

## マウスの急性・慢性トキソプラズマ症に対する 卵巣ホルモン注射の影響

中山 一郎\*

慶応義塾大学医学部寄生虫学教室

(昭和49年5月22日 受領)

トキソプラズマ(Tp)原虫の感染をうけた母体より胎児への虫体移行は通常急性感染時に認められるが、この移行は必発するものではなく、殊に慢性感染期においてはその頻度は極めて少く、寧ろ稀に認められる事象である(Nakayama, 1968)。胎児感染の起因としては主として血流を介しての移行が主役を演ずるものと一般的に考えられている。したがって、虫血症の出現頻度、出現期間、血流中の虫体数がTp児分娩、流早産、奇形児の出現に関与する重要な因子である。

本文では急性・慢性Tp感染マウスに妊娠前、妊娠時に関連の深いステロイドとしてEstradiol(Est)またはProgesterone(Prog)の連続注射を行い上記マウスに対する影響について以下の観察を行った。すなわち、注射後急性感染マウスでは腹腔内のTp増殖状況の観察を行い、慢性感染マウスでは体重とTp抗体価の変動、虫血症出現の頻度、大脳内出現のシスト数とシストの変形について検索し、Tpの経胎盤感染と上記ステロイドの関連についての考察を試みた。

### 材料および方法

動物およびTp株：教室にて飼育繁殖させた雌ICRマウスを使用した。急性・慢性感染マウスのTp初感染時の体重は約20gであつた。Tpはマウスに対し強毒性のRH株および弱毒性のBeverley(Bev)株の栄養型虫体を使用した(Nakayama, 1967)。両株とも0.1ml生食水中に約3000虫体を含むように調製して腹腔内に接種した。慢性感染マウスはBev虫体接種後255日および395日経過して元気に生存のマウスを使用しEstまたはProgの注射を行った。実験開始時の平均体重は28~30gを示した。

薬剤および投与方法：EstおよびProgを使用した。前者はovahormon benzoate水性乳濁注射液(帝国臓器)、後者はprogenin浮遊注射液(三全製薬)を用い、両者とも滅菌生食水にて10倍稀釈し、それらの0.1ml中にそれぞれEst 100単位およびProg 0.05mg含まれるように調製し、マウス両大腿に交互に筋注射した。急性感染マウスへのEstまたはProg注射はTp接種と同時に開始し1日1回所定期間継続した。慢性感染マウスには隔日に5週連続して注射した。

検査方法：まず、正常マウスにRH株3,000虫体を腹腔内接種し、直後Estの連続注射を開始し、3, 5および7日後に腔分泌物を採取し塗抹標本作製した。さらに、ギムザ液染色標本についても同様にマウスの発情状況について観察し、Est注射の効果を判定した。

急性感染マウスに対するEstまたはProg注射の影響はTp感染と同時に上記ステロイドを接種してその後3日から観察を初め、RH株感染の場合は3, 4, 5, 6, 7日後の1群5~25匹のマウスについて腹腔内Tp虫数を算定して、その増殖状況によつて考察した。すなわち、各マウスはエーテル麻酔死直後2ml生食水を腹腔内に注入し、腹部の軽いマッサージを十分にやり直ちに注射器にて吸引した。吸引洗浄液は小ビーカー中でよく混和し、血球計算盤で虫数の算定を行い、1ml中の虫数の各群別の平均値を求めた。これを無投薬の対照マウスのそれと比較した。Bev株感染マウスについては各群5匹のマウスについて感染直後注射を行い注射後3, 7, 10, 14~35日に前記同様の方法によつて虫数の算定を行った。この場合、EstまたはProg注射マウスおよび対照マウス各5匹について5週後まず大脳中のシスト数を検し、次いで検出シストのうち変形シストの出現について観察を行った。その方法は摘出した大脳の生食水2mlによる乳濁液を作り、その0.2ml中のシスト数

\* 現住所：神奈川県伊勢原市望星台。東海大学医学部寄生虫学教室

を算定して大脳中の総シスト数を算出した。変形シストの観察は同一材料の生鮮塗抹標本を400倍拡大の顕微鏡下で丹念に行い検出につとめた。

慢性感染マウスに対する前記各ステロイドの影響については無投薬の対照と比較して下記事項について観察した。すなわち、実験開始前体重を測定し、同時にTp抗体価および虫血症を検するため片側の眼静脈叢にガラス毛細管を刺入して約0.2 mlの血液を採取した。採血直後0.1 mlは感作血球凝集(HA)価を測定のため使用し、残りの血液は虫血症を検するため0.5 mlの生食水中に注入して混和後正常マウス腹腔内に全量注射した。その

