

脳肺吸虫症に関する実験的研究

西 村 謙 一

九州大学医学部寄生虫学教室 (主任: 宮崎一郎教授)

(1966 年 7 月 28 日 受領)

目 次

緒 言

材料および方法

実験結果

1. 経口感染させた動物における肺吸虫の頭蓋内移行
2. 動物脳肺吸虫症を作る実験
 - 1) 頸動脈から脱囊したメタセルカリアを注入する実験
 - 2) 頸動脈周囲に成虫を封入する実験
 - 3) メタセルカリアを頭蓋内に挿入する実験
 - 4) 成虫を頭蓋内に挿入する実験
3. 脳内における肺吸虫卵の存在

考 察

1. 頭蓋内への虫体の移行
2. 実験的脳肺吸虫症
3. 頭蓋内虫体の運命
4. 肺吸虫卵による脳栓塞
5. 脳肺吸虫症の成因

総 括

文 献

緒 言

肺吸虫症 *paragonimiasis* は日本を始め、韓国、台湾、中国及び東南アジア諸国に広く存在する。宮崎 (1961, 1964) によれば肺吸虫には数多くの種類が知られているが、人体肺吸虫症を起こす種類は我国ではウェステルマン肺吸虫 *Paragonimus westermani* (Kerbert, 1878) のみで、その他に病原体としての可能性が充分考えられる種類もあるが、未だ確定されていない。ウェステルマン肺吸虫の本来の寄生部位は肺臓であるが、しばしば、肺臓以外にも異所寄生し、たとえば、脳、脊髄、心嚢、

心臓、胸膜、縦隔、脾臓、肝臓、腎臓、副腎、大網、腹膜、胃腸管、皮下組織等における病変が知られている。これらの異所寄生の中で、脳寄生は極めて重篤な状態をひきおこし、したがって脳肺吸虫症は脳神経外科学の領域でも重要な寄生虫症の一つと考えられている。

脳肺吸虫症は、大谷(1887)によつて始めて報告された。患者は 26 才の男子で 1885 年来、せき、発熱があり、1887 年 5 月以降に、てんかん様の痙攣発作をきたすようになり、4 カ月の経過後死亡した。剖検の結果、右大脳半球で前頭葉に米粒大から鶏卵大の嚢腫があり、更に後頭葉に鳩卵大の 2 個の嚢腫があり、その中に肺吸虫成虫が発見された。

続いて 1889 年、29 才の男子でジャクソン型てんかんを起こし、約 1 年 1 カ月の経過で死亡した剖検例が井上 (1889) 及び山極 (1889) により報告されたが、後で本例は脳日本住血吸虫症と訂正された。その後、井上 (1890, 1891, 1897)、桂田・藤木 (1899)、池田 (1902) により症例が報告せられ、井上 (1900) は脳肺吸虫症に関する綜説の中で文献より集めた 16 例を報告し、更に Inouye (1903) は自験例 13 例を含めて 19 例の統計を報告した。その後、臨床例、剖検例が次々と報告せられ、くわしい綜説も発表された。現在まで日本、台湾、韓国からだけでも約 250 例の脳肺吸虫症の報告があり、近年では Grauman *et al.* (1957)、Mitsuno *et al.* (1952)、細川ら (1957)、光野 (1960)、岩崎 (1962) 及び安陪・武市 (1963) のくわしい綜説が発表せられている。

この様に脳肺吸虫症についての臨床的或は病理学的研究は数多く発表されているが、これに反して、本症に関する実験的研究は極めて少なく、主なものは次に記す報告だけである。

イヌに実験的に脳肺吸虫症を作ろうと試みた最初の研究は横川ら (1916) および Yokogawa & Suemori (1921)

現所属：九大医学部第一外科教室 (主任：西村正也教授)

Present address: First Department of Surgery, Faculty of Medicine, Kyushu University, Fukuoka, Japan

によつて報告された。彼らはウェステルマン肺吸虫を用いて、1) 未成熟肺吸虫をイヌの頸部に手術的に挿入し、既存のイヌの孔隙から虫が頭蓋内に移行するかを調べる実験、2) 内頸動脈を介して直接幼肺吸虫を脳内に送る実験、3) 開頭して種々の発育期にある肺吸虫を直接頭蓋腔内に入れ脳肺吸虫症を起こそうとする実験、4) 幼弱肺吸虫成虫を眼窩内に入れて頭蓋内に侵入するかを調べる実験を行なつた。これらの実験の結果、全例に本虫の脳寄生を証明しなかつたと報告している。直接肺吸虫成虫を頭蓋内に投入する実験でも軟脳膜の癒着及び出血がみられた例で頭蓋内に一死体と考えられるもののみとめたと述べているのみである。また脳病変については、いずれも目立つた変化は認めなかつたと報告しており、脳組織所見については全然記載がない。

次に、肺吸虫卵の脳栓塞についての実験的研究を最初に行なつたのは湯本・永吉(1943)である。彼らは Africa *et al.* (1935, 1936) が人の腸管内に寄生する異形吸虫類の卵が人の心臓、脳、脊髄等の生命上重要な臓器の血管内に栓塞して著明な病変を起こすことを証明した研究からヒントを得て、肺吸虫でもその可能性があると考え、ウェステルマン肺吸虫のメタセルカリアを経口的に与えて肺吸虫症を起こさせたイヌ4頭を検索し、肺病巣における虫卵は常に血管或はリンパ管により持続的に大循環系に移行し、全身の虫卵栓塞を起こす事を明らかにした。

また、米良(1964)は大平肺吸虫感染ダイコクネズミで虫卵栓塞により起こつた脳の病変について報告した。

著者はかつて北村(1963)と共に九大第一外科における脳肺吸虫症の6例を検討し報告したが、その後更に脳肺吸虫症の実験的研究を行ない、動物脳肺吸虫症を作ること成功した。

材料および方法

実験に用いた肺吸虫は主として大平肺吸虫 *Paragonimus ohirai* Miyazaki, 1939 であるが、他にウェステルマン肺吸虫 *Paragonimus westermani* (Kerbert, 1878) 及び宮崎肺吸虫 *Paragonimus miyazakii* Kamo *et al.*, 1961 も使用した。

これらの肺吸虫メタセルカリアは、それぞれ第二中間宿主であるクロベンケイ *Sesarma dehaani*, モクズガニ *Eriocheir japonicus* 及びサワガニ *Potamon dehaani* から集めた。

肺吸虫成虫はこれらのメタセルカリアを経口的に与え

たダイコクネズミ及びイヌの肺臓から出来るだけ汚染をさけてとり出した。

手術で動物体内に入れる肺吸虫及びメタセルカリアは滅菌生理食塩水で10回以上洗浄し、最後に penicillin 及び streptomycin を含む生理食塩水に移したが、メタセルカリアで脱囊の必要な場合は、37°C に保ち自然脱囊をはかつた。

実験に用いたダイコクネズミは感染時体重 200~300g のものであつた。

実験用のイヌは体重 8~15 kg のもので、福岡市内から集めた。調査の結果では、福岡市内のイヌには肺吸虫の自然感染は認められていない。ネコも同様福岡市内から集めた。

動物の頭蓋内から肺吸虫をさがすには、動物に succinyl choline chloride (succin) 溶液の皮下注射を行ない、頸動脈を切断して充分出血させた後、頭蓋骨を開き食塩水で頭蓋腔内を洗い、その液を集めて虫体をさがすと同時に、脳をこわしながら虫体の発見に努めた。

実験動物の麻酔には pentobarbital sodium を用い、手術は一般外科及び脳外科の術式に従つて行なつた。すなわち皮膚は剃毛し、2%ヨードチンキ及びハイポアルコールで消毒を行ない、敷布をかぶせた。頭蓋内虫体挿入の場合、骨穿孔は側頭骨に行ない、骨からの出血は骨屑及び骨蠟を用いて止血した。硬膜を開き硬膜下に虫体を挿入したが、硬膜の出血は焼灼により止血した。硬膜下に虫体挿入後は硬膜を閉じ、筋肉、皮膚を縫合した。通常、手術終了と同時に penicillin 40万単位を筋注した。手術の侵襲は非常に少なく、手術を受けた動物は翌朝は麻酔からさめて元気であつた。

