

—面白い寄生虫の臨床 (XI)—

～ 寄 生 虫 の 小 径 ～

身近な人獣共通寄生虫症 —広東住血線虫症—

常盤俊大[†] (日本獣医臨床寄生虫学研究会・麻布大学獣医学部・
東京医科歯科大学医歯学総合研究科)
赤尾信明 (東京医科歯科大学医歯学総合研究科)



常盤俊大



赤尾信明

1 はじめに

広東住血線虫 *Angiostrongylus cantonensis* (Chen, 1935) は、ドブネズミやクマネズミの肺動脈に寄生している線虫であるが、人に感染すると中枢神経系に侵入して好酸球性髄膜炎を引き起こすため公衆衛生上重要な寄生虫としても知られている。また、近年になって、犬や馬、野生動物、鳥類などに対する病原性の高さも明らかになってきた。本稿では広東住血線虫と広東住血線虫症について紹介するとともに、国内外の流行状況や外来生物との関係について述べてみたい。

2 広東住血線虫と好酸球性髄膜炎

第二次大戦以降、従来型の病型にあてはまらない原因不明の脳脊髄炎の人体症例が、太平洋諸島の島々を中心に数多く報告された [1, 2]。この疾患は、髄膜刺激症状とともに脳脊髄液に好酸球が出現するのが特徴であることから、好酸球性髄膜炎と呼ばれるようになった。発症すると、数日から数週にわたる激しい頭痛、頸部硬直及び多種多様な知覚異常が見られた。しかしながら、日常生活に差し支えない症例が多く、死亡することはなかった。細菌・ウイルス学的検査で髄膜炎の原因となる病原体は確認できず、原因が不明のままとなっていた。この

ような状況の中、Rosenら (1962) [3] は、好酸球性髄膜炎で死亡したハワイの精神病院に入院中のフィリピン人患者の脳から多数の線虫を検出し、これをネズミの肺動脈に寄生する広東住血線虫であると同定した。その後、本線虫に感染した中間宿主の摂取による人体症例や実験感染アカゲザルの好酸球性髄膜炎の発症、太平洋諸島における本線虫の分布の確認などの科学的証拠が次々と報告され、広東住血線虫が好酸球性髄膜炎の原因となることが判明した。人の中枢に寄生する病原寄生虫の発見は、当時センセーショナルな話題として注目されることになったが、実は第一症例の発見はRosenらによる報告よりも先に、日本人の野村精策らが発表していたことが判明する。1944年、台湾総督府台南医院の医師であった野村は、髄膜炎症状を呈し入院、のちに死亡した15歳男子の髄液から *Haemostromylyus ratti* の未成熟の線虫を検出し報告した [4]。この線虫は、ラットから報告・記載された線虫で、のちにChen (1935) により記載された広東住血線虫のシノニム (同種異名) であることが判明している。野村による世界初の人体症例が識者に注目されなかったのは、発表されたのがちょうど戦争末期の混乱の時代であったことや、欧文の抄録もない地方紙であったためである。そして、野村による広東住血線虫の人体初症例の報告から今日に至るまでに、タイや中華人民共和国などを中心に2,800以上の人体症例が報告されている [5]。

3 日本における人の広東住血線虫症

日本国内における戦後最初の報告は、Simpson (1970) による沖縄の3例がある。それ以降今日まで、わが国からは少なくとも沖縄 (本島、宮古島) で発症した42例、本土 (静岡、東京、神奈川、徳島、鳥根、高知、大阪) で発症した19例、及び国外 (フィリピン、

[†] 連絡責任者：常盤俊大 (麻布大学獣医学部病理学研究室)

