

「犬糸状虫症の治療と予防の現状」

○北川 均・鬼頭克也・大場恵典・佐々木栄英
岐阜大・獣医内科学講座

1. 犬糸状虫症の病態

犬糸状虫症の病態として、成虫が肺動脈に寄生している「肺動脈寄生の犬糸状虫症 (pulmonary dirofilariasis)」, 三尖弁口部付近に存在する「caval syndrome」があり, 他に犬糸状虫が三尖弁の腱索に纏絡する「三尖弁腱索纏絡症 (coil round)」や動脈系に存在する「奇異塞栓症」がある。さらにミクロフィラリアや移行期の幼若虫が原因となる病態もある。それぞれの病態は発生機序が異なり, 治療法も異なるが, ここでは肺動脈寄生の犬糸状虫症と caval syndrome を扱い, これらの治療法について私たちの意見を述べる。

犬糸状虫の成虫はイヌの肺動脈に寄生し, ミクロフィラリアを産生する。犬糸状虫が活着しているうちは, 寄生犬は顕著な症状を示さないことが多い。宿主と寄生虫の相互関係により, 宿主に強い侵襲を及ぼさないことが寄生虫の子孫を増やすことになり, 寄生虫にとって利益が大きいためであると考えられる。成虫は寿命 (5-6年 [9]) がくると死亡する。犬糸状虫成虫が死亡すると肺動脈が塞栓することは広く認識されているが, 肺動脈塞栓と犬糸状虫症の病態の関係については十分に理解されていない部分もある。犬糸状虫症においても, 病態発生に適合した治療法を考えることが重要である。

2. 肺高血圧の原因

肺動脈寄生の犬糸状虫症における循環障害は右心不全と定義されるが, その原因として最も重要であるのは肺高血圧である。犬糸状虫症の患犬では, レントゲン写真において肺動脈の拡張や曲がりくねりがみられ, 肺動脈圧は正常犬より高い。犬糸状虫症において, 肺高血圧に関与する因子として以下の要素が考えられる。

- 1) 生きた成虫が関与する因子
 - a) 犬糸状虫そのものの存在
 - b) 肺動脈内膜増殖
- 2) 死んだ成虫が関与する因子
 - a) 肺動脈塞栓
 - b) 他の肺の病変 (硬化病変など)

これらの要素すべてが肺高血圧に関与している。犬糸状虫をフレキシブル・アリゲーター鉗子 [3] を用いて除去すると, 除去直後に肺動脈圧は低下し, 逆に犬糸状虫を肺動脈に挿入すると, 挿入直後に肺動脈圧は上昇する [6] ので, 犬糸状虫成虫の存在は確実に肺高血圧に関与する。犬糸状虫除去後に肺高血圧に最も強く関与する因子を検討すると, 肺動脈塞栓の程度が最も密接に関与していた [10]。生きた成虫を除去すれば肺動脈塞栓は形成されない。成虫の外科的除去は犬糸状虫症の治療法であるが, 循環不全の発症を予防する方法でもある。

3. 肺動脈塞栓病変の形成

犬糸状虫が寄生していないイヌの肺動脈に犬糸状虫成虫 (死虫) を挿入しても, 重篤な塞栓病変は形成されない。いっぽう, 肺動脈内膜の増殖が重度である犬糸状虫寄生犬に死虫を挿入すると, 重度な塞栓病変が形成され, 肺動脈圧は上昇する [1]。塞栓病変は, 犬糸状虫虫体による単純な物理的塞栓によってのみ形成されるのではなく, 異物処理反応などの生体反応が関与するようである。犬糸状虫寄生犬に殺成虫剤を投与すれば, 肺動脈塞栓病変が形成される。肺動脈内膜の増殖が重度である症例や寄生数が多い症例では肺動脈塞栓が重度となる可能性が高いが, 現在のところ明確な判断基準は示されていない。

4. 肺動脈寄生の犬糸状虫症の治療法

肺動脈寄生の犬糸状虫症の治療として以下の事項がある: 1) フレキシブル・アリゲーター鉗子を用いた肺動脈からの犬糸状虫除去, 2) ひ素剤を用いた犬糸状虫成虫殺滅 (駆除ではない),

