

—面白い寄生虫の臨床 (V)—

日本獣医臨床寄生虫学研究会編

犬糸状虫症研究今昔物語

早崎峯夫[†] (日本獣医臨床寄生虫学研究会会長・CHDラボ)

1 犬糸状虫研究の歴史

犬糸状虫症の近代的な研究は、戦後、犬糸状虫成虫駆虫薬の開発と基準投与方法の確立の研究から始まった。終戦直後当時、犬糸状虫成虫の駆虫方法は米国の研究が世界に先んじていた。それは、芳香族ヒ素化合物の1種の3価ヒ素剤アルセナミド Arsenamide を、日量、0.2mgAs/kg で、15日間連続静脈注射するというものだった [1]。この方法しかないとはいえ、15日間毎日静脈注射するのは、獣医師にも、飼い主にも、そして患者 (犬) にとっても大変な負担であった。しかも、万一、血管外に注射漏れを起こせば局所皮下織の壊死から強い炎症・浮腫が生じ、そこは次の静脈注射に使えなくなる。

これを、当時米国留学中であった久米清治 (東京農工大学名誉教授、故人を語る時の慣習に従って敬称略) は、15回の注射回数が必要なのではなく、成虫が死滅するまでにある日数が必要なのだと見抜いたのだった。すなわち、ヒ素投与総量 3mgAs/kg を15回に分けて注射することが必要ではないということ、かつ成虫の死滅までには15日が必要なのだということである。既に犬糸状虫研究先進国の米国で駆虫実績をあげて定法化している手法が、実は欠点のある手法だとは普通ななか発想できるものではない。彼は、帰国後、国産の3価ヒ素剤塩酸ジクロロフェナルシン (Dichlorophenarsine Hydrochloride) を、日量 1mgAs/kg で、3日間で3回静脈注射すれば成虫は10日後には完全に死滅することを感染実験で証明し、これを基準注射法として発表した。同時に、3mgAs/kg 以上の投与は激しい嘔吐や衰弱死を引き起こすので禁忌であること、さらに、成虫の完全死滅には3回注射の場合は10日間を要し2回注射

の場合は20日間を要することも明らかにした [2]。こうして上の仮説を完ぺきに証明して見せた。その後の追加実験で、3回注射法でも2回注射法でも不完全死滅のケースが出ること、0.5mg/kg の4回注射にすると中毒症状を発症することなく完全殺滅ではないが相当数の虫体を殺滅できることも明らかにした。これを踏まえて、注射後の肺動脈血栓症の発現を回避するために、後2者の減量注射法は「症状の進行によって駆虫に危険が感じられるために今まで駆虫を行い得なかったものに対しても実施することができる」とした [3, 4]。のちに、2回注射法が臨床医に広く受け入れられて一般的な注射法となった。この国産の3価ヒ素剤は、「フィラルゼン」という商品名で、フジタ製薬 (株) が製造し、その後筋肉注射が可能なヒ素剤トリメラルセンが出てくるまで、長い間、小動物臨床の重要な薬剤の位置を占めた。この2日連続注射法を日本が世界に先駆けて開発したことは米国を刺激し、その後米国では成虫駆虫剤 thiactarsamide sodium (「カバンレート」) の2回注射法が開発された。

著者は、若い頃、フィラルゼンには鍛えられたものだ。上にも書いたが、わずかでも血管外に漏らすと激しい皮下織炎 (組織壊死) が生じ、漏らした量によっては、注射部位の橈側皮静脈の上は、皮膚もろともそっくり脱落するほどの激しさで、現代の動物医薬品許可基準ではまず認可されなかったであろう。気の荒い犬や気の弱い犬などは保定されていても前肢を引いてしまい、落ちて注射させてくれないものだから、静脈注射が未熟な臨床医などは、よく“漏らして”いたものだ。かくいう研修医時代の私も、院長に命ぜられ、飼い主を目の前にして注射する時は、緊張のあまり、額からは大粒の汗が噴き出し血管圧迫保定している左手の甲にしたたり落ち、それを見てさらに内心動揺し、加えて、針の刺入で患者にキャンと鳴かれたものなら、本当に注射器を握

[†] 連絡責任者：早崎峯夫 (CHDラボ)

〒190-0001 立川市若葉町2-26-8

☎・FAX 042-535-4945 E-mail : tachikawa_hayasaki@yahoo.co.jp



図1 歴史の中の犬糸状虫成虫駆虫薬「フィラルゼン」の外装とアンプル

る右手が震えたものだった。若い時代、私の静脈注射の腕はフィラルゼンで格段に上達したのだった。あの時代を経てきた読者ならばどなたも覚えがあるのではないだろうか。それでも、フィラルゼンは当時の犬糸状虫症治療の救世主のような薬剤で、当時は小動物臨床獣医師の常備薬のようなものだった。既に過去の薬であるが、今思うに、フジタ製薬はよくぞ長々とこの薬を作り続けてくれたと、感謝さえ思う。今となっては、博物館保存級の価値を持つ、小動物臨床史上、記念すべき薬剤といってもいい(図1)。

繰り返すが、言うまでも無く、犬糸状虫成虫駆虫には、薬剤自体の毒性がどんなに低かろうとも、死虫による肺動脈血栓塞栓症の問題が必ず付きまとい、大なり小なり肺動脈高血圧が必ず併発し急激な拍出負荷亢進により急性心不全(右心不全)のリスクを伴う。つまり、“虫は死んだが犬も死んだ”ということになりかねない。臨床医としては治療死だけは避けなければならないので、患者の病状の軽重を考慮にいれて、ヒ素剤注射量を減量投与して殺虫率をあえて低めることで治療死を避けて心臓の負担軽減を図り、加えて、強肝剤や強心剤による保存療法を併用して病状改善を図るといった総合判断が求められる。さらに、これを毎年実施することで虫体の累積するのを抑制し、完全駆虫はしないものの、患者の病状を重篤に陥らせることなく日常生活に支障の無い程度に安定して生活できるようにさせるのが、臨床医の“腕の見せ所”だった。犬糸状虫症の駆虫治療は、腸内寄生虫駆虫のように体外排出されたあとは患者の回復を待つばかりといったこととは違い、むしろ駆虫後に最大

の“山場”が待っているといったように、治療リスクが大きくやり直しがきかないだけに、こういった“匙加減”ともいべき不完全投与法の採用と保存療法の併用療法といった診療上の工夫は臨床医ならではのものである。

