

IV. 研究成果の刊行物・別刷

治療薬 ハンドブック

Handbook of
CLINICAL
DRUG

薬剤選択と処方のポイント

2011

監修 高久 史磨

編集 堀 正二 / 菅野 健太郎 / 門脇 孝
乾 賢一 / 林 昌洋

JiO じほう

67 抗原虫薬・抗蠕虫薬

- 原虫症・蠕虫症の正確な診断に基づき、適切な治療薬を選択する
- 保険適応外での使用や国内未承認薬(希少疾病治療薬)の使用が必要となることもあり、その際には患者・家族への説明と同意を得ること
- 熱帯熱マラリアでは短期間で死の転帰をとる危険があるため、細心の注意が必要

基本知識

寄生虫は単細胞の原虫と多細胞の蠕虫に大別される。人体病害性の観点から重要な原虫としてマラリア、赤痢アメーバ、ジアルジア(ランブル鞭毛虫)、クリプトスポリジウム、トキソプラズマ、リーシュマニア、トリパノソーマなどがある。また重要な蠕虫として回虫、鉤虫、鞭虫などの線虫類、肺吸虫、肝吸虫、住血吸虫などの吸虫類、無鉤条虫、有鉤条虫、包虫などの条虫類がある。このように人体寄生虫は多岐にわたっており、それぞれに対する最適な治療薬は異なっている。また、多くの原虫は栄養型と嚢子のステージ変化があり、蠕虫でも虫卵→幼虫→成虫と発育ステージを経るが、特定のステージにしか効果を示さない薬剤もある。なお、広義の寄生虫には昆虫やダニなどの衛生動物も含まれるが、本項では対象としない。

抗原虫薬には国内未承認薬が多いが、重要な薬剤のほとんどは、筆者らが関係する熱帯病治療薬研究班(略称)(<http://www.med.miyazaki-u.ac.jp/parasitology/orphan/index.html>)が希少疾病治療薬として国内に導入している。また、同研究班は「寄生虫症薬物治療の手引き」(改訂第7.0版, 2010年)を発行し、その電子版を研究班ホームページに掲載している。

治療薬の分類

抗寄生虫薬は抗マラリア薬(表1)、抗マラリア薬以外の抗原虫薬(表2)、抗蠕虫薬(表3)に大別される。

いわゆる抗寄生虫薬以外の薬剤でも、ドキシサイクリン、クリンダマイシン

1310 ◆ 抗原虫薬・抗蠕虫薬

表1 主な抗マラリア薬

一般名	商品名 (単位)	疾患	用法・用量 (成人を基本)	備考
chloroquine*	Avloclor (155mg 塩基)	三日熱・卵形・四日熱マラリア(急性期)	chloroquine塩基として 初回10mg/kg, 6, 24, 48時間後にそれぞれ 5mg/kg	熱帯熱マラリアでは薬剤耐性のため、ほとんど使われない。三日熱マラリアでも耐性が出現している
primaquine*	Primaquine (7.5mg 塩基)	三日熱・卵形マラリア(休眠原虫に対する根治療法)	primaquine塩基として 15mg/日, 14日間。耐性が予想される三日熱マラリアでは30mg/日, 14日間	G6PD欠損では禁忌
キニーネ末	塩酸キニーネ	主に熱帯熱マラリア(非重症例)	キニーネ塩基として 1.5~1.8g/日・1日3回, 5~7日間(主にドキシサイクリンとの併用)	副作用のために忍容性は低い
メフロキン	メファキン 「ヒサミツ」 (275mg 錠 = 250mg 塩基)	主に熱帯熱マラリア(非重症例)	メフロキン塩基として 15~25mg/kg(分2~3) であるが、25mg/kgが望ましい	タイ・ミャンマーあるいはタイ・カンボジア国境地帯の熱帯熱マラリアでは薬剤耐性の問題。副作用として精神神経症状
atovaquone/ proguanil 合剤*	Malarone (250mg/ 100mg)	熱帯熱マラリア(非重症例)	4錠を1日1回, 3日間	欧米では治療のみならず、予防にも評価が高い
artemether/ lumefantrine 合剤*	Riamet (20mg/ 120mg)	熱帯熱マラリア(非重症例)	4錠を0, 8, 24, 36, 48, 60時間後に投与	欧米では治療薬としての評価が高い
キニーネ注*	Quinimax (250mg 塩基/2mL)	熱帯熱マラリア(重症例)	キニーネ塩基として1回量 8.3mg/kgを200~500mL の5%ブドウ糖液あるいは 生理食塩液に希釈し、4時 間かけての点滴静注を8~ 12時間ごとに繰り返す	重症度が高い場合、初回のみ倍量 (loading dose) を用いることがある
artesunate 坐薬*	Plasmotrim Rectocaps (200mg)	熱帯熱マラリア(重症例)に対する初期治療	1日目200mgを2回, 2~ 5日目それぞれ200mg/日 を直腸内投与	上記のキニーネ注射薬が使用不可能なときに、緊急避難的に使用

* : 国内未承認薬であるが、熱帯病治療薬研究班(略称)が国内導入

表2 主な抗原虫薬(抗マラリア薬を除く)

一般名	商品名 (単位)	疾患	用法・用量 (成人を基本)	備考
メトロニダゾール	フラジール (250mg)など	赤痢アメーバ症, ジアルジア症(ランプル鞭毛虫症)	赤痢アメーバ症:750mg/日・1日3回, 5日間(大腸炎の軽症例), あるいは1,500mg/日・1日3回, 10日間(大腸炎の重症例, 肝膿瘍) ジアルジア症:750mg/日・1日3回, 5~10日間	欧米ではジアルジア症に2gを1日1回, 3日間服用も行われる
メトロニダゾール注*	Flagyl Inj. (500mg/バッグ)	赤痢アメーバ症(経口投与不能例)	500mgを8時間ごと, 7日間が標準	筆者らにより, 重症例での優れた効果が示された
チニダゾール	ハイシジン (200mgおよび500mg)	赤痢アメーバ症, ジアルジア症	赤痢アメーバ症:1,200mg/日・1日3回, 7日間(大腸炎), あるいは2,000mg/日・1日3回, 7日間(肝膿瘍) ジアルジア症:400mg/日・1日2回, 7日間	欧米ではジアルジア症に2gの単回服用も行われる
paromomycin*	Humatin (250mg)	赤痢アメーバ症(嚢子保有者)	1,500mg/日・1日3回, 10日間が標準	効果の判定が難しい
スルファジアジン*	Sulfadiazine (500mg)	トキソプラズマ症	エイズ患者の脳炎:スルファジアジン4~6g/日・1日4回, ピリメタミン初日200mg/日・1日2回, その後50~75mg/日の併用で, 症状が軽快してからも4~6週間	ロイコボリンを併用
ピリメタミン*	Daraprim (25mg)			
nitazoxanide*	Alinia (500mg)	クリプトスポリジウム症(免疫不全者)	1~2g/日・1日2回, 14日間	難治性のジアルジア症にも使われる
sodium stibogluconate*	Pentostam (100mg/mL)	リーシュマニア症	内臓型, 粘膜皮膚型:20mg/kgを1日1回静注あるいは筋注, 28日間 皮膚型:10~20mg/kgを1日1回局注, 静注, あるいは筋注, 10日間(あるいはそれ以上)	内臓型では薬剤耐性が問題になりつつある
miltefosine*	Impavido (50mg)	リーシュマニア症(内臓型)	100mg/日・1日2回, 28日間	エイズ患者では長期の服用が必要

*:国内未承認薬であるが, 熱帯病治療薬研究班(略称)が国内導入(疾患には保険適応となっていないものも含む)

(いずれも熱帯熱マラリアでキニーネとの併用), アセチルスピラマイシン, クラリスロマイシン, ジアフエニルスルホン(別名ダブソン)(いずれもトキソプラズマ症で単独あるいは併用)などが寄生虫症治療に使われることがある。

