

に対処するのは、今後、より有効な治療薬の開発を待たねばならぬが、現状では虫血症を示す患者には Benznidazole の投薬を試みることで、献血・輸血による 2 次感染の防止に繋がると考える。

謝 辞：本研究の一部は 2007 年度文部科学研究費基盤研究 (C)：定住ラテンアメリカ人の Chagas 病疫学調査と輸血感染予防対策 (代表 三浦左千夫) により実施した。

### 文 献

- 1) 堀尾 豊, 他 (1979) : 慢性 Chagas 病の 1 剖検例. 日内会誌, 68, 10, 87-92.
- 2) 西村明儒, 他 (1994) : Chagas 病による心筋症の一部検例. *Clinical Parasitology*, 5, 38-41.
- 3) 岡本萌子, 他 (2004) : Bernard - Solier 症候群を合併したシャーガス病の 1 例. 第 8 回滋賀国際医療研究会.
- 4) 三浦左千夫, 他 (2006) : 在日ラテンアメリカ人の Chagas 病検査について. *Clinical Parasitology*, 17, 122-124.
- 5) Castro A. M. *et al.* (2002) : Blood culture and polymerase chain reaction for the diagnosis of the chronic phase of human infection with *Trypanosoma cruzi*. *Parasitology Research*, 88, 894-900.
- 6) 三浦左千夫, 他 (2007) : 在日日系ブラジル人慢性 Chagas 病 (虫血症) について. *Clinical Parasitology*, 18, 80-82.
- 7) Jose, R. C. (2007) : Chagas' disease : What is known and what is needed - A background article. *Mem Inst Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro*, 102 (Suppl-1), 113-122.
- 8) Juaquin, G. *et al.* (2008) : Diagnóstico, manejo y tratamiento de la cardiopatía chagásica crónica en área donde la infección por *Trypanosoma cruzi* no es endémica. *Enferm. Infecc Microbiol Clin*, 26, 99-106.
- 9) Olga, S. *et al.* (2008) : Serological evaluation of specific - antibody level in patients treated for Chronic Chagas' disease. *Clin Vaccine Immunol*, 15, 297-302.
- 10) Eneida, M. L. (1999) : Soroprevalência de anticorpos anti *Trypanosoma cruzi* em doadores de Sangue em Londrina, Parana. Brasil. Monografia ao Centro de Ciências Biológicas da U. N. V Estadual de Londrina de Parana.

## 臨床検査に必要な 寄生虫感染症の知識

東京医科歯科大学大学院准教授 国際環境寄生虫病学分野

赤尾信明

### 糞便検査は必要か？

わが国では寄生虫感染症がなくなってしまい、もはや臨床検査技師にとって寄生虫に関する知識は必要ないと考えている人はいないだろうか。寄生虫卵の検査依頼があった時には外注に出してしまっていないだろうか。マラリア原虫のようにみえるけれど、自信がない。寄生虫について身近に相談する人もいないので、できれば自分では検査はしたくない。そんな人はいないだろうか。

図1は、東京都予防医学協会が2007年に発行した年報に掲載されていたデータをもとに作成した、1949年からの寄生虫検査依頼数と陽性率の推移を示したものである。これをみると、寄生虫に感染している人の割合は1968年に1%を割り、検

査数も1974年には前年と比べて1/3に激減している。これは1973年に学校保健法が改正され、中学生の寄生虫検査の義務化が廃止されたことによる影響が大きいと推測される<sup>1)</sup>。この法律が制定された背景には、寄生虫感染者の長期減少傾向があつてのことだと思われる。そして、とうとう2002年以降は糞便検査さえ行われなくなつてしまった。もはや東京では、寄生虫に感染している人数を知るすべはなくなつてしまったのである。それでも、2000年には2,110件の検査を行い0.09%の陽性者、すなわち20名の糞便内に何らかの虫卵を発見したことを年報は語っている。

この20名という数字が、衛生観念の発達した現在の日本社会において、多いか少ないかはさて

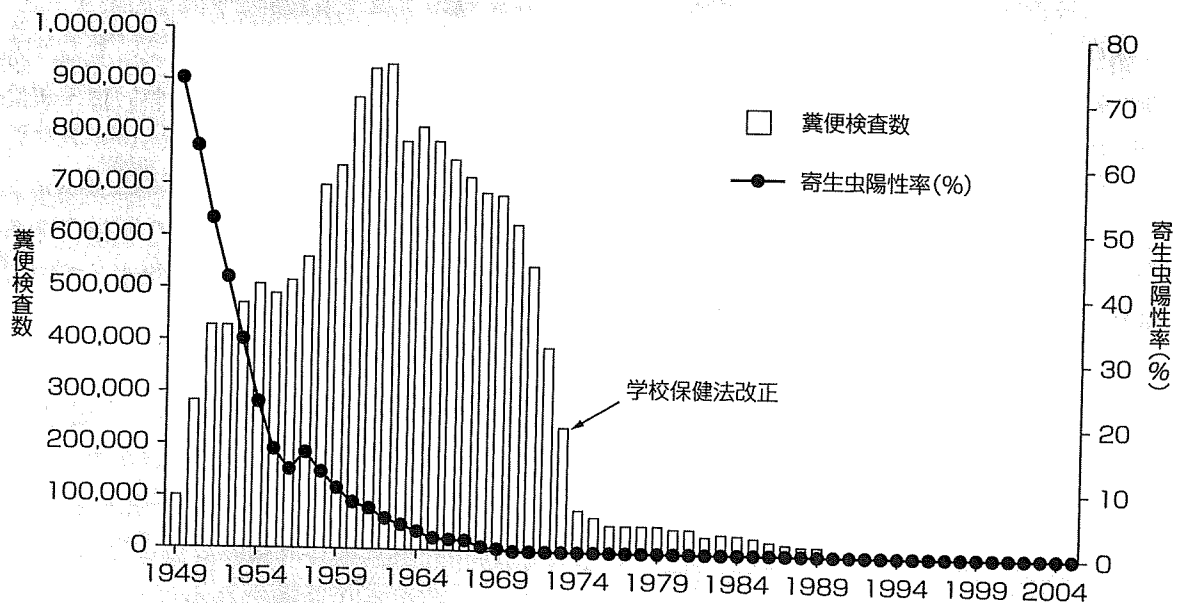


図1 東京都予防医学協会に依頼のあった寄生虫検査成績<sup>1)</sup>

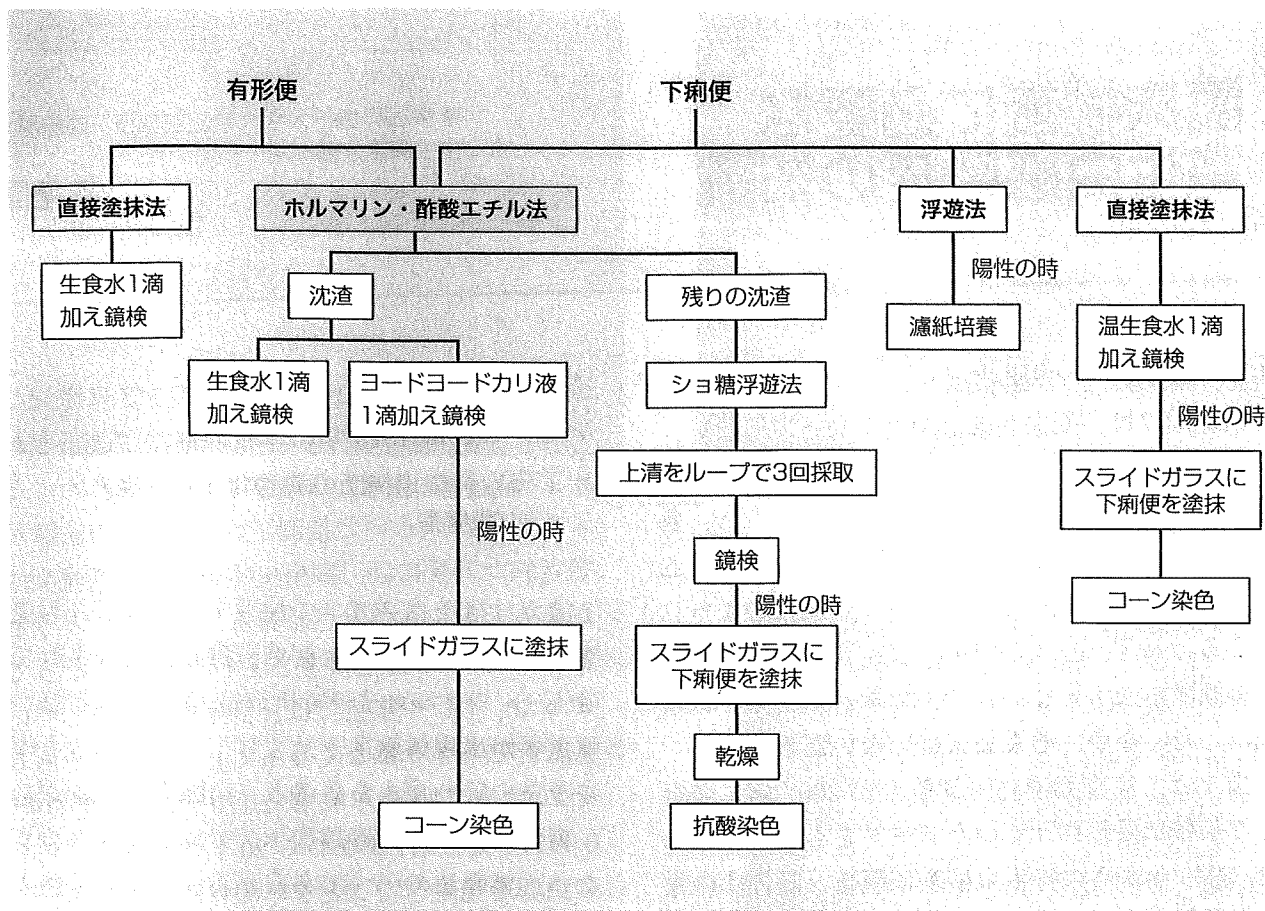


図 2 当分野で実施している糞便検査要領

において、この人達が何かの病気になって病院を訪れた時に、主治医が「糞便の寄生虫検査をしてみよう」と考えたとしたら、その検体があなたのところにやってきたかもしれない。

