

# 若菜病に関する実験

## 第二編

### 実験的鉤虫犬(経口感染)の肺の所見

岡山大学医学部北山内科教室(主任 北山加一郎教授)

医学士 岡本 正

[昭和27年6月10日受稿]

#### 緒言

若菜病では発病後数ヶ月に及んで頑固な咳嗽発作、喀痰等が続き、屢々喘息様発作も起るが、山崎<sup>12)</sup>はこの呼吸器系症状の発現を動物実験の成績より経口感染に際して鉤虫仔虫の一部が上気道より侵入しその被害部位に著明な組織学的変化が起る為であると述べている。然し乍ら宮川<sup>3)</sup>、白井<sup>7)</sup>、明田川<sup>14)</sup>、名越<sup>10)</sup>等の諸家は何れも短時日の観察に過ぎないが、鉤虫の経口感染后最も顕著な変化の起る臓器は肺であると云い、更に余<sup>16)</sup>の実験的鉤虫犬の臨床症状就中喀痰所見等よりみても肺の病変が呼吸器系症状発現に関与する処極めて大であると考えられる。よつて余は経口感染による鉤虫犬について感染后3ヶ月迄に亘つて各時期の肺の移行仔虫の状態並びにその通過によつて起る炎症症状等を詳細に検索し、若菜病に於て長く続く呼吸器系症状と肺の病変との関係を究明せんと試みた。

#### 実験材料及び方法

実験材料：第一編と同様な方法で互培養による犬鉤虫完熟仔虫を寄生虫のいない健康犬に経口投与した鉤虫犬を使用した。

実験方法：鉤虫犬を感染后各時期に屠殺して肺を損傷しない様に注意しつゝ取出し、肉眼所見を観察した後、その一側は固定后パラフィン又はツェロイデン包埋を行い、各方向に多数の切片をつくり、必要に応じては連続切片も作つてヘマトキシリン・エオジン重

染色を行い、組織所見と仔虫の探索を行った。更に一部ワイゲルト氏染色、ホイルゲン氏染色、ワン・ギーンソン氏染色等をも行い参考とした。他側肺ではベールマン氏仔虫分離法(以下「べ」法と略記)で仔虫の有無を検索した。

#### 実験成績

鉤虫犬18頭を表の如く感染后各時期に剖検した。

使用鉤虫犬の屠殺時期

犬番号	年齢・性	投与仔虫数	剖検時期	屠殺→ト 斃死→シ
31	40日 ♀	約15000	16時間	ト
30	40日 ♂	約15000	22時間	ト
29	3ヶ月 ♂	約7000	55時間	ト
13	4ヶ月 ♂	約5000	74時間	ト
32	3年 ♀	約4500	7日	ト
15	3年 ♀	約1500	8日	ト
17	9ヶ月 ♂	約6000	13日	ト
14	1年 ♀	約1500	14日	ト
1	4ヶ月 ♂	約3000	17日	シ
2	1年2ヶ月 ♀	約2000	18日	シ
28	3ヶ月 ♂	約800	23日	シ
5	1年1ヶ月 ♀	約3000	24日	ト
27	3年 ♂	約10000	30日	ト
9	1年6ヶ月 ♂	約2500	33日	シ
11	11ヶ月 ♂	約1500	40日	ト
8	8ヶ月 ♀	約400	52日	ト
3	5ヶ月 ♂	約500	65日	ト
6	1年8ヶ月 ♂	約1050	90日	ト

気管は肉眼的に概して著しい変化のあるもの少く、粘膜の僅かに潤濁し、稍々多量の粘

液で覆われたものがあつたに過ぎない。

肺の肉眼的及び組織学的所見。

感染16時間(31号犬)及び22時間(30号犬)

肉眼的に31号犬では右側に3個、左側に1個の小出血点をみたが、30号犬では両側の各葉に散点性に多数の粟粒大の出血点をみた。組織所見は31号犬では出血は未だ著明でないが30号犬では処々に小出血巣がみられた。肺胞上皮の腫大及び腔内への脱落は一般にはない。間質の遊走細胞は殆どない。多数の切片標本で31号犬では肋膜下に近く仔虫2隻を発見した(図1)。仔虫は既に肺胞内に脱出し、その周囲には少量の滲出液があり、少数の好中球、肺胞上皮の剝落及び纖維素の拆出等があるが、好酸球はみられない。30号犬では3隻の仔虫を認め、内1隻は出血巣に近く肺胞内を前進するのをみた(図2)。更に30号犬では細静脈内より肺胞中隔を貫通して肺胞に向うヘマトキシリンに淡染した細長い無構造な物質がみられ(図3)、仔虫通過と何等かの関係がある如く想像せしめるが、その周囲には出血、細胞浸潤等の変化はない。