〒252-5201 相模原市中央区淵野辺1-17-71

☎・FAX 042-769-1628 E-mail: vmtoshi515@gmail.com

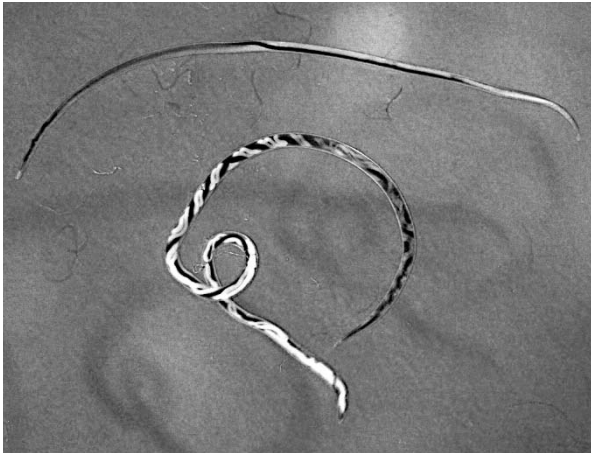


図1 終宿主のラットの肺動脈より回収した広東住血線虫の雄成虫(上)と雌成虫(下)

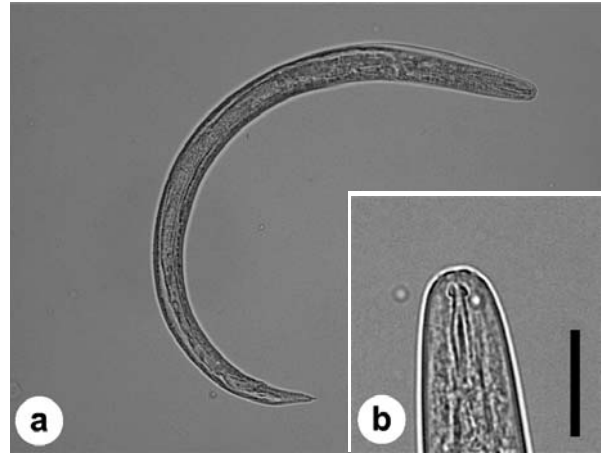


図3 中間宿主のアフリカマイマイから回収した第3期幼虫(約500 μ m)。頭端に先端部が瘤状の桿状構造物を備える (Bar = 10 μ m)

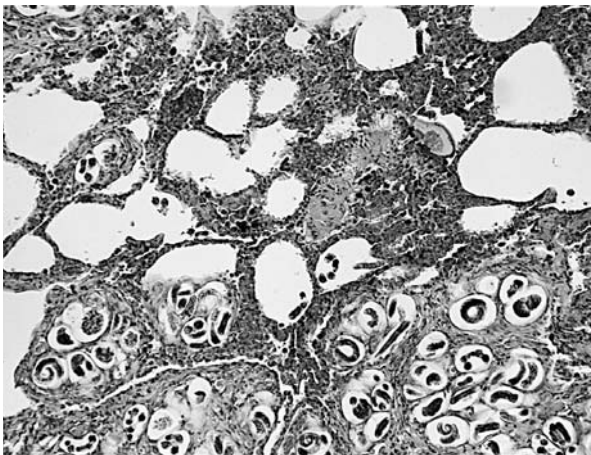


図2 ラットの肺組織に集積した虫卵と第1期幼虫

インドネシア, 台湾) 感染国内発症例3例が報告されている [6]。国内症例のうち, 2000年に広東住血線虫が原因と見られる髄膜炎で沖縄県嘉手納基地内の米国人女児が死亡しているが, それ以外の症例のほとんどは良好な帰結となっている。幼虫が検出されて確定診断に至ったのは, 眼から検出された2例及び髄液から検出された1例にすぎず [7], 残りの症例はすべて, 臨床症状, 好酸球増多及び血清診断などから広東住血線虫症と診断されたものである。

