

アメリカ鉤虫の経口感染に関する実験的研究

(3) アメリカ鉤虫の経口腔粘膜感染に関する人体実験

長 花 操 田 辺 一 男 吉 田 幸 雄 近 藤 力 王 至
石 川 允 岡 田 清 吾 佐 藤 啓 一 岡 本 憲 司
伊 藤 重 良 福 留 祥 子

京都府立医科大学医動物学教室

(昭和 38 年 1 月 9 日受領)

緒 言

アメリカ鉤虫 (以下 Na と略す) の人体への感染経路については従来かなり多くの研究があり, ある時は疫学的観察により, ある時は動物感染実験により, またある時は直接人体への感染実験によりこれの究明が行なわれてきた。

これらの内, 人体感染実験を行なった成績をみると, 経皮感染実験を行なった Payne(1923), Svensson(1927), 南崎(1928), 河西(1932), Kendrick(1934), 富士田ら(1956), 吉田ら(1958)および柳沢ら(1961)等はすべて感染が成立したと報告している。一方, 経口感染実験を行なった大場(1929), Kendrick(1943), 富士田ら(1956), 吉田ら(1958), 山下(1958)および柳沢ら(1961)の内, 大場と柳沢らは感染の成立を認めているが他の 4 実験者は全く感染が成立しなかったといっている。そして陽性の成績をえた柳沢らの実験でも感染させることが非常に困難であったことを述べている。要するに Na の経皮感染実験では容易に感染が成立するが, 厳密な意味での経口感染実験, すなわち, Na 被囊幼虫をカプセルに入れて嚥下させるか, あるいは胃管によつて直接胃内に送入して行つた実験ではその感染の成立はかなり困難なもののようである。

然しながら, 日常生活において Na 被囊幼虫が経口的に飲食物などと共に, 口腔内に摂取された場合, 幼虫は直接胃内に送入されるとは限らず, むしろ多くの幼虫には口腔, 舌, 咽頭, 食道などの粘膜に接触する機会が極く普通にあるものと思われる。従つて自然界における Na の経口感染経路を云々する場合には, 単に直接胃内に送入された幼虫が発育成長を示すかどうかという問題

のみならず, 消化管に達する以前に幼虫が宿主体内に侵入する経路をも考慮に入れなければならない。

著者らは第 2 報(長花ら, 1962)において Na 被囊幼虫を, 仔犬の口腔粘膜に塗布接触させて, 同幼虫の仔犬に対する経口腔粘膜感染実験を行なった所, 多数の幼虫がこれらの粘膜に侵入し, 体内移行を行なった後, 小腸で成虫に迄発育することを認め報告した。

今回は 3 名の被験者について経口腔粘膜感染実験を行ない, この感染経路の存在することを確認し, 併せて人における鉤虫症の諸症状について究明した。

実験材料並びに方法

供試した Na 被囊幼虫は第 2 報において用いたと同じく京都府下一農村の一人婦(アメリカ鉤虫単独感染者)の糞便を培養してえたもので, 培養開始後 40 日を経たものである。

被験者は 3 名の健康な本学看護学院生徒で現在寮生活を営んでいて, 実験開始前の糞便検査では 1 例に鞭虫卵を認めた以外は鉤虫卵は勿論, 他の寄生虫卵も陰性であり, その後も感染が成立し Na 虫卵が排泄される迄は同様の成績を示し, 幼虫接触以前に鉤虫感染のなかつたことを立証しているものである。また実験開始前に血液の一般検査, 胸部 X 線検査を行なった所, 何れも正常であつた。

3 名の被験者には, 幼虫接触に先立つて唾液の分泌抑制のためにプロバン M を 2 錠宛それぞれ屯服させ, その約 1 時間後, 椅子に腰掛けて開口させ, 200 隻の前述被囊幼虫を, 舌上, 舌下, 両口頬部, 歯齦粘膜上に約 1cc の水と共に塗布した。その後引続いて約 20 分間, 開口したまま唾液を嚥下しないように同じ姿勢で安静に保た

