糞線虫の生態と病態を探る

平田哲生, 座覇 修, 金城福則, 斎藤 厚*

糞線虫症の病態は、糞線虫の特異な生活史と密接に関わっている。何らかの原因で虫体数が増加すると症状を呈するが、この虫は自家感染という方法により持続感染し、血液、肺などを通過するため種々の臓器が傷害される。さらに沖縄県では、HTLV-1 との重複感染がしばしばみられ、これがさらに病態を複雑にしている。

糞線虫症は土壌から経皮的にヒトに感染し、主として十二指腸や小腸上部の粘膜に寄生する糞線虫によって起こる寄生虫感染症である。症状としては、通常は軽度の消化器症状（腹痛・腹鳴、軟便など）を認めるのみである。しかし、免疫能の低下した患者においては、糞線虫が過剰感染し、吸収不良、腸閉塞を呈することもある。さらに、腸管から自家感染したフィラリア型幼虫が、全身に移行することがある（播種性糞線虫症）。この際、大量の腸内細菌が糞線虫とともに体内に入り、敗血症、肺炎、化膿性髄膜炎などの合併症を併発し致命的になることもある。本稿では、糞線虫のこのような生態と病態に主眼をおいて解説する。

分類

糞線虫属 *Strongyloides* は線虫綱 Nematoda, ラブジチス目 Rhabditida, ラブジチス上科 Rhabditoidea, 糞線虫科 Strongyloididae に属している。糞線虫属は約 50 種であるが、そのうち初めて発見されたのは *Strongyloides stercoralis* (ヒト糞線虫) で、1876 年に Normand がベトナムから帰還したフランス人兵士の下痢便より検出し、共同研究者の Bavay が *Anguillula stercoralis* と命名した。その後さらに彼らは、別の帰還兵の下痢便より別の虫体を発見し、*Anguillula intestinalis* と命名した。一方、1879 年に Grassi がさらに別種を発見し *Strongyloides intestinalis* と命名した。しかし、これら 3 種は実は同一種であり、後で述べる複雑な生活史のため別種と間違われていたのである。1902 年に Stiles と Hassal はこれらを *S. stercoralis* に名称統一した。

これまで我が国では、*S. stercoralis* 以外に 11 種が確認されている（表 1）。これらの中でヒトに自然感染するのは *S. stercoralis* のみである。その他の糞線虫のうち、*S. ransomi* (ブタ糞線虫)、*S. papillosus* (乳頭糞線虫)、*S. westeri* (ウマ糞線虫) は家畜の糞線虫症として知られている。特に *S. papillosus* は、過剰感染により健康なウ

Pathogenesis of Strongyloidiasis

*Tetsuo HIRATA, Osamu ZAHA, Fukunori KINJO, Atsushi SAITO, 琉球大学医学部第一内科

表 1 ■ 日本で確認された糞線虫属の種

糞線虫種	宿主
<i>S. stercoralis</i>	ヒト, イヌ, ネコ
<i>S. ransomi</i>	ブタ, イノシシ
<i>S. westeri</i>	ウマ
<i>S. papillosus</i>	ウシ, ヒツジ, ヤギ
<i>S. mirzai</i>	ハブ
<i>S. avium</i>	クイナ
<i>S. pavonis</i>	クジャク
<i>S. akbari</i>	ジャコウネズミ
<i>S. fuelleborni</i>	ニホンザル
<i>S. ratti</i>	ドブネズミ
<i>S. venezuelensis</i>	ドブネズミ
<i>S. planiceps</i>	ネコ, イヌ, キツネ, タヌキ

シが突然死する乳頭糞線虫症(ぼっくり病)の原因として注目されている⁽¹⁾。また, *S. ransomi* は経乳感染により, 幼ブタの死亡をひき起こすこともある。

糞線虫の特異な生態(図 1)

以下, 主にヒト糞線虫について述べる。本虫の生活史は, 前述のように種々の学名が与えられたことからわかるように, 複雑である。糞線虫には, 寄生世代(人体内)と自由世代(体外)がある。寄生世代の成虫は雌のみで, 通常十二指腸, 上部小腸に寄生し, 産卵する。虫卵は孵化後ラブリチス(R)型幼虫となり, 便とともに体外に出る。体外に出た後の発育様式には2通りあり, 環境の違いにより, 直接発育か間接発育をとる。直接発育は, 乾

図 2 ■ 糞線虫の成虫(太矢印), F型幼虫(矢印)と虫卵(矢尻)