特定された感染経路の多くはアフリカマイマイの摂食であるが, その他に, ナメクジやヒキガエルの薬用目的の摂食が報告されている。また, 近年, 中間宿主や待機宿主との接触経歴を持たない症例が増加傾向にある。安里ら (2004) [8] は, キャベツ等の野菜にナメクジなどが付着することを確認しており, 汚染された生野菜が感染源となる可能性を指摘している。これまでに経皮感染が証明された症例は報告されていないが, 感染したナメクジの粘液中に感染源となる第3期幼虫が游出するこ

と [9] や, マウスの感染実験において粘膜や皮膚からも感染することが証明されていること [10] から考えると, 流行地域での中間宿主や待機宿主との素手での接触は避けるべきであろう。

4 広東住血線虫の形態・生活史

終宿主のラットの肺動脈に寄生する成虫の体長は, 雄が約2cm, 雌は約3cmである。雌の形態は特徴的で, 腸管は宿主の血液が充満しているため褐色を呈し, これが白色の生殖器とともに捻転しながら走行しているため, まるで“床屋の看板”の見える (図1)。

雌は肺動脈で産卵し, 虫卵は血流とともに肺に送られる。肺に到達した虫卵は毛細血管に栓塞し, ここで第1期幼虫包蔵卵まで发育・孵化したのち肺胞へ突破する (図2)。幼虫は気管を遡上し消化管に移行し, 糞便に混じって外界に排出される。環境中に排出された第1期幼虫は, 中間宿主である腹足類に経口的あるいは経皮的に侵入し, その体内で2~3週間かけて第3期幼虫 (感染幼虫) まで发育する (図3)。腹足類以外では, アフリカツメガエルの幼生体内で同様に第3期幼虫まで发育できることが確認されている [11]。

中間主体内の第3期幼虫は, コウガイビルやエビ, カニ, カエル, トカゲ, 淡水魚などに摂取されると, これらの体内で感染力を保有したまま長期間留まることが知られている。これらの動物を待機宿主という。自然界においては, 第3期幼虫を保有する中間宿主や待機宿主をラットが摂取することで感染環が成立している。ラットの体内では, 第3期幼虫は小腸壁に侵入し血流やリンパ管路を経て脳へ, あるいは筋肉から末梢神経を遡上し脊髄を経て頭蓋腔に入るという。やがて, 幼虫は脳表面を移動してクモ膜下腔に停留し幼若虫 (第5期幼虫) まで发育する。感染後1カ月もすると, 拡張した脳静脈か

ら頸静脈を経て最終寄生部位である肺動脈に移動し成虫となる。感染後、およそ35日目で産卵を開始し、40～42日目には糞便中に第1期幼虫が排出される。

5 宿主特異性と病態発生

中間宿主の宿主特異性は低く、陸棲の巻貝類、ナメクジ、水棲の巻貝類など多岐の分類群の腹足類の体内で第3期幼虫まで発育する。その中でも、陸棲のアフリカマイマイは好適な宿主として知られており、ときに万単位の幼虫を保有していることがあるという。前述したように、極めて多くの生物が待機宿主となり得る。著者は、節足動物に対する感染性を調べる目的で、ゴキブリに対して経口的に第3期幼虫を感染させたところ、少なくとも3週間体内で生存していることを確認しており、従来報告されているよりさらに多くの生物が待機宿主になり得るのかもしれない。

終宿主の特異性は高く、*Rattus*属（ドブネズミ、クマネズミなど）や*Bandicota*属（オニネズミなど）、*Melomys*属のラットの肺動脈でのみ成虫まで発育する。終宿主の肺動脈に到達するまでにクモ膜下腔で一定の期間寄生するが、少数感染ではたとえ脳内に幼若虫が寄生していても終宿主に神経症状は見られず、脳脊髄液や末梢血中に好酸球の増多はほとんど認められない。その一方、最終寄生部位の肺動脈に到達した未成熟虫や成虫が血管を塞栓し循環障害を引き起こし、肺に集積した虫卵や第1期幼虫が肺組織を障害する。