本研究は昭和 36 年度の文部省科学研究, 各個研究費の援助によつて行われた。記して, 謝意を表する。

せた。その後、口腔を水で嗽がせ、その含嗽水について未侵入の幼虫の有無を検した。

実験開始後は時々血液の一般検査と検便を行ない、胸部X線検査も一回施行した。検便は飽和食塩水浮游と瓦培養の両法によつて行なつた。そして被験者の糞便内に鉤虫卵が陽転した後1または2回駆虫を行なつた。第1回の駆虫には四塩化エチレンを用いた。すなわち、先づテトレン9球(1球中四塩化エチレン 0.3g 含有)、そして30分後に9球をそれぞれ服用させ、更に1時間30分後に硫苦 20g を大量の水と共に与えた。そして、なお虫体の残存を認めた2例には第2回の駆虫をオーミンを用いて行なつた。すなわち就寝前にオーミン 8.0g、その翌朝更に 8.0g をそれぞれ屯用させ、約1時間30分後、硫苦 20g を大量の水と共に服用させた。第1、第2回の駆虫共駆虫薬投与後24時間の全排便を濾便し、虫体の採取を行なつた。

実験成績

1962年2月10日、第1、第2、第3例の3名の被験者の口腔粘膜にそれぞれ200隻宛のNa被囊幼虫を塗布接触させた。

第1例では幼虫接触後の含嗽水中に未侵入の幼虫1隻を認めたが、他の2例では残存したものは認められなかつた。

幼虫接触後の自覚症、血液所見、検便成績、駆虫状況について以下に述べる。

(1) 自覚症

第1例 20歳 女子：幼虫を接触させた日の夜半から翌1日中、唾液の分泌亢進があり、また幼虫接触の翌日昼頃から約2時間咽頭部に軽度の癢痒感があつた。更に接触後5日目頃から1日平均2回位の軽い下痢が約25日間続いたが、その後は実験終了まで何等認むべき症状なく経過した。

第2例 20歳 女子：幼虫を接触させた日の夕方に悪心を覚え、これが約1時間続いたが嘔吐はなかつた。同6日目頃舌下にざらざらした感じがあつたというがそれ以降は自覚的には無症状に過ごした。

第3例 20歳 女子：幼虫を接触させた日以来数日間軽度の腹部不快感が持続したという以外は実験終了まで何等異常を訴えなかつた。

以上3名共、口腔内の疼痛、癢痒感などは全く訴えなかつた。また咳嗽、咯痰、咽頭痛、発熱などの若菜病症状も認められなかつた。唯、これらの実験の場合、あるものは唾液の分泌亢進、咽頭部癢痒感、下痢、悪心、腹

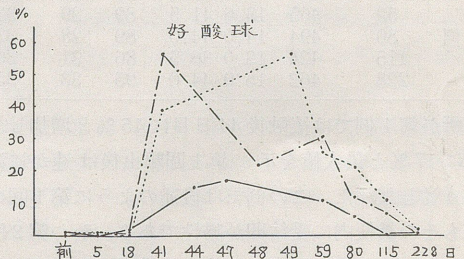
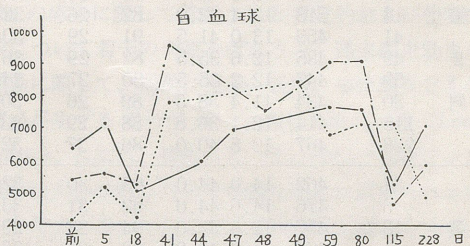
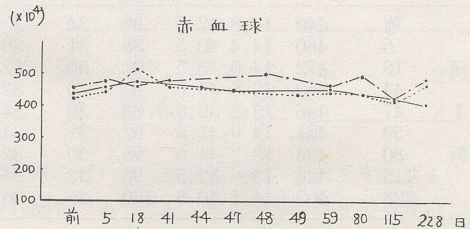
部不快感などを訴えているが、これが鉤虫感染のためにおこつたものかどうか扨に判定し難い。

(2) 胸部X線検査所見

第1、第2、第3例共、幼虫接触前および接触後5日目に胸部X線撮影を行なつたが、前後を通じて全く異常所見を認めなかつた。

(3) 血液一般検査所見(第1表、第1図)

血液の一般検査は幼虫接触後、頻回に行なつた。検査



— 第1例 第2例 - - - 第3例

第1図 赤血球・白血球・好酸球の変化

項目は第1表のごとく赤血球数、血色素量、ヘマトクリット値、MCV、MCH、MCHC、網状赤血球、不同赤血球症、畸型赤血球、多染赤血球、塩基性斑点、白血球数およびその分類についてである。