後、実験マウスにEstまたはProgの注射を行い1週間隔にて5週の観察期間中体重、抗体価の測定と虫血症出現の頻度を検索した。なお、虫血症検査のため血液の注入をうけたマウスは注入5日後より3~4回にわたって腹腔内Tp虫体の有無を腹腔穿刺液について検し、4~5週後すべてのマウスについて脳内シストの有無を検し、さらに一部のマウスについてHA値を検して薬剤注射マウスの虫血症の有無を判定した。HA値の判定は花木・信藤法(1963)の変法(中山, 1969)により上限を16,384倍とした。

EstまたはProg注射マウスは5週後殺して大脳を摘

Table 1 Vaginal secretion of mice acutely infected with RH strain during injection of estradiol\*

| Days after 1st injection | No. of mice exam. | No. of mice showing the following stages |         |             |              |
|--------------------------|-------------------|--|---------|-------------|--------------|
|                          |                   | Prepuberty                               | Puberty | Postpuberty | Intermittent |
| 3                        | 6                 | 6  | —       | —           | —            |
| 5                        | 7                 | —  | 4       | 3           | —            |
| 7                        | 1                 | —  | —       | 1           | —            |
| Control**                | 3                 | —  | —       | —           | 3            |

\* Estradiol in dosage of 100 U. in 0.1 ml saline was intramuscularly injected every day for 7 days starting at the day of RH-injection.

\*\* Control mice received neither infection nor estradiol injection.

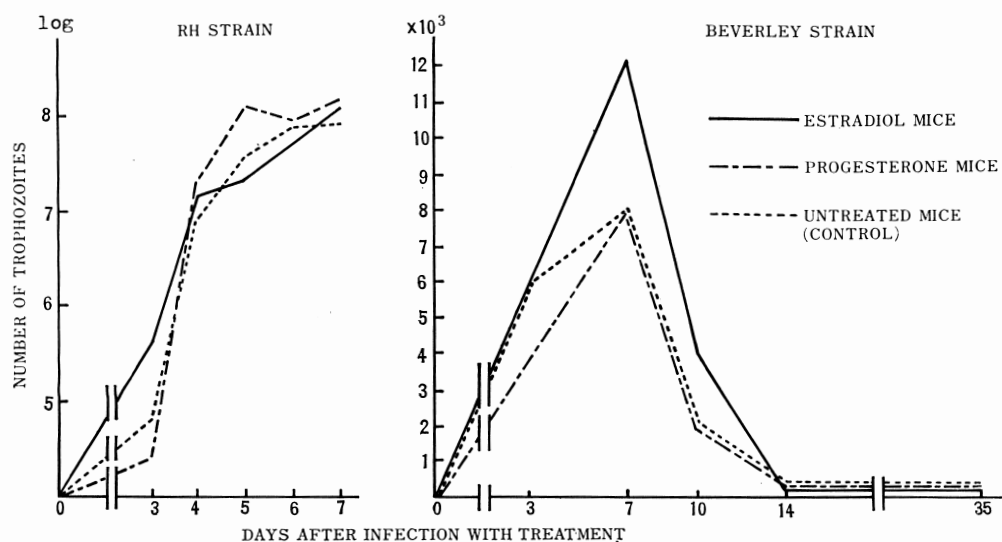


Fig. 1 Number of trophozoites in the abdominal cavity of mice acutely infected with RH or Beverley strain during the treatment of estradiol or progesterone.

All the mice received the intraperitoneal inoculation of 3,000 trophozoites of RH or Beverley strain. Intramuscular injection of estradiol (100 U.) or progesterone (0.05 mg) was carried out every day for the observation period, starting immediately after the infection.

出し、前述の方法によつて大脳中のシスト数と変形シストの出現について観察を行った。

成 績

I. 急性感染マウスに対する Estradiol または Progesterone 注射の影響

RH 株虫体接種と同時に Est の連続注射を開始し、3日後の陰塗抹標本は Tab. 1 に示すようにすべて発情前期の像を示し、5日後には発情期または発情後期の像を呈し、7日後には発情後期の像を示した。対照の Est 非投与、Tp 非感染マウスのそれはすべて白血球と有核

上皮細胞が検出され発情期期の像を示した。

RH 株感染マウスの感染3日後の腹腔洗浄液 1 ml 中の平均虫数は Est, Prog および無投薬マウスでそれぞれ38万, 3万および24万コを示し、5~7日後には数千万個より1億個以上の虫体が検出され、平均虫数の log を求めて Fig. 1 (左) に表示した。表示したように投薬マウスと無投薬の対照マウス間に有意差は認められなかった。Bev 株感染マウスについても同様に検して虫体の実数を Fig. 1 (右) に表示した。Est 注射マウスは Bev 虫体接種7日後に12,000虫数を示し、Prog 注射マウスおよび対照マウスはともに8,000コを示し、その差

Table 2 Cyst in the brain of mice 5 weeks after Beverley infection with estradiol or progesterone treatment\* (Subacute stage of infection)

| Treatment      | No. of mice exam. | Total number of cyst |          | Morphological changes of cyst |         |       |
|----------------|-------------------|----------------------|----------|-------------------------------|---------|-------|
|                |                   | Mean                 | Range    | No. of cyst exam.             | 1**     | 11*** |
|                |                   |                      |          |                               |         |       |
| Estradiol      | 5                 | 1128                 | 280-3360 | 141                           | 1(0.7%) | 0     |
| Progesterone   | 5                 | 744                  | 80-1800  | 100                           | 1(1.0%) | 0     |
| None (Control) | 5                 | 600                  | 160-1400 | 100                           | 1(1.0%) | 0     |

\* Estradiol and progesterone in dosage of 100 U. and 0.05 mg respectively were intramuscularly injected every other day for 5 weeks starting at the day of infection.