海外へ出かける日本人は年間 1,700 万人をこえている。出かける先も世界中にわたっている。これらの国中には、いまだ寄生虫感染症が猖獗を極めていところがたくさんある。また、航空機を使えば地球の反対側からも 24 時間以内で日本に戻ってこれることができる。寄生虫を媒介する蚊やダニが飛行機によって密入国する機会などいくらでもありそうである。さらにまた、海外からは短期旅行者だけでなく、長期間滞在する在留外国人の方も 150 万人以上にのぼっているといわれている。日本ではもはやみられなくなった寄生虫に感染している人がいるかもしれない。

寄生虫感染症の診断の基本は、寄生虫それ自身

をみつけて同定することである。寄生虫はウイルスや細菌と違って虫卵を産む。感染するとヒトは、寄生虫に対して抗体を産生する。もちろん、産卵などしない原虫や抗体産生が悪い寄生虫感染症もある。何事にも例外はあるが、いずれにしても、ムシ自体を見つける以外に、寄生虫感染症では虫卵をみつけたり感染の間接的な証拠である抗体を検出したりすることによって診断していくことになる。

### 臨床検査技師にとって必要な寄生虫感染症の知識とは何か？

医学の他の分野と同様、寄生虫学の分野でも 10 年前の教科書と最新のものとを比べてみると、その内容の変化に驚かれると思う。これまでなかった寄生虫（旋尾線虫や *Entamoeba dispar*、日本海裂頭条虫など）や寄生虫ではなく真菌ではな

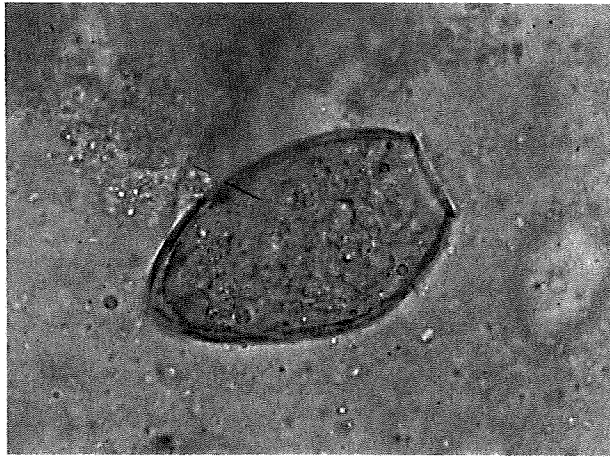


図 3 胸水の沈渣からみつかったウエステルマン肺吸虫卵

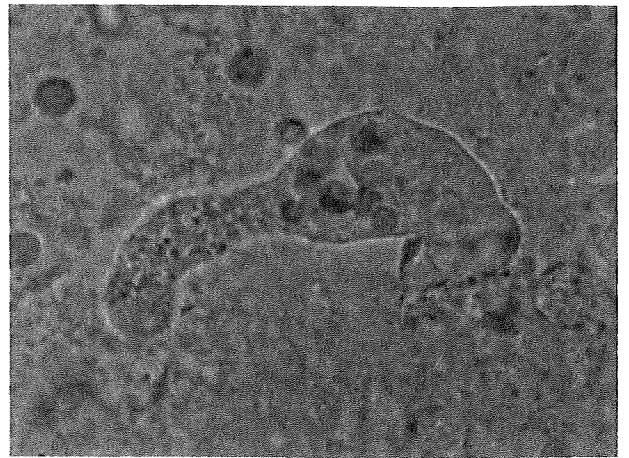


図 4 粘血便の患者からみつかった赤痢アメーバ栄養型

いかといわれるようになってきたニューモシスチス、Wolbachia やレジオネラ菌のように寄生虫の中に共生あるいは寄生する細菌が病原性に深くかかわっているなど、旧来の知識のままでは正しい判断すらできない状況になってきている。

臨床検査技師にとって必要最低限の寄生虫感染症の知識とは、個々の寄生虫の生活史や形態、感染経路を覚えることも必要だろうが、それよりも目の前にある検体からどのようにして正しい情報を引き出すか、そのためには何をして、何が必要なのかを体系づけて理解しておくことだと考えている。

### 糞便検査を依頼されたらどうするか？

糞便にもいろいろ形状がある。ウサギのような硬い糞便、白い便、水のような便、粘液の混じった便、チョコレート色をした便などである。このようにいろいろな便の性状や色を呈するには病態生理学的な必然性がある。図 2 に、虫卵検査を依頼された時に私達が実施している検査方法をあげておく。

肺吸虫症を例にあげて考えてみよう。肺吸虫の感染は、第二中間宿主に寄生しているメタセルカリアの経口摂取によって起こる。第二中間宿主になるものとしては、サワガニやモクズガニ、アメリカザリガニがある。冬場の味覚として珍重され

る上海ガニはモクズガニの仲間で、上海ガニの老酒漬けを食べて感染した例が国内でも報告されている<sup>2)</sup>。メタセルカリアを摂取後、2 カ月ほど経つと肺症状が出現する。

肺吸虫の疑いがある患者さんの検査の依頼があり、糞便が届いた。直接塗抹法では虫卵が見つからない。集卵法の一つであるホルマリン・酢酸エチル（遠心沈殿）法で集卵を行ってみた。しかし、虫卵はみつからない。どうしたらよいだろう。「虫卵は陰性」と検査結果を返すだけではいけない。喀痰や、もしも胸水貯留があるのなら、それも検査する必要がある。喀痰の検査では粘液溶解剤を加えて遠心する。胸水は、そのまま遠心して鏡検すると虫卵が見つかることがある（図 3）。それでも何もみつからない時はどうすればよいのだろうか。次章をお読みいただきたい。

もう一つ例をあげておく。アメーバ赤痢の症例が猛烈な勢いで増えてきている。1999 年に感染症法が改正され、赤痢アメーバ症が全数把握の五類感染症に指定されてから 2005 年までの統計をみても、患者数は 1999 年の 278 名から 698 名と約 2.5 倍の増加が報告されている。赤痢アメーバ症では、いわゆる粘血便をみる腸アメーバ症と、肝臓に膿瘍を形成する肝アメーバ症が多くみられる。

粘血便の中に生きた赤痢アメーバの栄養型をみつけ出すためには、検体をできるだけ早く検査し

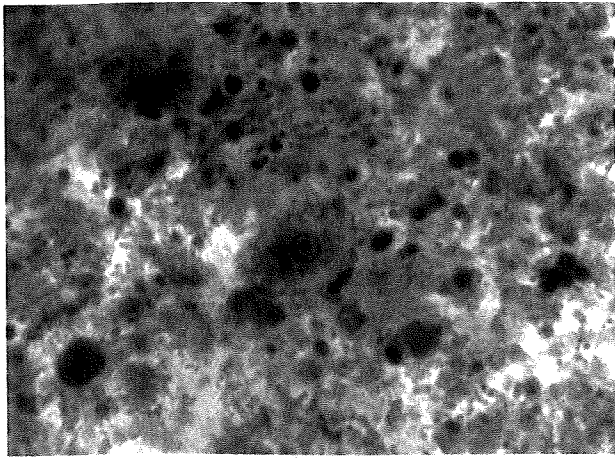


図 5 図 4 の検体のコーン染色標本

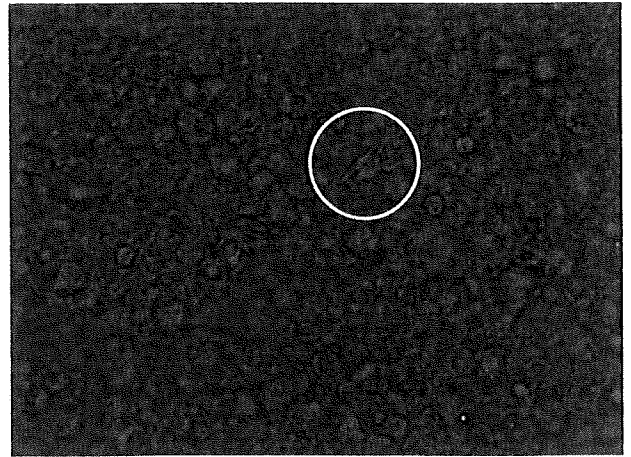


図 6 肝アメーバ症患者の膿瘍液からみつかったシャルコライデン結晶 (円内)

なければならない。それができない時には、「人肌」に温めながら検体を検査室まで運んでもらうように依頼する。そして、今度はホルマリン・酢酸エチル法ではなく、粘血便を爪楊枝などですくい取り、温めた生理食塩水をのせたスライドガラスの上のせて鏡検する。この時、400 倍の倍率で、あまり急いで視野を動かさずゆっくりとみている。赤痢アメーバの栄養型は運動能をもっているが、ランブル鞭毛虫の栄養型に比べてその動きは緩慢で、あまり早く視野を動かしすぎると見逃してしまう。動くアメーバの中に赤血球を見つけることができれば、それが病原性をもつ赤痢アメーバの栄養型である (図 4)。

後日の確認のためにも、スライドガラスに粘血便を薄く塗抹して、コーン染色を施して永久標本を作っておく必要がある (図 5)。肝膿瘍液も同様に検査するが、栄養型が見つからない場合でもシャルコライデン結晶が見つかる場合がある (図 6)。このような時には赤痢アメーバ症の疑いが非常に高いので、慎重に検査をしなければならない。

### 糞便検査が役に立たない寄生虫感染症

糞便検査がまったく役に立たない寄生虫感染症もある。ヒト本来の寄生虫にもかかわらず糞便内に虫卵が出てこない旋毛虫症や、組織侵入性のあ

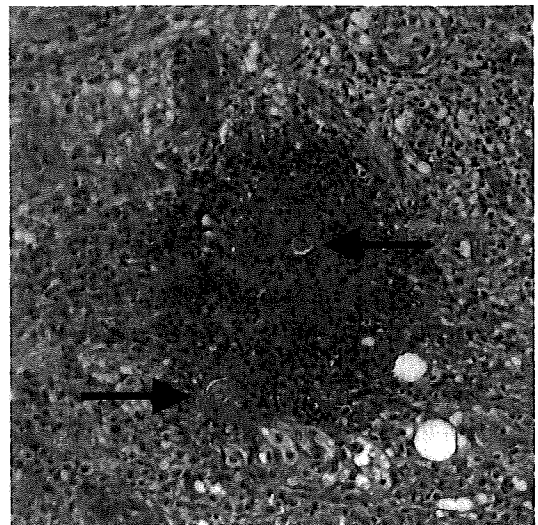


図 7 トキシカラ症患者の皮膚痒疹の生検で発見されたイヌ回虫幼虫断端 (矢印)

