

イヌ回虫の経口感染によりモデルマウス肺に発生した イヌ回虫症の病理組織学的研究

吾妻 美子^{1,2)*}, 熊澤 綾乃²⁾, 吉良 佳那²⁾, R. P. V. J. Rajapakse³⁾,
Susiji Wickramasinghe⁴⁾, 渡部 嘉哉^{4,5)}, 吾妻 健⁴⁾

The Pathological Study of Pulmonary Lesions of Experimental Toxocariasis in Mouse Model

Yoshiko AGATSUMA^{1,2)}, Ayano KUMAZAWA²⁾, Kana KIRA²⁾,
R. P. V. J. Rajapakse³⁾, Susiji Wickramasinghe⁴⁾,
Yoshiya WATANABE^{4,5)}, Takeshi AGATSUMA⁴⁾

Abstract

A pathohistological study on toxocariasis was performed on infected mice, on which the autopsy was carried out 4 days, 7 days and 10 days after the infection.

In particular, we examined the histology of inflammation and the repair of the lungs in the infected mice. The hemorrhage was largely recognized in the alveolus. The injured tissues were immediately followed by an acute local reaction characterized by a sequence of vascular changes, including the outpouring of plasma fluids and proteins. Then, many neutrophilic and eosinophilic leukocytes out-poured from blood vessels. Many alveolar macrophages were activated, and erythrocytes were phagocytosed by them. After phagocytosis, hemoglobin was stocked in the cytoplasm of the alveolar macrophages. These were the inflammatory reaction and the process of repair to the injury caused by *Toxocara canis*.

-
- 1) 高知学園短期大学衛生技術科、780-0955 高知市旭天神町292-26
Department of Medical Technology, Kochi Gakuen College, 292-26 Asahitenjinmachi, Kochi 780-0955.
 - 2) 高知学園短期大学専攻科応用生命科学専攻、780-0955 高知市旭天神町292-26
Applied Life Science Course, Kochi Gakuen College, 292-26 Asahitenjinmachi, Kochi 780-0955.
 - 3) ペラデニア大学獣医学部、キャンデイ市、スリランカ
Department of Veterinary Pathology, Faculty of Veterinary Medicine and Animal Science, University of Peradeniya, Kandy, Sri Lanka.
 - 4) 株式会社ソフィ研究開発室、781-1522 高知県吾川郡吾川村田村
Life Science Center, Sophy Inc, Tamura, Agawamura, Agawagun, 781-1522.
 - 5) 高知大学医学部環境保健学教室、783-0043 南国市岡豊町小蓮
Department of Environmental Health Science, Kochi Medical School, Kochi University. Kohasu, Okocho, Nankoku, 783-8505.

1. はじめに

寄生虫感染者のほとんどは、世界人口の4分の3を占める発展途上国に属する人々である。貧困な生活環境に加え、その地域特有の高温多湿な気象条件が寄生虫に感染する人を増加させているのである。世界において最も多い寄生虫感染率はマラリアの14.9%、次いで回虫症12.1%、赤痢アメーバ症10%である¹⁾。日本においては、昭和20~30年代に「国民病」として国民の70~80%が寄生虫に感染していたが、その後、急激に減少した。しかし近年、輸入食品や自然食運動などに見られる有機栽培野菜の摂取などライフスタイルの急激な変化や、海外旅行などで寄生虫感染率が上昇しつつある。また、近年のペットブーム等によって発展途上国のみでなく、寄生虫感染者は世界中に分布し、日本においても増加の要因の一つになっている。

イヌ回虫症 toxocariasis は *Toxocara canis* (以下 *T. canis*) の感染によって発症する。本疾患は世界的に分布しており、特に幼犬の感染率が高い。ヒトへの感染は、感染イヌの虫卵含有糞便の土壌を介してなされ、これに接触する機会の多い1~3歳の乳幼児が好発年齢層である。イヌ回虫症症例は世界各地から報告されているが、近年のペット嗜好の風潮で、小児の本感染症は増加するものと予想される²⁾。

1987年の報告³⁾によると、ニューヨークで4,652人の小児の血清を調べたところ男児5.7%、女児5.1%に *T. canis* 抗体陽性が検出された。

T. canis のヒトへの感染は経口的になされ、小腸から血行性あるいはリンパ行性に肝へ移行し、心臓、肺へと移行する⁴⁾。肺に幼虫がみられるのは感染侵入後3~7日で、この時期に咳嗽、喘息、発熱があり、末梢血では好酸球増多を伴う。感染後10日目頃より、大循環系により、体内各種の組織、器官に移行し、その結果肝脾腫がみられる。脳へ移行した幼虫により後天性てんかん、脳髄膜炎を発症する。また、眼中に幼虫が侵入して網膜に損傷を与え肉芽腫反応を誘発し、重篤な場合は失明の原因になる⁵⁾。

