

- Scheld WM, Craig WA, Hughes JM, eds. Emerging infections 2. Washington DC: AMS, 1998: 213-42.
- Shey-Njila O, Zoli PA, Awah-Ndukum J, *et al.* Porcine cysticercosis in village pigs of North-West Cameroon. *J Helminthol* 2003; 77: 351-4.
- Sripa B, Kaewkes S, Intapan PM, Maleewong W, Brindley PJ. Food-borne trematodiasis in Southeast Asia: epidemiology, pathology, clinical manifestation and control. *Adv Parasitol* 2010; 72: 305-50.
- Sviben M, Cavlek TV, Missoni EM, Galinovic GM. Seroprevalence of *Toxocara canis* infection among asymptomatic children with eosinophilia in Croatia. *J Helminthol* 2009; 83: 369-71.
- Villaran MV, Montano SM, Gonzalvez G, *et al.* Epilepsy and neurocysticercosis: an incidence study in a Peruvian rural population. *Neuroepidemiology* 2009; 33: 25-31.
- Voelker J, Sachs R. On the distribution of the lung flukes, *Paragonimus africanus* and *P. uterobilateralis*, in the South West Province of Cameroon and in Eastern Nigeria as determined by examination of the intermediate crab hosts for infection with metacercariae. *Tropenmed Parasitol* 1977; 28: 120-33.
- Vondou L, Zoli AP, Nguekam JP, *et al.* *Taenia solium* taeniasis/cysticercosis in the Menoua division (West Cameroon). *Parasite* 2002; 9: 271-4.
- Wandra T, Ito A, Yamasaki H, Suroso T, Margono SS. *Taenia solium* cysticercosis, Irian Jaya, Indonesia. *Emerg Infect Dis* 2003; 9: 884-5.
- Wandra T, Sutisna P, Dharmawan NS, *et al.* High prevalence of *Taenia saginata* taeniasis and status of *Taenia solium* cysticercosis in Bali, Indonesia, 2002-2004. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2006; 100: 346-53.
- Willingham AL 3rd, Wu HW, Conlan J, Satrija F. Combating *Taenia solium* cysticercosis in Southeast Asia an opportunity for improving human health and livestock production. *Adv Parasitol* 2010; 72: 235-66.
- Yamasaki H, Allan JC, Sato MO, *et al.* DNA differential diagnosis of taeniasis and cysticercosis by multiplex PCR. *J Clin Microbiol* 2004; 42: 548-53.
- Yamasaki H, Araki K, Lim PK, *et al.* Development of a highly specific recombinant *Toxocara canis* second-stage larva excretory-secretory antigen for immunodiagnosis of human toxocariasis. *J Clin Microbiol* 2000; 38: 1409-13.
- Yanagida T, Yuzawa I, Joshi DD, *et al.* Neurocysticercosis: assessing where the infection was acquired from. *J Travel Med* 2010; 17: 206-8.
- Yoshikawa M, Nishiofuku M, Moriya K, *et al.* A familial case of visceral toxocariasis due to consumption of raw bovine liver. *Parasitol Int* 2008; 57: 525-9.
- Zarnowska H, Borecka A, Gawor J, Marczyńska M, Dobosz S, Basiak W. A serological and epidemiological evaluation of risk factors for toxocariasis in children in central Poland. *J Helminthol* 2008; 82: 123-7.
- Zoli AP, Nguekam, Shey-Njila O, *et al.* Neurocysticercosis and epilepsy in Cameroon. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2003; 97: 683-6.

今日の治療指針

私はこう治療している

TODAY'S THERAPY 2012

[ポケット判]

総編集

山口 徹 北原光夫 福井次矢

責任編集

相澤 久道	相澤 好治	有賀 徹
飯塚 一	一瀬 雅夫	太田 伸生
小澤 敬也	金子 一成	楠田 聡
郡 健二郎	小室 一成	高木 誠
谷原 秀信	富野康日己	永田 真
中谷 壽男	夏目 長門	丹生 健一
藤田 次郎	前沢 政次	松本 俊夫
水沼 英樹	三森 経世	持田 智
山脇 成人	行岡 哲男	吉岡 成人
吉川 秀樹		

<五十音順>

医学書院

ゾール投与で多年にわたり進行することはない。肝切除しても病巣遺残したものでは10年生存率は6割程度であったが薬剤が成績を向上させてきた。すでに全肝を占拠する病巣では、肝臓移植の適応とされる。

④ 処方例 補助療法。遺残病巣では年余にわたり投薬。

エスカゾール錠 (200 mg) 3錠 分3 (40 kg 体重では2錠 分2) 28日間服薬し, 14日休薬を繰り返す。最近では2錠連日投与も行われている。

肝機能障害, 汎血球減少など初期の副作用には注意する。小病巣では約半数に縮小・停止する。

III 単包性エキノコックス症 (単包虫症)

病態と診断

牧羊地帯に発生。本邦では, 輸入感染症として認められる。多包虫症と病態は異なり孤立性の嚢胞病変が肝, 肺などに発生。

治療方針

エスカゾール治療が有効であり, 高張食塩液や95%エタノールの嚢胞内注入 (PAIR) も奏効するが, 再発も少なくない。

患者説明のポイント

- ・偶発的にエキノコックスの虫卵が経口的に摂取され, 肝臓に幼虫の病巣が形成された状態である。
- ・肝の病巣は, 緩慢ながら増大し, やがて黄疸や肺に穿孔したり, 肺・脳などに転移巣を形成することがあるので, 直ちに切除を要する。切除後の遺残巣は薬剤治療を行う。
- ・高度進行例では肝臓移植しか方法はない。
- ・医師の指示に従い, 服薬量と休薬期間を守る。肝機能障害などの副作用のチェックのために, 投与初期には定期的に採血検査が必要。
- ・長期にわたるので, 根気よく服薬を続ける。

看護・介護のポイント

- ・ヒトからヒトへは感染しないので, 入院中および手術中に感染予防対策をとる必要はない。
- ・患者の生活環境を調べ, 家族および周囲住民への感染予防を指導する。

住血吸虫症

schistosomiasis

平山謙二 長崎大学熱帯医学研究所教授・免疫遺伝学分野

病態と診断

A 病態

住血吸虫症は血管内に寄生する蠕虫により起こる代表的な熱帯感染症である。近年, 日本人の流行地への旅行や長期滞在, 外国人の日本訪問が増えるにつれて, 輸入感染症として国内医療機関で対応を必要とするケースが増加している。

ヒトに感染するのは, 尿路住血吸虫症に属するビルハルトツ住血吸虫 (中東, アフリカの広範な地域に分布), 腸管住血吸虫症に属する日本住血吸虫 (中国, フィリピンに分布), メコン住血吸虫 (メコン川沿いのラオス, カンボジアに分布), マンソン住血吸虫 (アフリカおよび南米に分布) の4種が大部分である。中間宿主の淡水産巻き貝が生息する川, 湖, ダム, 水田などで感染型のセルカリアが経皮感染し, 約1-2か月の潜伏期間後, 発症する。

腸管住血吸虫症では, 急性期には発熱, 下痢, 全身倦怠, 体重減少, 黄疸などを伴う。慢性期には肝線維症, 門脈圧亢進, 脾腫などを呈し, 進行した症例では腹水貯留や食道静脈瘤などを呈する。

