

日本産科婦人科学会雑誌 ACTA OBST GYNAEC JPN Vol. 29, No. 6, pp. 733—742, 1977 (昭52, 6月)

## Toxoplasma oocyst の感染母体と胎仔に関する実験的研究

東京女子医科大学産科婦人科学教室（主任：大内広子教授）

野 上 敬 子

### Experimental Studies on the Toxoplasma oocyst Infected Mother Mice and their Newbornes

Keiko NOGAMI

*Department of Obstetrics and Gynecology, Tokyo Women's medical College, Tokyo*

**概要** 近年 Toxoplasma の感染源として猫より排泄される oocyst が注目されている。しかし oocyst を用いた胎児感染実験の報告はみられない。そこで oocyst を用い自然の感染経路に最も近い経口接種法で、感染が妊娠に与える影響、感染母体が胎児に与える影響、慢性不顕性感染母体からの胎児感染の可能性、従来行なわれている DT, HA による Tp 抗体価の推移、Tp 免疫抗体特に IgM の診断的有用性についてマウスを用いて実験した。

1. oocyst  $1.6 \times 10^2$  個を経口接種したところ全例のマウスに感染が成立した。oocyst 感染の母マウスでは対照の非感染母マウスに比べ流早死産および奇形の発生がみられ妊娠時期に近い感染群ほどその頻度が高い傾向がみられた。妊娠中期初感染群の母マウス 15/17 例 (88.2%) に、亜慢性感染期の母マウス 16/33 例 (48.5%) に垂直感染が成立した。過去に Tp 症児を出産した慢性不顕性感染の母マウス 4/7 例 (57.1%) に垂直感染の再発を認めた。

2. 母マウスでは DT 抗体は感染の早期より陽性となつた。出産直後の仔においては Tp 原虫の有無にかかわらず DT 陽性を示した。母マウスでは HA 抗体は DT 抗体に遅れて検出され長期間高い値が持続した。仔においては生後かなりの期間 HA 抗体は検出されず陰性を示すことが多かつた。妊娠中期感染群においては感染の 3.5 週目より IgG, IgM が検出され始め、4.5 週目には 9/13 例 (69.2%) に IgM が検出された。Tp 感染の時期や症状の有無にかかわりなく IgM が検出された母マウスからは Tp が分離され、また垂直感染が成立した。その仔マウスの約半数にも IgM が検出された。

以上のマウスにおける成績より TP oocyst は強い感染力を有し妊娠に対しては高い頻度で異常産をひきおこすこと、また慢性不顕性婦人からの先天性 Tp 症児の出生の危険性が示唆された。Tp 免疫グロブリンの分画、特に IgM の検索は Tp 胎内感染の診断に有用であることが証明された。

**Synopsis** The experimental studies on the Toxoplasma oocyst infection to the pregnant mice were carried out. All the mice were successfully infected by the mode of oral inoculation of  $1.6 \times 10^2$  oocyst per mouse. And many cases of abortion, premature delivery, intrauterine death and anomaly of infants were observed in the infected mother mice.

Fifteen cases of 17 mother mice infected 7–13 days after conception were delivered of congenitally infected newborns. Sixteen cases of 33 mothers infected 3 weeks before pregnancy also showed the congenital infection. Seven of the 16 became second pregnant 12 weeks later and 4 of them bore the congenitally infected babies again.

For the Toxoplasma-antibody detections, Dye-Test (DT) and Haemoagglutination Test (HA) were carried out.

The mother mice showed rather simple aspect of antibody titer change. But for the newborn mice, there were many cases of DT positive, HA positive and Toxoplasma negative, and there were some cases of DT positive, HA negative and Toxoplasma positive.

All the cases of IgM positive mother mice bore Toxoplasma positive babies and about a half of the babies were IgM positive.

## 緒 言

*Toxoplasma gondii* (以下 Tp と略) は Nicolle et al. (1909)<sup>19</sup> により発見された。Castellani (1914)<sup>11</sup> は人から Tp 原虫を分離し、Wolf et al. (1937)<sup>26</sup> が人への病原性を確認して以来 Tp の系統的な研究が進められてきた。1970年代になり Tp は猫のコクシジウムの一種で終宿主である猫の糞便中に oocyst として排泄されることが判明した。oocyst は自然界に広く存在しまた長期間感染性を保持するといわれている。そのため oocyst は近年重要な感染源として注目され、様々な実験が行なわれ報告がなされている。先天性 Tp 症児出産や流早死産などの原因として Tp 感染は産科学の分野においても重要な問題となっている。著者は新しい感染型として注目されている oocyst を用い自然の感染経路に近い経口感染で妊娠経過、垂直感染の発現頻度、感染後の Tp 抗体の推移、慢性不顕性感染の母体から胎児への垂直感染のおこる危険性、また先天性不顕性 Tp 感染児の早期発見の指標の検索などについて動物実験を試み、新知見を得たので報告する。

## 実験材料および方法

### I. 実験材料

DDY 系のマウスを使用し、あらかじめ Tp の自然感染の無いことを確認した。室温にて固型飼料と水道水で飼育した。供試 oocyst は人のリンパ節より分離された Fukaya 株で猫に接種し採取した。

