

[総説]

高度先進医療における寄生虫症

— 進化する寄生虫 —

矢野明彦

(2003年12月25日受付)

要 旨

高度先進医療化、そして経済、政治、宗教、文化を包括的に内包して進むグローバリゼーションの流れの中で、一旦は撃滅した寄生虫が再出現・新出現し、また進化してきている。移植医療、免疫抑制剤治療、抗腫瘍治療などに伴うトキソプラズマ症を始め難治性寄生虫症や日和見寄生虫症の重症化問題である。また高度先進医療による免疫抑制患者に対して、今までは、ほとんど感染力・毒性を示さなかったプラストチスティス、ミニスポーラ、ネオスポーラ、サイクロスポーラ、クリプトスポリジウム、ネグレリア、カルバートソンアメーバなど数多くの寄生虫が感染の機を狙っている。さらには新規疾患として非感染性先天性トキソプラズマ症の存在が明らかになり、高度先進医療における寄生虫症領域の拡大化が起きている。このことは高度先進医療とはある特定医療領域だけでなく、医療全体の総括的高度化が要求されていることを示している。

I. はじめに

寄生虫は高度先進医療に伴い進化していることを知っておく必要がある。また世に言われる経済、政治、宗教、文化を包括的に内包して世界中を駆け巡っているグローバリゼーションの流れの中で、寄生虫も必死にその種を残すべく人間の頭脳を上回る戦略でもって対応している。一方、高度先進医療が進む中で、今まで見向きもされなかった寄生虫が医原病として注目されてきている。

回虫に代表される寄生虫症は昭和30年代をピークとして日本の経済成長と反比例して激減した。フィラリア症、マラリア、日本住血吸虫症など国際的観点からも重要な寄生虫症を日本は撲滅することに成功し、医学史に輝かしい足跡を残した。その一方で、免疫学そして現在の分子生物学などの新しい学問や癌や生活習慣病が脚光を浴びることにより、日本における寄生虫学の社会的存在意

義は薄れていき、寄生虫と共に寄生虫学・寄生虫学者は日本社会から撲滅される運命をたどることになった。

このように一旦は日本社会の忘却のかなたへ追いやったように思われた寄生虫が、時代の流れの中で息を吹き返してきている。地球全体がグローバリゼーションにより人や物の交流が激しくなるとそれまでは風土病として存在した寄生虫病が国境を越え大きく広がり始めたのである。

II. 韓国のマラリア再流行

アジアで第二の経済立国であった韓国で殆ど撲滅したと思われていたはずのマラリアが北朝鮮との38度線境界線から再流行し、1990年代後半には何と年間6000名を越す患者が発生し、瞬く間に韓国全土に拡がり、九州から100km足らずの風光明媚でゴルフマニアの穴場であるチェジュ（済

千葉大学大学院医学研究院感染生体防御学

Akihiko Yano: Evolution of parasites and parasitic diseases along with of establishing of high technology modern medicine.

Department of Infection and Host Defense, Graduate School of Medicine, Chiba University, Chiba 260-8670.

Tel. 043-226-2073. Fax. 043-226-2076. E-mail: yano@faculty.chiba-u.jp

Received December 25, 2003.

州) 島にまでマラリア患者がでたことは記憶に新しい[1]。この韓国で流行したマラリア原虫の遺伝的解析で北朝鮮由来のマラリア原虫であることが示唆された[2]。幸いに現在は、ほぼ再流行前に近い状態にコントロールすることに成功しているが、一時は日本への上陸の可能性が真剣に考えられその対応が検討された。感染歴、すなわち免疫のない清潔日本人が年間100万人を越す死者数を誇るマラリアに罹れば厳しい臨床症状を呈する。媒介蚊であるハマダラカがいる日本へのマラリアの侵入は、韓国と日本を行き来する人々の交流が活発になっている現況では、充分考えうるものである。もし、現在の日本でマラリアが発生したら、マラリアそのものの医学的観点からよりも、医師・医療従事者、国民の殆どがマラリアを知らないことによるあのSARSの時のような社会パニックが起きるかもしれない。この他にも、エキノコックス、ランブル鞭毛虫、赤痢アメーバなど日本に現存する寄生虫や、いわゆる熱帯原虫であるリーシュマニア、トリパノソーマなどによる寄生虫症は国際化社会にあっていつでも起こりうる感染症であることは言うまでもない。

