

岡山醫學會雜誌

第64卷7号 (第685号)

昭和27年7月31日発行

若菜病に関する実験

第一編

実験的鉤虫犬(経口感染)の臨床的観察

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

若菜病が上田¹⁶⁾の人体実験、久保¹²⁾の自家体験、山崎¹³⁾の動物実験等の報告と共に鉤虫仔虫の経口感染によつて起るものである事は諸家の意見が略々一致して来たが、北山教授¹⁸⁾は之れを鉤虫症の急性症状であると主張されている。その主要症状を大別して発病后間もなく現われる悪心、嘔吐等の胃腸症状と数日后に起る咽頭痛、頑固な咳嗽発作、喀痰等の呼吸器系症状の二つに別ける事が出来る。この呼吸器系症状が発病后月余に亘つて持続し容易に消褪せず、又喀痰中に折々鉤虫仔虫が証明され、好酸球やシヤルコー・ライデン氏結晶が出現する事について余は北山教授の示唆により犬鉤虫仔虫を犬に経口感染せしめてその呼吸器系症状特に喀痰中の好酸球及び仔虫の消長等について検索し、人間の若菜病と類似の症状が起るか否かを観察した。

実験材料及び実験方法

実験材料：犬鉤虫含卵便を28°Cで瓦培養し満6日より15日迄の栄養顆粒に富む完熟

仔虫を使用した。実験動物は固有宿主である健康犬で3~5日の間隔をおいて3回以上検便を行い、腸内寄生虫のいないもののみを使用した。

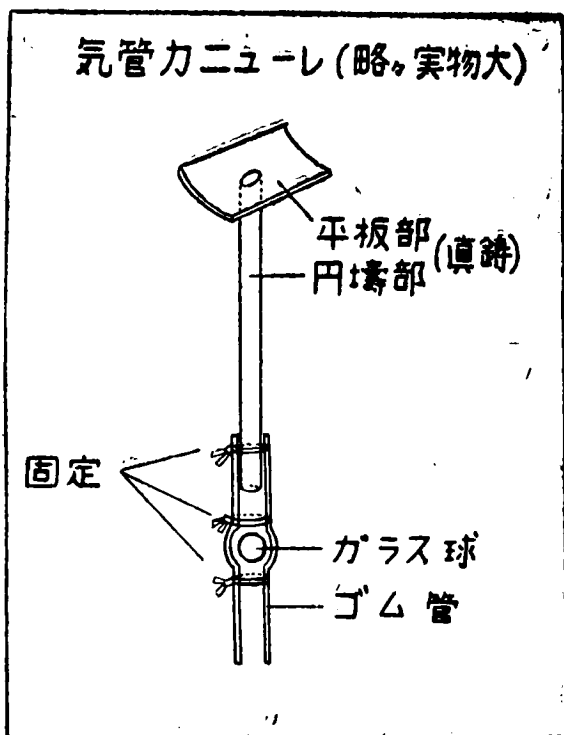
実験方法：感染方法は上述の瓦培養による仔虫水を遠心沈澱し、0.1c.c.宛載物硝子に載せ、乾燥後鏡下で仔虫数を数え、同様の操作10回の平均値より0.1c.c.中の仔虫数を求めて所要数をパンに含ませて経口投与した。尙前日より絶食し攝食の確實を計り且つ感染后起る嘔吐に伴う仔虫の吐出を出来る丈防いだ。又咳嗽については経口感染の他に経膚感染をも行い観察した。

喀痰は犬を3%の塩酸モト液体重当量0.5c.c.の割で注射麻醉し、気管切開を行いカニューレ(以下「カ」と略記)を挿入して採取した。

喀痰中の好酸球の検査には一般の「カ」では長期間に亘ると諸種の病原菌を吸引し、気道の炎症、局所の化膿等を惹起し、又気管よりの粘液等が管内に充満して実験中短時日で動物が斃死する場合がありますので、出来る丈気道に障害を少くし長期に亘り観察する目的で