これらの手術を受けた動物に一定期間後、succin の皮下注射を行ない、頸動脈を切断、脱血の後、肺、胸腔頸部、頭蓋腔及び脳を検索した。但し、死亡したものは直ちに剖検した。

実験動物の脳の組織学的検査の必要な場合は、全脳をそのまま10%中性ホルマリンで数日間固定し、約5mm間隔で前額断を行ない、肉眼病変の認められた部分から組織標本を製作した。

脳内虫卵の検索は次に記す新しい方法によつた。すなわち出血死亡させた動物の脳の一部を豌豆大にとり、生理的食塩水で軽く洗ってホモジナイザーで水と共に攪拌し、出来た乳液をスピッツグラスに入れエーテルを約3ml 加え、よく攪拌し、1500回転で約2分間遠心分離した。この沈渣を鏡検すれば虫卵がみられる。この検査

Table 1 Injection into dog's carotid artery with excysted metacercariae

Dog no.	Species of <i>Paragonimus</i>	No. metacercariae injected	Days after injection	No. worms in pleural cavity	Neurologic signs	No. worms in cranial cavity	Gross lesions in brain
1*	<i>P. ohirai</i>	60	3	0	None	0	Grossly normal
2	"	50	5	0	"	0	Slight congestion
3	"	40	10	0	"	0	Grossly normal
4	"	80	15	0	"	0	"
5	"	60	20	0	"	0	"
6	"	60	28	0	"	0	"
7	"	50	31	0	"	0	"
8	"	60	39	0	"	0	"
9	<i>P. westermani</i>	40	15	0	"	0	"
10	"	40	22	0	"	0	"
11	"	30	39	0	"	0	"
12	<i>P. miyazakii</i>	40	20	0	"	0	"
13	"	60	35	0	"	0	"

* The dog died spontaneously.

Table 2 Implantation of adult flukes around dog's carotid artery

Dog no.	Species of <i>Paragonimus</i>	No. flukes implanted	Days after implantation	No. worms found around carotid art. at autopsy		No. worms in pleural cavity	No. worms in cranial cavity
				living	dead		
1	<i>P. ohirai</i>	7	2	5	2	0	0
2	"	6	8	4	2	0	0
3	"	15	8	10	2	1	0
4	"	20	10	8	8	0	0
5	"	15	12	5	8	0	0
6	"	5	12	1	2*	1	0
7	"	9	15	2	2*	0	0
8	"	12	20	0	**	0	0
9	"	20	25	0	**	0	0
10	<i>P. westermani</i>	10	5	4	5	0	0
11	"	10	10	3	2*	0	0
12	<i>P. miyazakii</i>	10	6	5	4	0	0
13	"	6	10	4	1	0	0

* Other worms were disintegrated.

** All worms were disintegrated.

は脳幹部中脳以下を切離し、大脳、小脳は矢状方向に二分し、いずれかの側のみ行なった。イヌ及びネコの脳の解剖学的名称はそれぞれ Singer (1962) 並びに Reighard & Jennings (1901) の書に従った。

実験結果

1. 経口感染させた動物における肺吸虫の頭蓋内移行
ウェステルマン肺吸虫のメタセルカリアを15頭のイヌに30~200経口投与し、68~168日後に肺臓及び頭蓋内を調べた。これらのイヌの全例に19~108の成虫を肺臓内に認めたが、頭蓋内には全例虫体を認めなかった。また、脳にも肉眼的に病変を認めなかった。大平肺吸虫のメタセルカリアを30ずつ経口感染させた5頭のイヌ

を、80~102日後に解剖して18~22の成虫を肺臓内に認めたが、全例頭蓋内に移行を証明しなかった。また、脳の肉眼病変も証明しなかった。同様に宮崎肺吸虫のメタセルカリアを50または100ずつ8頭のイヌに感染させて86~287日後解剖したが、全例に肺臓内に成虫を認めたにもかかわらず、頭蓋内虫体及び脳病変を認めなかった。

ネコを用いた実験では、8頭に宮崎肺吸虫のメタセルカリアを30また50ずつ与え69~120日後に剖検したが、頭蓋内虫体も脳病変も全然認められなかった。大平肺吸虫を感染させたダイコクネズミ37頭にも頭蓋内虫体及び脳肉眼病変を認めなかった。

以上、イヌ28頭、ネコ8頭、ネズミ37頭を調べた

Table 3 Direct introduction of metacercariae into dog's subdural space

Dog no.	Species of <i>Paragonimus</i>	No. metacercariae introduced	Days after introduction	Neurologic signs	No. worms in pleural cavity	No. worms in cranial cavity	Gross lesions of brain
1	<i>P. ohirai</i>	60	7	None	0	0	Dural adhesion under the burr hole
2	"	50	10	"	0	0	"
3	"	50*	12	"	0	0	"
4	"	80	14	"	0	0	Slight congestion of right hemisphere
5	"	60*	18	"	0	0	Grossly normal
6	"	70	21	"	0	0	"
7	"	20	30	"	0	0	"
8	"	80*	50	"	0	0	"
9	"	30	50	"	0	0	"
10	<i>P. westermani</i>	80	10	"	0	0	Slight congestion of right hemisphere
11	"	30*	20	"	0	0	Grossly normal
12	<i>P. miyazakii</i>	50	15	"	0	0	"
13	"	50*	20	"	0	0	"
14	"	40	20	"	0	0	"

* Encysted metacercariae were used.

が、全例において、虫体の頭蓋内移行及び脳肉眼病変を認めなかった。

2. 動物脳肺吸虫症を作る実験

1) 頸動脈から脱囊したメタセルカリアを注入する実験

Table 1 に示すように大平肺吸虫、ウェステルマン肺吸虫及び宮崎肺吸虫のメタセルカリアを脱囊させて、手術的に露出したイヌの一侧頸動脈内に注入した。その中、大平肺吸虫のメタセルカリア 60 を注入したイヌは 3 日後に死亡したが、他の手術イヌは剖検時まで生存していた。3~39 日後に頭蓋腔を開いて虫体の検査を行なったが、いずれにも発見出来なかった。脳では軽度の充血を認めたもののほかは、特別な肉眼的病変を認めなかった。生存期間中、神経症状を示したものもなかった。

2) 頸動脈周囲に成虫を封入する実験

Table 2 は 3 種の肺吸虫をイヌの頸動脈周囲に封入して、頭蓋内移行を調べた実験結果である。これらの封入された成虫はあまり移動することなく、ほとんどが封入された場所にとどまっていたが、2 例においてのみ 1 匹ずつの虫体が胸腔内に発見された。頭蓋内に侵入した虫体は全然なく、また、裂孔周囲に存在した虫体も認められなかった。期間が経つにつれて、肺吸虫の中には死亡融解するものがあり正確に数えられない場合もあった。

3) メタセルカリアを頭蓋内に挿入する実験

開頭手術により頭蓋内硬膜下腔に脱囊直後または脱囊しない 3 種の肺吸虫メタセルカリアを直接注入した結果

が Table 3 である。20~80 のメタセルカリアを注入し、7 日から 50 日まで観察したイヌ 14 頭は全例神経症状を示すことなく生存した。剖検時には胸腔内に全然虫体を認めず、肺にも特別な変化を認めなかった。頭蓋骨を開くと、骨穿孔部において硬膜が脳に癒着し、大脳半球に軽度の充血がみられた例はあつたが、他に特別な肉眼的病変はなかった。また、頭蓋底、脳実質内等、どこにも肺吸虫は発見出来なかった。

4) 成虫を頭蓋内に挿入する実験

Table 4 は開頭手術により肺吸虫成虫を直接硬膜下に挿入した実験結果を示す。イヌ 25 頭中、大平肺吸虫挿入例が 16、ウェステルマン肺吸虫挿入例が 4、宮崎肺吸虫挿入例が 5 であつた。剖検までの期間は表示の通り、最短 3 日最長 1 年であつた。手術の侵襲は少なく術後早期に死亡したイヌはなかった。

手術を行なったイヌ 25 中 7 例に、ネコ 3 中 1 例に明らかな肉眼病変を認め、その中、イヌ 5 例、ネコ 1 例に頭蓋内或は脳室内に生きた虫体を証明した。また、イヌ 2 例にそれぞれ歩行障害と片麻痺の神経症状が認められた。