その血液像では好酸球の著るしい増加が認められたが、実験前後を通じて貧血、白血球増多その他上記の細項目について何等異常所見を呈しなかつた。

好酸球は第1、第2、第3例共幼虫の接触前および接触後5日目、同18日目の検査では0ないし2%であつ

第1表 血液一般検査成績

例	経過日数	検査項目															備考		
		赤血球数 ($\times 10^4$)	血色素量 (g/dl)	ヘマトクリット値 (%)	MCV (μ^3)	MCH ($\gamma\gamma$)	MC HC (%)	不同赤血球症	奇型赤血球	多染赤血球	塩基性斑	白血球							
												数	桿球	分節球	好酸球	好塩基球		リンパ球	単球
第1例	前	440	14.8	42.5	96	34	35	—	—	—	—	6300	3	35	1	0	60	1	産卵開始 47日 41隻
	5	460	14.4	40.5	88	31	36	—	—	—	—	7150	9	42	0	0	35	4	
	18	472	14.0	43.5	92	30	32	—	—	—	—	5030	1	55	2	0	35	7	
	44	462	13.8	43.0	94	30	32	—	—	—	—	5980	7	32	15	0	44	2	
	47	446	13.2	39.0	88	30	34	—	—	—	—	6970	11	32	17	0	38	2	
	59	451	14.0	41.5	92	31	34	—	—	—	—	7700	12	53	11	0	16	8	
	80	434	13.2	41.0	95	30	32	—	—	—	—	7600	3	48	6	0	38	5	
第2例	115	424	13.6	39.5	93	32	34	—	—	—	—	5250	12	38	0	0	47	0	54日 5隻
	228	405	14.4	40.5	100	36	36	—	—	—	—	7100	18	47	1	0	30	4	
	前	426	12.1	37.5	88	29	32	—	—	—	—	4150	10	31	1	0	56	2	
	5	449	13.2	42.5	95	29	31	—	—	—	—	5200	15	43	1	0	35	5	
	18	513	13.4	42.0	82	26	32	—	—	—	—	4200	8	34	1	0	49	8	
	41	459	13.0	41.5	91	29	30	—	—	—	—	7800	7	18	39	0	34	2	
	49	435	12.6	35.5	82	29	36	—	—	—	—	8500	3	14	56	0	26	0	
第3例	59	447	12.2	35.5	80	27	34	—	—	—	—	6800	1	28	26	0	30	5	73日 29隻
	80	434	11.4	38.5	89	26	30	—	—	—	—	7150	6	39	21	0	31	3	
	115	414	12.1	36.5	88	29	33	—	—	—	—	7150	22	37	11	0	24	2	
	228	467	12.8	40.0	86	27	32	—	—	—	—	4900	40	12	2	0	31	13	
	前	462	14.0	44.0	95	30	32	—	—	—	—	5400	12	51	0	0	35	2	
	5	476	14.6	44.0	92	31	33	—	—	—	—	5600	17	55	1	1	17	9	
第4例	18	457	12.6	43.0	94	28	29	—	—	—	—	5280	9	62	0	1	26	2	73日 29隻
	41	478	14.8	42.0	88	31	35	—	—	—	—	9600	2	19	57	0	22	0	
	48	501	14.0	44.5	89	28	31	—	—	—	—	7530	10	37	22	0	30	1	
	59	465	13.6	41.5	89	29	33	—	—	—	—	9070	1	50	31	0	16	2	
	80	494	14.0	44.0	89	28	32	—	—	—	—	9100	16	47	12	0	23	2	
	115	424	13.0	36.5	86	31	36	—	—	—	—	4650	18	45	7	1	26	3	
	228	462	15.0	44.0	95	33	35	—	—	—	—	6400	45	21	1	1	28	7	

た。所が第1例では接触後44日目に15%と増加し、47日目に17%と最大値を示し第1回駆虫後は速かに減少して0%となった。この例では後述のように第1回の駆虫後もその糞便内に受精卵が陽性であり、かつ第2回の駆虫によつて2隻のアメリカ鉤虫が排出されたにも拘わらず好酸球の正常化をみた。第2例では41日目に39%と激増し、49日目に56%と最大値に達し、第1回駆虫後は11%と減少し、その後かなり日数を経て2%となった。第3例では41日目に最大値57%を示し、第1回駆虫後には7%と下降し、第2回駆虫後には1%と正常値に復した。