感染55時間(29号犬)及び74時間(13号犬)

29号犬では点状の出血が両側各葉に多数みられ、13号犬では出血斑は更に著明で扁豆大乃至豌豆大のものがあつた。一部は癒合していた。出血斑は鮮紅色で散在性にあり、出血の多寡は肺葉の左右上下等と特別な関係はないが概して中心部より肋膜下に多い。出血巣以外は含気性も正常で、圧すれば剖面より血性の泡沫と共に帯血漿液を出す。組織所見では肺胞中隔の充血甚だ強く随所に可成広い部分に亘る出血巣がみられ、肺胞内に血液の浸潤をみ、処々纖維素が拆出している。肺胞内には血液と共に組織球系細胞が出てゐる。29号犬では肺胞上皮の腫大及び肺胞腔内への脱落は未だ著明でないが13号犬では稍々著しく殊に肋膜下では多数の肺胞上皮が腔内に脱落し、処々エオジンに淡染した無構造な物質が肺胞内に充満し水腫の像がみられる。間質には多数の好中球があり、13号犬では好酸球は

処により少数存在するが一般には殆どない。

29号犬で細気管枝内を進む仔虫1隻を発見した(図4)。13号犬では組織検査では仔虫は認められなかつたが、「べ」法で左肺より4隻の仔虫を証明した。

感染第7日(32号犬)及び第8日(15号犬)

肉眼的に出血は極めて著明で両側に点状、斑状の出血があり一部は癒合し、15号犬では左下葉の上部に広汎な出血巣があつた。又32号犬では左上葉に二条の線状出血をみた。組織所見でも出血は広範囲に及び、肺胞内には種々の量の血液と肺胞上皮の脱落したものがあつた。種々の遊走細胞は一般には認めない。仔虫の走行によつて肺胞の損傷された部分がある。肺胞上皮は稍々腫大し、間質は充血強く遊走細胞は尙少いが好中球、単球、極く少数の好酸球等がみられる。少数の多くは多核性の巨細胞がみられるが虫体との関係は不明であつた。仔虫は組織検査では何れも発見出来なかつたが、「べ」法により15号犬の右肺より1隻を証明した。

感染第13日(17号犬)及び第14日(14号犬)

肉眼的に出血は尙著明で感染第7、8日のものと略々同様に斑状、線状の出血が多数認められた(図5)。組織所見は随所に大出血巣を認めるが、その境界は稍々不鮮明となり、出血巣以外の間質にも少量の血液がみられる。出血巣の中心部では多量の血液が肺胞内に浸潤して含気性が失われ、その構造は不明瞭となつた処があつた。肺胞中隔の弾力纖維の消失、断裂等はない。肺胞内には種々の量の赤血球と共に肺胞上皮、組織球、好中球、好酸球、淋巴球の認められる処もある。間質は充血強く肺胞中隔細胞の一部は増殖の傾向を示し、又各種遊走細胞が出現している。13号犬はこの変化が特に著明で出血性カタル性肺炎像を呈していた。尙処々巨細胞がみられる。仔虫は組織検査でも「べ」法でも証明されなかつた。

感染第17日(1号犬)及び第18日(2号犬)

肉眼的に尙著明な出血があり、2号犬では左上葉の全般に亘る出血をみたが、他葉では

何れも出血が比較的軽度で多くは互に癒合し、又稍々陳旧となつて紅度も少しく減じ含気性も少い。組織学的に出血巢の境界は更に不明瞭となつている。肺胞内には少数の赤血球、纖維素様物質及び蛋白様物質の認められる処がある。肺胞上皮の剥脱は少いが、ヘモジリン貪喰細胞が少数みられる。肺胞中隔は軽度に肥厚し、その為含気性が少くなつている。間質の充血は中等度で淋巴球、プラズマ細胞、好中球、好酸球等がみられ、2号犬では出血後の稍々慢性炎症の像を呈している。随所に形質がエオジンに淡染した一核の細長いもの又は不正形の核をもつた巨細胞がみられる。仔虫は組織検査でも「べ」法でも証明出来なかつた。

