

# 蛔虫物質特にその体腔液の脳に於ける作用に就て

山 本 好 明

大阪大学微生物病研究所寄生虫原虫学部 (部長 森下薫教授)

(昭和31年10月1日 受領)

特 別 掲 載

## 緒 言

蛔虫症に神経症状を呈する場合があることは周知の事実であるが蛔虫物質により直接或は間接に中枢又は末梢神経に惹起される変化は複雑なものであつて詳細には知られていないように思われる。私は動物の脳実質内に蛔虫物質主として蛔虫体腔液を注入し、その直接作用による変化を検討し且つ脳に於ける蛔虫性アレルギー惹起の可能性に就て考察した。

## 実験材料及び実験方法

蛔虫体腔液は 前報告に詳述したように採取し滅菌した。

飼育蛔虫体腔液：豚蛔虫を1%食塩水中に30°Cに保ち1日及び10日飼育しその体腔液を夫々採取滅菌した。

飼育液：豚蛔虫♂2隻、♀3隻計5隻を1000倍昇永水中に5分間洗つた後1%滅菌食塩水で数回洗滌し、飼育液として1%滅菌食塩水100ccを入れたコルベンに移し72時間30°Cで飼育し、5隻共生存したものに就て飼育液を $\frac{1}{5}$ 及び $\frac{1}{2}$ に減圧濃縮し Seitz 濾過器を通して滅菌した。

アメリカ鉤虫抗原：駆虫剤投与後の患者糞便より採取したアメリカ鉤虫♂99隻、♀111隻を生理食塩水で十分に洗滌した後、10%の虫体湿量を含むように生理食塩水を加え Homogenizer を用いて泥状となし凍結融解(ドライアイス、アセトン $\pm$ 37°C、20回反復)後、毎分4000回転30分間遠心し上清を取り0.01%にマーズンを加えpH 7.0に修正した液である。

実験動物：体重約10gの雄マウス及び体重約300gの雄モルモット。

脳内注射：動物頭蓋の正中線より右側で右耳より稍後方に於て皮膚を切開し骨を露出し穿孔し $\frac{1}{8}$ 針を稍斜に中心の方向にモルモットでは0.5cm、マウスでは0.2cm

Yoshiaki Yamamoto: On the actions of the substances from *Ascaris lumbricoides*., especially its body fluid, injected into the brain of animals. (Department of Parasitology, Research Institute for Microbial Diseases, Osaka University)

挿入して体腔液其他の試験液をモルモットでは0.1cc、マウスでは0.03cc注入した。

能動性感作方法：モルモットの皮内に体腔液を0.1cc、腹腔内に0.2、0.5、0.5cc順次隔日に注射し最終注射日より15日後脳内注射を行つた。

被動性感作方法：家兎に体腔液腹腔内注射を反復した後採血して得た抗原価 $1:2^{14}$ 、抗体価 $1:2^6$ を示す血清4ccをモルモットの心臓内に注入し翌日脳内注射を行つた。

組織標本はフォルマリン固定、パラフィン包埋を行いヘマトキシリン・エオジン重複染色及び Mahon 氏髄鞘染色を行つた。

## 実験成績

### I. 蛔虫物質脳内注射後のマウス生存率

マウスは脳内注射直後多くは静止し立毛がみられ、時に痙攣、呼吸困難等の症状を呈するものもあるが20分以内に回復する。又何等異常を示さないものもあるが、強い痙攣を起し瞬間死を来すものもある。これらの症状の強弱は注入液の種類に関係しなかつた。脳内注射後10週に亘り観察したマウスの生存実数は第1表に、第3週及び第10週に於ける生存率は第2表に示すようであつて、1週後では影響は無いが第3週には体腔液及び $\frac{1}{5}$ 濃縮飼育液注入の組に斃死動物が出現し稍影響がみられ、第10週にはかなり明瞭に現われている。即ち体腔液2回注入の組が最も生存率低く、体腔液1回注入及び $\frac{1}{5}$ 濃縮飼育液のそれが50%、次に1日飼育蛔虫体腔液及び $\frac{1}{2}$ 濃縮飼育液注入であり、10日飼育蛔虫体腔液の例には殆んど変化なく生理食塩水脳内注射の対照例では斃死したものは無い。