表3 主な抗蠕虫薬

一般名	商品名 (単位)	疾患	用法・用量 (成人を基本)	備考
パモ酸ピ ランテル	コンバントリ ン(100mg)	回虫症, 蟯虫 症, 鉤虫症, 東 洋毛様線虫症	10 mg/kgの単回服用	空腹時服用や 下剤の必要は なし
メベンダゾ ール	メベンダゾー ル(100mg)	鞭虫症, 旋毛虫 症	鞭虫症: 200mg/日・1日2 回, 3日間 旋毛虫症: 5mg/kg/日・1 日3回, 5~7日間	ほかに回虫症, 鉤虫症, 蟯虫 症にも効果あ り
イベルメク チン	ストロメクト ール(3mg)	糞線虫症, オン コセルカ症(回 旋糸状虫症)	糞線虫症: 200 μ g/kgを空 腹時に単回服用し, 2週間 後に同量を繰り返す オンコセルカ症: 150 μ g/ kgの単回服用	疥癬(本項の対 象ではない)に も効果あり
プラジカン テル	ビルトリシ ド(600mg)	肺吸虫症, 肝吸 虫症, 横川吸虫 症, 住血吸虫症, 条虫症(有鉤囊 虫症を含む), マンソン孤虫症	肺吸虫症: 75mg/kg/日・1 日3回, 3日間 肝吸虫症: 20~40mg/kg/ 日・1日2回, 3日間 住血吸虫症: 40mg/kg/日・ 1日2回, 2日間	有鉤囊虫症で はステロイド 薬を併用する
アルベン ダゾール	エスカゾー ル(200mg)	エキノコックス 症(包虫症), 有 鉤囊虫症, 幼虫 移行症(イヌ回 虫, ブタ回虫, ネ コ回虫, 顎口虫)	エキノコックス症: 600mg/ 日・1日3回, 28日間投薬/ 14日間休薬を繰り返す 有鉤囊虫症: 15mg/kg/日 (最大量800mg/日)・1日2 回, 8~30日間 顎口虫症: 10~15mg/kg/ 日・1日2回, 3~7日間	有鉤囊虫症で はステロイド 薬を併用する
triclabend- azole*	Egaten (250mg)	肝蛭症	10mg/kgを食直後に単回服 用, 重症例では20mg/kg/ 日・1日2回(食直後), 1日	本研究班におけ る使用で, 優れた 効果がみられて いる(未発表)
ジエチルカ ルバマジン	スパトニン (50mg)	リンパ系糸状虫 症	バンクロフト糸状虫症: 6mg/kg/日 マレー糸状虫症: 3mg/kg/日 いずれも1日3回, 12日間	オンコセルカ症 には本薬剤を用 いず, イベルメ クチンを用いる

*: 国内未承認薬であるが, 熱帯病治療薬研究班(略称)が国内導入
(疾患には保険適応となっていないものも含む)

治療薬の使用にあたって

- 国内医療機関の多くは寄生虫症の診療に慣れていない。状況により速やかに専門家に相談したり, 患者の移送を考慮する

- 熱帯病治療薬研究班(略称)が導入している国内未承認薬の使用も考慮する
- 熱帯熱マラリアは通常経口投与で治療するが、重症例には非経口投与を行う
- 抗蠕虫薬のプラジカンテルは吸虫や条虫の駆虫薬として幅広く使用されるが、虫種により用法・用量が異なったり、適応外使用となることもあるので注意が必要
- 抗寄生虫薬には、妊婦や小児での安全性が確立されていないものも多い

適応外の使用

- わが国で対象疾患が保険適応となっていない例として、赤痢アメーバ症、ジアルジア症に対するメトロニダゾール、チニダゾール、回虫症、鉤虫症、蟯虫症、旋毛虫症に対するメベンダゾール、条虫症に対するプラジカンテル、有鉤囊虫症や幼虫移行症に対するアルベンダゾール、オンコセルカ症に対するイベルメクチンなどが挙げられる
- 前述の「治療薬の分類」で挙げた各種抗菌薬を抗寄生虫薬として使用する場合は、適応外使用となる

服薬指導

- 熱帯熱マラリアは命にかかわる危険のある病気です。指示どおりに薬を飲まなければなりません。もしも吐いてしまったときには、ただちに担当医師にご相談ください
- メトロニダゾールあるいはチニダゾール服用中にアルコール類を飲むと、気分不良となることがありますので、絶対に飲まないでください
- トキソプラズマ症の治療は長くかかることがあります。自己判断で服薬をやめることのないようにしてください

Topics

- 熱帯熱マラリアの重症例の治療では、アーテミスニン誘導体である artesunate 注射剤はキニーネ注射剤に比べて、治療効果が優れていることが示された
- 赤痢アメーバ症の経口投与不能例や重症例において、メトロニダゾール注射剤の優れた効果が示された

(木村 幹男, 名和 行文)

I 感染症

肝寄生虫症

肝住血吸虫症

Hepatosplenic schistosomiasis

Key words : 日本住血吸虫, マンソン住血吸虫, 門脈域肝線維化,
門脈圧亢進症, 網目状パターン, 門脈壁肥厚

大前比呂恩¹
千種雄一²

1. 概念・定義

住血吸虫感染による肝臓や脾臓の病変の総称である。住血吸虫の主な寄生部位は門脈系血管内で、肝臓内の門脈や腸間膜静脈系に寄生した成虫が、門脈内で産卵し肝病変を起こす。

2. 分類

発症時期と原因となる住血吸虫の種によって分類することができる。初感染時の早期(感染後2-3週間)から発熱に続いて起こる急性型と、門脈内に寄生する住血吸虫の虫卵による門脈塞栓・虫卵結節から門脈域中心に肝線維化が進行して起こる慢性型に分けられ、一般的には後者を指すことが多い。また、ヒトに寄生する住血吸虫のうち世界的にみて重要な5種類の住血吸虫の中で、腸間膜静脈-肝門脈系が主たる寄生部位なのは、*Schistosoma mansoni*(マンソン住血吸虫)、*S. japonicum*(日本住血吸虫)、*S. intercalatum*、*S. mekongi*(メコン住血吸虫)の4種類で、これらの4種類の住血吸虫感染では、病変の主体は肝障害・消化管障害である。*S. haematobium*(ビルハルツ住血吸虫)は、膀胱近傍の静脈系が主たる寄生部位だが、肝門脈系にも病変が及ぶことがある。

3. 病因

急性型・慢性型とも基本的には、住血吸虫卵による肝臓内の門脈塞栓が病因となるが、感染早期にみられる場合は、門脈血行動態の急激な

変化に加え、門脈内での産卵開始に対する肝内の急性免疫反応の影響も考えられる。また、慢性型の場合は、感染した住血吸虫が門脈内で成虫となり産卵を始める時期(感染後5-6週)以降、肝臓内門脈系に塞栓した住血吸虫卵の周囲に肉芽腫が形成され、門脈周囲肝線維化(periportal liver fibrosis)が経時的に進行していく。

主に腸間膜静脈-肝門脈系に寄生する住血吸虫のうち、マンソン住血吸虫は、アフリカ大陸や中近東、ブラジルを中心に南米の東部やカリブ海域諸国を含む中米の一部に分布する。また、アフリカには、カメルーン・コンゴといった西部赤道アフリカの一部に、*S. intercalatum*が分布する。アジアでは、主に日本住血吸虫が、揚子江流域を中心とした中国、フィリピン、インドネシアのスラヴェシ島の一部に分布し、メコン住血吸虫の分布は、ラオス・カンボジア国境付近のメコン川流域に限られる。また、泌尿器系障害が病変の主体であるビルハルツ住血吸虫は、アフリカ大陸や中近東に分布し、マンソン住血吸虫の分布域と重なるところも多い。住血吸虫全体では、世界で感染者数2億人と推定されており、マンソン住血吸虫、ビルハルツ住血吸虫、日本住血吸虫の順で感染者数が多いといわれている。

日本国内でも、甲府盆地・筑後川流域・利根川中流域・広島県片山地方など、かつて日本住血吸虫症患者が発生していた地域があるが、1977年の甲府盆地での虫卵陽性例を最後に、国内での新たな感染例は報告されていない。し