尿路住血吸虫症では膀胱壁の炎症, 血尿, 排尿障害, 尿路系への2次感染などがみられ, 慢性期には膀胱癌を併発するリスクが高いことが知られている。

B 診断

急性期の診断は渡航歴と汚染された水との接触を確認するとともに, ほかの発熱性疾患の鑑別診断を臨床症状, 好酸球増加, 抗住血吸虫抗体価に基づいて行うが, 輸入感染では特徴的でない例もある。急性期以後の診断は検便あるいは検尿による虫卵の検出による。免疫血清診断, 超音波診断も補助的に用いる。輸入症例の大半はアフリカで感染したビルハルトツ住血吸虫症であり, 現地で湖水と接触した人が帰国後の健診の際に, 血清診断で感染が確認されるケースや, 血尿を認め泌尿器科を受診し, 虫卵を尿中に検出して確定診断されるケースが多い。そのほかに, 初夏にかけて鳥の住血吸虫セルカリアによる皮膚炎が国内各地で散発的に発生する。

治療方針

虫卵陽性者あるいは血清抗体陽性者には抗住血吸虫薬を投与し完全な駆虫を行う。プラジカンテル (ビルトリシド) が第1選択薬で, 治療1か月後に再検査を行う。肝障害や膀胱障害などの慢性例では

対症療法を行う。国内の旧有病地での陳旧性日本住血吸虫症では，虫体は死滅しており薬物治療の対象にはならない。鳥住血吸虫性セルカリア皮膚炎では，湿疹に対する治療のみを行う。

④ 処方例

ビルトリシド錠 (600 mg) 40-50 mg/kg 分2
昼・夕食後 同日内投与 (保外) 一般的に妊婦への安全性は確立されていない

その他の吸虫症 (肺吸虫症，肝吸虫症，横川吸虫症，肝蛭症)

paragonimiasis, clonorchiasis/opisthorchiasis, metagonimiasis, fascioliasis

千種雄一 獨協医科大学教授・熱帯病寄生虫病室

I 肺吸虫症

① 病態と診断

わが国の肺吸虫症は，主としてウェステルマン肺吸虫 (*Paragonimus westermani*) と宮崎肺吸虫 (*P. miyazakii*) による。感染は第2中間宿主 (モクズガニ，サワガニ) と待機宿主 (イノシシ) に寄生している幼虫の経口摂取による。高リスクなのはモクズガニのカニ汁，カニ団子，サワガニの唐揚げ，イノシシ肉で，幼虫に汚染された調理器具を介して，または加熱不全で幼虫が死滅しないために感染する。ヒトに寄生した場合に成虫にまで発育するのはウェステルマン肺吸虫で，宮崎肺吸虫は成虫には発育できない。

患者の全身状態は良好であるが，症状は呼吸器症状 (咳嗽，血痰，胸痛) が主であり，画像所見として気胸，胸水貯留，浸潤影，結節影，空洞形成を呈する。幼虫の体内移行に伴う皮膚，脳，心外膜，肝臓の肺外病変もある。多くの症例で末梢血好酸球増多，血清 IgE 値上昇を認める。

確定診断は喀痰，糞便よりの虫卵検出によるが，幼若虫または異所寄生では虫卵が検出されないため血清や胸水を用いた免疫学的診断法が有用である。

② 治療方針

④ 処方例

ビルトリシド錠 (600 mg) 75 mg/kg 分3
朝・昼・夕食後 3日間連用 (保外) 用量

胸水貯留症例では胸水除去後に投薬することが望ましい。

II 肝吸虫症 (タイ肝吸虫症を含む)

① 病態と診断

肝吸虫症は主にアジアに広く分布する肝吸虫

(*Clonorchis sinensis*) とタイ東北部，メコン河流域に分布するタイ肝吸虫 (*Opisthorchis viverrini*) によるもので，感染はコイ科の淡水魚に寄生する幼虫 (メタセルカリア) の経口摂取による。成虫は胆道系に寄生して胆汁うっ滞を起こす。症状として食欲不振，腹部膨満，下痢，黄疸を呈し，無治療で放置すると肝硬変から胆管細胞癌へ移行することが強く示唆されている。

確定診断は糞便，十二指腸液よりの虫卵検出を行う。補助診断として免疫学的診断法も用いられる。

② 治療方針

④ 処方例 下記のいずれかを用いる。

- 1) ビルトリシド錠 (600 mg) 20-40 mg/kg 分2 昼・夕食後 3日間連用
- 2) ビルトリシド錠 (600 mg) 75 mg/kg 分3 朝・昼・夕食後 1日 (保外) 用法・用量

III 横川吸虫症

① 病態と診断

横川吸虫 (*Metagonimus yokogawai*) はアジアに広く分布し，わが国では第2中間宿主のアユ (主に西日本) とシラウオ (主に東日本) の生食により感染する。小腸粘膜に寄生し，少数寄生では無症状に経過し健康診断で偶然発見されることが多い。多数寄生では悪心，嘔吐，腹痛，下痢を呈する。

確定診断は糞便よりの虫卵検出を行う。

② 治療方針

④ 処方例

- 1) ビルトリシド錠 (600 mg) 40 mg/kg 分2 昼・夕食後 1日

IV 肝蛭症

① 病態と診断

肝蛭類 (*Fasciola* spp.) の本来の宿主は牛，羊であるがヒトにも感染する。水生植物 (セリ，ミョウガ，クレソン)，牧草，稲藁に付着した幼虫 (メタセルカリア) の経口摂取あるいは牛レバーの生食でも感染する。経口摂取された幼虫は腸管壁を貫き腹腔，肝実質に侵入して胆管で成虫に発育する。この体内移行により発熱，心窩部痛，右季肋部痛が起こる。著明な末梢血好酸球増多や血清 IgE 値上昇を認める。

確定診断は糞便，胆汁中の虫卵の検出であるが，異所寄生では虫卵は検出されないため免疫学的診断法が有用である。

② 治療方針

Egaten 錠 (トリクラベンダゾール) が第1選択薬である。国内未承認なので，熱帯病治療薬研究班

Contribution of Interleukin 18 to the Development of Infection-Associated Atopic Dermatitis

Hiroko Tsutsui^a · Hitoshi Mizutani^c · Kenji Nakanishi^{b,d}

Departments of ^aMicrobiology and ^bImmunology and Medical Zoology, Hyogo College of Medicine, Nishinomiya, ^cDepartment of Dermatology, Mie University Graduate School of Medicine, Tsu, and ^dCollaborative Development of Innovation Seeds, Japan Science and Technology Cooperation, Tokyo, Japan

Abstract

Atopic dermatitis (AD) has diverse etiologies. Some AD patients possess pathologically aberrant allergen-specific Th2 cells and resulting allergen-specific IgE, and exposure to the allergen exacerbates the skin lesions. This might be classified into the Th2-type AD. However, recent clinical studies revealed that the treatment with neutralizing anti-IgE monoclonal antibody does not always protect against AD, but rather has efficacy only in some variants of AD, perhaps Th2-type AD. This implicates that other factors might be involved. Interleukin (IL) 18 is a pleiotropic cytokine involved in both Th1- and Th2-type diseases. Many cell types including keratinocytes and dermal macrophages and dendritic cells are capable of producing IL-18. Our previous studies demonstrate that skin-specific overexpression of biologically active IL-18 causes AD-like skin lesions in mice. Loss of T cells and B cells cannot rescue these mice from AD-like lesions at all. Thus, aberrant IL-18 in the skin seems to be relevant to some types of AD. Furthermore, consecutive, topical application of *Staphylococcus aureus* product induces AD-like lesions in certain mice with a genetically impaired skin barrier. We found substantial efficacy of IL-18 blockade against this AD. Here, we review the recent finding that IL-18 is a possible therapeutic target of certain types of AD.