次にこれらの実験動物の中で、典型的な症状を示した 4 例のイヌと 1 例のネコについて記載する。

実験イヌ No. 3 体重 9.8 kg. 雄

1963 年 10 月 3 日手術、大平肺吸虫成虫を 10 匹左側頭部の硬膜下に挿入した。術後経過良好。失調や歩行障害などの神経症状は認めなかった。術後 5 日目に殺して剖

Table 4 Direct introduction of adult flukes into the cranial cavity through a trephination hole

Animal	Species of <i>Paragonimus</i>	No. flukes introduced	Days after introduction	Neurologic signs	No. worms in cranial cavity		Gross lesions of brain
					living	dead	
Dog no. 1	<i>P. ohirai</i>	10	3	None	0	5	Congestion under the burr hole.
" 2	"	10	3	"	0	3	Congestion and hemorrhage on the left parietal cortex. Necrosis associated with hemorrhage in the lobe.
" 3	"	10	5	"	4	0	Necrosis associated with hemorrhage in the left parietal and temporal lobes.
" 4	"	13	7	Ataxia	5	0	Diffuse congestion of the cortex bilaterally. Blood clot on the right parietal cortex. Necrosis with hemorrhage in the cerebellum. One worm in the fourth ventricle.
" 5*	"	5	9	Hemiplegia, right	0	0	Diffuse congestion of the cortex bilaterally. Necrosis with hemorrhage in the right parietal and temporal lobes.
" 6	"	9	12	None	0	0	Increased density of the dura mater. Mucopurulent material on the base of skull.
" 7	"	11	14	"	0	0	Dural adhesion under the burr hole.
" 8	"	10	16	"	1	0	Diffuse congestion of left hemisphere. Necrosis with hemorrhage in the left parietal lobe.
" 9	"	10	20	"	0	0	Dural adhesion under the burr hole. Mucopurulent material in the base of the skull.
" 10	"	10	30	"	0	0	Grossly unremarkable.
" 11	"	10	38	"	0	0	"
" 12	"	20	45	"	0	0	"
" 13	"	20	45	"	0	0	"
" 14	"	15	61	"	0	0	"
" 15	"	15	120	"	0	0	"
" 16	"	15	212	"	0	0	"
" 17	<i>P. westermani</i>	10	7	"	2	3	Congestion of right hemisphere. Necrosis with hemorrhage in the right parietal lobe.
" 18	"	15	10	"	0	0	Dural adhesion under the burr hole.
" 19	"	10	30	"	0	0	Mucopurulent material in the subdural space of the left temporal region.
" 20	"	10	30	"	0	0	Dural adhesion under the burr hole.
" 21	<i>P. miyazakii</i>	10	7	"	0	0	Congestion under the burr hole.
" 22	"	10	7	"	3	0	Congestion of right hemisphere. Necrosis with hemorrhage in the right parietal lobe.
" 23	"	10	61	"	0	0	Grossly unremarkable.
" 24	"	20	184	"	0	0	"
" 25	"	20	307	"	0	0	"
Cat no. 1*	<i>P. ohirai</i>	10	15	"	0	0	Dural adhesion under the burr hole.
" 2	"	10	15	"	1	0	Congestion of the cortex bilaterally. Blood clot on the right parietal cortex. Necrosis with hemorrhage in the right parietal lobe.
" 3	"	20	31	"	0	0	Grossly unremarkable.

* The animal died spontaneously.

Table 5 *Paragonimus* ova in the brain of dogs and cats found by utilizing a new method of centrifuging homogenized brain tissue

Animal	Species of <i>Paragonimus</i>	No. meta-cercariae infected	Days after infection	No. worms in lungs	Hemisphere examined	No. ova found in brain			Total
						Cerebrum	Cerebellum	Brain stem	
Dog no. 1	<i>P. ohirai</i>	30	257	27	Left	2	0	0	2
" 2	<i>P. westermanni</i>	50	68	22	Left	2	0	0	2
" 3	"	100	168	22	Right	8	4	0	12
" 4	"	100	125	46	Left	6	3	0	9
" 5	"	50	152	23	Right	4	2	0	6
" 6	"	70	131	34	Left	3	1	0	4
" 7	"	60	131	29	Left	4	0	0	4
" 8	"	50	151	30	Left	8	3	0	11
" 9	"	50	152	23	Left	6	1	0	7
" 10	"	50	125	29	Left	10	6	0	16
" 11	<i>P. miyazakii</i>	100	287	21	Left	6	2	0	8
" 12	"	100	165	34	Left	4	3	0	7
" 13	"	100	199	52	Left	5	2	0	7
" 14	"	100	125	42	Right	6	2	0	8
" 15	"	100	125	24	Left	9	4	0	13
Cat no. 1	"	50	120	31	Right	8	3	0	11
" 2	"	50	69	22	Right	12	5	0	17
" 3	"	30	98	20	Right	2	1	0	3
" 4	"	50	158	17	Left	6	2	0	8

検を行なった。胸腔内に虫体を認めず、肺臓には左右共に数個の新鮮な限局性出血斑を認めたが、他の病変や肺吸虫虫体は発見されなかつた。頭部の手術創の治癒過程は良好で化膿はなかつた。頭蓋骨を開くと、骨穿孔部では硬膜が脳表面に軽度に癒着し、左中頭蓋窩に生きている2匹の肺吸虫を認めた。更に右の嗅球 *bulbus olfactorius* の下に2匹の生きている肺吸虫を発見した。脳表面の観察では左頭頂葉にびまん性の充血を認めたが、小脳、橋などには肉眼的に特別の変化を認めなかつた。脳の前額断標本では *gyrus suprasylvius medius* の皮質から髓質にかけて出血を伴う細長い限局性壊死を認めたが、脳内に侵入した虫体は発見出来なかつた。組織所見では、*g. suprasylvius medius* の皮質おら 髓質にかけて細長い軟化巣を認め、その部に高度の出血があり、軟化巣中には好酸球、好中球と共に泡沫細胞が認められ、周囲組織にも多数の泡沫細胞、好中球、好酸球を認め、更に、グリア細胞の増生も認められた。軟化巣内には虫卵を多数認めた。この軟化巣からはなれてほぼ同様な性状の別の小軟化巣を髓質内に認めた。

実験イヌ No. 4 体重 11.5 kg 雄

1963年12月3日手術。大平肺吸虫13匹を右側頭部の硬膜下に挿入した。術後の経過良好で、術後5日目で神経症状に気づかなかつたが、6日目には歩行時に右側に倒れるのがはつきり認められるようになった。7日目になると、その症状は一層ひどくなり、ほとんど歩けな

くなつたので、殺して剖検を行なった。胸腔ならびに胸腔臓器に変化を認めず、肺吸虫も認めなかつた。頭部の手術創は良好な治癒過程を示し、骨穿孔部の硬膜は脳表面と軽く癒着していた。右大脳半球全体はびまん性に充血しており、*Gyrus suprasylvius medius*, *G. ectosylvius medius* 及び *G. sylvius medius* に、それぞれ小指頭大の凝血塊と同部の損傷を認めた (Figs. 1, 3)。脳を頭蓋腔から取出して肉眼観察を行なうと、さらに小脳の右の *Lobulus ansiformis*, *Flocculus*, *Paraflocculus* の一部が破壊され出血を伴う限局性の壊死になつていた (Fig. 2)。肺吸虫成虫は *G. suprasylvius medius* の凝血塊下から1匹、右の *Bulbus olfactorius* が存在する脳底部から1匹、右の中頭蓋窩から1匹、後頭蓋窩の小脳病変部から2匹、計5匹が発見され、すべて生きていた。

前額断標本では右の *Gyrus suprasylvius medius*, *G. ectosylvius medius* 及び *G. sylvius* の皮質及び髓質内にそれぞれ3個の出血を伴つた細長い限局性壊死が認められた。また、小脳部でも、右側の *Lobulus ansiformis*, *Flocculus*, *Paraflocculus* に出血、破壊及び限局性壊死がみられた。

組織所見では大脳病変部中心に軟化巣があり、出血、好酸球、好中球、泡沫細胞、虫卵が多数認められ、周囲にグリア細胞の増生があつた (Fig. 11)。小脳、脳幹部の標本では第4脳室内に1匹の虫体を認め、その周囲には多数の虫卵と、好中球、好酸球の高度の浸潤が認めら