### II. 実験方法

#### 1. 感染時期および方法

妊娠中期の初感染として 6 週齢の雌マウス 4 匹対 7 週齢雄マウス 1 匹の割で 4 日間同居させ、妊娠は腔スメアで確認した。妊娠したマウスに対して交配日より 10 日目（妊娠の 7～10 日目）に oocyst  $1.6 \times 10^2$  個を経口接種した。

妊娠前の感染として 6 週齢雌マウスに oocyst  $1.6 \times 10^2$  個を経口接種し接種後 3 週目に交配させ妊娠を確認した。この妊娠分娩を経過したマウスを、接種より 18 週目の時期に再び交配させ妊娠を確認した。

### 2. 採血方法および時期

母マウスは定期的に尾静脈を切断し、仔マウスは腋窩動脈を切断しヘマトクリット用毛細管で採血し遠心分離により血清を分離した。

妊娠中期初感染群の母マウスは分娩直前と分娩後は 1 週おきに、妊娠前の感染群は分娩直前、分娩後 10 日目に採血した。

仔マウスは出生後より 1 週おきに 2 回ずつ採血し 1 検体とした。再出生仔マウスは 1 回ずつ、生後 4～12 週まで個々について採血した。

### 3. 感染の証明法

#### 1) Tp の分離

採血完了後のマウスの脳を摘出しその圧挫標本を直接検鏡し脳内 cyst の有無を検索した。cyst が発見できなかつたものに対してはマウスの臓器に 10 倍量の生理食塩水を加えた乳剤を健康マウスに 1 ml 腹腔内接種し接種後 4 週目に脳内 cyst の有無を検索した。

#### 2) 血清反応

小林 (1969)<sup>4</sup> による色素試験 Dye test (以下 DT と略) と Lewis et al. (1961)<sup>17</sup> による赤血球凝集試験 Haemoagglutination test (以下 HA と略) を行ない抗体価を測定した。さらに横田 (1972)<sup>9</sup> によるプレートゲル濾過法と HA を併用した方法を行ない Tp 抗体 IgG (以下 IgG と略), 19S-IgM (以下 IgM と略) の分離を行なつた。

## 実験成績

### I. 急性と慢性感染母体による垂直感染の実験的検索

#### 1. Tp oocyst の感染による妊娠経過 (表 1)

妊娠中期初感染群の母マウスのうち 1 例は出産後死亡したが他の 23 例は生存した。しかし全例とも運動不活発で体毛が逆立ち外見上も感染を疑わせる状態であつた。母マウス 24 例中流産 6 例、全児食殺したものが 1 例みられた。平均出産児数は 5.3 匹であったが出産後死亡 (平均 1.4 匹), 死産や食殺児 (平均 2.9 匹) が多いため生存児 (平均 2.7 匹) は Tp 非感染の対照群の平均生存児 8.9 匹に比べ非常に少なかつた。また生存児の多くは

1977年6月

野 上

735

表1 T<sub>p</sub> oocyst 感染による妊娠経過および産児状態

T <sub>p</sub> 感染時期	マウス例数	流産例数	全児産食殺数及び	出産児数 平均	生存児数 平均	死亡児数 平均	死食産児及び数 平均
妊娠中期感染群	24	6	1	126 5.3	48 2.7	25 1.4	53 2.9
妊娠前3週感染群	40	5	2	281 7.0	235 6.7	5 0.1	41 1.2
妊娠前18週感染群	8	0	0	52 8.7	53 6.6	0	?
対照群	10	0	0	91 9.1	89 8.9	1 0.1	1 0.1

発育不良でありそのうち2例に足指の欠損した外表奇形を認めた。妊娠前に初感染を受けた母マウスは総て生存し、母仔マウスとも外見上著変はなかつた。妊娠3週前感染の母マウス40例中流産が5例みられた。平均出産児数7.0匹、平均死亡児数0.1匹、平均死産および食殺児数1.2匹であり平均生存児数は6.7匹であつた。感染後18週目に再妊娠した母マウス8例中流産例はなく出産数が不明な2例を除く平均出産児数は8.7匹、8例の平均生存児数は6.6匹であつた。

## 2. T<sub>p</sub> oocyst の感染による垂直感染発現頻度(表2)

表2 T<sub>p</sub> oocyst 感染による垂直感染発現成績

T <sub>p</sub> の感染時期	T <sub>p</sub> 陽性出産例	T <sub>p</sub> 陰性出産例
妊娠中期感染群	15/17(88.2%)	2/17(11.8%)
妊娠前3週感染群	16/33(48.5%)	17/33(51.5%)
妊娠前18週感染群	4/7(57.1%)	3/7(42.9%)
対照群	0/10(0.0%)	10/10(100.0%)

妊娠中期初感染群では流産、全児食殺および死産例を除く母マウスの15/17例(88.2%)に、妊娠前3週に感染した群では流産、全児食殺および死産例を除く母マウス16/33例(48.5%)に垂直感染が成立した。前回T<sub>p</sub>症児を出産し感染より18週目に再妊娠し分娩した慢性不顕性T<sub>p</sub>症の母マウス4/7例(57.1%)に先天性T<sub>p</sub>症児の再出生を認めた。またこの生存児の9/44匹(20.5%)にT<sub>p</sub>原虫が分離された。