感染第23日(28号犬)及び第24日(5号犬)

肉眼的には出血斑は尙判然と境され、紅度を減じ暗紫褐色となる。組織所見では肺胞中隔、肺胞上皮等には赤血球を入れているが、肺胞内には出血は殆どない。肺胞上皮は処々軽度に増殖し、又蛋白様物質を少数入れている処もあるが、一般には認められない。肺胞中隔は稍々肥厚し好中球、単球、少数の淋巴球、好酸球等をみる。感染第17, 18日のものと同様の巨細胞が多数みられる(図6)。気管枝上皮も増殖している。組織検査でも「べ」法でも仔虫は証明されなかつた。

感染第30日(27号犬)及び第33日(9号犬)

肉眼的に何れも両側の下葉に広汎な、他の肺葉では少範圍の出血をみた。出血は陳旧となつて紅度も減じて来るが境界は尙判別し得る(図7)。剖面は含気性が少い。組織学的には出血巢は殆ど消失し肺胞内には蛋白様物質及び肺胞上皮の脱落したものがみられる処もあるが一般には肺胞内滲出物は殆どない。肺胞上皮は稍々増殖し、肺胞中隔は肥厚して無気状となり、好中球、組織球、好酸球、少数の淋巴球、単球等の細胞浸潤があり、9号犬では間質は軽いカルタ性肺炎の像を呈している。感染第18, 24日と同様な巨細胞が尙多数みられるが虫体結節、仔虫等は発見出来なかつた。「べ」法でも仔虫は証明されなかつ

た。

感染第40日(11号犬)

肉眼的に出血の境界は判然せず、出血の跡と思われる部分は一様に暗褐色で他の正常部に比して硬度を増し含気性に乏しい。組織学的には肺胞内には血液、滲出物等なく、肺胞中隔細胞は増殖し、その為無気状となり淋巴球、組織球、好酸球、少数の好中球等が認められた。又可成広い部分に軽度の出血と共に好酸球を始め多数の遊走細胞が浸潤し、寄生虫性肺炎の像をみたが虫体は発見出来なかつた。巨細胞は少数乍ら処々にみられる。「べ」法でも仔虫は証明されなかつた。

感染第52日(8号犬)及び第65日(3号犬)

肉眼的には感染第40日のものと大差なく出血の境界も判然しないが、辺縁部は一般に含気性及び色調等正常であつた。組織所見は肺胞中隔の肥厚、無気肺等があり好酸球、組織球、好中球等を認める。肺胞内は概ね清浄であるが肺胞上皮及び気管枝上皮は増殖し、一般に増殖性炎症の像を呈している。仔虫は証明出来なかつた。

感染第90日(6号犬)

肉眼的に変化は感染第65日のものより軽微で各葉共一様に淡赤色であるが含気性は稍々乏しい。組織学的に肺胞中隔の肥厚は感染第65日のものより軽度であるが尙無気状である。肺胞内には血液、滲出物等なく、肺胞上皮は増殖し、又ヘモジリン貪喰細胞が少数みられる。肺胞中隔には中等量の好中球、好酸球、淋巴球等がみられる。仔虫は証明出来なかつた。

### 總括及び考按

以上の成績を総括し少しく考察を試みたい。犬の年齢、個体差、感染の軽重によつて勿論多少の差異はあるが、肉眼所見で最も著しい変化は出血である。白井<sup>7)</sup>、明田<sup>14)</sup>は感染24時間で多数の出血点を認めたと言うが、余は感染后16時間で既に両肺に數個の出血点をみた。22時間になると著明となり第2, 3日では多数の出血斑が出現した。出血の程

度は感染後1~2週を極期とし以後漸次陳旧となるが1ヶ月后でも尙出血斑としてその境界を判別し得た。其の後は時日の経過と共に消失恢復に向い、境界も不明瞭となつて2ヶ月后では略々正常の色調となつた。出血の形状は略々円形、粟粒大乃至麻実大で斑点状をなし、時に癒合し更に場合によつては一葉の大半に亘る事もあつた。又仔虫の走行の跡を思ひしめる線状の出血もみられた。出血の部位と肺葉との間には特別の關係はなかつたが肋膜下に稍々多い傾向があり、又屢々一葉に多数みられ、他葉には極少数の事もあつた。感染初期には出血斑は鮮紅色であるが、陳旧となれば褐色を呈し不鮮明となつて来た。含気性は初期は正常であるが、出血が陳旧となるにつれて無気肺が著明となり、その恢復は遅々として感染後3ヶ月に至つても尙残存した。

