

実験的移行性幼線虫症の研究 (1)

犬蛔虫幼虫感染マウスの血液像

近藤力王至 栗本浩 織田清
嶋田義治 高野登*

京都府立医科大学医動物学教室 主任：吉田幸雄教授

藤沢喜久子 大高恵子

京都府立医科大学附属病院臨床検査部 主任：島田信男教授

(昭和50年2月19日 受領)

緒言

寄生虫性疾患の多くは、虫体や虫卵を確認することによって診断されるが、虫体や虫卵を確認できない寄生虫性疾患も多く、このような疾患に対しては免疫学的な方法をはじめ、種々な診断法が用いられている。そのような方法の中で患者の血液像を検討することも、重要な診断法の一つである。

寄生虫性疾患と血液像との関係は、古くから注目され、その現象について追求した報告も少なくない。わが国では、横川・森下(1933)、森下(1953)、横川(1962)、松村(1964)、吉村(1969)などを始め、多くの学者がそれぞれの著書や総説の中で、寄生虫性疾患における末梢血液像の観察結果や、その関係についての報告を紹介している。その中で線虫による疾患をみると、蛔虫感染では、初感染時に leukocytosis と eosinophilia とがみられるが、慢性経過をとる時点では逆に軽度の leukopeny がみられたことを紹介している。また糸状虫症、鉤虫症、顎口虫症はじめ、その他の線虫による疾患についても、白血球数の増加や、高度の好酸球の増加ならびに持続が認められることを紹介している。

一方、移行性幼線虫症についても、白血球数および好酸球数の急増、持続がみられることから、常に診断の一助として、患者の血液像が検討されている。Sprent (1949)、Beaver *et al.* (1952)、Smith and Beaver (1953)、Dent and Carrera (1953)などは犬蛔虫幼虫による移行性幼線虫症において、強度の白血球数、好酸球数の増加および持続を認め、診断上重要な現象である

ことを明らかにした。その後、多くの学者によつて患者や動物実験の結果について検討がなされた。

最近、Olson and Schulz (1963)、Bisseru (1969)はモルモットで、加藤(1972)は家兎で、犬蛔虫幼虫包蔵卵投与後の経時的な白血球数および好酸球数の変動について報告した。今回、われわれは犬蛔虫幼虫包蔵卵を1回、あるいは数回にわたつてマウスに重複投与し、その末梢血液像の経時的变化を追跡する実験を行ない、若干の興味ある知見を得たので報告する。

材料および方法

実験に供したマウスは、生後10~15週目の体重20g前後の DDN 系マウスである。このマウスは当教室で繁殖させたものである。投与虫卵は、培養5~15週齢の犬蛔虫幼虫包蔵卵(虫卵と略す)で、Oshima (1961)、近藤(1970)が行なつた方法に従つて蛋白膜を除去し、投与すべき虫卵数を正確に数え、特製のゾンデで確実に胃内に投与した。

感染実験を行なつたマウスは5群にわけた。第1群は300個の虫卵を、第2群は600個の虫卵を1回投与した群である。第3群は自然界におけると同様に、重複感染を受けた場合を想定し、1回の投与虫卵数を50個とし、1週間の間隔で10回、計500個を投与した。第4群は第1群および第2群の対照であり、第5群は第3群の対照である。各群に用いたマウス数は一群当り6~8頭で、実験開始前にそれぞれ無処置時の血液像を観察した後、虫卵を投与し実験を行なつた。第1群と第2群は、虫卵投与後1, 2, 3, 5, 7, 9週目に採血した。第3群は第1回目の虫卵投与後2, 4, 6, 8, 10, 12, 14,

* (現在京都府立医科大学産婦人科学教室)