燥状態など糞線虫にとって好ましくない環境の場合に主に認められる発育方法で, R型幼虫が脱皮して直接フィラリア(F)型幼虫になる。一方, 間接発育は, 高温多湿など本虫にとって最適な環境の場合に認められ, R型幼虫は雄雌の成虫になり交尾を行ない産卵し, 孵化後R型幼虫からF型幼虫になる。直接もしくは間接発育したF型幼虫は皮膚より侵入(経皮感染)して体内移行し, 最終的に十二指腸粘膜で成虫となる。その移行経路は, 血管やリンパ管に入って心臓を経由し肺に達し, 肺胞壁の毛細血管を破り肺胞内に脱出。さらに気管をさかのぼり嚥下され, 食道・胃を経由して十二指腸に到達し, 2回の脱皮を経て成虫になるというものである。この過程には約2週間を要する(図2)。

図 1 ■ 糞線虫の生活史と糞線虫症の病因

以上が通常の糞線虫の生活史であるが、本虫には自家感染という特殊な経路がある。これは、R 型幼虫は通常便とともに体外に排泄されるが、その前に F 型幼虫となり腸管もしくは肛門周囲の皮膚より再感染するという経路である⁽²⁾。この自家感染のため、感染者は長期にわたり糞線虫に感染した状態となり、後述するような病態をひき起こすことになる。

疫学

本虫は熱帯、亜熱帯に広く分布しており、我が国では沖縄・奄美地方が浸淫地である。沖縄における一般住民の本虫の保有率は、筆者らの教室で考案した普通寒天平板法^(3,4)を用いて検査したところ約 10%であった(図 3)。その陽性者のほとんどが 40 歳以上である⁽⁵⁾。このことは、衛生環境が整備された現代では新しい感染はほとんど起こらず、感染状態が自家感染により長期間にわたって持続していることを反映していると思われる。

沖縄県と鹿児島県の一部を含む南西諸島は、成人 T 細胞性白血病(ATL)の原因である HTLV-1 (成人 T 細胞性白血病ウイルス)の浸淫地でもあり、糞線虫との重複感染がみられる。当科入院患者を対象にした調査では、糞線虫陽性者の抗 HTLV-1 抗体陽性率は 37.1%であり、陰性者では 16.7%であった(表 2)。逆に抗 HTLV-1 抗体が陽性患者では 17.5%、陰性者では 6.7%に糞線

虫感染が認められた。また、治療を行なうにあたっては、HTLV-1 との重複感染がある場合、その約 2 割弱程度は駆虫に抵抗性を示す。最近の重症例の検討では、76.5% (13/17)が HTLV-1 抗体陽性者あるいは成人 T 細胞白血病病患者からの発症であった。このように、HTLV-1 との重複感染がある場合は治療に抵抗性を示すだけでなく、重症糞線虫症に占める割合が高いことから、ハイリスクグループと考えられている。

糞線虫症の病態と重症化の要因(図 1)

糞線虫症は少数感染のうちはほとんど無症状で、感染数が多くなると下痢、軟便、腹痛、腹鳴などの腹部症状を呈する。糞線虫症の臨床病態を考える上で重要なことは、何らかの機序により、十二指腸・小腸に寄生する虫体が異常に増殖して消化管の機能に障害(腸管感染症)が起ることや、さらに自家感染の増強によって腸内細菌群が全身にもち込まれ、肺炎、敗血症、化膿性髄膜炎が併発(腸管外感染症)することである。重症化の要因としては、栄養失調、慢性アルコール中毒、高齢者、糖尿病、膠原病、外科手術後、抗癌剤投与、AIDS、免疫抑制剤(ステロイドホルモンを含む)の投与、抗 HTLV-1 抗体陽性などが挙げられる。

当施設および関連施設における過去 12 年間の重症化症例 21 例の要因を検討してみると、抗 HTLV-1 抗体陽性者からの発症が 52%、ステロイドホルモン使用者からの発症が 29%、抗 HTLV-1 抗体陽性でありかつステロイドホルモン使用者からの発症が 14%であり、重症化症例のほとんどが抗 HTLV-1 抗体陽性者かもしくは人為的な免疫抑制剤投与(ステロイドホルモンなど)によるものであった。さらに、ステロイドの投与量、投与期間を HTLV-1 との関連で検討してみると、抗 HTLV-1 抗体陽性者ではステロイド 20~35 mg/日を投与した場合、短期間(約 14~25 日後)に敗血症、髄膜炎、肺炎の合併がみられた。一方、抗 HTLV-1 抗体陰性者では約同量のステロイドが投与されても、重症化するまでには約 300 日程度を要しており、抗 HTLV-1 抗体陽性者に対してステロイドを使用する際は注意が必要である⁽⁶⁾。