このような状況下で、近年増加傾向にあるイヌ回虫症の病理病態を明らかにするために、実験モデルマウスにイヌ回虫 *Toxocara canis* を感染させ、寄生虫感染による宿主の被害状態とそれに対する防御機構について病理組織学的に検討した。

2. 方 法

C57BL/6とBALB/cの2系統のモデルマウスの雌に *T. canis* の卵を1,000隻、3,000隻、5,000隻感染させ、感染後4日、7日、10日に屠殺し剖検した。肺、脾臓、肝臓、腸管、膵臓、腎臓、脳等を摘出し、10%緩衝ホルマリンで48時間以上固定後、パラフィン包埋を行った。パラフィン包埋したパラフィンブロックをユング型マイクロトームを用いて薄切し、剥離防止用スライドガラスに貼り付け、伸展板上で1晩乾燥させた。その後、薄切切片を脱パラフィンし、各種染色を施行後、脱水、透徹、封入の順に従い光学顕微鏡標本を作製した。

染色法は、ヘマトキシリン・エオジン染色(以下HE染色)、PAS染色、ベルリン青染色、トルイジン青染色⁶⁾、アルシアン青染色⁷⁾、ダイロン染色⁸⁾、ダイロンとベルリン青の重染色を行った。HE染色は最も基本的な組織染色法であり、すべての病理組織標本はまずこの染色を施して組織病変をつかみ、必要に応じて、その後それぞれの特殊染色を併用する。マイヤーのヘマトキシリン液で核を紫青色に染め、エオジン液で細胞質や繊維、細胞間質を淡紅色に染める。

PAS染色は糖原や中性粘液多糖類の染色で、虫体の確認と肝細胞のグリコーゲンの分布状態の観察のために行った。また、この染色法では好中球細胞質内顆粒が陽性になり、分節好中球の

表 1 実験に用いたマウスの数

1. C57BL/6

	infection			non infection		
	1,000	3,000	5,000	1,000	3,000	5,000
4日	2	2	3	1	1	1
7日	2	2	2	1	1	1
10日	2	2	N.D.	1	1	N.D.

2. BALB/c

	infection			non infection		
	1,000	3,000	5,000	1,000	3,000	5,000
4日	2	2	1	1	1	1
7日	1	2	1	1	1	1
10日	2	2	N.D.	1	1	N.D.

鑑別にも有用である。

ベルリン青染色はフェロシアン化カリ、塩酸と三価の鉄イオンによる組織化学的反応によって組織中のヘモジデリンを染め出すことが目的である。

トルイジン青染色は、肥満細胞を染め出すために行った染色で、異染色性（メタクロマジー）を呈し、肥満細胞内のヒスタミンは赤紫色を呈する。アルシアン青染色ではアルシアン青水溶液を pH2.5にし、肥満細胞を青色に染め出した。

好酸球の鑑別としてダイロン染色を行った。ダイロン染色はアミロイドの染色法であるが、好酸球の顆粒が赤色に染め出される。また、鉄貪食マクロファージと好酸球の分布状態を検討する目的でダイロンとベルリン青の二重染色を行った。

3. 結 果

今回は肺組織の病変と炎症細胞について検討した。 *T. canis* の卵は感染後、小腸内で孵化して幼虫になり、その後腸壁に侵入して血行性またはリンパ行性に肺に移行する。

1. *T. canis* 1,000隻感染マウス

1) C57BL/6

感染後4日目では肺組織中に幼虫3匹が認められた。肺胞の破壊と肺胞内および間質への出血が非常に顕著であるが、気管支内への出血は認められない。血管周囲には軽度の浮腫と顕著な炎症性細胞滲出を起こしており、滲出している炎症細胞は、好中球、好酸球、リンパ球、マクロファージである。マクロファージには、細胞質内にベルリン青陽性のヘモジデリンを有しているものがあり、出血巣の赤血球を貪食したことを証明している。2匹中1匹に特に顕著に認められる。感染後7日目では幼虫2匹が肺組織中に存在し、肺胞内に出血巣が残存している。血管の拡張と内皮細胞の腫大が生じ、血管周囲には浮腫があり、血漿成分から炎症細胞の滲出現象に移行している状態である。炎症細胞は好酸球、リンパ球が主体で、出血巣にもこれらの細胞は認められ、マクロファージも活性化されている。2核化したマクロファージが少数出現している。感染後10日目では幼虫は認められず、細胞内出血はほぼ消