当時の臨床は、職人肌のような永年の経験から来る「勘」が重視され、検査で病勢の裏付けを取ることはなかなか行われていなかった。病院を開設していても午後は往診診療に充てて1日の診療件数の半分以上を占めていた時代で、しかも診療所を持たず往診車1台で診療していた臨床医も少なくなかった時代であったから、高度な臨床検査が普及する余地はなかったといえる。簡易なアンプル式の尿検査キットや血液検査キットが一応発売されていたものの、まだ今のような精度は期待できず、今見るような卓上型半自動血液検査機器やポータブル超音波診断装置が出始めるのはまだあとのことである。そのような時代にあって、多くの臨床医は、多少大げさに言うと、問診と視診、打診、それに聴診器1本で、病性と病勢を診断し、外科も内科もなんでも“こなして”いたものだ。当時は、犬糸状虫症の診療だけでかなりの病院収入を占めていたものだ。今の腫瘍の診療と似たようなものではなからうか。そういう点、当時の日本の獣医臨床医の力量は大したものでも実際に器用だったといえる。犬糸状虫症の診療でも、永年の勘を頼りに成虫駆虫の可否の判断をくだし、それでも治療事故を最小限にとどめて延命を図り飼い主に喜ばれ信頼されていた臨床医は多かった。少なくとも私の周りには、そういう腕のいい臨床医が多かった。その代わり、よく勉強していたものだ。進んで医学部の臨床教室に研究生として籍を置く人も少なくなく、獣医臨床系の学会にも積極的に発表していた臨床医も多かった。もっとも、こう書くと、楽天主義的な往時礼賛になりすぎる。実状は、まさかの治療事故を経験しなかった臨床医はまず無く、臨床医も、また飼い主も、誰もが犬糸状虫症の治療に苦しめられていて、必死だった。当時は、“明日に役立つ臨床知識を学べ”をスローガンに誰もがむさぼるように勉強していたものだ。もっとも今の獣医診療は高度化が進み、精密な診断と治療が求められるようになった。求められる臨床知識のレベルが1段も2段もあがって、“明日は勉強して明後日の診療に役立たせよ”でないと学問の進歩に“置いてけ堀り”となりかねない。まさに、職人肌から学者肌の力量が求められるようになってきた。

昔も今も、高度な技術や精度の高い判断は学術理論に支えられて初めて生きるものだから、要は、技術の熟練とともに病態生理学や臨床病理学で理論武装しておくことが大事である。

なお、蛇足ながら、病態生理学とは生体の健常生理状態が疾病下ではどのような異常生理状態になるかを解析

する学問分野であり、臨床病理学とは、臨床症例の病理診断を行う病理検査部のような作業分野を指すのではなく、疾病病態と代謝・生化学と臨床診断学が融合したれっきとした一医科学分野である。どのような疾病の時にどのような異常生体物質がどこ（血液など）で特異的に増減するものかを解析し、その異常生体物質を臨床検査で精度高く検出するにはどのような検査手法が最適かといった臨床検査の開発に資する学問分野と理解すればよく、検査値の異常はどの臓器どの代謝の異常を示しているかを教えてくれて、焦点のあった治療につながる。

その後、毒性が低く、筋肉注射ができる有機ヒ素剤のトリメラルセンができて静脈注射の緊張とヒ素剤の肝毒性の問題から解放されたが、注射後の死滅成虫による肺動脈血栓塞栓症のリスクは当然この治療につきまとい、臨床医の緊張はまだ解消されることなく続いた。

一方、当時、代表的回虫駆虫剤のサントニンを越える薬物という意味で造語されたスーパーサントニンを、さらに省略して、「スパトニン」と呼ばれていた回虫駆虫剤のDEC（ディーイーシー、ジエチルカルバマジン）剤は、久米清治一派（東京農工大学家畜内科学教室）により、犬糸状虫幼虫駆虫剤として基準投与方法が確立されて、「サイポール」という商品名で広く普及し、世間から「犬糸状虫予防剤」と通称されるようになった。この薬剤は、患者の生後、毎年、初夏から初冬にかけて6カ月間毎日、所定の投与量を確実に服用することで、犬糸状虫を幼虫段階で確実に駆虫できるというものであった。ただし、この薬剤は感染を予防できるものではなく、感染してしまったものを幼虫の発育段階で殺滅して成虫を寄生させないという駆虫薬であり、犬糸状虫症の症状は成虫により発症してくるものであることから、正確には、「発症予防剤」と呼ぶべき薬剤である。

この薬剤の出現は、臨床医を成虫駆虫治療法の逃れられない副反応である肺動脈血栓塞栓症による患者の治療事故死といった緊張からいっぺんに解放してくれた。ただし、この薬剤には、血中マイクロフィラリア陽性の患者に投与すると発熱症状や、激しい時はアナフィラキシー様ショック症状を示すことがあるのが難点で、そのため、あらかじめヨー化ジチアザニンでマイクロフィラリアを駆虫しておく治療指針が指導されていたが、このジチアザニンも激しい下痢を招来する副作用の強い薬剤で、臨床医には嫌われていた。このように、DEC剤の投与もなかなか一筋縄では行かなかった。その克服のために、塩酸レバミゾール剤による犬糸状虫幼虫駆虫法が開発され、「ピカシン」として普及した。これも久米清治学術派の犬糸状虫症の化学療法開発の流れを汲んだ研究成果であった。これで、流血中マイクロフィラリア陽性であっても副反応の心配はなくなったが、この薬剤もまた、毎日服用させなければならないところが飼い主には負担

だった。

そんなところに、イベルメクチンが登場してきたのだった。イベルメクチンが抗線虫・抗昆虫剤として有望な抗生物質として獣医学界で初めて国際的にデビューしたのが、1983年、西オーストラリア州の首都パース市で開催された第10回世界獣医寄生虫学会だった。これは、世界の獣医寄生虫学の最大の国際学会で、正式名称はWorld Association for the Advancement of Veterinary Parasitology : WAAVP（直訳：獣医寄生虫学の進歩のための世界協会）というが、日本語としては世界獣医寄生虫学会と訳した方が気が利いていると思われる。人医領域の国際寄生虫学会（International Congress of Parasitology : ICOPA）と世界の寄生虫学の国際学会の双璧をなして、両学会の研究成果は相互に影響を与えあっている。

このパースの学会に発表されるまでのイベルメクチンは、抗生物質の仲間であるもののあまりにも副作用が強く医薬品には成り難いとしてしばらくお蔵入りになっていた薬物であった。その後再評価が行われ、面白いことに、抗生物質でありながら抗細菌作用はない代わりに、抗線虫作用と抗昆虫作用が確認された。家畜領域ならば使えるのではないかと、家畜の消化管寄生虫の駆虫剤として、また放牧獣の殺ダニ薬浴剤として開発研究が行われた。当初は、体重1kg当たり200mgや50mgといったオーダーでの投与量で有効量として発表されていたが、毒性の強さは相変わらずで、まだまだ研究段階の途上にあるような薬であったから、臨床家には見向きもされなかった薬剤の一つで、このパースでの学会には著者も参加していたが、米国製薬会社が特別協賛で発表時間枠を確保までして、新薬として企業発表していたが、参加聴衆者数は“今一つ”であったことを覚えている。その後米国の犬糸状虫学会でイベルメクチンが、犬糸状虫に抗幼虫作用があるとして登場するようになった。しかし、当時、米国犬糸状虫学会のプロシーディング集に掲載された抄録論文を読む限り、実験内容も如何にも開発途上の感があり、犬糸状虫の臨床研究に関する一話題としてしか受け取られていなかった。

その後どういう筋を經たものかわからないが、日本の製薬メーカーの依頼で東京農工大学家畜内科学教室が本剤の基準投与方法の確立の研究を行うこととなり、その後2年間にわたる実験感染を著者は一手に担当した。われわれの感染実験からは“きれいな”データを出すことができ、最適投与量と最適投与時期をすっきりと示すことができ、基準投与方法を確立できた [7, 8]。著者のささやかな自慢である。このデータが核となり、製品は米国で承認され、日本に輸入され普及した。このあたりもどういふ筋を經たものかわからない。現在の“C剤”（メリアル・ジャパン(株)）がそれである。この手の研究は、何