次の様な特別の「カ」を使用した。即ち真鍮板を用いて平板の中央に孔を穿ち、孔の部に同径の円鑿を鑿着したもので、平板部1.0×0.6cm~1.5×1.0cm、円鑿部は長さ3.0~4.0cm、口径0.3~0.5cm、円鑿部の末端に略々同太のゴム管を約3.0cm 連結してゴム管内に口径より稍々大きいガラス球を入れ外側より糸で固定し、気管切開時平板部を気管の内面の彎曲度と同様になる様に曲げて挿入した(図1)。術後は管内を毎日掃除し、創面

第 1 図



の感染、皮下気腫等の起らない様に注意を払い、手術創が治癒して犬が元気を回復した後(10日~2週)に仔虫を投与し、感染后好酸球の出現する迄は毎日、其の後は2~3日に1回宛上述のガラス球を取外して喀痰を採取して検査した。

喀痰中の仔虫の検査にはリュエル氏「カ」(4~6号)、或は上述の余の考案した「カ」で円鑿部の口径の太いもの(0.7~0.9cm)を用い、感染后24時間以内に気管切開を行い挿入し、以后毎日朝夕2回宛管内に滞溜した気管よりの粘液を37°Cの生理的食塩水中に洗い落とし、直ちに遠心沈澱して鏡検した。

更に瓦培養仔虫水を遠心沈澱し仔虫と培養水を分離した後、仔虫の産出又は排出する新陳代謝物質等を含むと思われる上清を経口投与した場合、並びに仔虫を磨碎した乳剤を経口投与した場合についても観察した。尙実験中は犬小屋にクレゾール液とD. D. T.を交互に使用し、寝薬を頻回取替えて自家感染に対して注意した。

実験成績

実験犬を4群に分ち、第1群は経口感染3頭、経膚及び経口感染1頭、経膚感染1頭の計5頭、第2群の経口感染6頭は喀痰検査の目的で余の考案した「カ」を挿入し、更に第

第 1 表 (仔犬に犬鉤虫仔虫) カニューレなし
感染後の症状

犬番号 年令 性	使用仔虫数 (培養日数)	感染方法	嘔感(感染よりの時間) (分)	吐感(感染よりの時間) (分)	不安状態(持続時間) (分)	異物喀出 様発作	下痢 (初発日)	咳 初発日	咳 持続日数	剖検時の腸内鉤虫数	観察日数
17 9ヶ月 ♂	約6000 (15)	経口	+	+ 1回 (3)	+	+	10	-	-	約3200	13
4 1年1ヶ月 ♀	約3500 (13)	同	-	-	+	-	15	6	6	約1000	26
14 1年 ♀	約1500 (8)	同	+	+ 1回 (2)	+	-	-	-	-	29	14
7 10ヶ月 ♂	約3000 (10) 約4000 (13)	経膚 後3日目 経口	+	-	+	-	6	-	-	約2800	13
16 1年3ヶ月 ♂	約1350 (10)	経膚	-	-	-	-	12	5	10	約600	15

1及び第2群中の経口感染10例については一般臨床観察を行い、第2群の経口感染5頭では気道よりの仔虫を検査した。第4群の4頭には仔虫乳剤及び培養水上清を経口投与した。

A. 仔虫感染直後の症状(表1, 2).

含仔虫パン嚙下后10例中7例に嘔気を認めた。内12, 14, 17号犬の3例はその出現早く攝取后3分で起つた。嘔吐は10例中4例に起り12号犬は前後2回に亘つて嘔吐したが、嘔吐后3分で吐物の約1/2量を再び攝取した。又この時期に10例中11, 17号犬の2例が恰も魚骨等の異物が口腔、咽頭の壁に刺つたかの如き所謂異物喀出様発作をするのを認めた。一般に上記の嘔気、嘔吐、異物喀出様発作は仔虫投与后2~3分より10分位の間に起る場合が多いが、唯8号犬では20分后より起つた。6号犬は全く無症状であつたが、他の9例は何れも暫時不安状態となり立位の儘で静止して動かなかつたが、5~40分后には平静に復した。