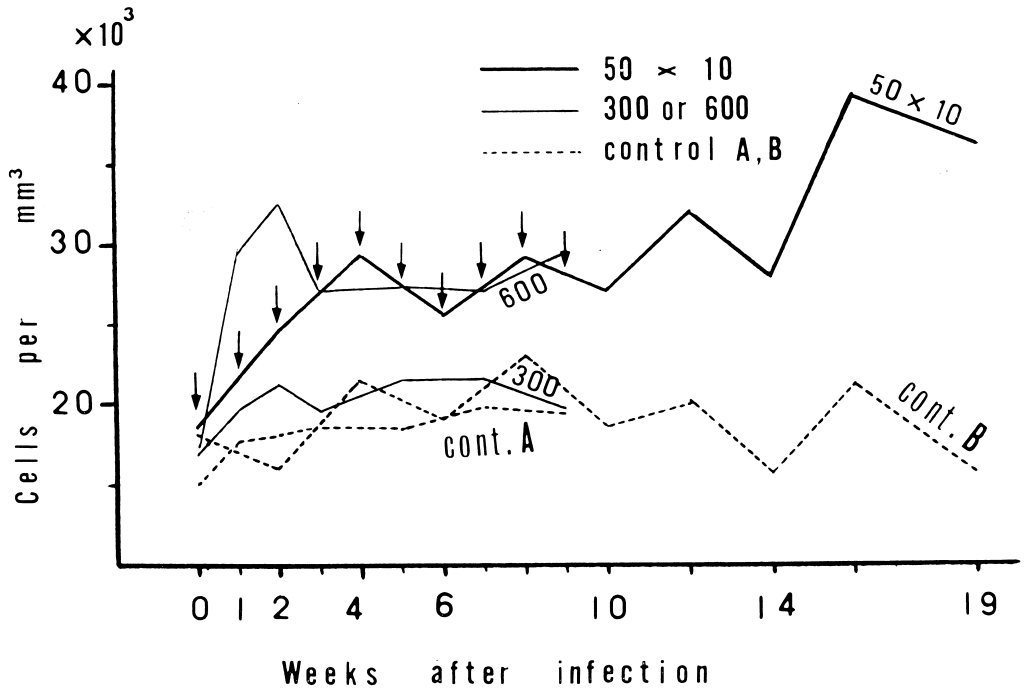


Fig. 1 Transition of total white blood cell count in mice infected with *Toxocara canis* larvae

16, 19週目に採血を行なった。第3群の2, 4, 6, 8週目の採血は、虫卵の連続投与期間中である。採血はマウスの尾端から行ない、白血球数を数え、さらに血液塗抹標本を作製し、ライト染色による血液像の観察を行なった。白血球数は1mm³の血液中のもので、白血球の分類は百分率で示した。

成 績

1) 白血球数の経時的変化

マウスの白血球数は、虫卵投与前にそれぞれについて数えてみると、15,000~18,900/mm³の範囲内に分布していた。

300個と600個の虫卵を1回だけ投与した第1群と第2群について、白血球数の推移を9週間にわたって調べた成績は第1図に示した。図中、細い実線300は300個投与群を、細い実線600は600個投与群を示し、破線(Cont. A)は対照群を示している。300個投与群の白血球数は、虫卵投与後2週目まで増加して行くのがみられ、21,200/mm³となった。600個投与群では、虫卵投与後1週目に著明な増加がみられ、2週目にはさらに増加して32,500/mm³と、この実験を通じて最高値となった。その後、第1群の白血球数は一時やや減少するが、ほ

20,000/mm³前後の値が持続した。第2群の白血球数は、虫卵投与後3週目に減少するものの27,000/mm³以上の値を持続した。

次に、虫卵を重複投与する第3群の実験の白血球の推移は、同じく第1図中に太い実線(50×10)で示し、その対照群は破線(Cont. B)で示した。矢印は虫卵投与の時期を示している。

これらの群の白血球数は、虫卵投与前には18,000/mm³前後の値を示したが、虫卵の重複投与開始後増加しはじめ2週後から、4週後には、24,000~29,300/mm³とかなり増加した。その後、虫卵を投与している期間の白血球数は、それ以上増加の傾向を示さなかったが、虫卵投与期間が過ぎた後に、再び増加がみられた。すなわち、虫卵投与開始時より数えて12週目頃から19週目の間は、27,000~39,000/mm³の範囲内の値を変動しながら、増加してゆき、19週目には36,000/mm³に達した。この重複投与群の白血球数は、対照群のそれ(19週目までの破線 Cont. B)に比し、非常に高い値といえる。