る寄生虫である。とくに、動物由来の蠕虫類寄生虫がヒトに感染した場合には、ヒトの身体の中では成熟することができないので、決して虫卵はみつからない。肺吸虫症や赤痢アメーバ症も、虫卵や栄養型が見つからない場合がある。その時は、血清中の抗体検査を行って感染の有無を推測する。しかし、寄生虫感染症の抗体検査はあくまでも補助的な診断であるということを常に念頭におく必要があり、あまり結果を重要視しすぎると思わぬ失敗をすることがある。マラリアやフィラリアなどの一部の寄生虫感染症については、血液中の抗原を検出できるキットも市販されている。

寄生虫感染症の抗体検査でもっとも大切なのは、抗体検出に使った抗原が特異性の高いものかどうかという点である。たとえばイヌ・ネコ回虫症では、原因となるイヌやネコの回虫の幼虫が $400 \times 20 \mu\text{m}$ と非常に小さいので、病理組織検査で発見するのはよほど運のよい場合に限られる(図7)。そのため、しばしば血清抗体検査が行われるが、使用する抗原が成虫由来の虫体抗原では、他の寄生虫抗原との間で非特異反応が強くなってしまふ。ヒトの身体に侵入している形である幼虫の排泄物を抗原とした検査では、このような反応を低くおさえることができる<sup>3)</sup>。

### ■ 経験と知識の伝承—寄生虫の輪

寄生虫卵や原虫などは、一度でもみたことがあれば自信をもって同定することができると思う。しかし、今まで一度もみたことがないものを同定するのはむずかしいものである。研究会や講習会に積極的に参加して、寄生虫感染症の「トレンド」を把握することも大切である。他人のもっている知識を自分のものにするとともに、自分の経験を積極的に公開してゆくことは、正しい診断のもとに治療の開始を待ち望んでいる患者さんにとっても利益になることだと思う。

あなたの身近に寄生虫感染症に精通した人を見つけることができなくても大丈夫です。日本寄生虫学会では、医療専門家からの質問に答えるシステムを学会ホームページ(<http://jsp.tm.nagasaki-u.ac.jp/>)に開設しています。これまでに寄せられた質問のなかでよくあるものについてはすでに公開が始まっており、また、これまでに寄せられたすべての質問とそれに対する回答は、データベース化してもうすぐ公開される予定です。さらに、ご自身で経験された寄生虫に関する質問についても随時受け付けていますので、ぜひ利用してみてください。

臨床検査技師の資格を得る前の学生時代、寄生虫卵をはじめ顕微鏡でみた時に「美しい」とひそかに思った人であれば、誰もが「寄生虫の輪」に加わることができると思う。

#### 文献

- 1) 東京都予防医学協会検査研究センター：寄生虫検査（学校保健分野）の実施成績。東京都予防医学協会年報 第36号。東京都予防医学協会，2007。
- 2) 杉山 広，森嶋康之，荒川京子，他：平成16年秋に集団発生した肺吸虫による食中毒事例—原因の寄生虫学的精査—。臨床寄生虫学雑誌，17(1)：63～66，2006。
- 3) Akao, N., Ohta, N. : Toxocariasis in Japan. *Parasitol. Int.*, 56 (2) : 87～93, 2007.

\* \* \*

# 末梢血におけるマラリア原虫の検出

おおともひろし      あか お のぶあき  
大友弘士\*1・赤尾信明\*2

## 新しい知見

最近の遺伝子工学の進歩により、ポリメラーゼ連鎖反応(polymerase chain reaction, PCR)法による病因原虫特異遺伝子の検出も可能になったが、医療機関を問わずいつでもできる検査法ではない。その点、本稿で述べる抗原検出法は特別な装置や顕微鏡を必要とせず、簡便性、再現性、迅速性が高いものである。特異抗原に対するモノクローナル抗体が帯状にコーティングされた濾紙(ディップスティック)に少量の末梢全血をしみこませると、陽性検体ではモノクローナル抗体の位置に赤い線が出現する。HRP(histidine-rich protein)-2 検出系が熱帯熱マラリア原虫の診断にやや優れているが、稀に高度の虫血症を呈する患者でも偽陰性を示すことがあるので注意を要する。また、原虫性乳酸脱水素酵素(parasite lactate dehydrogenase, pLDH)検出系も補助診断として有用性が高い。いずれも、流行地滞在中の発熱時の自己診断にも利用でき、有効なスタンバイ治療の可否を判断することも可能である。

## 用語解説

### マラリア

夜間吸血性の雌ハマダラカに媒介される熱発作、貧血、脾腫のほか、悪性の熱帯熱マラリアでは治療の遅延により脳症、肺水腫/急性呼吸窮迫症候群(acute respiratory distress syndrome, ARDS)、急性腎不全、重症貧血、アシドーシスなどを発現する熱帯病で、年間2億人以上が感染し、200万人以上が死亡すると推定されている。わが国では熱帯地からの輸入症例が毎年100例前後あり、熱帯熱マラリアによる死亡例も散発している。なお、マラリアは感染症法の四類感染症に分類されており、診断したらただちに届出の義務が課せられている。

### 赤血球の原虫感染率

三日熱マラリア原虫と卵形マラリア原虫は幼若赤血球にの

み侵入し、その最大感染率は2%以下、四日熱マラリア原虫は老熟赤血球に侵入し、その感染率は通常1%を超えない。しかし、熱帯熱マラリア原虫は赤血球の日齢に関係なく侵入し、無治療のまま放置された場合は原虫の赤血球感染率が50%を超えることがある。

### 輸血マラリア

マラリアはハマダラカの刺咬のほか、感染血輸血によっても感染する。この場合、赤血球内無性原虫がただちに増殖するため、肝細胞内発育環は形成されない。わが国では1935年の第1例以来77例の発生があり、1983~1991年には全血ではなく成分(血小板)輸血による感染も5例確認されているので注意を要する。

## はじめに

マラリア(malaria)の診断は今日でも末梢血塗抹ギムザ染色(Giemsa stain)標本を光学顕微鏡で鏡検し病因原虫を検出するのが標準法である。しかし、正確な検査結果を得るには、人体に感染する4種マラリア原虫の生活史、検査手技、血中への原虫の出現時期、同定に必要な赤血球内発育環の形態学的特徴などに精通しておくことが必要で

ある。

## マラリアの感染

自然界では雌の感染ハマダラカの吸血時にその唾液腺からスポロゾイト(sporozoite)が注入されて感染する。このスポロゾイトは1時間以内に肝細胞に侵入、そこで発育増殖して赤外型分裂体(シゾン、schizont)になるが、この時期の発育

\*1 東京医科歯科大学大学院国際環境寄生虫病学分野・非常勤講師      ☎113-8519 東京都文京区湯島1-5-45      \*2 同・准教授

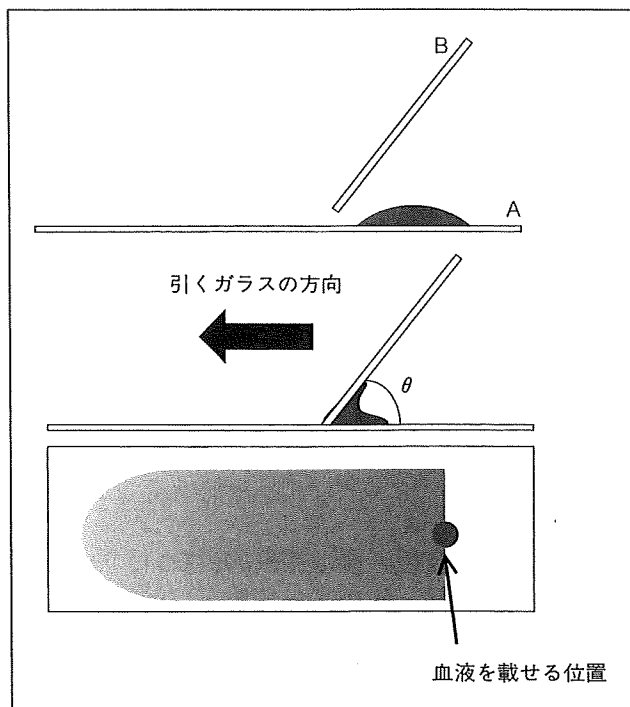


図1 薄層塗抹標本の作製

標本作製時に、スライドガラス(A)と引きガラス(B)との角度( $\theta$ )が大きいと塗抹距離は短く、小さいと長く塗抹される。

速度は熱帯熱マラリア原虫が最も速く、四日熱マラリア原虫が最も遅い。このような分裂体の発育増殖は虫種により5~20日間続く。やがて、赤外型分裂体が成熟して破れ、放出されたメロゾイト(merozoite)が流血中に移行して赤血球に侵入、赤内期の発育を開始するが、熱帯熱と四日熱マラリア原虫では、赤外型分裂体がほとんど同時に破裂して肝細胞内に残らない。一方、三日熱と卵形マラリア原虫では、肝細胞に達したスポロゾイトの一部はただちに発育しない休眠原虫(ヒプノゾイト, hypnozoite)になって肝細胞内に残存し、数か月後、ときに数年後に増殖して両種特有の再発の原因になる。なお、マラリア原虫はいったん赤内期の発育を開始すれば、再び肝細胞に侵入し赤外型に逆行することはない。したがって、輸血感染では肝細胞内に赤外型が形成されることはない。

流血中に移行した赤外型のメロゾイトは赤血球に侵入して環状体、栄養体、分裂体と赤内期の発育を開始し、その成熟により感染赤血球が破裂して、種により6~24個(時に32個)のメロゾイトを放出し、それぞれ新たな赤血球に侵入するシゾゴニー(schizogony)を繰り返す。なお、感染後、流血中に初めて感染赤血球が出現するまでの期間