\*\* 1 indicates the cyst having the space between cyst wall and cluster of zoites (Fig. 2).

\*\*\* 11 indicates the cyst showing budding like protrusion (Fig. 2).

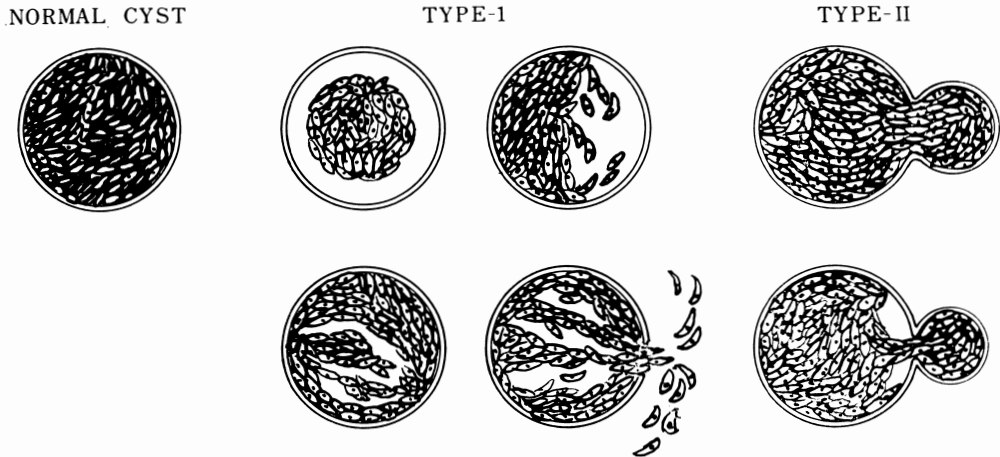


Fig. 2 Scheme of the two modes of morphological change of mature cyst  
Type 1: Cyst having space between cyst wall and cluster of zoites, moving zoites in cyst and others.

Type 11: Cyst showing budding like protrusion of cyst.

These changes were found in the brain of chronically infected mice by histological preparations.

は4000コであつた。この差は Endodyogeny による虫体分裂回数1回以下の差と考えられる。また、3および10日後の虫数は3群ともほぼ等しい値を示し、これら3者間に有意差は認められない。3者とも14日以後35日までの検査では虫体は検出されなかつた。

これら Eev 株感染の実験マウスについて注射終了後の亜急性期における、大脳中のシスト平均数は Prog 注射マウスと無投薬マウスはほぼ等しく、Est 注射マウスは約倍数のシストを保有した (Tab. 2)。しかし、感染より検査期日までの5週の期間に僅か1回の虫体分裂の差に起因する結果と考えられ、3群間のシスト数に有意差があるとは考えられない。なお、シスト変形についての観察の結果はシスト壁と内臓虫体群との間に間隙の認められる変形シストが3群のシスト中に0.7~1.0%の僅少シストに認められたにすぎず、シストの内臓虫体を含む出芽様突出のあるシストは全く検出されなかつた (Fig. 2)。

## II. 慢性感染マウスに対する Estradiol または Progesterone 注射の影響

Est または Prog 注射マウス20~10匹の平均体重の増減について、注射直前の体重を0として増減の状況を Fig. 3 に示した。5週の経過中注射マウスは最高平均約3gの体重減少が認められ、それぞれ5回の計量ですべて体重減少が認められた。他方、対照の無投薬マウスは平均最高約1gの体重増加を示した。なお、これらすべてのマウスは虫血症、Tp 抗体価検査のため週1回約0.2 mlの採血が行なわれていた。

マウス HA 値の変動について同時に測定を行い、Est または Prog 注射マウスおよび無投薬の対照マウスの平均値を Fig. 4 に示した。3群とも4,096~16,384倍の高い陽性価を保持し、3者間に有意差は認められなかつた。

また、同時に行つた虫血症出現の頻度は Tab. 3 に示すように極めて低率を示し Est または Prog 注射マウスと対照マウス間に少なくとも著明な差は認められないものと考えた。なお、一部のマウスについて HA 値を測定した成績は Tp の検出されたマウスは陽性値を示し、Tp の検出されなかつたマウスはすべて陰性値を示し