失している。出現している炎症細胞については、泡沫状の細胞質を有するマクロファージが優位を占め、好酸球は7日目より減少している。ランゲハンス型多核巨細胞が多数出現し、その細胞質内には赤血球を貪食した結果としてヘモジデリンを含有している。好酸球、リンパ球、マクロファージ、類上皮細胞、多核巨細胞からなる大きな肉芽腫様結節構造が形成されている。一部の血管が血管炎に陥っている。

2) BALB/c

感染後4日目では組織傷害が非常に強く、肺組織のほぼ全体に出血しており、気管支内にも及んでいる。出血によって肺胞が破壊され大きな出血巣を形成している。血管内皮細胞の丈が高くなり血管透過性亢進を反映し、血管周囲の浮腫と炎症細胞滲出が顕著に認められる。炎症細胞の主体は好中球で、中にはapoptosisをおこし多数の核片も存在している。少数のリンパ球と気管支周囲に局限して極少数の形質細胞が認められる。鉄反応陽性のマクロファージは少数である。感染後7日目では肺胞内あるいは肺胞間質に広範囲に出血巣が残存している。血管からは好酸球、リンパ球が主体の炎症細胞滲出が活発である。気管支粘膜下組織には形質細胞も認められる。感染後10日目になると肺胞内出血はほとんどなく出血巣もほとんど消失している。炎症巣の細胞は好酸球、マクロファージ(図1)、リンパ球で多核巨細胞(図2)はC57BL/6ほど多くはない。好酸球は7日目より減少している。気管支粘

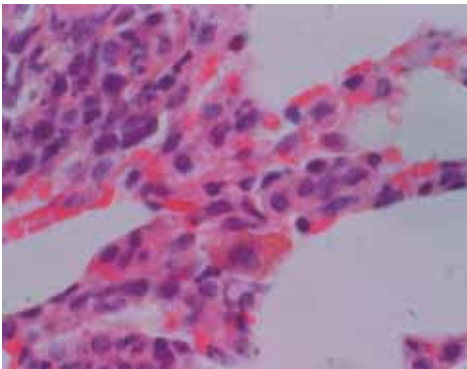


図1．ヘモジデリン貪食マクロファージ
BALB/c, 1,000隻感染後10日の肺組織。
褐色のヘモジデリンを貪食した大型の
マクロファージが少数認められる。
(HE染色×1,000)

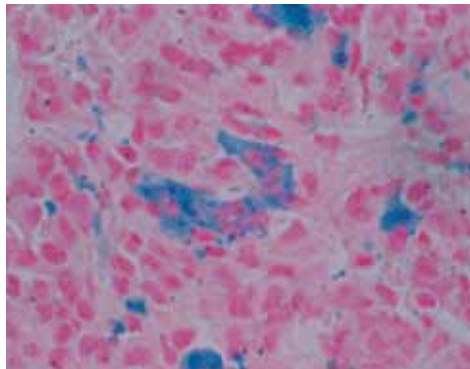


図2．ヘモジデリン貪食多核巨細胞
BALB/c, 1,000隻感染後10日の肺組織。
(ベルリン青染色×1,000)

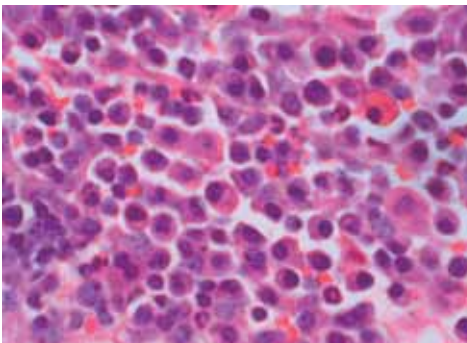


図3．形質細胞とラッセル小体
BALB/c, 1,000隻感染後10日の肺組織。
気管支粘膜下組織には、好塩基性の細胞
質を有する形質細胞と、好酸性大型顆粒
を有するラッセル小体が認められる。
(HE染色×1,000)

