

長期間トキソプラズマ陽性抗体価を保持した婦人の 血液からトキソプラズマ虫体を 検出分離した一例

青 木 豊 治

慶応義塾大学医学部寄生虫学教室

(昭和48年9月3日 受領)

動物を用いての実験的トキソプラズマ (Tp) 感染の急性期には虫血症は容易に証明され、また慢性期においてもしばしば血中から虫体が検出される。しかし、ヒトからの Tp 分離については多数報告されているにも拘らず、わが国ではヒト Tp 虫血症は未だ報告されていない。国外においてもヒト虫血症の検出例は極めて少ない。

本文では Tp 慢性感染婦人の虫血症を証明し、その分離株の性状について観察を行った成績について報告する。

症 例

患者：32歳の東京近郊に在住する会社員の妻である。

既往歴：精薄児分娩を除いては特記事項なし。

家族歴：38歳の夫は結婚前1年半マニラに在住、その当時頭部脱毛症に罹患したが帰国後間もなく完全治癒し現在元気である。長男は6歳の精薄児で起座不能、智能程度全く低く言語を知らず食餌も自己摂取不能である。祖父母および他の近親者に特記すべき疾患はない。

主訴：某病院にて Tp 抗体価強陽性を指摘され、一児も精薄であるため、自覚症状は全くなかったが慶大小児科より Tp 精査のため当教室に紹介された。

動物飼育歴：過去に犬飼育の経験あり、現在は猫を1匹飼育している。

妊娠分娩歴：妊娠4回、分娩2回。

初回妊娠は26歳で、生下時体重3,000gの男子を正常分娩した。妊娠中および出産時には特記する事項はなかった。しかしこの児は生後3カ月頃より痙攣発作を反復し重症精薄児となり某病院で点頭てんかんと診断された。

第2回妊娠は27歳の時で妊娠3カ月で人工中絶を行っ

ている。第3回妊娠は29歳で妊娠3カ月で自然流産した。その後32歳の時、当教室に紹介され感作血球凝集反応(HA)を行ったところ HA 値は1,024倍陽性を示し、後に詳述するように虫血症が証明された。そこで抗 Tp 剤の継続投与を行った。

34歳で第4回目の妊娠をした。この時期の HA 値は64倍—256倍を示していた。妊娠3カ月と7カ月の2度、下腹部痛と性器出血のため入院し抗 Tp 剤および流早産防止剤にて加療治癒した。予定日より18日早く3,430gの男子を異常なく分娩した。出生児は生後1カ月頃より軽度の痙攣発作を時々おこし慶大小児科で脳波其他の諸検査を受けたが異常は認められず、HA 値も陰性であったので全く加療せず経過観察したところ間もなく痙攣は治癒した。現在1年8カ月で全く健康である。

初診時所見：体格中等、栄養良好、肝脾、リンパ腺の腫脹は認めず、病的反射なく、腱反射も正常であった。Tp 抗体価は1,024倍陽性であった。婦人科診察、血液検査、梅毒血清反応、肝機能検査等は行っていない。精薄児および夫妻より採取した髄液は外見的に異常なく水様透明で髄圧も正常であった。

寄生虫学的検査方法

材料接種に用いた動物としては体重20g 前後の Tp 抗体価陰性の市販マウスを使用した。

髄液を精薄児および夫妻から採取し、それぞれ2回下記方法による検査を行った。髄液4ml を1,500 r.p.m. 5分間遠沈し沈渣を鏡検し虫体の有無を検した後、4mlの生食水に再浮遊し、その1.0ml 宛を直ちに各4匹のマウス腹腔内に接種した。