肺移行仔虫は組織検査では感染16時間で既に肺に到達し、肺胞内へ侵入していた。次いで肺胞内を前進し、55時間后には気管枝内を上昇する仔虫をみた。又「べ」法で74時間及び第8日の3例に於て一側肺より夫々4隻及び1隻を証明したが其の後は何れの例でも発見出来なかつた。移行仔虫の検索についての明田川<sup>14)</sup>、山崎<sup>15)</sup>、松崎<sup>15)</sup>等の報告でも感染第1日より1週間前後、時として第10日のもの迄には検出しているがそれ以後には何れも証明されていない。又山崎<sup>15)</sup>は第6日迄にその大多数は肺を去つて気管、喉頭に向うと云つてゐるが、余の成績で感染第1~2日頃迄は多くの努力を要したとは云え組織学的に証明し得、その後1週間前後迄は少数乍ら「べ」法で発見し得た事より、肺移行仔虫は感染後比較的早い第1~2日の間に大多数が肺に集り、残余のものが稍々遅れて1週間前後迄に逐次肺循環を完了すると解せられる。又余は全例に於て虫体結節を発見し得なかつたが、鈴木<sup>6)</sup>の経膺感染の肺の所見でも虫体結節は極めて少く17例中2例で而もその内に仔虫の介在をみなかつたと云い、固有宿主では肺内で仔虫の死滅乃至虫体結節を形成する事は

稀れて殆ど終てが一定度の發育を遂げた後速かに次の目的地へ進むものと考えられる。尙肺内仔虫の移行経路を稗田<sup>9)</sup>は先づ仔虫は毛細管に栓子し、次いでこれを破つて肺胞壁から肺胞内へ進出すると説明しているので、余の感染22時間で認めた細静脈内から肺胞中隔を貫通し肺胞に向う物質は仔虫通過と何等かの關係がある如く想像されるが、尙本物質については検討を要する。

組織変化は仔虫の肺に到達した感染16時間では出血は尙軽度で、仔虫の周圍には細胞浸潤はなく少数の好中球、肺胞上皮の剝落等がみられるに過ぎない。山崎<sup>15)</sup>はこの時期に仔虫の周圍に細胞浸潤をみないのは仔虫の移動性が頗る旺んな為であると解釈している。感染22時間では出血量は稍々大となり、第2、3日には広範圍に及ぶ出血がみられ、肺胞内に血液が浸潤し水腫、纖維素の拆出、肺胞上皮の剝脱等が著明となる。山崎<sup>15)</sup>、稗田<sup>9)</sup>等はこの血の成因を仔虫の運動によつて起る肺胞壁出機械的損傷としているが、この出血は血管壁の変性による他の出血性肺炎等の場合と異り、仔虫感染の初期に著しく炎症性変化の加わると共に漸次減少に向う。感染後1~2週では出血は極めて著明で、その中心部は肺胞内に血液が充満し、肺胞の構造も一見不明瞭となつてゐる。又その頃より各種遊走細胞の浸潤をみる様になり、出血性カタル性肺炎像を呈する。時日の経過と共に肺胞内及び気管枝内に見られる滲出物は壞死に陥る傾向少く、感染1ヶ月以後では肺胞腔内は清淨となるが、肺胞上皮及び気管枝上皮は増殖し、肺胞中隔の肥厚及びその為の無気肺等が現われる。鈴木<sup>6)</sup>、稗田<sup>9)</sup>等は既に本虫の感染で肺に出血に続いて増殖性変化の起る事を指摘しているが、この増殖性変化は余の成績では感染後1~2ヶ月の頃に於て最も著明で、その後は恢復に向うが第90日に至つても尙残存した。この経過中現われる細胞浸潤の内好中球は感染初期より認められ、好酸球は稍々遅れて第3~4日頃より少数出現し1週間前後より増加するが、余の成績では第40日の例