2) 好酸球百分比の経時的変化

(1)の実験における5群のマウスについて好酸球の

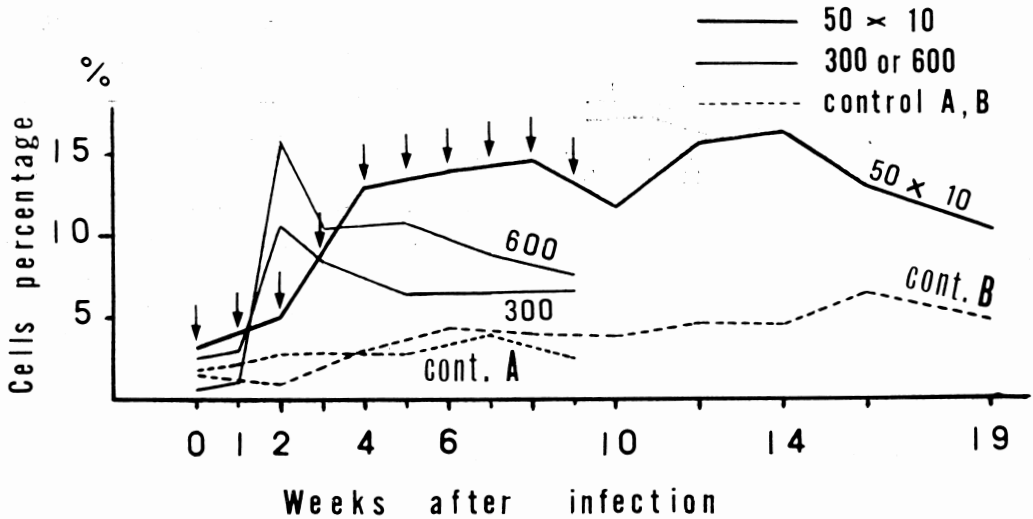


Fig. 2 Transition of eosinophiles in mice infected with *Toxocara canis* larvae

推移を追求した。まず実験開始前に各群について好酸球の百分比を求めたところ、0.5~3.1%の範囲であった。

まず、虫卵を1回だけ投与する第1群と第2群について、好酸球百分比の変動を観察したところ、その結果は第2図に示す如く、虫卵投与後1週目では、いずれも対照群の好酸球百分比とくらべて、あまり差はなかつたが、2週目には急激な増加がみられた。すなわち、300個投与群では10.6%、600個投与群では15.6%と、この実験を通じて最高値を示した。そして3週目にはそれぞれ8.4%、11.4%と減少した。その後は9週目までその値は減少するものの、高い値が続き、9週目には6.7、7.5%となつて、対照群の1.7~4.0%よりもかなり高い値を示した。

次に、虫卵50個を重複投与した第3群をみると、虫卵投与2週後には5.1%であつたものが、4週後には13.0%とかなり増加しその後も徐々に増加して8週後には14.7%となつた。虫卵の重複投与が終了した後、一時低下するかにみえたがさらに増加の傾向を示し、14週後には16.4%と、この実験を通じて最高値に達した。その後は徐々に減少しはじめたが、19週後において、なお10.5%を示した。以上の経過は対照の好酸球百分比が1.5~6.6%の間を変動しているのに対し、かなり高い値とすることができる。

3) その他の白血球について

好酸球以外の白血球の百分比について検査した成績を第3図にまとめて示した。

まず好中球について各群の百分比をみると、桿状核で

はほとんど経時的変化をみることは出来なかつた。しかし、分葉核をみると、600個の虫卵を投与した第2群の百分比は時間の経過にともない減少する傾向がみられ、虫卵投与後5週目に約7%まで減少したが、その後は復帰した。次いで虫卵を重複投与した群では、実験開始後12週頃までは対照群の値とほとんど差が認められなかつたが、その後増加の傾向を示し、19週後には22%と対照群に比し増加した。

次いでリンパ球について、各群の百分比をみると、虫卵を1回だけ投与した第1および第2群では、虫卵投与後共に減少し、2週後にそれぞれ最低値となつた。その後は増加の傾向を示したが、対照群に比しやや低い値がみられた。50個の虫卵を10回投与する重複投与群では、虫卵の投与回数が進むにつれて、その値は徐々に減少した。そして、虫卵投与期間が過ぎた後もなお減少する傾向がみられた。

また、単球の百分比をみると、著明な変化はみられなかつた。

好塩基球は時にごくわずかに出現する程度で、各群とも変化を見出すに十分な資料は得られなかつた。

考 察

移行性幼線虫症において、血液像に変化がみられることは、多くの学者が注目している点である。同時に血液像の変化を知ることが、診断の一助となつていることも重要なことである。