人やマウス、家畜、鳥類などの非固有宿主が第3期幼虫を摂取した場合、幼虫は中枢神経系に到達してある程度成長するものの、そこで死滅し肺に到達することはない。人の場合、激しい頭痛や頸部硬直、中等度の発熱、嘔吐、知覚異常、脳神経麻痺といった症状が見られる。細菌やウイルスと異なり体内で増数しないため、症状の重篤度は摂取した第3期幼虫数に依存し、濃厚感染では嗜眠や昏睡、死亡例も報告されている。この他、移行幼虫が眼球から検出される、いわゆる眼型広東住血線虫症の症例が複数報告されている [7, 12]。犬に広東住血線虫が感染した場合、両側性の後肢麻痺や、尿失禁などが見られ、子犬では致死的な経過を辿ることが少なくないという [13]。野生生物では、ガマグチヨタカやワラビー、アカネズミカンガルー、タマリン、オオコウモリなどにおいて本虫感染が原因だと考えられる髄膜炎や死亡例が報告されている [14]。中枢神経系の障害は、幼虫が移行する過程の組織に対する機械的障害や、幼虫の代謝性の排出物や脱皮産物などの幼虫由来抗原によって引き起こされる好酸球性の脳脊髄炎が原因とされる。

6 診断・治療・予防

脳脊髄液からの幼虫検出をもって確定診断とする。し

かしながら、実際に幼虫が検出されることは極めて稀である。そのため、多くの症例では臨床症状、末梢血液や脳脊髄液の好酸球数の増加、脳の画像検査、幼虫の粗抗原を用いた免疫血清学的検査法あるいは中間・待機宿主との接触経歴の聴取などに基づき診断が行われている。眼型の場合は、髄膜刺激症状や好酸球の増加が見られないこともあり、眼内からの幼虫検出をもって確定診断とする。

髄液の減圧療法と免疫抑制剤の投与が広東住血線虫による好酸球性髄膜炎の治療法として推奨されている。人体症例における駆虫薬の作用機序は十分にわかっていないが、タイや中華人民共和国では、albendazoleやmebendazoleを併用すると有症期間を短縮できるという報告がある [5]。これら駆虫薬は幼虫に作用することで機械的障害を止めることができると考えられているが、殺滅した幼虫由来の抗原が増加することにより好酸球性の炎症が増悪することがある。このため、駆虫薬を使用する場合には免疫抑制剤を併用することが推奨される。

7 外来生物と広東住血線虫の流行

産業活動や輸送手段の発達により、多くの生物が自然分布域以外の地域に侵入、定着するようになってきている。国際自然保護連盟 (IUCN) では、複数の地域生態系に影響を与え生物生態系を脅かす恐れがあり、人間活動に影響を与えるような侵略的外来種を100種 (<http://issg.org>) リストアップし、注意を喚起している。また、日本生態学会においても、日本で問題となっている外来種についてワースト100を選定している。広東住血線虫は、クマネズミや、ドブネズミ、アフリカマイマイ、スクミリンゴガイ (ジャンボタニシ)、ヤマヒタチオビガイ、ウシガエル、オオヒキガエル、ニューギニアヤリガタリクウズムシなどといった複数の侵略的外来生物を好適な宿主動物とするため、これら動物の移入に伴って、侵入・定着し拡散しやすい状況が発生している (図4)。

広東住血線虫は1933年に広東省のドブネズミから初めて検出された。1970年初頭までは南北回帰線の内側の熱帯地域を中心に分布すると考えられていたが、その後の調査により、アジアや太平洋諸島、オーストラリア、カリブ諸島、南北アメリカ大陸などの熱帯から温帯の広範な地域に分布することが明らかとなった [15]。

Alicata (1966) [16] によると、本線虫はマダガスカルに起源を持ち、その好適な中間宿主であるアフリカマイマイに伴って、インド洋を介してマレー半島に分布を拡大し、戦前から戦時中にかけて食料・薬用目的、あるいは資材に混入する形でアジアや太平洋諸島に広く持ち込まれたという。マダガスカルには終宿主となるラッ