Ⅲ. 人間の知能を超えるマラリア原虫の薬剤耐性獲得能力

マラリア原虫は極めて対応能力に優れており、クロロキンをはじめ強力な抗マラリア剤に対して薬剤耐性をいとも簡単に獲得していくのである。強力な抗生剤を開発すればするほどより強い薬剤耐性のマラリア原虫の出現を誘導する。WHOを始めとするマラリア専門家(機関)の指導による抗マラリア剤の使用方法が毎年のように変更されることが日常化している[3-6]。マラリアのベクターであるハマダラカも殺虫剤に対する薬剤耐性を獲得する能力に優れており、マラリア原虫と共同戦線を組んでいるかのように、膨大な開発予算と研究者による対策に対抗している[7]。昨今のグローバル化の波は医療界にも浸透しているが、その影の側面として、開発途上国で年間死亡者が150万人を越す猛威をふるっているにも関わらず、その経済性や政治性からほとんどの製薬会社などからは重要視されていない。また薬剤開

発の特許に伴う高額医療化に対する開発途上国の人々の抵抗に会い薬剤開発から撤退する企業も見られる。

Ⅳ. 先進国型寄生虫病

筆者は寄生虫症の中でトキソプラズマ症を専門としているので、トキソプラズマ(*Toxoplasma gondii*)を例にとり「高度先進医学・医療に伴う寄生虫/寄生虫症の進化」について述べてみたい。トキソプラズマ症は感染者数が世界で6億人を上回り、先進国でもその分布が見られるいわゆる先進国型寄生原虫症の一つである。トキソプラズマは、ネコ科動物を終宿主とし、ヒトを含む哺乳動物、鳥類など恒温動物を中間宿主とする代表的な人畜共通寄生虫病の一つでトキソプラズマ症の病原体である[8-12]。また、一度感染すると終生感染が続き、AIDSや臓器移植、妊娠など免疫抑制状態で発症する典型的な日和見感染原虫である。トキソプラズマは細胞内寄生原虫であり骨組織や赤血球などを除きほぼ全ての細胞・組織に寄生することから炎症は多臓器にわたり、臨床的にその病態像を把握することは必ずしも容易ではない[13]。

Ⅴ. 日和見寄生虫病の重症化

日和見感染症は感染防御能の低下した患者へ感染し、健康人では病原性を示さない病原体が感染症を起こすことを指すが、「感染防御能」には従来から言われている「自然免疫や獲得免疫」、「細胞性免疫や液性免疫」などのカテゴリーでは把握できない「感染防御機能分子・遺伝子」が明らかになってきている。これらの遺伝子・分子の機能異常によりさまざまなタイプの「感染生体防御能異常」が起こり、「感染防御系」の新たな分類再編成が必要となってきている[14-17]。それに伴い、トキソプラズマ症は感染臓器別、感染時期別、患者の性差や年齢別、合併症の種類、などによって臨床症状も異なり、また治療法も多様であることが分かってきた。

実際、我々が現在経験している骨髄移植に伴う難治性トキソプラズマ症では患者の生体防御能の

詳細な感染防御能力の機能検査結果に併せた高精度診断・予後判断と、感染しているトキソプラズマの毒性測定や薬剤感受性解析など、総括的かつテイラードメディシンによる高度先進医療が必要となってきた。全国の有力な大学病院・大型市中病院からの寄生虫症の相談内容の多くは難治性トキソプラズマ症を始めとする高度先進医療としての寄生虫症についてである。

VI. 非感染性先天性トキソプラズマ症

ところで、トキソプラズマ症は先天性感染を起こす代表的寄生虫症である。妊婦を介した胎児への感染（先天性トキソプラズマ症）の病態像は流産や死産、あるいは先天異常を起こすものから胎児感染するものの臨床症状を呈さない症例までその病型は複雑である。先天性トキソプラズマ症では、1) 母体および胎盤、そして胎児の妊娠時期に伴う感染防御能、2) トキソプラズマの病原性、