膜下に形質細胞が多く、ラッセル小体も認められる（図3）。

2. *T. canis* 3,000隻感染マウス

1) C57BL/6

感染後4日目では肺胞内および肺胞壁間質への出血が非常に顕著で、出血は気管支内にも及んでいる。血管周囲の浮腫が顕著で、浮腫をおこしていないルーズな組織中に好中球、リンパ球、マクロファージ、好酸球が滲出しており特に好中球が多い（図4, 5）。また出血巣にも赤血球が混在し、好中球、好酸球、リンパ球、マクロファージが散在性に多数滲出している。赤血球を貪食しているマクロファージも認められる。

感染後7日目では肺胞内出血が広範に残存しており、気管支内には大量の出血が認められる。血管周囲には浮腫があり、炎症細胞も滲出している。炎症細胞の集塊は小さく、主体は好酸球で、リンパ球、マクロファージは少ない。さらに赤血球貪食マクロファージも少数である。感染後10日目では肺の組織は強く傷害されて正常な肺胞は破壊され全く消失している。肺出血も肺全体に及び肺胞内に液体の貯留するいわゆる広範な肺水腫を発症している（図6）。血管周囲の浮腫が顕著で、炎症細胞滲出は少ない。好酸球、リンパ球、マクロファージの数も少なく、炎症巣形成に至っていない。マクロファージによる赤血球貪食像はあるが、マクロファージの大型化多核化は目立たない。組織障害が非常に強いいため炎症反応が弱い。

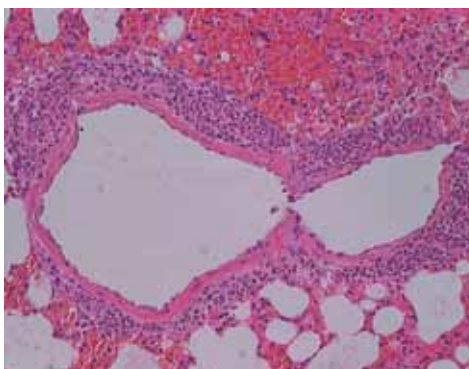


図4. 好中球と好酸球

C57BL/6, 3,000隻感染後4日の肺組織。
血管から好中球と好酸球の滲出が顕著である。
(HE染色×200)

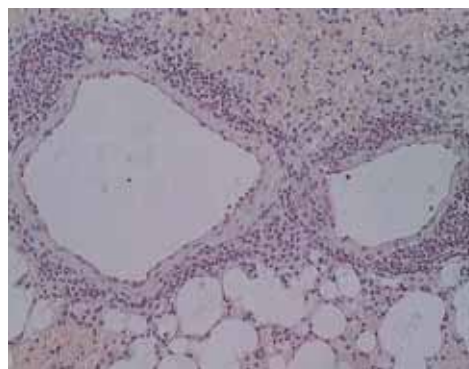


図5. 好中球と好酸球

C57BL/6, 3,000隻感染後4日の肺組織。
好酸球の顆粒がダイロン染色で赤く染め出されている。
(ダイロン染色×200)

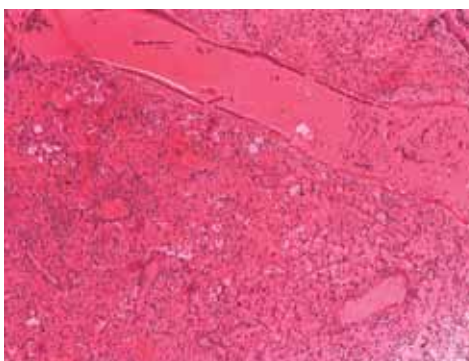


図6. 肺水腫

C57BL/6, 3,000隻感染後10日の肺組織。
破壊された肺胞内に液体が貯留し、肺水腫を発症している。
(HE染色×100)

2) BALB/c

感染後4日目では広範な出血がおこり肺胞壁間質、気管支内へも及んで、肺胞の基本的構造が破壊されている。血管周囲の浮腫も顕著である。被害状態が非常に激しく、炎症細胞は少数で集塊を形成せず、散在性に出現している。炎症細胞は主として好中球、リンパ球、マクロファージであり、赤血球貪食マクロファージも出現している。

感染後7日目では出血巣が広範に残存しており、滲出炎症細胞は好酸球、リンパ球、マクロファージである。泡沫状細胞質を有するマクロファージが多数認められる。赤血球貪食マクロファージや胞体内にヘモジデリン含有マクロファージは少数である。胸膜下に形質細胞が少数出現している。

