報告したように抗原抗体反応でも、形態的にも原型と異つたものであることが証明された。また 7 例は肝膿瘍を主とし、その他腸間膜等に小膿瘍が認められ、且つ腹壁の著明な肥厚がみられた。そしてこれらは第 II 型感染と名付けられた。第 I 型感染マウスから腹腔液を採取して他の健康マウスに接種すると原虫数に比例した経過で致死感染することが認められた。

本実験に用いた動物は以上の初代第 I 型感染マウスとその継代マウス、及び第 II 型感染マウスで斃死直後又は直前に剖検の上固定、HE 染色を主として切片を作製、鏡検に供された。

\* 西山, 泉田, 大久保 (北野病院) 田中, 松本 (大阪大学附属病院) 江口, 橋本, 巖株 (国立京都病院) を用いた。

\*\* dd 系マウスは感染率がわるい。

Yoshio Hamada: Biological studies of *Trichomonas vaginalis*. 8. Animal transmissions with pure culture of *T. vaginalis*. (2) Microscopic observation of histo-pathology. (Department of Parasitology, Research Institute for Microbial Diseases, Osaka University)

## 病理組織学的所見

### 1. 第I型感染マウス

実験に用いたものは12疋であつて、その内6疋が無処置若しくは幼若家鶏洗滌血球その他で前処置して初代に感染した群で、他の6疋はこれらの初代感染マウスより健康マウスに継代した群である。こゝでは前者をA群、後者をB群として類別することとした。A群では斃死に至る日数が長く、まれに4日目に感染死した例があるが他はことごとく原虫接種後4乃至5週間を要した。斃死直後又は直前に処分したマウスの剖検所見は肺に充血が一樣にみられ、また大量の灰白色に濁つた腹水がみられることで、開腹と共にそれが溢出する。肝及び他の臓器には特に変化をみないが、腹壁の肥厚を認めることが多い。

腹壁：皮膚と筋肉層の間質には膿汁までには発達していないが膿瘍がいたるところにみられる。これは多数の原虫の侵入と、それと混同しやすい単核球によるものと思われる。アメーバ寄生による障害もそうであるが細胞浸潤像は強く、筋肉のひどく侵されているところではそのために横斑が消失していることさえみられる。多数の単核球とリンパ球が原虫の侵入と共にみられ、好中球の少いことが特異的である (No. 886)。このように筋肉間質に膿瘍を作り、而もこれが原虫と単核球を主として形成されていることは殆んど全例にみられ (No. 84, 706, 776 等)、その程度は症状によつて軽重があるが、慢性の経過をとるもの (A群) ほど腹壁内面に形質細胞の出現が多く、且つ鮮明である。急性経過をとつたもの (B群) は大喰細胞と思われるものが多くみられた。この群では形質細胞がみられない。

肺：軽度の充血と肺泡隔炎がみられるが、重篤症候を示した例では一種の肺炎にまで発達し、気管及び気管枝の浸潤がおこっている。これらの間質性肺炎を呈していないものでも充血は例外なくみられる。

肝：各所に血管の充血と実質の変性壊死がみられ、細胞の核が強い感作のために死滅しているがこれは外面において甚だしい。又毒素による感作像と同様の変化がみられ、これはB群に強くあらわれている。しかし肝には著明な変化はみられない。

脾：A群では貧血の像としてあり、形質細胞が非常に多く抗体形法の像が非常に鮮明であるが、B群では反対に充血脾であつて、巨大細胞が大いようにみえる。リンパ濾胞では核の崩壊がみられ、これも抗体形成像の特異的な相を示している。

腎：糸球体に充血がみられ、円形細胞浸潤が軽度のみられるが他には著変がない。

腸及び腸間膜：粘膜の間膜まで原虫の侵入はないが、漿膜に著明な炎症がある時はそこに原虫が認められる。そして漿膜から筋肉層の縦軸に沿つた中迄炎症が及んでいることがある。外部脂肪組織に沿つた炎症では外部筋層と漿膜間に細胞浸潤があり、それらを形成する単核球と共に大きな特徴ある細胞がみられる。これは原虫であるが筋肉間質には原虫の侵入は左程多くない。これらの変化はA群では著明にみられるが、B群では不明瞭なことがあつて原虫のみられないこともあるが、多核細胞、好中球は多くみられる。

### II. 第II型感染マウス

前述したように7例の剖検では主として肝に膿瘍形成がみられる。重症例の膿瘍は肝実質に広くわたり、その一部は崩壊してもろく、肝周囲の胃、横隔膜、脾に遊離膿瘍がみられる。このため臓器は互いに癒着し、腹膜の肥厚もみられる。脾は腫大し、膿瘍はこゝまで及ぶことがある。このような例ではその一部が崩壊し白色を帯びている。(No. 1219)