で最も多数認め、その後再び減少に向つた。然し第90日に至つても尙存在し、急速には消滅しなかつた。組織球は第3日頃より少数現われ、其の後稍々増加し、リンパ球はこれより遅れて現われるが、両者共著明な消長はなかつた。巨細胞は感染後2週~1ヶ月頃間に最も多数で、その後は数量的に減少した。余の認めた巨細胞は形質がエオジンに淡染し、一核又は多核のもので種々の形態を呈し、卵円形又は不正形のものもあり、更に著しく延長し、その胞体及び排列の状態より尿管の変態を思ふもの等があつて、嘗つて桂田<sup>1)</sup>の報告した巨細胞と類似し、一般の寄生虫による異物巨細胞とは趣を異にした。その成因及び虫体等との関係は不明であつた。

以上の肺の所見は仔虫の肺移行→出血及び出血性肺炎→増殖性変化及びそれに基づく無気肺→回復と云う経過に要約出来るが、こゝで注目すべき点は経過の後半を占め、且つ比較的長期に亘つて継続する増殖性の変化であつて、起炎体の消失後も肺の変化が直ちに復旧しないと云うことである。斯くの如く本虫の感染で起る組織的变化は比較的長期に亘つて続くが、その原因について熊谷<sup>9)</sup>は本間<sup>5)</sup>の虫体内異種蛋白説に対し仔虫の代謝産物を重要視し、鈴木<sup>6)</sup>は仔虫の機械的作用と虫体自己の毒作用によるものと考えている。余の肺の所見では主として仔虫の通過と関係のある肺胞中隔、肺胞、気管枝等を中心とした部に最後まで変化が続いたが、この点よりみれば仔虫の通過による機械的障害と仔虫の肺内に滞在する間に分泌又は排泄する毒素等は起炎体として重要な役割を演ずるものではなから

うかとも考えられるが、起炎体消失後も変化が続く等の点については今後尙研究を要するものがある。

稗田<sup>8)</sup>はかつて肺の組織変化より多数の仔虫が一時に感染した場合は必ずや重篤な肺症状が現われる事疑いなしと云い、肺の変化を重視しているが、以上の肺の所見は鉤虫犬の呼吸器系臨床症状を説明するに充分であると思う。従つてこの動物実験の成績を人に於ける若菜病と対比する時は、その呼吸器系症状は鉤虫仔虫の移行による肺の病変に基因するものではないかと考えられる。

## 結 語

経口感染による実験的鉤虫犬の肺の所見を感染後3ヶ月迄に亘つて観察した。

1) 仔虫は感染16時間で既に肺に移行し、その後1週間前後迄は肺内より証明された。

2) 仔虫の移行と共に感染第1日以内に出血が起り、次いで出血性肺炎を惹起するが、この出血は感染初期に著しく炎症の加わると共に減少し炎症の後期には僅少となる。

3) 出血の陳旧となるにつれて肺胞上皮の増殖、肺胞中隔の肥厚、気管枝上皮の増殖等の増殖性変化と共に無気肺が著明となり感染後3ヶ月に至つても尙残続している。

4) 以上の鉤虫犬の肺の変化はこれが臨床症状として現われる処大と考えられ更に人に於ける若菜病の呼吸器系症状と対比してみても興味深いものがある。

摺筆するに当り御懇篤なる御指導を賜つた恩師北山教授に深甚の謝意を表す。

## 文 献

- 1) 桂田富士郎：東京医学会雑誌，13巻，611，686頁，明32。
- 2) 弘中国香：京都医学会雑誌，7巻，69頁，明43。
- 3) 宮川米次：日新医学，6巻，1393頁，大5。
- 4) 清野兼次：京都医学会雑誌，13巻，119頁，大5。
- 5) 本間英史：日新医学，9巻，203，369，677，815，951，1131，1275，1367頁，大8。
- 6) 鈴木憲二：日本微生物学会雑誌，19巻，2131頁，大14。
- 7) 白井光次：実験医学雑誌，10巻，1572頁，大15。
- 8) 稗田憲太郎：日新医学，16巻，1797頁，大15。
- 9) 熊谷己三郎：慶応医学，10巻，1717頁，昭5。
- 10) 名越猛熊：実験医学雑誌，15巻，28頁，昭6。
- 11) 笹田丁二：慶応医学，15巻，1843頁，昭10。

- 12) 山崎幹夫：実験医学雑誌，19巻，540頁，昭10。  
13) 同：若菜病の実験，昭26。  
14) 明田川弘：実験医学雑誌，22巻，292頁，昭13。  
15) 松崎義周：慶応医学，19巻，483頁，昭14。  
16) 岡本 正：岡山医学会雑誌，64巻，7号，昭27。  
17) Scott J.A.: Amer. Jour. Hyg., Vol.3. P. 158, 1928.  
18) Foster A. O. & Cross S. X.: Amer. Jour. trop. med., Vol.14, p. 565, 1934.