Copyright © 2011 S. Karger AG, Basel

Atopic dermatitis (AD) was believed to be a single disease simply due to the pathological development of Th2 cells upon exposure to and challenge with allergens. In these decades, however, we found that AD is a syndrome developed by immunologically diverse situations [1]. Nonetheless, it is still to be accepted that both genetic backgrounds and environmental circumstances determine the development of AD. Twin studies have revealed the importance of genetic factors. A cotwin of an affected identical twin (monozygotic twin) has a significantly increased risk of AD compared to the cotwin of an affected fraternal twin (dizygotic twin). Thus, the genetic factors profoundly contribute to the susceptibility to AD [2, 3]. Environmental exposures are

the other important factor. Exposure to allergens, such as house dust mite allergen that is a ubiquitous indoor allergen, and to lesional infection with microbes, exemplified by *Staphylococcus aureus*, is clinically well established to be important for induction and/or exacerbation of the disease [4–6]. In this section, we would like to review the molecular and cellular mechanisms underlying *S. aureus* product-induced AD-like skin inflammation in mice, particularly focusing on the involvement of interleukin (IL) 18 and IL-18-involving immune responses.

Preferential Production of Interleukin 18 in Atopic Patients

IL-18 is a proinflammatory cytokine in terms of its potential to induce robust γ -interferon (IFN- γ), particularly in collaboration with IL-12p70 [7]. IL-18 has the opposite feature as a proatopic cytokine as well [1]. IL-18 in combination with IL-2 or IL-3 induces CD4⁺ T cells, invariant natural killer (NK) T cells, NK cells, mast cells and basophils to produce substantial amounts of IL-13, a proasthmatic cytokine in terms of its potent induction of mucin production, airway hyperresponsiveness and respiratory remodeling [8–12]. Thus, IL-18 exerts biologically distinct actions under strict control of the cytokine milieu.

Serum IL-18 levels of AD patients are higher than those of healthy volunteers and well parallel to disease severity [13, 14]. Furthermore, single-nucleotide polymorphism studies on the promoters of *Il18* revealed that AD patients more frequently possess the polymorphism prone to express *Il18* upon stimulation as compared to healthy volunteers [15]. Thus, IL-18 seems to be involved in or associated with AD.

Innate Type of Atopic Dermatitis in Mice

IL-18 is intracellularly produced as biologically inactive precursor (pro). After being appropriately cleaved, pro-IL-18 becomes active and extracellularly released [16]. Many cell types including keratinocytes produce and store pro-IL-18 in the steady states. Caspase 1 (Casp1) is an authentic intracellular IL-18-processing enzyme [17, 18]. Plausibly, gene-manipulated mice that overexpress *Casp1* under control of a keratin promoter, keratin 14, have considerably high levels of serum IL-18 under specific pathogen-free conditions [19]. These keratinocyte-specific *Casp1* transgenic mice (K14Casp1Tg) are born healthy but show skin alterations with age [20] (table 1). Intriguingly, they frequently and seriously scratch the skin lesion, suggesting pruritus. As they fulfill the criteria of AD, we consider K14Casp1Tg as a mouse model of AD-like skin inflammation. Since the depletion of *Il18* profoundly inhibits the dermatitis in K14Casp1Tg and since K14IL-18Tg, which overexpress the gene encoding biologically active IL-18, display the phenotype similar to K14Casp1Tg, IL-18 is a relevant factor to this AD-like skin lesion [20] (table 1). Moreover, absence of the gene encoding STAT6 that is necessary

Table 1. Innate-type AD-like skin alterations in K14Casp1Tg mice

Genotype	AD score	Serum IL-18 levels ng/ml	Mast cells n/field	Serum IgE µg/ml
K14Casp1Tg	+++	+++	+++	+++
<i>Il18</i> ^{-/-} K14Casp1Tg	-	-	<10	+
<i>Rag2</i> ^{-/-} K14Casp1Tg	+++	+++	+++	ND
WT	-	<0.1	<10	<0.5

The clinical AD score is determined as previously reported; +++ indicates that the AD score is more than 8. Serum IL-18 is measured by ELISA; +++ indicates that serum IL-18 levels are more than 5 ng/ml; + indicates that they are more than 0.1 ng/ml but less than 5 ng/ml. Mast cell numbers per field in the dermis are counted; +++ indicates that the mast cell number is more than 50/field at a magnification of ×50. Serum total IgE is measured by ELISA; +++ indicates that serum IgE levels are more than 5 µg/ml; + indicates that they are more than 0.5 µg/ml but less than 5 µg/ml. ND = Not determined; WT = wild type.

for signaling of IL-4 and IL-13 does not reduce the dermatitis of K14Casp1Tg [20]. Loss of T cells and B cells by the depletion of *Rag2* cannot protect against their dermatitis as well [20] (table 1). Thus, some type of human AD might develop without help from Th2 and IgE responses or even independently of acquired immune responses.

Topical Application of Staphylococcal Product Causes Atopic-Dermatitis-Like Skin Lesions in Mice

It is important to know which stimuli induce release of active IL-18 from keratinocytes. We incubated a murine keratinocyte cell line or primary cultured keratinocytes with various products of *S. aureus* and found that protein A (SpA) has the capacity to induce secretion of active IL-18 [21]. Therefore, we tried to generate a mouse AD model by using SpA.

We generated an SpA-associated AD-like dermatitis model in a limited strain of mouse. NC/Nga mice, which have a genetically impaired skin epithelial barrier, have healthy skin under specific pathogen-free conditions. However, upon exposure to house dust mites, NC/Nga mice, but not BALB/c or C57BL/6 (B6) mice, develop chronic dermatitis with frequent skin scratching [13]. After shaving, we painted the back of NC/Nga mice with a subclinical dose of sodium dodecyl sulfate (SDS) in order to destroy their skin barrier and subsequently with SpA. One week and later after daily application with SDS and subsequent SpA, we could find development of AD-like dermatitis in all the mice [22] (fig. 1e). Levels of IL-18 and histamine in the circulation were substantially increased with time. Eosinophils, neutrophils and mast

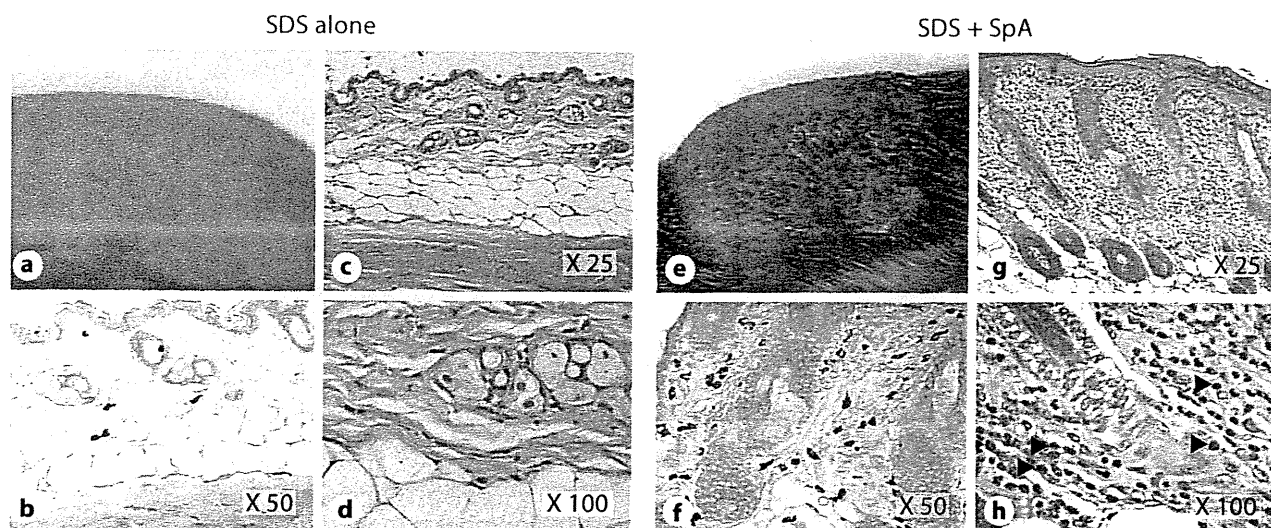


Fig. 1. SDS/SpA-induced AD-like cutaneous lesion. NC/Nga mice were treated with SDS alone (a–d) or with SDS and SpA (e–h) for 28 consecutive days. Skin sections were stained with hematoxylin and eosin (c, d, g, h) or with trypan blue (b, e). Eosinophils (arrowheads) are stained red, while mast cells are purple.