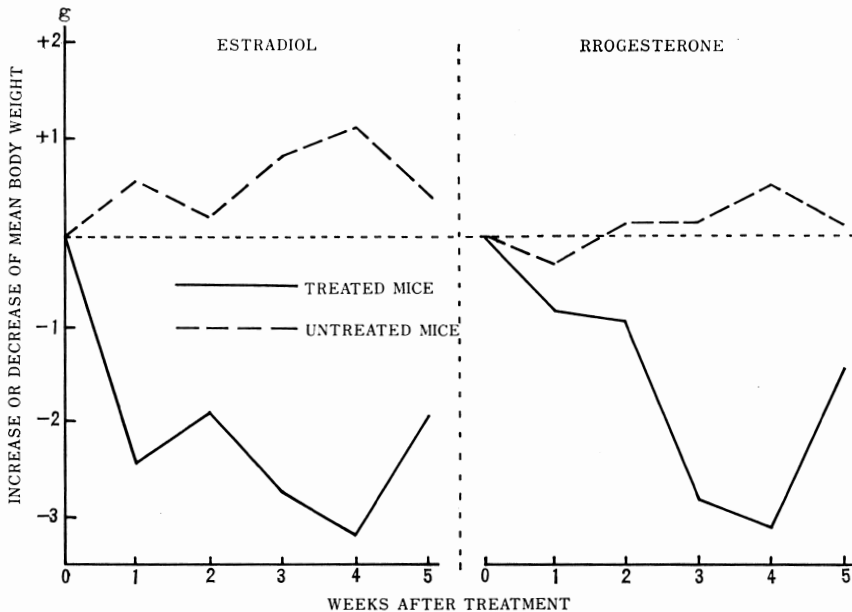


Fig. 3 Mean body weight of chronically infected mice during the treatment of estradiol or progesterone

Mean body weight was 28~30 g at the start of experiment.

Estradiol (100 U.) or progesterone (0.05 mg) was injected intramuscularly every other day for 5 weeks.

Approximately 0.2 ml of blood was taken from all the mice in order to examine for antibody titer and parasitemia.

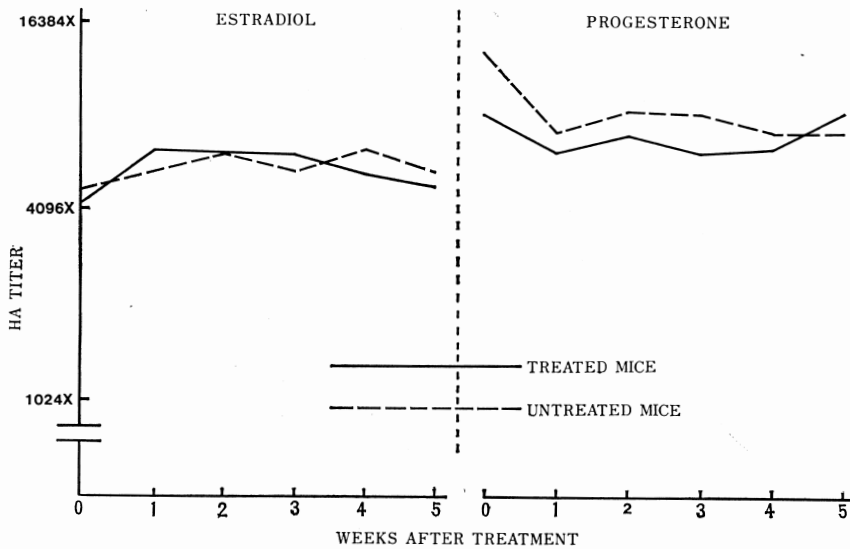


Fig. 4 Mean HA titer of chronically infected mice during the treatment of estradiol or progesterone (Treatment was carried out as described in Fig. 3.)

Table 3 Parasitemia in chronically infected mice during the treatment\*

| Treatment      |                              | Appearance of parasitemia |                         |      |      |      |      |            | HA titer of mice   |
|----------------|------------------------------|---------------------------|-------------------------|------|------|------|------|------------|--|
| Hormones used  | Starting day after infection | Before treat.             | During treatment (wks.) |      |      |      |      | total      |  |
|                |                              |                           | 1                       | 2    | 3    | 4    | 5    |            |  |
| Estradiol      | 255                          | 0/20                      | 0/19                    | 0/17 | 0/19 | 0/15 | 2/16 | 2/86(2.3%) | 5 weeks mice :<br>Parasitemia positive<br>2 were 1024X and<br>others negative. |
| None (control) | "                            | 0/10                      | 1/10                    | 0/8  | 0/8  | 0/8  | 0/8  | 1/42(2.4%) | All negative.  |
| Progesterone   | 395                          | 0/18                      | 0/18                    | 0/15 | 0/12 | 1/12 | 1/10 | 2/67(3.0%) | 3 weeks mice :<br>All negative.  |
| None (control) | "                            | 0/9                       | 0/9                     | 0/7  | 0/6  | 0/6  | 0/6  | 0/34( 0%)  | All negative.  |

\* Injection of ovarian hormones was carried out as described in Table 2.