論文 附 圖

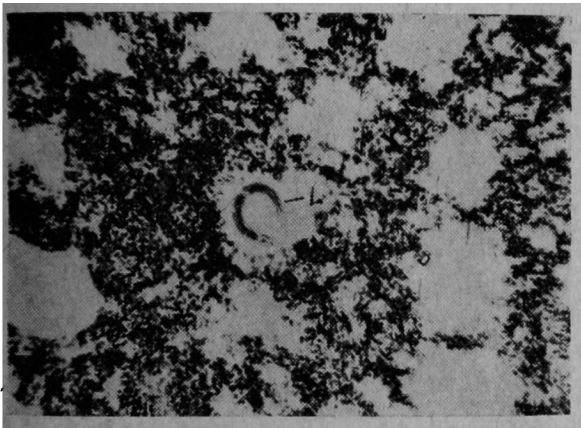


図1. 31号犬 感染16時間 肺胞内に脱出した仔虫，15×10

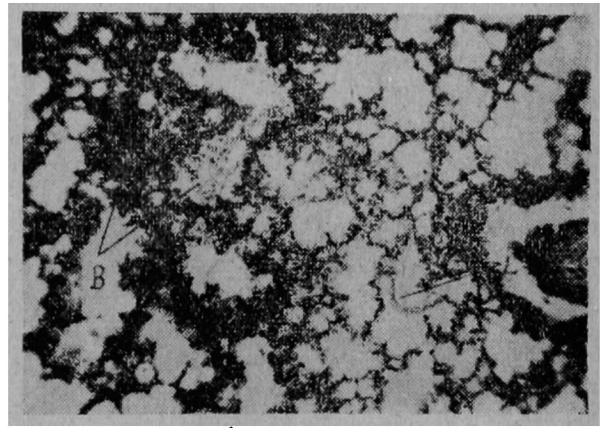


図2. 30号犬 感染22時間 出血巢に近く肺胞を前進する仔虫，10×10

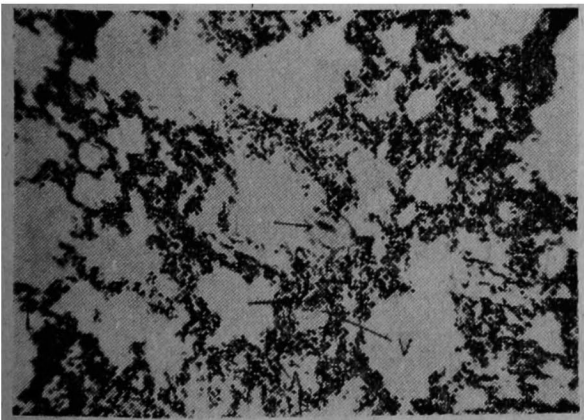


図3. 30号犬 感染22時間 細静脈内より肺胞中隔を貫通して肺胞へ向う物質，15×10

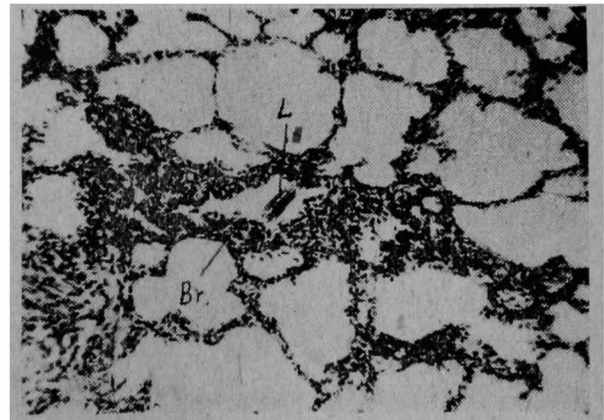


図4. 29号犬 感染55時間 気管枝内の仔虫，15×10