1969年1月より1970年12月の2年間は約1カ月間隔で夫妻より毎回2.5ml 宛の末梢血を採血し下記方法によ

り抗体価測定と虫体検出につとめた。なお、その後1年5カ月にわたって所定の時期に計5回にわたって同様検査を行った。抗体価測定は化血研製 Tp 感作血球を用い花木信藤佐藤法(花木ら1964)によつて HA 値を測定した。虫体検出には中山(1964, 1967), Nakayama(1967)の記載した方法によつた。すなわち増殖速度の早い強毒株と遅い弱毒株を検出するため、採血後直ちに各4匹のマウス腹腔内に0.5 ml 宛注入し、これらマウスおよび前記髄液接種マウスを夫々2群に分けた。第1群の2匹には腹腔内よりの栄養型虫体の検出を試み、接種7日ないし10日後殺して、その肝脾の生食懸濁液または腹腔洗滌液を次代3匹のマウスに接種し同様の間隔で4代迄継代を続け夫々で腹水の貯溜および虫体の有無を検索したが、4代目マウスでは6週後脳内のシストをも検した。第2群の2匹は接種6週間後に殺し脳内シストの有無を鏡検し、同時に摘出した全脳の生食懸濁液をマウス腹腔内に接種し6週間隔で3代迄継代を行った。接種後6週迄に死亡したマウスは死亡時、腹腔内および脳内の虫体を検し、その肝脾をマウスに再接種し虫体の検出につとめた。試験材料の接種をうけたマウスのうち6週以上生存したすべてのマウスについては血中 HA 抗体価を検し、同時に RH 虫体3,000を腹腔内に攻撃接種し延命生存について対照と比較した。夫妻のほか精薄児、夫の母および患者の妹についても抗体価を検した。

成 績

HA 値の変動について

患者の夫の HA 値は最初1,024倍を示し以後3年間にわたる検査では1,024倍が12回、256倍が6回、64倍が10回であった。患者の HA 値の消長は Table 1 に示した。初めの1年2カ月間の15回の検査で256倍が2回認められたのみで他はすべて1,024倍を示した。その間、Acetylspiramycin 1.8 g および Sulfamonomethoxine 1.0 g を一日量として併用投与し連続服用4週におよんだ。これを1クールとして4週の間隔をおいて2クール行つた。服薬終了後4カ月より HA 値を低下し、その後2年3カ月間64倍—256倍を示した。なお唯一回の抗体価測定ではあるが精薄児は256倍を示し、夫の母と患者の妹は共に64倍であった。

虫体分離について

患者、夫および精薄児の髄液からの虫体検出はそれぞれ2回宛行つたがすべて陰性であった。前記髄液の接種をうけ6週間生存したマウスの血液抗体価は全く陰性であり強毒 RA 株の攻撃接種ですべて対照と同じく1週

Table 1 Changes of HA titer of the patient

Date	Titer	Remarks
1969 Jan. 17	1 : 1024	
Jan. 28	1 : 1024	
Feb. 28	1 : 1024	
Mar. 28	1 : 1024	
Apr. 25	1 : 256	
May. 23	1 : 1024	Isolation of Toxoplasma trophozoites
Jun. 25	1 : 256	
Jul. 18	1 : 1024	Start of antitoxoplasmic treatment (1)
Aug. 15	1 : 1024	
Sep. 12	1 : 1024	Start of antitoxoplasmic treatment (2)
Oct. 24	1 : 1024	
Nov. 24	1 : 1024	
Dec. 19	1 : 1024	
1970 Jan. 16	1 : 1024	
Feb. 13	1 : 1024	
Mar. 13	1 : 256	
Apr. 24	1 : 256	
May. 22	1 : 256	
Jun. 16	1 : 64	
Jul. 14	1 : 64	
Aug. 11	1 : 256	
Sep. 8	1 : 64	
Nov. 6	1 : 64	
Dec. 18	1 : 256	
1971 Jan. 12	1 : 256	Start of antitoxoplasmic treatment (3)
Oct. 12	1 : 64	
Nov. 30	1 : 64	
1972 Apr. 28	1 : 64	
May. 16	1 : 256	

HA titer $\geq 1 : 256$ was determined to be positive. Figures in parenthesis indicate the number of treatment.