れた。(Fig. 12)

脈絡叢は一般に充血性で、中に好中球、好酸球の浸潤を認め浮腫を示した。第4脳室より小脳皮質にかけて細長い軟化巣が認められ、中には虫卵と共に好酸球、好中球及び核破片を認めた。この部の小脳の皮質は破壊されて泡沫細胞が多数認められ、グリア細胞の増生も認められた。

実験イヌ No. 5 体重 10.2 kg 雄

1964年6月29日手術。右側頭部を穿孔して硬膜下に大平肺吸虫5匹挿入した。術後の経過は良好であったが、7日目に歩行時に右前肢の麻痺が認められ、次の日には右後肢の麻痺もみとめられるようになった。9日目には右前後肢の麻痺はさらに進行して立てなくなり、その日の夕方遂に死亡した。1時間後に剖検したが、胸腔内及び肺臓内には肺吸虫を認めなかった。頭部の手術創の治癒は良好であったが、右側頭部の骨穿孔をうけた部分の硬膜の一部は脳表面に癒着していた。全脳をとり出して頭蓋腔内を調べたが、肺吸虫は発見出来なかった。脳表面には血塊はみられなかったが、左大脳半球全体が著明に充血していた。

左側頭葉では *Gyrus suprasylvius posterior* の *Sulcus sylvius* に近い部分が一部破壊され、その部に2つの米粒大の穴が認められた(Figs. 6, 7)。

脳の前額断標本では *Gyrus suprasylvius medius* に皮質から髓質にかけて出血を伴う限局性の壊死、*G. suprasylvius posterior* の皮質から髓質にかけて2つの同様の病巣、また *Sulcus entolateralis* から *G. lateralis* 及び *G. postlateralis* にかけて同様の病変並びに *G. lateralis* から *G. ectosylvius anterior* にかけて細長いトンネル状の病変が認められた(Figs. 8, 9, 10)。

組織学的所見としては、*G. suprasylvius posterior* の皮質から髓質内に存在する病変は、中心に軟化巣があり、組織構築を全く認めず、好中球、好酸球と共に泡沫細胞が認められた。軟化巣壁には泡沫細胞、ヘモジデリンをどん食した細胞並びにグリア細胞の増生が認められ、軟化巣内には虫卵が散在していた。他の軟化巣の病変もほぼ同様な所見を呈していた(Fig. 13, 14)。

実験イヌ No. 8 体重 12.5 kg 雄

1963年10月23日手術。大平肺吸虫10匹を左側頭部硬膜下に挿入。手術後経過良好。術後歩行障害や失調等の神経症状を全然示さなかったが、術後16日目に殺して剖検を行なった。胸腔内及び肺臓内に肺吸虫を認めず、頭部の手術創の治癒は良好で、頭蓋内肉眼所見とし

ては左大脳半球に軽度のびまん性の充血を認めた。全脳をとり出すと左中頭蓋窩に1匹の生きた肺吸虫を発見した。脳前額断標本では左の *G. ectosylvius medius* に皮質から髓質にかけての出血を伴う限局性壊死を2つ認めた。組織所見は上記の脳回転に2つの軟化巣があり、深部のもは軟化巣中に血管構築が僅かに認められ、軟化巣内並びに壁に出血、多数の泡沫細胞と共に好中球、好酸球を僅かに認め、この軟化巣内に多数の虫卵を認めた。皮質にある軟化巣ではグリアの増生が強く、軟膜にもリンパ球、プラズマ細胞のヘモジデリンをどん食した組織球性細胞の浸潤と共に結合組織の増生があり、出血を伴い、虫卵を認めた(Fig. 15)。

実験ネコ No. 2 雄

1963年12月23日手術。右側頭部で骨を穿孔し大平肺吸虫を10匹硬膜下に挿入して縫合閉鎖した。術後経過良好。術後に神経症状の発現を認めず、術後15日目に剖検したが、胸腔内及び肺臓内に虫体を認めなかった。頭部の手術創は治癒良好。頭蓋骨を開くと、左右の大脳表面にびまん性の充血があり、脳底部に1匹の生きている肺吸虫を発見した。左の *G. suprasylvius* 及び右の *G. marginalis* で *S. ansatus* 近くの表面に明らかな出血巣があつた(Fig. 4)。前額断標本では同脳回転に出血を伴う限局性壊死があつた。組織所見は皮質より髓質にかけて不規則な形の細長い出血と著明な軟化巣が認められ、その先端は側脳室下に達していた。好中球の浸潤が強い軟化巣内並びに周辺には泡沫細胞認められ、虫卵は軟化巣内に少数認められた。

3. 脳内における肺吸虫卵の存在

Table 5 は3種の肺吸虫メタセルカリアを経口投与して成虫が肺臓内に認められたイヌ、ネコの脳をホモジナイザーで乳液とし、遠沈して証明した虫卵を示す。これら虫卵は大抵、内容が変性していた。

表に示すように、全例に虫卵の存在が証明されたが、大脳が一番多く発見され、小脳がこれに次ぎ、脳幹部からは全然見出されなかった。肺寄生数と虫卵数の間には特に関連がみられなかった。

これに反して、脳組織標本から虫卵を発見し得たのはわずかに2例に過ぎなかった。

考 察

1. 頭蓋内への虫体の移行

大谷(1887)によつて肺吸虫の脳寄生が初めて報告されて以来、本来肺臓内に存在すべき虫体及び虫卵が如何

にして頭蓋内に到達するかについて、大きな関心もたれた。

井上(1900)は肺吸虫症の綜説の中で本虫或は虫卵が脳に入る順序は未だ詳ならず、虫卵栓塞のためか或は虫の栓塞によるか、または虫が腹腔内で遊離する事実があるところから、成虫が旋毛虫のように自動的運動によって脳に達するかは今後の研究にまたなければならぬと述べている。横川(1917)は1916~1917年にかけて行なつた実験研究を1917年日新医学にまとめて報告しているが、その中で脳内移行に関する興味ある結果を報告している。すなわち、約30のウェステルマン肺吸虫メタセルカリアを経口的に与えたイヌを25日後に剖検したところ、腹腔内及び胸腔内に幼弱成虫を証明すると同時に、右腋窩静脈に沿ったところに1匹の幼弱成虫を発見し、更に、右側頸部において頸動静脈及び迷走神経周囲の緩組織内に2匹の幼弱成虫がほとんど相接触してしゅん動してるのを認めた。また、同じくメタセルカリアを経口的に与えた他のイヌ1頭の剖検で、前頸部の軟組織を剝離して精検すると、左頸動静脈の周囲にある緩組織内に2匹の幼弱成虫が互に接触して上行しつつあるのを発見した。更にその部の血管を剝離すると、頸静脈に沿つて血管周囲の薄膜下に進入している1匹の幼弱成虫を発見した。これらの事実から脳内及び眼窩内寄生は主として頸動静脈及び迷走神経周囲の緩組織をへて移行するものである事を了解するに至つた。その中、頸動脈及び迷走神経に沿つて上行するのは、至利至便な本虫の自然の移行路で四周骨壁で囲まれた頭蓋腔内に入る唯一の間道と認め得る事が出来、かの不正破裂状の広き頸静脈孔は内頸静脈、迷走神経、舌咽神経、副神経等多数神経幹の輻輳出発する所で自然空隙に富み比較的容易に頭蓋内に移行し得るものであろう。これに反し、内頸動脈に沿つて上行するものは内頸動脈壁と内頸動脈孔との接触緊密なために頸静脈孔より移行するもののように容易ではない。故に一旦この部に到達した肺吸虫もまた、他に道を求めて蝶形骨岩様破裂ないし頸静脈孔より移行することがあるだろうと述べている。

著者の今回の実験では頭蓋腔内及び脳実質を丹念に調べたにもかかわらず、経口的に肺吸虫メタセルカリアを与えて肺吸虫症を起こさせた動物、すなわちイヌ、ネコ、ダイコクネズミに於いては、いずれも肺吸虫の頭蓋内移行を証明しなかつた。

横川も前記の2例の実験イヌの頭蓋内を精査したが虫体は全然発見出来なかつたと報告している。また、頸部

に手術的に肺吸虫を挿入する実験でも横川・末盛・村井(1916)の結果は5匹のイヌを用い、それぞれ11, 11, 18, 9, 15の肺吸虫を挿入して1~15日後に検査したが、いずれも頭蓋腔内移行は認めていない。著者の実験も同様で頭蓋腔内移行を証明しなかつた。