¹Hiroshi Ohmae: Department of Parasitology, National Institute of Infectious Diseases 国立感染症研究所 寄生動物部 ²Yuichi Chigusa: Laboratory of Tropical Medicine and Parasitology, Dokkyo Medical University 獨協医科大学 熱帯病寄生虫病室

かしながら、海外旅行者・海外滞在者の増加、海外旅行の多様化に伴い邦人の感染機会も増えているし、海外の浸淫地からの日本への入国者も増加しているので、今後も輸入感染例として注意を払う必要がある¹⁾。

4. 病 態

糞便とともに外界に排泄された住血吸虫卵が、水中で孵化すると幼虫(ミラシジウム)になる。このミラシジウムが淡水性陸生貝の中に入ると、その中で無性生殖して増殖する。この住血吸虫の増殖に適した淡水性陸生貝の種は、住血吸虫の種によって各々異なっており、各住血吸虫の媒介貝となりえる陸生貝生息地の存在が、その地域に住血吸虫が蔓延するか否かを決定する第一の条件となる。日本国内でのかつての浸淫地のうち、筑後川流域や利根川中流域・広島県片山地方では、既に日本住血吸虫の媒介貝である宮入貝(片山貝): *Oncomelania hupensis quadrasi* は生息していないが、甲府盆地の一部や千葉県小櫃川下流域では、まだ宮入貝の生息が確認されている。これらの地域では、日本住血吸虫症が再興感染症となる可能性を、完全には否定できないといえよう²⁾。

宮入貝などの淡水性陸生貝から遊出した幼虫(セルカリア)は、経皮的にヒトに感染する。侵入したセルカリアは、血流に乗って肺に至り、シストソミューラに发育した後、肝内門脈系で成虫になる。ビルハルツ住血吸虫は、肝内門脈系で成虫に成育した後、膀胱近傍の静脈系に移動して寄生するが、それ以外の4種の住血吸虫は、腸間膜静脈-肝門脈系に寄生する。

住血吸虫の雌成虫は、雄虫が雌虫を抱合し一対となって存在している状態で産卵する。腸間膜静脈-肝門脈系に寄生する住血吸虫が産卵すると、血流に乗った虫卵は肝臓内に運ばれる。腸管の小血管で産卵した場合は、虫卵は腸管壁の小血管も塞栓し病変を起こすが、虫卵が沈着した腸管壁が剥脱して外界に出ると、住血吸虫の感染のサイクルが回ることとなる。1日の雌成虫産卵数は、日本住血吸虫で最も多く、マンソン住血吸虫とは約10倍の開きがあるので、

日本住血吸虫の方が重症化しやすく進行も早い。ビルハルツ住血吸虫は、主に膀胱の静脈系に寄生するが、下部腸管の門脈系血管に寄生することもあり、その際は肝病変を起こす可能性がある。

a. 急性肝障害

多くの住血吸虫セルカリアに同時に感染した場合、Katayama syndrome(片山症候群)といわれる急激な発熱に続き、全体的に腫大した軟らかい肝臓を触知することがある。この病変には、同時に多くの肝内門脈塞栓が生じることによる血行動態の急な変化に加え、門脈内で始まった産卵による肝内の免疫反応活性化も関与していると思われる。セルカリアが侵入する際の皮膚炎、シストソミューラが肺を通過する際の呼吸器症状などが先行することもあり、血性下痢といった消化器症状の合併が多い。検査所見では、一般的な炎症反応や好酸球の増多に加え、aspartate aminotransferase(AST, GOT), alanine aminotransferase(ALT, GPT)などの軽度上昇を示すことがある。

b. 慢性肝障害

肝内門脈系の虫卵塞栓の周囲に好酸球をはじめ多くの炎症性細胞が集まり、虫卵結節・肉芽腫を形成する。更に、肝線維化へと発展していくが、住血吸虫による門脈周囲肝線維化では、隣接する門脈域の間でbridging fibrosisが生じるような時期であっても、ウイルス肝炎とは異なり肝細胞域に病変が及ぶことは少ない(図1)。虫体も虫体結節を形成し肝障害の一因となるが、肝線維化の進行は、虫卵周囲で明らかである。検査所見では、一般的な炎症反応よりも膠質反応が目立ち、また肝内門脈域に隣接する肝内胆道系にも病変が及ぶと、GOTやGPTに加え、alkaline phosphatase(ALP), gamma-glutamyl transpeptidase(γ -GTP)といった胆道系酵素の上昇がみられる。門脈圧亢進症が進めば、脾腫や腹水が認められ、側副血行路が発達してくる。このような例は、かつて日本の有病地ではよくみられ、高アンモニア血症や肝性昏睡の原因ともなった。しかし、病理組織学的に肝硬変の定義を満たすような段階であっても、肝実質の機

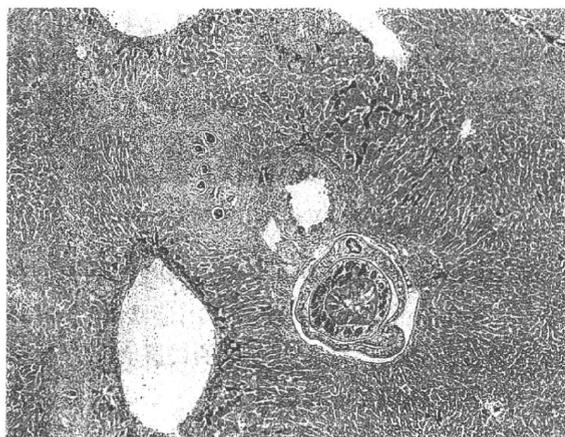


図1 日本住血吸虫感染9週後のマウス
肝臓病理組織標本(マッソン・トリ
クローム染色)(文献⁵⁾より引用)

肝線維化は、雌雄抱合した状態の成虫(横断面)よりも、虫卵の周囲で目立つ。また、肝内胆管の周囲にも病変が及んでいるのがわかる。

能はかなり保たれるので、ウイルス性肝炎に比べれば、住血吸虫症での慢性肝機能障害の予後はよい。

c. その他

日本国内の旧有病地では、現在も、住血吸虫による肝臓の病理組織変化が、偶然画像検査で見つかることがある。このような例では、糞便検査で住血吸虫卵が検出されることはなく、虫卵抗原を用いた免疫血清検査で抗体価は低いことが多い。肝臓や直腸の生検でたまたま住血吸虫卵が見つかる場合も、虫卵は石灰化しており、肝線維化の進行は止まっている。これらは、治療の対象とはならない陳旧性肝臓型住血吸虫症である。また、日本住血吸虫症の場合、肝線維化から肝硬変、肝細胞癌へと進行していく例が問題とされてきたが、最近、肝癌の合併については、否定的な見解を示す疫学調査が多い³⁾。従来、日本住血吸虫の肝細胞癌への影響とされていたのは、合併したC型肝炎ウイルスの影響がほとんどだったと推測される⁴⁾。

5. 診断と鑑別診断

住血吸虫症の確定診断には、虫卵検査で陽性となることが大切だが、最近では、海外での感染例でも画像診断で偶然見つかるケースが増えて

いる。治療の適否を決定するためにも、虫卵検査が陰性であった場合も、ELISAなどの免疫血清検査を行うべきである。

肝胆道系の酵素や様々な肝線維化マーカーは、線維化の進展や治療効果を評価するうえでは有用だが、報告された時期や場所によってもその意義は異なり、そのみで他の肝線維化を起こす疾患と鑑別することはできない。1980年代、1990年代前半の調査では、マンソン・日本住血吸虫とも、肝胆道系酵素(特にGOTとALP)が上昇していたとの報告が多いが、1990年代後半以降の調査では、ウイルス肝炎と合併した例を除き、肝胆道系酵素の異常を示す報告は少ない⁵⁾。国内で報告された最近の輸入例でも、肝胆道系酵素の上昇を示した報告は少なく、熱帯の途上国を中心とした浸淫地で、集団治療を中心とした対策による morbidity の改善が進んでいることが反映していると思われる。また、他の肝線維症と同様、住血吸虫症でも、胆汁酸やヒアルロン酸、タイプIIIプロコラーゲン-N-ペプチド(P III P)やIV型コラーゲンなどが、線維化のマーカーとして利用できるが、その意義についての報告は一致しない⁶⁾。タイプIIIコラーゲン産生と関連するP III Pと基底膜の主要構成成分であるIV型コラーゲンの組み合わせが、最も住血吸虫特有の肝線維化の進行を反映する可能性が高いと思われる。