cells were numerically increased in the dermis of the lesion (fig. 1f, g, h). However, treatment with SDS alone or SpA alone caused little cutaneous alterations [22] (fig. 1a–d). It is intriguing to note that BALB/c mice are susceptible to SDS/SpA-induced dermatitis but with lesser severity than NC/Nga mice [22] (table 2a). B6 mice are completely resistant to SDS/SpA application [22] (table 2a). Thus, like human AD, this *S. aureus*-associated AD develops in hosts with limited genetic backgrounds.

Critical Role for Interleukin 18

As IL-18 is released from SpA-activated keratinocytes and as serum IL-18 levels are elevated in mice with SDS/SpA-induced AD, it is important to know whether and how IL-18 is involved in the development of AD. Treatment with neutralizing anti-IL-18 antibodies can rescue NC/Nga mice from SDS/SpA-induced AD [22] (table 2a). In contrast to *Il18*^{+/+} BALB/c mice, *Il18*^{-/-} BALB/c mice are resistant to SDS/SpA treatment [22]. Therefore, IL-18 is important for the development of SDS/SpA-induced AD-like dermatitis.

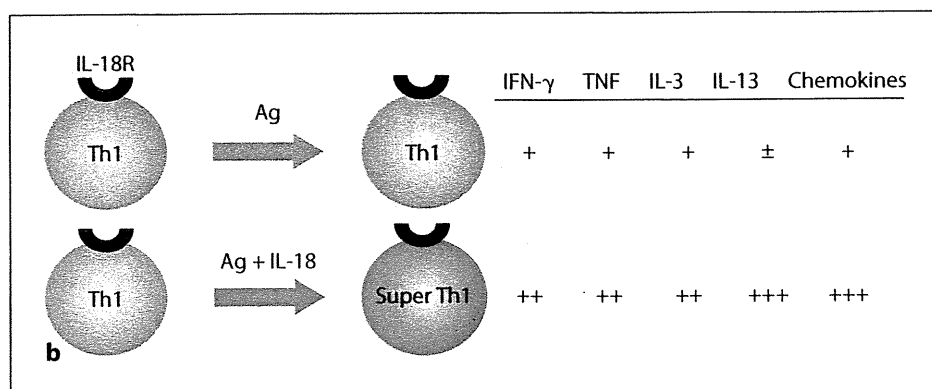
Super Th1 Cells in Atopic Dermatitis Induced by Sodium Dodecyl Sulfate/Protein A

As previously demonstrated, naïve CD4⁺ T cells or Th2 cells express little IL-18 receptor [9]. In contrast, Th1 cells express IL-18 receptor on their surface [23].

Table 2. Susceptibility to super Th1 cell differentiation and to SDS/SpA-induced dermatitis

a Susceptibility of different mouse strains

	Mouse strains		
	NC/Nga	BALB/c	B6
Susceptibility to SDS/SpA	++	+	-
IL-18 blockade	effective	effective	ND
Potential to differentiate into super Th1	++	+	-



c SDS/SpA-induced dermatitis

Treatment (SDS + SpA)	CD4+ DLN cells
Control	super Th1
Anti-IL-18 antibodies	Th1

a CD4+ draining lymph node (DLN) cells from NC/Nga mice, BALB/c mice or B6 mice were incubated under the Th1 condition, and the cells were activated with immobilized anti-CD3 monoclonal antibody plus IL-18. Super Th1 cell differentiation was determined by the ability to produce the super Th1 cell cytokines. NC/Nga mice have potent ability to differentiate into super Th1 cells, while B6 mice lack this potential. BALB/c mice have intermediate potential. Potentials to differentiate toward super Th1 cells appear to reflect on the susceptibility to SDS/SpA-induced dermatitis. **b** When being activated with antigen (Ag) plus IL-18, Th1 cells produce twice and more (++) the amounts of IFN- γ , tumor necrosis factor (TNF) and IL-3 as compared to those in response to antigen alone. They also produce excessive amounts (+++) of IL-13 and chemokines, such as CCL5 (RANTES). **c** NC/Nga mice are topically applied with SDS + SpA and systemically treated with or without neutralizing anti-IL-18 antibodies (Abs). CD4+ DLN cells are incubated with plate-bound anti-CD3 monoclonal antibody (mAb), and differentiation into super Th1 cells or Th1 cells is determined by their cytokine production profile. Their AD scores are calculated as well. ND = Not determined; IL-18R = IL-18 receptor.

Th1 cells produce IFN- γ and tumor necrosis factor (TNF) in response to antigen (Ag). Expectedly, upon stimulation with Ag + IL-18, Th1 cells produce larger amounts of IFN- γ and TNF. Unexpectedly they begin to produce much larger amounts of IL-13, IL-3 and various chemokines for neutrophils and eosinophils [22, 24] (table 2b). Furthermore, once being stimulated with IL-18 + Ag, Th1 cells differentiate into the subpopulation that steadily produces these cytokines and chemokines in response to Ag alone [22]. As IL-13 and IFN- γ /TNF are powerful proatopic and proinflammatory cytokines, respectively, we designated this subpopulation as super Th1 cells. As super Th1 cells remain to express IL-18 receptor, IL-18 in combination with Ag facilitates their production of super Th1-associated cytokines and chemokines.

We investigated whether CD4+ T cells from draining lymph nodes (DLNs) of mice with SDS/SpA-induced AD have characteristics of super Th1 cells [22]. Two to 3 days after consecutive treatment with SDS/SpA, the skin appears intact. Their CD4+ DLN cells have the characteristics of Th1 cells. They produce IFN- γ and TNF but little IL-4 or IL-13 upon T-cell receptor engagement. Thus, Th1 cells are not harmful at least in the skin [22]. However, after 14 days and later, CD4+ DLN cells turn to produce larger amounts of IFN- γ , TNF, IL-3 and IL-13 [22]. Thus, repeated application of SDS/SpA causes further differentiation of Th1 cells into super Th1 cells. Notably, IL-18 blockade inhibits their development toward super Th1 cells and leave them to be Th1 cells [22] (table 2c), demonstrating IL-18 as an inducer of super Th1 cells. From these observations one can suppose that super Th1 cells, but not Th1 cells, are dangerous enough to trigger the inflammatory diseases and that SpA serves as an IL-18 inducer as well as Ag.

CD4+ DLN cells from NC/Nga mice are preferentially differentiated into super Th1 cells after incubation with Th1 followed by reactivation with T-cell receptor engagement + IL-18 in vitro. In contrast, cells from B6 mice remain Th1 cells under the same super Th1 cell-inducing condition. BALB/c mice have the intermediate potential. Thus, the susceptibility to SDS/SpA-induced dermatitis appears to be at least partly accounted for by the predisposition to super Th1 cells (table 2a).