間以内に死亡した。血液からの虫体検出については、患者および夫からの血液の接種をうけたマウスにおいて256倍の抗体価を示した例がそれぞれ2回認められた。全期間を通じ夫の血液接種を受けたマウスからの虫体検出は不能であった。

患者の血液からは次に述べる如く唯一回虫体が検出された。患者に抗 Tp 剤を投薬する以前、すなわち Table 1 に示した1969年5月23日の HA 値1,024倍を示した時

期に得られた血液を4匹のマウスの腹腔内に接種し7日後にその腹水腔洗滌液を次代3匹のマウスに接種し継代3代目のマウスのうち1匹の腹水中より1視野中に1—2コのTp栄養型虫体を検出した。この腹水をマウス腹腔内に接種継代して4代以後のマウス腹腔内から多数の栄養型虫体が検出されるようになった。なお検出時に使用した器具は充分清掃消毒したので他からの虫体混入は考えられない。虫体の生鮮標本およびギムザ染色標本によって*Tp. gondii*と同定した。本株はマウスに対して強い毒性を示し、感染マウスの生存期間およびマウス腹腔内の増殖力についてRH株との間に差が認められなかった。分離後2年以上経過後も毒性は変化なく継代保持された。これをAS株と命名した。虫体が検出された血液を採取した時の患者の状態は頭重感、全身倦怠感、食欲不振、微熱を呈し抑うつ状態がひどく精神科で治療を受けていた。しかしリンパ腺、肝脾の腫脹は認められなかった。その後、Table 1に記載の採血の都度血液からの虫体検出を試みたがすべて陰性であった。なおこの期間中抗Tp剤加療3クルの経口投与が行なわれた。

考 察

ヒトからのTp検出は急性症でしかも感染株がマウスに強毒性を呈する場合は困難ではない。すなわち虫体は多種細胞に侵入してそこで増殖し細胞を破壊し血行を介して更に臓器に転移侵入するので血液あるいは生検臓器材料からの虫体検出は容易である。ヒトTp症の場合、感染時に発症せずして経過し、いわゆる不顕性感染を示して慢性期に移行するものが大部分であるため慢性期保虫者からの虫体検出が問題となるが、この場合の虫体検出は頗る困難である。ヒトからの本虫体の最初の検出は1914年にCastellaniによって行われ、次いで1923年にJunku, 1937年にWolfとCowenによって検出された。わが国では宮川ら(1955)、松林ら(1956)の報告以来100例をこえる報告がある。松林らの脳切片標本からのシスト検出、常松ら(1963)のリンパ腺からの虫体分離、他の臓器からの少数の報告以外の大部分は髄液からの虫体検出例である。わが国でのヒト血液から虫体分離の報告は全くないが、国外では計7名の抗体陽性者の血液からTp虫体の検出分離報告がある(Prior *et al*, 1953; Neto *et al*, 1963; Remington, 1966; Miller *et al*, 1969; Siegel *et al*, 1971)。

動物についての実験的血虫症の報告は多くの研究者によってなされている。これらの成績を綜合考察すると急

性感染期には虫血症の出現率は高いが慢性期に入るとその出現の頻度は著しく減少することを示している。

本文報告のTp分離例は長期間Tp陽性抗体価を保持した婦人の血液をマウス腹腔内に接種し3代継代マウス腹水中にTp虫体を検出し、分離し得たものである。Tp検出時の患者のHA値は1,024倍であった。その1カ月前後に行つた抗体価測定のHA値はともに256倍を示した。すなわちHA値が一度低下し再び上昇したと考えられる時に虫体を検出分離した例であった。其後も1カ月毎に同様の方法で虫体の検出を試みたが虫体は検出されなかった。

結 語

Tp慢性感染の疑のもたれる32歳の一婦人について長期間にわたり1カ月間隔でTp感作血球凝集反応を測定しその価の変動を観察し同時に虫血症出現についての検索を試みた。抗体価は1年2カ月間にわたつて256倍を示した2回を除いてすべて1,024倍を継続保持した。この間抗Tp剤2クル分が投与された。加療終了4カ月後抗体価は低下し256倍となり、引続いて2年2カ月間256倍またはそれ以下の値を示した。

加療前の抗体価1,024倍を示しその1カ月前後の検査では256倍を示した時期に血中から虫体分離に成功した。本株は4代マウス継代後マウスに強毒性を示しRH株との間にこの点で差が認められなかった。