B. 咳嗽

第1群犬中(表1)4号犬は経口感染第6日頃より軽度の咳嗽を發し6日間続き、16号犬では経口感染第5日頃より咳嗽発作が起り、極めて著明で10日間続き、第15日に斃死した。第2群犬中(表2)3号犬では第4日、10号犬では第5日より夫々咳嗽を認めたが、他の例には発現しなかつた。10号犬の咳嗽は軽く、4, 5日 after には軽快し7日 after には消失したが、3号犬は感染第7, 8日頃には著明となり、其の後も引続き55日間持続した。然し呼吸困難、唝声等は何れの例にも現われなかつた。

C. 喀痰(表2)

第2表 (感染後の症状及び) カニユーラ挿入

犬 番 年 性	犬 号 令	気管切開 より 仔虫感染 の日数	投与仔虫数 (培養日数)	嘔 吐 の 時 間 (分)	嘔 吐 の 時 間 (分)	嘔 吐 の 時 間 (分)	嘔 吐 の 時 間 (分)	不安状態 (持続時間) (分)	異物喀出 様 発 作	咳		喘		痰		下 痢 (初発日)	剖 検 の 時 間 (腸内約虫数)	観察日数
										初発日	持続日数	初発日	持続日数	初発日	持続日数			
11	11ヶ月 ♂	14	約 1500 (13)	嘔 吐 +	-	-	+	+	+	-	-	-	6	7	33	-	約 100	40
6	1年8ヶ月 ♀	14	約 1050 (7)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	4	4	80	84	約 220	90
12	3年(推定) ♀	8	約 400 (15)	嘔 吐 +	嘔 吐 +	嘔 吐 +	嘔 吐 +	嘔 吐 +	嘔 吐 +	-	-	-	7	-	-	-	31	80
10	1年 ♀	13	約 500 (15)	-	-	-	+	+	-	-	-	-	5	7	23	-	不 検	80
3	5ヶ月 ♀	7	約 500 (15)	+	-	-	+	+	-	-	-	-	4	9	48	-	約 190	65
8	8ヶ月 ♀	9	約 400 (6)	+	+	+	+	+	-	-	-	-	6	11	6	42	43	52

感染第3日目頃までは「カ」内を検しても喀痰の溜溜は殆どなかった。3, 6号犬では第4日目より少量に、他の例では概ね1週間前後で出現し、その性状は一般に生臭い臭気があり、少々粘稠で帯黄白色であった。尙10号犬では感染后第6, 7日目一時的に血性の喀痰をみた。好酸球は6例中5例に認められたが、何れも喀痰出現当初のものには証明されず概ね1週~10日前後頃より出現した。内6号犬では好酸球の出現最も早く、既に感染第6日には出現し始め、其の後も引続いて多数認め、シャルコー・ライデン氏結晶も証明したが、8号犬は遅く第11日より少数にみられた。好酸球は一般に第2, 3週では増加して著明となるが、其の後は漸次減少し好中球がこれに反して増加して来た。唯3号犬及び6号犬では夫々感染第57日及び第86日まで引続いて認められた。尙喀痰中には好酸球の他に好中球、少数のリンパ球、単球、気管枝上皮、赤血球等が認められた。

D. 気管よりの仔虫 (表3)

リュエル氏「カ」でも考案「カ」でも仔虫は感染后36時間より第7日迄の間に証明され、第8日以後には全例共出現しなかつた。18号犬では最も多数で合計46隻の仔虫を認

め、又20号犬では36時間後より第6日の朝迄の間毎日証明されたが、18号犬及び19号犬では第6, 7日のみ認められた。感染第2~3日頃に現われる仔虫は平均体長640~690 μ 、体巾24~28 μ で、頭端部は円味を帯び表皮は少々肥厚し、体巾は食道の前 $\frac{3}{8}$ ~ $\frac{1}{4}$ の部位より後方が急激に大となつたもの、更に口腔後部の輪廓不明瞭となつて側面に小空隙部が出来脱皮を開始するに至るもの等(図2)が現われた。第4日目より既に原始口囊の形成がみられ平均体長670~730 μ 、体巾29~33 μ となり(図3)、第5, 6日に至ると更に体制が整い太さを増して来た(図4)。第2, 3日頃に現われる仔虫は抵抗弱く、検査時既に死滅又は不動のものが多く、原始口囊を形成するに至ると抵抗力も強くなり鏡下にその運動を観察し得る様になつた。