### II. 蛔虫体腔液の脳内注射によるモルモット脳の病理組織学的変化。

脳内注射直後四肢痙攣、呼吸困難等を起し斃死したものもあつたが暫時これらの症状を呈した後回復した動物は其後麻痺を来すことなく生存した。

#### 1. 能動性感作後体腔液脳内注射による変化(5時間



第 1 表 蛔虫物質脳内注射後のマウス生存数

脳内注射液	注射回数	開始時	1週	2週	3週	4週	5週	6週	7週	8週	9週	10週
体腔液	2 (間隔1週)	10	10	8	6	5	5	5	5	5	5	4
体腔液	1	20	20	17	16	16	16	15	13	12	11	10
1日飼育蛔虫体腔液	1	14	14	14	14	14	13	13	13	13	10	9
10日飼育蛔虫体腔液	1	11	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
1/2濃縮飼育液	1	10	10	9	8	6	5	5	5	5	5	5
1/2濃縮飼育液	1	11	10	10	10	7	7	7	7	7	7	7
生理食塩水	1	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5

第 2 表 蛔虫物質脳内注射後のマウス生存率

脳内注射液	注射回数	生存率			
		第 3 週		第 10 週	
		%	信頼限界(信頼度98%)	%	信頼限界(信頼度98%)
体腔液	2	60.0	86.6 ≥P≥ 26.2	40.0	73.8 ≥P≥ 13.4
体腔液	1	80.0	93.5 ≥P≥ 55.8	50.0	73.7 ≥P≥ 26.3
1日飼育蛔虫体腔液	1	100.0	100.0 ≥P≥ 84.8	64.3	86.4 ≥P≥ 44.0
10日飼育蛔虫体腔液	1	90.9	98.7 ≥P≥ 56.1	90.9	98.7 ≥P≥ 25.6
1/2濃縮飼育液	1	80.0	95.6 ≥P≥ 42.8	50.0	80.6 ≥P≥ 19.4
1/2濃縮飼育液	1	90.9	98.7 ≥P≥ 56.1	63.6	87.9 ≥P≥ 30.8
生理食塩水	1	100.0	100.0 ≥P≥ 46.4	100.0	100.0 ≥P≥ 46.4

後剖検, 7例)

小血管, 毛細管は脳実質内及び軟膜下に於て著明に拡張している。全般に神経細胞の核膨化, 濃縮, 空胞形成が起り神経膠細胞の増殖及び小円形細胞浸潤がみられる。注射部位の周辺には充血が特に強く処々小出血及び脱髄がみられ, 神経細胞の変化, 神経膠細胞の増殖及び細胞浸潤が強い。(第1図)

2. 被動性感作後体腔液脳内注射による変化(24日後剖検)

軟膜下には大小無数の出血巣があり, 白質にも末梢血管の著明な拡張及び処々小出血がみられる。白質には染色性の低下した脱髄を思わせる変化が認められ神経細胞には核膨化, 融解, 濃縮, Chromatolysis 及び空胞形成がみられ, Satellitosis, Neuronophagia 及び神経膠細胞増殖が現われている。注射部位の周辺には高度の出血, 充血及び脱髄, 神経細胞変性がみられる。(第2図, 第3図)。

3. 無感作動物の体腔液脳内注射による変化(6時間

後剖検, 2例)

出血は注射部位に限られ僅にその周辺に充血がみられる。神経細胞には処々に Chromatolysis 及び核濃縮がみられるのみで脱髄所見はない。神経膠細胞にも変化は殆んどみられない。(第4図)

4. 同上(21日後剖検)

全般に高度の血管拡張があり血管周囲の細胞浸潤及び髄鞘の染色性低下が現れ神経細胞の核濃縮, 膨化が軽度のみみられる。注射部位周辺には充血, 神経細胞変性及び神経膠細胞増加が著しい。

5. 無感作動物のアメリカ鉤虫抗原脳内注射による変化(21日後剖検)

充血, 神経細胞変性, 神経膠細胞増殖及び血管周囲の細胞浸潤が極く軽度のみみられ脱髄は殆んどない。(第5図)

6. 体腔液感作動物のアメリカ鉤虫抗原脳内注射による変化(21日後剖検)