われわれは、実験的に移行性幼線虫症を起させたマウ

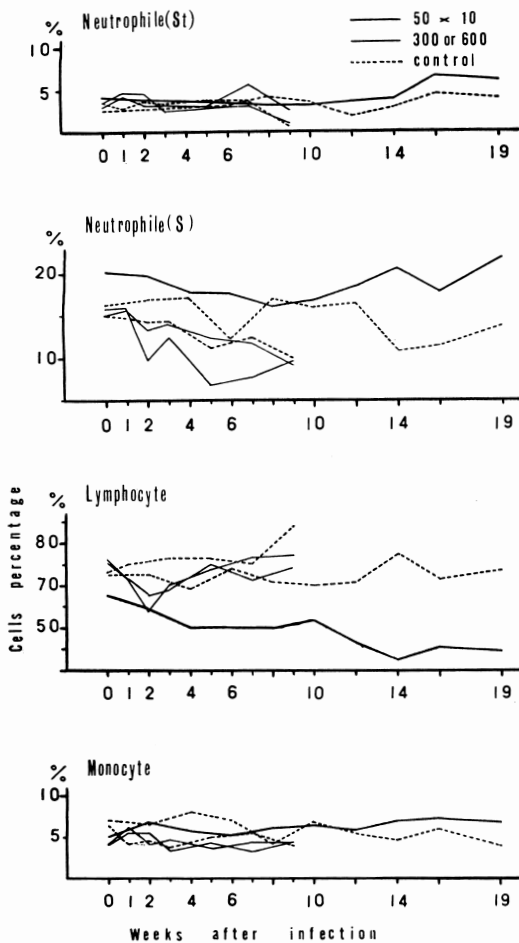


Fig. 3 Transition of each white blood cell in mice infected with *Toxocara canis* larvae

スについて、その血液像の変化を観察した。その結果は、今までに報告されてきた諸氏の結果をほぼ裏付けるものであった。血液像の変化は、虫卵を1回だけ投与した場合と、重複投与した場合とについて比較した。虫卵を重複投与したのは、自然界では度々虫卵の侵入を受ける場合が多いと考えたからである。その結果、それらの投与と群はそれぞれ違う pattern をもつことが判明した。血液像の変化時期について諸氏の報告をみると、Boycott *et al.* (横川, 森下: 1933による) は蛔虫の感染初期と、慢性経過中の血液像を種々な角度から眺め、感染初期には白血球数の増加および好酸球の増加が著しいが、慢性経過中では逆に白血球数がやや減少することを報告した。また、長花ら(1963)は *Necator americanus*

感染者の血液像について観察し、幼虫接触後18日目以降に好酸球増加がみられ、駆虫を行なった80~115日目頃まで持続し、その後は正常域に復したことを報告した。一方、松村(1964)は“好酸球が最も高い値になるのは、線虫の幼虫が肺臓通過を終った時期に一致する”と、小崎(1953)の考え方を引用している。また、Sprent(1949)は蛔虫卵をラットに与え、初感染時には好酸球の増加がみられなかったが、再感染によって著明な増加を認めた。Smith and Beaver(1953)は犬蛔虫幼虫移行症の幼児について、白血球数および好酸球の経時的变化を観察した。この症例の白血球数の最高値は $34,000/\text{mm}^3$ に達し、また、好酸球百分比の最高値は52%であつて、全経過をみると白血球数および好酸球は常に高い値であることを報告した。Pike(1960)はマウスに犬蛔虫幼虫包蔵卵を投与し、同様にマウスでも好酸球増多があることを報告した。Olson and Schulz(1963)はモルモットに犬蛔虫幼虫包蔵卵50, 200, 1000, 5000個を投与したところ、投与虫卵数が増加するに従つて好酸球数が増加したことを認めた。また、この実験ではどの虫卵投与群も、虫卵投与後12日目頃に好酸球数の値が最高値を示したことを報告した。一方、わが国では加藤(1972)が家兎に犬蛔虫包蔵卵を投与し、白血球数および好酸球百分比を観察した。その結果、白血球数は初感染の場合、早い時期にピークが見られ、再感染させた場合、ピークの時期がやや遅れるようであると述べている。また好酸球については、再感染をさせた場合に増加する傾向にあると報告した。

小崎(1953)は蛔虫感染による好酸球の著明な増加がみられる時期と、幼虫が肺を通過し終った時期とが一致すると述べている。著者らの行なつた実験では、好酸球が増加し、最高の値を示すのは、犬蛔虫幼虫が肝臓、肺臓を通過し、その後、筋肉、脳に移行し、幼虫の検出率が高く、その値がほぼ一定し始める頃、すなわち虫卵投与後14日目頃であつた。このことから、好酸球の増加がみられる時期は、小崎が述べた時期よりもかなり遅れていることがわかつた。