を潜在期といい、熱帯熱マラリアで5~12日、三日熱マラリアで8~17日、四日熱マラリアで14~37日、卵形マラリアでは8~16日である。さらにシゾゴニーを繰り返す、流血中の感染赤血球数が発熱限界数を超えると熱発作を呈するようになり、感染からそれまでの期間が症候上の潜伏期となり、その平均日数は熱帯熱マラリアで12日、四日熱マラリアで30日、三日熱と卵形マラリアで14日であるが、熱帯熱マラリア以外ではさらに長期化する例もある。なお、いずれのマラリアでも発病初期には頭痛、嘔気、倦怠感などともに次第に上昇する発熱が約5日間続く。5~6日ごろからこの発熱は、赤内型原虫のシゾゴニーに同調する三日熱と卵形マラリアでは48時間、四日熱マラリアでは72時間ごとの周期熱となるが、熱帯熱マラリアの熱型は不規則で高熱を持続する例が多い。

## ■ 血中に出現する病原原虫の発育環

無免疫の急性マラリア患者では、有熱期と無熱期を問わず血中に原虫が出現するが、発病初期や抗マラリア薬を服用しながらの受診者の場合は原虫数が少なく、その検出が困難なことがある。熱帯熱マラリア以外の3種のマラリアでは、赤血球内無性原虫のシゾゴニーの同調とともに悪寒期、灼熱期、発汗期から成る熱発作と無熱期を繰り返すようになり、悪寒期には後期栄養体と分裂体、灼熱期には環状体、発汗期には幼若栄養体、無熱期にも栄養体、分裂体がみられ、発病後数日以上経過していれば、いずれの時期にも雌雄生殖母体が検出される。しかし、熱帯熱マラリアでは、環状体以降の発育は脳などの深部臓器の微小血管内で行われ、血管内皮に接着して閉塞するため(sequestration)、通常末梢血中には環状体と生殖母体しか出現せず、全発育環が出現する他種マラリアとは著しく異なり、もし環状体以後の発育環が検出された場合は、緊急を要する重症例と考えてよい。

## ■ 塗抹標本の作製法

マラリア感染が疑われる患者から採血した末梢血を用いて薄層および厚層塗抹標本を作製する。

薄層塗抹標本の作製には、図1に示したごと



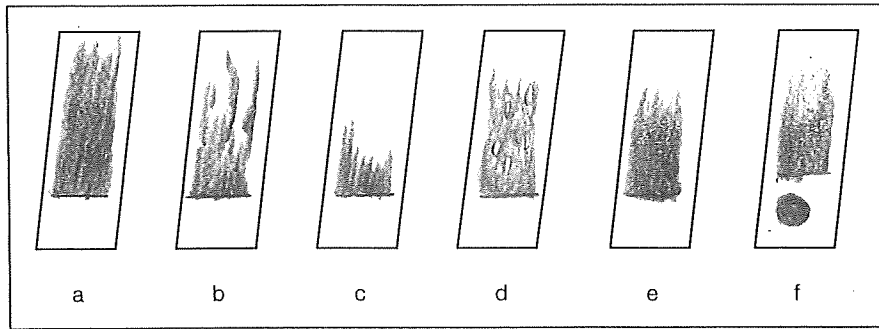


図2 作製された血液塗抹標本

血液量が多すぎる(a), 引きガラスの血液が不均一(b, c), 血液量が少なすぎる(c), スライドガラスが汚れている(d)ときれいな標本が作製できない。e, fは適切に作製された塗抹標本。fは厚層塗抹標本を同じスライドガラスに作製した場合。

く、清浄なスライドガラス(A)の一端に血液1滴を滴下する。引きガラス(B)とAとの角度( $\theta$ )を滴下した血液量により調節し、血液量が多いときは $\theta$ を大きく、少ないときは小さくすることにより、塗抹面末端の血球が一層になっていなければならない。引きガラスに接する赤血球が均一になった状態で塗抹を始める。引きガラスのスピードをゆっくり行くと長い範囲まで塗抹面が伸び、速く行くと短い塗抹となるが、スライドガラスが汚れていると、きれいな塗抹標本が作製できないので注意を要する(図2)。

薄層塗抹標本を作製したスライドガラスの端に厚層塗抹標本を作製するとギムザ染色を同時に行うことが可能であるが、緊急に検査しなければならないときは別のスライドガラスに作製したほうがよい。厚層塗抹は抗凝固剤を含まない血液をスライドガラス上に2, 3滴滴下し、ガラス棒などで小さく円を描くように10数回静かに攪拌して脱フィブリン操作を行ってから完全に風乾する。その後、蒸留水を入れたビーカーなどにこの部分だけを浸し、1, 2分後にゆっくりと引き出すと、ヘモグロビンが溶出して塗抹面が桃色になる。このように溶血させた検体を再度風乾し、メタノール固定後、ギムザ染色する。

抗凝固剤含有血液もマラリア原虫の検査に用いることが可能であるが、感染赤血球膜上にみられるシュフナー斑点(Schuffner's dot)などの染色性が劣化することがある。また、ヘパリンを加えた場合は、感染密度の算定に影響を及ぼすことがあるので注意を要するが、エチレンジアミン四酢酸(ethylenediaminetetraacetic acid, EDTA)を

添加した場合の影響は比較的少ない。なお、塗抹標本は採血後、ただちに作製すべきである。なぜなら、抗凝固剤の入った血液を放置しておくと雌性生殖母体が鞭毛を放出したり、原虫が発育するなどして感染赤血球の形態が変化し、虫種の同定に混乱をきたすことがあるからである。

## ■ ■ ■ ギムザ染色法

作製した塗抹標本はスライドガラスの両端を拇指と中指で挟み、素早く振って風乾させる。多数のスライドガラスを乾燥させるときはドライヤーの冷風を使えばよいが、温風や熱風はヘモグロビンを熱凝固させるので使用してはならない。固定はメタノールで1~2分間行う。

染色は市販のギムザ染色液(原液)をpH 7.2~7.4のリン酸緩衝液で希釈して使用する。血液像の検査に用いるpH 6.8のリン酸緩衝液でも感染赤血球の観察は可能ではあるが、マラリア原虫感染赤血球膜上に出現し、種の同定に役立つシュフナー斑点やモーラー斑点(Maurer's dot)などがきれいに染色されない難点がある。通常、希釈液1 mlにつき原液1~2滴を加え(20~10倍希釈)、40分間染色するが、早急に診断を要する場合は染色時間を短縮するため1 mlに原液5滴を加え20分間染色することもある。いずれの場合も水平に置いたスライドガラスに希釈染色液を満載して染色する。

染色後はスライドガラスの一端から希釈に用いたリン酸緩衝液または中性の蒸留水を静かに注いでギムザ染色液を洗い流し、洗液からギムザ液の色調が消えるまで続ける。このようにすれば、塗

表1 末梢血中に見られるマラリア原虫の特徴(血液塗抹ギムザ染色標本)

	熱帯熱マラリア	三日熱マラリア	四日熱マラリア	卵形マラリア
病原体	<i>P. falciparum</i>	<i>P. vivax</i>	<i>P. malariae</i>	<i>P. ovale</i>
発育周期	36~48時間	48時間	72時間	48時間
血中に出現する発育環	通常, 輪状体, 生殖母体	全発育環	全発育環	全発育環
感染赤血球	膨大せず Maurer 斑点出現	膨大し, Schüffner 斑点出現	やや縮小	円形または卵形で一端鋸歯状, Schüffner 斑点
環状体	環は小さく, ときにクロマチンが2個	環は大きく細い	三日熱原虫よりやや小さく, 環は太い	三日熱原虫より緻密
栄養体	大きく, 空胞は不顕著(濃青)*	大きく, 空胞があり, アメーバ状(淡青)	細胞質が緻密で, しばしば带状体になる(青)	やや大きく緻密, 円形または卵形(濃青)
分裂体	赤血球より小さく円形または類円形(濃青)*	赤血球より大で, 円形(淡青)	赤血球より小さく, 円形または類円形(青)	赤血球またはそれより大で円形(濃青)
メロゾイト数	8~32個	8~24個	8~12個	6~16個
色素顆粒	黒色または黒褐色で粗大	黄褐色で微細	黒褐色粗大	黒褐色微細
生殖母体	半月状	球形	球形	球形

\* 通常, 末梢血には出現しない。

(文献4より転載)



図3 ギムザ染色標本の鏡検風景(タイ国チャントブリ・マラリアセンター)

抹表面への沈着物の付着を防ぐことができ, きれいで鏡検に支障のない標本に仕上がる。

## ■ マラリア原虫の検出

マラリア原虫の検査で, どのくらいの視野を鏡検すべきかについては, 当該患者標本の病因原虫の種類, 採血時の病期および虫血症の多寡などに加えて, 鏡検者のマラリア診断の経験の有無とその習熟度などにより大きく左右されるため一概には決められない。しかし, かなり熟練した検査担当者であっても, 油浸レンズを用いて少なくとも200~300視野を観察すべきである(図3)。この場合, 1,000倍で100視野を観察すると, およそ0.0005  $\mu$ lの血液を検査したと等しいと算出され,

厚層塗抹標本の検出率はその約50倍(0.025  $\mu$ l)である。

最初の検査時の患者白血球数が正常範囲にある場合, 白血球を300個以上数える視野数を鏡検してマラリア原虫が検出されなければ, 一応陰性とするが, 発熱が持続する場合は12時間および24時間後に再検査を行う。また, 白血球数が多い場合は, さらに多い白血球数を数える視野における原虫の有無を検索する。

陽性の場合, まず短期間で重症化し, 致命的になる危険性がある悪性の熱帯熱マラリアであるか, 他の3種のマラリアであるかを鑑別することが重要であり, もしそれができなければただちに専門家に同定を依頼するか, マラリア治療に習熟している医療機関に患者を移送し, 間違っても検査を外注して時間を浪費することがないように留意することが重要である。このとき, 鏡検される4種マラリア原虫の形態学的特徴および顕微鏡写真を表1, 2<sup>4)</sup>に示すが, ときに2種以上の混合感染もあるので注意を要する。

## ■ 感染密度の把握

原虫感染赤血球の割合を求めるときは, 薄層塗抹標本を油浸レンズを用いて鏡検し, 通常, 赤血球1,000個を数え, その間に見られる感染赤血球

表2 4種マラリア原虫の鏡検像(血液薄層塗抹ギムザ染色標本)(×1,000)

種	環状体	栄養体	分裂体	雌性生殖母体
熱帯熱マラリア原虫	10 μm	*	*	
三日熱マラリア原虫				
四日熱マラリア原虫				
卵型マラリア原虫				

\* 通常, 末梢血中に出現するのは稀.