群もの実験群に実験感染するが、まず感染実験手技が複雑であってはならない。つまり、比較の基本となる未処置対照群の個々の実験犬の感染率ができるだけ高く、かつ均一でなくてはならない。それに対して投薬群の感染率はゼロであったと示さなくてはならない。しかも、この場合イベルメクチンの投与量はマイクログラムの“吹けば飛ぶような”量であるから必ず正確量が投与されなければならない。実際には、混ぜ物（例えば、カゼインやスターチなど）を加えておき、例え投与作業時に多少の飛散や欠漏があっても、肝心のイベルメクチン投与量はほぼ正確に確保されるようにしてある。このように、緻密な感染実験手技が求められる実験であった。

その結果、対照群の平均感染率は50%強（従来までの実施者の成績は平均30%前後）と十分高く、それに比較して投与実験群では、犬糸状虫幼虫（犬体内にて発育中の第4期幼虫期のものを指す）の虫齢（感染後の経過日数を以って日齢で表現する慣習となっている）30日または60日に、実験感染犬に本剤の6 μ g/kg体重を内服させると幼虫は完全に殺滅され、1匹も肺動脈へ達することができないということを明らかにした。このことはつまり、感染後1~2カ月の間の幼虫は本剤に感受性を持ち、自然感染状態下に置き換えて考えた場合、“この間”に服用させれば“その時点で犬の体内に感染している”幼虫を完全殺滅できることを意味する。さらに、虫齢30日未満の幼虫には不完全で、第5期虫（成虫、未成熟成虫も含む）には無効であることも明らかにした。このことから、本剤を6 μ g/kg体重で毎月1回服用させれば、犬糸状虫の自然感染が随時あっても、1~2カ月虫齢の幼虫はまとめて殺滅できる。したがって、もし飼い主が何かの都合で何日か服用を忘れ、あわてて遅れて服用させても、十分間に合い、それまでの予防処置が無駄とはならないことでもある。これらの実験成績と、また、久米らが既に明らかにした日本での犬糸状虫感染期間が7月中旬~10月中旬までであること [5, 6] を考え併せて、毎月1回、7~12月まで投与すれば、1年間の犬糸状虫感染を駆虫（発症予防）できるという基本投与方法が確立された [7, 8]。実際の製品においては、規定投与量を6~9 μ g/kgと定めて、世に出た。また、飼い主に投薬の習慣をつけてもらう配慮から「毎月1日」に投与するように指導することが主治医に推奨されている。これまで、ほぼすべての薬剤投与量はミリグラム単位で薬効が検討されてきたが、イベルメクチンはマイクログラムの単位で薬効が表れるという常識外れの薬剤でこのことも研究者の注目を浴びた。なお、本剤は服用を終了する時期が重要である。どの地域に飼育されている寄生犬であっても、感染期間の終了から、さらに2カ月間、つまり2回多く服用を続けなければならないようになっているが、それは、上のデータの、虫齢と薬剤感受

性の関係が根拠となっている。

イベルメクチンについて、もう少し書いておきたい。イベルメクチンは放線菌 *Streptomyces avermitilis* の発酵産物アベルメクチン類から誘導された半合成の環状ラクトン経口駆虫薬で、その抗線虫活性は、以前は、虫体の神経伝達機序のGABA機構に抑制的に働き、そのため虫体は筋肉麻痺に陥り、殺滅されると理解されていたが、現在は、イベルメクチン感受性のチャンネルがグルタミン酸作動性クロライドチャンネルであることが明らかとなったことから、“イベルメクチンは、線虫の神経または筋細胞に存在するグルタミン酸作動性クロライドチャンネルに特異的かつ高い親和性を持って結合し、クロライドに対する細胞膜の透過性が上昇して神経または筋細胞の過分極を引き起こし、その結果、線虫が麻痺を起こし死に至る”，ということが分かってきた。イベルメクチンの薬理学的作用機序については、この論文の狙うところではなく、多少難しい面はあるものの、専門分野の違う者にも理解しやすく解説してくれている池田(2003) [9] の総説があるので、そちらに譲る。

米国ミシシッピ川流域や豪州ブリスベン市以北など、一年中感染期間のような地域では一年中本剤を投与しておく必要がある。近年は地球温暖化の影響もあって、日本でも蚊が早くから飛翔するようになった。気温も高くなって、犬糸状虫感染幼虫が蚊体内で発育できる温度条件が整い始めているのかもしれない。つまり、わが国では本州などは毎年5~6月から服用を推奨する臨床医も増えてきたと聞く。沖縄地方などではそれ以前に感染が始まっているのではないか。マイクロフィラリア（第1期幼虫）は蚊の体温が18℃以上でないと感染幼虫（第3期幼虫）に発育できない。蚊の体温は気温に左右される。わが国では、晩秋が訪れて、その地域の気温が18℃を下回り始めると、蚊自体はまだ吸血を続けることができたとしても、感染幼虫は蚊体内で発育できない。つまり、蚊が飛び回っていてもそれらは感染媒介にはかかわらないことになり、自然に感染期間は終了する、というわけである。

では、一年中20~24℃の範囲に全館自動調節されている密閉住宅で飼育されている屋内飼育犬の場合はどうなるか。密閉住宅造りといえども、玄関ドアの開閉の瞬間でも暖気を察知して外界の蚊が屋内に侵入するであろう。そのような住宅は湿度も確保されていて蚊も乾燥を免れ、繁殖して世代交代しながら屋内で越冬する可能性は否定できないから、犬糸状虫未感染犬を飼育しているものなら屋内でも自然感染するリスクは高い。さらに、犬糸状虫対策が未処置のままのマイクロフィラリア保有犬を飼育していたならば自家感染になり、さらに同居犬がいたならば家庭内感染となる。臨床医はこれも想定して、予防対策を指導しておかなければならない。

その後、成虫駆虫剤も幼虫駆虫剤も、化学物質的に類似の薬剤が各メーカーから合わせて数種類が次々と開発・製品化された。しかし、成虫駆虫法は駆虫トラブルのもとになるので嫌う臨床医も少なくなく、今では、予防薬で新規の感染を予防し、既に成虫寄生があっても保存療法で維持・管理し虫体の寿命（6～7年）が来て次々と死滅するのを待とうという治療方針を採る臨床医も少なくない。

この“予防薬”もさらに進化して、2012年夏から、1回射つと1年間有効という徐放性の幼虫駆虫注射剤（“PH12”剤、ファイザー製薬株）が国内でも承認された。これはモキシデクチン製剤で、その基礎研究が紹介されたのは、2002年イタリア北部のリゾート地ストレサで開催された第18回世界獣医寄生虫学会であった。その後論文として投稿され、2004年、米国ベテリナリー・リサーチ誌に豪州の犬糸状虫症研究の専門家アトウェル（Dr. Rick Atwell）[10]がきれいなデータを載せている。彼も、米国のグリーブ（Dr. Robert B. Greave）と同様に、犬糸状虫感染と犬糸状虫症だけを一途に研究してきた仲間である。

このような犬糸状虫予防薬の進化も「C剤」の開発の成功で、その後種々のタイプの予防薬の開発・実用化への道が切り拓け、それはまた、サナギの脱皮抑制成分や皮膚から吸収されない成分による皮膚滴下式の吸血昆虫殺虫剤など、生体に安全で、これまでになかった概念の薬理作用によるさまざまな殺虫剤製品の開発とともに、現在にみる、まさに獣医臨床寄生虫学研究的のビッグバンともいうべき、こんにちの進展につながっている。