(4) 検便成績 (第2表)

幼虫接触後28日、43日目に行なつた浮游法と培養法による検便では何れのものにも、虫卵あるいは幼虫は証明されなかつた。所がその後の検便では各例共に虫卵が陽性となつた。すなわち、第1例では47日目、第2例

では54日目、第3例では73日目でそれぞれ受精卵が陽性となり同時に行なつた培養でも幼虫が証明された。その後も全例共に2ないし5回の検便で虫卵が認められたので、第1回の駆虫を施行した。その後、後検便を1ないし2回行なつた結果、第2例では虫卵が陰性であることを認めたが、第1例と第3例では第1回の駆虫で多数の虫体が排泄されたにもかかわらずなお虫卵を認めたので、この2名については第2回の駆虫を行なつた。その後の後検便では両者共虫卵陰性となつた。

(5) 駆虫成績

幼虫接触後92日目に第1回の駆虫を施行した。その結果、第1例では39隻(雄15, 雌24)、第2例では5隻(雄1, 雌4)、第3例では28隻(雄6, 雌22)のNa成虫が排出されるのを認めた。

その後第1, 第3例では前述のごとく糞便内に虫卵がなお陽性であつたために、更に第2回の駆虫を行なつ

第2表 検便及び駆虫成績

経過日数	28	43	47	49	51	54	55	58	61	62	63	65	68	72	73	75	76	92	112	123	133	208	220	228	成虫数	生育率 (%)	
第1例	-	-	+	+	+				+					+				駆虫 (♂ 39 ♀ 24)		駆虫 (♂ 2 ♀ 1)	-	-			41	20.5	
第2例	-	-	-	-	-	+	+	+				+			+			5 (♂ 1 ♀ 4)							-	5	2.5
第3例	-	-	-	-	-									-	-	+	+	+	28 (♂ 6 ♀ 22)	+	+	1 (♀ 1)	-	-		29	14.5

た。第2回の駆虫実施は幼虫接触後133日目、第1回の駆虫後41日目である。排出が認められた成虫数は第1例2隻(雄1, 雌1), 第3例1隻(雌1)であった。

以上3例の1ないし2回の駆虫によつてえられた成虫数は第1例41隻(雄16, 雌25), 第2例5隻(雄1, 雌4), 第3例29隻(雄6, 雌23)であつて、その生育率すなわち、侵入した幼虫数に対する発育しえた成虫数の百分率はそれぞれ20.5%, 2.5%, 14.5%であつた。

考案

著者らはNaの経口感染について検討を行ない、既に2回に亘つて報告を行なつた。その結果によると、Na被囊幼虫を仔犬の胃内に確実に投与した場合には24時間以内にすべて糞便と共に排泄されて了い、成虫に迄発育するものを認めていない(第1報)。併し同幼虫を仔犬の口腔粘膜に接触させると幼虫はその粘膜に容易に且つ多数のものが侵入し、体内移行を行なつた後小腸で成虫に迄発育して産卵を行なうことが明らかとなつた(第2報)。またその生育率は同幼虫を仔犬の鼠蹊部皮膚に接触させた場合(田辺別報)とほぼ等しい。

今回の人体実験においてはNa被囊幼虫は仔犬に対する場合と同様に人の口腔粘膜からよく侵入して、その感染が成立することが観察された。

従つてNa被囊幼虫が人体の口腔内に飲食物などと共に摂取された場合はこの様な口腔粘膜感染が成立する可能性があるものと考えられる。

このことは広義の経口感染が成立することを示し、また動物あるいは人体感染実験を行なうに際し、経口感染実験を行なう場合には厳密に口腔粘膜感染と経胃感染の区別をする必要のあることを示唆している。