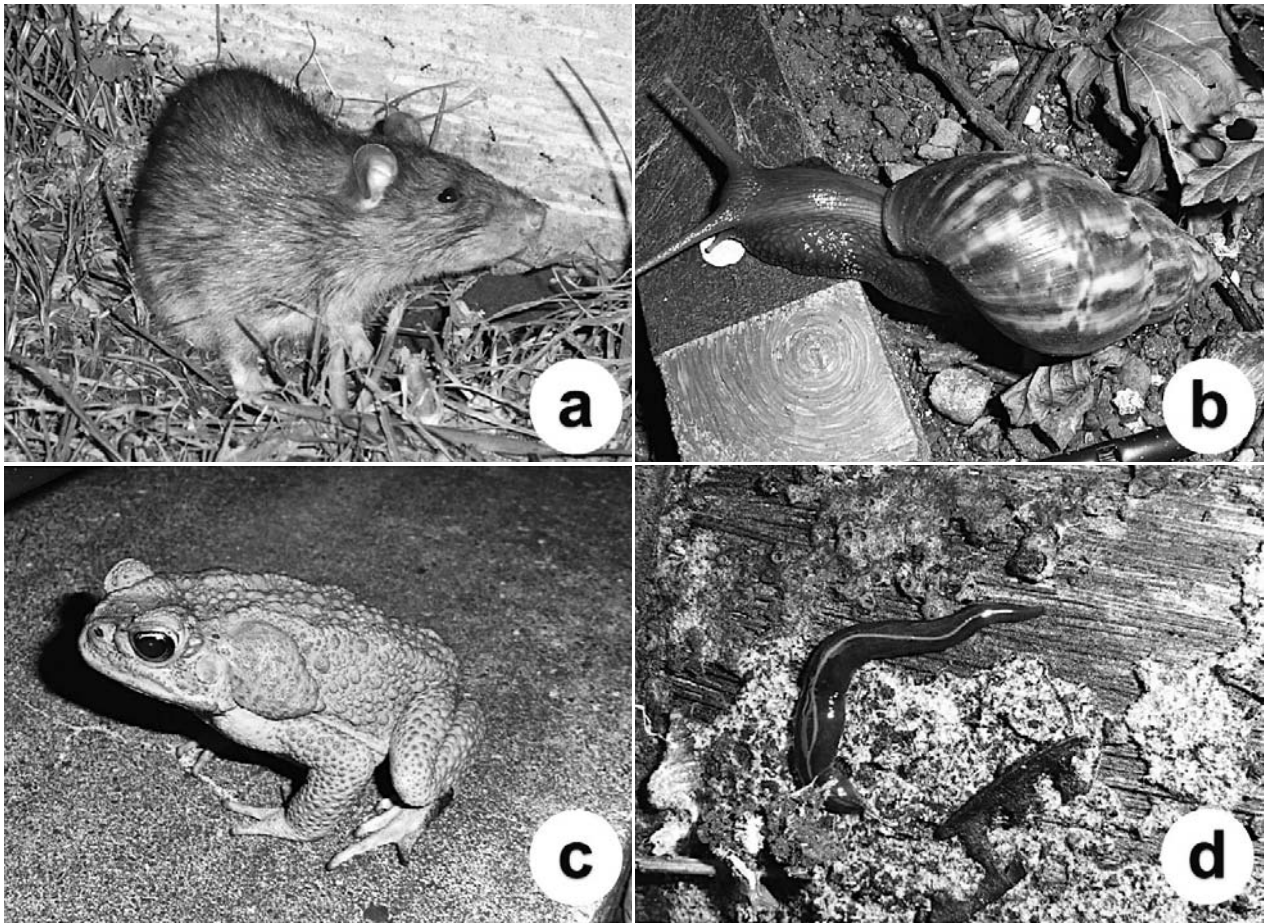


図4 広東住血線虫の宿主となる小笠原諸島の外来生物

a : ドブネズミ, b : アフリカマイマイ, c : オオヒキガエル, d : ニューギニアヤリガタリクズムシ
(写真は全て小松謙之氏提供)