## II 胎児感染に関する免疫学的検索

### 1. DT と HA 抗体の比較

#### 1) 妊娠中期初感染群(表3)

母マウスは全例T<sub>p</sub>が分離された。DTでは出産後1週目(oocyst接種より約2.5週目)の時期には64~1,024倍とすでに抗体が陽性に検出され、2週目には全例4,096倍以上と抗体価の上昇が認められ4週目まで高い値が維持された。出産後1週目のHAでは陰性11例、128倍の弱陽性が1例、4例が512倍以上の陽性を示したが2週目よりは全例512倍以上となりその後週数を経ることに抗体価の上昇がみられた。

仔マウスも全例T<sub>p</sub>が分離されたがDTでは生後1週から全例64倍以上と血清学的陽性を示した。生後2~3週まで抗体価の上昇がみられその後は抗体価の低下がみられた。しかし生後4週までの血清は全例陽性の抗体価を示した。HAについては生後1週には全例とも抗体が認められなかつた。生後2週には陰性3例、128倍4例、512倍1例と抗体価の上昇が認められたが4週目には全例陰性となつた。

#### 2) 妊娠前3週感染群(表4)

母マウスの初回分娩直前、すなわちoocyst接種より約6週目の時期においてDTでは全例64倍以上の抗体価であり血清学的陽性を示しT<sub>p</sub>の分離と完全な一致をみた。HAでは2例が256倍の弱陽性を示したが、12例は512倍以上の陽性を示した。

T<sub>p</sub>分離例の仔マウスのDTでは256倍1例、1,024倍6例、4,096倍以上1例と全例血清学的陽性を示しT<sub>p</sub>分離と一致をみた。HAでは生後10日目の時期すでに2,048倍以上と高抗体価を示し、20日目の血清では1例が256倍と弱陽性を示したが28日目までいずれも陽性を示した。T<sub>p</sub>非分離例の仔マウスでも生後4週の時期ではDTは64倍以上を示しHAも512倍以上と陽性であつた。

またNo.9を除く全例がDTよりHA抗体価の方が高値を示した。

#### 3) 慢性感染期の母からの再出生仔群(表5)

図1に示すNo.1—2, No.5—6, No.7—

表3 妊娠中期初感染群における抗体価の推移

母 No.	産 児 数	生児 存数	産週 後数	DT		HA		Tp-Ig A, G, M		Tp 分離	
				親	仔	親	仔	親	仔	親	仔
1	10	9	1週	256	256	128	0	A(0) G(0) M(0)	A(0) G(0) M(0)	●	●
			2週	≥4096	≥4096	512	128	A(0) G(+) M(+)	A(0) G(0) M(0)		
			3週	≥4096	≥4096	8192	512	A(0) G(++) M(++)	A(0) G(+) M(+)		
			4週	≥4096	1024	32768	0	A(±) G(++) M(0)	A(0) G(±) M(0)		
2	6	4	1週	1024	256	1024	0	A(0) G(0) M(0)	A(0) G(0) M(0)	●	●
			2週	≥4096	≥4096	32768	128	A(0) G(++) M(++)	A(0) G(+) M(0)		
3	10	10	1週	256	64	0	0	A(0) G(0) M(0)	A(0) G(0) M(0)	●	●
			2週	≥4096	≥4096	1024	0	A(0) G(+) M(0)	A(0) G(0) M(0)		
			3週	≥4096	1024	32768	0	A(0) G(++) M(0)	A(0) G(0) M(0)		
			4週	≥4096	256	131072	0	A(0) G(++) M(++)	A(0) G(0) M(0)		
4	10	7	1週	256	64	512	0	A(0) G(0) M(0)	A(0) G(0) M(0)	●	●
			2週	≥4096	1024	2048	0	A(0) G(+) M(±)	A(0) G(0) M(0)		
			3週	≥4096	≥4096	32768	128	A(0) G(++) M(+)	A(0) G(+) M(0)		
			4週	≥4096	1024	131072	0	A(0) G(++) M(++)	A(0) G(0) M(0)		
5	9	6	1週	256	64	0	0	A(0) G(0) M(0)	A(0) G(0) M(0)	●	●
			2週	≥4096	≥4096	2048	0	A(0) G(++) M(+)	A(0) G(0) M(0)		
			3週	/ /		256	512	/ /			
6	6	5	1週	64	64	0	0	A(0) G(0) M(0)	A(0) G(0) M(0)	●	●
			2週	≥4096	≥4096	8192	128	A(0) G(++) M(++)	A(0) G(0) M(0)		
			3週	≥4096	256	16384	512	A(0) G(++) M(++)	A(0) G(+) M(0)		
			4週	≥4096	/ /		32768	A(0) G(++) M(+)	/ /		
7	4	3	1週	256	64	0	0	A(0) G(0) M(0)	A(0) G(0) M(0)	●	●
			2週	≥4096	≥4096	2048	512	A(0) G(+) M(0)	A(0) G(+) M(0)		
			3週	≥4096	/ /		/ /		/ /		
8	4	4	1週	256	64	512	0	A(0) G(+) M(0)	A(0) G(0) M(0)	●	●
			2週	≥4096	≥4096	32768	128	A(0) G(++) M(0)	A(0) G(+) M(±)		
9	4	0	1週	1024	/ /		512	A(0) G(0) M(0)	食殺児	●	●
			3週	≥4096	/ /		32768	A(0) G(++) M(0)			
10	8	0	1週	256	/ /		0	A(0) G(0) M(0)	死産児	●	●
			3週	≥4096	/ /		512	A(0) G(+) M(0)			
11	5	0	1週	256	/ /		0	A(0) G(0) M(0)	死亡・食殺児	●	●
			3週	≥4096	/ /		32768	A(0) G(++) M(0)			
12	6	0	1週	64	/ /		0	A(0) G(0) M(0)	死産児	●	●
			3週	≥4096	/ /		8192	A(0) G(++) M(0)			
13	6	0	1週	256	/ /		0	A(0) G(0) M(0)	死産児	●	●
			3週	≥4096	/ /		/ /				
14	8	0	1週	256	/ /		0	A(0) G(0) M(0)	死亡・食殺児	●	●
			3週	≥4096	/ /		8192	A(0) G(++) M(0)			
15	8	0	1週	64	/ /		0	A(0) G(0) M(0)	死亡児	●	○
			3週	≥4096	/ /		2048	A(0) G(++) M(0)			
16	10	0	1週	64	/ /		0	A(0) G(0) M(0)	死産児	●	○
			3週	≥4096	/ /		8192	A(0) G(++) M(0)			