一方、超音波検査やCTなどの画像検査では、住血吸虫症に特有なパターンが見つかることもあり、場合によっては臨床症状と画像診断で住血吸虫症の診断が可能になる^{7,8)}。

a. 急性型

住血吸虫の体内移動に伴い急性症状を示すので、発熱や咳に続き、下痢と肝腫大といった症状を示す。肝臓は全体的に腫大するが軟らかく、超音波検査では全体的な肝葉の拡大や門脈近傍のリンパ節腫大を認めることが多い⁹⁾。

b. 慢性型

門脈壁の変化は、肝病変を起こす住血吸虫症に共通してみられるが、そのパターンは、日本住血吸虫症とそれ以外の住血吸虫症で異なる。一方、また、網目状パターン(network pattern)

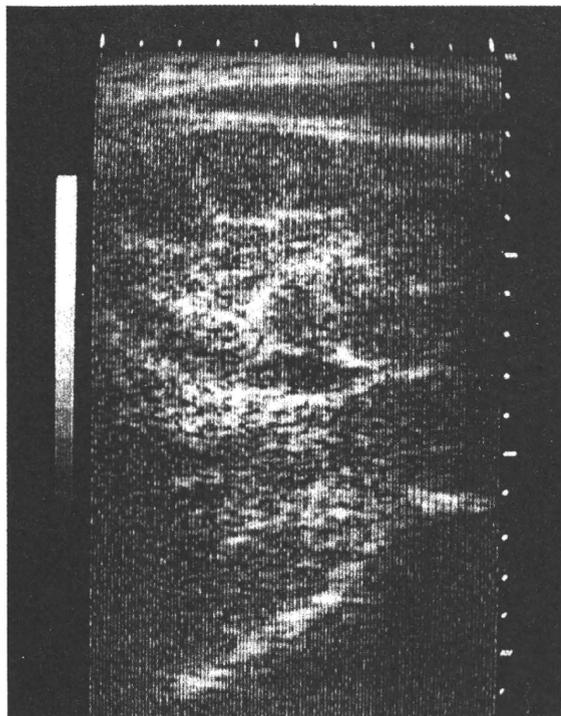


図2 日本住血吸虫症に特徴的な網目状パターン(network pattern)の例

日本では、長い感染期間を経た高齢者で見られることが多かったが、現在の有病地では、若年者で見られることもある。写真は、フィリピンでの27歳の例である。

といわれる画像変化は、日本住血吸虫症でしかみられない。

1) 日本住血吸虫症

網目状パターン、亀甲状模様といわれる特徴的な画像変化は、超音波検査やCT検査で見つけることができる(図2)。網目状パターンは、日本国内では、感染後10年以上たってからの画像変化として、比較的高齢者で見られることが多かったが、フィリピンなど現在の浸淫地では、多数の住血吸虫が感染した若年者で、数年で網目状パターンを示す例も報告されている¹⁰⁾。網目状パターン以外の画像変化は、肝内の門脈壁変化が中心で他の住血吸虫症での変化とほぼ同じと考えてよいが、1日の産卵数が多い日本住血吸虫では、変化が多数の肝内門脈枝に及び進行も早いことが多い。網目状パターンの病理組織学的背景としては、門脈域の多数の石灰化した虫卵に加え、病変の進行により壊死した肝

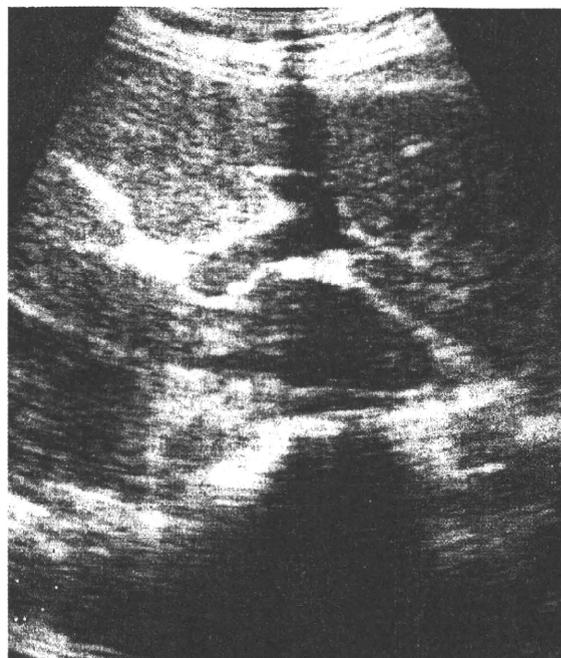


図3 住血吸虫症で見られる門脈壁の肥厚

門脈左枝臍部での門脈壁の肥厚が、輝度の高い超音波像としてとらえられる。日本住血吸虫症では、他の住血吸虫症での肝病変に比し、末梢の広い範囲まで肝内門脈壁の肥厚がみられることが多い。

細胞が線維組織に置き換わる結果、肝実質にも線維化病変が広がる postnecrotic fibrosis の関与も重要だと思われる^{7,8)}。

2) 他の住血吸虫症

日本住血吸虫症以外の住血吸虫症では、典型的な網目状パターンはみることはない。超音波検査では、門脈域や隣接する胆道系にみられる変化が、主に門脈壁や胆道壁の肥厚・エコー輝度の上昇としてとらえられる(図3)。病変の範囲は日本住血吸虫症に比して部分的な場合が多く、広い範囲にわたって門脈壁の肥厚がみられることはあまりない。アフリカや中南米では、住血吸虫による超音波画像変化について、morbidity 調査などのフィールド調査に役立てるために、国際的な診断基準が作られたが、アジア地域では、網目状パターンの扱いが一致せず、まだ国際的診断基準を作るには至っていない¹¹⁾。

6. 治療と予後

住血吸虫症治療は、プラジカンテル(prazi-

quantel: PZQ)の50-60 mg/kg/日, 分2で1日のみもしくは40 mg/日, 分2で2日間の経口投与でよい. Caチャンネルを介して成虫の筋麻痺を起こし, 虫体の排泄を促す以外に, 成熟卵に対して生体内で孵化させる働きもある¹²⁾. PZQ投与後に肝線維化や門脈壁肥厚の改善傾向がみられるのは, PZQによって, 肝線維化の主因である虫卵結節から, 成熟虫卵が排泄されることと関係すると思われる. 一方, 網目状パターンを示すような場合, PZQによる改善が画像変化としてとらえられないのは, 石灰化した虫卵には, PZQが作用しないからかもしれない. PZQ

投与により, 門脈圧亢進によって生じた脾腫も改善することが多いが, 門脈-静脈シャントが形成されてしまった場合は, 血行動態の改善をみることはできない.

糞便中の虫卵が陽性の例は, 全例治療対象となるが, 軽症例では虫卵検査の感度は必ずしも高くない⁵⁾. 虫卵検査を繰り返して実施するのも大切だが, PZQの虫卵に対する作用を考えると, 免疫血清検査で虫卵抗原に対して高い抗体価を示す例では, 糞便中の虫卵が陰性であっても, 治療対象となると考えてよい.