重症例ばかりではなく、疫学の項でも述べたように、HTLV-1 と糞線虫症は深く関係している。しかし、

図 3 ■ 寒天平板上の F 型幼虫

背景には糞線虫の這痕が多数認められる。なお、普通寒天平板法は、現在のところ最も感度のよい糞線虫の検出方法である。細菌培養用の普通寒天培地に数 g の糞便を乗せ 24~48 時間培養し、糞便より這い出した幼虫もしくは這ったあとを実体顕微鏡下に観察し検出する。

表 2 ■ 糞線虫の有無による抗 HTLV-1 抗体陽性率(左)と抗 HTLV-1 抗体の有無による糞線虫陽性率(右)

糞線虫	症例数(人)	陽性者数(人)	陽性率(%)	抗 HTLV-1 抗体	症例数(人)	陽性者数(人)	陽性率(%)
陽性	116	43	37.1	陽性	246	43	17.5
陰性	1212	202	16.7	陰性	1092	73	6.7

HTLV-1 と糞線虫の重複感染者のすべてで免疫能が低下しているわけではなく、なぜこのように高率に感染者がおり重症化するのか、いまだ明確な結論は出ていない。ATL を発症すれば免疫能は低下するが、ウイルスのキャリアーでも何らかの免疫異常状態にあることが言われており、これらが糞線虫の排除や制御を困難にしているものと考えられる。

また、逆に糞線虫の感染が ATL の発症と強く関わっている。一般に ATL は、HTLV-1 の感染後長期間(40 年以上)を経て、感染者の 3~5 % が発症する。HTLV-1 はリンパ球のうち T 細胞に特異的に感染するが、当初はポリクローナルな増殖であり、それがオリゴクローナルになり、最終的にモノクローナルに増殖すると ATL を発症する。糞線虫陽性者では糞線虫陰性者に比較してオリゴクローナルな増殖が認められ、ウイルス量も多い。また糞線虫陽性者では、HTLV-1 感染後 ATL 発症までの期間が短い。A-S. Gabet ら⁽⁷⁾ は、糞線虫の治療後に HTLV-1 の増殖がよりポリクローナルになったと報告している。つまり、糞線虫感染は ATL 発症の重要な因子と考えられる。このように、糞線虫と HTLV-1 感染は相互に増悪因子となっているが、その機序は不明である。ATL の発症には慢性感染症などの関与も指摘されており、糞線虫もこれにあたると思われる。

もう一つの重症化因子であるステロイドホルモン投与に関しては、薬剤投与により宿主の免疫能が抑制され重症化することが考えられる。しかし、ネズミ糞線虫を用いた実験では、ステロイドの投与により感染力をもつ F 型幼虫が増加する⁽⁸⁾ ため、ステロイドホルモンは何らかの機序で糞線虫の発育を促進している可能性がある。これらの要因がどのように関連しているかは不明であるが、一般にはステロイドホルモン投与により糞線虫以外の感染症も増加するため、筆者らは主に宿主の免疫能低下により重症化すると考えている。

1. 腸管感染症

消化器症状は、糞線虫症における一般的な症状である。軽症例では腹痛、腹鳴、腹満感、軟便などの症状が時に起こるが、その程度は多様である。十二指腸粘膜では、軽度の浮腫、白色絨毛が認められることがある。生検組織では、粘膜表層にカタル性変化や浮腫性変化が認められる程度であり、臨床症状のほとんどない健康保虫者では虫体が確認できることは少ない。過剰感染例では病変は粘膜下層からさらには固有筋層にかけて虫体の浸潤が認められることが多い。粘膜上皮は脱落し、潰瘍形成や著明な炎症細胞の浸潤が認められ、その結果、腸管

の機能障害(麻痺性イレウス、吸収不良症候群、蛋白質漏出性腸症)や消化管出血の合併がみられるようになる。また、十二指腸乳頭部の炎症により、胆汁の流出障害を来し黄疸を呈する場合もある。