● Tp陽性

○ Tp陰性

1977年6月

野 上

737

表4 慢性感染群における抗体価の推移

No.	血清 反応	親	仔 (日令)	Tp 分離		再出産 Tp 分離児 生存児	No.	血清 反応	親	仔 (日令)	Tp 分離		再出産 Tp 分離児 生存児
				分娩直前	親						親	仔	親
1	DT HA Ig	≥1024 8192 G(+) M(+)	(20) 1024 8192 G(+) M(0)	● ●	● ●	1/7	8	DT HA Ig	256 256 G(0) M(0)	(28) 256 256 G(0) M(0)	256 256 G(0) M(0)	● ○	0/9
2	DT HA Ig	≥1024 2048 G(+) M(0)	(10) 1024 2048 G(+) M(0)	● ●	● ●	0/7	9	DT HA Ig	64 256 G(0) M(0)	(20) 1024 256 G(0) M(0)	1024 256 G(0) M(0)	● ●	
3	DT HA Ig	≥4096 8192 G(+) M(0)	(10) 1024 2048 G(+) M(0)	● ●	● ●	0/6	10	DT HA Ig	1024 2048 G(+) M(0)	(20) 1024 2048 G(+) M(0)	1024 2048 G(+) M(0)	● ●	
4	DT HA Ig	≥4096 2048 G(+) M(±)	(28) 1024 2048 G(+) M(0)	● ●	● ●	3/9	11	DT HA Ig	≥1024 2048 G(+) M(+)	(10) ≥4096 32768 G(+) M(±)	≥4096 32768 G(+) M(±)	● ●	
5	DT HA Ig	1024 2048 G(+) M(+)	(28) 256 512 G(+) M(+)	● ●	● ●	2/9	12	DT HA Ig	≥4096 2048 G(+) M(0)	(28) 1024 2048 G(+) M(0)	1024 2048 G(+) M(0)	● ○	
6	DT HA Ig	1024 2048 G(+) M(0)		● ●	● ●	0/3	13	DT HA Ig	≥4096 2048 G(+) M(0)	(28) 256 2048 G(+) M(0)	256 2048 G(+) M(0)	● ○	
7	DT HA Ig	256 512 G(+) M(±)		● ●	● ●	3/3	14	DT HA Ig	≥4096 2048 G(+) M(0)	(28) 64 512 G(+) M(0)	64 512 G(+) M(0)	● ○	

IgA: 全例(-)

● Tp 陽性

○ Tp 陰性

1の3例は出生直後より高いDT抗体価を示しその後も抗体の上昇が認められ高抗体価が持続され、3例ともTp原虫が分離された。HAではNo. 1—2は生後7週目まで陰性であつたが9週目に512倍となつた。No. 5—6は生後4週目には64倍であり、6週目には256倍と上昇しその後10週目まで256倍と判定上弱陽性を示した。No. 7—1は生後4週目は陰性であつたが6週目には512倍と上昇し10週にはさらに1,024倍と上昇した。図2に示すNo. 4—2, No. 4—4, No. 4—7の3例は生産後9週を境にDT抗体価が判定上陰性の下界である16倍と陰性と判定される4倍以下に低下したがその後再び抗体価の上昇を認め、3例ともTp原虫が分離された。HAではNo. 4

—4は生後9週目まで陰性であつたが12週目には512倍と抗体価の上昇が認められた。No. 4—7は生後4週目には陰性と判定する32倍を示したがその後12週目まで抗体は検出されなかつた。No. 4—2はこの期間中全く抗体が検出されなかつた。Tpが分離されなかつた3例の抗体価はDTでは生後8週までNo. 4—1, No. 4—5が256倍、No. 4—8が64倍と陽性を示したが9週目には3例とも4倍以下となりその後抗体価の上昇は認められなかつた。HAではこの間抗体は全く検出されなかつた。