今や犬糸状虫症は臨床医にとっても飼主にとっても、侮って毎年の投与を忘れさせなければ、楽にコントロールできる寄生虫病になった。

2 犬糸状虫症研究は、今

久米清治学派の犬糸状虫症研究は、特に、獣医臨床寄生虫学領域にさまざまな成果を残していて、以下に紹介する。

犬糸状虫の寄生部位は、30～40年前まで、右心室が主たる固有寄生場所であると信じられていた。それは、死んだ犬糸状虫寄生犬を解剖すると、成虫虫体が必ず右心室から検出されたことが根拠となっていた。ところが後年、エコー画像装置が発達して、リアルタイムで犬糸状虫の居場所を観察できるようになった。よくよく見てみると、右心室ではなく肺動脈内だった。われわれの研究グループでも、大野ら [11]により、エコー画像で確認した。つまり、宿主（犬）の死の直後、血流の低下に伴い、肺動脈内の成虫は血流の上流に当たる右心室に侵入する。このために、犬が解剖された時には虫体は右心室から検出されるという実態がはっきりした。これが、

長い間、犬糸状虫の固有寄生場所は右心室だと誤解されてきた原因であった。分かってみると心臓内のような、流体が高圧・高速でしかも脈動を伴って流通する場所に、癒着しているわけでもなく、遊離している異物（ここでは寄生虫）が、その流れに逆らって位置を保ち続けることは不可能であることが改めてわかる。

犬糸状虫の病態発生機序は、少し以前まで、犬糸状虫症とは肺動脈での虫体の寄生によって血液循環に物理的な障害が生じ、それが右心不全から始まって、徐々に肝硬変などの臓器機能不全へと進行していき、末期には腹水貯留や悪液質へつながるものと理解されてきた。今ではもう少し病態解析が進み、この一連の病性の基礎には、虫体が常時宿主流血中に放出する多量の虫体由来抗原物質が宿主の異物処理・炎症性免疫反応機序を常に刺激し、異物（抗原）処理作業（貪食・炎症破壊・器質化など）が異物だけにとどまらず自己組織にも波及して傷害し、血管が湾曲、狭窄、閉塞して通過障害をもたらし、これが下地となり、長年のうちに各種臓器機能障害を重篤に進行させる筋道が、しっかり読めるようになった。

生きた寄生虫体が放出する生活代謝物質は排泄分泌抗原（Excretory-secretary antigen : ES antigen）と呼ばれる。それらは虫体の糞と尿と汗のようなものだ。著者のデータでは、犬糸状虫のES抗原排出量は蛋白量として、雄成虫6.07 μ g/虫体/日、雌成虫15.69 μ g/虫体/日であった。犬糸状虫は線虫類でも大型に属するので、排出量も大変多い。つまり、犬生体は、毎日これら多種多量の虫体由来抗原物質を処理する負担を強いられることになる。こうして、犬宿主の免疫能はこの大変な負荷のため疲弊する。一面では、この疲弊により宿主の免疫能が鈍麻して免疫攻撃力が弱体化するので、虫体は宿主体内でのうのうと生存していられるのだという仮説が広く受け入れられている。実験で解析すると、確かに細胞性免疫能は減弱し、反対に、体液性免疫能は高抗体価を示している。つまり、宿主の抗体に曝されながら、しかし、虫体は“ぬくぬく”と生きていることになり、高抗体価だけでは必ずしも効かないことを示している。実際、虫体体表クチクラには宿主の抗体が多量に吸着しているが、それらは虫体にとって、致死的でない部位への特異性しかもたない抗体ばかりということになる [12]。虫体は自分にとって致死的に作用する細胞性免疫応答能は麻痺させ、非致死的に作用する抗体産生を促進させて宿主免疫能を疲れさせ、実に巧みに宿主の異物認識能をかく乱させている [13]。これが、線虫類がなぜ宿主体内生存を維持することができるかを説明する、大筋での定説となっている。

30年程前には、線虫の表皮クチクラ層は、代謝的にも免疫学的にも不活性であり、いわば彼らのヨロイのよ

うなもので、これにより彼らは宿主の免疫防御反応から身を守っているのだと言われていた。クチクラ層がヨロイの役割を果たしているという考え方は、今でも間違っていないが、虫体のクチクラは免疫学的に不活性どころか、立派に抗原性を持っていて、宿主が産生する抗体は寄生虫の体表（クチクラ）に多量に結合している。ただし、クチクラは虫体にとって致命的な組織部位ではないので、どんなに抗体分子が攻撃して来ようとも、寄生虫は“へっちゃら”なのだ。

そうはいっても、寄生虫が宿主体内に進入すれば、宿主にとって異物以外の何物でもない。そのため、宿主の免疫攻撃に必ず曝される。寄生虫は、これに逆らって宿主体内で生存し続けるために、そしてその宿主動物に適應するための進化の過程でいろいろな工夫を身につけて、子孫の保存に努めている。寄生虫の宿主体内生存機序については、この論文の狙うところではなく、既に詳細で秀逸な吉村（1980）[14]の総説があるので、そちらを参照いただきたい。

成虫が寄生しているにも関わらず、流血中にマイクロフィラリアが検出されない現象を、オカルト感染 *occult infection* と呼ぶ。この場合三つの実態があり、一つは、犬個体が生後初めて犬糸状虫に感染した年の場合、11月から4月頃までの冬季から春季に限るのだが、未成熟成虫しか寄生してなく、したがってマイクロフィラリアが産出されない時期の場合（未成熟虫寄生）、二つは、少数の雄成虫のみあるいは雌成虫のみしか寄生していないのでマイクロフィラリアは産出されない場合（単性寄生）、三つは、雄雌成虫の寄生がありながら流血中にマイクロフィラリアが存在しない場合である。この三つ目の場合を真のオカルト感染と呼び、マイクロフィラリアに対して何らかの免疫的殺滅機序が成立しているためと解釈されている。というのも、オカルト感染犬から雌成虫を回収して、直ちに長い子宮を切断してみると、雌虫の子宮内には生きた、活力あるマイクロフィラリアが充満していて、顕微鏡の下で盛んに“のたくって”いるのが見られる。このことから、雌虫生殖系は正常に機能し、マイクロフィラリアは正常に発育しているのがわかる。つまり、マイクロフィラリアは常時、正常に産卵孔から血中へ産出されているが、しかし、マイクロフィラリアは血中内にて産出されたそばから殺滅されていることが強く示唆される。毎日何千何万のオーダーのマイクロフィラリアが産出され、オカルト感染犬では同量が直ちに殺滅されて1匹も流血中を流れていないことになるわけだから、マイクロフィラリアが殺滅されて器質化されている現場をなんとか、病理切片の1枚でもいいから捉えて証明しなければ科学にならない。