トの在来種がないことから、広東住血線虫がマダガスカルで誕生したとは考え難いが、確かにアフリカマイマイを導入した多くの地域で、導入数年後にラットにおける流行や人体症例が発生していることから、アフリカマイマイが広東住血線虫の分布拡大に重要な役割を果たしていることは事実であろう。実際、最近になって、中華人民共和国やブラジルなどでアフリカマイマイの分布拡大に関連した広東住血線虫の流行地域の拡大が確認され、公衆衛生上の問題となっている [17, 18]。

一方、ラットによる分布拡大も示唆されている。1960年代は、中央・南アメリカの複数の地域において広東住血線虫の流行は確認されていなかった。しかしながら1970年代になると、感染動物や人体症例がカリブ諸島を中心に報告されるようになった。当時、戦争が続いていたインドシナ半島の国々とキューバの間では物資の往来が盛んであったため、感染したラットがインドシナ半島から船舶を介してキューバに持ち込まれ、当該地域に侵入したのではないかと考えられている [19]。

わが国の広東住血線虫の初報告は、1964年の西表島のラットからである。次いで報告されたのが北海道であ

り、現在までに宮城、千葉、東京、神奈川、静岡、愛知、兵庫、新潟、広島、鹿児島、福岡、沖縄から検出されている。また、最近になって石川と鳥取の港湾地域のラットからも本線虫が検出されている [20]。陽性動物の多くが港湾地域の周辺から検出されていることから、本邦においては感染したラットが船舶の貨物などに紛れて侵入し移動し、その地域に生息する貝類との間で感染環を成立させているのだと推測される。複数の港湾地域に相当な頻度で広東住血線虫が検出されている現状を考えると、今後も、非意図的なラットの移動に伴った形で、港湾部を中心に汚染地域が拡大する可能性が高いと推測される。一方、温暖な南西諸島や小笠原諸島は以前から広東住血線虫の流行地域として知られているが、同時にアフリカマイマイなどの外来性貝類や待機宿主となる生物が広く生息し年間を通じて個体数も多い。これらの地域内では広東住血線虫の生活環が1年を通じて維持されやすい環境となっており、港湾地域に限らず平地や山間部でも高い頻度で感染した宿主動物が見つかる。我々は、小笠原諸島において駆除目的で捕獲されたラットを精査したところ、母島属島の妹島及び姪島、姉島、

平島, 向島のドブネズミにおいて本線虫の高い寄生率を確認した [21]. 小笠原諸島のうち父島と母島と兄島は古くから広東住血線虫の流行地として知られていたが, さらに多くの島に広東住血線虫が侵入・定着していることが判明した. 小笠原諸島は2011年に世界自然遺産に登録された地域で, 特に島固有の陸棲貝類の種の多様性の多さと固有性の高さが注目されている. ラットにおける広東住血線虫の感染率の高さから考えると, これら在来の貝類に感染する機会はかなり多いものと想定され, 在来貝類の感染状況や感受性についての調査が望まれる.

以上のように, 広東住血線虫は多種の外来生物に随伴して移動するため, 分布の拡大過程の解明は容易ではない. 近年, 各地で流行している広東住血線虫の遺伝子組成の調査によって由来の推定が進められている [18, 22]. 広東住血線虫がどの地域を起源とするのかはまだに不明であるが, 沖縄本島や小笠原諸島の島々 (父島, 母島, 妹島, 姉島, 姪島, 平島, 向島), ハワイ, リオデジャネイロ, サンパウロから検出される広東住血線虫が遺伝的多様性のない同一の系統であることが確認されており, 特定の系統が世界規模で分布地域を拡大していることが明らかとなっている [18, 23].