血清学的判定とTp原虫の分離はDTでは6/6と完全な一致をみた。しかしHAにおいてはNo. 4—2, No. 4—7において陰性を示し4/6の検出

表5 再出産仔の抗体価の推移

No.	血清反応	4週	5週	6週	7週	8週	9週	10週	12週	Tp 分離
1-2	DT HA IgA, G, M	256 0 A(0) G(0) M(0)	64 0 A(0) G(0) M(0)		1024 0 A(0) G(0) M(0)		1024 512 A(0) G(+) M(0)			●
4-1	DT HA IgA, G, M	256 0 A(0) G(0) M(0)				256 0 A(0) G(0) M(0)	<4 0 A(0) G(0) M(0)		<4 0 A(0) G(0) M(0)	○
4-2	DT HA IgA, G, M	256 0 A(0) G(0) M(0)				256 0 A(0) G(0) M(0)	16 0 A(0) G(0) M(0)		64 0 A(0) G(0) M(0)	●
4-4	DT HA IgA, G, M	256 0 A(0) G(0) M(0)				256 0 A(0) G(0) M(0)	16 0 A(0) G(0) M(0)		1024 512 A(0) G(0) M(0)	●
4-5	DT HA IgA, G, M	256 0 A(0) G(0) M(0)				256 0 A(0) G(0) M(0)	<4 0 A(0) G(0) M(0)		<4 0 A(0) G(0) M(0)	○
4-7	DT HA IgA, G, M	256 32 A(0) G(0) M(0)				16 0 A(0) G(0) M(0)	<4 0 A(0) G(0) M(0)		256 0 A(0) G(0) M(0)	●
4-8	DT HA IgA, G, M	256 0 A(0) G(0) M(0)				64 0 A(0) G(0) M(0)	<4 0 A(0) G(0) M(0)		<4 0 A(0) G(0) M(0)	○
5-6	DT HA IgA, G, M	256 64 A(0) G(0) M(0)		256 256 A(0) G(+) M(0)	4096 256 A(0) G(+) M(0)			≥4096 256 A(0) G(+) M(0)		●
7-1	DT HA IgA, G, M	64 0 A(0) G(0) M(0)		256 512 A(0) G(+) M(0)		1024 512 A(0) G(+) M(0)		≥4096 1024 A(0) G(+) M(0)		●

● Tp陽性

○ Tp陰性

HA 抗体値 0 : &lt;32

率であつた。Tp原虫の有無にかかわりなくDTでは生後8週までの時期では陽性を示し、HAでは生後12週までの時期では陰性を示すことが多かつた。

## 2. Tp抗体 IgG, 19S-IgMの分離

### 1) 妊娠中期初感染群(表3)

母マウスの産後1週目、すなわち感染より約2.5週目ではNo. 8を除き全例ともIgは分離されなかつた。産後2週目には8例中全例にIgGが分離され7例にIgMが分離された。垂直感染が成立した母マウスの7/8例(87.5%)にIgMが

分離された。産後3週目には13例中全例にIgGが分離され垂直感染が成立した母マウス9/10例(90.0%)にIgMが分離された。産後4週目では4例中4例にIgGが分離され垂直感染が成立した母マウス3/4例(75.0%)にIgMが検出された。IgMが分離された母マウスは全例にTp原虫が証明された垂直感染が成立していた。

仔マウスの生後1週目では全例ともIgは分離されなかつた。生後2週目では2/8例にIgGとIgMが、1例にIgGのみが分離され5例はIgG, IgMとともに分離されなかつた。生後3週目

1977年6月

野 上

739

図1 Tp陽性例の抗体の推移

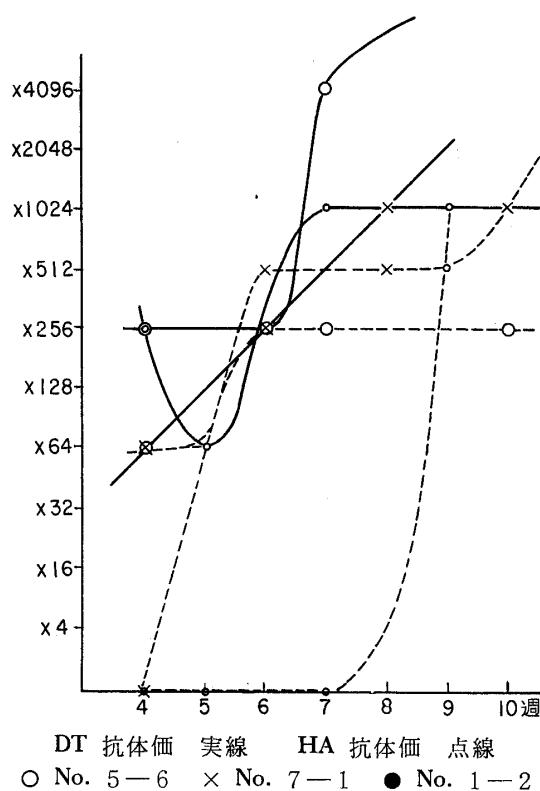
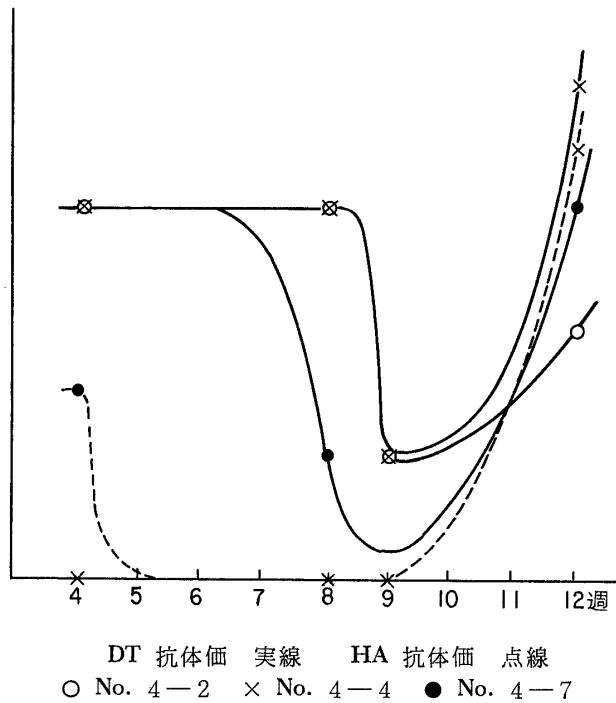