■ 文 献

- 1) 松田 肇ほか: フィリピン及び中国からの輸入日本住血吸虫症. 臨床寄生虫学会雑誌 13: 66-69, 2001.
- 2) Ohmae H, et al: Biological characteristics and control of intermediate snail host of *Schistosoma japonicum*. Parasitol Int 52: 409-417, 2003.
- 3) Takemura Y, et al: Epidemiologic study of relationship between Schistosomiasis due to *Schistosoma japonicum* and liver cancer/cirrhosis. Am J Trop Med Hyg 59: 551-556, 1998.
- 4) 大前比呂思: 肝吸虫と住血吸虫—寄生虫と発癌—. G. I. Research 14: 350-356, 2006.
- 5) 大前比呂思ほか: 肝胆道系酵素の測定は, 住血吸虫症の診断に役立つのか. 臨床寄生虫学会雑誌 19: 79-82, 2008.
- 6) Li YS, et al: Two-year impact of praziquantel treatment for *Schistosoma japonicum* infection in China: re-infection, subclinical disease and fibrosis marker measurements. Trans R Soc Trop Med Hyg 94: 191-197, 2000.
- 7) 大前比呂思: 日本住血吸虫症の画像診断と肝線維化. 医学のあゆみ 208: 79-83, 2004.
- 8) Ohmae H, et al: Imaging diagnosis of schistosomiasis japonica—The use in Japan and application for the field study in the present endemic area—. Parasitol Int 52: 385-393, 2003.
- 9) Barata CH, et al: Abdominal ultrasound in acute schistosomiasis mansoni. Br J Radiol 72: 949-952, 1999.
- 10) Chigusa Y, et al: Determination of the period for establishment of a liver network echogenic pattern in *Schistosoma japonicum* infection. Parasitol Int 55: 33-37, 2006.
- 11) WHO: Ultrasound in schistosomiasis—Second international workshop—A practical guide to the standardized use of ultrasound for the assessment of schistosomiasis-related morbidity, World Health Organization, Genova, 1997.
- 12) Matsuda H, et al: Mechanism of action of praziquantel on the eggs of *Schistosoma japonicum*. Jpn J Exp Med 53: 271-274, 1983.

I 感染症

肝寄生虫症

肝原虫症(マラリアとトキソプラズマ)

Liver dysfunction due to protozoa infections (Malaria and toxoplasmosis)

Key words: マラリア, 熱帯熱マラリア原虫, knob 形成, 虚血性変化, トキソプラズマ症, 免疫不全

大前比呂思

はじめに

本稿では, 他稿で触れられることが少ない肝原虫症について, 急性肝障害の基本的理解が得られるような記載を目指したが, 赤痢アメーバを除き, 原虫症では, 急性肝障害が予後を直接左右することは少ない。また, 合併症としての頻度も高いとはいえず, 肝障害だけが単独で問題となることも少ない。問題となる感染症については, 本症候群シリーズでの関連する別稿も参照し, 全体的理解を得るようにして頂きたい。

1. 概念・定義

原虫, 原生動物(protozoa)は, 単細胞の真核生物のうち, 生態が動物的なものの総称である。これらの生物は, 単細胞だが, 生命維持に必要な栄養摂取, 代謝, 運動, 生殖などの機能を有する。現在, 約 65,000 種が報告されているが, そのうち約 1,000 種が寄生種とされる。医学・獣医学分野では, 形態や生活史(感染経路)が類似し, 治療薬も共通することが多いことから, 根足虫類・鞭毛虫類・孢子虫類・絨毛虫類の 4 つのグループに大別して記載されることが多い。ヒトに寄生する主な原虫で肝病変が問題となるのは, 根足虫類では赤痢アメーバ(*Entamoeba histolytica*), 鞭毛虫類ではランブル鞭毛虫(*Giardia intestinalis*)とトリパノゾーマ(*Trypanosoma* 属)・リーシュマニア(*Leishmania* 属), 孢子虫類ではトキソプラズマ(*Toxoplasma*

gondii), クリプトスポリジウム(*Cryptosporidium parvum*), マラリア原虫(*Plasmodium* 属)などである。

2. 分類

病態と原因となる原虫の種によって分類することができる(表 1)。消化管寄生原虫のうち, 強い組織侵入性や組織障害性をもつ赤痢アメーバは, 大腸の寄生部位から血行性に移動し, 肝膿瘍を起こすことが多い(別稿参照)。一方, 基本的には組織侵入性をもたないランブル鞭毛虫やクリプトスポリジウムは, 主たる寄生部位である上部小腸粘膜から, 胆管の上皮にまで感染が広がり胆管炎や胆嚢炎を起こすことがある(別稿参照)。一方, 組織寄生原虫であるリーシュマニアやトキソプラズマは, 肝実質の細胞や組織に寄生し病変を起こすことがある。マラリア原虫も, ヒト体内に侵入した後に, 肝細胞内に寄生する時期を有するが, 熱帯熱マラリアでみられる激しい肝障害は, 原虫が寄生した赤血球の血管内皮細胞への接着で生じた虚血性変化によるところが大きい^{1,2)}。

3. 病 因

消化管を主たる寄生部位とする赤痢アメーバやランブル鞭毛虫, クリプトスポリジウムによる肝障害の記述は, 別稿に譲り, 本稿では, 組織寄生原虫の中で, 主にマラリア原虫とトキソプラズマについて概説する。この 2 種類の原虫

Hiroshi Ohmae: Department of Parasitology, National Institute of Infectious Diseases 国立感染症研究所 寄生動物部

表1 肝胆道系病変を起こす主な寄生原虫

主な原因原虫	肝胆道病変	他の主な臨床症状
消化管寄生原虫 赤痢アメーバ <i>Entamoeba histolytica</i> ランブル鞭毛虫 <i>Giardia intesnalis</i> クリプトスポリジウム <i>Cryptosporidium parvum</i>	肝膿瘍 胆嚢炎, 胆管炎 胆嚢炎, 胆管炎	発熱, 腹痛, 血性下痢 腹痛, 脂様性下痢 腹痛, 下痢(頻回)
血液・組織寄生原虫 アメリカトリパノゾーマ <i>Trypanosoma cruzi</i> アフリカトリパノゾーマ <i>T. brucei gambiense</i> <i>T. brucei rhodesiense</i> 内臓リーシュマニア <i>Leishmania donovani</i> マラリア原虫 <i>Plasmodium falciparum</i> 他 トキソプラズマ <i>Toxoplasma gondii</i>	肝脾腫(軽度) 肝脾腫(軽度) 肝脾腫(高度) 細網内皮系の全般的障害 肝脾腫 肝機能障害の程度は, 軽度 から肝不全まで様々 肝脾腫 伝染性単核球症に似た病態	シャーガス(Chagas)病 食道拡張, 巨大結腸 心筋炎, 心不全 アフリカ睡眠病 中枢神経症状, 多発性リンパ節炎 貧血, るいそう, 多発性リンパ節炎 周期性発熱, 貧血, 腎不全, 呼吸不全, 中枢神経症状などの多臓器障害 主として熱帯熱マラリアで問題となり致死的 発熱, リンパ節炎, 中枢神経症状, 網脈絡膜炎, 心筋炎, 肺炎 など 感染時・発症時の免疫状態により 病態・全身症状は多彩

は, とともに孢子虫類に属しており, ヒト体内では細胞内寄生して無性生殖で増殖するが, 終宿主である他の動物の消化器系(マラリア原虫では蚊の中腸腺, トキソプラズマではネコ科の哺乳類の小腸)では, 有性生殖を行って増殖する。感染型であるオーシスト(スポロゾイト)は, 蚊の唾液腺やネコ科哺乳類の糞便中にみられる。

マラリアは, 熱帯地方を中心に世界中で, 感染者数1.5-2.9億人, 年間死亡者数61-121万人と推定される³⁾。マラリア原虫は比較的宿主特異性が強く, *Plasmodium knowlesi* などサル・ヒトの両方に寄生する種もあるが, ヒトに寄生するマラリア原虫は, 基本的には, 熱帯熱マラリア原虫(*P. falciparum*), 三日熱マラリア原虫(*P. vivax*), 卵形マラリア原虫(*P. ovale*), 四日熱マラリア原虫(*P. malariae*)の4種と考えてよい。雌のハマダラカの吸血の際, 唾液腺からヒト体内に刺入したスポロゾイトは, すぐに肝細胞に感染する。