3) 成虫には処置をしないで対症療法を行う。

フレキシブル・アリゲーター鉗子は肺動脈と右心房の犬糸状虫を頸静脈から摘出するための処置具として 1986 年に開発された[2]。犬糸状虫の摘出は犬糸状虫症の有効な治療法であり、循環を改善するとともに死虫による肺動脈塞栓病変を形成しないようにする。このことは犬糸状虫症の発病予防としても有効である。

犬糸状虫寄生数が少なく臨床症状が見られない症例では、殺成虫剤を投与しても犬は耐えることができる。しかし、このような症例では処置をしないことも選択肢の一つである。寄生虫と固有宿主は相互関係が深く、寄生虫が活着しているうちは、生存戦略として宿主の生命を奪うような激しい侵襲性を示すことは少ない。肺動脈に寄生する犬糸状虫を外科的に除去しても、もともと臨床症状がない症例では臨床症状の改善は認められない。しかし、犬糸状虫寄生犬は非寄生犬となり、犬糸状虫症を発症する可能性はなくなる。

犬糸状虫の寄生数が中等度の症例（非常にあいまいな表現であるが、このように表現せざるをえない）では、殺成虫剤の投与を選択するのか、犬糸状虫の外科的摘出を選択するかは議論がある。犬糸状虫の摘出は、患犬にとって安全であるが、設備（X 線透視）と技術を必要とする。殺成虫剤の投与は、患犬にとって危険である場合もあるが、臨床的に問題なく耐過する場合もある。明確な判断基準は現在のところ示されていない。

犬糸状虫の寄生数が多い犬では、殺成虫剤の投与は、重度の肺動脈塞栓を誘発する可能性があるため危険である。このような犬では、フレキシブル・アリゲーター鉗子による犬糸状虫摘出が適応となる。生きた犬糸状虫は摘出することができるが、犬糸状虫を摘出しても、死虫に原因する肺動脈塞栓病変は依然として残り、肺動脈塞栓が十度である例では肺高血圧が十分に改善されない場合もある。しかし犬糸状虫多数寄生例では、犬糸状虫摘出直後から肺動脈圧が低下し、循環は著しく改善される。

腹水や皮下浮腫、肝臓障害や腎臓障害が重度であるような末期の症例では、殺成虫剤の投与は禁忌である。私たちは、腹水を伴う犬糸状虫症の症例にフレキシブル・アリゲーター鉗子による犬糸状虫摘出を試みたが、およそ半数の症例において回復をみた[4]。回復した症例は、腎臓や肝臓の障害が著しく重度ではなく、犬糸状虫の寄生数が比較的多い症例であった。

私たちは 10 年間以上殺成虫剤を用いた経験がないので、ひ素剤による犬糸状虫殺滅とフレキシブル・アリゲーター鉗子による犬糸状虫除去を比較するデータを持ち合わせていない。両者の有効性の比較については Drs. Morini, Venco ら [8] によって報告されている。前述のように、犬糸状虫を殺滅すれば肺動脈塞栓の原因となる。かなりの犬はひ素剤による犬糸状虫殺滅に耐えることができるとされているが、それは耐えることができたということであって、安全であるということではない。実際、どんなひ素剤であっても投与後に呼吸障害や循環障害などを示す犬もあり、死亡した例も報告されている。ひ素剤を投与しても大丈夫という臨床的な基準や成虫を殺滅しても問題がない犬糸状虫寄生数の明確な基準は示されていない。肺動脈の内膜病変の程度と犬糸状虫殺滅の是非についても検討されていない。さらに既に形成されている肺動脈塞栓病変と犬糸状虫殺滅の可否についても詳細には検討されていない。患犬の側に立った基準が設定される必要がある。

5. 対症療法

犬糸状虫症の対症療法については、循環不全を改善する目的で多くの薬剤が使用されてきた。犬糸状虫症は、肺の血液通過障害が循環障害の原因（左心室ががんばっても血液が流れて来ない状態）であるので、左心室に作用して陽性変力作用を示す薬剤は理論的に有効性が高くないと考えられる。犬糸状虫症のイヌでは、肝臓や腎臓の機能低下があるので、薬剤の代謝、排泄にも配慮する必要がある。