Fractions indicate number of mice having parasitemia/number of mice examined.

Table 4 Cyst in the brain of mice chronically infected with Beverley strain after the treatment of estradiol or progesterone

| Treatment      | Examination days after infection | No. of mice exam. | No. of cyst |         | Morphological change of cyst |           |         |
|----------------|----------------------------------|-------------------|-------------|---------|------------------------------|-----------|---------|
|                |                                  |                   | Mean        | Range   | No. of cyst exam.            | 1*        | 11**    |
| Estradiol      | 290-295                          | 16                | 514         | 10-1840 | 240                          | 28(11.7%) | 6(2.5%) |
| None (control) | "                                | 9                 | 272         | 10-800  | 100                          | 14(14.0%) | 2(2.0%) |
| Progesterone   | 430-435                          | 10                | 594         | 20-2720 | 149                          | 18(12.1%) | 3(2.0%) |
| None (control) | "                                | 7                 | 1023        | 40-4760 | 179                          | 18(10.1%) | 5(2.8%) |

Mice used for the examination were the same mice which were indicated in Table 3.

1\* and 11\*\* were described in Table 2.

た。

上記マウスの5週にわたるステロイド注射終了後5日までの間に大脳中のシスト数および変形シストの出現状況について検索を行い Tab. 4 に示した。それぞれの群の平均シスト数について特に有意差があるとは考えられない。また、変形シストの出現率は前記の亜急性期のそれより明らかに高率を示したが、Est または Prog 注射マウスと対照の無投薬マウスとの間に有意差は全く認められなかった。

## 考 察

動物実験による胎仔への Tp の感染は母マウスが妊娠中初感染した急性期には11~17%のかなりの高率に胎仔への虫体移行が認められた。しかし、慢性感染期の母マウスから胎仔への虫体移行は増殖速度の早い強毒 Tp 株の攻撃接種後において稀に認められたに過ぎなかつた (Nakayama, 1968)。Beverley (1959) は慢性感染マウスからの5代にわたる各代の仔に Tp 感染を認めている。また、慢性感染動物から胎仔への Tp 感染は Wildführ (1954), Remington ら (1961), Nakayama (1961) らによつて立証されている。ヒトの場合、Tp 感染の殆んどすべての妊婦がいわゆる不顕性感染をきたすため、急性または慢性期感染のいずれかの決定が困難であり、胎児の Tp 感染が慢性期の母からの感染と決定するには困難の場合が多い。

Tp 先天感染と宿主の虫血症は直接密接な関係のあるであろうという想定は冒頭記載の通りである。青木 (1973) は明らかに慢性感染期の婦人から本邦第1例の虫血症を検出し、国外では Remington (1966) によつて長期に亘る虫血症が報告され、その他 Prior ら (1953), Neto ら (1963), Miller (1969), Siegel ら (1971) による血中 Tp 虫体検出の報告例もあるが、その例数は少い。併し、慢性感染期の妊婦からの胎児への虫体移行の可能性は否定できない。

本実験において Est または Prog 投与の慢性感染マウスの虫血症出現率は2~3%の低率のマウスに検出されたに過ぎず対照の無投与群マウスとの間に差異が認められなかった。随つて、これら卵巣ホルモンは、虫血症出現に全く影響のないことは明白である。Remington ら (1961) は Bev 感染後5~8カ月の間に検したマウスの20%に虫血症を認め、中山 (1973) も同株感染後40~75日の間に検したマウス虫血症出現率は12%を示し、両者の間に特に有意の差のないことを認めた。本実験使

用の感染マウスは感染後長期経過した255~290日および395~430日の間に検した成績である。これらの所見から、虫血症出現の頻度は急性感染期には高率を示すが、慢性期においては感染後の経過日数によつて左右される。すなわち、亜急性期または慢性感染の比較的早い時期に Tp の胎児への移行がおこるべき可能性が多く、感染後の日時の経過と共に Tp 移行頻度が減少するものとする。