更に鉤虫の感染予防対策を考えるに際し、従来Na単

独流行地においては経皮感染のみを防止すればよいと考えられ勝ちであつたが、そのみでは充分でないことを示唆している。

Naの感染に際して惹起される自覚的および他覚的諸症候について若干の考察を行なうと、従来鉤虫幼虫の接触感染に際して、局所に発赤、丘疹、癢痒感などを伴う皮膚炎が生ずる場合が多いと報告されている(Looss, Kendrick, 吉田ら, 柳沢ら)。併し今回の実験では口腔粘膜には自覚的に何等その様な所見は認められなかつた。またその後、いわゆる若菜病症状も認められず、更に胸部X線検査でも異常は認められなかつた。

血液の一般検査成績では著明な好酸球の増多がみられた以外は、貧血、白血球増多などを示さず、その他の詳細な項目についても病的所見を認めなかつた。

好酸球は第1, 第2, 第3例において幼虫接触後18日目迄の検査では変化は認められなかつたがそれぞれ44日, 41日, 41日目には増多を認め、その極期はそれぞれ47日, 49日, 41日目であつた。

Naの人体感染実験において大場(1928), 河西(1932), 富士田ら(1956)は血液像で最も著しい変化をきたしたのは好酸球の増多であり、その極期はそれぞれ第2~7週, 第6週, 第7週であつたと報告している。

第1, 第2, 第3例において糞便中の虫卵が始めて陽性となつたのは感染実験開始後それぞれ47日, 54日, 73日であり駆虫により排出された成虫数はそれぞれ41隻, 5隻, 29隻で、その生育率はそれぞれ20.5%, 2.5%, 14.5%であつた。この数値は柳沢ら(1961)の行つた鉤虫の人体感染実験において経皮感染が成立する確率はNaでは6.1%であると述べている成績に比しかなり高率である。

以上のように、Na 被囊幼虫を人の口腔粘膜に接触させた場合には経皮感染実験と同様あるいは、むしろそれ以上に感染が成立することが立証された。

結 語

著者らは従来やや不明の点の多かつた Na の経口感染に関し系統的な実験的研究を行ない、既に2回に亘り報告した。

今回は3名の被験者に Na の経口腔粘膜感染実験を試みその感染が成立することを確かめ、併せて鉤虫症の自覚的並びに他覚的症狀について観察し、またその産卵状況、生育率などについて観察を行なつた。

(1) Na 被囊幼虫を人の口腔粘膜に接触させると幼虫は同部粘膜からよく侵入し、経皮的に接触させた場合と同様あるいはそれ以上によく感染が成立するのを認めた。

(2) 3名の被験者の全例に感染の成立を認めたが、それらの者の糞便内に始めて虫卵を認めた時期は幼虫接触後それぞれ47日、54日、73日目である。また駆虫によつて排出された虫体数はそれぞれ41隻、5隻、29隻であつて、その生育率はかなり大きくそれぞれ20.5%、2.5%、14.5%であつた。

(3) 幼虫接触から駆虫に至る間、自覚的には鉤虫感染のためにおこつたと断定しうる症状は認められなかつた。他覚的には血液一般検査で好酸球の著明な増加(それぞれ最高値17%、56%、57%)が認められたが、それ以外には異常が認められず、また胸部X線像にも変化が認められなかつた。

(4) 以上第1報から第3報迄の一連の結果は次のことを示唆している。すなわち、動物あるいは人体に対し Na の経口感染実験を行なう場合には経胃感染と経口腔粘膜感染を区別して行なわねばならない。また Na の感染予防を計画するに際しては単に経皮感染のみならず、経口腔粘膜感染の存在をも考慮に入れる必要がある。