フロセミドなどの利尿剤は古くから犬糸状虫症の症例に循環血液量を減らす目的で広く使用され、経験的に有効であることが理解されている。犬糸状虫症では、右心不全により静脈うっ血の状態にあるので、循環血液量を減少させることは理論的に有効である。しかし、フロセミドなどは腎毒性を有するので、腎灌流量が減少し、腎臓障害が進行している重症例では注意が必要である。また、フロセミドは糸球体濾過量を増やす薬ではないことを意識しておく必要がある。

硝酸イソソルビドは主に静脈系を拡張し、静脈還流量を減少させるので、右心不全の状態にあ

る犬糸状虫症犬には理論的には有効である。私たちは、犬糸状虫症の臨床例に飼い主の了解を得て硝酸イソソルビドを使用しており、臨床的に有効であるという感触を経験的に得ている。しかし、広く臨床例に用いるためには、より多数の症例を用いた客観的な臨床試験が必要である。

アンジオテンシン変換酵素 (ACE) 阻害剤は、動脈系と静脈系を同時に拡張する。この薬剤の犬糸状虫症における有効性については議論がある。長時間有効性の主要な ACE 阻害剤はプロドラッグの形で投与され、肝臓において活性型に変換される。肝臓障害が重度である腹水症状を示す犬糸状虫症犬ではベナゼプリルの活性型の血中濃度は正常犬と同様か高く、24 時間後の血中濃度は正常犬と同じであった。傷害された犬糸状虫症重症犬の肝臓におけるベナゼプリルの変換と排泄は特に問題はなさそうである [5]。また、少数例であるが、ACE 阻害剤の投与により肺動脈圧が低下した例を経験している。しかし、ACE 阻害剤の犬糸状虫症における有効性についても臨床的に検討される必要がある。

ベータブロッカーについては、犬糸状虫症における臨床的知見を保有していない。しかし、実験的に犬糸状虫寄生犬にベータブロッカー (メトプロロール) を投与すると、心拍数と心拍出量が低下して肺動脈の犬糸状虫が右心房に移動し、caval syndrome を発症することを経験している。安易な使用は避けるべきである [3]。

6. Caval syndrome とその循環不全

Caval syndrome は、犬糸状虫が本来の寄生部位である肺動脈から三尖弁付近に移動して、重篤な循環障害と血管内容血を引き起こす病態である。典型的な症例では、犬糸状虫の寄生数は比較的多く、臨床症状としては、衰弱、ショック状態、血色素尿、貧血、caval murmur (低音を主体とする独特の心雑音)、頸静脈拍動、肝臓障害 (liver failure syndrome と呼ばれたことがある)、腎臓障害がある。典型的な例では、これらの臨床症状を突然発症し、処置をしなければ急性の経過で死の転帰をとる。しかし最近では、三尖弁口部に犬糸状虫が存在するが、犬糸状虫の寄生数は少なく、肺高血圧が重度で、腹水などの臨床症状を示す慢性重症の犬糸状虫症に類似した症例をみるようになってきた。私たちはこのような症例を慢性の caval syndrome と称している。

Caval syndrome では、三尖弁部位に存在する犬糸状虫が三尖弁機能不全 (弁口部狭窄と閉鎖不全) を引き起こし、循環不全の原因となる。このことは、三尖弁付近からの犬糸状虫を摘出すると、独特の心雑音は消失し、弁機能が回復するとともに循環が急速に改善される [7] ことから明らかである。しかし、肺動脈圧が正常であるイヌにおいて三尖弁を切断しても、明瞭な循環不全症状は発症しない。いっぽう、肺動脈圧が軽度上昇しているイヌでは、三尖弁が正常に機能していれば症状は発現しないが、三尖弁の機能を障害すると腹水や運動不耐性などの右心不全症状を発現する。Caval syndrome における循環不全の原因は三尖弁の機能不全 (弁口部狭窄と閉鎖不全) であるが、肺高血圧も循環不全と三尖弁機能不全に密接に関与することを示す。