原虫は肝細胞内で成長して(組織内)分裂体(schizont)になる。1-3週間後にこの組織分裂体が破裂するとメロゾイトが血流に放出され, メロゾイトは赤血球に侵入する。それまでは無症状の潜伏期で, マラリア原虫は肝細胞に寄生しているが, そのことにより肝障害を示すことはない。肝臓内の組織分裂体は, 三日熱マラリア原虫および卵形マラリア原虫による感染では, 肝内休眠体(ヒプノゾイト)として年単位で存在する。赤血球に寄生したメロゾイトは, その中で栄養体(trophozoite)のステージへと進む。顕微鏡で観察されることが多い輪状体は, 早期の栄養体である。栄養型は発育して(赤血球)分裂体となり, 更にメロゾイトを産生。48-72時間後に赤血球は破裂し血漿中に放出される。これらのメロゾイトは直ちに新しい赤血球に侵入し, このサイクルを繰り返しながら, 周期的発熱を伴って貧血が進行する。輸血また

は汚染された針により感染する場合、あるいは先天性感染の場合は、肝臓内のステージを欠くことになる。

トキソプラズマ症は、全世界でみられる人畜共通の感染症で、ネコ科の肉食哺乳類を終宿主とし、通常は、終宿主に捕食される草食・雑食の哺乳類の間で生活環が維持されている。ネコの多い地域ではヒトへの感染機会が多くなり、そのような地域では、成人の20-40%が血清反応陽性で、加齢とともに陽性率が増す⁴⁾。日本では最近感染の機会が減っていると推測され、大学生を対象とした最近の調査では、陽性率数パーセントと報告される⁵⁾。ほとんどの例が不顕性感染に終わるが、子宮内で感染した胎児および免疫不全の感染者では、重篤な症状を示すことがある。

中間宿主となる動物に感染したトキソプラズマは、マクロファージなどの有核細胞の細胞質内に侵入し急増虫体(栄養体; tachyzoite)として無性生殖する。宿主の免疫が発現すると急増虫体の増殖が止まり、緩増虫体(嚢子内栄養体; bradyzoite)を形成するが、緩増虫体は、脳や筋肉で何年にもわたって生存し続ける。ヒトへの感染経路としては、①緩増虫体(嚢子内栄養体)を含む加熱調理不完全な肉(一般的には豚肉、子羊の肉、まれに牛肉)の摂食、②感染性のオーシストを排出しているネコ科の動物の糞便や、オーシストを含む土壌や水の付着した食物の摂取、③急性感染の母親から、経胎盤的に胎児が急増虫体の感染を受ける、の3つが問題となる。また、血清反応陽性のドナーからの全血または白血球の輸血もしくは臓器移植を介しても伝播することがある。

4. 病 態

4種類のマラリア原虫に共通した病態としては、メロゾイト放出時の赤血球の破裂による周期的発熱と貧血の進行をあげることができる。感染赤血球が多い例では、溶血により重度の貧血および黄疸が生じ、脾臓内の感染赤血球の貪食と脾機能亢進により脾腫もみられる。熱帯熱マラリア原虫は、他の3種とは異なり、感染し

た赤血球の表面にknobを形成するので、感染赤血球が血管内皮に接着し微小血管の閉塞を起こす。そのため、全身で臓器障害を生じるが、特に微小な血管系に富み虚血性変化に弱い、脳・肺・肝臓・腎臓などが障害を起こしやすい。脳の細小血管の閉塞で起きる脳性マラリアでは、治療が遅れると致死的となり、発症から数日で死亡することもある。脳性マラリアによる中枢神経症状以外に、呼吸促迫症候群、腎不全、下痢、黄疸、網膜出血、ショックなどの症状が起こることもある。従来、重症化するのには、熱帯熱マラリアだけだとされてきたが、最近、三日熱マラリアでも、呼吸器系障害を中心に重症化する例が報告されており、今後注意を払う必要がある。

肝病変を顕微鏡で観察すると、肝類洞内に黒色のマラリア色素が沈着した赤血球が多数充満しているのが認められる。また、活性化したクッパー細胞は色素性赤血球を貪食しており、これらの病変は、肉眼的には腫大した黒色肝を呈する。この変化は、腹部超音波検査では、全般的にエコー輝度が減少した肝臓の肥大としてとらえることができる。病理組織学的には、肝細胞の腫大やうっ血所見もみられるが、進行した病変では、門脈域にまで広がった炎症所見とともに、虚血により肝細胞壊死の範囲が増大しているのがわかる^{1,2,6)}。

免疫能が正常なヒトの急性トキソプラズマ症では、1-2週間の潜伏期間のあと、リンパ節腫脹と並んで、発熱、倦怠、筋肉痛、発疹といった症状がみられ、肝脾腫が出現することもある。重篤なケースでは、中枢神経系や肺・心臓に障害を与えることがあるが、極めてまれである⁷⁾。非定型のリンパ球増加、軽度貧血、肝胆道系酵素値のわずかな上昇といった検査所見も含め、伝染性単核球症に似た病型を示すことがある。この一連の症候群は数週間から数カ月持続しうるが、ほとんどの場合特別な治療を必要とせず軽快する。重症播種性トキソプラズマ症は、免疫不全のヒトで発症するが、初感染よりも不顕性感染からの再燃の方が多い。エイズで死亡した患者の剖検例でのトキソプラズマ検出は、

表2 黄疸・発熱をきたす主な感染症

	原因(病原体など)
ウイルス感染症	肝炎ウイルスによる急性肝炎(A, B, E型 C型はまれ) デング熱(特にデング出血熱), 黄熱, サイトメガロウイルス(CMV)感染症
細菌・リケッチア感染症	サルモネラ感染症(チフス, パラチフス) レプトスピラ症, 回帰熱, メリオイドーシス
原虫感染症	マラリア(主に熱帯熱マラリア 時に三日熱マラリア), 赤痢アメーバ症, トキソプラズマ症, トリパノゾーマ症

中枢神経系; 12.8%, 心臓; 4.7%, 肺; 3.3% に比して, 肝臓では0.8%にとどまっている⁹⁾.

先天性トキソプラズマ症は, 母親が妊娠中に初感染した場合生じるが, 母親がはっきりした急性症状を示さないことも多い. 自然流産および死産の原因となることもある. 器官形成期である妊娠初期の感染例の方が重症化しやすく, トキソプラズマ症をもって生まれる胎児の比率も多いといわれる⁹⁾. 出生後まもなく, 黄疸・発疹・肝脾腫大などの症状を示し, 数カ月すると, 両側性脈絡網膜炎, 脳内石灰化, 水頭症または小頭症といった神経症状がはっきりしてくる. それほど重度ではない感染例や妊娠後期に感染した母親から生まれた乳児の大部分は, 出生時には健康に見えるが, 数カ月から数年後にてんかん発作, 精神遅滞, 脈絡網膜炎といった症状を発現するリスクが高い.

トキソプラズマ症での肝病変の組織像には, あまり特徴的な変化はない. トキソプラズマの急増虫体は, 肝細胞内と類洞に認められる. 肝細胞は腫大し, 部分的には壊死巣を形成する. また, 単核球主体の細胞浸潤は, 主に類洞と門脈域にみられる¹⁰⁾.

5. 診断と鑑別診断

マラリア原虫やトキソプラズマでみられる肝障害は, 血清生化学検査や画像検査で特に特徴的な所見はみられない. 中枢神経系の症状や眼病変など, 他の臓器病変を伴えば診断は容易になるが, 肝障害については, 急性肝炎の原因となる感染症のほとんどが, 鑑別診断の対象とな

る(表2). また, 抗マラリア薬をはじめ, 抗原虫薬の中には薬剤性急性肝障害を起こすものも多いので, 薬剤使用状況についても注意を払わねばならない.

