

# 日本住血吸虫症における

## 血清 Monoamine oxidase の変動

薬袋 勝 三木阿い子 久津見晴彦

日本住血吸虫症において、肝組織が線維化から肝硬変に移行するといわれており、その過程については多くの検討が行なわれている。現在までに日本住血吸虫症の病態変化については形態的な分類が行なわれており、また臨床化学的には治療時における検討が中心となっているため、肝内の病態を充分示唆するような検討は少ないと考えられる。すなわち肝線維化および肝硬変の診断としては、腹腔鏡を併用した肝生検の所見が最も信頼度が高く、また生化学的变化としては血中の A/G 比の上昇、膠質反応の異常、肝循環血流量の減少などがあげられる。しかしこれらはいずれも線維増生に伴う間接的な変化を捉えているものであり、線維化の程度を示しているとは限らない。

筆者らは肝臓に対する日本住血吸虫症の影響を示すものとして、最近報告されている Monoamine oxidase の血中の変化を指標として、日本住血吸虫感染ウサギで検討を行ない、さらに日本住血吸虫感染者について調査した。

### 材料及び方法

#### 1) 日本住血吸虫感染ウサギ

日本白色在来亜種のウサギ 3 kg に対し、1000匹のセルカリアを皮下に注射し感染させた。採血は1週ごとに行ない、同時に体重測定及び便中の虫卵検査を実施した。

#### 2) Monoamino oxidase (MAO) 測定法

江藤ら(1973)による色素基質法によって測定した。この反応は図1の反応過程によって成生された p-benzylaldehyde-azo-β-naphthol を 500 nm の吸収で測定を行

なうもので現在和光純薬で販売しているキットを使用した。

#### 3) COP 反応

Oliver-Gonzalez (1954) の方法に従い、虫卵含有液及び検査血清をスライドガラス上で充分混合、封入後 37°C、48時間後、虫卵の周囲の沈降物を観察した。

#### 4) 日本住血吸虫感染者の血清 MAO の活性値

保卵者として確認され、5年経過した43名について実施した。

### 結果及び考察

最近結合織の増生に関する生化学的な知見の増大とともに、これらの知見を臓器線維化の診断に用いている報告がある。肝臓の線維化についても図2で示すような過程で線維化が起ると考えられ、線維化に関与する物質及び酵素などの体液中での変動を指標とする試みがある。この中で hydroxyproline、酸性ムコ多糖体及びこれらに関与する酵素の反応は細胞内で行なわれているため体液中に反映しにくい。しかし細胞内で形成された可溶性 Collagen は、細胞外の線維間質で架橋形成が行なわれて Collagen 線維となる。この過程で関与するのが MAO であり、また線維間質は、一般に脈管外のリンパ通路と考えられるため、線維間質におけるこの酵素は血中に反映されやすいと思われる。これらの事より肝線維化と血清 MAO 活性値の変化が検討され、MAO の活性値は肝の線維化を知る良い指標となりうる事が報告されている。日本住血吸虫症における肝臓障害においても、MAO の血清活性値の変化を追求する必要があると考えられた

図1 色表基質法による測定

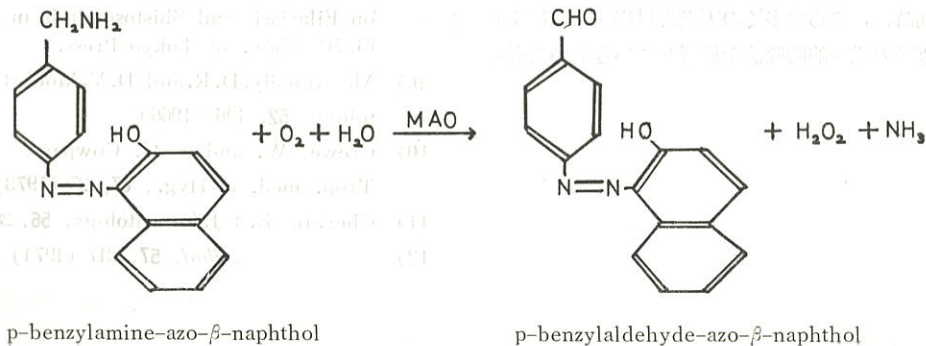
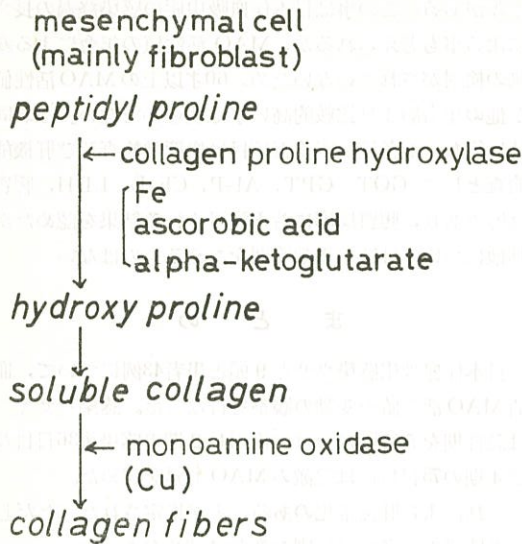


図2 肝臓におけるコラーゲンの形成

(KAMEYA, 1972)



ので、ウサギを用いてこれを検討した。

1) 日本住血吸虫感染ウサギにおける感染経過による Monoamine oxidase の変動

9頭のウサギに対し日本住血吸虫を感染させ、1週間隔ごとに採血し、血清のMAOの活性値を測定した結果を図3に示した。この結果MAOの変動は次に示す5期間に分類できる。