オカルト感染におけるマイクロフィラリア殺滅機序は免疫機序しかあり得ないということが示唆されているもの

の、その免疫学的証拠はまだ誰も見ていない。つまり、例えば、全身血管のどこかで、マイクロフィラリアが、体表に犬由来血漿タンパク成分を高濃度で吸着させて、そのうえから無数の白血球が吸着して、血管内膜表面に沈着し、死にかけている（器質化）ところを見つけ出せば実に面白い。できれば透過電子顕微鏡で、それら好中球や好酸球が細胞内顆粒をたくさん出現させて細胞活性状態を顕在化させ、加えてこれら取りついている活性化白血球の細胞質がアメーバの化足のように伸びてマイクロフィラリアの吸着部位のクチクラに孔を開けて、その孔からクチクラ下層に化足を侵入させてクチクラをクチクラ下組織から剥がそうとしている像を、生体内 (*in vivo*) で捉えられれば証明したことになるのだが、それはオカルト犬の全身から組織切片を大量に切り出してその現場を捜し出すといった気の遠くなる大変な作業になることは必至なので、世界のどこからもまだ報告はない。しかし、試験管内 (*in vitro*) では、マイクロフィラリア体表に犬由来血漿タンパク成分を高濃度に吸着させてそのうえから無数の白血球が吸着しているところまでは走査電子顕微鏡で既に捉えられてあり [12]、また、他種虫体を使って、虫体に吸着した白血球（好酸球）が虫体の体表に孔を開けて虫体内部に侵入して死滅させるところは、*in vitro* や *in vivo* にて、マンソン住血吸虫の幼虫（シストソミュラ）[15] や広東住血線虫 [16] で既に証明されているので、マイクロフィラリアでも、生体内 (*in vivo*) での証拠がなんとしても欲しいところである。

この機序の本質の解明は、今度は第1期幼虫（マイクロフィラリア）を標的にした、免疫学的手法による犬糸状虫感染撲滅法の確立につながるの期待のもとに、体液性免疫、細胞性免疫の解析的研究が盛んに行われたが、残念ながらいまだモノになっていない。というわけで、上の、オカルト感染におけるマイクロフィラリア殺滅機序の考察は大変もつもののだが、まだ物語であり、“仮説”である。

3 猫の犬糸状虫症

猫への犬糸状虫の宿主適応性が変わってきた。猫へ感染しやすくなり、体内で成虫まで発育できることが、実験4個体のうちの1個体であったが、感染実験でも確かめられた [17]。この猫は感染6カ月後にはマイクロフィラリア血症になり、末梢血マイクロフィラリアは夜間出現性の定期出現性曲線も描いた。つまり、成虫もマイクロフィラリアも正常な生理機能を有することが証明された。猫に十分に適応していることの証拠である。しかし、マイクロフィラリアが猫体内で少なくとも約1カ月半生存することは確認されたが、犬の場合のように、2年間も寿命があるかどうかは、長期実験にもなるため、確認できていない。

飼い猫の間では、感染症例報告が増えている。ただし、犬の場合が寄生成虫による肺動脈を中心とした心肺の血液循環障害から始まって種々の病態を進展させていくのに対して、猫では、犬よりも激しい異物排除免疫炎症反応が生じて、急性の心不全と肺不全を引き起こして突然死することが多い。しかし、しばしば寄生がありながら無症状の猫個体も少なくなく、そのような生死を分ける病態機序はまだ不明なままである。しかも、突然死の兆候というものとは熟練した臨床医さえも事前に見抜くことは大変困難だとされ、いったん発症したならば治療処置が間に合わないほど甚急性だという [18, 19]。

4 人の犬糸状虫症

人も犬糸状虫に偶発的に感染する。これまでに、世界で200人以上の症例の報告を見ることができる。上位3カ国となると、2011年現在で、日本では1964年の第一報告以来90症例を超え、米国、100症例以上、豪州20症例以上の患者数が報告されている。しかし、犬糸状虫の人獣共通感染症としての知識は世界の臨床医の間に必ずしもよく知られていないこともあって、他の疾病と誤診されたり見逃されたりしている症例も少なくないと思われることから、ここにみる症例数は、国内学術雑誌とわが国でも入手可能な主要な国際学術雑誌に記載されている臨床症例から産出された患者数であるから、実際にはもう少し多いものと思われる。人への犬糸状虫感染については、別著に詳述したのでそちらを参照いただきたい [20]。以上は、医学領域の文献調査に基づいて紹介した。

5 犬糸状虫症の流行病学

犬糸状虫は熱帯から温帯にかけて世界に広く蔓延する気温の高い地帯の寄生虫疾患であるとされている。もっとも、それは40～50年前までのことで、今では、内陸性寒冷地の典型地域とされる北海道・旭川市でも、また本州の高原地帯でも常在している。例えば、札幌や函館、また山梨と長野の県境に位置し日本の鉄道で一番標高が高いことで有名な小海線が通る清里高原でも既に珍しくもない話となって久しい。原因は、地球温暖化で蚊が生息しやすくなり、7～8月に限るが、平均気温が上昇して18℃を超える日が多くなったことが大きい。著者は、以前、気象庁旭川地方気象台に同地方の温暖化の実態を問い合わせたことがあった。温暖化を見る時は、平均最高気温の上昇よりも、最低気温の上昇の有無が重要だということであった。1961～1990年の30年間の月別気温の平均値で見ると、平均気温が18℃を超えるのは、東京で4～10月の7カ月間、札幌、函館では6～9月の4カ月間、旭川では7月と8月の2カ月間、帯広では7月中旬～8月中旬までの1カ月間であった。しかも、

旭川は厳冬期には気温は-40℃にもなり夏でもストーブが必要な土地柄と伝統的にいわれていたものだが、この30年間の厳冬期の平均最低気温は-15℃を下回ることはなく、むしろ帯広の方が夏は低気温で短く、冬はゆーに-20℃を下回り、旭川以上に寒冷地といえる。現代は、旭川でも夏に18℃を越える日々が2カ月間もあり、犬糸状虫感染が土着するには十分である。犬糸状虫がその土地に侵入する手段としては、犬糸状虫マイクロフィラリア血症犬が、飼い主の避暑観光と一緒に連れて来られて何十日か滞在したような時、あるいは飼い主の転勤に伴い感染犬も移住したような時に、地元の蚊が吸血して地元の飼い犬に感染を広める。このような亜寒冷地帯や寒冷地帯では、7～8月の短い間に、あっという間にいっせいに蚊がふ化し、そもそも蚊は吸血対象宿主特異性が低いこともあって、温血動物なら人も家畜も見境なく吸血して回り、既に書いたように、マイクロフィラリアが蚊の体内で感染幼虫に発育するには10日から2週間もあれば十分であるから、気温が確実に18℃を越える日々が最低10日間も続いてくれれば生活力viabilityの高い感染幼虫が、蚊によって周辺地域に“配達”されて、犬糸状虫感染が定着するのは訳もない。いったん犬の体内に潜り込んでしまえばこちらのもの、旭川があっという間に秋を迎え冬になって例え外気が-40℃になったとしても、犬の体温(38℃)のもとで、ぬくぬくと6年以上は暮らしていけるという算段である。

犬糸状虫の流行地域が拡張していることは近年世界共通で、米国では東海岸各州からミシシッピ川流域全域のグリーンベルトまで、北はミネソタ州・五大湖周辺から南はテキサス州・フロリダ半島先端までに限定していた時期が長かったが、1990年以降、アラスカのアンカレッジも地元でマイクロフィラリア血症犬が多く見いだされるようになり、またカリフォルニア州など西海岸でもマイクロフィラリア血症犬が確認され、これなどは、「犬糸状虫がロッキー山脈を越えた」といわれた。

以上のように、地球規模の気象温暖化と世界各地での人の交流頻度の増大は、寒帯や亜寒帯地方における蚊の大量発生をもたらし、かつマイクロフィラリアの蚊体内での発育を有利にし、寒帯・亜寒帯の高緯度地域や温帯の山麓・高原などの高高度地域の市街地区にも本症の蔓延が拡大する主因となった [17-19]。

6 犬糸状虫の宿主適応性 (表1)