2. 腸管外感染症

自家感染時に肺に移行する幼虫数が増加すると、発熱、咳嗽、喘鳴、血痰などがあり、喀痰内に頻繁に感染幼虫が検出されるようになる。呼吸器症状の出現または喀痰から虫体が検出される場合は、自家感染の増強と考えられ、重症化の兆候として注意が必要である。

糞線虫は自家感染の際に腸内細菌群をもち込むため、細菌性肺炎を併発する。さらに発症から数日以内に急性呼吸不全となり、きわめて予後不良な経過をたどるケースがある。このような症例の剖検例では、他の臓器に障害がほとんど認められないにもかかわらず、肺に強いびまん性の肺胞性出血が認められる。多数の F 型幼虫が肺を通過する際に出血を生じさせると考えられるが、出血の程度は強いが、肺組織に存在する虫体の数はむしろ少ない。肺胞出血の機序としては機械的損傷の他に、肺の構造的特性、虫体からの蛋白質分解酵素による血液凝固系の異常も考えられる。

自家感染を起こす F 型幼虫がさらに増えると、大量の腸内細菌が血中に移行する。少量の腸内細菌であれば門脈を経由して肝臓に到達したときに、マクロファージなどにより処理されるが、大量の場合は処理しきれず体循環に移行し敗血症となる場合がある。症状としては発熱、悪寒戦慄、頻脈、呼吸促迫、ショック症状などがみられ、その原因微生物は大腸菌、肺炎桿菌、腸球菌が最も多い。これらの菌が中枢神経系に進入し化膿性髄膜炎をひき起こすこともある。臨床症状としては発熱、頭痛、髄膜刺激症状、精神症状、意識障害などが認められ、時として脳膿瘍を合併することがある。このように、本来糞線虫が通過しない臓器にも障害が生じる場合、播種性糞線虫症と呼ぶ⁽⁹⁾。

治療

現在、糞線虫症治療薬の希少医薬品として厚生省が認めているのは、サイアペンダゾールのみである。しかし、高頻度でめまい、嘔気・嘔吐、肝障害などの副作用がある。これに代わる治療薬としてアイバメクチンがあるが、現在治験が終了し、適用申請中であり、一日も早い承認が待たれている。両薬剤とも駆虫効果は 90% 程度で、非常に有効である^(10,11)。しかし、病態ばかりではな

く治療においても HTLV-1 感染が関係しており、筆者らのアイバメクチンによる駆虫効果の検討(183 例)では、抗 HTLV-1 抗体陽性者では駆虫率 77.3%であったが、陰性者では 94.9%であった。

*

以上述べたように、糞線虫症の病態、治療は HTLV-1 感染と密接な関係にある。今後はこの 2 つの慢性感染症の相互作用を免疫学的観点などから明らかにし、重症化の予防、よりよい治療法を確立する必要がある。

文献

- 1) 平 詔亨, 浦 重義: 臨床獣医, 9, 19 (1991).
- 2) 志喜屋孝伸, 斎藤 厚: 化学療法の領域, 8, 292 (1992).

- 3) T. Arakaki, H. Hasegawa, R. Asato, T. Ikeshiro, F. Kinjo & A. Saito: *Jpn. J. Trop. Med. Hyg.*, 16, 11 (1988).
- 4) T. Arakaki, M. Iwanaga, F. Kinjo, A. Saito, R. Asato & T. Ikeshiro: *J. Parasitol.*, 76, 425 (1990).
- 5) R. Asato, T. Nakasone, C. Yoshida, T. Arakaki, T. Ikeshiro, H. Murakami & H. Sakiyama: *Jpn. J. Trop. Med. Hyg.*, 20, 169 (1992).
- 6) 内間庸文, 岸本一人, 大見謝秀巨, 宮城 純, 平田哲生, 座覇修, 金城 渚, 佐久川 廣, 金城福則, 斎藤 厚: *Clinical Parasitology*, 11, 87 (2000).
- 7) A-S. Gabet, F. Mortreux, A. Talarmin, Y. Plumelle, I. Leclercq, A. Leroy, A. Gessain, E. Clity, M. Joubert & E. Wattel: *Oncogene*, 19, 4954 (2000).
- 8) J.P. Harly & V. Gallicchio: *J. Parasitol.*, 56, 271 (1970).
- 9) A. Saito: *J. Infect. Chemother.*, 1, 98 (1995).
- 10) 城間祥行, 佐藤良也: “日本における糞線虫と糞線虫症”, 九州大学出版会, 1997, p. 125.
- 11) O. Zaha, T. Hirata, F. Kinjo & F. Saito: *Internal Medicine*, 39, 695 (2000).