E. 其の他の一般症状

感染仔虫数の多寡によつて差異があるが、一般に3~4週間より犬は漸次羸瘦に向い、又貧血も著明となつて来た。食慾は減少するものもあるが、又別に認むべき変化のないものもあり、又比較的少数の感染を受けた3, 6, 12号犬では第40~50日目より食慾は反つて異常に亢進して来た。便は少数感染例で

第3表 (気管より証明せる仔虫)

犬番号 年令 性	仔虫投与 より 気管切開 迄の時間 (時)	投与仔虫数 (培養日数)	カニユー レの種類 及び大き さ	()内は原始口囊を有するもの														合 計	剖検時 の腸内 鉤虫数	
				検査 時期	日 36 附 時 48 時	日 3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14			
18 1年6ヶ月 ♀	23 後	約8500 (14)	リ5号	朝 夕	朝 夕	何 れ も な し												中 止	46	約 1200
19 1年4ヶ月 ♀	21 後	約7000 (15)	リ4号	朝 夕	朝 夕	何 れ も な し				(2) 0								中 止	2	約 950
20 3年 ♂	22 後	約20000 (14)	リ6号	朝 夕	2 3	8 0	(1) 0	(2) 0	(1) 0		な し	中 止							17	不 検
21 11ヶ月 ♀	24 前	約8000 (9)	考案 0.8	朝 夕	0 3	朝 夕	な し	(3) 0	(2) 0									中 止	8	同
22 1年4ヶ月 ♀	24 後	約10000 (14)	考案 0.9	朝 夕	な し	3 2	0 1	(1) 0										中 止	7	同

ば下痢が遅発するが(表2), 多数感染例では早期に現われ(表1), 又感染後17, 8日頃より血便となつて来た場合もあつた。

F. 仔虫乳劑及び仔虫を含まざる培養水上清を経口投与した場合

犬4頭につき瓦培養(15日)の培養水上清8~10c.c. を経口投与した場合も, 仔虫約10,000隻を磨碎乳劑として7c.c.の水と共に経口投与した場合も何れの犬も全く無症状であつた。

總括及び考按

犬鉤虫成熟仔虫を固有宿主犬に経口感染せしめて時間的経過を追つてその臨床症状を観察すると感染後2~40分の間に嘔気, 嘔吐等の胃腸症状及び不安状態, 所謂口腔, 咽頭の異物喀出様発作等の症状が現われた。経口感染後の消化管内の仔虫の移行に関し, 感染後間もなく起る胃腸症状を宮川教授¹⁾は仔虫の胃腸壁穿孔による機械的障害と解釈しているが, 白井²⁾は感染後3時間でも胃中に尙遊離仔虫を認め, 胃壁に軽度の充血がみられ, 一部の仔虫のみが胃腸管内に侵入し粘膜下層に到達しているが, 腸に於てはその何れの部位も侵入に適しないものゝ如く穿孔仔虫を認めないと云う。即ち氏の成績より見れば数分で仔虫が胃腸壁の粘膜に必ずしも穿孔侵入するとは解せられない。然るに余の成績では胃腸症状は既に感染後2~10分位の間に大部分の例に起つて居る。一方仔虫の産出又は排出する毒物的作用ある物質等の作用も考えられるが, 瓦培養水上清及び仔虫乳劑等の経口投与では全く無症状であるので仔虫の毒作用にも帰せしめ得ない。従つて鉤虫犬の嘔気, 嘔吐等の症状は口腔内に遊出した仔虫が粘膜壁に向つて盛んに遊泳運動を行う為に起る刺戟に基因するものではなからうか。

口腔, 咽頭の所謂異物喀出様発作については諸家の報告が殆どない。従つてその原因も詳かでないが山崎¹³⁾は感染後軟口蓋に於ては30分で粘膜中及び粘膜下腺管に侵入している仔虫をみ, 口蓋扁桃腺部は更に仔虫の侵入

