

地区学会シンポジウム

講 演 要 旨

日 時：9月6日 13:00~15:00

第1会場 (酪農学園大学中央館学生ホール)

北海道におけるエキノコックス—疫学、診断・治療、対策—

- ① 北海道のエキノコックスの歴史と疫学 北海道立衛生研究所 八木欣平先生
- ② 人の多包性エキノコックス症の病態、診断と治療 北海道大学病院第一外科 佐藤直樹先生
- ③ ヒト・野生動物・家畜に対するエキノコックス対策 北海道保健福祉部健康安全局食品衛生課 佐藤吾郎先生

第2会場 (酪農学園大学 C1号館201)

新しく加えられた寄生虫性食中毒の現状と対策

- ① 馬肉に含まれるフェイヤー住肉胞子虫による食中毒 国立医薬品食品衛生研究所 鎌田洋一先生
- ② 生鮮海産魚の生食を原因とするクドア食中毒 山口大学農学部 佐藤 宏先生

シンポジウムー1

北海道のエキノコックスの歴史と疫学

八木欣平（北海道立衛生研究所）

1936年に礼文島出身で小樽在住28才の女性が、肝臓の摘出手術を受け、病理検査の結果、定型的多房性エキノコックスと診断された。現在では多包条虫 (*Echinococcus multilocularis*) の幼虫感染による多包虫症と呼ばれるこの疾病は、北海道で初めて記録されたこの報告以降、2011年12月までに合計617名の患者が確認されている。北海道において100年に満たない歴史しか持たないこの疾病は、ひとたび感染すると、ヒト体内で無性的に増殖し、有効な薬剤がないことから、放置すれば死に至る。キツネにおける広範囲で高い感染率は、現在においても本症が住民の健康上の脅威となっている事を示している。

この最初の患者の発生以降、北海道衛生部（当時：以下「道衛生部」）を中心に、様々な調査研究がなされた。北海道におけるエキノコックスのヒトおよび動物での流行の拡大過程と対応については、多くの研究者によって報告されており、その歴史は三つの段階に分けると理解しやすい。

1. 礼文島での流行（1936—1970）

上述の初めての患者以降、礼文島出身の同様の症状を示す患者が確認され、1999年までに131名の患者がエキノコックス症と認定された。1948年より北大、札幌医大、道衛研、道衛生部からなる調査研究班が構成され、13回の現地調査を行い、ヒトならびに動物での流行状況の把握を行った。その結果、1953年にネコ2頭、翌1954年にイヌ2頭からそれぞれ1匹の多包条虫を検出した。道衛生部は集団検診、衛生教育、上水道整備を行うとともに、島内のすべての終宿主動物（キツネ、イヌ、ネコ）を処分し、飼育を禁じた。新規患者の確認は徐々に減少し、1970年には事実上の終息宣言が行われた。この寄生虫は、1924年から1926年に中部千島の新知島から毛皮と、野鼠の駆除を目的に移入したアカギツネに成虫が寄生していたものが起源であると推定されている。礼文島での対策は、世界的に見ても本症の撲滅成功例として数少ない事例である。

2. 北海道東部での限局的な流行（1965—1983）

礼文島出身の患者発生が終息するころ、1965年に根室市在住の2名の男性が肝多包虫症と診断された。患者に千島諸島、礼文島の訪問、居住歴がないことから、根室市において感染したことが強く疑われた。翌1966年には根室市で捕獲されたキツネとエゾヤチネズミから多包条虫（多包虫）を検出し、この地域における定着を確認した。これ以降1980年代前半まで、北海道東部を中心に年間5～10名の新規患者が報告された。道東地域を中心としたキツネの調査の結果は、この地域に流行が限られていることを示した。寄生虫の由来に関しては、千島諸島とつながる流水上のキツネの往来であったことが推測されているが、人為的な移入の可能性も否定できない。