How do super Th1 cells participate in the development of AD? To investigate this, we examined whether blockade of each super Th1 cytokine prevents AD. Administration of neutralizing anti-IFN- γ monoclonal antibody, anti-TNF antibodies or anti-IL-3 antibodies profoundly protects against AD [22] (table 3; fig. 2). As they are well-known potent proinflammatory cytokines, IFN- γ and TNF are accepted as the key. IL-3 is capable of activating mast cells and powerfully synergizes with IL-18 for mast cell activation. Thus, large amounts of IL-3 produced by super Th1 cells might contribute to the activation of effector mast cells perhaps in collaboration with endogenous IL-18. In contrast to the blockade of these cytokines, *Stat6*^{-/-} NC/Nga mice, lacking signaling of IL-4 and IL-13, comparably suffer from the dermatitis as do STAT6-sufficient NC/Nga mice [22] (table 3; fig. 2). Thus, IL-3, IFN- γ and TNF, but not IL-13, principally participate in the SDS/SpA-induced chronic dermatitis.

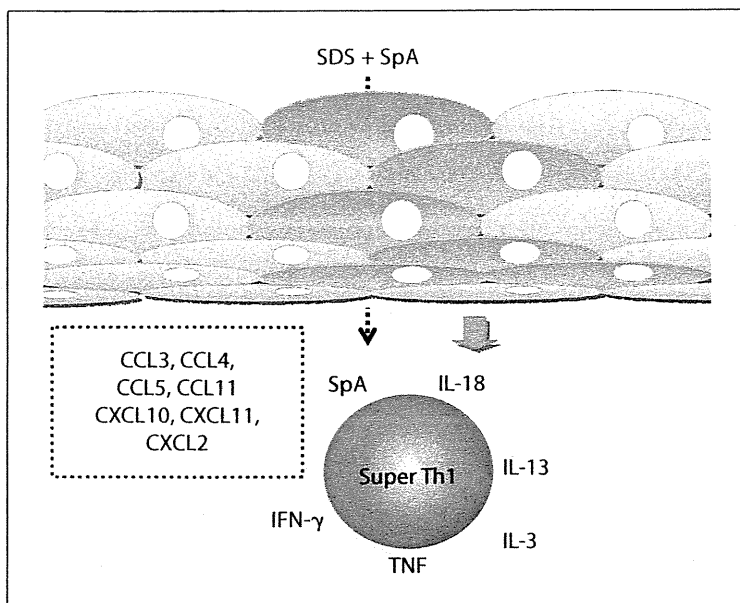


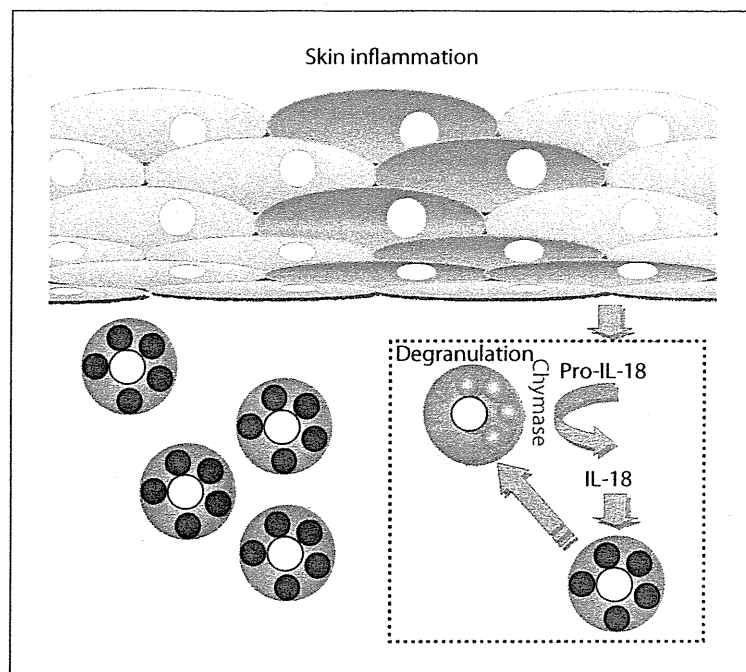
Fig. 2. Cellular and molecular mechanisms of SDS/SpA-induced AD-like skin lesions. After treatment with SDS, the skin barrier is destroyed. Applied SpA might activate keratinocytes to produce IL-18. Dermal dendritic cells might capture SpA and activate naïve T cells in the DLNs. CD4+ DLN cells promptly differentiate into Th1 cells and then super Th1 cells. These super Th1 cells are recruited in the lesional sites and are reactivated with SpA and IL-18 to release robust IFN- γ , TNF, IL-3, IL-13 and various chemokines. In collaboration with IL-18, these cytokines and chemokines, in turn, recruit and activate eosinophils, mast cells and neutrophils, leading to the development of itchy dermatitis. CCL = CC chemokine ligand; CXCL = CXC chemokine ligand.

Table 3. Requirement of IL-18 for super Th1 cell development and SDS/SpA-induced AD

Treatment	AD score
SDS + SpA	
Control	+++
Anti-IFN- γ mAb	-
Anti-TNF Abs	-
Anti-IL-3 Abs	-
Loss of <i>Stat6</i>	+++
SDS control	-

NC/Nga mice are treated with neutralizing anti-IFN- γ , anti-TNF or anti-IL-3 monoclonal antibodies, instead of anti-IL-18 antibodies, and their AD scores are calculated. *Stat6*^{-/-} NC/Nga mice and their litter *Stat6*^{+/-} NC/Nga mice are treated with SDS and SpA.

Fig. 3. Cutaneous IL-18 activation circuit between infiltrated mast cells and destroyed keratinocytes. IL-18 activates mast cells to produce IL-13 and degranulate for release of histamine and maybe chymase. Chymase can process pro-IL-18 possibly derived from destroyed keratinocytes of AD lesions. This IL-18-processing circuit might accelerate inflammatory responses in AD lesions.

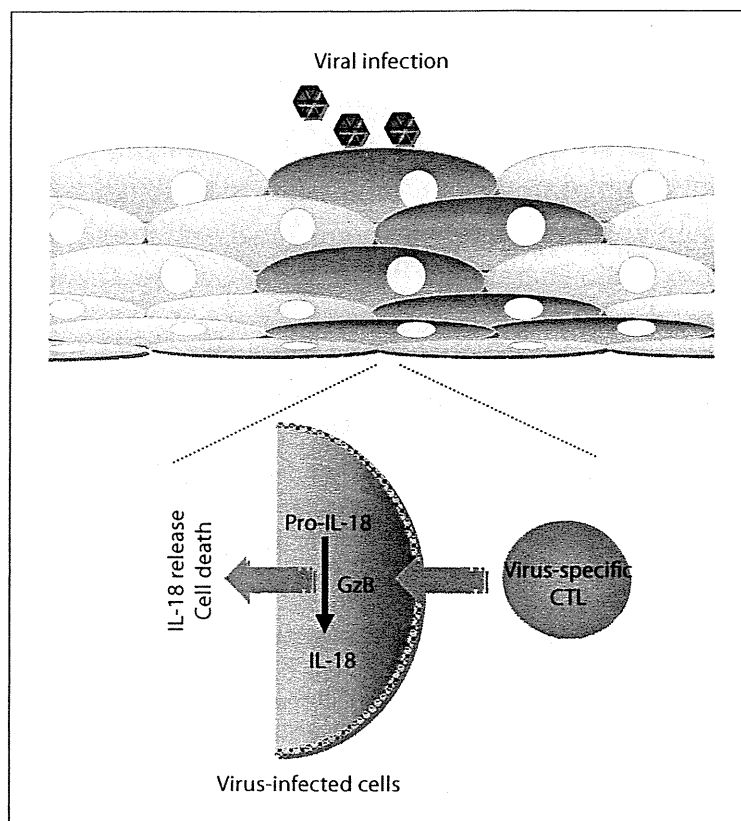


Possible Acceleration Pathways for Production of Active Interleukin 18 in the Lesion