が容易で10分後にその上皮層を穿通し既に濾胞中に進んでいる事を証明し, これ等の部では感染後仔虫は直ちに侵入を開始すると報告している。余の認めた異物喀出様発作もこの様な理由によるものであらう。

呼吸器系症状は感染第4~7日頃より現われた。咳嗽は山崎¹³⁾の成績と同様に全例に起つたと云う訳ではないが第4~6日頃より始まり, 旬日を出でずして軽快に趣いたが月余に亘つて続いた例もあつた。尙咳嗽の発現及びその程度等は必ずしも投与仔虫数の多寡によらなかつた。喀痰は上田¹⁰⁾の人体実験では咳嗽発作の発現より1日位遅れて現われているが, 余の成績では咳嗽と略々同時期の感染第4, 5日頃より証明された。然し著明となつたのは何れも感染後1週間前後であつた。喀痰中の好酸球は感染1週~10日前より出現し始め, 第2~3週では増加著明となり, その後は一般に漸次減少消失に向つたが2~3ヶ月に亘つて証明された場合もあつた。尙感染第6, 7日頃一時的に喀痰が血性となつた1例があるが, これは感染後起る肺の著明な出血に起因するものと考えられ, 上田¹⁰⁾の人体実験で5例中2例に感染後12~15日頃に血液を混じた喀痰をみたと同様の性質のもので, 山根³⁾の鉤虫症例に於ける十二指腸虫性喀血とは聊か趣を異にするものと解せられる。喀痰中の仔虫は感染後36時間より出現し始めたが感染初期の第2~3日頃迄に現われるものは体内に於ける第1回脱皮迄のものが多く, 松崎¹⁴⁾の分類に従えば第3期の前期及び中期で, この時期に於ける仔虫は抵抗弱く検査時不動のものもあつた。感染第4日頃より既に原始口囊の形成をみ, 第3期後期と思われる仔虫が現われ, 第5, 6日に至ると第4期に入つて体制も相当整い抵抗が強くなつて来た。斯くの如く感染時期により發育度を異にする仔虫が証明されたが, その出現期間について山崎¹³⁾は気管, 喉頭の領域では第1~6日の間に於て最も多数であるといひ, 松崎¹⁴⁾の成績でも肺移行仔虫の最も多い時期は感染後40時間より第5日であつたが余の成

續も同様で感染后36時間より第7日迄の間に証明せられ、第8日以後では全例共出現しなかつた。尙横川⁶⁾は余と略々同様の方法で5日間に亘り気管よりの仔虫を検索し陰性であつたと云うが、余の成績でも感染第6,7日にもみ仔虫をみた場合もあるので氏の如く短時日の観察で直ちに肺循環仔虫なしと断定するのは早計ではなからうか。爾來鉤虫仔虫の固有宿主体内移行経路について経口感染に於ては肺循環説(宮川)及び非肺循環説(横川)の両説があるが、非肺循環説者でもあらゆる時間に消化管より多数の仔虫を検出していると云ふ訳ではないし又少数の仔虫が肺に移行する事を否定してはいない。又口蓋、食道附近より侵入する所謂異型感染の仔虫があつてこれが肺循環を営むと唱える者(松崎¹⁵⁾)もある。余の成績では山口(正)・山口(操),⁹⁾ 宮川²⁾, Fülleborn²¹⁾等の実験と異り挿入した「カ」が気管腔に比して細く又検査回数も1日2回のみであつた為か投与数に比して証明し得た仔虫数は極めて少数であつたが全例に於て証明された。

鉤虫の感染によつて起る咳嗽、喀痰等の気管枝炎症状は Smith²⁰⁾以来注目され、Payne²³⁾, 南崎⁹⁾等は経口感染によつて起つた事を報告し、草間⁴⁾, 勝沼⁵⁾も同様の事を指摘し且つ喀痰中に多数の好酸球を認めている。人体実験で大磯¹⁰⁾は経口感染では気管枝炎症状は起るが経口感染では起らずと云つているが、上田¹⁶⁾は経口感染により気管枝炎症状を惹起したと云い、更に動物実験でも山崎¹³⁾は経口感染で仔犬に咳嗽発作を起し上気道に一定の変化を証明している。余は経口感染に於て経口感染と同様に気管枝炎症状の起る事を認め且つ喀痰中に仔虫並びに好酸球を証明したが、この事から感染后起る胃腸症状と共に犬に於て