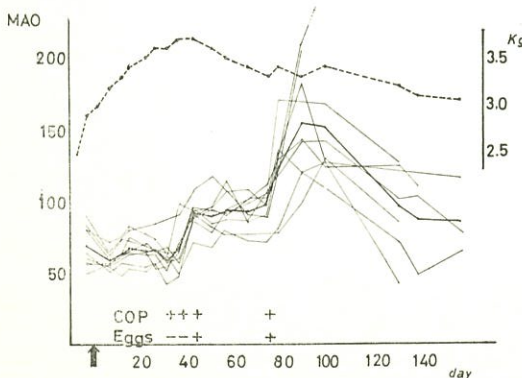
①感染前及び感染後30日まで

この期間においては、体重の増加がみられ、便中の虫卵も証明されず、血清の抗体もCOP反応でみるに、認められなかった。MAO活性値も平均63unitの近くを変動し、大きな変化はなかった。

②感染後30日以降45日まで

体重は前期と同様増加を続け、40日で最高3.7kgを記

図3 日本住血吸虫感染ウサギ血清におけるMAO活性値の変化



録した。血中の抗体はCOP反応で弱い反応が32日目で出現し、36日では全例陽性となった。また便中の虫卵は42日目には全例より証明した。MAO活性値の変動は32日から36日にかけて5から10unitの低下がみられ(平均59unit)以後42日まで上昇を続け平均90unitになった。このMAO活性値の変動はCOP抗体の出現及び便中への排卵の開始と一致し、臓器内への虫卵の蓄積により臓器の線維化が始まり、進行し始めた事が推測される。

③感染後45日以降75日

体重は42日目をピークとして以後減少し始めた。MAO活性値は個々の値の差はあるが変動は大きくなく平均90unitで、平衡常態になった。

④感染後75日以降90日

体重はゆるやかな減少過程をとり、MAO活性値は、前期間平均90unitであったものが15日間に平均155unitと急激な上昇を示した。うち3頭のウサギは205、260各unitを示し、感染前より約3~4倍の値を示し死亡した。この2頭のウサギの肝組織像を観察の結果、小篠(1972)による線維度の分類Ⅲを示し、線維化が広範に進んでいる事が判明した。

⑤感染後90日以降

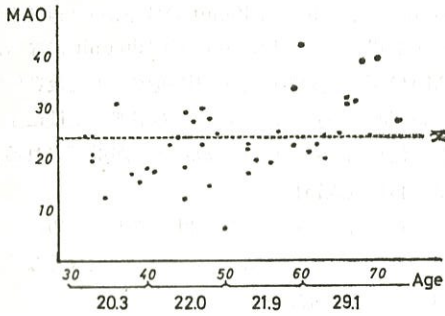
体重はゆるやかな減少を示し、MAO活性値は88日目の平均155unitを最高とし、137日目には平均80unitまで減少したが、9頭使用したウサギの内、6頭までが死亡したため実験を打ち切った。

以上のごとくウサギの血清MAO活性値は日本住血吸虫感染の経過により変動が起った。このうち感染後30日以降45日目のMAO活性値の上昇は虫卵の検出時期と一致し、虫卵の臓器内蓄積による組織の線維の開始が推測される。また90日目付近で死んだ2頭のウサギの肝組織像は虫卵を中心として線維化が形成されており、線維度はⅢとして観察された。この事はMAO活性値の上昇は虫卵を起因とする線維化に深い関連があると思われる。しかし今回行なった実験は個々のウサギの血清MAO活性値の継続的な測定のため、各感染時期における組織内の虫卵の蓄積及び線維化の程度は明らかでない。このためMAO活性値の変動が、日本住血吸虫感染との関係で直接反映されたものとするには充分とは思わない。したがって、さらにMAOの変動の関連において、この前駆物質のHydroxyprolineの肝における生成量、肝内に蓄積された虫卵量等の検討が必要と思われる。さらに今回の実験期間は感染後137日までであるため急性期に限った観察値であり、しかも感染後90日以降はすでにMAO活性値の低下が起っている、これが慢性期に移行する状態を示しているとするならば、流行地における日本住血吸虫症の人体におけるMAO活性値の検討が必要と思われる。そこで以下のように虫卵陽性者について実際に



図4 MAOと年齢の関係

年齢の下の数字は各年齢層における  
MAOの平均値を示した



検査してみた。

2) 日本住血吸虫感染者の血清MAO活性値

5年以前に虫卵を検出した43名について血清MAO活性値について図4に示した、

当衛研職員20名の平均値  $25.6 \pm 3.4$  unit を正常値と考えると、今回の測定値は60才以上を除き正常範囲に入る

と思われる。しかし60才以上においては比較的高い値を示したものがあり、その平均値は29.1unit と他の年齢層と差がある。この事は日本住血吸虫症の感染経過の長さによる事も考えられるが、MAO 活性値の年齢による変動の検討がされていないため、60才以上のMAO活性値が他の年齢層より比較的高い事は明らかでない。なお同時に行なった各種臨床検査項目は血液学検査及び肝機能検査として GOT, GPT, Al-P, Ch-E, LDH, 膠質反応であり、膠質反応に若干注目される結果を認めたが其他については特に正常範囲をこえるものはない。

ま と め

日本住血吸虫感染ウサギ9頭と患者43例について、血清MAO活性値の変動の観察を行なった。感染ウサギでは急性期を5段階に分けて検討し2期の感染後36日目及び4期の75日目には急激のMAO上昇を認めた。

これにより肝線維化のあることが推定された。ただし慢性感染の患者では特別な変動は認めなかった。