副腎皮質ホルモンは古くから宿主よりの Tp 分離の目的で使用されていた (Erichsen ら, 1954; Jones ら, 1958)。中山 (1973) は Cortisone を慢性 Tp 感染マウスに投与して自然経過をとる無投与マウスの虫血症出現頻度より遙かに高率な約50%の出現率を観察した。本実験では妊娠前および妊娠時に産生される卵巣ホルモンを想定して、それらが虫体に及ぼす影響を観察した。雌マウスに発情および黄体ホルモンとしてそれぞれ Estradiol および Progesterone を投与した。Est は哺乳類に認められる10種を超える発情ホルモンのうち最強の次の効果を示すものとされている。すなわち、その作用として RNA の合成を旺盛にして伝令 RNA, 転移 RNA の増加を来したりリボゾーム RNA が出現して RNA-DNA ポリメラーゼの活性が増大して、結局、細胞のアクチン、酵素および種々蛋白質の増加をおこすものといわれている。遺伝子のタンパク質合成レベルで作用して子宮におこる諸変化の trigger となり、実際にはホルモン注射後数時間で子宮の血流は増大して毛細血管の透過性が高まり、次いで、子宮の細胞増殖がおこつて RNA が増加しアミノ酸の子宮へのとりこみが多くなる。マウスでは発情前期の時間は短く14~15時間とされ、続いて約1.5日の発情期に入る。発情前期末から発情期初期の数時間の間に最もよく交尾が行なわれる。妊娠しない場合は排卵後黄体形成がおこり、産生される Prog は速かに20  $\alpha$ -hydroxyprogesterone に変化してうるので Prog の効果は殆んどなく、発情周期は通常4~5日で繰返えされるといわれている。本実験で雌マウスに使用した Est は5,000 u (0.1 mg)/kg/day であり、Prog は2.5 mg/kg/day の大量を長期継続筋注した。随つて、マウスの性周期に関する生理的状況をこえて、両ホルモンの直接虫体に及ぼす影響を観察した。急性感染期の栄養型虫体の増殖については卵巣ホルモンの影響は全く認められなかった。亜急性期マウスの脳内産生シスト数については Tp 感染時から前記ホルモンの継続投与をうけたにも拘らず無投薬の対照マウスのそれに比して増多は認

められず、ホルモンの影響はないものと判定した。この時期に検出されたシストの形態的観察によつてもシスト破裂に関係あると推測されるシスト壁と内蔵虫体群との間の空隙その他の変形（第1型）は僅かに1%またはそれ以下のシストに認められたにすぎず、また、シストの出芽様突出による変形（第2型）は認められなかつた（Nakayama, 1974）。次に、慢性感染期マウスについて、Bev株虫体感染後8.5カ月および1年1カ月経過の雌マウスに5週間に亘つて前記ホルモンの投与を続け、その経過中マウス体重、Tp抗体価、虫血症出現頻度を観察し、投薬終了後脳内シスト数を検し、シスト分裂を考慮してのシスト変形の検討を行った。ホルモン投与によつて体重は明らかに減少を認めたが、その他の諸項目については無投薬の対照群マウスとの間に有意差は認められず、妊娠前後に分泌される卵巣ホルモンの虫体増殖に関する影響は全く認められなかつた。また、シスト分裂の想定される前記した第1型および第2型の変形シストの出現はホルモン注射マウスでそれぞれ12%および2.0~2.5%に認められ無注射の対照群との間に差異が認められなかつた。これらの変形シスト出現率は前記した亜急性期マウスのその出現率より明らかに大であることから、シスト変形は幼若シストには寧ろ稀に認められる変化であり、シスト成熟後に通常おこる変化と考える。小池（1969）はBev株感染モルモットで感染50日後に10中1匹に虫血症を認め、以後引続いて316日までの観察で虫血症は全く検出されなかつたと述べている。なお、慢性感染モルモットについて、卵胞・黄体ホルモン、その他のホルモンを投与して虫血症出現を検討した。その結果、上記両ホルモン注射によつて虫血症の出現を誘発すると述べているが、実験モルモット数はそれぞれ2匹の少数であり、虫血症出現頻度は低く対照の無投薬モルモットは僅か1匹であり、実験例と比較してこれをもつて両ホルモンが虫血症出現に関与すると判断を下すには無理があるように思われる。

慢性感染動物の虫血症出現の頻度は宿主動物の種によつて差異の認められることは当然である。Remingtonら（1961）は慢性感染マウス、モルモット、ウサギでは高い力価の血清抗体価を示すにもかかわらずそれぞれ20、29および89%の高率に虫血症を認めたが、ラットの場合は30匹を検して全く虫血症を認めなかつた。マウスは血清中にAccessory Factor (AF) となる物質が欠除されているので流血中の虫体は免疫反応を免れて生存することは考えられるが、ウサギ、モルモットは流血中

AFを保有するため虫体の死滅が考えられる。しかし、上記のような高率な虫血症の出現する事実から虫体は白血球中に存在して液性抗体の作用を免れるものと考えられる。シスト破壊による遊出虫体は遊出直後遊走喰細胞中にとりこまれて流血中に入り宿主臓器に運搬されるものと思われる。

Wildfähr（1954）は分娩前4~6カ月にTp感染をうけた妊娠ラットからの仔ラットに可成りの率でTp感染を認め、これらの仔のうちあるものは死産を起し、生存雌ラットからは2代の仔ラットにTp感染を認めている。これに反して、Wernerら（1962）は性交前すでにTp感染のある雌ラットの新生仔および幼若胎仔の両者にTp感染を認めなかつた。この場合、妊娠前後の経過中これらのラットでは当然EstおよびProgの分泌がありそれらの影響をうけたものと考えられるが、今回の実験成績と同じく卵巣ホルモンがTp増殖、虫血症出現、シスト分裂等に影響を与えなかつたものと想定される。その結果として胎仔へのTp移行が認められなかつたものであろう。Wernerらの成績は慢性感染ラットが妊娠、分娩の自然経過をとつた場合の検索であり、マウスと同じく分泌されるProgは速かに20 $\alpha$ -hydroxyprogesteroneに変化し失効するので、卵巣ホルモンを長期間投与した今回の実験と異なる。