3. 北海道全域への流行の拡大（1983—）

1983年に東藻琴食肉検査所の作井らが食肉用として検査されるブタの肝臓に、これまで報告のなかったエキノコックスによる病変を検出した。ブタが飼育されていた地域は、これまで、エキノコックスの流行が確認されていない場所であり、ブタの検査による流行地域の拡大の確認ができるようになった。特に北海道南部における流行地域の確認は、ブタの検査が有効に機能したものと評価される。ブタならびに全道的なキツネ、野鼠の調査により、1990年代前半には、北海道全域で動物間の流行が確認され、道内のどの地域に於いても感染リスクが存在することが明らかになった。

この疾病は本邦では北海道のみで動物間の流行が確認されている。感染者のダメージが大きいことなどから、道衛生部は発生当初から、その対策に強く関与してきた。住民検診、上水道整備、疫学情報の解析、血清診断法の開発、特殊実験施設の設置による生物学的性状の解析などは、本症による死亡リスクの回避に貢献している。高いキツネの感染率にもかかわらず、患者数が少ないことは、正確な情報の提供と、感染防止の啓蒙活動が機能した結果であろう。しかしながら感染者を完全になくすためには、未解決な課題も多い。この外来性の人獣共通寄生虫症に対する獣医師の理解と対応が、患者の発生を未然に防ぐ大きな力になるものと考えている。

シンポジウムー 2

人の多包性エキノコックス症の病態、診断と治療

佐藤直樹（北海道大学病院第一外科）

わが国で発生する多包性エキノコックス症（多包虫症）は、北半球の寒冷地帯で発生し単包性のものより悪性の経過をたどる。

本症は人獣共通感染の寄生虫症であり主にヒトの肝臓に多包条虫幼虫の細胞による黄白色調の硬い病巣を形成する疾患である。肝病巣の性状は多彩で、壊死に陥った充実部分と石灰化、小嚢胞、膿瘍が混在し、病巣は乏血性で約3割が多発する。まれに肺、腎、骨などにも一次的に病巣を形成する。

進行すると肝周囲の横隔膜、下大静脈、胆道、消化管、心臓などに浸潤して閉塞性黄疸や肝肺癭などをきたし、所属リンパ節や、脳、腎、骨などに転移したりする。症状が出現してから放置すると約90%以上が致死的な経過をたどる（lethal parasitosis/WHO）。

患者は第一次産業に従事する野外作業者に多く、酪農業・農業が全患者の60%程度を占め、水産加工業者（廃棄物にキツネがくる）、漁師（番屋周辺に投棄された残飯にキツネがくる）、林業・土木建築業者・電設業者・山菜摘み、家庭の菜園（キツネの侵入）、砂場で遊ぶ児童も危険である。最近では都市部に居住する学生や一般会社員など、明らかな因果関係がない住民からの感染者も約1割弱にみとめられ、欧州同様にキツネの市街地への侵入が懸念されている。

北海道では、毎年20～30名の届出患者がおり認定患者は600名をこえた。画像検査で腫瘍性病変があり、肝炎ウイルスの感染がなく、腫瘍マーカーが陰性なら、直ちにELISAの血清検査を行う。ELISA（北海道立衛生研究所、技師会立検査所）は（0.5≤）で（±）、（1.0≤）で（+）と判定される。WB（北海道立衛生研究所）は確定診断として行われている。

USではhyperechoic areaが主体で、strong echoやhypoechoic areaが種々の程度に混在するし、CTではenhanceされない低吸収域（壊死や肉芽部分）とcalcification（約60%）を認め、膿瘍巣を伴うと画像は多彩となる。MRIでは、造影されない充実部分と周囲の小嚢胞が特徴的な所見である。病巣が活動性であれば90%以上にPET陽性となる。

組織所見では、壊死組織の中にクチクラ層cuticular layerと内面に一層の薄い胚細胞層germinal cell layerからなる微小な多包虫包体が特徴的でありまれに包体内部に原頭節protoscolexをみる。生検では「肉芽組織」「壊死組織」のコメントが多く必ずしもクチクラを検出するとは限らない。