感染後10日目も出血巣は広範に残存している。しかし血管周囲の浮腫はなく炎症細胞が周囲に滲出している。マクロファージは大型化し赤血球を旺盛に貪食している。

3. *T. canis* 5,000隻感染マウス

1) C57BL/6

感染後4日目では肺組織中に幼虫が多数寄生しており、得られた組織の面積によって個体数は異なるが、単位面積あたり(1mm²)2匹を数える個体もある(図7)。肺組織全体に及ぶ程肺水腫が発生しており、非常に広範な出血があり、出血は気管支内にも及んでいる。血管周囲の浮腫も顕著で、浮腫組織内になぜか好酸球、リンパ球が滲出している。出血巣には好中球、好酸球が集簇をなして、中にはリンパ球、マクロファージが混在し、赤血球を貪食しているマクロファージも認められる。

感染後7日目では幼虫は認められない。血管周囲の浮腫が顕著で、この部位に好酸球、リンパ球が少数滲出している(図8)。肺の基本的構造は破壊され、残存肺胞は少ない。出血部位には好中球、好酸球、リンパ球、マクロファージが集簇をなして大きな炎症巣を形成している。マクロファージの中には2核ないしは多核巨細胞化しているものも多数出現している。また、マクロファージによる赤血球貪食も活発で、細胞質内に褐色のヘモジデリンがあり、これはベルリン靑染色陽性である。出血巣は減少しているが、気管支内出血は残っている。感染させた卵数が多いためか、炎症反応も非常に強い。

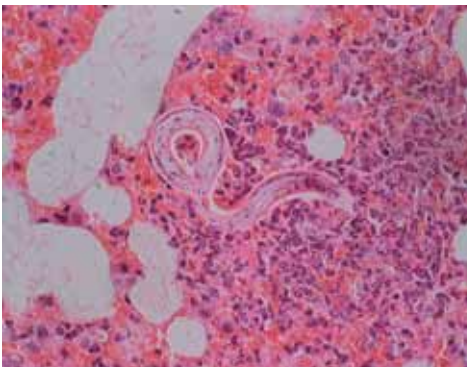


図7. 肺組織内の幼虫

C57BL/6, 5,000隻感染後4日の肺組織内の幼虫で、その周囲を好酸球が取り囲んでいる。
(HE染色×400)

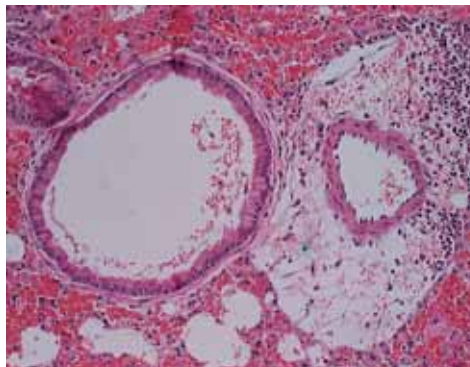


図8. 肺胞内出血と血管周囲の浮腫

C57BL/6, 5,000隻感染後7日の肺組織。
(HE染色×200)

2) BALB/c

感染後4日目では幼虫は0.80匹/mm²認められた。C57BL/6と同様の病理組織像で、非常に広範で大量の出血が発生している。好酸球、好中球、リンパ球、マクロファージによる炎症細胞集簇塊もあるが、出血部位に比べわずかである。マクロファージ内のベルリン青陽性細胞は少なく、赤血球貪食は少ない。

感染後7日目では幼虫は0.71匹/mm²認められた。出血巣は肺全体に広範に広がっており、肺胞内全体に充満して肺水腫の状態である。気管支腔内にも大量出血している。血管周囲には浮腫があり、滲出している炎症細胞は好酸球が主体で、他にリンパ球、マクロファージであるが、出血巣に比べ炎症細胞の集塊は小さい。ベルリン青陽性の赤血球貪食マクロファージも少ない。

4. *T. canis* 感染による肺組織傷害の比較

T. canis 感染数により、組織中の幼虫数、肺水腫、出血の機序、気管支腔内出血、血管周囲の浮腫について比較した。1,000隻感染マウスでは、肺胞内出血は非常に顕著である。血管の拡張と内皮細胞の腫大が生じ、血管周囲に浮腫があり、血漿成分および炎症細胞の滲出がある。3,000隻感染マウスでも、肺胞内出血が非常に顕著で、出血は気管支内にも及んでいる。血管周囲には浮腫があり、炎症細胞の滲出もある。5,000隻感染マウスでは、肺組織全体に及ぶ程肺水腫が発生し、非常に広範な出血があり、気管支腔内にも及んでいる。血管周囲の浮腫も顕著で浮腫組織内にわずかに好酸球、リンパ球が滲出している(表2~4)。幼虫の数は5,000隻感染マウスが最も多く、1,000隻感染マウス、3,000隻感染マウスは幼虫がほとんど見られなかった。肺水腫は5,000隻感染マウスのほとんどに見られた。