これらの実験結果並びに現在、実験感染例にも自然感染例にも動物脳肺吸虫症は全然報告されていない事実から、横川の説のように、肺吸虫の頭蓋内移行は人の場合頸静脈や迷走神経等の周囲疎性結合組織の間を通り上行して侵入するにしても、動物の場合には人に比べて解剖学的に裂孔から侵入し難い状態にあると推定される。

2. 実験的脳肺吸虫症

頭蓋内に肺吸虫を挿入して実験的脳肺吸虫症を作り得たと認めるためにはたとえ病変や神経症状の発現があつても、次に記す条件を満足させなくてはならない。

1) 細菌性化膿性の病変と混同してはならない。頭蓋腔内に肺吸虫という異物を入れることにより、まず考えられる病変は化膿性髄膜炎である。場所によつてはこの所見を示すこともあり得るであろうが、あくまで肺吸虫による病変が主体でなければならぬ。化膿性髄膜炎は組織学的に好中球を主とする細胞浸潤を示すので肺吸虫による病変とは区別出来る。

2) 外傷による病変と混同してはならない。たとえ脳に病変が認められても、それが肺吸虫挿入時に加えられた脳の外傷によることもあり得るので、その点注意を要する。

3) 挿入部や脳の表面のみならず脳実質内に或る程度連続した病変を認めなければならない。たとえ、虫卵結節が出来ていても、それが脳表面や挿入部のみに存在するならば挿入時に死亡した虫体のために異物結節を作つた可能性が大であるので、それでは頭蓋内に肺吸虫が或る期間生存し頭蓋内を移動して病変を作つたことにはならない。虫体の脳内移動こそが重要な条件と考えられる。

著者の今回の実験では頭蓋内に肺吸虫成虫を挿入したイヌ25頭中7頭、ネコ3頭中1頭に病変を認めたが、これらは全部以上の3条件を満足するものであつた。

これらはいずれも細菌性化膿性病変の特徴を組織学的に示してはいない。また、手術時には脳の損傷は全然与えておらず剖検時にも全然認めていない。病変部は脳表面に存在した例もあつたが、その例でも脳実質内に明らかな出血を伴う限局性壊死があり、全例に脳実質内に或る程度連続した限局性の病変が認められた。特に No.

4の実験イヌは後頭蓋窩に虫が移動して小脳に病変を作っており、No. 5の実験イヌは肺吸虫が脳に侵入したと考えられる穴があり、しかもトンネル状の病変が認められたことは肺吸虫が脳内を移動した証拠であり 3) の条件をみたすことになる。

更に生存した肺吸虫が頭蓋内に発見されたこと及び実験イヌ No. 4 のように第4脳室内に侵入した肺吸虫を組織学的に証明したことなどから実験的脳肺吸虫症を作り得たことは疑いない事実といえることができる。

肺吸虫頭蓋内挿入実験を Yokogawa & Suemori (1921)の結果と比較するに、氏は6匹のイヌにウェステルマン肺吸虫の幼若成虫を硬膜下に挿入して、その中の1頭のイヌに術後27日目に脳を洗って1匹の成虫を得たと報告しているが、脳の病変についてはたいした変化がなかったとしか記載していない。勿論組織所見についても全く記載がない。他の5頭のイヌについてはいずれも頭蓋内に虫体を発見しておらず脳に特別な病変も認めていない。

次に、中川(1963)は肺吸虫頭蓋内挿入実験でネズミ(ダイコクネズミ)の頭頂部に骨髄穿刺器または歯科用ドリルで2カ所に大小2つの穴をあけ、一方、健康成熟ネズミに与えて2~3週後肺内から取出した大平肺吸虫をstreptomycin 加生理食塩水で洗滌し、これの2匹を穿頭部の硬膜下に挿入して創を閉じた、と記してある。著者も最初はダイコクネズミに脳肺吸虫症を作ることを試みたが、ネズミの頭蓋骨を脳に損傷を与えることなく穿孔するのは可成り困難で歯科用ドリルなどでは脳実質まで穿孔することが多かった。中川も手術侵襲が大きいため術後早期に死亡するものが多かったと述べ、短期斃死例では手術による出血を来し、これが死亡の原因となった。したがって実験手技には可成りの無理があったので、更に考慮工夫を要すると、この点を認めている。次に大平肺吸虫の2~3週目の大きさは圧平して4~5mmであり、これを硬膜下に挿入するわけであるから、ネズミは特別大きな個体のもでも硬膜と脳実質の間には間隙がほとんどないので、虫体を破損しないようにして生きて挿入することは極めて困難である。それで、もし、組織学的に虫卵結節を認めても、それは挿入時に死亡した成熟虫体によって起こることもあるわけで、その点ネズミでは区別が困難である。

次に「虫体は硬膜感染後間もない例では脳の裂溝或は脳底部表面に附着する例が多かったが5日以後の例は脳実質内に侵入が認められたが、完全に組織内への侵入

は2~3週後であろう。虫体寄生部は出血し、組織の壊死を来し、空洞様の組織欠損部に虫体が寄生していた。また虫体周囲に肉芽組織形成のある例もみられた」と記しているが、個々のネズミについてくわしい組織所見の記載があるにもかかわらず、この脳内侵入例についての組織学的記載はない。その点、脳内侵入例を確認したとは認め難い。

次に「第3回実験は10頭行なったが軟脳膜の充血、出血、肥厚等があり、剖面上小出血等の変化であった。剖検によつて頭蓋内虫体寄生2匹を見出したが他は不明であった。この群は衰弱或は運動失調等がみられて遂に斃死したものであった。鏡検上化膿性脳膜炎の所見が強く、脳にはグリア細胞の増生血管周囲の白血球浸潤等が認められたが、卵は認め得なかつた。本群は感染が強いのので取ってデータから除外した」と述べている。著者の実験でもネズミに虫体を挿入する事により化膿性脳膜炎が起りやすかつた。硬膜下に2匹挿入(挿入後死亡したかは不明)後25日目に後肢の麻痺を示したネズミがあつたが、剖検時には脳内の化膿性膿瘍が証明された。そこで、氏は全編総括で結論として「ラットでは好中球反応、グリア細胞反応が終始著しいが、人体例では好酸球、大単核球、巨細胞、グリア細胞、プラズマ細胞反応が著明に現われる。人体例では血管壁肥厚が来るが、動物実験では斯る変化は殆んどない」と述べている。しかし、このネズミの特徴としてあげられている変化は虫体及び宿主の差による組織学的反応の相違を考慮してもなお、化膿性炎症が前景にたつた所見のように考えられる。

以上、氏の実験は非常に困難なネズミを使ってなされたことにもよるが、前述のようにいくつかの疑問を残しているといわざるを得ない。この点、著者の作った実験的動物脳肺吸虫症はさきに述べた条件を満たす最初の成功例であることを強調したい。

次に今回著者が作った実験的脳肺吸虫症と人脳肺吸虫症の病変の比較について述べる。人脳肺吸虫症の肉眼所見について、陣内(1958)は囊腫型、膿瘍型及び肉芽腫型の3型に分類した。囊腫型は比較的新鮮な病巣で大きなものは驚卵大にも達することがあるという。囊壁における結合組織の肥厚はほとんど認められず、囊壁内面は平滑でやや混濁した漿液性の液を入れている。膿瘍型はかなり陳旧となつたもので、強靱な厚い結合組織の被膜を有し、壁は凹凸不平、粗造で処々に結節状隆起、すなわち肉芽腫を生じ乾酪様物質を附着している。壁の肥厚