(文献4より転載)

を百分率で表し, この数値を血算で得られた赤血球数に乗ずれば1 μl当たりの感染赤血球数を知ることができる. また, 白血球200個を数える間に見られる感染赤血球数aと血算で得た白血球数(/μl)をbとして下式で算出することも可能である.

$$\text{感染赤血球数}(\mu\text{l}) = a \times b / 200$$

なお, 原虫数が少なくaが9個以下のときは白血球が500個出現するまでのaを求め, 感染赤血球数(μl) = a × b / 500 に代入して感染密度を推定する. 患者の原虫感染密度を知ることが, 単に診断確定の根拠になるだけでなく, 感染の重度および病態把握に役立つ. さらに, 経日的に血液検査を行って臨床症状の発現には関与しない生殖母体を除く無性原虫の感染密度の消長を知ることが治療薬の効果確認や治癒判定に重要である.

さらに, マラリア患者の白血球数はやや減少または正常範囲であるが, 重症例では増加することもある. また, 熱帯地でしばしば流行がみられるデング熱や腸チフスでは白血球減少を呈することが多く, 逆に細菌感染症では白血球数が増加する例が多いが, 輸入感染症のなかにはこれらの疾患

との混合感染もあり, 正確な感染密度を推定することが困難なこともあるので注意を要する. なお, マラリア原虫の感染密度と臨床症状の関連を表3<sup>5)</sup>に示す.

### ■ 迅速性の高い抗原検出法

マラリアの確定診断は, これまで述べた血液塗抹ギムザ染色標本の鏡検により原虫感染赤血球を確認し, その種別を鑑別することによる. しかし, 検査者の技量が低く, また原虫数が少ない場合は, 感染赤血球の検出が必ずしも容易ではない. そのために短期間で重症化し, 致命的になる可能性が高い熱帯熱マラリアの感染を見落とすことになれば重大な問題である. このような場合のために, 海外ではマラリア迅速診断試薬試験キット(rapid diagnostic test kit)が開発されている. これには, 熱帯熱マラリア原虫の可溶性蛋白HRP-2と4種のマラリア原虫が共通して保有するアルドラーゼ(aldolase)を検出する方法と熱帯熱マラリア原虫に対して特異的あるいは他の3種の原虫が共通して産生する原虫性乳酸脱水素酵素(pLDH)を検出するものがあり, 前者の製品については, 現在のところ Binax Now<sup>®</sup> Malaria

表3 マラリア虫血症と臨床症状

感染赤血球率(%)	感染赤血球数( $\mu$ l)	臨床症状
10以上	500,000	交換輸血を考慮する。死の転帰をとることが多い。
2~5	100,000~250,000	高度虫血症状態。重症マラリア*。死亡率が上昇する。
2	100,000	幼若な赤血球に感染する三日熱マラリアや、卵形マラリアでは2%を超える虫血症は稀。
0.2	10,000	マラリアに免疫をもつヒトでも、これ以上の虫血症では症状が出現する。
0.004	200	薄層塗抹標本での原虫検出限界。
0.002	100	この程度以下の虫血症でもマラリア特有の症状を発現することがある。
0.0001~0.0004	5~20	厚層塗抹標本で原虫を確認することのできる虫血症の限界。

\* WHOの基準では感染赤血球数 10,000/ $\mu$ l 以上でヘモグロビン値が 5g/l 以下。  
(文献5より改変して転載)

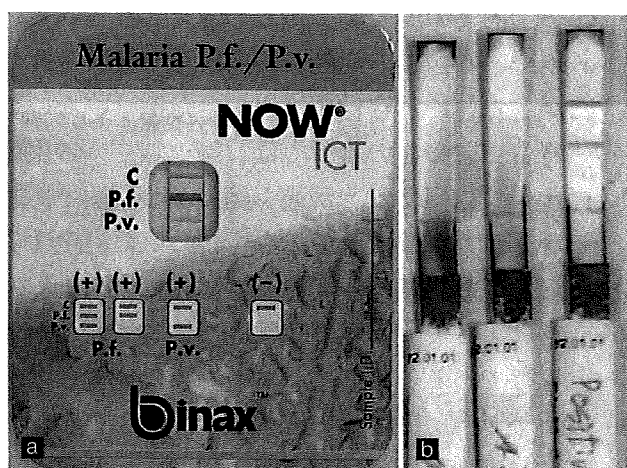


図4 マラリア特異抗原検出例  
a: HRP-2 検出系(熱帯熱マラリア陽性)例, b: pLDH 検出系(熱帯熱マラリア陽性)例。

(Inverness Medical, USA), 後者では Diamed OptiMAL®-IT (TSC Bioclines LTD, UK) が汎用されている。いずれも 15 分間程度で検査が終了し、熱帯熱マラリア原虫と他の 3 種のマラリア原虫種の判定が可能である(図 4)。

感度については、通常 0.002% 前後の虫血症を検出できるとされ、熱帯熱マラリア原虫を HRP-2 検出系で 95~100%, pLDH 検出系で 94% 程度、三日熱マラリア原虫を前者で 95% 程度、後者で 90% 以上検出できるとされており、特異度も高い。

また、HRP-2 抗原は治療後、1~2 週間、ときに 4 週間にわたって検出されることもあるため治

癒判定に用いることはできない。なお、これらのキットは国内でも入手可能ではあるが、わが国では体外診断用としては認可されておらず、保険診療が適用されないのに注意を要する。

#### おわりに

マラリアは今なお熱帯、亜熱帯地に広く蔓延している有数の疾患であり、わが国では輸入感染症として重要な位置を占めている。しかし、一般の医療機関での遭遇頻度はそれほど高くはなく、経験不足から感染が見逃された熱帯熱マラリアの死亡例が散見されることが憂慮される。

一方、マラリア診断の標準法はギムザ染色標本の鏡検であり、熟練すれば診断確定も比較的容易である。また、どのマラリアも迅速に適切な治療を開始すればなんら後遺症を残さずに治癒する疾患であり、それには検査技術の習熟が強く求められる。

#### 文 献

- 1) WHO: New Perspectives Malaria Diagnosis. WHO, pp 1-47, 2001
- 2) WHO (Western Pacific Region): Towards quality testing of malaria rapid diagnostic tests; Evidence and methods. WHO, pp 1-23, 2006
- 3) 大友弘士: マラリア診療における診断と治療のコツ。斉藤厚(編): 感染症診療のコツと落とし穴。中山書店, pp 188-189, 2004
- 4) 大友弘士, 水野泰孝: マラリア。検査と技術 27(増): 906-908, 1999
- 5) Garcia LS: Diagnostic Medical Parasitology, 4th ed. ASM press, p 173, 2001

# 変貌するトキソカラ症と新しい動物モデル (1)

東京医科歯科大学大学院

国際環境寄生虫病学分野准教授 赤尾 信明

## はじめに

動物由来感染症の中で、イヌやネコに寄生する回虫——イヌ回虫 *Toxocara canis* あるいはネコ回虫 *Toxocara cati*——によって起きるトキソカラ症はペット由来の寄生虫感染症の中でも最もよく知られたもののひとつである。本症は、これらの回虫の感染期幼虫がヒトの体内に侵入して起きる感染症であり、原因となる寄生虫が、どちらもトキソカラ属の回虫であることから、最近ではトキソカラ症と呼ばれることが多い。症状は、幼虫が寄生した臓器や侵入した幼虫の多寡によってさまざまであるが、通常、死に至ることはない。しかし、幼虫が眼に寄生すると視力障害や失明の原因となることがある。

米国の眼病理の専門家であったであったワイルダー女史が、幼小児に多く見られる網膜の悪性腫瘍のひとつである網膜芽細胞腫の診断で眼球摘出術を受けた子供の眼球を精査していたところ、46の眼球組織のうち26眼から、幼虫の断端を見つけた(1)。その2年後に、当時米国の寄生虫学会の大御所であったビーバー博士が、同じ断端構造を持つ寄生虫を3名の若い黒人の子供の肝臓内に見だし、『内臓幼虫移行症』という疾病概念を提唱した(2)。その後まもなくして、この寄生虫がイヌ回虫の感染期の幼虫であることが明らかになり、ペット由来の回虫幼虫が幼小児に深刻な健康被害を起こすことが明らかになった。

爾来、トキソカラ症はペットとの接触機会の多い幼小児に感染する小児感染症であると考えられてきた。ところが、近年になり成人の感染例が増え、その病型にも明らかな変化が見られるようになってきた。ここでは、近藤(3)の総説以降に、主として日本人の手によって明らかにされてきたトキソカラ症の新しい感染経路やこれまであまり注目されていなかった病態について解説する。

## トキソカラ症の臨床像と診断

これまでトキソカラ症は、内臓型、眼型、神経型、潜在型の4型に分類されてきた(4、5)。内臓型が日本で最初に報告されたのは1963年で、患者は発熱と肝腫大、好酸球増多症等の典型的な症状が見られた14歳の男児であった。当時はまだトキソカラ症の血清診断法が確立される前であり、抗体検査などは実施されていないが、その臨床経過から国内での第1例であると考えられている。これ以降、数多くの症例が国内からも報告されてきたが、虫体それ自体を検出できた例は少ない。

寄生虫感染症の診断では、寄生している虫体を直接見つけ出すことが最も確実な診断法である。しかし、トキソカラ症の場合、ヒトに寄生する幼虫の大きさは体長が400 $\mu$ m、体幅が20 $\mu$ m程度と非常に小さく、病理組織学的な検査で見つけることは稀である。そこで、トキソカラ症では血清中の抗体検査が補助的診断法として実施されている。検査法としては寒天ゲル内二重拡散法、カウンター免疫電気泳動法、各種の凝集反応、ELISA等が開発されてきた。しかし、こうした検査法が開発された当初に用いられていた抗原が成虫から抽出した粗製タンパク質であったこともあって、非特異的な反応が強く、結果の判定に苦慮する場合も少なくなかった。しかし、1975年 de Savigny (6)によって幼虫を *in vitro* で長期間飼育する方法と、その飼養液がトキソカラ症の診断抗原として優れていることが報告されて以来、この幼虫飼養液から作製した幼虫排泄物抗原 (LES) を用いた抗体検査が実用化されている。幼虫は通常の細胞培養液 (ダルベッコ変法イーグル培地) の中で2年間生存可能であり、その間LESを排泄し続ける。