充血は軽微で神経細胞の変化及び神経膠細胞の増殖が



僅にみられるが脱髄はない。

### 総括及び考察

蛔虫物質特に蛔虫体腔液の動物に対する毒性及び毒作用に就ては既に小泉教授及び其の門下の広範な研究があり、皮下、腹腔内及び静脈内注入及び経口投与による症状及びその致死量が明らかにされている。私は蛔虫症には時に神経症状がみられることから考えても蛔虫物質が脳に作用した場合惹起される変化に就ては一応検討しておく必要があると思ひ先づマウス脳内に蛔虫物質を注入した後その生存状態を調べた。体腔液は豚腸内より採取当日の蛔虫及び1日並に10日飼育した蛔虫より採集したものを、飼育液は $1/2$ 及び $1/4$ に濃縮したものを使用して実験した結果注射後第3週迄は体腔液2回注射の組は40%斃死したが其他の組では影響が少い。其後漸次斃死例がみられ第10週に於ては第2表のように体腔液2回注射が生存率最低で、体腔液1回注射及び $1/2$ 濃縮飼育液注射は50%を示し低い。 $1/4$ 濃縮飼育液と1日飼育蛔虫体腔液は共に約60%であり、10日飼育蛔虫体腔液では90%となり対照の生理食塩水注射例と大差がない。即ち使用した蛔虫物質の毒性をマウス脳内注射後の生存率から観察すれば次のようになる。

体腔液 $>1/2$ 濃縮飼育液 $>1/4$ 濃縮飼育液 $>1$ 日飼育蛔虫体腔液 $>10$ 日飼育蛔虫体腔液。

脳の病理組織学的変化に就て先づ蛔虫体腔液による感作後同液の脳内注射を行い剖検したモルモットの脳には全般に充血が顕著に起り神経細胞の核膨化、融解、濃縮及び Chromatolysis、空胞形成が現れ、Neuronophagia、Satellitosis がみられ、神経膠細胞の増殖、脱髄現象、小円形細胞浸潤が起る。これらの変化は注射後5時間よりも24日後観察した例に於てより著しい。無感作モルモットに体腔液の脳内注射を行った場合には6時間後脳に僅に充血がみられ、神経細胞核濃縮が処々に起るが脱髄所見は無い。21日後には充血が著明であるが然し神経細胞の変化、脱髄現象、神経膠細胞の増殖は感作動物に比較して遙に軽度である。アメリカ鉤虫抗原を無感作モルモットの脳内に注射すれば21日後脳には充血がみられ神経膠細胞の増殖があるが神経細胞の変化、脱髄所見は極めて軽微であり、体腔液による感作動物にアメリカ鉤虫抗原を注射した場合にも同様変化に乏しいので体腔液脳内注射による所見とは明瞭に区別される。従つて体腔液は脳組織に対して特異的に作用するものと考えられる。以上のように最も顕著な脳の変化は体腔液で感作したモルモットに同液を脳内注射した場合に起り、アレ

ルギー反応が惹起されたのではないかと考えられる。

脳組織自身を抗原とする実験的脳アレルギーが多発硬化症及び狂犬病予防接種後脱髄炎等のような脱髄疾患発生の機序に関して研究されているが、荒木・中西・佐藤・香取(1952)は卵白で家兎を感作した後抗原を脳槽内及び頸動脈内に再注射して脳の組織学的変化を追求し脱髄像は認めていない。蛔虫体腔液による本実験に於ては脱髄現象は実験的脳アレルギーにみるような広範囲な顕著なものではなく、充血、神経細胞の変化及び神経膠細胞の増殖が著しい。先に私は蛔虫体腔液により皮膚及び肺に Arthus 現象が明瞭に惹起されることを報告したが脳の変化はこれらに比べては軽度であつて壊死、広範囲の出血は現われない。

### 結 論

蛔虫物質は脳内注射によりマウスに毒性を示し生存率を低下させる。これは特に蛔虫体腔液に就て顕著である。

蛔虫体腔液の脳内注射はアメリカ鉤虫抗原のそれに比較してモルモットの脳に著しい病理組織学的変化を生じ、体腔液による感作動物に行つた場合は特に顕著である。然しこの変化は体腔液による皮膚及び肺の Arthus 現象に比較すれば軽度である。