Recently, we demonstrated that human chymase is capable of cleaving pro-IL-18 into biologically active IL-18 [25]. As the resulting active fragment is different from that of Casp1, the cleavage site of chymase is different from that of Casp1. It is believed that mast cells principally exert their actions as effector cells in the development of AD. After microbial infection, pathogen-associated molecular patterns activate mast cells to produce various proinflammatory cytokines, such as TNF, for host defense. Upon exposure to allergen, allergen-specific IgE-loaded mast cells are strongly activated to release proatopic cytokines/chemokines and chemical mediators, shortly inducing type I allergic outcome. IL-18 can solely activate mast cells to release IL-13 and histamine [11]. Chymase, like histamine, might be released from the IL-18-activated mast cells. Thus, it is plausible that mast cells accumulated in the AD lesion release chymase, which in turn processes pro-IL-18 presumably derived from destroyed keratinocytes. This might serve as a positive circuit for IL-18 accumulation, which eventually results in the acceleration of SDS/SpA-induced AD (fig. 3).

Patients with AD sometimes suffer from reactivation of latent herpes viruses such as herpes simplex virus [5]. Upon recognition of virus-infected target cells, NK cells release perforin to make micropores on the target cells through which granzyme B is inserted into the cytosol. This is also the case for virus-specific cytotoxic T lymphocytes. Then, granzyme B cleaves DNA, eventually resulting in apoptotic death of the target cells. Very recently, we demonstrated that human granzyme B, a cysteine protease, has potential to process pro-IL-18 as well [26] (fig. 4). This may

Fig. 4. Involvement of cytotoxic T lymphocytes (CTLs) for IL-18 release. After recognition of virus-infected keratinocytes, cytotoxic T lymphocytes release perforin to make a small pore in the keratinocytes, through which they insert granzyme B (GzB), eventually leading to apoptotic cell death. Granzyme B can process pro-IL-18 stored in the target keratinocytes, resulting in the accumulation of biologically active IL-18. IL-18 might upregulate the cutaneous inflammatory responses.



occur in the skin of AD patients. Keratinocytes infected with herpes simplex virus might be attacked by perforin/granzyme B of virus-specific cytotoxic T lymphocytes or perhaps of NK cells. In these keratinocytes, stored pro-IL-18 might be processed to biologically active IL-18, and simultaneously the death process progresses, which converges on the accumulation of IL-18 in the lesion. This IL-18 may accelerate AD (fig. 4).

Closing Remarks

We established an SpA-induced bronchial asthma model, in which IL-18 is important as well [27]. Mice are immunized with SpA in Freund's complete adjuvant and then with Freund's incomplete adjuvant, which gives rise to SpA-specific Th1 cells. After intranasal challenge with SpA, SpA-immunized mice, but not naïve mice, show asthmatic disorders in terms of airway hypersensitivity, peribronchial eosinophilic inflammation and numerical increase in eosinophils in bronchoalveolar lavage fluid. CD4+ DLN cells from mice immunized with SpA alone, and SpA-immunized and SpA-challenged asthma mice possess Th1 cells and super Th1 cells, respectively. IL-18 blockade prevents the individual signs of SpA-induced asthma. Naïve mice receiving CD4+ DLN cells

from SpA-immunized mice suffer from asthma after intranasal challenge with SpA. Thus, SpA might be involved in microbial infection-associated allergic alterations.

Immunodeficient mice transfected with SpA-stimulated human peripheral blood mononuclear cells undergo bronchial inflammation after intranasal challenge with SpA. This respiratory inflammation is inhibited by pretreatment with neutralizing human anti-human IL-18 monoclonal antibody generated by a new immunotechnology [28]. Therefore, IL-18 might be a new therapeutic target for infectious-type atopic diseases.

References

- 1 Tsutsui H, Yoshimoto T, Hayashi N, Mizutani H, Nakanishi K: Induction of allergic inflammation by interleukin-18 in experimental animal models. *Immunol Rev* 2004;202:115–138.
- 2 Feijen M, Gerritsen J, Postma DS: Genetics of allergic disease. *Br Med Bull* 2000;56:894–907.
- 3 Van Beijsterveldt CEM, Boomsma DI: Genetics of parentally reported asthma, eczema and rhinitis in 5-year-old twins. *Eur Respir J* 2007;29:516–521.
- 4 Hammad H, Chieppa M, Perros F, Willart MA, Germain RN, Lambrecht BN: House dust mite allergen induces asthma via Toll-like receptor 4 triggering of airway structural cells. *Nat Med* 2009;15: 410–416.
- 5 Leung DY, Bieber T: Atopic dermatitis. *Lancet* 2003; 361:151–160.
- 6 Leung DY, Boguniewicz M, Howell MD, Nomura I, Hamid QA: New insights into atopic dermatitis. *J Clin Invest* 2004;113:651–657.
- 7 Nakanishi K, Yoshimoto T, Tsutsui H, Okamura H: Interleukin-18 regulates both Th1 and Th2 responses. *Annu Rev Immunol* 2001;19:423–474.
- 8 Hoshino T, Wiltrout RH, Young HA: IL-18 is a potent coinducer of IL-13 in NK and T cells: a new potential role for IL-18 in modulating the immune response. *J Immunol* 1999;162:5070–5077.
- 9 Yoshimoto T, Min B, Sugimoto T, Hayashi N, Ishikawa Y, Sasaki Y, et al: Nonredundant roles for CD1d-restricted natural killer T cells and conventional CD4+ T cells in the induction of immunoglobulin E antibodies in response to interleukin 18 treatment of mice. *J Exp Med* 2003;197:997–1005.
- 10 Wynn TA: IL-13 effector functions. *Annu Rev Immunol* 2003;21:425–456.
- 11 Yoshimoto T, Tsutsui H, Tominaga K, Hoshino K, Okamura H, Akira S, et al: IL-18, although anti-allergic when administered with IL-12, stimulates IL-4 and histamine release by basophils. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999;96:13962–13966.
- 12 Sasaki Y, Yoshimoto T, Maruyama H, Tegoshi T, Ohta N, Arizono N, et al: IL-18 with IL-2 protects against *Strongyloides venezuelensis* infection by activating mucosal mast cell-dependent type 2 innate immunity. *J Exp Med* 2005;202:607–616.
- 13 Tanaka T, Tsutsui H, Yoshimoto T, Kotani M, Matsumoto M, Fujita A, et al: Interleukin-18 is elevated in the sera from patients with atopic dermatitis and from atopic dermatitis model mice, NC/Nga. *Int Arch Allergy Immunol* 2001;125: 236–240.
- 14 Ohnishi H, Kato Z, Watanabe M, Fukutomi O, Inoue R, Teramoto T, et al: Interleukin 18 is associated with the severity of atopic dermatitis. *Allergol Int* 2003;52:123–130.
- 15 Novak N, Kruse S, Potreck J, Maintz L, Jenneck C, Weidinger S, et al: Single nucleotide polymorphisms of the IL18 gene are associated with atopic eczema. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115: 828–833.
- 16 Okamura H, Tsutsui H, Komatsu T, Yutsudo M, Hakura A, Tanimoto T, et al: Cloning of a new cytokine that induces IFN-gamma production by T cells. *Nature* 1995;378:88–91.
- 17 Gu Y, Kuida K, Tsutsui H, Ku G, Hsiao K, Fleming MA, et al: Activation of interferon- α inducing factor mediated by interleukin-1 converting enzyme. *Science* 1997;275:206–209.
- 18 Ghayur T, Banerjee S, Hugunin M, Butler D, Herzog L, Carter A, et al: Caspase-1 processes IFN- γ -inducing factor and regulates LPS-induced IFN- γ production. *Nature* 1997;386:619–623.
- 19 Yamanaka K, Tanaka M, Tsutsui H, Kupper TS, Asahi K, Okamura H, et al: Skin-specific caspase-1 transgenic mice show cutaneous apoptosis and pre-endotoxin shock condition with a high serum level of IL-18. *J Immunol* 2000;165:997–1003.