エキノコックス症のマスクリーニング（1次：ELISA、2次：US）は、早期診断法は有効なものとしてWHO Informal Working Groupのレポートに掲載されている。

肝切除で病巣の全切除を行うと根治できる。病巣は被膜を欠き硬く重く時に周囲の肝組織にサボテン状、炎状に突出し不整なため、病巣境界には注意を要する。大脈管周囲の病巣は丁寧に露出、剥離をすすめ、浸潤する横隔膜や肺葉（肝肺癭）、腸管などは合併切除する。

病態は悪性ながらTNM分類に当てはめると傾向は出ない。欧州ではP（parasite）NM分類が用いられている。癌細胞と異なり明らかに悪性度の低い幼虫細胞の集塊であり過度な浸襲は避ける。病巣が遺残せざるを得ない場合は無理をすることなくアルベンダゾール（以下ABZ）を投与して経過を追う。肺転移の有無は予後に影響を及ぼすことはない。

重症化は肝肺癭による肺炎様症状、胆道感染症、急速に肺炎症状が進行する脳転移の場合であろう。

病巣の遺残があれば、通常ABZは10年単位の長期間の投薬が必要である。術後に20年、30年経過して、脊椎、副腎などから再発したのが見られた。ABZは病巣周囲組織から拡散吸収されると考えられており、約2cm程度の小病巣であれば約80%のものが増大の停止、または縮小する。ABZの副作用（肝機能障害（GOT、GPT>=200）、汎血球減少症など）には注意する。ABZで肺転移巣の増大はほとんどなく、予後は肝の病巣による。

病巣を完全切除したものは治癒するが、北大病院第一外科の成績では、病巣が遺残したものの5生率は83%、10生率は62%であった。進行病巣症例の末期には全身衰弱、胆道感染症、肝不全、門脈圧亢進症などをきたし、切除不能であれば死亡率は5年で70%、10年で94%と高率である（WHO）。欧州では進行例には肝臓移植が行われている。

シンポジウムー3

ヒト・野生動物・家畜に対するエキノコックス対策

佐藤吾郎（北海道保健福祉部健康安全局食品衛生課）

北海道のエキノコックス症対策については、北海道エキノコックス症対策実施要領に基づき、道民への感染を予防するため、衛生教育、健康診断、まん延防止を図るための媒介（宿主）動物対策の他に飲料水対策及び調査研究の5本の柱を掲げている。

実施の主体として市町村はエキノコックス症への感染予防と患者の早期発見、早期治療のための事業を行い、第二次検診や媒介（宿主）動物におけるエキノコックス流行状況の確認など、広域的な事業や高度な調査研究事業については道が実施している。

そこで、道および市町村で実施している衛生教育、健康診断、媒介（宿主）動物対策について概要を記載する。

1 衛生教育

エキノコックスへの感染・発病を予防するためには、住民一人ひとりの認識を高めた上で行われる対策が最も効果的であるため、衛生教育を最重点の事業と位置付け、正しい感染予防の知識の普及啓発を実施している。また、道外からの来道者に対してもリーフレットを配付するなど予防啓発も実施している。

2 健康診断

患者の早期発見のため、問診及び血清検査による第一次検診を実施し、その結果、感染の疑いのある者は、道が委託する26医療機関において問診、血清検査及び腹部超音波検査により第二次検診を実施している。

これらの健康診断等により、毎年約20名の患者が確認されている。

3 媒介（宿主）動物対策

エキノコックスのヒトへの感染予防のためには、ヒトの感染源となる動物への対策が重要であることから、キツネ、イヌへの対策を実施するとともに、流行状況を把握するため、キツネ、豚等を対象に疫学調査を実施している。