8 近縁の住血線虫

広東住血線虫が属する *Angiostrongylus* 属は, 約20種の線虫が記載されている. 日本国内から, 広東住血線虫に加え, ドブネズミからマレー住血線虫 *A. malaysiensis* が, テンから *A. ten* が報告されているが後者の2種に関しては報告が少なく, 流行状況が定かではない. その他の住血線虫種のうち, 近年欧米の獣医療で問題となっているのが *A. vasorum* (英名 French heartworm) である. 本種は犬, キツネ, オオカミあるいはアナグマといった食肉類を終宿主する寄生性線虫で, これら動物の肺動脈に寄生して呼吸器や循環器を障害する. 現在までに日本国内で感染動物は報告されていないが, 感受性のある野生動物が国内にいること, 広東住血線虫と同じく多種の生物が中間・待機宿主となり得ること, そして欧米を中心に世界規模で流行地を拡大していること [24] から, 今後, 本邦への輸入犬の検疫時には注意すべき必要がある.

9 おわりに

広東住血線虫は, 分布地域を世界規模で拡大する人獣共通寄生虫である. 港湾地域を中心に, 日本国内の広い地域にすでに定着している. 終宿主がドブネズミやクマネズミであることや多種の生物が中間・待機宿主となるため, 一度定着した地域での根絶は容易ではない. 本虫は, 人の病原性線虫と認識されがちであるが, 家畜や

愛玩動物に対しても病原性を有することから, 中間宿主となる貝類や待機宿主との接触は避ける必要がある.

参 考 文 献

- [1] Bailey CA : An epidemic of eosinophilic meningitis, a previously undescribed disease occurring on Ponape, Eastern Carolines, Naval Med Res Enst Rpt, 7, 1-32 (1948)
- [2] Rosen L, Laigret J, Bories S : Observations on an outbreak of eosinophilic meningitis on Tahiti, French Polynesia, Am J Hyg, 74, 26-42 (1961)
- [3] Rosen L, Chappell R, Laqueur GL, Wallace GD, Weinstein PP : Eosinophilic meningoencephalitis caused by a metastrongylid lung-worm of rats, J Am Med Assoc, 179, 620-624 (1962)
- [4] Beaver PC, Rosen L : Memorandum on the first report of *Angiostrongylus* in man, by Nomura and Lin, 1945, Am J Trop Med Hyg, 589-590 (1964)
- [5] Wang QP, Lai DH, Zhu XQ, Chen XG, Lun ZR : Human angiostrongyliasis, Lancet Infect Dis, 8, 621-630 (2008)
- [6] Tokiwa T, Toma H, Harunari T, Tanikawa T, Komatsu N, Suzuki J, Kumagai T, Akao N, Ohta N : Current situation of *Angiostrongylus cantonensis* and angiostrongyliasis in Japan: from geographic distribution to genotypic diversity, 45th Annual Japan-U.S. Joint Conference on Parasitic Diseases (2011)
- [7] Toma H, Matsumura S, Oshiro C, Hidaka T, Sato Y : Ocular angiostrongyliasis without meningitis symptoms in Okinawa, Japan, J Parasitol, 88, 211-213 (2002)
- [8] 安里龍二, 平良勝也, 中村正治, 久高 潤, 糸数清正 : 広東住血線虫の疫学的調査研究 (3), 平成15年度新興・再興感染症調査研究報告書, 9-28 (2004)
- [9] Heyneman D, Lim BL : *Angiostrongylus cantonensis*: proof of direct transmission with its epidemiological implication, Science, 158, 1057-1058 (1967)
- [10] Wang LC, Chao D, Chen ER : Experimental infection routes of *Angiostrongylus cantonensis* in mice, J Helminthol, 65, 296-300 (1991)
- [11] Oku Y, Katakura K, Kamiya M : Tadpole of the clawed frog, *Xenopus laevis*, as an experimental intermediate host of *Angiostrongylus cantonensis*, Am J Trop Med Hyg, 29, 316-318 (1980)
- [12] Nelson RG, Warren RC, Scotti FA, Call TG, Kin BS : Ocular angiostrongyliasis in Japan: a case report, Am J Trop Med Hyg, 38, 130-132 (1988)
- [13] Lunn JA, Lee R, Smaller J, MacKay BM, King T, Hunt GB, Martin P, Krockenberger MB, Spielman D, Malik R : Twenty two cases of canine neural angiostrongylosis in eastern Australia (2002-2005) and a review of the literature, Parasit Vectors, 5, 70 (2012)
- [14] Prociv P, MS Carlisle MS : The spread of *Angiostrongylus cantonensis* in Australia. Southeast Asian, J Trop Med Public Health, 32, 126-128 (2001)
- [15] Alicata JE : The discovery of *Angiostrongylus cantonensis* as a cause of human eosinophilic meningitis,