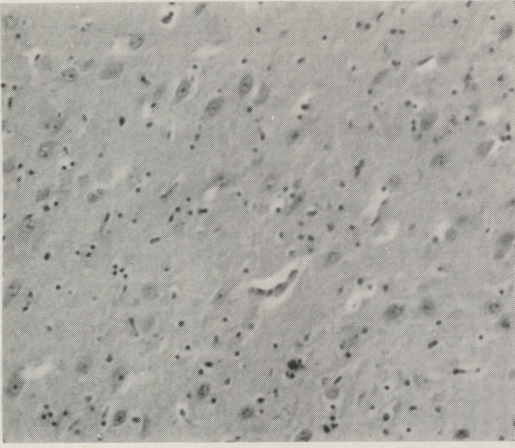
終りに臨み御指導並びに御校閲を賜つた森下教授に深謝し、病理所見の御教示を戴いた釜洞教授に謝意を表し、医学部第一外科吉田卓郎氏の御協力に感謝する。

本論文の要旨は昭和28年日本寄生虫学会近畿支部第9回例会及び昭和31年日本寄生虫学会第25回総会に於て発表した。

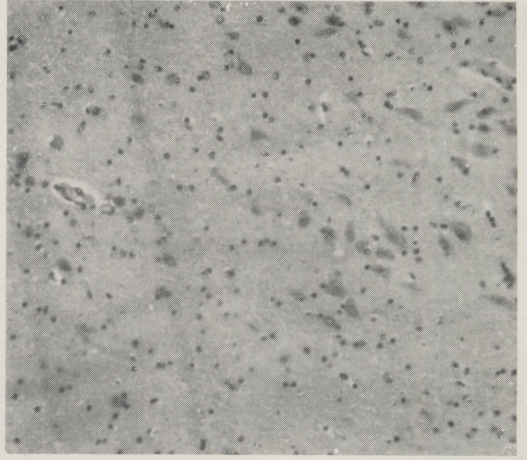
### 文 献

- 1) 荒木直躬・中西不二夫・佐藤啓三・香取郁雄(1952): 脳アレルギーの実験的研究, 精神神経学雑誌, 54(6): 538-539. —2) 小泉 丹(1954): 蛔虫毒の研究. 336 岩波書店. —3) Mahon, G. S. (1937): Stain for myelin sheaths tissues embedded in paraffin, Arch. Neurol. Psychiat., 38(1), 103-107. —4) 沖中重雄・椿忠雄・黒岩義五郎・畔柳武雄・柴田整一栗栖明・三村信英等(1955): 脱髄性脳脊髄疾患(臨床的方面). 最新医学, 10(6), 1256-1269. —5) 椎名富蔵(1955): 狂犬病予防接種後麻痺の実験的研究, アレルギー, 4(4), 251-262. —6) 内村祐之・白木博次(1955): 脱髄疾患の病理, 最新医学, 10(6), 1270-1288. —7) 山本好明(1956): 蛔虫体腔液による Arthus 現象に就て, (1) モルモットを用いた実験的研究, 寄生虫学雑誌, 5(1), 78-83, (2) 家兎を用い