は著明で、1 cm 以上に達するものもあり、膿汁は少なく濃厚である。この膿瘍型が最も多く実際に見られる型である。肉芽腫型は最も古くなったもので、膿汁が全く吸収されて肉芽腫のみになったといわれているが、光野(1960)によれば肉芽腫は最も新鮮な病巣と考えた方が妥当だといふ。この陣内の分類の他に稲本(1915)及び細川ら(1957)はやや硬くて結節として認められるものと囊腫様で軟かいものの2つの型に分類した。勿論、両型が劇然と区別されないものや両型が混在しているものもある。この両型の組織所見について述べると、結節性のもは中央に壊死層があり壊死巣内の卵は周辺に偏在するのが普通である。卵は多くは殻のみ認められ内部に巨細胞の侵入する像もみられる。また、石灰沈着があることもある。卵がある場所には巨細胞が集積している。その他コレステリン針状結晶及び石灰沈着の認められるものもある。Charcot-Leyden 結晶も認められるが常にあるとは限らない。壊死巣周囲には肉芽組織の増生がある。その外側は多くプラズマ細胞、好酸球、リンパ球等の浸潤があり、更にその部にグリア細胞の増生がある、卵や細胞及び Charcot-Leyden 結晶は中層外層にはほとんど存在しない。浸出細胞はプラズマ細胞が多く次いで好酸球、リンパ球等であるが、好酸球はほとんど認められない場合もある。血管周囲に細胞浸潤の著明な例では内膜の肥厚、内皮細胞の増生が著明である。また、囊腫型でも特別な形態ではないが、多くは不規則であり、大きさも種々であるが一般にはやや大きい病巣を形成する。被膜は灰白色或は灰白黄色で薄くて且つ波動がある。中には濃厚な膿汁様泥状物を入れ、穿破すると空洞となる。組織像は中央は軟化した物質でその周辺に少数の卵と巨細胞が散見される。中層には結合組織があり、その周囲にはグリア細胞の増生と若干のプラズマ細胞、好酸球の浸潤があるに過ぎない。

今回の実験的脳肺吸虫症は肉眼所見では出血を伴う限局性の壊死であつて、囊腫型のものはない。これは実験的脳肺吸虫症の病変が新しいためと考えられる。組織学的にみて、実験的脳肺吸虫症は中心が軟化巣になつており、出血を伴ない、軟化巣の中には泡沫細胞、好酸球、好中球及び虫卵が散在し、軟化巣の周囲にはグリア細胞の増生が認められる。この病変は結節型の初期の像と考えられ、時が経てば結合組織の増殖が起り細川ら(1957)の三層構造を示す病変に進展するものと考えられる。

3. 頭蓋内虫体の運命

頭蓋内に侵入した虫体が如何なる運命をたどるかは興味ある問題である。横川ら(1916)、Yokogawa & Suemori(1921)は頭蓋内挿入実験で脳実質には特別な病変を認めなかつたが、手術イヌの胸腔内及び肺臓に虫体を発見したことから1) Fissura orbitalis inferior などの解剖学的裂孔から頭蓋外に出て軟組織、特に大血管や神経に沿つて結合組織の間を通り胸腔に達する。2) 虫体が静脈洞に入り頸静脈によつて右心室から肺動脈に運ばれたと考えられると2つの仮説を述べている。今回の著者の実験では肺吸虫を頭蓋内に挿入して病変を作り得たものも、病変を作り得なかつたものも、全例に胸腔内及び肺臓内に虫を証明しなかつた。この点、横川・末盛の実験と一致しなかつた。

頭蓋内の虫体は今回の実験で少なくとも15日以上は生存し得ることを証明した。しかし、頭蓋内に挿入した数に比べて発見した数は極めて少ない。このことは横川・末盛の主張する如く、頭蓋外に出る可能性も否定は出来ないが、頭蓋内で死亡して間もないと考えられる形を保った虫体や、あるいは死亡後、変性融解したものを認めた事実から、頭蓋内で自然に死亡するものがあることは疑いない。人脳肺吸虫症の場合、虫体を証明した例が安陪・武市(1963)によると僅か10例にしか過ぎないことから、人体の場合も頭蓋内に肺吸虫が迷入して脳に損傷を与え裂孔を経て再び頭蓋外に出るか、あるいは頭蓋内で死亡変性するかの両方が考えられる。

4. 肺吸虫卵による脳栓塞

前述の如く、ウェステルマン肺吸虫寄生の実験的イヌ肺吸虫症の脳において虫卵栓塞を実験的に最初に証明したのは湯本・永吉(1943)であり、さらに米良(1951)はネズミで大平肺吸虫卵の栓塞を報告した。氏らの方法は組織標本で検索したものであり、病変をみる利点はあるが、数多くの動物から証明しようとすれば、その労力は極めて大きい。

数多くの動物から単に脳内虫卵の存在のみを証明する目的であれば、著者の行なつた方法が便利である。実験的肺吸虫症において、著者の方法で、全例に脳から虫卵が証明されたことは湯本・永吉の主張、すなわち、虫卵の大循環系移行は肺臓内の母虫の産卵開始後には常に持続的に行なわれるものであつて、偶然または稀有な事象ではないことを更に強く証明するものである。著者が全例において脳内に肺吸虫卵を証明出来た点は、その方法の容易なことによると考えられる。大脳、小脳の順に虫卵を証明し脳幹に証明しなかつた点は、主として脳血

管分布の解剖学的関係によると推定される。すなわち、内頸動脈の領域に多いと考えられる。今回の実験では実験的肺吸虫症の動物はほとんど全例に遠沈法で脳内に虫卵が証明されたが、肉眼病変は全然示さなかつた。

5. 脳肺吸虫症の成因

大谷が最初に人体脳肺吸虫症の第1症例を報告してから、中川(1915)によるウェステルマン肺吸虫中間宿主の発見、さらに横川(1917)による感染動物体内移行経路の解明をみるまでは、脳肺吸虫症の成因について色々想像されてきた。井上(1987)は肺吸虫症の患者で脳症状を有する11例中6例は全身けいれんと運動不全麻痺を、2例においてジャクソン型けいれんを、2例に半身麻痺を1例に昏睡を認め、このような脳症は肺吸虫母虫または虫卵の脳血管栓塞によるであろうとしている。山極(1889, 1890)もジャクソン型けいれんの原因として脳における肺吸虫卵の栓塞および嚢胞を論じた。三角(1902)は剖検で17才の少女の大脳右半球に多数の嚢胞形成を認めたが、母虫は発見せず、嚢胞の発生は虫卵と最も密接な関係があるのは疑いないが、虫卵自身が血行を介して移行したものかまたは母虫が血行若しくは淋巴隙を通じて脳内に迷入したかは想像に止ると述べている。さらに同氏は肺二口虫(肺吸虫)は幼虫として、多数血管内に迷入するのではないかと述べている。

かくて初期の時代は肺吸虫成虫及び虫卵が脳肺吸虫症の成因と考えられ、血行を介して脳に到達すると想像されたようである。その後、成因に関して谷口(1904, 1906)に始まる虫卵栓塞説と牟田ら(1912)による母虫脳内産卵説とに分かれた。

横川(1917)は体内移行経路の実験的研究から、前述のように、実験イヌの頸部を上行しつつある虫体を発見してから、末盛と共に実験的脳肺吸虫症を作ろうと試みた結果、脳肺吸虫症の病変は作り得なかつたが、この病変はほとんど常に頭蓋底の裂孔から侵入した虫体によつて起るものであつて、虫卵の栓塞により起るものではないといえるであろうと記している。それ以後、もつはらこの母虫産卵説が盛んになり、虫卵栓塞説はかえりみられないようになった。

しかるに、湯本・永吉(1943)によるイヌの実験で、初めて脳の虫卵栓塞が証明された。この実験では脳に著明な肉眼的病変を認めず、組織学的には、病変は一般に虫卵周囲の限局性変化に止まっていると報告した。その後米良(1951)は大平肺吸虫を経口投与したダイコクネズミの脳に虫卵栓塞による病変を発見報告した。氏は肉

眼的に頭骨を透して見られた出血は明らかに卵栓塞による、くも膜下出血であることを確認すると同時に、また、終脳の灰白質および中心部では強度の細胞浸潤、出血、脳軟化、嚢胞形成を認め、これらの病変はわずか1~2個の虫卵の栓塞により起こされているのを観察している。

TakeyaはMitsuno *et al.*(1952)の論文の中でこの米良の標本を観察して虫卵栓塞は脳肺吸虫症を起こし得ると述べているが、共著者のZimmermanは同論文において、成虫の発見されない場合の多くの脳肺吸虫症の成因として虫卵栓塞で説明することには満足していない。