図2 Tp陽性例の抗体の推移



では2/5例に IgG, IgMが、2例に IgGのみが分離された。Tpが分離された仔マウスの7/8例(87.5%)に IgGが、4/8例(50.0%)に IgMが分離

され IgMは母マウスとほぼ同時期に分離された。

## 2) 妊娠前感染群(表4)

初産仔に垂直感染が成立した母マウスの10例中5例(50%)に IgMが分離された。初産仔マウスの2例にも IgMが分離された。垂直感染が成立しなかつた4例からは IgMは分離されなかつた。再出産仔マウスの生後4~12週ではほとんどの例に Igは分離されなかつた。また仔マウスのNo. 5, 母マウスのNo. 7のように DT, HA 抗体が低くても IgMが分離された例では Tp原虫が分離された。No. 12, No. 13, No. 14の母マウスでは DT, HA 抗体ともに高値を示しているが IgMは分離されず垂直感染の成立はなかつた。

## 考 案

近年人に対するTpの感染経路として食肉中特に豚肉の cystからの感染の他に猫科の排泄物中に存在する oocystからの感染が注目されている。この oocystに関する感染実験は現在各方面で行なわれている。Tpに自然感染した猫が oocystを排泄する頻度は1%前後であり(山浦ら 1975<sup>8</sup>, Hubner et al. 1971<sup>14</sup>, Janitschke 1972<sup>15</sup>, Wallace 1973<sup>24</sup>) 地球上に広く分布していると考えられる。また oocystの抵抗性は強く屋外に76日間放置しても(Yilmaz et al. 1972)<sup>27</sup>, 消化酵素を作用させても(Dubey et al. 1970)<sup>12</sup> 感染力を保持するといわれており主要な感染源であることは疑いないことである。Hubnerらは増殖型や cyst型のTpを用いて実験していた時代の研究員の血清抗体価は低かつたが, oocystの検索を始めてからの抗体価は急速に上昇したと述べ oocystの人への感染の可能性を示している。伊藤ら(1976)<sup>8</sup>は弱毒といわれている Beverley 株でもその oocystはマウスに対し高い病原性を有し, 腹腔内接種より経口投与では死亡率の上昇を認めたと報告している。伊藤ら(1974)<sup>23</sup>は野外分離 oocystは Beverley 株 oocystより強い病原性と著明な増殖性を示したと報告している。著者の用いた Fukaya 株は  $1.6 \times 10^2$  個をマウスに経口投与したところ全例生存したが,  $2 \times 10^4$  個では

8～13日で全例死亡した。Fukaya 株 oocyst は Beverley 株 cyst よりも病原性は強く同株の oocyst より若干弱いものと考えられる。このような強さの oocyst をマウスに経口接種し胎児感染の実験を行なつた。

胎内感染の経路については妊娠中初感染を受けた母体は急性感染症を呈し虫血症をみる。虫体は血流により胎盤絨毛間腔に入り胎児に移行し先天性 Tp 症児の出生をみるとわれている。妊娠前に感染を受け妊娠中亜急性～亜慢性の感染期である場合虫体は血中に認められないが子宮壁に cyst として存在していることから子宮増大により cyst が破れ虫体が流血中に入り、あるいは子宮壁から胎盤に直接虫体が侵入し胎児に移行するといわれている。この他子宮壁に cyst を形成し（田中 1967<sup>6)</sup>、Nakayama 1968<sup>18)</sup>、Remington 1960<sup>22)</sup>）子宮内膜炎などによつて妊娠の発育が障害され流早産となり易いと考えられている。今回の実験結果は上記の説を実証し、oocyst の経口感染でも従来報告されてきた cyst による感染と同様に流早産奇形児の発生および先天性 Tp 症児の出生をおこすことが判明した。垂直感染については佐藤（1974）<sup>5)</sup>が Beverley 株 cyst を用い妊娠初期感染では全例に、妊娠前感染群では1/5～2/5に垂直感染があつたと報告している。今回 oocyst の経口投与では妊娠中期初感染の4/5以上に、妊娠前感染においても1/2に垂直感染の成立を認め oocyst の感染性および病原性は予想以上に強いことが判明した。胎仔感染は母体が妊娠中初感染を受けた場合のみに成立し、妊娠前のしかも不顕性感染者からは抗体価が高くてもおこらないという考えが主流をなしている（Feldman et al. 1956<sup>13)</sup>、常松 1976<sup>7)</sup>）。しかし臨床的に Langer et al. (1960)<sup>16)</sup> や Werner et al. (1968)<sup>25)</sup> は習慣性流産の悪露や胎盤、無脳児、慢性感染婦人の月経血から Tp を証明し、Remington et al. (1964)<sup>21)</sup> は慢性感染母体から胎児感染の事実を報告し、青木（1973）<sup>1)</sup> は Tp 慢性感染婦人の血中より Tp 原虫を分離した。実験的にも Eichenwald らは Beverley 株で慢性感染したマウスや家兔に虫血症がおこること