マラリアの診断の基本は, 現在も形態的な診断であり, 血液塗抹標本をギムザ染色液やacridine orangeで染色して顕微鏡で観察する. 形態学的特徴から4種の原虫の鑑別ができるが, 卵形マラリアや四日熱マラリアでは混合感染例も多く, 実際の診断は難しい. 治療や予後を考えて, 熱帯熱マラリアの鑑別は, 最低限必要である. 補助的診断法としては, 診断薬としては国内未承認で研究目的にしか利用できないが, 幾つかの抗原検出キットがある. これらのキットは, 検出する抗原の違いから2種類に大別されるが, 4種の原虫が共通してもつタンパクと熱帯熱マラリア原虫に特異的なタンパクを検出するという点では同じである. つまり, 熱帯熱マラリア原虫は種特異的に検出されるが, 他の3種の原虫では相互の区別はできない. 日本では, Now[®] Malaria(Binax社)やOptiMAL-IT(DiaMed社)の2種類が入手しやすいが, 熱帯熱マラリア原虫に比して他のマラリア原虫に対する感度は, あまり高いとはいえず, 原虫密度の低い三日熱マラリアに対するNow[®] Malariaの感度は低い¹¹⁾. また, マラリア原虫の遺伝子を検出する方法としては, 種々のpolymerase chain reaction(PCR)法が開発, 実用化されているが, 最近では, loop-mediated isothermal amplification(LAMP)法の応用も試みられている. これらの方法では, 4種のマラリア原虫を高感度

表3 マラリア原虫と肝炎ウイルスによる急性肝障害の鑑別

	マラリア	肝炎ウイルス
肝腫大	一般的	頻度は高くない
脾腫大	一般的(特に幼少児)	頻度は低い
貧血	頻度は高い	頻度は低い
白血球数	正常域	増加傾向
血小板数	減少傾向	減少しない場合も多い
プロトロンビン時間	血液・凝固系の異常を合併しなければ正常域	延長することが多い
肝胆道系酵素の変化 (AST, ALTの値)	上昇 正常値の2-3倍程度まで	著明に上昇 10倍を越すこともある
血清尿素窒素値	上昇することが多い	正常域
血清クレアチニン値	上昇することが多い	正常域

で区別して検出できる。

免疫をもつ再感染者や感染初期には、貧血がみられない例もまれではないが、熱帯熱マラリアや経過の長い三日熱マラリア原虫感染では重度となることがある。白血球数は特別な傾向を示さないが、血小板減少はまれではない。黄疸がみられる場合も多いが、主たる原因は肝機能障害ではなく溶血にあることがほとんどで、高度な黄疸だったとしても、それに伴って神経症状を示す頻度は少ない⁶⁾。肝機能と関連した生化学検査では aspartate aminotransferase (AST, GOT), alanine aminotransferase (ALT, GPT) とともに lactate dehydrogenase (LDH) 増加もみられるが、ウイルス肝炎と比べればその上昇はわずかで、正常値の2-3倍程度におさまる(表3)。更に、血清アルブミンおよび総タンパクの減少、総コレステロールの減少などが高率にみられる。また、マラリア流行地で生まれ育ち、何度も罹患して部分的な免疫を獲得した人では、典型的な症状・所見を示さないことも多い。

一方、トキソプラズマ症には、ELISA法や凝集反応による血清診断がよく用いられる⁴⁾。急性期の最初の2週間に特異的なIgM抗体が現れ、6-8週間以内にピークに達した後、18カ月程度のうちに検出限界まで減少していく例がほとんどである。IgG抗体はもう少しゆっくり出現するが、1-2カ月でピークに達し、数カ月から数年間にわたり高値のまま推移した後、低値なが

らも生涯にわたって陽性を示すことが多い。ベア血清と比較すると、急性期や病気再燃の時期に、IgG抗体価が高くなることもある。低IgG抗体を伴う特異的IgM抗体は、免疫能正常の患者では最近の感染を示す。エイズ患者におけるトキソプラズマ特異的IgG抗体値は通常低値から中等値であるが、時に抗体がない場合もあり、確定診断には用いることはできない。また、母体のIgMは胎盤を通過しないので、新生児における特異的IgM抗体の検出は先天性感染を意味する。ただ、トキソプラズマへの免疫反応の強弱には、遺伝的素因の差が大きいうえ、免疫寛容や免疫不全の状態では抗体産生力が乏しいことも多いので、免疫血清診断に過度の期待をかけるのは危険である。

結局、確定診断としては、トキソプラズマを病変組織中に確認する形態学的診断法か、PCR法などによるトキソプラズマ遺伝子同定が、最も正確である。PCRに用いる検体としては、血液以外にリンパ組織、髄液、羊水なども選択されるが、細胞内寄生するトキソプラズマの検出では、特に血液や髄液の場合、偽陰性例もあるので注意が必要である。肝障害との関連を調べると、肝病変の組織中に、トキソプラズマを発見できれば確実である。組織中のトキソプラズマは、ヘマトキシリン・エオジン染色などの一般的染色法でも検出できるが、免疫組織染色を用いるとよりはっきり区別できる。

6. 治療と予後

肝不全の徴候を示すような病態であれば、他の原因による肝障害と同様、血液浄化などの支持療法が必要となるが、基本は、原因となっている原虫症の治療である。マラリアやトキソプラズマ症、その他の寄生虫症の治療については、『寄生虫薬物治療の手引き 改訂(2010年)第7.0版』に詳しい¹⁾。日本寄生虫学会や厚生労働科学研究費補助金・ヒューマンサイエンス振興財団政策創薬総合研究事業「熱帯病治療薬研究班(略称)」[<http://www.med.miyazaki-u.ac.jp/parasitology/orphan/index.html>]からダウンロードできる。本稿では、薬剤選択などの原則的な記載にとどめるので、使用の実際にあたっては、上記ホームページなども利用しながら、更に詳細な情報の入手につとめて頂きたい。

マラリアの治療では、治療の遅れが予後を左右することがある熱帯熱マラリアの治療が重要である。通常、合併症がなく血液中の原虫数が少なければ(10万/ μ L以下)経口薬を用い、重症マラリアあるいは血液中の原虫数が多い場合(10万/ μ L以上)は注射薬を選択する。抗マラリア薬の選択では、推定感染地域の薬剤耐性状況を考慮する必要がある。最近では、流行地での第一選択薬としても、アーテスネート(artesunate)とメフロキン(mefloquine)の合剤が使用されるケースが増えている。注射薬としては、キニーネ(quinine dihydrochloride)やアーテスネートが使用されるのが一般的である。また、多臓器不全を伴う重症マラリアでは、輸血や血液透析、人工的呼吸管理といった病態に応じた適切な支持療法も必要になる。

また、他の3種のマラリアでは、まだ急性期

治療薬としてクロロキン(chloroquine)が用いられることが多い。三日熱マラリアでのクロロキン耐性が問題となっている地域では、メフロキンとアーテスネートの合剤が第一選択とされることもある。三日熱マラリアと卵形マラリアでは急性期治療の終了後、再発の元となる肝内休眠体を殺滅するため、プリマキン(primaquine)を用いる必要がある。ただし、プリマキン抵抗性の三日熱マラリアが出現しており、そのためプリマキン総投与量を増量する傾向にある。日本でマラリアに対して保険適応があるのは、上記の薬剤の中ではメフロキンとキニーネのみで、他の薬剤については、専ら上記研究班からの供与を期待することとなる。

トキソプラズマ症に対する第一選択の薬剤は、葉酸代謝拮抗薬のピリメタミン(pyrimethamine)とスルファジアジン(sulfadiazine)で、使用にあたってはこれらの薬剤を葉酸(ロイコボリン)とともに投与する。サルファ剤の副作用のために、治療を中断しなければならない場合は、スルファジアジンの代わりにクリンダマイシン(clindamycin)を用いることができる。第二選択としては、アジスロマイシン(azithromycin)、クラリスロマイシン(clarithromycin)、アトバコン(atovaquone)などをST合剤(trimethoprim-sulfamethoxazole)と併用する方法も考えられる。妊婦の急性トキソプラズマ症に対しては、毒性の低いスピラマイシン(spiramycin)が使用されるが、胎児への感染が判明した場合は、妊娠12-18週を過ぎてから、ピリメタミンとスルファジアジンに切り替えるべきである。また、上記の薬剤のうち幾つかは国内承認薬だが、いずれもトキソプラズマ症に対して保険適応はない。