このLESを用いてトキソカラ症の血清疫学調査を国内で初めて行った報告によれば、83名の臨

床的に健康な人のうち3名で抗体が陽性であったという(7)。同じ著者による別の研究でも530名のうち20名でLESに対するIgG抗体が検出され、これらの抗体陽性者は既感染あるいは潜伏感染者であろうとされている(8)。さらに大規模な疫学調査では一般住民のうち1.6%が抗体保有者であると結果が報告されている(3)。これらの不顕性感染者の割合は諸外国での調査成績とほぼ同じであったという。

### トキソカラ症の新しい臨床像

前章ではトキソカラ症をその寄生部位の違いから生じる病型に沿って分類したが、トキソカラ症をその感染経路から分類してみると、本症の特徴がよく理解できると思う。これはトキソカラ症が虫卵で汚染された砂場などで感染する小児の感染症であるというこれまでの概念を改める必要があることを明確に示すものである。

LESを用いた血清診断法の進歩により、過去20年に300例以上の症例が国内から報告されている。これら中で、トキソカラ症の発症病理を理解する上で重要と考えられる症例について、筆者が直接関わった症例を中心に、いくつか例を挙げて解説する。

### 食品媒介感染症としてのトキソカラ症

1983年、酒井らはニワトリの生肝を食べた後に咳嗽と発熱、体重減少を訴えた57歳の男性の例を報告した(9)。血液検査で好酸球増多が指摘され、血清中のLESに対する抗体も強陽性反応を示した。発病前に自宅で飼育していたニワトリの生肝を友人と一緒に食べ、食後数時間してから腹痛、

嘔気、下痢が見られた。これらの食中毒様症状は数日のうちに収まったという。しかし、1ヶ月後に呼吸器症状が現れて入院となった。同じような経過を辿った2症例がその後同じグループによって報告されている。

これらの症例は、トキソカラ症が「食品媒介寄生虫感染症」であることを明確に示している。さらにその後、6症例が追加報告されている。これらの患者に共通しているのは、年齢が22歳から51歳までの男性で、発症前にウシやニワトリの生肉あるいは生肝を食べた食歴を有していることであった。家畜の生肝がトキソカラ症の原因となる可能性についてはすでに韓国の研究者が1976年に報告していた(10)。それによると、韓国内で市販されていたウシやブタ、ニワトリ、イヌの肝臓を食べたことのある人は女性よりも男性で優位に多く、ウシからはウシ回虫が高率に分離され、実験的にニワトリにイヌ回虫を感染させると肝臓から幼虫が回収できたという。実験的にはブタやウシもイヌ回虫の待機宿主になることが知られている(11-13)。近年日本国内で感染する成人のトキソカラ症は大部分がこのような食品媒介によるものだと考えてよい。

### 呼吸器症状で発病するトキソカラ症

マウスなどを使った動物実験では、消化管内で孵化した幼虫は粘膜を穿通して門脈から肝臓を経て肺臓に至る。そのため、ヒトでも肝機能障害や肺炎が起きる。近年の画像診断技術の進歩によって、幼虫が肝臓や肺臓を通過する際に起きる炎症像をとらえることが出来るようになってきた。特に、肺臓通過時には咳嗽や発熱などの呼吸器症状

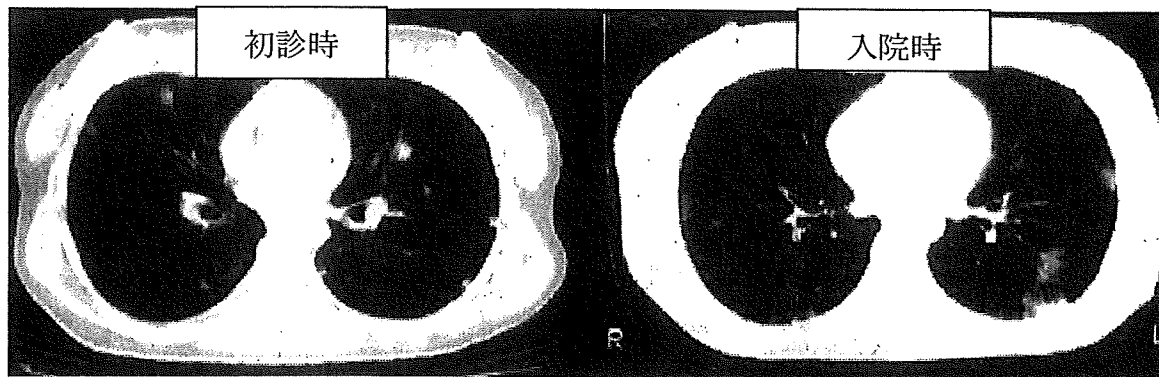


図1 呼吸器症状を呈したトキソカラ症患者(26才女性)の胸部MRI

を伴うことから、このような時期に病院を訪れてMRI検査が行われると、多発性の小さな結節が移動するのが観察される(図1)。Morimatsuらが報告した症例では、ニワトリの生肝を食べた親子(75歳と45歳)が3週間後に発熱と倦怠感、頭痛、呼吸困難を訴えて国立熊本病院呼吸器科に入院した(14)。二人とも肺野に多発性小結節陰影が見られ、時間の経過と共に肺炎病巣が移動していったという。気管支洗浄液中に多数の好酸球が見られ、血清のみならず気管支洗浄液中にもLESに特異的な抗体が検出され、トキシカラ症の診断が下された。

### 皮膚病変とトキシカラ症

ある種の寄生虫感染では皮膚病変を伴うことが知られている。例えばオンコセルカ症では発疹や皮膚の肥厚、色素沈着が生じる。これは皮下組織に寄生するマイクロフィラリアによるものと考えられ

ている。また、アニサキス症では蕁麻疹様の皮疹を伴うことが知られている。トキシカラ症の場合も皮疹が生じることが報告されているが、その機序は幼虫の皮膚への移行による直接的な結果ではなく、もっぱら感染に伴う免疫応答の結果だと考えられていた(15,16)。しかし、1991年にAraganeらが報告した症例では、皮膚に生じた痒疹の生検で、イヌ回虫幼虫を直接検出し、この幼虫が皮下組織にも移行して皮膚炎が生じることを証明した(17)。患者は26歳の女性で、健康のためと信じてウシの肝臓を生でしばしば食べていたという。この例も先のMorimatsuらの症例と同様に、発熱と咳嗽を主訴に呼吸器科を受診し、治療中に皮疹が生じている。

トキシカラ症における皮膚病変の成立機序についてはこれまでほとんど研究されたことがなかった。今後このさらに詳しい検討が必要であると考えている。(次号につづく)

### 文献

1. Wilder HC. Nematode endophthalmitis. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* 1950; 55: 99-109.
2. Beaver PC, Synder CH and Carrera GM. Chronic eosinophilia due to visceral larva migrans. *Pediatrics* 1952; 9: 7-19.
3. 近藤力王至、日本における寄生虫学の研究、大鶴正満、亀谷了、林滋生編、東京：目黒寄生虫館；1999：465-474.
4. Glickman LT and Magnaval JF. Zoonotic roundworm infections. *Infect Dis Clin North Am* 1993; 7: 717-732.
5. Taylor MR, Keane CT, O'Connor P, Mulvihill E and Holland C. The expanded spectrum of toxocaral disease. *Lancet* 1988; 1: 692-695.
6. de Savigny H. In vitro maintenance of *Toxocara canis* larvae and a simple method for the production of *Toxocara* ES antigen for use in serodiagnostic tests for visceral larva migrans. *J Parasitol* 1975; 61: 781-782.
7. Matsumura K and Endo R. Enzyme-linked immunosorbent assay for toxocarasis, its application to the sera of children. *Zentralbl Bakteriol Mikrobiol Hyg [A]* 1982; 253: 402-406.
8. Matsumura K and Endo R. Seroepidemiological study on toxocaral infection in man by enzyme-linked immunosorbent assay. *J Hyg (Lond)* 1983; 90: 61-65.
9. 酒井健二、岡島泰一郎、大内和弘。鶏肝の生食により発症したと考えられる内臓幼虫移行症の1例、*内科* 1983; 51: 963-967.
10. Lee KT, Min HK, Chung PR and Chang JK. Studies on the inducing possibility of human visceral larva migrans associated with eating habit of raw liver of domestic animals. *Korean J Parasitol* 1976; 14: 51-60.
11. Taira K, Permin A and Kapel CM. Establishment and migration pattern of *Toxocara canis* larvae in chickens. *Parasitol Res* 2003; 90: 521-523.
12. Taira K, Saeed I, Permin A and Kapel CM. Zoonotic risk of *Toxocara canis* infection through consumption of pig or poultry viscera. *Vet Parasitol* 2004; 121: 115-124.
13. Takakura Y. An epidemiological study of food-borne toxocarasis: Fowl and cattle as paratenic hosts of *Toxocara canis*. *J Jusen Med* 1993; 102: 828-935 (in Japanese with English abstract).
14. Morimatsu Y, Akao N, Akiyoshi H, Kawazu T, Okabe Y and Aizawa H. A familial case of visceral larva migrans after ingestion of raw chicken livers: appearance of specific antibody in bronchoalveolar lavage fluid of the patients. *Am J Trop Med Hyg* 2006; 75: 303-306.
15. Humbert P, Niezborala M, Salembier R et al. Skin manifestations associated with toxocarasis: a case-control study. *Dermatology* 2000; 201: 230-234.
16. Piarroux R, Gavignet B, Hierso S and Humbert P. In *Toxocara: The Enigmatic Parasite*, ed. C V Holland HVS, *Toxocara: The Enigmatic Parasite: CABI International*; 2005.
17. Aragane K, Akao N, Matsuyama T, Sugita M, Natsuaki M and Kitada O. Fever, cough, and nodules on ankles. *Lancet* 1999; 354: 1872.