- 20 Konishi H, Tsutsui H, Murakami T, Yumikura-Futatsugi S, Yamanaka K, Tanaka M, et al: IL-18 contributes to the spontaneous development of atopic dermatitis-like inflammatory skin lesion independently of IgE/stat6 under specific pathogen-free conditions. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002;99:11340–11345.
- 21 Nakano H, Tsutsui H, Terada M, Yasuda K, Matsui K, Yumikura-Futatsugi S, et al: Persistent secretion of IL-18 in the skin contributes to IgE response in mice. *Int Immunol* 2003;15:611–621.
- 22 Terada M, Tsutsui H, Imai Y, Yasuda K, Mizutani H, Yamanishi K, et al: Contribution of IL-18 to atopic-dermatitis-like skin inflammation induced by *Staphylococcus aureus* product in mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006;103:8816–8821.
- 23 Yoshimoto T, Takeda K, Tanaka T, Ohkusu K, Kashiwamura S, Okamura H, et al: IL-12 up-regulates IL-18 receptor expression on T cells, Th1 cells, and B cells: synergism with IL-18 for IFN-gamma production. *J Immunol* 1998;161:3400–3407.
- 24 Sugimoto T, Ishikawa Y, Yoshimoto T, Hayashi N, Fujimoto J, Nakanishi K: Interleukin 18 acts on memory T helper cells type 1 to induce airway inflammation and hyperresponsiveness in a naive host mouse. *J Exp Med* 2004;199:535–545.
- 25 Omoto Y, Tokime K, Yamanaka K, Habe K, Morioka T, Kurokawa I, et al: Human mast cell chymase cleaves pro-IL-18 and generates a novel and biologically active IL-18 fragment. *J Immunol* 2006;177:8315–8319.
- 26 Omoto Y, Yamanaka K, Tokime K, Kitano S, Kakeda M, Akeda T, et al: Granzyme B is a novel interleukin-18 converting enzyme. *J Dermatol Sci* 2010;59:129–135.
- 27 Kuroda-Morimoto M, Tanaka H, Hayashi N, Nakahira M, Imai Y, Imamura M, et al: Contribution of IL-18 to eosinophilic airway inflammation induced by immunization and challenge with *Staphylococcus aureus* proteins. *Int Immunol* 2010;22:561–570.
- 28 Hamasaki T, Hashiguchi S, Ito Y, Kato Z, Nakanishi K, Nakashima T, et al: Human anti-human IL-18 antibody recognizing the IL-18-binding site 3 with IL-18 signaling blocking activity. *J Biochem* 2005;138:433–442.

Kenji Nakanishi
 President Hyogo College of Medicine
 1-1, Mukogawa-cho
 Nishinomiya 663-8501 (Japan)
 Tel. +81 798 45 6151, Fax +81 798 40 5423, E-Mail nakaken@hyo-med.ac.jp

50 IL-27トランスジェニックマウスでは DNFB の接触過敏症が減弱している

今井 康友(いまい やすとも)¹, 善本 知広², 善本 隆之³, 中西 憲司⁴,
山西 清文¹

¹兵庫医科大学, ²同・先端医学研究所, ³東京医科大学・難病治療研究センター,
⁴兵庫医科大学・免疫医動物学

【背景】 IL-6/IL-12関連サイトカインには, IL-12(p40/p35), IL-23(p40/p19), IL-27(EBI3/p28), IL-35(EBI3/p35) などがある。EBI3と p28分子のヘテロダイマーである IL-27は, 悪性黒色腫に対する抗腫瘍効果や Th2サイトカイン産生細胞の抑制効果以外にも, T細胞からの IL-17産生を抑制する作用が報告されている。

【目的】 接触皮膚炎における IL-27の役割を明らかにする。

【方法】 野生型ならびに IL-27トランスジェニック (Tg) B6マウスの腹部に0.5% DNFBを塗布することで感作し, 5日後にマウス耳介に0.2% DNFBを外用することでチャレンジし24, 48時間後の耳介肥厚を測定した。また, 組織をホルマリン固定し HE 染色標本を作成した。マウス頸部リンパ節の細胞を自動磁気細胞分離装置 (autoMACS) で CD4陽性細胞または CD8陽性細胞のみに分離精製し, 抗 CD3/28抗体で刺激して IL-17産生能を検討した。

【結果】 24, 48時間後の IL-27Tg マウスにおける耳介肥厚は野生型に比べて有意に減弱しており, 組織学的に炎症細胞浸潤が軽度であった。IL-27Tg マウスでは, 48時間後の所属リンパ節において CD8陽性細胞からの IL-17分泌が減少していたが, CD4陽性細胞では差がなかった。

【結論】 DNFB による接触過敏症は CD8陽性細胞も関与していると報告されていることから, IL-27による接触過敏症の改善効果は CD8陽性細胞の IL-17分泌抑制によると推測された。

51 NC/Nga アトピーモデルマウスにおける炎症細胞浸潤と表皮内神経伸長に関する検討

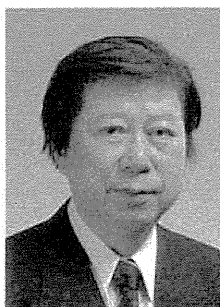
江崎 仁一(えさき ひとかず), 竹内 聡, 城戸 真希子, 古江 増隆

九州大学

アトピー性皮膚炎の慢性病変部において, 表皮内への知覚神経の侵入とその執拗な痒みとの関連が指摘されている。我々はこれまでに, mitogen-activated protein kinase/extracellular signal-regulated kinase kinase 1/2 (MEK 1/2) 阻害剤を外用することで, 局所での炎症細胞浸潤, および表皮内神経伸長が抑制されるにもかかわらず, 搔破行動は減少しないことをハプテン反復塗布, およびダニ抗原塗布によるアトピーモデルマウスで示した。これらの結果は, 搔破行動に対して表皮内への知覚神経侵入そのものよりも大きな影響を与えている因子の存在を示唆している。

近年, 末梢における痒みのメカニズムとして新たな起痒物質が同定され, 表皮内への神経伸長については神経伸長因子と神経反発因子のバランス関係が報告されており, それに加え, gastrin-releasing peptide (GRP) を発現している神経線維が痒み特異的な神経である可能性が示唆されるなど, 徐々に知見が増えてきている。今回, 神経伸長に関わる因子を含め, 浸潤している炎症細胞, および関連するサイトカインについて搔破行動と絡めて検討を行った。

SL2 アレルギーの増悪機構



なかにし けんじ
中西 憲司

兵庫医科大学免疫学医動物学講座

アレルギー性炎症は様々な機序で発症する。代表的な機序は、Th2/IgE 応答で誘導されるものである。アレルゲンが IgE 分子に結合すると、FcεRI が架橋され、即座に肥満細胞と好塩基球内の顆粒から生理活性物質（ヒスタミン、セロトニンなど）が分泌される。また遅れて細胞膜で合成された脂質由来メディエータが分泌される様になる。更に、IL-4、IL-5、IL-13の産生もおこる。これらの諸因子の作用でアレルギー性炎症が誘導される。一方、Th2細胞はIL-4、IL-5、IL-13等のサイトカインを産生してアレルギー性炎症を誘導する。