今回の成績も亦同じく卵巣ホルモンはTp虫体の増殖をうながすことなく、また、Tp先天感染に直接関与しないであろうことを示した。併し、Progによつて妊娠が持続され、時日の経過にしたがつて子宮の肥大を来し、機械的に子宮筋内シストの破裂をおこし遊出虫体の胎児移行の可能性が考えられる間接的影響まで否定するものではない。このとき宿主の流血中抗体は高い力価を示すにも拘らず遊出虫体は遊出後3日間は臓器内で増殖し初感染の場合とほぼ同数の虫体が検出され、4日以後虫数の急減するであろうことは慢性感染期の動物に虫体の攻撃接種した結果から推測される（Nakayama, 1966）。よつて、上記攻撃接種後3日までの期間内に慢性感染妊娠母獣から胎仔への感染する頻度は少ないが、その可能性は否定できない。また、現実に少数例ではあるが慢性感染母獣からの先天感染は立証されている。

## 結 語

Tp先天感染に関連して卵巣ホルモンのマウス体内におけるTp増殖、マウス体重、Tp抗体価、虫血症出現頻度に及ぼす影響について観察した。

Estradiol 投与によつて、急性感染マウスに発情を促すことを認めたが、マウス腹腔内の RH 株または Bev 株虫体の増加は無投与の対照群との間に殆んど差異はなく、Progesterone 投与によつても同一の成績が得られた。Bev 株感染後亜急性期まで引続いての Est または Prog 投与を続けられたマウス脳内シスト数は無投与群のそれとの間に特に差異はないと考えられ、また、シスト破裂の前段階と考えられる変形シストの出現が少数に両群に認められたにすぎなかつた。Bev 株感染後255日または395日経過した慢性感染マウスにそれぞれ Est または Prog を5週連続投与したマウスの平均体重は最高3gの低下を示したが無投薬対照群は体重低下することなくこの間ほぼ同一の体重を保持した。これらマウスのTp抗体価は薬剤投与に無関係で4,096×~16,384×の価を保持した。虫血症については Est 注射後2.3%の出現率を示し対照群の2.4%とほぼ同率を示した。Prog 投与後は3%の出現率を示し、その対照群は0%であつたが、前者は67中2匹に虫血症が認められ後者は34匹検してすべて陰性であり、出現実数少いため特に差があるとは考えられない。これらマウスの投薬終了後、すなわち、Est については感染後290~295日の間および Prog については感染後430~435日の間に検した大脳内総シスト数は無投薬対照群のそれとの間に特に有意の差は認められないと考えた。また、上記両群マウスについて分裂が想定される変形シストの出現率は投薬・無投薬群間に有意差がなかつた。この変形シストの検出率は亜急性期のそれに比して明らかに高率を示し、これら変形はシスト成熟後起るべき現象と考えた。