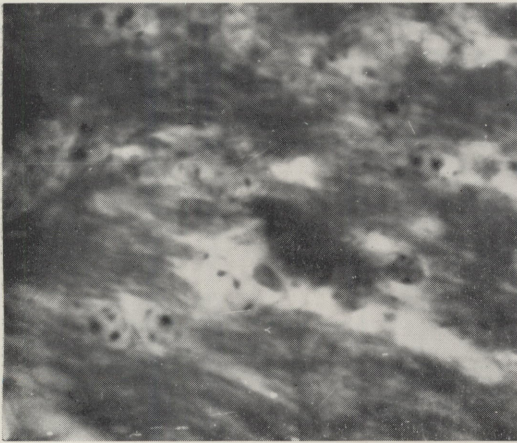




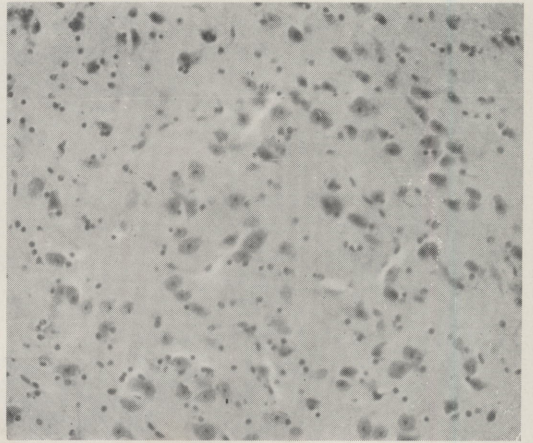
第 1 図



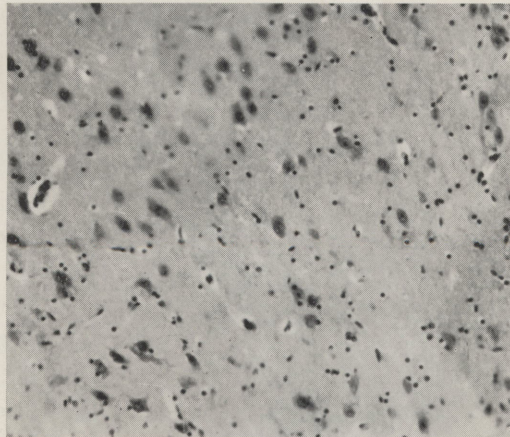
第 2 図



第 3 図



第 4 図



第 5 図



た実験的研究, 寄生虫学雑誌, 5 (3) 342-349. (4) 肺の Arthus 現象, 寄生虫学雑誌, 5 (4) 419-425.

### 附图説明

- 第1図 感作後体腔液脳内注射5時間後の脳組織像  
充血, 神経細胞の変化, 神経膠細胞の増殖及び小円形細胞浸潤がみられる.
- 第2図 感作後体腔液脳内注射24日後の脳組織像  
神経細胞には核膨化, 融解, 濃縮, Chromatolysis, 空胞形成がみられ, Satellitosis, Neuronophagia 及び神経膠細胞増殖が現れている. 充血は著しい.
- 第3図 感作後体腔液脳内注射24日後の脳の髄鞘染色  
髄鞘の染色性低下がみられる.
- 第4図 無感作動物の体腔液脳内注射6時間後の脳組織像  
充血は軽度で神経細胞核濃縮が処々にみられる.
- 第5図 無感作動物のアメリカ鉤虫抗原脳内注射21日後の脳組織像  
充血及び神経膠細胞増殖が僅にみられるが神経細胞の変化は殆んどない.

### Summary

By the injection of some kinds of substances derived from *Ascaris lumbricoides* into the brain of animals, the following results were obtained:

- 1) The rates of surviving mice 10 weeks after the injection vary according to the substances used, e.g.;
  - a) With fresh body fluid. 40% by two injections and 50% by single injection.
  - b) With body fluid of worms cultured. 64.3% by injection of the material from worms cultured 1 day, while 90.9% for material from those cultured 10 days.
  - c) With fluid in which worms were cultured. 50% by single injection of the fluid in 1/5 concentration of the original volum whereas 63.6% in 1/2 concentration.
  - d) With saline solution (control). 100% survived.
- 2) By the injection with body fluid, the brain of guinea pigs previously sensitized with same material showed distinct histopathological changes such as congestion, alternation in nerve cell and proliferation of neuroglia, while the demyelination was less notable. These findings, however, are less remarkable than those in Arthus phenomenon of the skin and lung previously pointed out by the author.
- 3) In the brain of normal guinea pigs, the histopathological change due to body fluid was slight although it was more remarkable than that due to the substance from *Necaton americanus*.

### 寄贈文献目録(7) つづき

315. 石原忠雄, 押田等, 長岡春義(1956): 同上. 第9報, 福島県双葉郡に於ける実態調査. 同上, 5(2), 9~10.
316. 上野計, 石原忠雄(1956): 同上, 第10報, 夏鯨馬皮膚の病理学的所見. 同上, 5(6), 36.
317. 上野計, 石原忠雄(1956): 同上. 第11報, 吸血昆虫の抽出液(東結乾燥)による皮内反応の病理組織学的所見. 同上, 5(6), 36~37.
318. 角田清(1955): Candimycin 及び Eurocidin による鶏コクシジウム症治療及び予防試験. 同上, 4(2), 12~13.
319. 渡辺昇蔵, 岩田神之介(1955): 新潟県下における「ヒメモノアラガイ」の肝蛭感染に関する研究. 同上, 4(2), 13~14.
320. 杉浦邦紀, 岩田神之介, 小峯仙一, 吉田孝, 渡辺昇蔵(1956): 「ロメジンリーダ」による山羊コクシジウム症治療試験. 同上, 5(2), 13.
321. 角田清(1955): クジヤクの黒頭病に就いて. 第1報, 井の頭公園の例について. 同上, 4(10): 69.
322. 角田清, 立岩常夫(1956): ピペラジン, ハイドレートに依るハナグマの糞桿虫症治療試験. 同上, 5(6), 37~38.