の組み合わせによりその病態像を複雑にし、診断法や治療法の確立に立ちはだかっている。

また最近、我々は母体のトキソプラズマ感染により胎盤感染が起きながらも、胎児・新生児へのトキソプラズマ感染は認められず、かつ胎盤機能低下によりIUGR（胎内発育不全児）が発症した症例を経験した[18,19]。さらにはトキソプラズマ感染により自己抗体産生など自己免疫が誘導されることが明らかになり、その自己抗体が胎盤を通してトキソプラズマ非感染胎児・新生児の免疫応答の低下をきたす症例や精神・運動機能異常などの臨床症状を呈する症例の存在が言われ始めてきた。このことから、筆者は先天性トキソプラズマ症の病型に、非感染性先天性トキソプラズマ症を新たに加えた病型分類を提唱している（表1）[21]。この新たな非感染性先天性トキソプラズマ症に対する早期発見・早期治療法・予防法の確立はこれからの研究に委ねられている。

表1 先天性トキソプラズマ症の病型分類

- | |
|----------------------|
| 1) 古典的顕性先天性トキソプラズマ症 |
| 2) 成長期発症型先天性トキソプラズマ症 |
| 3) 非感染性先天性トキソプラズマ症 |
-
- | |
|--|
| 1) 古典的顕性先天性トキソプラズマ症 |
| 胎児あるいは新生児に典型的な症状を呈した症例。症状としては、網脈絡膜炎、小眼球症、斜視、水頭症、小脳症、精神・運動障害、脳内石灰化像、肝脾腫脹、黄疸、リンパ節腫脹、発疹、発熱などである。典型的な先天性トキソプラズマ症の新生児は網脈絡膜炎による失明、小眼球症、脳内感染による水頭症や小頭症、精神運動障害を呈し、12%が4年以内に死亡し、生存者も精神障害、運動障害など後遺症を残す場合が多い。 |
| 2) 成長期発症型先天性トキソプラズマ症 |
| 先天性トキソプラズマ感染はみられるが生下時には臨床症状を認めず、成長経過に伴い網脈絡膜炎、テンカン様痙攣、精神神経身体発育不全などの臨床症状が発症する。 |
| 3) 非感染性先天性トキソプラズマ症 |
| 新生児にはトキソプラズマ感染は認められないが、生下時IUGRや精神身体発育不全が認められる症例。あるいは生後、発育不全や精神発育不全などを起こす症例。 |

VII. 医原病としてのトキソプラズマ症

トキソプラズマ症は典型的な先進国型日和見感染症であることから、感染臓器（特に心臓や肺）の移植に伴う致死性医原病として欧米諸国を中心に注目されてきている[22]。トキソプラズマは腎臓への感染嗜好性が低く[23]、また、トキソプラズマ感染腎臓移植による急性症状が拒絶反応と似ていることから、腎移植では感染臓器移植による医原病としてのトキソプラズマ症への認識は高くなく問題視されてこなかった。しかし、今後、高度先進医療によるさまざまな臓器の移植術の拡がりや拒絶反応治療の高度化によって重要な問題になることは間違いない。

筆者らは、このような高度先進医療におけるトキソプラズマ症に対してPCR診断法や遺伝子ワクチンの開発に成功しており、先天性トキソプラズマ症（ペット（ネコ）対象）や後に述べる後天性トキソプラズマ症と悪性腫瘍との鑑別診断に貢献している[24,25]。

VIII. 高度先進医療によって登場してくる寄生虫病

トキソプラズマの他にも、健康人では病原性を

呈さない数多くの原虫を中心にした寄生虫，例えばブラストチステイス，ミニスポーラ，ネオスポーラ，サイクロスポーラ，クリプトスポリジウム，ネグレリア，カルバートソンアメーバなどが，高度先進医療を押し進める先進国において，感染防御能抑制患者，特に悪性腫瘍患者や臓器移植患者などを標的にしていつでも牙を剥く日和見寄生虫の潜在病原体として存在している[22]。高度先進医療により患者の生体防御能力をサポートすればするだけ，元来ヒトへの感染力は低いものの一度かかれば強い毒性を発揮しなおかつ化学療法が確立されていない原虫を始めとした寄生虫が感染の機会を待っているのである。