文 献

- 1) 大場辰之允(1929)：十二指腸虫の人体寄生例に於ける血液像の変化。台湾医誌，287，91-120.
- 2) 河西澄(1932)：鉤虫殊に *Necator americanus* の経皮的人体感染時に於ける血液像の変化に関する実験的研究。台湾医誌，31，944-964.
- 3) Kendrick, J. F. (1934)：The length of life and the rate of loss of the hookworms, *Ancylostoma duodenale* and *Necator americanus*. Amer. J. Trop. Med., 14, 363-379.
- 4) 南崎雄七(1928)：自然界に於ける十二指腸虫感染経路に関する研究(その3) 野外に於ける十二指腸虫感染試験。慶応医学，8，1535-1572.
- 5) 長花操ら(1962)：アメリカ鉤虫の経口感染に関する実験的研究(1) 仔犬及びモルモットに対するアメリカ鉤虫被囊幼虫の経胃感染。寄生虫誌，11，454-460.
- 6) 長花操ら(1962)：アメリカ鉤虫の経口感染に関する実験的研究(2) 仔犬に対するアメリカ鉤虫被囊幼虫の経口腔粘膜感染。寄生虫誌，11，488-498.
- 7) 富士田猛ら(1956)：鉤虫症に関する研究 其三 鉤虫の人体感染実験。横浜医学，7，295-299.
- 8) 柳沢利喜雄ら(1961)：鉤虫の感染経路に関する研究—特に人体感染実験からの考察—。寄生虫誌，10，623-643.
- 9) 山下正文(1958)：人体実験による鉤虫感染経路の研究。医学研究，28，2434-2438.
- 10) 吉田幸雄ら(1958)：ツビニ鉤虫 *Ancylostoma duodenale* 及びアメリカ鉤虫 *Necator americanus* の感染経路に関する研究—人体感染実験による成績—。寄生虫誌，7，704-714.
- 11) Looss A. (1911)：The anatomy and life history of *Ancylostoma duodenale* Dub. A Monograph. Records of the Egyptian Government school of Medicine, Vol. IV.
- 12) Payne F. K. (1923)：Investigation on the control of hookworm disease XXXI. The relation of the physiological age of hookworm larvae to their ability to infect the human host. Amer. Jour. Hyg., 3, 584-597.

EXPERIMENTAL STUDIES ON THE ORAL INFECTION OF
NECATOR AMERICANUS

III. EXPERIMENTAL INFECTION OF 3 CASES OF HUMAN BEINGS
 WITH *NECATOR AMERICANUS* LARVAE THROUGH THE
 MUCOUS MEMBRANE OF THE MOUTH

MISAO NAGAHANA, KAZUO TANABE, YUKIO YOSHIDA, KAORU KONDO,
 MAKOTO ISHIKAWA, SEIGO OKADA, KEIICHI SATO, KENJI OKAMOTO,
 SHIGEYOSHI ITO & SYOKO FUKUTOME

(*Department of Medical Zoology, Kyoto Prefectural University of Medicine, Kyoto, Japan*)

Experimental oral infection of human being with *Necator americanus* has been made by many workers such as Oba (1929), Kendrick (1934), Fujita *et al.* (1957), Yoshida *et al.* (1958), Yamashita (1958) and Yanagisawa *et al.* (1961). All of these results showed that the oral infection of this hookworm was unsuccessful or quite difficult except Oba (1929).

The present authors carried out a systematic investigation to make clear this problem. As previously shown in Part 1 and Part 2 of this work, *N. americanus* developed into the adult worm if its infective larvae were placed in contact with the mucous membrane of the pup's mouth, but the infective larvae were completely discharged from the pup's intestine within 24 hours after inoculation if they were put in pup's stomach by tube.

The present paper (Part 3) described the results of per mucous membrane infection of mouth of human beings with infective larvae of *N. americanus*. Three volunteers are girls, all of 20 years old, and they are proved free from hookworm ova in their stools before the inoculation. No abnormal findings were observed by X-ray of chest and by blood examination.

To each volunteer 200 infective larvae of *N. americanus* (40 day old after beginning of the egg culture) were placed in contact with the mucous membrane of her mouth.

Medical examination was frequently repeated for about 4 months after the inoculation. No clinical signs were observed except marked eosinophilia and appearance of hookworm ova in the stools. The percentage of eosinophiles, in maximum period, were 17%, 56% and 57% in each of three cases. The first appearance of hookworm ova in their stools were 47 days in case 1, 54 days in case 2 and 73 days in case 3 respectively. The total numbers of adult worm removed from them by 2 successive treatments were 41 (20.5%), 5 (2.5%) and 29 (14.5%). These percentages are almost the same or sometimes rather superior compared with the results of per cutaneous infection reported by several workers.

The above mentioned facts suggest that we have to note that there are two invasion routes, per stomach and per mucous membrane of mouth, when we infect the animals or human beings with hookworm larvae orally.

On the other hand, even in an endemic area of *N. americanus*, we have to take precaution against not only percutaneous infection of the larvae but also of per os infection, in a wide sense, of them.