犬糸状虫はさまざまな動物種から検出されている。そのほとんどの動物種では成虫にまで発育できずマイクロフィラリアを産出できないため本症の蔓延には介在せず、非固有宿主と位置付けられている。猫の自然感染の場合でも今までは雄雌虫体が存在していても未成熟虫のため血液中からはマイクロフィラリアは検出されなかった。し

表1 犬糸状虫の検出された動物種

動物種	検出国	報告者 (年)	動物種	検出国	報告者 (年)
犬	英国	Wright (1845)	コヨーテ	米国	Gier, Ameel (1959)
人	ブラジル	Magalhães (1887)	ブラジルカワウソ	ベネズエラ	Vogelsang (1959)
オオカミ	日本	Janson (1892)	ヒョウ	日本	千葉ら (1961)
ジャガー	スリナム	Horst (1899)	ミンク	日本	久米, 大石 (1961)
猫	ブラジル	Travassos (1921)	ニホンジカ	日本	Nishimura, et al. (1964)
トラ	中国	Schwarz (1925)	フェレット	日本	大石 (1965)
アシカ	米国	Faust (1937)	馬	日本	Kiryu, et al. (1970)
キツネ	日本	板垣, 久米 (1938)	ビーバー	米国	Foil, Orihel (1975)
オットセイ	日本	板垣, 久米 (1938)	アメリカクロクマ	米国	Johnson (1975)
ジャッカル	日本	平岩 (1938)	ヤマネコ	パナマ	Otto (1975)
タヌキ	日本	板垣, 久米 (1938)	ジャガランディ	パナマ	Otto (1975)
ジャコウネコ	日本	板垣, 久米 (1938)	ワモンアザラシ	日本	田郷岡ら (1975)
ハクビシン	日本	板垣, 久米 (1938)	ライオン	日本	早崎 (1975)
カワウソ	ベネズエラ	Vogelsang (1940)	クロアナグマ	米国	Williams, Dade (1976)
ディンゴ	オーストラリア	Faust (1941)	トド	日本	神谷, 籠島 (1977)
アライグマ	米国	Fox (1941)	レッサーパンダ	米国	Harwell, Craig (1981)
ゴマフアザラシ	メキシコ	Faust (1941)	アカゲザル	米国	Beskin, Eberhard (1982)
ズキンアザラシ	記載なし	Faust (1941)	ウサギ	日本	Narama, et al. (1982)
マスクラット (ジャコウネズミ)	米国	Goble (1942)	ウンピョウ	日本	Okuda, et al. (1983)
ハナジロアナグマ	メキシコ	Caballero (1944)	ニホンイタチ	日本	不詳 (1993)
ツキノワグマ	日本	板垣, 谷口 (1948)	ユキヒョウ	日本	Murata, et al. (2003)
オランウータン	マレーシア	Sandosham (1951)	ペンギン	日本	Sano, et al. (2005)

犬糸状虫の検出された動物種の第一報告例について、その報告年の順に並べたもの

かし、上に書いた実験感染の場合では、雄雌成熟成虫が5~6匹ずつ合計10匹以上が回収されたのだった。こうして、猫も非固有宿主と言えなくなり、犬糸状虫症の感染源の仲間に入ってしまった。このような変わり身の早さは、寄生虫という下等動物ならではの巧みな生き残り戦略ともいえよう。

犬糸状虫は犬以外の種々の動物種にも、偶発感染ではあるが、自然感染することが知られていて、猫科、海獣類、クマ類、類人猿、人、馬（単蹄目）、鹿（偶蹄目）、ウサギ、さらにはペンギンなど実に多様な動物種から検出されている。すなわち、哺乳類の範囲を超えて鳥類からも未成熟成虫が検出されている。なお、ライオン、ウンピョウやユキヒョウなど、野生動物の多くの症例はいずれも動物園飼育動物であり、動物園周辺市街地から集まってくる、ミクロフィラリア感染蚊に吸血される頻度の高い環境状況にあった個体といえよう。しかし、いずれの動物種でも、犬と猫を除いて、検出されるのは未成熟成虫ばかりで成虫までは発育できず、したがって血中にミクロフィラリアも出現しないから感染源にはならない。

地球上のあらゆる存在物を採取し、分析し、記録して、分類することが目的の博物学は19世紀から20世紀前半にかけてがもっとも華やかな時代であった。20世紀も半ばになると、地上の生物のありとあらゆる種類が調べ尽くされた。寄生虫の博物学も20世紀前半には完

成の域に入っていた。にもかかわらず、表1にみるように、20世紀後半においても、次々と犬糸状虫の新しい宿主が報告され、21世紀に入ってもなお新宿主が報告されていることは注目に値する。偶発感染とはいえ、これほどの宿主動物種数を数える寄生虫種は犬糸状虫以外にまず無い。

驚かされるのは、犬糸状虫が、鳥類とウサギから検出されたことである。なぜならば、世界中のフィラリア研究者が感染実験を試みているはずなのに、いまだにげっ歯類への実験感染に成功した報告例はいっさいなかったからだ。このNaramaら (1982) [21] の報告は、別の研究目的で開放式の飼育舎で飼育されていた家兎を剖検した際に、犬糸状虫が自然感染しているのが発見されたものである。

線虫寄生虫でげっ歯類に実験的に感染させることのできる虫種はかなり多い。にもかかわらず、犬糸状虫はげっ歯類にどのように工夫しても感染させられないため、げっ歯類を用いた実験感染研究ができず、ひとえに犬を用いなければ実験研究できないところが、犬糸状虫研究を困難にしている要因の一つでもあった。とはいえ、家兎に実験感染できたとしても、犬糸状虫が成虫に発育するまでは6カ月以上を要するであろうし、あのような大型線虫の未成熟成虫が1匹でも肺動脈に入ったならば宿主の家兎の方が早々と死ぬであろうから、やはり、犬糸状虫症の研究は犬宿主を用いて研究しなければなら

ない。

表1を比喩的に解説すると、犬糸状虫は今でもなお、犬と犬科動物に満足すること無く、まだ適応宿主を探してその宿主適応性の枠を広げる試みを続けていると言える。この変わり身の早さもまた、犬糸状虫ならではの巧みな生き残り戦略といえる。犬糸状虫は超一流のエイリアンである。

7 犬糸状虫研究の今後の課題

犬糸状虫症は、臨床的には解決したと思っている諸氏も多いと思うが、学術的には未解決の課題がまだまだ多い。しかも人のフィラリア症の動物疾患モデルとして重要な位置を占める。WHOでは人のフィラリア症患者数は世界中で2億人とも3億人とも言っている。わが国の犬糸状虫蔓延率は、数年前の推定値で、約30%ともいわれていて、厚労省のホームページを見ると、2011年のわが国の畜犬登録総数が700万頭弱である。もっとも、同数の未登録飼犬がいるとも考えられていることから総数は1,400万頭と推測してみるとすると、犬糸状虫寄生犬総数は420万頭ということになり、その全部が血中マイクロフィラリア保有犬として感染源になるわけではないだろうが、いずれにしても大変な感染犬数であり、まだ研究の手を緩めるわけにはいかない。

犬糸状虫症の重要な研究課題は三つある。一つは、抗犬糸状虫ワクチンの開発の研究であり、二つは、大動脈症候群（血色素尿症）の発生機序の解明であり、三つは、マイクロフィラリアの定期出現性現象periodicityの解明である。