また、近藤ら(1973)は犬蛔虫幼虫包蔵卵のマウスに対する重複感染実験を行なつたが、その結果によると、幼虫が肝臓内に多く蓄積されており、その後の移行が抑制されるのではないかと思われた。この場合の好酸球の経時的变化をみると、好酸球は虫卵を重複投与している間中、増加した。そして虫卵投与終了後もなお、増加の傾向にあることがみられた。このことは、次々と肝臓に

侵入して来る幼虫によつて、その幼虫に対するマウスの抵抗性が累積され、肝臓が filter の役割をなしているのではないかと思われた。

総 括

著者らは犬蛔虫幼虫包蔵卵を投与し、実験的に移行性幼線虫症を起させたマウスの、末梢血液像の変化を経時的に観察した。観察したマウスは5群で、第1群は300個の虫卵を、第2群は600個の虫卵を1回だけ投与する群であり、第3群は毎週1回50個の虫卵を10回投与する重複投与群であり、第4群と第5群は夫々1回感染と重複感染の対照群である。

1) 白血球数の経時変化：第1および第2群では、共に虫卵投与後2週目に増加の peak があり、それぞれ $21,200/\text{mm}^3$ と $32,500/\text{mm}^3$ に達した。その後9週目まで $19,600\sim 29,400/\text{mm}^3$ の範囲内の高い値が持続した。第3群では、投与回数が進むに従つて白血球数が増加し、虫卵投与期間終了後もさらに増加の傾向がみられた。すなわち、実験開始後4週目には $29,300/\text{mm}^3$ 、虫卵投与期間終了後は $27,000\sim 39,000/\text{mm}^3$ の範囲内の高値が持続した。

2) 好酸球の百分比：第1および第2群では、共に虫卵投与後2週目に10.6%、15.6%と最高値を示した。その後は減少するが、9週目には6.7%、7.5%と対照群よりは高かつた。一方、第3群では、好酸球は虫卵投与開始後徐々に増加し、4週目には13.0%となり、その後もなお増加の傾向を示した。そして、虫卵投与期間終了後もさらに増加し、始めより14週目には16.4%と最高値に達した。その後は減少するが19週目においてもなお10.5%の高値を示した。

3) その他の白血球の百分比：好中球・リンパ球・単球などの百分比を経時的にみると、第3群において好中球が増加し、リンパ球が減少する傾向がみられた。他群の好中球、リンパ球の動き、および各群の単球の動きは感染群と対照群との間に著しい差はみられなかつた。

稿を終るにあつて御指導、御校閲を賜つた吉田教授に厚く感謝の意を表します。

(本論文の要旨は第27回日本寄生虫学会西日本支部大会、および第42回日本寄生虫学会総会において発表された)。

文 献

1) Beaver, P. C., Snyder, C. H., Carrera, G. M., Dent, J. G. and Lafferty, M. (1952) :

Chronic eosinophilia due to visceral larva migrans; report of case. *Pediatrics*, 9, 7-19.

2) Bisseru, B. (1969) : Studies on the liver, lung, brain and blood of experimental animals infected with *Toxocara canis*. *Jour. Helminth.* 43, 267-272.

3) Boycott *et al.* : 横川定・森下薫(1933)より引用。

4) Dent, J. H. and Carrera, G. M. (1953) : Eosinophilia in childhood caused by visceral larva migrans. *J. La. State Med. Soc.*, 105, 275-280.

5) 加藤信博(1972) : 実験的犬蛔虫症の研究(1) 感染ウサギの血球および血清成分の変動。 *岐阜大医紀*, 20(6), 633-642.

6) 小崎逸郎(1953) : 蛔虫の感染に関する実験的研究。 *日寄会第5回総会記事及演説要旨*, 53-55.

7) 近藤力王至(1970) : 移行性幼線虫症の実験的研究。 *京府医大誌*, 79(1), 32-56.

8) 近藤力王至・栗本 浩・織田 清・嶋田義治・高野 登・藤沢喜久子・大高恵子(1973) : 実験的“移行性幼線虫症”に関する研究(7) 犬蛔虫重複感染の場合のマウス血液像。 *寄生虫誌*, 22(増), 69.