7. Caval syndrome の治療法

Caval syndrome の症例では、まず循環不全の原因となっている三尖弁口部に存在する犬糸状虫を除去することが第一選択である。典型的な caval syndrome の症例では犬糸状虫を除去すると、循環が急速に改善され、臨床症状も著しく改善される。肺動脈の犬糸状虫を摘出すれば、犬糸状虫の移動を防ぎ、caval syndrome の再発を防ぐことができる。多くの caval syndrome 症例が既に肺動脈塞栓病変を形成しているので、それ以上に塞栓病変を重篤化させないことも重要である。しかし慢性の caval syndrome の症例では、犬糸状虫寄生数が少なく、肺動脈塞栓が重度であるので、犬糸状虫の摘出効果は高くない。

Caval syndrome の症例では、脱水状態にあるにもかかわらず三尖弁機能不全による静脈うっ血が重度である場合が多い。この状態での補液は、循環血液量を増加させる結果となることがあるので、投与量と速度に注意する必要がある。Caval syndrome の症例は、肺水腫の状態になっている症例もあり、補液の実施には十分な注意が必要である。しかしショック状態にある症例もあり、補液が禁忌ということにはならない。私たちは、caval syndrome の症例では、フレキシブル・アリゲーター鉗子による犬糸状虫摘出を行い、循環機能のある程度改善してから補液を行うようにしている。

血色素尿は三尖弁口部の血流異常に伴う血管内容血の結果であるので、犬糸状虫を除去して三

尖弁口部の血流を改善することが唯一の治療法である。抗プラスミン剤（止血剤）の投与は、血栓を増加させ、肺動脈塞栓を増悪させる可能性があるため、使用は好ましくないと考えている。ヘパリンの使用も、肝臓障害が重度である症例では注意が必要である。血色素尿の形でヘモグロビン（鉄）が体外に排泄されているので、鉄欠乏性の状態になっている可能性が高い。末梢血を検査すると、多くの症例で赤芽球や網状赤血球が多数検出され、赤血球の再生は盛んであることを示しているため、貧血が重度である症例には鉄剤やビタミン B12 の投与と共に輸血も考慮する必要がある。

10. おわりに

犬糸状虫症の病態について、循環異常と治療法について概説した。犬糸状虫症については寄生予防が広範囲に広まり、犬糸状虫が多数寄生する典型的な症例は以前ほど多くない。しかし、地方においてはまだまだ発症例が多く、犬糸状虫症に対する知識は重要である。その病態については、古くから重要視された病態であるにもかかわらず、未知の部分が多い。よりよい治療のためにも病態のさらなる解明が待たれている。犬糸状虫症は獣医学領域における独特の病態であり、獣医学独自の考え方が必要である。今後の研究の進展を待ちたい。

参考文献

- [1] Hirano Y, Kitagawa H, Sasaki Y: J Vet Med Sci 54, 897-904 (1992)
- [2] Ishihara K, Sasaki Y, Kitagawa H: Jpn J Vet Sci 48, 989-991 (1986)
- [3] Kitagawa H, Ishihara K, Sasaki Y: Jpn J Vet Sci 49, 1081-1086 (1987)
- [4] Kitagawa H, Kubota A, Yasuda K, Hirano Y, Sasaki Y: J Vet Med Sci 54, 751-756 (1992)
- [5] Kitagawa H, One R, Kitoh K, Ohba Y, Kuwahara Y, Kondo M, Nakano M, Sasaki Y: J Vet Med Sci, (2003) (in press)
- [6] Kitagawa H, Sasaki Y, Ishihara K, Hirano Y: Jpn J Vet Sci 52, 1211-1217 (1990)
- [7] Kitagawa H, Sasaki Y, Ishihara K, Kawakami M: Am J Vet Res 52, 126-132 (1991)
- [8] Morini S, Venco L, Fagioli P, Genchi C. 235-240 Recent Advances in Heartworm Disease: Symposium '98. 1998.
- [9] 大石 勇: 犬糸状虫. 寄生虫学の立場から. 文永堂 (1986)
- [10] Sasaki Y, Kitagawa H, Hirano Y: J Vet Med Sci 54, 739-744 (1992)