IX. 悪性腫瘍と寄生虫病

さらに，現代医療の中で寄生虫症は，古くて新しい問題を提起している。それは「悪性腫瘍との鑑別診断」である[26,27]。トキソプラズマ症における白血病，トキソプラズマ症や肺吸虫症，住血吸虫症における脳腫瘍，ヒトイヌ糸状虫や肺吸虫と肺癌，エキノコックス症における肝臓や脳，骨などの腫瘍，ブタ回虫症と脊髄腫瘍，ヒトイヌ回虫症と網膜細胞芽腫瘍，寄生虫の迷入とさまざまな固形腫瘍，などなどである。

X. おわりに

情報化社会が進み，また医療への社会認識が大きく変わった現代日本社会で，このような寄生虫症が起こったにもかかわらず診断が出来ず予後不良の経過や術後診断された場合に，「極めて珍しい感染症ですね」，「悪性腫瘍でなく寄生虫症でよかったですね」，などの釈明では患者は納得せず医療ミスとして訴える時代になり，患者様の「虫のいどころが悪い」では済まされない状況になってきた。高度先進医療とは，その領域だけの高度化を意味するのではなく，高度先進医学領域と共に医療全体の高度化の必要性を意味している。医療経済との狭間の中で，寄生虫・寄生虫症も進化しているのである。

SUMMARY

Recent worldwide globalization in economics, politics, religions, cultures, life styles, transportation, is causing emerging and re-emerging parasitic diseases. Parasites and parasitic diseases once were seemed to be eradicated from Japan and economically established countries, but parasites and parasitic diseases have been evolving along with establishing of recent high technology medicine. Many opportunistic parasites such as *Toxoplasma*, *Blastocystis*, *Neospora*, *Cyclospora*, *Cryptosporidium*, *Microspora*, etc. are watching for a chance to infect high leveled immunocompromised patients whose lives are supported by the modern high technology medicine. Classical parasites are also fighting against advancing medicine by acquiring drug resistance. *Toxoplasma* induces autoimmunity in the patients and has been revealed to cause autoimmunity and also new types of infectious diseases such as non-infected congenital toxoplasmosis. We have to reexamine and reconciling modern advancing high technology medicine based on comprehensive policies by learning from the evolving parasites and parasitic diseases.

文 献

- 1) Kho WG, Lee JS, Shim JC, Shin HK, Lim HW, Shin IC, Oh CS, Park SC, Chai JY, Cho SY. An outbreak of *Plasmodium vivax* malaria in northern Kyonggi-do, Korea. The 36 the Meeting of Korean Soc Parasitol 1994: 22.
- 2) Kho WG, Chung JY. Genetic polymorphism of *Plasmodium vivax* isolated from the republic of Korea. Proceed. 7 the Korea-Japan Parasitologists' seminar (Forum Cheju-7). 2001: 72-5.
- 3) 北 潔. 抗寄生虫薬のドラッグデザイン. 医学のあゆみ 1999; 191: 61-6.
- 4) <http://malaria.himeji-du.ac.jp/ipublic/malaria-net-j/home.html>
- 5) <http://www.who.int/>
- 6) <http://www.cdc.gov/>
- 7) <http://klab.agsci.co.ostate.edu/>
- 8) 矢野明彦. トキソプラズマ症. 臨床病理 1998; 108: 204-9.
- 9) 矢野明彦. トキソプラズマ症: 感染症とその治療 竹田美文編 最新医学 1999; 54: 260-9.
- 10) 矢野明彦. 日和見感染症としての寄生虫症の現状と対策: トキソプラズマ症の現状と対策 (2001) INFECTION CONTROL 2001; 10: 26-30.
- 11) 矢野明彦. トキソプラズマ症. 化学療法の領域 2002; 18: 481-6.
- 12) 矢野明彦. トキソプラズマ. 検査と技術 2002; 30: 1060-3.
- 13) 矢野明彦. トキソプラズマ症. 臨床と微生物 2003; 30: 171-5.
- 14) Yano A, Mun HS, Chen M, Norose K, Hata K, Kobayashi M, Aosai F. Roles of IFN-gamma on stage conversion of an obligate intracellular protozoan parasite, *Toxoplasma gondii*. Int Rev Immunol 2002; 21: 405-21.