肝：HE染色でその病理組織をみると強い変化を現わしているのは肝で、症状の軽度のものは腹腔内に一次的に形成した膿瘍が更に肝表面に波及しているにすぎないが、重症なものでは肝の方質はすべて萎縮して静脈竇が拡くなっている。実質の膿瘍部と健康組織の境界は不明瞭なこともあるが、エオジンで従まつた膿瘍部と鬆球結締織の間には破壊された細胞と多くの単核球がみられる。単核球と共に夫より稍々大きくエオジンに従る細胞質とヘマトキシリンに濃従する小核をもつ原虫と思われる細胞が多い。切片を鉄ヘマトキシリンで染色すると遊離原虫と同様に核は黒褐色に強染するが、鞭毛、軸索突起等は把握しにくく不鮮明なことが多い。重症例では膿瘍の広範性と変性壊死が著明である。そして膿瘍に囲まれた肝細胞は萎縮して粗雑な配列となり腺房が拡大している。時には表面より膿瘍が脱落しておつてこれは肝よりできたものとは思われぬ一むしろ腹腔内の膿瘍が肝表面に波及したと考えられる像を示しているものがある。(No. 134)。また肝と隣接する脾にまで化膿性炎症が発展して脾の外層が膿瘍化する感作像もみることができ (No. 1219)、このような像は少く脾に影響を与えることは稀である。(No. 1936, 134, 251)。膿瘍部を生理的食塩水でよく洗滌した果、 $10^{-4}$ 濃度のマーズン液中に約3~5分間浸漬して更に食塩水で洗滌、肝

表面より 3~5 mm 内層部をとり鏡検すると運動性の強い原虫がかなりみられ、又この一片を培地に投入して原虫の増殖するのをしり得た。

脾：横隔膜下膿瘍の時には脾の周辺は膿瘍で囲まれ、この症状が進むと中心まで炎症が及んで更に腺房が犯されていることがみられる。

脾：濾胞が稍々萎縮し、その境界が不明瞭であるが充血は左程著明でない。巨大細胞がみられ、細胞の核分裂があつて臓器機能が高まつている像と思われる。

腹壁：皮下から筋層にかけて膿瘍が多く、こゝでも単核細胞とそれと混在する原虫がみられる。内面の形質細胞出現は著明である。

腸管の変化は第 I 型 A 群と同様化膿性炎症が強い。心肺、腎、脳には特記に値いする変化はえられない。

### 総括考按

*T.v.* のマウス接種によつておきた I 型及び II 型感従型の病理組織切片を作製してみると、この両者の差異の大きいところは肝膿瘍形法であることがわかる。すなわち I 型肝では殆んど無疵であつて変化があらわれないのに II 型では一部の例外を除いて強い肝の膿瘍形法像がみられる。この膿瘍は肝実質よりその周辺(脾の腺房にまで及ぶことがあつた)にまで影響を及ぼすことがある。そしてこの膿瘍形成は I 型では全くみられない。しかし I 型 A 群では腸管壁、腹膜壁に多数の小膿瘍形法があること、I 型 A 群でみられる腹壁の単核球と原虫による膿瘍形成が II 型でも同様にみられ、而も形質細胞の出現も同様にみられること、脾の所見で I 型 B 群と II 型群が巨大細胞の出現、臓器機能の亢進性に近似した感作像を示していることが特徴づけられた。

I 型 A 群で大喰細胞の存在しないことや形質細胞の出現が腹壁や脾でみられること、また肝で実質の細胞変性像がみられることなどは幼若家鶏血球等の前処置によつて大喰細胞の生法過程が封塞されたことを意味すると思われた。

緒言でも触れたように *T.f.* のマウス感染では前処置成により感従機作が異り夫々病理組織像に影響を与えた。*T.v.* の初代感染で I 型 A 群の脾に大喰細胞が出現していないことは *T.f.* の初代感染に nitrogen mustard で前処置した像と共通したものといえよう。原虫接種果感染、腹腔内増殖までに長期日を要したことは脾腹壁内面等の形質細胞の増加となつてあらわれ、又同時に抗体形成像を示していることは *T.f.* と異つて本原虫による感染が甚だ困難であることを示している。

I 型 *T.v.* 初代感染例や第 II 型感染群の腹壁像で筋肉中間層まで原虫が侵入していることをしつたが、婦人科における本原虫の感染もある程度の粘膜炎症を伴うという点から窺えば原虫の棲息部位も可成り明白となるし、また肝膿瘍という特異な状態中で侵襲した本虫が  $10^{-4}$  濃度のマーズン液の侵積より保護されたことは、化学療法における陸坐薬乃至陸丈の応用方式に再考の余地を与えるものとして興味あるところである。

### 結 論

症状から 2 型に分けられる *T.v.* のマウス感染は病理組織的に I 型 A 群、I 型 B 群及び II 型に区別して夫々考察した。即ち

1) I 型の初代感染マウスは A 群とし、脾の形質細胞増加、大喰細胞の不出現、貧血像：肝の変性壊死：腎の糸球体充血：腸間膜の細胞浸潤、炎症を特徴とした。

2) 継代マウスは B 群としたが、脾の巨細胞、淋巴濾胞の核崩壊、充血像：肝の変性壊死：腎の細胞浸潤：腸間膜の細胞浸潤がみられた。

3) II 型では肝の膿瘍が著明で単核球と原虫の混在がみられると共に肝細胞の萎縮や腺房の拡大がみられた。又脾の巨細胞と腎の糸球体充血がみられた。

4) 病害性に富み、継代し得られる型 (I 型) に初代感染したマウスは大喰細胞が存在せず、形質細胞の出現の多いところから、大喰細胞の生成過程が封塞されたために感染したものと思われた。