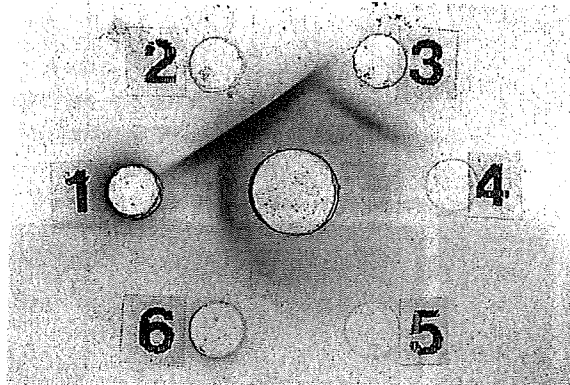
## 変貌するトキソカラ症と新しい動物モデル (2)

東京医科歯科大学大学院  
国際環境寄生虫病学分野准教授 赤尾 信明

### 成人型トキソカラ症

これまでトキソカラ症は砂場などの戸外で遊ぶ機会の多い12歳以下の子供に多い感染症であると考えられてきた。イヌ回虫やネコ回虫の虫卵が糞便と共に排泄されると2ないし4週間で完全に発育し、虫卵内に感染幼虫が形成される。このような虫卵に汚染された土壌が重要な感染源と考えられてきた。堀らが1997年に報告した1歳6ヶ月の女児の場合が典型的な症例である(18)。発熱と肝腫大と好酸球増多を主訴に開業医から某市立病院に紹介のあった患児で、入院時末梢血好酸球の比率は73%であった。患児には以前から、しばしば土などを口に入れる、いわゆる異食症が見られたという。血清学的検査からトキソカラ症が強く疑われた(図2)。患児が兄と共によく遊んでいた近所の公園の砂場からはイヌ回虫卵によく似た虫卵が多数回収でき、さらにこの虫卵内の幼虫は卵殻内で動いており、生きていたことが確認された。幸いなことに、兄の抗体検査では感染は証明されなかった。

図2 肝腫大と好酸球増多症を呈した1歳6ヶ月女児の寒天ゲル内二重拡散法による血清抗体検査



- 1: イヌ回虫成虫抗原
- 2: イヌ回虫幼虫排泄物 (LES) 抗原
- 3: イヌ糸状成虫抗原
- 4: ブタ回虫成虫抗原
- 5: アニサキス幼虫排泄物抗原
- 6: ヒト回虫成虫抗原

Barriga の総説によると、トキソカラ症の好発平均年齢は9.5歳で、成人例は18%しか見られなかったとしている(19)。しかし、最近の傾向としてはむしろ成人の感染例が増えてきている。Yoshidaらの報告でも、38例の眼トキソカラ症患者の89% (34例) は20歳以上の成人であった(20)。Wilderが26例の小児の眼トキソカラ症を報告して以来、半世紀以上にわたって眼トキソカラ症は小児に多い疾患であると考えられ続けてきたが、眼トキソカラ症は生肉の喫食や汚染した土壌に触れる機会のあるどんな年齢層にも発症する感染症であると考えなければならない。

我々の研究室に2006年末までにトキソカラ症を疑われた584症例のうち年齢と性別が判明している475例について集計してみると、内臓型では男性53例に対して女性26例であった、また、男性の平均年齢は39.2±21.7歳、女性は31.3±23.9歳 (0.5歳から82歳) であった。眼型では男性39.3±18.5歳、女性37.6±18.2歳と、いずれも両群に有意な差を認めなかった。年齢分布を見ると、内臓型では9歳以下の患児と40から49歳までの成人に患者の集積を見る二峰性の分布を示していた。

### 脊髄炎とトキソカラ症

マウスを使った動物実験では、感染した幼虫の約40%は脳内に移行する。この脳内に寄生した幼虫によってマウスに異常行動が見られることが知られているが、ヒトを対象とした症例対照研究では神経症状を呈する例はそれほど多くない(21)。しかし中には脳炎や脊髄炎などの激しい神経症状を伴ったトキソカラ症も報告されている(22)。日本でも太田らが、イヌ回虫幼虫によると思われる好酸球性の髄膜脊髄脳炎の1例を報告している(23)。患者は21歳の女性で、前頭部頭痛と発熱、痙攣を認めた。患者の脊髄液と血清中のLESに対する抗



体は陽性であった。九州大学の吉良らはこのような症例について『アトピー性脊髄炎』あるいは『寄生虫性脊髄炎』という新しい疾患概念を提唱している。彼らはこの疾患がLESに対するアレルギー反応によって起きると考えている。現在のところこの疾患は九州地方だけに見られることから地域集積性のある疾患であるとも見なされている。

### ネコ回虫によるトキシカラ症

イヌ回虫とネコ回虫の成虫はその頭部に見られる頸翼の形態から比較的簡単に区別することが出来る。ネコ回虫の頸翼は大きく張り出している。これまでヒトがネコ回虫の成虫を吐出あるいは排泄したという報告はいくつかある(24,25)。国内でも、5歳の男児が3隻の虫体を吐出した例が報告されている(26)。しかし現在までにイヌ回虫成虫を吐出したという報告はあるにはあるが、いずれも誤った観察に基づいたものであると考えられている(27)。これらの報告から、ネコ回虫はヒトの体内である程度発育可能ではないかと推測されている。

一方、両種感染幼虫を形態学的に分類することはそれほど容易ではない。さらに免疫学的にイヌ回虫感染とネコ回虫感染を区別することはもっと容易ではない。なぜなら両種感染幼虫由来LESの抗原性はきわめて類似しており、その差はほとんどないに等しい(28)。それ故、これまで成虫抗原を使ってネコ回虫による感染であると報告されているいくつかの症例については今後見直す必要があるかもしれない。

### トキシカラ症の新しい動物モデル

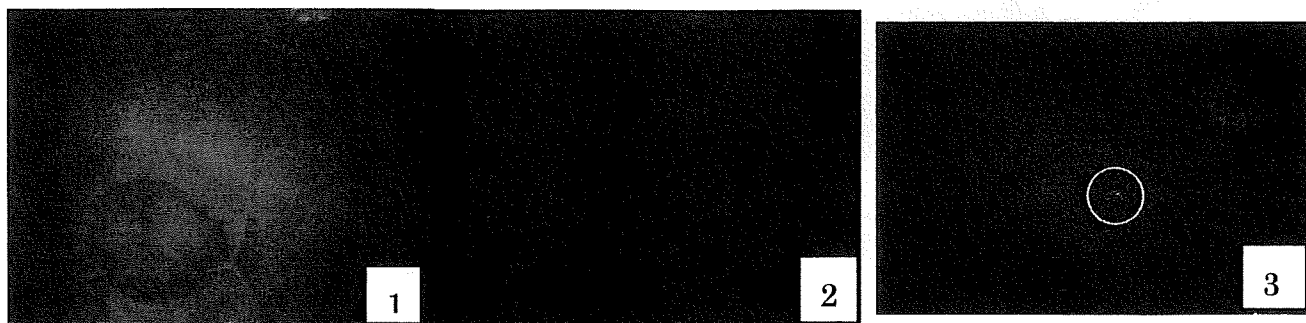
トキシカラ症の病態を理解する上で動物モデル

の果たしてきた役割は非常に大きい。マウスのモデルからは幼虫の体内移行経路の解明や肝臓内で幼虫が捕捉くされる機序が明らかにされた。ウサギのモデルからは病態生理学的解析や血清抗体の推移、モルモットを用いた実験系からはIgE抗体の消長が明らかにされてきた。しかし、眼型トキシカラ症のモデルとなりうるような動物モデルはこれまで知られていなかった。ヒトに近いカンクイザルやアカゲザルを用いても、経口感染では眼病変を惹起するには至らなかった。マウスでは眼内に幼虫は移行するがその頻度はきわめて低く、動物モデルといえるほどの有用性は認められていなかった。

1998年に我々はスナネズミが眼トキシカラ症を効率よく発症することを初めて明らかにした(29)。それまでスナネズミを用いたトキシカラ症の研究はBurren (1972)の研究が唯一のものであり、彼がその論文の中で、眼内に幼虫は見いだせなかったと記載して以降、誰も追試をしていなかった(30)。我々がスナネズミを使って実験したところ、イヌ回虫幼虫包蔵卵を経口投与して3日目以降、さまざまな網膜病変が出現すると共に、幼虫も眼底に観察できることがわかった(図3)。幼虫は感染させたスナネズミの70%以上に見られ、出血や血管炎などの病変は95%以上の個体で観察できた。また、イヌ回虫だけでなくネコ回虫卵の経口投与によっても同様の病変を惹起することが出来た(31)。

スナネズミ体内に侵入した幼虫は、マウスと同様に中枢神経系をはじめとして全身に分布する(32)。しかしマウスと異なり、脳内に侵入した幼虫によって不可逆性の神経症状を発症することもスナネズミを使った実験で明らかになってきた(33)。また

図3 イヌ回虫幼虫包蔵卵経口投与後にスナネズミの眼底に出現する病変。



1:硝子体出血層 2:血管炎 3:網膜上を移動する幼虫(円印内)

中枢神経系に侵入した幼虫が視神経を介して網膜内に出現することも明らかにすることができ、幼虫の眼内への移行経路には視神経を介するものがあること証明できた(34)。

このように、スナネズミはイヌ回虫やネコ回虫の感染に対して感受性が高いばかりでなく、ヒトにおけるトキソカラ症の病態を理解する上できわめて有用な動物モデルである。現在、スナネズミを用いた薬物治療モデルの開発を行っている。

#### おわりに

イヌ回虫は先進国や開発途上国を問わず、世界中に分布する寄生虫であり、私達にとってはごく身近な存在であるペットから感染する寄生虫症で

もある。この病気が広く知られるようになって50年あまりが過ぎようとしているが、いまだ解明されていない問題が多く残されている。幼虫の母子間移行機序や眼トキソカラ症の半数以上の患者で血清抗体が上昇しないのはなぜか。あるいは神経型トキソカラ症の発症機序に関わるLESの意義など、まだまだわからない点が残されている。今後これらの問題をひとつでも解決できるよう微力を尽くしていきたいと考えている。