9) 松村龍雄(1964) : 蛔虫毒と蛔虫アレルギー。 *日本における寄生虫学の研究*(4), 目黒寄生虫館, 東京。

10) 森下 薫(1953) : 蛔虫及び蛔虫症。永井書店, 大阪。

11) 長花 操・田辺一男・吉田幸雄・近藤力王至・石川 允・岡田清吾・佐藤啓一・岡本憲司・伊藤重良・福留祥子(1963) : アメリカ鉤虫の経口感染に関する実験的研究(3), アメリカ鉤虫の経口腔粘膜感染に関する人体実験。 *寄生虫誌*, 12(2), 162-167.

12) Olson, L. J. and Schulz, C. W. (1963) : Nematode induced hypersensitivity reactions in guinea pigs: Onset of eosinophilia and positive Schultz-Dale reactions following graded infections with *Toxocara canis*. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 113(1), 440-455.

13) Oshima, T. (1961) : Standardization of techniques for infecting mice with *Toxocara canis* and observation on the normal migration routes of the larvae. *J. Parasit.*, 47(4), 652-656.

14) Pike, E. H. (1960) : Effect of diethylcarbamazine, orsophenarsine-hydrochloride and piperazine citrate on *Toxocara canis* larvae in mice. *Exp. Parasit.*, 9, 223-232.

15) Smith, M. H. D. and Beaver, P. C. (1953) : Persistence and distribution of *Toxocara* larvae in the tissues of children and mice. *Pediatrics*, 12, 491-496.

- 16) Sprent, J. F. A. (1949) : On the toxic and allergic manifestations produced by the tissues and fluids of *Ascaris*. I. Effect of different tissues. J. Infect. Dis., 84, 221-229.
- 17) 横川宗雄(1962) : 小児にみられた寄生虫症—犬蛔虫感染症 (Visceral larva migrans) について—。小児科, 3(2), 69-75.
- 18) 横川 定・森下 薫(1933) : 人体寄生虫学 (第2巻). 吐鳳堂書店, 東京.
- 19) 吉村裕之(1969) : 熱帯性エオジノフィリー (Tropical eosinophilia) と犬糸状虫感染症 (Dirofilaria) —動物寄生性フィラリアの人体感染症—Minophagen Med. Rev., 14, 1-14.

Abstract

EXPERIMENTAL STUDIES ON "LARVA MIGRANS"

1. TRANSITION OF BLOOD PICTURE IN MICE
INFECTED WITH *TOXOCARA CANIS* LARVAE

KAORU KONDO, HIROSHI KURIMOTO, KIYOSHI ODA

YOSHIHARU SHIMADA, NOBORU TAKANO

(Department of Medical Zoology, Kyoto Prefectural University
of Medicine, Kyoto, Japan)

KIKUKO FUJISAWA AND KEIKO OTAKA

(Central Laboratory for Clinical Investigation, Kyoto Prefectural
University of Medicine, Kyoto, Japan)

The transitional changes of blood pictures of mice experimentally infected with *Toxocara canis* larvae were investigated. The experiment consisted of five groups of mice such as three test groups (Group 1, 2 and 3) and two control groups (Control A and B). In group 1 and 2, mice were orally inoculated 300 and 600 embryonated *Toxocara* eggs respectively (single infection). The mice of group 3 were given 50 eggs in each time, 10 times with 1 week interval (super-infection). The method of inoculation of *Toxocara* eggs into mice was the same as that described by Oshima (1961) and Kondo (1970).

1. Total number of white blood cell (Fig. 1): In the single infection (Group 1 and 2), white blood cell rapidly increased in number and reached 21,200/mm³ (Group 1) and 32,500/mm³ (Group 2) at the end of the second week. Although the blood cell level then gradually decreased, it was still high compared with that of control group (Control A). In the super-infections (Group 3) the number of white blood cell gradually increased according to repetition of infection, and kept high level at least for 19 weeks compared with that of control (Control B).

2. Eosinophile (Fig. 2): The eosinophiles in single infection groups increased rapidly and reached 10.6% (Group 1) and 15.6% (Group 2) at the end of the 2nd week of infection. After that, they gradually decreased, but were still high compared with control (Control A) at the 9th week of infection. In group 3, the eosinophiles gradually increased with the super-infection, and kept high level compared with control group (Control B).

3. Neutrophile, lymphocyte and monocyte (Fig. 3): In group 3 (super-infection), the proportion of segmented neutrophile leucocytes increased, while reciprocally decreased lymphocytes during the course of infection.