5. 感染後の時間経過による炎症反応の変化

T. canis 感染数と感染後の時間経過による炎症反応について、肥満細胞、好酸球、好中球、マクロファージ、リンパ球、形質細胞等の炎症細胞の出現の程度について検討した。

1) 1,000隻感染マウス

感染4日後では幼虫3匹がC57BL/6肺組織中に存在し、肺胞内出血が非常に顕著で気管支内にも及んでいる。血管周囲には軽度の浮腫と炎症性細胞浸出があるが、鉄貪食マクロファージは少数である。

7日後にはC57BL/6の肺組織中に幼虫2匹が存在し、肺胞内出血は残存している。炎症細胞は好酸球、リンパ球が主体で、出血巣にはこれらの細胞も認められ、マクロファージも活性化されている。

10日後はC57BL/6の肺組織中に幼虫は認められず、肺胞内出血はほとんどなく、出血巣もほとんど消失している。細胞質内にヘモジデリン含有のマクロファージが多数出現している(表5)。

2) 3,000隻感染マウス

感染4日後では肺胞内及び肺胞出血が非常に顕著で、出血は気管支にも及んでいる。出血巣にも好中球、リンパ球、マクロファージが赤血球に混在し、散在性に多数滲出している。

7日後は肺胞内出血が広範に残存しており、気管支内には大量の出血が認められる。炎症細胞の主体は好酸球で、マクロファージ、リンパ球は少ない。10日後にも出血巣は広範に残存しており、マクロファージが大型化し、赤血球を旺盛に貪食している(表6)。

表2 1,000隻感染マウス

	日数	幼虫(匹)	肺水腫	出血の程度	気管支腔内出血	血管周囲の浮腫
C57BL/6	4日	0	—	2+	—	+
		3	—	2+	—	+
	7日	0	—	2+	+	2+
		2	—	2+	—	+
	10日	0	—	+	—	+
		0	—	—	—	2+
BALB/c	4日	0	—	3+	2+	2+
	7日	0	—	3+	2+	+
	10日	0	—	+	+	+
		0	—	+	—	+

+: 軽度 2+: 多い 3+: 非常に多い

表3 3,000隻感染マウス

	日数	幼虫(匹)	肺水腫	出血の程度	気管支腔内出血	血管周囲の浮腫
C57BL/6	4日	0	—	3+	3+	3+
		0	—	3+	3+	2+
	7日	0	+	2+	2+	2+
		1	—	3+	3+	2+
	10日	0	3+	2+	3+	3+
BALB/c	4日	0	—	3+	2+	3+
	7日	0	—	2+	2+	2+
		0	—	2+	2+	3+
	10日	0	+	+	+	+
		0	—	+	+	+

+: 軽度 2+: 多い 3+: 非常に多い

表4 5,000隻感染マウス

	日数	幼虫(匹)	肺水腫	出血の程度	気管支腔内出血	血管周囲の浮腫
C57BL/6	4日	19	2+	3+	3+	3+
		23	2+	3+	2+	3+
		10	2+	3+	3+	2+
	7日	0	3+	2+	2+	3+
		0	3+	2+	2+	2+
BALB/c	4日	35	2+	3+	3+	2+
	7日	30	3+	3+	3+	2+

+: 軽度 2+: 多い 3+: 非常に多い

表 5 1,000隻感染マウス

	日数	幼虫 (匹)	出血	肥満細胞 (個数)	好酸球	好中球	リンパ球	形質細胞	Mφ(ヘモジ デリン貪食)
C57BL/6	4日	0	2+	3	+	2+	-	-	+(+)
		3	2+	0	2+	+	+	-	2+(2+)
	7日	0	2+	0	3+	+	+	+	2+(2+)
		2	2+	0	3+	+	+	-	2+(3+)
	10日	0	+	0	2+	+	+	-	3+(3+)
		0	-	1	2+	+	+	-	3+(3+)
BALB/c	4日	0	3+	0	+	2+	+	+	+(+)
	7日	0	3+	0	3+	+	+	+	2+(+)
	10日	0	+	1	2+	+	+	+	2+(3+)
		0	+	1	2+	+	+	+	2+(2+)