寄生虫ワクチンの開発ができれば理想的な感染予防薬といえる。犬糸状虫に限らず、種々の寄生虫種、特にマラリア、マンソン住血吸虫、トキソプラズマを筆頭に、WHOも長年にわたりワクチン開発に大きな予算を計上して研究支援をしてきているが、いまだに実用化の成功例はない。寄生虫ワクチンの求められる要件として、まず予防効果が100%でなければならない。例えば95%以上有効といった予防効果では、研究としては素晴らしい結果であるが、実用性ワクチンとしては欠陥品である。犬糸状虫感染では、例え1匹でも虫体が殺滅されずに生き延びれば、特に小型犬では重篤な臨床症状を発症させるには十分である。例えばマラリア原虫にしても、例え1個の原虫体が生き延びれば、その1個の子孫が血中で増殖し、しかもワクチン抵抗性や駆虫薬抵抗性を獲得して難治性マラリア症に変異するかもしれない。現にそのようなマラリア駆虫薬に抵抗性を獲得した原虫株が増えてきて、効いていたはずの特効薬が効かなくなって医師を困らせている。そのためにも寄生虫ワクチンの予防効果は100%でなければ許されない。ここに寄生虫ワクチン開発の難しさがあるといえよう。世界的には、ウ

イルス・細菌感染症患者数よりも寄生虫症患者数の方が多い。問題は、いかにして虫体にとって致死的となる抗原分子を見つけ出してワクチン化するかにひとえにかかっている。われわれもこれまでに、いくつかの有力な候補となる抗犬糸状虫ワクチン物質（抗原物質）を見つけ出して、感染実験で、その感染予防効果を検定してきた。虫体抽出成分ではなく、ES抗原物質内の成分に有力候補物質が含まれているであろうというところまでは掴んだが、まださらなる解析を要する。

大動脈症候群（血色素尿症：Vaena caeva syndrome）の病態発生機序がいまだに全く不明である。われわれは、犬の実験感染試験によって大動脈症候群を再現することには成功した。すなわち、3頭のビーグル犬に犬糸状虫を実験感染し、感染後、とくに成虫寄生期に入っている時期である、それぞれ261日、271日そして272日に、突然次々と血色素尿症を発症した。もちろんある予測を以って実験的負荷を掛けていたが、予想に違わず、思惑通りに呼吸速拍、不整脈、血圧低下、黄疸、失禁などの心機能障害、肝機能障害を主とした典型的な大動脈症候群の症状を発症した。しかし、並行して長期間にわたりモニターしていた、各種の血液凝固系検査、血液化学的検査、血液学的検査、心電図検査には、発症直後には重度な異常変化を示したものの、発症直前まで本症の発生を予兆するほどの異常変化はどの検査項目にも認められなかった。このように、本症は全身ショック反応のようにもみえる突発性発症の病態が特徴であることから、今後は、視点を変えて、血管内溶血機序からの切り口でのさらなる解析が必要であろう。しかし、「吊り出し法」で後大静脈栓塞虫体を摘出できれば症状は一気に改善することをわれわれは臨床経験的に知っている。このことを考え合わせると、後大静脈へ移動した虫体による物理的血流障害だけが原因とは思われない。それ以外の、赤血球を血管内溶血させる何かが働いていることは間違いない。われわれは、1970年代に、犬糸状虫感染の進行と赤血球脆弱性の関連性を、赤血球機械的脆弱性と赤血球浸透圧脆弱性をモニターし、これに高脂血症を再現負荷させても、検討した。しかし実際は、感染の経過とともに、むしろ血球膜は強くなり（脆弱性低下の意）、高脂血症下でも血球破壊を誘発するほどの血球膜脆弱性の増高はみられず、虫体感染に伴う、単なる慢性経過の造血障害、血球機能障害などの血液学的病態があるようなショック症状に関与する考えには否定的にならざるを得ず、当時、これらの研究成果は学会発表だけにとどまり、学術論文発表はしなかった経緯がある。この研究課題だけでも、われわれの研究グループには、ポジティブな研究成果に達しなかったことからお蔵入りになったデータは多数ある。しかし、これらはけして無駄にあらずして、今後、真理の扉を開くための土台にも踏み

台にもなっている。

猫の犬糸状虫でも大静脈症候群も大変まれに発症する。治療は大変困難である。「吊り出し手術」で治療に成功した草地 (1987) [22] の報告は一読の価値がある。なお、猫では駆虫剤による成虫駆虫は禁忌である。治療事故リスクは高い。また、強心剤投与や補液処置など保存療法としていように思えるが、むしろ心負担を増強させ、逆に心筋の酸素要求量ばかり増高させ、実際には瀕死の状態下のために、心臓栄養血管の血液循環が追いつかないために心筋の酸素不足を誘発し、心停止のリスクを高めるのでこれも禁忌である。救急患者を診療する時は、まず稟告聴取と現症から重篤度を速やかに判断し、聴診により心機能を読み、CBC測定値などから、できるだけ短時間で「吊り出し手術」の可否を判断し、可能と判断したなら直ちに吊り出し手術を実施し、手術が不可ならば、救命率は高くないが、ステロイド剤による保存療法が無難なところであり、あまり“いじりすぎない”で、安静を保つことである。なお、以上の点は、犬の本症の治療も、猫の本症の治療も基本的に同じである。であるからして、猫への犬糸状虫感染が危惧されるならば、普段からの予防剤服用が肝要である。ただし、猫の規定薬用量は犬のそれとは異なるので、飼い主にはその旨、しかと指導しておかなくてはならない。

マイクロフィラリア定期出現性行動 periodicity とは、人のバンクロフト糸状虫を代表として、何種類かのフィラリア種のマイクロフィラリアに共通してみられる、24時間サイクルの日周期性行動現象 (サーカディアンリズム circadian rhythm) の、末梢血中への偏重集積行動現象のことである。この現象は、Manson [23] が報告して以来、130年も経つにもかかわらず、いまだにその本質の実態は分かっていない。すなわち、昼間は宿主体内の奥深くの血液中 (末梢血に対して、中心血と呼ぶ) に隠れており、夜間になると体表下の末梢血中に多数が偏重出現してくることから夜間出現性定期出現性現象 nocturnal periodicity と呼ばれ、蚊の吸血行動にシンクロナイズさせて蚊に吸われやすくなるために夜間に出現してくるといった、もっともらしい解釈が昔からなされているが、蚊の吸血行動のピークが夕方であるのに対して、マイクロフィラリアの出現ピークは午前2~3時頃であり、タイミング良くシンクロナイズはしていないので、このような単純な解釈で都合よくは説明がつかない。われわれは、実験的に犬糸状虫マイクロフィラリアの定期出現性の昼夜サイクルを人工的に逆転させることに成功し、誘発因子は明暗サイクルであり、行動は可塑性であることを証明した。試験管内 *in vitro* 実験で電球照射 (青以上の可視光線と近赤外線領域のほぼ全部を放出) すると光に寄ってくる (正の走光性) ことから光を感じていることは確認できているからして、問題はなぜ暗闇

の“夜”なのか、ということである。既報の研究は犬体内でのマイクロフィラリアの動きばかり追っていた。しかし、マイクロフィラリアの生活力は、個々の宿主 (犬) の免疫応答力によって複雑な影響を受けていることをいくつかの研究で明らかにしてきた経験から、著者は、生体内 *in vivo* 実験ではマイクロフィラリアの正しい姿が見えてこないと考え、*in vitro* 実験に切り替えた。見えてきたのは、マイクロフィラリアはある単一波長の光波長に、しかも極めて弱い光に減弱した時に強く反応することであった。こうして、われわれは今、「マイクロフィラリアの寄生虫行動学」を研究している。