■ 文 献

- 1) 堤 寛：マラリア，パペシア症。感染症病理アトラス，p200-205，文光堂，2000。
- 2) Gilles HM, Warrell DA: Pathology and pathophysiology of human malaria. In: Essential Malariology, 4th ed(ed by Warrell DA, Gilles HM), p236-251, Arnold, London, 2002.
- 3) World Health Organization, World malaria report, p7-9, 2008.
- 4) 矢野明彦(編)：トキソプラズマ症理解のための基礎編。日本におけるトキソプラズマ症，p1-20，九州大学出版会，2007。
- 5) 松岡裕之ほか：日本人若年成人における抗トキソプラズマ抗体の保有率。臨床寄生虫学会雑誌

III その他の肝外胆道疾患

肝外胆道寄生虫症

Parasitic infections in the extrahepatic biliary tract

Key words : 肝吸虫, 肝蛭, 鉤虫, 糞線虫, ランブル鞭毛虫, クリプトスポリジウム, 赤痢アメーバ性肝膿瘍, 包虫性肝嚢胞

大前比呂思¹
千種雄一²

はじめに

解剖学的位置関係から容易に理解できるが、肝臓・肝内胆道系や十二指腸・空腸上部に病変を起こす寄生虫の影響は、肝外胆道系にも及ぶことが多い。本稿では、比較的まれなものも含め、病態に即して肝外胆道寄生虫症を分類して概説するよう努めた。そのうち、本症候群シリーズの肝・胆道系症候群、肝外胆道編(本巻)の他稿で詳細に記載されているものは触れるにとどめた。また、肝臓編に記載されているものについては、総胆管にも病変が及ぶものを中心に概略をまとめたが、どうしても記載内容に濃淡があるので本シリーズでの他の関連部分も参照し、問題となる感染症について全体的理解を得るようにして頂きたい。

1. 概念・定義

広義の寄生虫には、単細胞の原虫と多細胞の蠕虫が含まれる。慣用的に後者の寄生蠕虫のみを指して寄生虫と呼ぶことも多いが、本稿では、寄生原虫と寄生蠕虫をあわせた通称として用いた。

原虫、原生動物(protozoa)は、単細胞の真核生物のうち、動物的生態を示すものの総称で、現在報告されている約65,000種のうち、約1,000種が寄生種とされる。医学・獣医学分野では、形態や生活環(感染経路)、薬剤に対する感受性などから、根足虫類・鞭毛虫類・孢子虫類・絨毛虫類の4グループに大別して記載されることが多い。ヒトに寄生する主な原虫で肝外

胆道系病変が問題となることがあるのは、主に十二指腸から空腸上部に寄生する原虫で、鞭毛虫類ではランブル鞭毛虫(*Giardia intestinalis*)、孢子虫類ではクリプトスポリジウム(*Cryptosporidium*属)などをあげることができる。

寄生蠕虫は、ヒトの体内に寄生する多細胞の後生動物(Metazoa)の総称だが、医学・獣医学分野では、線形動物門に属する線虫類roundworms(Nematodes)と、扁形動物門に属する吸虫類flukes(Trematodes)、条虫類tapeworms(Cestodes)の3種類に分類されることが多い。生物学的には多岐にわたるこれらの真核生物では、形態、生活環、宿主体内での局在、薬剤に対する感受性などが、各々の種で異なっているが、原則的には、ヒト宿主体内のみでその生活環を完結することはない。自家感染を起こす糞線虫(*Strongyloides stercoralis*)や有鉤条虫(*Taenia solium*)、ヒト体内で成虫にまで發育せず幼虫の段階で増殖する多包条虫(*Echinococcus multilocularis*)の幼虫のような例外を除き、ヒト体内で増殖することはない。この点、原虫の生態とは大きく異なっている。ヒトに寄生する主な蠕虫で肝外胆道系病変が問題となるものには、肝胆道系を本来の好適な寄生臓器とする肝吸虫(*Clonorchis*属, *Opisthorchis*属)や肝蛭(*Fasciola*属)、消化管に寄生して胆道系に迷入してくる回虫(*Ascaris lumbricoides*)、十二指腸や空腸上部に大量寄生することがある糞線虫などがある。

¹Hiroshi Ohmae: Department of Parasitology, National Institute of Infectious Diseases 国立感染症研究所 寄生動物部 ²Yuichi Chigusa: Department of Tropical Medicine and Parasitology, Dokkyo Medical University 獨協医科大学 熱帯病寄生虫病室

表1 肝外胆道病変を起こす寄生虫

肝外胆道病変の病態	病変を起こす各種寄生虫
胆道炎 寄生虫による炎症 胆道系が主たる寄生部位 消化管が主たる寄生部位	蠕虫 肝吸虫 肝蛭 原虫 ランブル鞭毛虫 クリプトスポリジウム 蠕虫 糞線虫 (鉤虫・・・胆汁中に虫卵が検出)
胆道系の機械的閉塞 消化管寄生蠕虫の迷入	蠕虫 回虫 消化管寄生条虫・・・極めてまれ
総胆管開口部の閉塞 Vater乳頭付近の腸管粘膜の浮腫性変化	蠕虫 糞線虫 鉤虫
肝占拠性病変の肝外胆道系への影響 肝内・肝表面の病変による胆道系 の圧迫や胆道系への内容物の穿破	原虫 赤痢アメーバ原虫による肝膿瘍 蠕虫 包虫による肝嚢胞

2. 分類

病変を起こす原虫や蠕虫の種で分類するのが一般的だが、寄生部位や肝外胆道系障害の病態を踏まえて整理できれば、臨床上有用である(表1)。消化管寄生原虫のうち、組織に対する強い侵入性をもたず消化管に寄生しているランブル鞭毛虫やクリプトスポリジウムは、主たる寄生部位である上部小腸粘膜から、胆管の上皮にまで感染が広がって胆管炎や胆嚢炎を起こすことがある。同様に、主に小腸に寄生する線虫や条虫の場合も、胆道系に病変が及ぶことがある。体長が20-30cmと大きく消化管内での運動性にも富む回虫は、胆道系に迷入して閉塞性黄疸や急性胆嚢炎の原因となることがよく知られており、合併症としての頻度も高い(別稿参照)。消化管に寄生する条虫は、回虫よりも長い運動性が乏しく、何メートルといった長さの成虫が、胆道系に迷入して閉塞性障害の原因となることは少ない。挿入されたTチューブに迷入した無鉤条虫(*Taenia sagitana*)の例が報告されているように、全体的に胆道系が拡張していないと、肝外胆道系に侵入するのは難しいと思われる^{1,2)}。また、主に一度に多くの成虫や幼

虫が小腸絨毛上皮に寄生する糞線虫などの消化管寄生線虫では、小腸に寄生する原虫と同じように、肝外胆管の上皮にまで病変が広がり胆管炎や胆嚢炎を起こすことがある。

一方、肝臓の内部や表面に占拠性病変を形成する寄生虫の場合は、隣接する肝臓内外の胆管が圧迫され、場合によっては病変が胆道系に穿破してくることがある。このような合併症は、赤痢アメーバ性肝膿瘍や包虫症での肝嚢胞などでみられることがあり、報告は多くはないが重篤な症状を示す。赤痢アメーバ症の場合、膿瘍は、肝臓組織を破壊しながら拡大するので、肝臓内の微小な胆管を中心に、肝内胆管の破壊と胆道系への膿瘍の滲出が進み、胆管炎を起こす。しかし、肝外の総胆管レベルまで病変が及ぶのは、極めてまれな合併症とされる³⁾。包虫症の場合は、破れた娘嚢胞から包虫液や原頭節、包虫砂も胆道系に流れ込むので、胆道系は、総胆管も含めて様々なレベルで病変を起こし、閉塞性黄疸の原因ともなる⁴⁾。また、このような病変は、包虫症の10%近くにみられるとの報告もあり、けっしてまれな合併症ではない。