今回の著者の実験では、動物肺吸虫症の場合極めて高率に脳内虫卵の存在が証明されたにもかかわらず、これら虫卵による肉眼病変が全然認められなかつたこと、および頭蓋内に肺吸虫成虫を挿入して、肉眼的に明瞭な出血を伴う限局性壊死を作り得たことから、通常肉眼で見得る病変、すなわち嚢腫型や結節型のいわゆる脳肺吸虫症の病変として今まで考えられて来たものは、頭蓋内に成虫が侵入し、虫体が直接脳内を移動して脳に損傷を与えた結果起るものであると考えられる。虫卵栓塞はたとえ肉眼病変は起こさなくてもジャクソン形てんかんや局所てんかんの原因にはなり得ると思われる。頭蓋内に虫体の侵入なくして虫卵栓塞のみで脳肺吸虫症の病変が起り得ることは米良の実験から明らかであるが、人の場合は肉眼所見を呈する程の病変が虫卵栓塞によつてのみ起るとすれば、極めて多数が1カ所に集まらなくてはならないであろう。しかるに今回の動物実験によると、肺吸虫の相当濃厚な感染でも、全脳内虫卵の総数は40以下であり、決して多いものではなかつた。また、イヌやネコの場合、虫卵栓塞による肉眼病変を全然認めなかつたことから、虫卵栓塞のみで肉眼的にはつきり見える位の大きい病変が起こるとは考えにくい。

従つて、現在知られているような肉眼所見を呈する脳肺吸虫症の病変は肺吸虫虫体が存在するか、またはかつて存在して脳内を移動し、そのための直接損傷および脳組織の反応によつて起こるものであつて、虫体が一度も脳内に存在したことがなく虫卵栓塞のみによつては、極めて小さい病変は別として、通常の病巣はできないと考えたい。

総括

1) 肺吸虫の頭蓋内移行を調べるために、ウェステルマン肺吸虫、大平肺吸虫および宮崎肺吸虫のメタセルカ

リアを経口的に与えて実験的肺吸虫症を起こしたイヌ28頭、ネコ8頭およびダイコクネズミ37頭の頭蓋腔内および脳を調べたが、これら全例に於いて肺吸虫の頭蓋内移行を認めなかつた。また脳の肉眼病変も発見しなかつた。

2) 実験的脳肺吸虫症を作る目的で、イヌの頸動脈を手術的に露出して肺吸虫メタセルカリアを注入したが、頭蓋内に虫体を発見することなく、また、脳に肉眼病変も認めなかつた。

3) 同じ目的で手術を行ない、イヌの頸動脈周囲に肺吸虫成虫を入れたが、頭蓋内移行を認めなかつた。

4) 開頭手術により、イヌの硬膜下腔に肺吸虫メタセルカリアを挿入したが、頭蓋内および脳内に肺吸虫を証明せず、脳の特別な病変も認めなかつた。

5) 開頭手術により、前記の肺吸虫成虫をイヌ25頭、ネコ3頭の硬膜下に挿入した結果、イヌ7頭、ネコ1頭の脳実質内に出血を伴う限局性の壊死を肉眼所見として認めた。その中、イヌ2頭にそれぞれ歩行障害および片麻痺の神経症状を認めた。また歩行障害を示したイヌに第4脳室内に侵入した肺吸虫を証明した。

6) これら開頭手術により肺吸虫成虫を挿入されたイヌ5頭、ネコ1頭の頭蓋内に生きた虫体を認め、最も長いのは16日間生存していた。

7) これらの手術イヌの中には、生きた虫体の外に死亡した虫体および融解変性した虫体が認められたものもあり、頭蓋内では虫は死亡変性する場合があることを示した。

8) 出血を伴う限局性壊死部の組織所見は中心に軟化巣があり、出血、好中球、好酸球の浸潤、泡沫細胞が認められ、肺吸虫卵が存在し、軟化巣壁にはグリア細胞の増生等の共通した所見がみられた。人脳肺吸虫症の病変と比較すると、これら実験イヌのものは人の結節型病変の初期の像に相当する。

9) 実験的脳肺吸虫症と判定するに必要な条件について検討したが、著者の実験はその条件を満たしており、実験的脳肺吸虫症の最初の成功例と考える。

10) 肺吸虫メタセルカリアを経口的に与えて動物肺吸虫症を起こした脳には、肉眼的に病変がみられなかつたが、脳をホモジナイザーにかけてエーテルを加え遠沈する新しい方法を用いて、全例の脳内に肺吸虫卵の存在を証明した。脳では大脳に最も多く、つぎは小脳であったが、脳幹部には全く発見できなかつた。

11) 脳肺吸虫症の成因としては、虫体脳内産卵説と虫

卵栓塞説があるが、今回の実験結果から、一般に肉眼で認められるような大きな病巣は肺吸虫成虫が脳内に存在して直接脳に障害を与えることによつて起こり、虫卵の栓塞のみでは、起こり得ないと考えられる。

稿を終るに当り、御指導並びに御校閲をいただいた宮崎一郎教授、終始御助言並びに御鞭撻いただいた三宅博名誉教授、西村正也教授、北村勝俊教授、御懇篤な御教示をいただいた田中健蔵教授並びに武谷止孝教授に厚く御礼申し上げます。更に種々御協力いただいた寄生虫学教室の方々及び材料をお送りいただいた大阪府立大学富村保博士に感謝します。

大要は第33回日本寄生虫学会総会(昭.39, 熊本)と第23回日本脳神経外科学会(昭.39, 盛岡)で発表した。

文 献

- 1) 安陪光正・武市昌士(1963): 日本における脳肺吸虫病. 九州神経精神医学, 9, 194-199.
- 2) Africa, C. M., Garcia, E. Y. & de Leon, W. (1935): Intestinal heterophyidiasis with cardiac involvement; A contribution to the etiology of heart failures. Phil. J. Pub. Health, 2, 1-22.
- 3) Africa, C. M., Garcia, E. Y. & de Leon, W. (1936): Heterophyidiasis. II. Ova in sclerosed mitral valves with other chronic lesions in the myocardium. Phil. Isl. Med. Assoc., 15, 583-592.
- 4) Africa, C. M., Garcia, E. Y. & de Leon, W. (1936): Heterophyidiasis. III. Ova associated with a fatal hemorrhage in the right basal ganglia of the brain. Phil. Isl. Med. Assoc., 16, 22-26.
- 5) Africa, C. M., Garcia, E. Y. & de Leon, W. (1936): Heterophyidiasis. V. Ova in the spinal cord of man. Phil. Sci., 62, 393-399.
- 6) Grauman, T., Grauman, H. & Shin, S. W. (1957): Pulmonary and extrapulmonary paragonimiasis in 311 cases studies in Korea. J. Korean National Tuberculosis Assoc., 4, 117-131.
- 7) 陣内伝之助(1958): 日本外科全書. 第11巻, 東京, 金原出版.
- 8) 細川修治・森田健規知・藤井正俊・森渉・下司孝磨(1957): 脳肺吸虫症の臨床並びに病理組織像に就いて. 寄生虫誌, 6, 155-174.
- 9) 池田廉一郎(1902): 脳デストマのデモンストラチオン. 東京医会誌, 1253, 20.
- 10) 稲本亀五郎(1915): 肺二口虫病. 朝鮮医学会誌, 16, 245-261.