プロフィール

菊地 和也 (Kazuya Kikuchi) 昭和 40 年 7 月 24 日生<略歴>昭和 63 年東京大学薬学部卒業/平成 6 年同大学大学院薬学系研究科博士課程修了(薬博)/同年カリフォルニア大学サンディエゴ校博士研究員/7 年スクリプス研究所リサーチアソシエイト/9 年東京大学大学院薬学系研究科助手/12 年同助教授, 現在にいたる<研究テーマと抱負>化学ツールを用いた生理機能解析, ケミカル・バイオロジー<趣味>海行旅行, ドライブ, スポーツ観戦

清澤 秀孔 (Hidenori Kiyosawa) 昭和 36 年 8 月 26 日生<略歴>昭和 59 年筑波大学第二学群生物学類生物学基礎専攻卒業後, 同大学大学院博士課程生物科学研究科中退, ユタ州立大学にて Ph. D (biology) 取得, ペンシルバニア大学・ペンシルバニア子供病院にてポストドクトラルフェロー, 国立精神・神経センター神経研究所にて COE 研究員, 福島県立大学医学部細胞科学研究部門助手を経て, 現在, 理化学研究所ゲノム科学総合研究センター遺伝子構造・機能研究グループ上級研究員, 横浜市立大学大学院総合理科学研究科生体超分子システム科学専攻大学院客員研究員兼任<研究テーマと抱負>理研マウスエンサイクロペディアに登録されている遺伝子のマッピングとそのマッピング情報管理システムの構築, その他の発現データベースなどとの

統合化。その中から研究室で行なわれている様々な情報を用いて(マイクロレイ, PPI, PDI など), 興味深い生命現象, もしくは疾患に関係すると思われる遺伝子の特定<趣味>生き物飼育, 採集, 読書, ロックンロール

金城 福則 (Fukunori Kinjo) 昭和 24 年 1 月 23 日生<略歴>昭和 48 年弘前大学医学部医学科卒業/52 年同大学大学院医学研究科修了/55 年同大学医学部助手/56 年琉球大学医学部助手/59 年同講師/63 年同助教授, 現在にいたる<研究テーマと抱負>難治性消化管病変の病態<趣味>ゴルフ, ボウリングなど身体を動かすこと

工藤 俊章 (Toshiaki Kudo) Vol. 39, No. 5, p. 300 参照

久保 康之 (Yasuyuki Kubo) 昭和 31 年 5 月 5 日生<略歴>1980 年京都大学農学部農林生物学科卒業/1987 年同大学農学部助手/1990 年同講師/1994 年京都府立大学農学部助教授/2001 年同教授, 現在にいたる<研究テーマと抱負>植物病原糸状菌の環境応答と形態分化機構<研究テーマと抱負>スポーツ観戦, テニス, 読書

児島 将康 (Masayasu Kojima) 昭和 33 年 10 月 4 日生<略歴>昭和 59 年宮

崎医科大学医学部卒業/同年同大学生化学教室勤務/平成 2 年国立循環器病センター研究所生化学部勤務/13 年久留米大学分子生命科学研究科勤務, 現在にいたる<研究テーマと抱負>生理活性ペプチドの探索, 生理作用の解明<趣味>クラシック音楽

児玉 正昭 (Masaaki Kodama) 昭和 18 年 9 月 7 日生<略歴>昭和 42 年東京大学農学部水産学科卒業/48 年同大学大学院農学系研究科博士課程修了(農博)後, 北里大学講師を経て, 昭和 49 年同助教授/59 年同教授, 現在にいたる<研究テーマと抱負>麻痺性貝毒とフグ毒の生合成と代謝, およびこれらの毒による生物の毒化機構を明らかにしたい<趣味>たき火, ジャズ演奏(クラリネット, サキソフォン, ビブラフォン)

佐藤 繁 (Shigeru Sato) 昭和 33 年 7 月 11 日生<略歴>昭和 56 年東京大学農学部水産学科卒業/58 年同大学大学院農学系研究科中退/59 年北里大学水産学部助手/11 年同助教授, 現在にいたる。農博<研究テーマと抱負>麻痺性貝毒およびフグ毒などの海洋生物の有毒成分は, しばしば分類学上かけ離れた生物種に認められる。このような毒成分の生物学的起源を追究している<趣味>音楽鑑賞(クラシック音楽), 水泳(素潜りなど)