5) 筋肉中間層まで原虫が侵入していることが認められた。これは人における再発の原因をなすものかもしれない。

稿を終るに臨み、本研究に終始御指導御鞭撻を賜つた森下、猪木教授並に病理組織所見に御意見、御校閲を賜つた感染病理学部釜洞教授に深謝します。また本研究の発表の機会を与えられた武田研究所々長桑田智博士、酸酵研究所長佐藤喜吉博士に深謝します。

### 文 献

- 1) 猪木正三、浜田義雄、中馬英二、藤原二郎 (1952) : *Trichomonas foetus* の小動物における感染に関する研究、第 1 報、阪大医誌、4 (5, 6) : 1-10. —2) 猪木正三、浜田義雄、釜洞醇太郎、阿村昌一 (1954) : *Trichomonas foetus* の小動物における感染に関する研究、第 2 報、阪大医誌、6 : 211-218. —3) 浜田義雄 (1953) : *Trichomonas vaginalis* の生物学的研究第 3 報、阪大医誌、5 : 511-521. —4) Schnitzer, R. J., D. R. Kelley and B. Leiwant (1950) : Experi-

mental studies on Trichomoniasis: I. J. Parasit, 36: 343-349. —5) Trussell. R. E. (1947): *Trichomonas vaginalis* and Trichomoniasis. Charles Thomas Pub. Co. 75-78, 113-116. —6) 浜田義雄 (1955): *Trichomonas vaginalis* の生物学的研究, 第6報, 阪大医誌, 7: 237-245. —7) 細谷省吾 (1953): 抗原虫; 抗カビ, 抗酵母性抗生物質トリコモマイシン, 薬学研究, 25: 435-441.

### Summary

Several papers have been reported describing microscopic findings of human vaginitis caused by *Trichomonas vaginalis*. For example, Kessel and Gafford described in 1935, and 1940 as follows:

Biopsy specimens from the women with *Trichomonas vaginalis* reveal that the surface of the vaginal mucosa is covered in areas with coagulated material, in which trichomonads, leukocytes, and erythrocytes are commonly found. The surface epithelium is usually intact, but certain areas show erosion with the flagellates migrating between the surface cells. Kessel and Gafford believe that the histopathology of this type of vaginitis is not caused solely by invasion of the flagellates from the lumen of the vagina, but there is some additional mechanism, either toxic or bacterial in nature, which is responsible for the primary tissue changes, or that the flagellate is conveyed by the blood stream in some unrecognizable stage to the areas of infiltration and ultimate necrosis.

Previously, the author reported an experimental infection of *T. vaginalis* (pure culture) into mice by the intraabdominal route. Some animals show severe abdominal lesion, the flagellates multiplying in their intraperitoneal cavities, and died within 4 to 40 days (Type I). In another cases, liver abscesses were found, usually accompany with small abscesses in adherent organs (Type II). During the serial passages of the flagellates through mice, the toxicity of the trichomonas was increased apparently, because animals survived more than one month at the

early stage of transfer, but they died within a week after second transfer.

The present report describes microscopic histological observations on the mice to analyse the implication of the increased pathogenicity of the flagellates. The histological changes by type I were classified into groups; A and B.

Type I-A.; Which is characterised by the immigration of plasma cells in spleen as well as peritoneal wall, and—

Type I-B.; In which few plasma cell infiltrates, but remarkable macrophage invades into spleen and abdominal wall.

These histological differences among the two groups correspond with those of survival days, and could be discussed from the point of view of antibody formation in connection with plasma cells. It is noteworthy that the pre-treatment of mice with chick-erythrocytes or nitrogen-mustard and others could favour the susceptibility of the animals to the trichomonas infection.

It is interesting that the flagellates were found not only among the cellular infiltrates in the peritoneal serous membrane, it also in the interstition of muscular tissue; they sometimes conform to small abscesses, and muscle striatiation around the abscesses usually disappeared. The later finding may suggest the mechanism of relapse in human trichomoniasis.

### 図版説明

1. 矢印は原虫, I-A 群の腹壁, 細胞浸潤がひどい。(No. 84)
2. 矢印は原虫, I-B 群の腹壁, 筋肉間に原虫がみられる。(No. 886-強拡大)
3. 矢印は巨細胞, I-A 群の腸間膜膿瘍と巨細胞。(No. 84-強拡大)
4. I-A 群の腸膿瘍, 漿膜より筋肉(左下)に至る炎症が著明である。(No. 84-弱拡大)
5. II 型の肝, 膿瘍は広範で強度, 肝細胞は萎縮している。(No. 1935-弱拡大)
6. II 型の肝, 5の強拡大  
(ヘマトキシリン・エオジン染色)