を証明し、Beverley (1959)<sup>10)</sup> は慢性感染マウスではひき続く数回の妊娠でも胎児感染がおこりまた先天性感染が数世代にわたつてみられたと報告している。著者は今回の実験で oocyst の経口感染により初産仔に垂直感染を認めさらに感染より 18週の慢性期にある母マウスの再出産仔から先天性 Tp 症児を認めた。その頻度は初産時と大差なく母マウスの1/2以上、仔マウスの1/5以上に垂直感染を認めた。このことはマウスが Tp 原虫に対し感受性が高いこと、感染材料が感染力の強い oocyst であること、また oocyst が感染後 cyst として体内に残存する数が多いことも推察される。

感染時期について検討すると Tp 抗体価の陽性化、急上昇は最近の感染を疑わせるが人の感染の時期を知ることは難しい。また今回の実験結果も示すように慢性感染期にある母体からも胎児感染の危険性があるため母の感染時期にかかわらず体内の Tp 原虫の存在および活動を知ることがより重要と思われる。著者は Tp 感染のマウスはアグロブリンが上昇することを確認し免疫グロブリン（以下 Ig と略）を覚えることが胎内感染を診断する手がかりとなると考えた。そして横田法を用いて Ig の変化を検索することにより Tp の感染時期を決定し特に IgM の検出は Tp 原虫の存在と活動を知ることができ胎児感染の診断に有用であることを証明した。乳児の Ig レベルは胎盤を通過できる IgG を除いて子宮内感染がなければ低く他の Ig は児によつて合成されたものである。IgM の出現は無症状であつても体内に Tp 原虫が存在しており現在 Tp 原虫が活動していることが示唆される。本実験において IgM が検出された母体から Tp 原虫が分離されその仔には胎内感染が成立しており、仔においても IgM と Tp 原虫が分離された。再出産仔マウスから IgM を検出することができなかつた。これは IgM は抗原刺激後早期に産生されかなり早く代謝されるので（IgG は半減期約20日、IgM は約5日 Waldmann et al., 1971）<sup>28)</sup> 短期間で抗体は下降すること、分画後の Ig を HA で検査するため、また慢性感染期の Tp 原虫は cyst として臓器内にあ

1977年6月

野 上

741

るため抗体産生が弱いと考えられる。しかし再び原虫が活動を始めると再び抗原刺激を受けたことにより IgM が産生され IgG の産生量は急増するものと推察される。Tp 原虫の感染に対する免疫は過免疫といわれるものではないだろうか。つまり Tp 感染を受けると抗体は産生され発症にはいたらないが Tp 原虫を体内に残すため妊娠により胎内感染が成立するものと考えられる。

抗体の推移についてみると慢性感染の母からの再出産仔 No. 5—6, No. 7—1 は胎齢の初期に感染したため自己產生の抗体と母からの移行抗体を有するため生後早期より抗体の上昇が認められるものと考える。胎齢の比較的遅い時期の感染では生後まもない時期は主として母体からの移行抗体 (IgG) であるため分解され、また成長する児の血液の増加によつてもうすめられるため一時期抗体は減少しその後自前の抗体合成を始める時期より抗体の上昇が認められると考えられる。また胎齢の早い時期に感染した場合 Tp 原虫はすでに cyst の状態で臓器にあるため抗体産生が低く再び原虫が活動すると抗体価が上昇すると考えられる。慢性感染 No. 4 の母とその再出産仔マウスの抗体推移は興味深い。母の出産直前に IgM が検出されておりこの時期に Tp 原虫が仔に移行し、仔においては生後 9 週以後に原虫の活動があつたものと思われる。同胞の Tp 原虫が移行しなかつた仔マウスでは抗体上昇は認められなかつた。

Tp 血清学的検査法について検討すると HA 抗体は DT 抗体より感染時期にやや遅れて現われまた定量的には DT の 16 倍に相当するところが平均的に 512 倍、DT の 256 倍に相当するところが HA では 8,192 倍以上であろうと常松は述べている。今回の実験で DT と HA は定性的には一致したが定量的には必ずしも一致しなかつた。DT の方が感染の早期より抗体が検出されること、感染時期に遅れるとともに DT 抗体価より HA 抗体価の方が高値を示すことより IgM 抗体は主として DT 抗体に含まれ HA は主として IgG 抗体を捕えているのではないかと思われる。これらの点を解明することが診断上何らかの示唆を与える可能

性があると思われる。また分画された Ig を DT で検査することも胎児感染の有用な診断法となるであろう。

稿を終るに臨み御懇切なる御指導、御校閲を賜わつた恩師大内広子教授、本学寄生虫学教室白坂龍曠教授に深甚なる感謝の意を表するとともに終始御指導を戴きました本学寄生虫学教室山浦 常助手、小児科横田和子講師に深謝致します。また抗体測定にあたり御協力をいただいた中検寄生虫部渡辺俊子技師に謝意を表します。