人間の若菜病類似の症状が起ると云い得るであらう。尙若菜病の発生機転について原田¹⁹⁾は煮沸した若菜を攝取して定型的若菜病の起つた例を報告し皮内反応等の見地より鉤虫毒によるアレルギー説を唱えているが、犬に於て仔虫乳剤の投与では全く無症状であり仔虫の感染によつてのみ発症した成績より若菜病の発現には仔虫の感染が必須条件と考えられ、原田の例に於ては若菜の煮沸不十分で尙死滅していない仔虫が残つていたものゝ如く想像される。

結 語

犬 20 頭中 15 頭に犬鉤虫成熟仔虫を経口感染。1 頭に経口感染、残余の 4 頭に犬鉤虫仔虫瓦培養水及び仔虫乳剤を経口投与しそれ等の臨床症状を観察した。

1) 感染后 2~40 分の間に嘔気、嘔吐等の胃腸症状並びに異物喀出様発作、不安状態等の症状が現われた。

2) 感染第 4~7 日頃より呼吸器系症状が現われ、喀痰は感染后 1 週間頃より著明となり、6 例中 5 例に好酸球を、内 2 例では感染后月余に亘つて証明された。

3) 気管よりの仔虫は何れも感染后 36 時間~7 日の間に証明された。

4) 仔虫を含まない培養水及び仔虫乳剤の経口投与では無症状であつた。

5) この事は経口感染によつて犬に於ても人間の若菜病と殆ど同一の症状と経過を示すものであり、若菜病の本態は決して若菜自体に非ずして鉤虫仔虫の経口感染であると云う、感を強うせしめるものである。

終りに臨み御懇篤な御指導と御校閲を賜つた恩師北山教授に深甚の謝意を表す。

文 献

- 1) 宮川米次：日本消化機病学会雑誌，13 卷，39 頁，大 3。
- 2) 同：日新医学，6 卷，1393 頁，大 5。
- 3) 山根興齊：臨床月報，67 号，25 頁，大 4。
- 4) 草間常三：実験医報，3 年，377 頁，大 6。

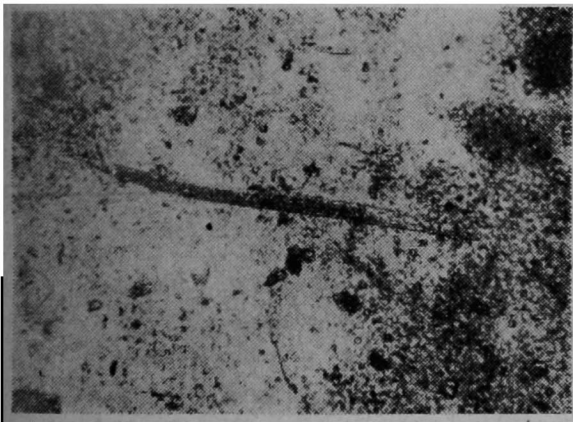
- 5) 勝沼精蔵：愛知医学雑誌，29 卷，73 頁，大 8。
- 6) 横川 定，大磯友明：東京医事新誌，2425 号，1336 頁，2428 号，1494 頁，大 14。
- 7) 白井光次：実験医学雑誌，10 卷，1572 頁，大 15。
- 8) 南崎雄七：慶応医学，8 卷，1535 頁，昭 3。