#### 謝 辞

本稿の内容は平成19年3月1日に東京恵比寿の日仏会館で行われた日仏獣医学会での特別講演で発表した内容を基に、補足してまとめた。

#### 文 献

18. 堀 司、吉田雅喜、布施茂登 et al. 著明な好酸球増多を呈した犬回虫症の1例. 臨床小児医学 1997 ; 45 : 157-161.
19. Barriga OO. A critical look at the importance, prevalence and control of toxocariasis and the possibilities of immunological control. Vet Parasitol 1988 ; 29 : 195-234.
20. Yoshida M, Shirao Y, Asai H et al. A retrospective study of ocular toxocariasis in Japan: correlation with antibody prevalence and ophthalmological findings of patients with uveitis. J Helminthol 1999 ; 73 : 357-361.
21. Magnaval JF, Galindo V, Glickman LT and Clanet M. Human *Toxocara* infection of the central nervous system and neurological disorders: a case-control study. Parasitology 1997 ; 115 (Pt 5): 537-543.
22. Eberhardt O, Bialek R, Nagele T and Dichgans J. Eosinophilic meningomyelitis in toxocariasis: case report and review of the literature. Clin Neurol Neurosurg 2005 ; 107 : 432-438.
23. Ota S, Komiya A, Johkura K, Hasegawa O and Kondo K. Eosinophilic meningo-encephalo-myelitis due to *Toxocara canis*. Rinsho Shinkeigaku 1994 ; 34 : 1148-1152 (in Japanese).
24. Eberhard ML and Alfano E. Adult *Toxocara cati* infections in U.S. children : report of four cases. Am J Trop Med Hyg 1998 ; 59 : 404-406.
25. von Reyn CF, Roberts TM, Owen R and Beaver PC. Infection of an infant with an adult *Toxocara cati* (Nematoda). J Pediatr 1978 ; 93 : 247-249.
26. 上野良樹、蓮井正樹、近藤力王至、小松原彰. ネコ回虫成虫の生体を吐出した5歳男児例. 臨床寄生虫学雑誌 1999 ; 10 : 54-56.
27. Beaver PC, Jung RC and Cupp EW. Clinical Parasitology. Philadelphia, Lea & Febiger, 1984.
28. Kennedy MW, Maizels RM, Meghji M, Young L, Qureshi F and Smith HV. Species-specific and common epitopes on the secreted and surface antigens of *Toxocara cati* and *Toxocara canis* infective larvae. Parasite Immunol 1987 ; 9 : 407-420.
29. Takayanagi TH, Akao N, Suzuki R, Tomoda M, Tsukidate S and Fujita K. New animal model for human ocular toxocariasis: ophthalmoscopic observation. Br J Ophthalmol 1999 ; 83 : 967-972.
30. Burren CH. The distribution of *Toxocara canis* larvae in the central nervous system of rodents. Trans R Soc Trop Med Hyg 1972 ; 66 : 937-942.
31. Akao N, Takayanagi TH, Suzuki R, Tsukidate S and Fujita K. Ocular larva migrans caused by *Toxocara cati* in Mongolian gerbils and a comparison of ophthalmologic findings with those produced by *T. canis*. J Parasitol 2000 ; 86 : 1133-1135.
32. Cho S, Egami M, Ohnuki H et al. Migration Behaviour and Pathogenesis of Five Ascarid Parasites, *Toxocara canis*, *Baylisascaris procyonis*, *B. transfuga*, *Ascaris suum*, and *A. lumbricoides* in the Mongolian gerbil, *Meriones unguiculatus*. Journal of Helminthology 2007 ; 81 : 43-47.
33. Akao N, Tomoda M, Hayashi E et al. Cerebellar ataxia due to *Toxocara* infection in Mongolian gerbils, *Meriones unguiculatus*. Vet Parasitol 2003 ; 113 : 229-237.
34. Hayashi E, Akao N and Fujita K. Evidence for the involvement of the optic nerve as a migration route for larvae in ocular toxocariasis of Mongolian gerbils. J Helminthol 2003 ; 77 : 311-315.

## 感染症に及ぼす地球温暖化の影響

Effect of global warming on infectious diseases

大友弘士 赤尾信明

**Key words** : 地球温暖化, 熱帯感染症, 節足動物媒介感染症

### はじめに

近年, 世界各地で異常気象が注目されている。国内では, 2004年の年平均気温の上昇が観測史上第2位を記録, 東京では真夏日が40日連続して多くの熱中症患者の発生が報告されたのはまだ記憶に新しい。また, この前年の2003年夏に欧州を襲った熱波では, パリの高齢者を中心に多数の死者が出た。気象庁によれば, 1998-2004年の間に年平均気温の上昇が2℃以上であった地域は圧倒的に北半球に多く, 熱帯地域ではむしろ平年並みであった地域が多かったとされている。

いずれにしても年平均気温の上昇が短期, 中期, 長期的変動によるものなのか, 昨今国際社会が危惧している各種温室効果ガスの大気中への蓄積によって地球温暖化が加速度的に進行していることが異常気象の主因であるかは, この問題の門外漢である著者らには不明である。しかし, このような地球温暖化がたとえ10年単位でも持続すれば, 現在の熱帯地域を中心に生息している病原生物およびその伝播に参与する媒介生物などの生息域が温帯地域にまで拡大されることが懸念される<sup>1)</sup>。

‘気候変動に関する政府間パネル(Intergovernmental Panel on Climate Change: IPCC)’は, 2100年頃までに地球の年平均気温が1.4-5.8℃

上昇すると予測している。これは等温線が極方向へ210-640kmほど移動することを意味しており, 最大で那覇市がほぼ宮崎市の位置に, また宮崎市が福島市の位置にまで移動することと同じであると見積もられている。更に年平均気温だけでなく, 冬季における最低気温も上昇すると考えられている。

その結果, このような地球規模の温暖化によって感染症の蔓延が懸念されており, IPCCの第2分科会では気候の変化が感染症に及ぼす影響について報告書を提出した<sup>2)</sup>。そこで, 本稿ではこの報告書を基に, 地球温暖化が感染症に及ぼす影響について解説する。

### 1. 感染症流行に及ぼす諸因子

気温や湿度, 降雨量, 海水面の上昇といった気候の変動は感染症の伝播に影響を与えると誰もが考えているが, これらの要因が媒介動物由来感染症(vector-borne infectious diseases)にどのように関与しているかを解明することは容易ではない。媒介動物感染症の発生件数や地理的分布に与える要因には気候の変動のみならず社会学的要因や人口動態学的要因も複雑に絡み合っており, 媒介動物の個体数が増加してその生息域を拡大したからといって感染症による死亡率が単純に上昇するわけではない。

感染症の伝播には病原体とそれを保有する宿

Hiroshi Ohtomo, Nobuaki Akao: Section of Environmental Parasitology, Graduate School, Tokyo Medical and Dental University 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 国際環境寄生虫病学分野

主 (reservoir host), 更に病原体を運搬する媒介動物が同じ時空間に十分量存在しなければならない。これが更にヒトへと感染するためには, 人口密度や居住様式とその環境, ヒトの行動様式, 上水道の普及率, 廃棄物処理システム, 土地の利用形態, 灌漑設備の有無, 行政による媒介動物コントロールプログラムが有効に機能しているか否かといった環境衛生面の様々な因子もまた深くかかわっている。

更に, 人口の増加や急激な都市化, 戦争などによる開発途上国における公衆衛生基盤の崩壊, ヒトとモノの国境を越えた移動, ヒトと動物の関係の変化などは近年における感染症流行のとりわけ大きな要因となっており, 気候変動因子はこれらの因子に比べると直接的な影響は限られている。しかし, 気候変動における影響は地球規模に及び, 開発途上国のみならず先進国にも深刻な影響を与え得る。

## 2. 感染症流行に及ぼす気候要因

地球温暖化による熱帯感染症の流行は, その多くが特定の動物によって媒介される媒介動物由来感染症としての側面をもっている。これらの媒介動物が温暖化の影響で越冬が可能となり, その生息域を拡大し, それにつれて疾病流行域も拡大することが予測される。例えば, 気温の上昇は媒介動物の個体数の増加とともに, 空間的季節的分布域の拡大を招き, これが更に媒介動物とヒトとの接触の機会を増加させる。病原体にとっては, 媒介動物体内での生存期間が延びることによる疾病流行期間の延長と流行域の拡大が懸念される。

降雨量の増大は媒介動物の生息環境を質的にも量的にも拡大させるであろう。例えば, 住血吸虫症の流行地において洪水が発生すると, その下流域では感染員の新たな繁殖地が出現する可能性がある。高温多湿は媒介動物の繁殖に有利に作用し, 多湿はハマダラカ体内におけるマラリア原虫の発育を助長するという研究がある。

ネズミの尿中に病原体が排泄されるレプトスピラ症では, 洪水によって病原体を含む排泄物の拡散が考えられる。また, 上水道の完備して

いない開発途上国では, 降雨量が減少すると飲料水を確保するために瓶などに水を貯蔵しておく機会が増えるであろう。これらの貯水容器内では Dengue 熱を媒介するネッタイシマカなどの蚊類が繁殖する。逆に, 干ばつが起これば感染症を媒介する貝は減少すると予想される<sup>2,3)</sup>。

## 3. 温暖化により流行拡大が懸念される感染症

このように, 気候要因のうち平均気温の上昇と降雨量の増加, 最低気温の上昇が感染症流行に最も影響を与える。表 1 に地球温暖化によって流行の拡大が懸念される感染症とその媒介動物をあげた。以下, 代表的な疾患について解説する。

### a. Dengue 熱

Dengue 熱はフラビウイルス属の Dengue ウイルスによって起きる感染症で, 4 種の血清型が知られている。症状から Dengue 熱と Dengue 出血熱を区別する。感染はヤブカ (*Aedes*) 属の蚊によって媒介される。なかでもネッタイシマカ (*A. aegypti*) とヒトスジシマカ (*A. albopictus*) はウイルス媒介能が高く重要な媒介蚊である。

ヒトスジシマカは国内にも広く分布しているが, ネッタイシマカの生息は確認されていない。津田ら (2001 年) の長崎市内における実験では, 3 月に戸外においたヒトスジシマカの幼虫の半数近くは長崎の低温期を生き抜き外気温が 10℃ 以上になる 4 月になると成虫にまで発育したが, これ以外の時期ではすべて死亡したという<sup>4)</sup>。また, ネッタイシマカでは発育零点 (理論上幼虫の発育が停止する温度) が更に高く, 現時点では国内でネッタイシマカが繁殖する可能性はないと述べている。しかし, 年平均気温が 5℃ 上昇し, 最低気温が 10℃ を下回らないほど温暖化が進めば, ネッタイシマカが定着することは十分考えられる。

現在, Dengue 熱患者の発生地域は熱帯アジア, 南太平洋, 中南米, アフリカ諸国の 100 カ国以上にも上り, エルニーニョ現象が起きると気温が上昇し, 蚊が増加して発生率が高くなる。

Dengue 出血熱は 1950 年代に Dengue 熱が流行