終りに虫体の同定をいただいた松林久吉前教授、御指導および御校閲をたまわつた浅見敬三教授、中山一郎助教授に深謝致します。

本要旨は第39回日本寄生虫学会大会で報告した。

文 献

- 1) 花木琢磨・信藤謙蔵・佐藤卯三郎(1964): トキソプラズマ血球凝集反応に関する研究。日獣医誌, 26, 378.
- 2) 松林久吉・田崎光・瀬長良三郎・小沢明・大塚博太・鏡味敦行・渡辺陽之輔・浜野健二(1956): トキソプラズマの研究(2)。トキソプラズマ脳炎症例。日医事新報, 1674, 23-26.
- 3) Miller, M. J., Aronson, W. J. and Remington, J. S. (1969): Late parasitemia in asymptomatic acquired toxoplasmosis. Ann. Int. Med., 71, 139-145.
- 4) 宮川米次・永堀善作・宮川逸郎・篠原進・石若大三・田沼息正・美田秀次・稲神寿志(1955): 人体髄液より発見せるトキソプラズマについて。日細菌誌, 10, 303-304.

- 5) 中山一郎(1964) : 小児よりの *Toxoplasma* の検索. 慶応医学, 41, 519-522.
- 6) Nakayama, I. (1967) : A method of detection of *Toxoplasma* infected in man. Jap. J. Parasit., 16, 384-388.
- 7) 中山一郎(1967) : トキソプラズマ症の疑のある200名よりの虫体検出と検出方法について. 寄生虫誌, 16, 464-469.
- 8) Neto, A. V., Cotrin, J. X., Laus, W. C. and De O. Gomes, M. C. (1963) : Note on the finding of *Toxoplasma gondii* in blood destined for transfusion. Rev. Inst. Med. Trop. S. Paulo, 5, 68-69.
- 9) Prior, J. A., Cole, C. R., Docton, F. L., Saalaw, S. and Chaberslain, D. M. (1953) : Toxoplasmosis. IV Report of three cases with particular referenece to asytmomatic *Toxoplasma* parasitema in a young woman. Arch. Int. Med., 92, 314-320.
- 10) Remington, J. S. (1966) : Persistant parasitemia in human toxoplasmosis. Abstract, of 11 the pacific Science Comgress. 6, zoonosis, 3.
- 11) Siegel, S. E., Lunde, M. N., Gelderman, A. M., Halterman, R. H., Brown, J. A., Levine, A. S. and Graw, R. G. Jr. (1971) : Transmission of toxoplasmosis by leukocyte transfusion. Blood., 37, 388-394.
- 12) 常松之典・塩入康平・長谷川茂・竹内静子・吉田洋子・草野信男・毛利昇(1963) : リンパ腺トキソプラズマ症の3例について. 寄生虫誌, 12, 288.

Abstract

A CASE OF ISOLATION OF *TOXOPLASMA GONDII* FROM THE PERIPHERAL BLOOD OF A WOMAN INFECTED CHRONICALLY

TOYOHARU AOKI

Department of Parasitology, School of Medicine, Keio University, Tokyo, Japan

Up to date, a few cases of the isolation of *Toxoplasma* from human blood have been reports, although many reports on the isolation of the organism from the spinal fluid and other organs have appeared. The present report dealt with the first detection of parasitemia of *Toxoplasma* in a chronic human toxoplasmosis in Japan.

A woman aged 32 was examined for *Toxoplasma* infection, because she was delivered of a baby who showed some signs suggesting congenital toxoplasmosis. The woman complained of headache, lassitude, depressive state, poor appetite and slight fever, but swelling of the lymphatic gland, liver and spleen were not observed. She received repeated hemagglutination tests (Hanaki, *et al*, 1964) for toxoplasmosis during 3 years and 4 months. During the first 1 year and 2 months, the positive titers were shown at almost the same level, and after the treatment by acetylspiramycin, decrease of the titer was observed.

The peripheral blood showing HA titer of 1:1024 was inoculated into the abdominal cavity of mice and serial passages through mice were performed. At the 3rd passage, a few trophozoites of the organism were found in the peritoneal cavity of one mouse, and by the following passages, multiplication of the trophozoites was established in mouse. The strain thus isolated was similar to the RH strain in respects of the morphology and virulency to mice.