- 15) Aosai F, Chen M, Kang HK, Mun HS, Norose K, Piao LX, Kobayashi M, Takeuchi O, Akira S, Yano A. *Toxoplasma gondii*-derived HSP70 functions as a B-cell mitogen. *Cell Stress and Chaperon* 2002; 7: 357-64.
- 16) Chen M, Aosai F, Norose K, Mun HS, Takeuchi O, Akira S, Yano A. Involvement of MyD88 in host defense and the down-regulation of anti-heat shock protein 70 autoantibody formation by MyD88 in *Toxoplasma gondii*-infected mice. *J Parasitol* 2002; 8: 1017-9.
- 17) Mun HS, Aosai F, Norose K, Chen M, Piao LX, Takeuchi O, Akira S, Ishikura H, Yano A. TLR 2 as an essential molecule for protective immunity against *Toxoplasma gondii* infection. *Int Immunol* 2003; 15: 1081-7.
- 18) 橋口和生, 清水聖子, 瀬山真智子, 斎藤理恵, 安達知子, 太田博明, 矢野明彦. PCR法により体内診断し得た先天性トキソプラズマ感染症の1例. *日本産科婦人科学会 関東連合地方部会会報* 2000; 37: 363.
- 19) 矢野明彦. 第13回日本臨床寄生虫学会大会 会長講演. 先天性寄生虫症: スーパー複雑系分化感染病態学の確立へ向けて. 第13回日本臨床寄生虫学会大会抄録集 2002; 11-4.
- 20) 矢野明彦. 先天性トキソプラズマ症 その診断・治療・予防の現状と展望: 高度先進医療先進医療における新たな先天性トキソプラズマ症の確立へ向けて. *化学療法の領域* 2003; 19: 33-42.
- 21) 矢野明彦. 非感染性先天性トキソプラズマ症: 高度先進医療における新たな先天性トキソプラズマ症の確立へ向けて. *小児科診療* (印刷中)
- 22) 矢野明彦. 日和見感染性寄生虫病 多田 功編 *医学のあゆみ* 1999; 191: 43-54.
- 23) He N, Aosai F, Luo W, Ueda M, Yang TH, Yamashita K, Sekiya S, Yano A. Parasite load in pregnant mice infected by *Toxoplasma gondii* assayed by quantitative competitive-PCR. *Parasitol Int* 1999; 46: 143-7.
- 24) 佐野純子, 斎藤寛和, 小林義典, 池田真人, 小谷英太郎, 高山守正, 岸田 浩, 高野照夫, 矢野明彦. 心膜液ポリメラーゼ連鎖反応法によって診断された基礎疾患のないトキソプラズマ心膜炎の1例 *J Cardiol* 2000; 35: 47-54.
- 25) Rabie M, Mohamed, Aosai F, Chen M, Mun HS, Norose K, Usama S, Belal, LX Piao, Yano A. Induction of protective immunity by DNA vaccination with *Toxoplasma gondii* HSP70, HSP30 and SAG 1 genes. *Vaccine* 2003; 21: 2852-61.
- 26) 広島健三, 豊崎哲也, 伊豫田明, 大和田英美, 青才文江, 小林 仁, 畑 英一, 矢野明彦, 由佐俊和. ヒト肺糸状虫症の病理学的検討. *日本臨床寄生虫学会誌* 1999; 9: 30-2.
- 27) Nakazaki S, Saeki N, Itoh S, Osato K, Watanabe O, Hamada N, Mitsuhashi H, Shin H, Kiuchi I, Kobayashi C, Yano A, Yamaura A. Toxoplasmic encephalitis in patients with acquired immune deficiency syndrome -four case reports-. *Neurologia medico-chirurgica* 2000; 4: 120-3.