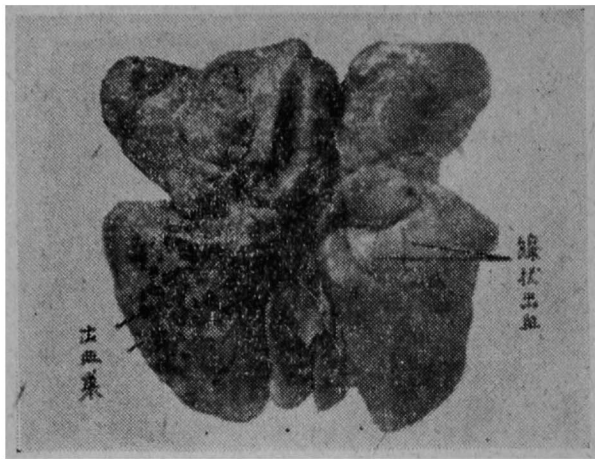


図5. 17号犬 感染第13日 肺の出血巣

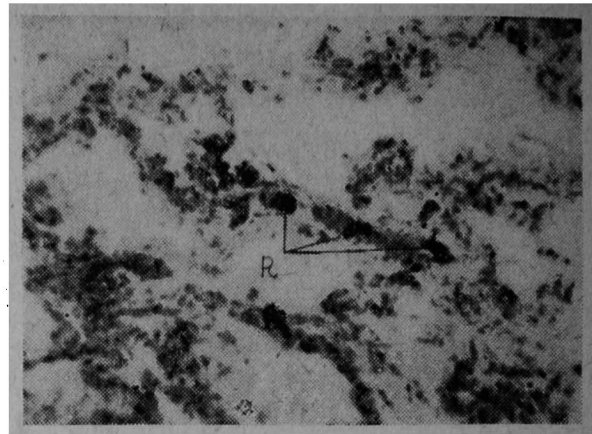


図6. 5号犬 感染第24日 巨細胞  
7 × 40

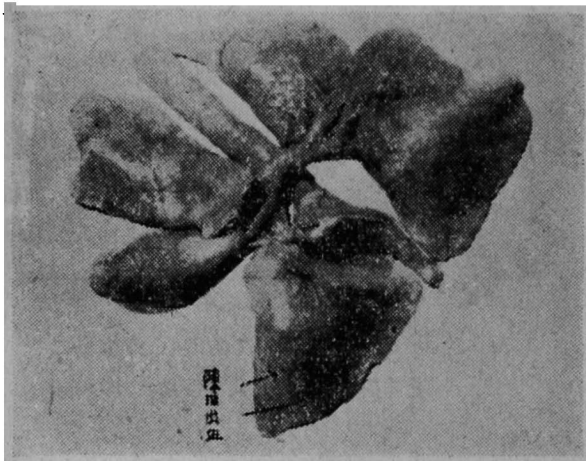


図7. 27号犬 感染第30日 陳旧出血巣

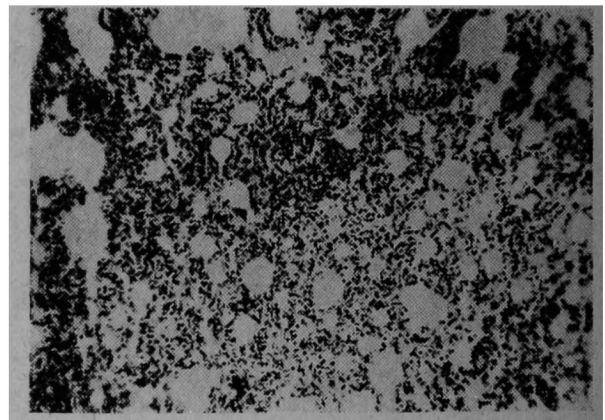


図8. 27号犬 感染第30日  
肺の組織像, 10 × 10

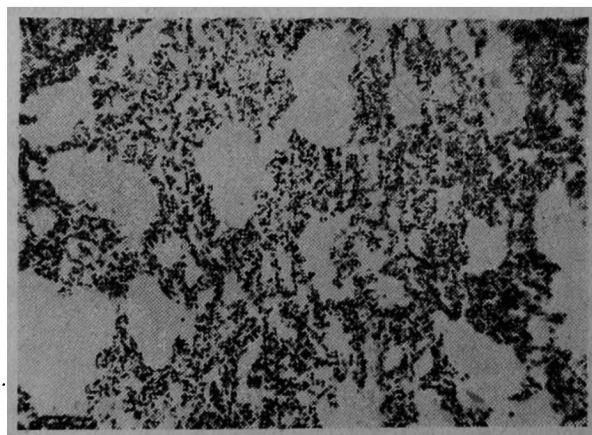


図9. 3号犬 感染第65日  
肺の組織像, 10 × 10