以上述べてきたような犬糸状虫の感染機序と犬糸状虫症の病態発生機序を研究する目的は、世界中に蔓延している、人フィラリア症のバンクロフト糸状虫症やマレー糸状虫症の病態解明の研究のための、疾患動物モデルとして重要な寄生虫種であり、その病態発生機序の解明とともに、人獣共通感染症としての臨床的側面と、「寄生現象」のメカニズムの生物学的側面の解析に資することにある。

8 終わりに

今はフィラリア症がどういう病気かということを追及している研究者がいなくなった。著者ぐらいであろう。自分たちで駆虫薬を開発し予防薬を開発して犬糸状虫症を終わらせたからであろうか。だが、寄生虫の寄生現象の本質の研究は、大きな医科学的課題である。これだけは、まだまだ続けなければいけない。寄生虫症は、「宿主-寄生体相互関係」で病態が成り立っている。フィラリア症をキチッと押さえていくためには、寄生虫生物学 (寄生体) の面と臨床 (宿主) の面の両面から研究していかなければ片手落ちとなり、扉は開かれない。

予測されていて、状況証拠から見ても当たり前と思えることも、わざわざ証明しなければならないのが科学というものだ。しかも、そこへたどり着くまでには、後ろを振り返ると数々の失敗作が点々とゴミのように転がっているということを研究者は誰でもいやというほど経験しているものだ。言い換えると、道なき道の藪の中をフルマラソンして止まっては走り、走っては止まりして、明かりが見えてやっとう藪を抜けゴールにたどり着いたと思いきや、そこからが本当の42.195kmでそのゴールが本当のゴールだったようなものである。しかし、表に出るのは成功した部分のみ。物事は、分かってみると至極当然で、コロンブスの卵よろしく、ナーンダそういうことかの一言で終わり、大したことは無かったね、となる。徹夜して必死の思いで治した診療でも、治って当たり前の一言で終わるようなもの。

フィラルゼンのデビューから年1回の予防薬注射剤出現まで、ほんの50年間くらいのこと。これを長いと思

うか短いと思うか。一生かかって成し遂げた研究成果といっても、せいぜい教科書の一行、あるいは数行を書きかえることができたかどうかという程度の業績にすぎない。たったそれだけのことに、東京農工大学獣医内科学教室久米清治教授一派の何人かの教員と、所属の何人もの修士学生と学部学生の、そして何人もの臨床医の臨床試験協力者の泣き笑いがあった。また、日本獣医畜産大学時代の獣医外科学教室、黒川和雄教授一派の犬糸状虫症研究も忘れてはならない。あつという間の50年間というべきであろう、か。

引用文献

- [1] Otto GF, Maren TH : Treatment of canine filariasis with trivalent arsenicals (p-arsenosobenzamides), *Journal of Parasitology*, 31, Supple, 17 (1945)
- [2] 久米清治, 大石 勇 : 糸状虫の治療試験, 砒素剤 (ヂクロールフェナルシン塩酸塩) の成虫殺滅効果について, *日獣会誌*, 5, 358-361 (1952)
- [3] 大石 勇, 中沢浩三, 久米清治 : 再び Dichlorophenarsin hydrochloride による犬糸状虫の殺虫作用について, *日獣会誌*, 7, 116-118 (1954)
- [4] Kume S : Chemotherapy of canine filariasis, *American Journal of Veterinary Research*, 18, 912-923 (1957)
- [5] 久米清治, 板垣四郎 : 犬糸状虫 *Dirofilaria immitis* の研究 (IV), 発育史に関する研究, *応用獣医学雑誌*, 16, 59-80 (1943)
- [6] 大石 勇, 小林茂雄, 久米清治 : 犬糸状虫の寄生状態について, *日獣会誌*, 11, 10-12 (1958)
- [7] Ohishi I, Katae H, Hayasaki M, Tada Y : Prophylactic activity of ivermectin against *Dirofilaria immitis* infection in dogs : Larvicidal activity of ivermectin against *D. immitis* larvae 30 days after infection, *Japanese Journal of Veterinary Science*, 49, 115-120 (1987)
- [8] Ohishi I, Katae H, Hayasaki M, Nakagaki K, Tada Y : Prophylactic activity of ivermectin against *Dirofilaria immitis* infection dogs : Establishment of effective dose and administration schedule, *Japanese Journal of Veterinary Science*, 49, 439-445 (1987)
- [9] 池田孝則 : 腸管糞線虫症治療薬イベルメクチン (ストロメクトール) の薬理作用, 一作用メカニズムとリン種試験成績一, *日本薬理学雑誌 (Folia Pharmacologica Japonica)*, 122, 527-538 (2003)
- [10] Holm-Martin M, Atwell R : Evaluation of a single injection of a sustained-release formulation of moxidectin for prevention of experimental heartworm infection after 12 months in dogs, *American Journal of Veterinary Research*, 65, 1596-1599 (2004)
- [11] 大野弘子, 早崎峯夫, 大石 勇 : 犬糸状虫成虫の寄生場所と血行動態の超音波画像による検討, *日獣会誌*, 44, 1115-1120 (1991)
- [12] Hayasaki M : Immunological analysis of agglutination in *Dirofilaria immitis* microfilaria, *Journal Veterinary Medical Science*, 63, 903-907 (2001)
- [13] 早崎峯夫 : 犬糸状虫感染の免疫学, *日獣会誌*, 44, 781-789 (1991)
- [14] 吉村堅太郎 : 寄生蠕虫はいかにして宿主の免疫応答に逆らって生きるか, *日獣会誌*, 33, 517-524 (1980)
- [15] Wakelin D : Immunity to parasite, -How parasitic infections are controlled, 2nd ed, 204, Cambridge University Press, Cambridge, Great Britain (1884)
- [16] Yoshimura K, Uchida K, Sato K, Oya H : Ultrastructure evidence for eosinophil-mediated destruction of *Angiostrongylus cantonensis* transferred into the pulmonary artery of non-permissive hosts, *Parasite Immunology*, 6, 105-118 (1984)
- [17] Hayasaki M, Okajima J, Song KH, Shiramizu K : Diurnal variation in microfilaremia in a cat experimentally infected with larvae of *Dirofilaria immitis*, *Veterinary Parasitology*, 111, 267-271 (2003)
- [18] 早崎峯夫 : 猫の犬糸状虫症の臨床, *獣医畜産新報*, 50, 330-333 (1997)
- [19] 早崎峯夫 : 犬糸状虫感染と犬糸状虫症, *獣医畜産新報*, 50, 463-469 (1997)
- [20] 早崎峯夫 : 2. 犬糸状虫症, VII 人獣共通寄生虫症, 改訂版人獣共通感染症, 木村 哲・喜田 宏編, 446-456, 医薬ジャーナル社, 東京 (2011)
- [21] Narama I, Tsuchitani M, Umemura T, Kamiya H : Pulmonary nodule caused by *Dirofilaria immitis* in a laboratory rabbit (*Oryctolagus cuniculus domesticus*), *Journal of Parasitology*, 68, 351-352 (1982)
- [22] 草地恒太 : 急性型犬糸状虫症 (Venae cavae syndrome) を呈した猫の1治療例, *日獣会誌*, 40, 289-292 (1987)
- [23] Manson P : China Imp, *Customs Med Rep*, 18, 31-51 (1879)