- 9) 山口正道, 山口 操 : 東京医事新誌, 2562号, 503頁, 2563号, 540頁, 昭3.
 10) 大磯友明 : 台湾医学会雑誌, 302号, 454頁, 昭5.
 11) 熊谷己三郎 : 慶応医学, 10卷, 1717頁, 昭5.
 12) 久保忠夫 : 治療及び処方, 15卷, 1087頁, 昭9.
 13) 山崎幹夫 : 実験医学雑誌, 19卷, 540頁, 昭10.
 14) 松崎義周 : 慶応医学, 19卷, 483頁, 昭14.
 15) 同 : 臨床医学, 36卷, 212頁, 昭26.
 16) 上田龍太郎 : 朝鮮医学会雑誌, 33卷, 417頁, 昭18.
 17) 北山加一郎, 若松康弘 : 最新医学, 5卷, 152頁, 昭25.
 18) 北山加一郎 : 日本内科学会雑誌, 39卷, 259頁, 昭25.
 19) 原田義道 : 日本消化機病学会雑誌, 48卷, 11, 12号, 21頁, 昭26.
 20) Smith A., : Jour. Amer. Med. Assoc., Vol. 43, P. 592, 1904.
 21) Fülleborn F., : Arch. Schiffs-u. Trop. Hyg., Bd. 18, Beihefte, S. 182, 1914.
 22) Derselbe : Ibid., Bd. 31, Beihefte, S. 153, 1927.
 23) Payne F.K., Amer. Jour. Hyg, Vol. 3, P. 584, 1923.
 24) Scott J.A., : Ibid., Vol. 8, P. 158, 1928.
 25) Foster A.O. & Cross S.X., : Amer. Jour. trop. med., Vol. 14, P. 565, 1934.

論文 附 圖

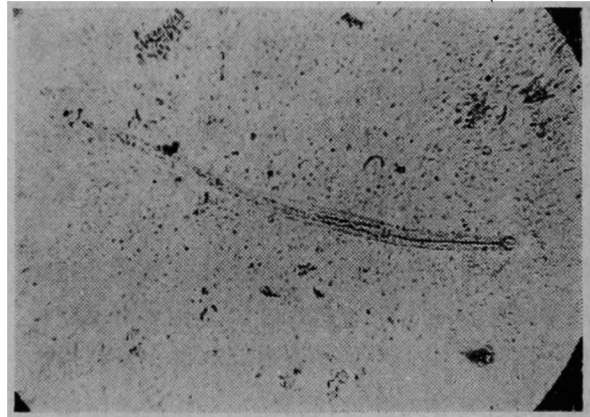
喀 痰 中 の 仔 虫

(圖 2.)



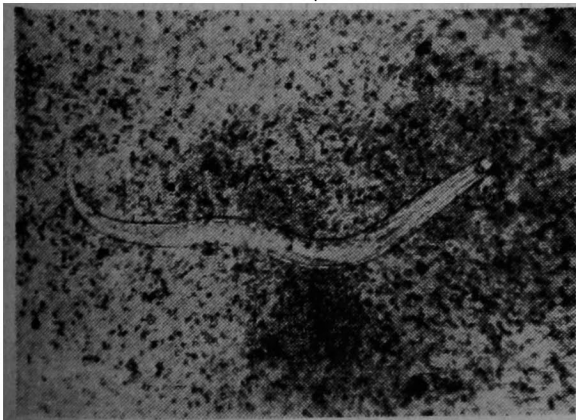
感染第3日 (20号犬)

(圖 3.)



感染第4日 (20号犬)

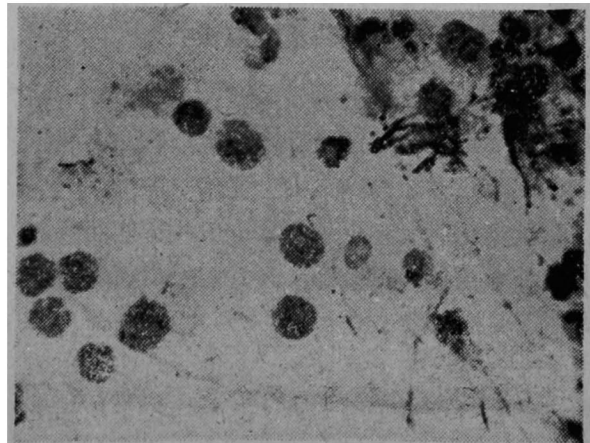
(圖 4.)



感染第6日 (19号犬)

喀 痰 中 の 好 酸 球

(圖 5.)



感染第12日 (6号犬)