- 11) 井上善次郎(1889) : ジャクソン氏癲癇患者の一実験. 東京医会誌, 3, 1025-1032.
- 12) 井上善次郎(1890) : ジャクソン氏癲癇に肺臓ヂストマを兼ねたる患者の実験. 東京医会誌, 4, 18-21.
- 13) 井上善次郎(1891) : 肺臓「ヂストマ」に癲癇を合併したる患者の実験. 岡山医会誌, 17, 6-8.
- 14) 井上善次郎(1897) : 肺二口虫に因する脳疾患の2例. 岡山医会誌, 88, 175-178.
- 15) 井上善次郎(1900) : 肺臓二口虫 (Distomatosis pulmonum (Baelz)). 東京医会誌, 14, 635-657.
- 16) Inouye, Z. (1903) : Uber das Distomum Ringeri (Cobbolt). Zschr. f. Klin. Med., 50, 120-135.
- 17) 岩崎基(1962) : 脳肺吸虫症の診断と治療. 治療, 44, 2259-2268.
- 18) 桂田富士郎・藤本稲太郎(1899) : 肺二口虫病之病理. 東京医会誌, 13, 455-472.
- 19) 北村勝俊・西村謙一(1963) : 脳肺吸虫症の診断と治療, 6例の自家経験例に対する検討. 臨床神経学, 3, 376-381.
- 20) 光野孝雄(1960) : 脳寄生虫症の現況とその診断について. 日本臨床, 8, 1239-1253.
- 21) Mitsuno, T., Takya-siko, Inanaga, K. & Zimmerman, L. R. (1952) : Cerebral paragonimiasis. A neurosurgical problem in the Far East. J. Nerv. & Mental Dis., 116, 685-714.
- 22) 宮崎一郎(1961) : 肺吸虫, とくに大平, 小型大平, およびケリコト肺吸虫について. 日本における寄生虫学の研究. 1巻, 東京, 目黒寄生虫館.
- 23) 宮崎一郎(1964) : 肺吸虫に関するその後の研究. ウェステルマン肺吸虫以外の種類について. 日本における寄生虫学の研究. 4巻, 東京, 目黒寄生虫館.
- 24) 米良利巳(1951) : 大平肺吸虫の寄生に依る終宿主の病変に関する実験的研究. 医学研究, 21, 1496-1518.
- 25) 三角洵(1902) : 肺二口虫に因する脳の病変に就て. 鎮西医報, 64.
- 26) 牟田熊彦(1912) : 肺以外に寄生したるウェステルマン氏二口虫の數例. 岡山医会誌, 271, 273, 614, 792.
- 27) 中川幸庵(1915) : 肺二口虫中間宿主発見報告. 東京医新, 1910, 1325-1326.
- 28) 中川修(1963) : 脳肺吸虫症の実験的研究. 山口医学, 12, 108-124.
- 29) 大谷周庵(1887) : 「ヂストマ」病患者病歴及び剖観記事. 東京医会誌, 1, 458-463.
- 30) Reighard, J. & Jennings, H. S. (1901) : Anatomy of the cat. Henry Hold and Company, New York.
- 31) Singer, M. (1962) : The brain of the dog in section. Philradelphia and London, W. B. Sander Company.
- 32) Taniguchi, N. (1904) : Ein Fall von Distomumerkrankung des Gehirns mit dem Symptomenkomplex von Jacksonischer Epilepsie, von Cholea und Athetose. Archiv. für Psychiat. und Nervenkrankheiten, 38, 100-121.
- 33) 谷口長雄(1906) : 脳の二口虫症にジャクソン氏癲癇舞蹈病及びアテトーゼを發したる1例. 官報6806号, (医学中央雑誌4(1906年), 120より引用).
- 34) 山極勝三郎(1889) : ジャクソン氏癲癇原因追加(ヂストマ虫卵に因する大脳皮質の病変). 東京医会誌, 3, 1032-1042.
- 35) 山極勝三郎(1890) : 脳ヂストマ追加. 東京医会誌, 4, 554-559.
- 36) Yamagiwa, K. (1890) : Beitrag zur Jackson'schen Epilepsie. Virchow's Arch., 119, 447-460.
- 37) 横川定(1917) : 肺ヂストマ(パラゴニムス・ウェステルマニ)の終宿主体内に於ける伝播路の研究. 日新医学, 6, 323-370.
- 38) 横川定・末盛進・村井素直(1916) : 肺ヂストマ症の頭蓋内寄生に関する実験的研究及び本虫の人脳内寄生の移行経路に就て. 日病会誌, 9, 232-234.
- 39) Yokogawa, S. & Suemori, S. (1921) : An experimental study of the intracranial parasitism of the human lung fluke, *Paragonimus westermanii*. Amer. J. Hyg., 1, 63-78.
- 40) 湯本義香・永吉康祐(1943) : 肺ヂストマ症の病理学的知見補遺, 特に虫卵の大循環系移行に因る諸臓器の虫卵栓塞に就て. 熱帯医学, 1, 123-141.

Abstract

EXPERIMENTAL STUDIES ON CEREBRAL PARAGONIMIASIS

KENICHI NISHIMURA

(Department of Parasitology, Faculty of Medicine, Kyushu University, Fukuoka, Japan)

The oriental lung fluke, *Paragonimus westermani* (Kerbert, 1878) occasionally migrates into the cranial cavity of man producing serious lesions of the central nervous system. The disorder, cerebral paragonimiasis presents an important neurosurgical problem in the Far East. Since Otani first described this disease in 1887, more than 250 cases have been reported, especially from Japan, Korea and Formosa. However, only a very few papers have been published up to the present, which are related to experimental studies of cerebral paragonimiasis. Yokogawa *et al.* (1916) experimentally attempted to produce the disease in dogs, with negative results.

Experimental studies were performed by the author to produce cerebral paragonimiasis in such mammals as dog, cat and albino rat, and the results obtained are as follows:

1. After orally introducing such lung flukes as *Paragonimus westermani*, *P. ohirai* Miyazaki, 1939 and *P. miyazakii* Kamo *et al.*, 1961 into 28 dogs, 8 cats and 37 rats, the animals were sacrificed and the cranial cavities including the brains were then examined. No worms or gross lesions were found.

2. Although no demonstrable gross lesions were recognized, many *Paragonimus* ova were discovered in the brain of all cases by a new method of centrifuging homogenized brain tissue.

3. Adult flukes which were implanted around the carotid artery of dogs did not migrate into the cranial cavity.

4. None of metacercariae which were injected into the carotid artery of dogs were found in the cranial cavity or in the brain.

5. Direct introduction of the metacercariae through a trephination into the subdural space did not produce any gross lesions in the brain.

6. After adult flukes were directly introduced into the subdural space, 17 of 25 dogs and 1 of 3 cats showed gross, circumscribed necrosis associated with hemorrhage in the brain, and additionally two dogs manifested progressive hemiplegia and ataxia, respectively. At necropsy performed 5 to 16 days after the operation, living flukes were found in the cranial cavity of 5 dogs and 1 cat. One fluke was found in the fourth ventricle of the dog suffering from progressive ataxia.

7. The lesions thus produced in the central nervous system, particularly in the brain resemble those of human cerebral paragonimiasis. The pathological changes, such as necrosis, hemorrhage, cell infiltration of both neutrophils and eosinophils, proliferating glia cells and scattered ova are quite similar to each other.

From these results, it may be presumed that the human cerebral paragonimiasis is caused by direct migration of the flukes in the cranial cavity, and not by embolism of the ova only. The author believes that he produced typical cerebral paragonimiasis in experimental animals for the first time.

Explanation of Figures

- Fig. 1. Gross lesions in the cerebral cortex of Dog No. 4, which were produced by direct introduction with *Paragonimus ohirai* into the subdural space. (dorsal view)
- Fig. 2. Gross lesions extending to Lobulus ansiformis, Flocculus and Paraflocculus of the same dog. (ventral view)
- Fig. 3. The same lesions as Fig. 1. (lateral view)
- Fig. 4. Gross lesions in the cerebral cortex of Cat No. 2, which were produced by direct introduction with *P. ohirai* into the subdural space. (dorsal view)
- Fig. 5. Coronal section of the cerebrum of Dog No. 4. showing circumscribed necrosis associated with hemorrhage in the gray and white matter.
- Figs. 6.& 7. Small canals in the cerebral cortex of Dog No. 5. presumably through which flukes passed.
- Figs. 8,9.& 10. Coronal section of the cerebrum of Dog No. 5 showing circumscribed necrosis associated with hemorrhage in the gray and white matter.
- Fig. 11. Histological appearance of the cerebral lesion of Dog No. 4 showing necrosis, hemorrhage, cell infiltration both of neutrophils and eosinophils together with the *Paragonimus* ova. (H. E., $\times 107$)
- Fig. 12. Histological appearance of the cerebral lesion showing a fluke and the surrounding cell infiltration and ova in the fourth ventricle of Dog No. 4. (H. E., $\times 26$)
- Figs. 13.& 14. Histological appearance of the cerebral lesion of Dog No. 5. (H. E., $\times 71$, $\times 370$)
- Fig. 15. Histological appearance of the cerebral lesion of Dog No. 8. (H. E., $\times 144$)
- Fig. 16. Histological appearance of human cerebral paragonimiasis. (H. E., $\times 144$)