+: 軽度 2+: 多い 3+: 非常に多い

表 6 3,000隻感染マウス

	日数	幼虫 (匹)	出血	肥満細胞 (個数)	好酸球	好中球	リンパ球	形質細胞	Mφ(ヘモジ デリン貪食)
C57BL/6	4日	0	3+	1	+	2+	+	-	2+(+)
		0	3+	0	+	2+	+	-	2+(+)
	7日	0	2+	0	+	+	+	-	+(+)
		1	3+	0	+	+	+	-	+(+)
	10日	0	2+	0	-	-	+	-	+(+)
	BALB/c	4日	0	3+	0	+	2+	+	-
7日		0	2+	0	3+	+	+	+	3+(2+)
		0	2+	0	2+	+	+	+	2+(+)
10日		0	+	1	2+	+	+	+	3+(3+)
		0	+	1	2+	-	+	+	2+(2+)

+: 軽度 2+: 多い 3+: 非常に多い

表 7 5,000隻感染マウス

	日数	幼虫 (匹)	出血	肥満細胞 (個数)	好酸球	好中球	リンパ球	形質細胞	Mφ(ヘモジ デリン貪食)
C57BL/6	4日	19	3+	0	2+	2+	+	-	2+(+)
		23	3+	0	2+	2+	2+	-	3+(2+)
		10	3+	6	+	2+	+	-	2+(+)
	7日	0	2+	0	2+	+	+	-	3+(3+)
		0	2+	0	+	+	+	+	2+(2+)
	BALB/c	4日	35	3+	0	+	+	+	-
7日		30	3+	14	2+	+	+	-	2+(+)

+: 軽度 2+: 多い 3+: 非常に多い

3) 5,000隻感染マウス

感染後4日後では、幼虫が肺組織に多数あり、肺組織全体に及び肺水腫が発生している。非常に広範な出血があり、気管支にも及んでいる。好酸球、好中球が集簇を形成している。

7日後は出血巣は全体に広がっており、気管支腔内にも大量の出血が認められる。滲出炎症細胞は好酸球が主体で、他にリンパ球やマクロファージによる炎症細胞の集簇もある。ヘモジデリン含有マクロファージがベルリン青陽性を呈している。感染させた虫卵数が多いため、炎症反応も非常に強い(表7)。

4. 考 察

T. canis 感染による組織傷害は、感染数に比例して強く現れた。肺胞内出血、血管周囲浮腫は1,000隻より3,000隻、5,000隻が強く、気管支腔内出血は3,000隻以上から認められた。また、肺全体がおかされた肺水腫は1,000隻では発症しないが、3,000隻を感染後10日目に非常に強く、5,000隻では4日目から発症した。C57BL/6とBALB/cの違いは特になかった。肺組織の幼虫数は、5,000隻感染させたC57BL/6の4日目、BALB/cでは4日目、7日目に多数存在していた。このように *T. canis* の経口感染により、腸から血行性またはリンパ行性に肺に移行した幼虫は、肺胞内や気管支内出血を惹起させ、感染数が多かったり、時間の経過とともに肺胞を破壊し、肺水腫を発症させることが明らかになった。そして、その傷害に対してまず、血管周囲の浮腫が発症し、血管からの漿液の滲出、それに引き続き、炎症細胞の滲出現象が認められた。

T. canis 感染に対して滲出している炎症細胞は、好中球、好酸球、リンパ球、形質細胞、マクロファージで、肥満細胞は少数であった。時系列で観察すると、4日目は好中球が優勢で7日目になると、好酸球に移行する。リンパ球は優勢ではないが、どの時期にも出現していた。マクロファージは早い時期から認められ、出血が多い組織ではすでに赤血球の貪食が行われていた。そして時間の経過とともにマクロファージの胞体内にはヘモジデリンの沈着が認められたり、大型化多核化が進行する。通常の炎症反応ではマクロファージの反応は遅れるかも知れないが、肺組織には肺胞マクロファージが既存しており、炎症反応の早期から機能し、肺胞内の異物の貪食をしているものと思われる。形質細胞は、BALB/cの7日目以降に気管支粘膜下、胸膜下に認められ、中にはラッセル小体が少数出現し、免疫グロブリンの産生がうかがわれた。しかしC57BL/6では形質細胞はほとんど認められなかった。