以上の成績から Est または Prog 注射は Tp 増殖およびシスト産生数に関与しないものと考えられる。

本文については第43回日本寄生虫学会総会において昭和44年4月5日報告した。

#### 文 献

- 1) 青木豊治 (1973) : 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1例. 寄生虫誌, 22, 277-280.
- 2) Beverley, J. K. A. (1959) : Congenital transmission of toxoplasmosis through successive generation of mice. Nature. 185, 1348.
- 3) Erichsen, S. and Harbone, A. (1954) : Toxoplasmosis in chickens. I. An epidemic outbreak of toxoplasmosis in a chicken flock in south-eastern Norway. Acta Path. Microbiol. Scand. 33, 56-71.
- 4) 花木琢磨, 信藤謙蔵, 佐藤卯三郎 (1963) : トキソプラズマ血球凝集反応の BDB 結合, 凍結乾燥感作血球 (B抗原) の創製について. 第23回日本寄生虫東日本支部大会記事, 10.
- 5) Jones, F. E., Eyles, D. E., Coleman, N. and Gibson, C. L. (1958) : A comparison of methods for the isolation of *Toxoplasma* from suspected hosts. Am. J. Trop. Med. Hyg., 7, 531-535.
- 6) 小池 勲 (1969) : トキソプラズマ慢性感染動物における Parastemia について. 大阪市大医学誌, 18, 75-100.
- 7) Miller, M. J., Aronson, W. J. and Remington, J. S. (1969) : Late parasitemia in asymptomatic acquired toxoplasmosis. Ann. Int. Med. 71, 139-145.
- 8) Nakayama, I. and Matsubayashi, H. (1961) : Experimental transmission of *Toxoplasma gondii* in mice. Keio J. Med. 10, 163-179.
- 9) Nakayama, I. (1966) : On the survival of high virulent strain of *Toxoplasma gondii* inoculated intravenously into immune mice. Keio J. Med. 15, 13-23.
- 10) Nakayama, I. (1967) : A method of detection of *Toxoplasma* infection in man. Jap. J. Parasit. 16, 381-388.
- 11) Nakayama, I. (1968) : Investigation on the congenital transmission of toxoplasmosis in chronically infected mice which were re-inoculated during pregnancy, Jap. J. Parasit. 17, 128-138.
- 12) Nakayama, I. (1974) : Two modes of morphological changes of cyst found in the brain of mice chronically infected with Beveley strain of *Toxoplasma gondii*. Jap. J. Med. Sci. Biol. 27, 263-268.
- 13) 中山一郎 (1969) : トキソプラズマ死虫ワクチン注射動物における感作血球凝集反応抗体値の持続性と強毒株攻撃に対する抵抗性. 寄生虫誌, 18, 539-549.
- 14) 中山一郎 (1973) : 慢性トキソプラズマ症の治療とコーチゾン注射の影響について. 寄生虫誌, 22, 354-361.
- 15) Neto, A. V., Cotrin, J. X., Lans, 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.
- 16) Prior, J. A., Cole, C. R., Docton, F. L., Saalaw, S. and Chabertain, D. M. (1953) : Toxoplasmosis. IV. Report of three cases with particular reference to asymptomatic *Toxoplasma* parasitemia in a young woman. Arch. Int. Med. 92, 314-320.



- 17) Remington, J. S., Melton, M. L. and Jacobs, L. (1961) : Induced and spontaneous recurrent parasitemia in chronic infections with avirulent strain of *Toxoplasma gondii*. J. Immun. 87, 578-581.
- 18) Remington, J. S., Jacobs, L. and Melton, M. L. (1961) : Congenital transmission of toxoplasmosis from mother animals with acute and chronic infections. J. Inf. Dis. 108, 163-173.
- 19) Remington, J. S. (1966) : Persistent parasitemia in human toxoplasmosis. Abstract of 11 th Pacific Science Congress. 6. Zoonosis, 3.
- 20) 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 leucocyte transfusion. Blood. 37, 388-394.
- 21) Werner., H., Seidlitz, P. and Pierzynski, A. (1962) : Experimenteller Beitrag zur konnatalen Toxoplasmose. IV. Über Untersuchungen an Neugeborenen und Embryonen von vor und nach der Paarung intrauterin mit *Toxoplasma gondii* infizierten Ratten. Die Infektion des Trophoblasten und Embryo. Zent. Bakt. Parasit. Inf. Hyg. 186, 391-402.
- 22) Wildführ, G. (1954) : Tierexperimentelle Untersuchungen zur Frage der diaplazentaren Übertragung der Toxoplasmen beim von der Gravidität infizierten Muttertier. Ztschr. Immunitätsforsch. 111, 110-120.

**Abstract**INFLUENCE OF OVARIAL HORMONES ON MICE IN ACUTE AND CHRONIC STAGES OF INFECTION WITH *TOXOPLASMA GONDII*

ICHIRO NAKAYAMA\*

*(Department of Parasitology, School of Medicine, Keio University, Tokyo Japan)*

In relation to congenital transmission of toxoplasmosis, effects of ovarian hormones on multiplication of parasite, body weight, antibody titer and parasitemia in mice were observed.

In the case of acute infection with RH or Beverley trophozoites, there was no significant difference between the estradiol (Est) as well as the progesterone (Prog) treated and the untreated mice in the number of trophozoites in their abdominal cavities in spite of appearance of puberty stage by Est-injection.

Number of cyst in the brain of mice which received the successive treatment with each of the both hormones up to subacute stage of infection was found to have no significant difference from that of the untreated mice, and the morphological changes of cyst having a space between cyst wall and cluster of zoites were found in only 1% or less of cysts examined.

In the chronically infected mice, the decrease of mean body weight of the treated mice was apparently recognized after the treatment to compare with that of the untreated mice. The HA antibody titer was maintained between 4,096X and 1,6384X, and the parasitemia appeared in 0 to 2 among 34 to 86 mice treated and untreated. The numbers of cyst produced in the brain of chronically infected mice seem to have received no significant influence by the treatment of Est or Prog. In regard to morphological changes of cysts which were speculated to be in the course of rupture or division of cyst, the appearance of these cysts was found in almost same rates in the treated and untreated mice. These appearance rates were apparently higher in the chronically infected mice than in mice infected subacutely, so that changes seem to occur after maturation of cyst.

According to the findings, Est or Prog was believed to have no direct effect on multiplication of parasite, antibody titer and parasitemia of host animal.

---

\* Present address: Department of Parasitology, School of Medicine, Tokai University, Bohseidai Isehara, Kanagawa, 259-11, Japan.