既に私達は、IgE 依存性の FcεRI の架橋がなくても、IL-3の存在下でIL-18あるいはIL-33が肥満細胞と好塩基球を直接刺激してIL-4、IL-13、そして様々な化学伝達物質の産生を誘導することでアレルギー性炎症を引き起こすことを明らかにしている。更にIL-18がNKT細胞を刺激してIL-4、IL-9、IL-13の産生を誘導することでアレルギー性炎症を引き起こすことも明らかにしている。私たちはこの様な活性化機序でおこるアレルギーを自然型アレルギーと呼んでいる。最近、Natural Helper Cell (NHCs)、Nuocytes等と呼ばれる新規の自然免疫細胞集団が同定され、これらの細胞がIL-33で刺激されるとTh2サイトカインを産生してアレルギー性炎症を誘導することが明らかとなった。

以上述べたように、1. アレルゲンとIgE複合体による肥満細胞と好塩基球の活性化、2. IL-18とIL-33による肥満細胞と好塩基球の活性化、3. IL-18によるNKTの活性化、4. IL-33によるNHCsとNuocyteの活性化、5. 抗原によるTh2細胞の活性化、等が原因でアレルギー性炎症が誘導される。私達はこれらの機序に加え、6. Th1細胞が抗原+IL-18刺激を受けるとSuperTh1細胞に分化しIFN-γとIL-13を産生してアレルギー性炎症を誘導することも明らかにした。

本講演では、始めにアレルギー性炎症が多様な機序で誘導されること、次に多様な機序がIL-18とIL-33の作用によること、更に、これらのサイトカインの産生が感染や花粉刺激等で誘導されること、最後に、好塩基球によるTh2/IgE型アレルギーの増悪機構について述べる。

略 歴

〔学歴〕

昭和50年3月 和歌山県立医科大学卒業
 昭和52年4月 大阪大学大学院医学研究科博士課程入学(内科学専攻)
 大阪大学医学部第三内科学講座(山村雄一教授主宰), 岸本忠三博士の指導の下で研究
 昭和56年3月 同研究科修了

〔医師免許等〕

昭和50年3月 ECFMG (Educational Commission for Foreign Medical Graduates)
 試験合格

昭和50年6月 医師免許(227585)取得

〔学位〕

昭和56年3月 医学博士学位受領(大阪大学)

〔職歴〕

昭和50年5月 日生病院内科 研修医

昭和56年8月 米国・国立予衛生研究所(NIH)・アレルギー・感染部(William E. Paul 博士主宰)・ポスト・ドクトラル・フェロー

昭和59年6月 兵庫医科大学第三内科学教室 助手

平成4年6月 兵庫医科大学免疫学・医動物学教室 助教授

平成7年12月 兵庫医科大学免疫学・医動物学教室 教授(現)

平成9年4月 兵庫医科大学先端医学研究所 生体防御部門 部門長(平成13年3月末まで)

平成13年12月 戦略的創造研究推進事業(CREST)

「IL-18を標的とした自然型アトピー症の治療戦略」研究代表者

平成17年4月 兵庫医科大学学生部長(平成19年3月末まで)

平成17年4月 学校法人兵庫医科大学評議員(平成19年3月末まで)

平成18年10月 産学協同シーズイノベーション化事業「育成ステージ」

「抗IL-18抗体を用いた疾患メカニズムの解析とその治療法に関する研究」研究リーダー

平成22年4月 兵庫医科大学 学長(現)

平成22年4月 学校法人兵庫医科大学理事・評議員(現)

〔所属学会〕

昭和59年6月 米国免疫学会会員

平成7年1月 日本免疫学会評議員

平成16年8月 日本アレルギー学会代議員

平成18年4月 日本寄生虫学会理事

平成22年6月 日本インターフェロン・サイトカイン学会会長

〔受賞等〕

平成17年11月 兵庫県科学賞 兵庫県

平成21年2月 小泉賞 日本寄生虫学会学術賞

改訂版 人獣共通感染症

東京逓信病院病院長

木村 哲

北海道大学大学院獣医学研究科教授
人獣共通感染症リサーチセンターセンター長

喜田 宏

編

Ⓜ 医薬ジャーナル社

7. リーシュマニア症

1 病名

リーシュマニア症 (leishmaniasis)。

2 定義

リーシュマニア症は、トリパノソーマ科の鞭毛虫であるリーシュマニア (*Leishmania*) 属原虫を起因とする原虫性疾患である。吸血性昆虫であるサンショウバエ (sandfly) が媒介し、100 種以上の哺乳動物が宿主となる。臨床症状から皮膚リーシュマニア症 (cutaneous leishmaniasis)、粘膜・皮膚リーシュマニア症 (mucocutaneous leishmaniasis) および内臓リーシュマニア症 (visceral leishmaniasis) に大別される。

疫学的には、ヒトへの感染に保虫宿主が関与するのは zoonotic leishmaniasis、ヒトとサンショウバエだけで感染サイクルがまわるものは anthroponotic leishmaniasis と呼ばれている。

3 概要

ヒトの皮膚リーシュマニア症(以下、皮膚型と略す)の記載は、紀元前 650 年の古代アッシリアに遡る。中近東の皮膚型では自然治癒した後癒痕を残し、その後は 2 度と病変ができないことが古くから知られていたことから、病変部組織を臀部など目立たない場所へ摺り込むなど、経験的な生ワクチン接種が行われていたとされている。

粘膜・皮膚リーシュマニア症(以下、粘膜・皮膚型と略す)と思われる病像は、5～10 世紀の南米産の人像陶器に認められている。

発熱性疾患である内臓リーシュマニア症(以下、内臓型と略す)は、インドではマラリアの一種と考えられたこともあった。

これら多様な症状を示すリーシュマニア症には様々な地方的病名がつけられ恐れられていた。19 世紀後半に、皮膚型の皮膚病変部と内臓型の脾臓から同じような原虫が発見され、1903 年に *Leishmania* 属が新設された。原虫培養法の確立は、それから約 20 年後のことであり、サンショウバエによる媒介が実験的に証明されたのは 1941 年である。

リーシュマニア症は貧困層の病気であること、節足動物が媒介すること、保虫動物種が多いこと、原虫が細胞内に寄生することなどの理由により、現在、顧みられない熱帯病 (Neglected Tropical Disease : NTD) の 1 つとして治療薬の開発や対策が求められており、また、再興感染症としても重要な疾患である。

4 病因

人体に寄生することが知られているのは 21 種類、動物寄生性は 6 種とされているが、形態的鑑別は困難である。近年、サンショウバエ体内での発育を基準として *Leishmania* 属を *Leishmania* 亜属と *Viannia* 亜属に 2 分し、生化学的性状からさらに種分類が行われている¹⁾。便宜上、以下の 4 群に類別するが、原虫の寄生部位は宿主の種類、遺伝的背景、免疫状態によって異なることがあるため、原虫種と病型との関係は一樣ではない。

(1) ドノバンリーシュマニア群

内臓型の原因虫種群で *Leishmania* (*Leishmania*) *donovani* と *L. (L.) infantum* (シノニム : *L. (L.) chagasi*) を含む。

(2) 熱帯リーシュマニア群

旧世界の皮膚型の原因虫種群で *L. (L.) tropica*, *L. (L.) major*, *L. (L.) aethiopica* などを含む。

(3) メキシコリーシュマニア群

新世界の皮膚型の原因虫種群で *L. (L.) mexicana*, *L.*