肺組織内の寄生虫を好酸球が取り囲むような所見が見られた。寄生虫感染時に主に働く炎症細胞は好酸球であることは周知の事実である^{9,10)}。好酸球は顆粒内の主要塩基性蛋白や好酸球ペルオキシダーゼ等で寄生虫を殺傷している。好酸球のペルオキシダーゼ活性は好中球の2.5倍で、これが中心に作用する。また、顆粒内の主要塩基性蛋白の major basic protein (MBP) や eosinophil cationic protein (ECP) は寄生虫に直接作用し、活性酵素と共に同時に放出される¹¹⁾。病原体の中でも大型の寄生虫に対しては、ペルオキシダーゼ活性が好中球より2.5倍強い好酸球がより有効である。炎症初期には好中球の遊走が見られたが、これは好中球が自然免疫応答の主体であるために出現したものと思われる。リンパ球も感染初期に出現し、BALB/cでは7日目以降になると、気管支粘膜下や胸膜下に形質細胞が認められた。これは好中球の脱顆粒やマクロファージの抗原刺激を受けて、リンパ球が活性化され増殖し、さらにBリンパ球に刺激が伝達されて形質細胞に分化し、獲得免疫を得たものと思われる。炎症巣に出現しているリンパ球の種類や形質細胞内の免疫グロブリンの種類、特に寄生虫疾患で高値を示すIgEの確認等の検索が今後の課題である。寄生虫感染で肥満細胞が増殖することが知られているが¹²⁾、今回の実験では

5,000隻感染の両マウスとも10日目になると増加はしてくるものの、他の感染マウスではあまり見られなかった。肥満細胞増加にはもっと時間経過が必要なのか、あるいは染色手技に問題があったのかも知れない。炎症細胞は、幼虫を被包し死滅させたり、マクロファージによる赤血球貪食により肺内の出血を処理し、傷害の修復をしている。しかし、感染数が多く傷害の程度が強い場合は肺水腫を発症し、炎症細胞の数も少なく、10日までの経過では修復困難であることが明らかになった。

寄生虫疾患は、近年のペットブームで人畜共通感染症として見逃すことができない状況になってきている。感染による組織、臓器障害に関する基礎的研究が今後より必要になってくるものと思われる。

まとめ

T. canis 感染による組織傷害は、肺胞内出血に伴う肺泡破壊、気管支内出血が発生し感染数に比例して強く現れた。特に、感染数が多い場合は肺水腫という重篤な病変が認められた。その傷害に対してまず、血管周囲の浮腫が発症し、血管からの漿液の滲出、それに引き続き、炎症細胞の滲出現象が認められた。*T. canis* 感染に対して滲出している炎症細胞は、好中球、好酸球、リンパ球、形質細胞、マクロファージで、肥満細胞は少数であった。マクロファージは赤血球を貪食し、ヘモジデリンとして細胞質内に蓄積されていた。

モデルマウスを用いて、寄生虫を実験的に感染させることにより、宿主の防御機構としての炎症反応のプロセスを観察することができた。

5. 引用文献

- 1) 藤田紘一郎：寄生虫学は日本で不要か、寄生虫学はおもしろい、p40-45、1990、羊土社、東京
- 2) 石崎達：線虫類、新医寄生虫学、p174-176、1994、第一出版株式会社、東京
- 3) M. Marmar, L. Glickman et al : *Toxocara canis* infection of children : epidemiologic and neuropsychologic findings. Am. J. Pub Health association, vol 77, p554-559, 1987.
- 4) Dickson Despommier : Toxocarasis : Clinical Aspects, Epidemiology, Medical Ecology, and Molecular Aspects, Clin. Microbiol. Rev. 16 (2) : p265-272, 2003.
- 5) Kerr-Muir MG : *Toxocara canis* and human health. Br Med J 1994, 309, p5-8.
- 6) 佐野豊：トルイジン青、組織学研究法、p225、1979、南山堂、東京
- 7) 佐野豊：アルシアン青染色、組織学研究法、p462-463、1979、南山堂、東京
- 8) 柳原誠：ダイロン染色、病理と臨床 vol. 3 no. 2、p189-190、1985
- 9) 藤澤隆夫：好酸球研究最前線、別冊医学の歩み アレルギー疾患の最前線、p76-80、2005、医歯薬出版、東京
- 10) 三輪史朗：好酸球、好塩基球および肥満細胞の異常、血液病学、p836-839、1995、文光堂、東京
- 11) 三輪史朗：好酸球、血液病学、p212-213、1995、文光堂、東京
- 12) 岡山吉道：マスト細胞研究最前線、別冊医学の歩み アレルギー疾患の最前線、p71-75、2005、医歯薬出版、東京

(2005年10月12日受付；2005年11月29日受理)