- Parasitology Today, 7, 151–153 (1991)
- [16] Alicata JE : The presence of *Angiostrongylus cantonensis* in islands of the Indian Ocean and probable role of the giant African snail, *Achatina fulica*, in dispersal of the parasite to the pacific islands, Can J Zool, 44, 1041–1049 (1966)
- [17] Lv S, Zhang Y, Hu L, Yang K, Steinmann P, Chen Z, Wang LY, Utzinger J, Zhou XN : Invasive snails and an emerging infectious disease: results from the first national survey on *Angiostrongylus cantonensis* in China, PLoS Negl Trop Dis, 3, e368 (2009)
- [18] Monte TC, Simões RO, Oliveira AP, Novaes CF, Thiengo SC, Silva AJ, Estrela PC, Maldonado A Jr. : Phylogenetic relationships of the Brazilian isolates of the rat lungworm *Angiostrongylus cantonensis* (Nematoda : Metastrongylidae) employing mitochondrial COI gene sequence data, Parasit Vectors, 5, 248 (2012)
- [19] Kliks MM, Palumbo NE : Eosinophilic meningitis beyond pacific basin: The global dispersal of a peridomestic zoonosis caused by *Angiostrongylus cantonensis*, the nematode lungworm of rats, Soc Sci Med, 34, 199–212 (1992)
- [20] 常盤俊大, 石橋 治, 春成常仁, 谷川 力, 赤尾信明, 太田伸生 : 鳥取県と石川県から新たに検出された広東住血線虫とその遺伝的特徴, 第81回日本寄生虫学会大会 (2012)
- [21] Tokiwa T, Hashimoto T, Yabe T, Komatsu N, Akao N, Ohta N : First report of *Angiostrongylus cantonensis* (Nematoda: Angiostrongylidae) infections in invasive rodents from five islands of the Ogasawara archipelago, Japan, PLoS One, 8, e70729 (2013)
- [22] Eamsobhana P, Lim PE, Solano G, Zhang H, Gan X, Yong HS. Molecular differentiation of *Angiostrongylus taxa* (Nematoda : Angiostrongylidae) by cytochrome c oxidase subunit I (COI) gene sequences, Acta Trop, 1163, 152–156 (2010)
- [23] Tokiwa T, Harunari T, Tanikawa T, Komatsu N, Koizumi N, Tung KC, Suzuki J, Kadosaka T, Takada N, Kumagai T, Akao N, Ohta N : Phylogenetic relationships of rat lungworm, *Angiostrongylus cantonensis*, isolated from different geographical regions revealed widespread multiple lineages, Parasitol Int, 61, 431–436 (2012)
- [24] Morgan E, Shaw S : *Angiostrongylus vasorum* infection in dogs: continuing spread and developments in diagnosis and treatment, J Small Anim Pract, 51, 616–621 (2010)
-