なお本論文の要旨は第50回日本産科婦人科学会関東連合地方部会総会および第35回日本寄生虫学会東日本大会にて発表した。

## 文 献

1. 青木豊治：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。寄生虫誌, 22: 277, 1973.
2. 伊藤進午, 角田 清, 西川洋昭, 松井利博: Toxoplasma, 野外分離 oocyst の実験動物に対する病原性について。寄生虫誌, 23: 補23, 1974.
3. 伊藤義博, 楠 稔人, 工本正明, 土肥美代子, 古谷正人, 岡 好万, 尾崎文雄: Toxoplasma gondii Beverley 株のシスト, 増殖型及びオオシストのマウスに対する病原性。寄生虫誌, 25: 133, 1976.
4. 小林昭夫：トキソプラズマ症の臨床検査。臨検, 13: 299, 1969.
5. 佐藤和子：新生マウスへの経胎盤トキソプラズマ感染および生後の抗体価の検討。東女医大誌, 44: 114, 1974.
6. 田中暁暉：産婦人科疾患及び妊産婦における Toxoplasma 抗体の分布並びに胎盤よりの原虫の分離について。阪市大医誌, 16: 529, 1967.
7. 常松之典：トキソプラズマの感染。臨婦産, 30: 121, 1976.
8. 山浦 常, 白坂龍曠, 石川敬子：東京近辺からの Toxoplasma oocyst の分離について。東女医大誌, 45: 7, 1975.
9. 横田和子：トキソプラズマ抗体 IgG, 19S-IgM, 7S-IgM の分離とトキソプラズマ症臨床診断への応用。東女医大誌, 42: 112, 1972.
10. Beverley, J.K.A.: Congenital transmission of toxoplasmosis through successive generation of mice. Nature., 183: 1348, 1959.
11. Castellani, A.: Note on certain protozoa-like bodies in a case of protracted fever with splenomegaly. J. Trop. Med. Hyg., 17: 113,

- 1914.
12. *Dubey, J.P., Nancy, L.M. and Frenkel, J.K.:* The Toxoplasma gondii oocyst from cat feces. *J. Exp. Med.*, 132: 636, 1970.
  13. *Feldmann, H.A.:* Congenital human Toxoplasmosis. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 64: 180, 1956.
  - 14) *Hubner, J. and Uhlikova, M.:* Sexual phase of Toxoplasma gondii development and its role in epidemiology and epizootiology of Toxoplasmosis. *J. Protozool.*, 18 (Suppl.): 45, 1971.
  15. *Janitschke, K.D.K.:* Toxoplasma-Oozysten im Kot natürlicher infizierter Katzen. *Berl. Munch. Tierärztl. Wochenschr.*, 85: 46, 1972.
  16. *Langer, H. and Gerissler, H.:* Nachweis von Toxoplasmen bei Aborten und Frühgeburten. *Arch. Gynaekol.*, 192: 304, 1960.
  17. *Lewis, W.P. and Kessel, J.F.:* Hemagglutination in the Diagnosis of Toxoplasmosis and Amebiasis. *Arch. Ophthalmol.*, 66: 471, 1961.
  18. *Nakayama, I.:* Investigation on the congenital transmission of toxoplasmosis in chronically infected mice which were re-inoculated during pregnancy. *Jpn. J. Parasitol.*, 17: 128, 1968.
  19. *Nicolle, M.M.C. and Manceaux, L.:* Sur un protozoaire nouveau du gondii (Toxoplasma n. sp.). *Arch. Inst. Pasteur. Tunis.*, 2: 97, 1909.
  20. *Remington, J.S., Jacobs, L. and Melton, M.L.:* Congenital transmission of Toxoplasmosis from mother animals with acute and chronic infections. *J. Infect. Dis.*, 108: 163, 1961.
  21. *Remington, J.S., Newell, J.W. and Cavanaugh, E.:* Spontaneous abortion and chronic Toxoplasma. *Obstet. Gynecol.*, 24: 25, 1964.
  22. *Remington, J.S., Melton, M.L. and Jacobs, L.:* Chronic Toxoplasma infection in the uterus. *J. Lab. Clin. Med.*, 56: 879, 1960.
  23. *Waldmann, T.A., Strober, W. and Blaese, R.M.:* Academic Press, N.Y. & London, 891, 1971.
  24. *Wallace, G.D.:* The role of the cat in the nature history of Toxoplasma gondii. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 22: 313, 1973.
  25. *Werner, H., Hofbauer, H., Struck, E. and Voss, H.:* Die latente Toxoplasmainfektion des uterus und ihre Bedeutung für Schwangerschaft. *Zentralbl. Bakteriol. (orig B)*, 205: 517, 1967.
  26. *Wolf, A. and Cowen, D.:* Granulomatous encephalomyelitis due to an encephalitozoon (Encephalitozoic encephalomyelitis). A new protozoan disease of man. *Bull. Neuro. Inst. N.Y.*, 6: 306, 1937.
  27. *Yilmaz, S.M. and Hopkins, S.M.:* Effects of different conditions on duration of infectivity of Toxoplasma gondii oocyst. *J. Parasit.*, 58: 938, 1972.

(特別掲載 No. 4154 昭52・3・14 受付)