① キツネ対策

キツネは自然界でエキノコックスの生活環を維持される上で重要な感染源となる終宿主であることから、キツネをヒトの生活環境に近づけない対策として、動物性廃棄物の適正な処理の指導、生ゴミ対策、キツネに餌を与えない等の正しい知識の普及啓発を実施している。これらの基本的なキツネの対する対策に加えて、キツネの駆除が行われ、駆虫薬を混ぜた餌の散布事業も近年行われている。

② イヌ対策

イヌは、キツネ同様にエキノコックスに感染した野ネズミを補食することにより感染することから、放し飼いにしないことや駆虫の実施などの適正飼育の指導啓発を実施している。

③ 疫学調査

キツネにおける流行状況を把握するため、全道15の観測定点地域を中心に、市町村から提供をうけたキツネなどについて、根室保健所及び上川保健所の動物検査施設において解剖調査を実施している。

近年では、約35%程度の感染率を示している。

また、食肉検査において、豚のエキノコックスの感染状況についても確認をしている。これらの検査は流行状況の把握に大きな役割を果たしている。

近年、イヌなどの不適切な飼養管理や野生動物の安易な餌付けなど、ヒトが病原体への感染機会を増幅させている行為が見られる。

エキノコックスに限らず、動物は時として病原体の感染源となり、ヒトの健康に危害を及ぼす可能性があるということをよく理解することが必要である。

動物由来感染症対策は、ヒトが多く生物と共生している事実を認識し、幅広い視野に立って講じる必要があり、その中で私達獣医師の果たす役割は非常に重要なものであると考えている。

シンポジウムー4

馬肉に含まれるフェイヤー住肉胞子虫による食中毒

鎌田洋一（国立医薬品食品衛生研究所）

【はじめに】

喫食後短時間で一過性の下痢・嘔吐を示し、既知の病原性細菌やウイルスが検出されない、検出されても症状等と合致しないという病型に定義された原因不明食中毒が、10年ほど前から認知されるようになった。病型定義に合致する事例の共通食に馬肉があり、約2年の解析で、その原因病原生物がフェイヤー住肉胞子虫という原虫であること、また、同寄生虫がもつ特定のタンパク質が下痢症状を引き起こすことを明らかにした。本演題では、馬肉による食中毒の特徴と、原因のフェイヤー住肉胞子虫、およびその下痢誘発性タンパク質を紹介する。

【馬肉食中毒事例の特徴】

本事例は、生鮮馬肉を喫食後、早ければ1時間、平均4～8時間の潜伏期を経て、下痢、嘔気、嘔吐、腹痛を呈する。下痢の発生率が嘔吐のそれに比べて幾分高い。事例によっては脱力、倦怠感、関節痛なども示す。症状は一過性で予後はよい。共通食としての馬肉について細菌およびウイルス検査をしても検出されない。馬肉が高いオッズ比で、かつ1以上の信頼限界を示した事例があり、食中毒原因食品として馬肉が同定されている。ある地方自治体では年間20～30例ほどの馬肉喫食有症苦情事例を経験していたようである。平成23年に厚生労働省が馬肉の冷凍処理を提言してからは、数例の発生後、事例発生の報告がない。

【馬肉中の原因物質の究明】

患者喫食馬肉片中に白色のシストを発見した。シストの形態や宿主への感染実験結果から、同シストは住肉胞子虫の1種、*Sarcocystis fayeri*（フェイヤー住肉胞子虫）のそれと同定された。患者喫食馬肉、および同馬肉と同一部位の別ブロックを調べると、多数のシストが観察された。シストを含んだ馬肉のホモジネート、単離したシスト、さらにブラディゾイト（シスト内虫体）は、腸管毒性を検証するウサギ腸管ループテストで陽性を示した。

住肉胞子虫の毒性物質については先行研究があった。牛に寄生する *S. cruzi* のシストタンパク質に、ウサギ致死毒性および腸管毒性が報告されていた¹⁾。馬肉から回収したシストからタンパク質を抽出し、ゲルろ過法を用いて同タンパク質を分子量で分画した。15 KDa を示す分画にウサギ致死および腸管毒性を認めた。

【住肉胞子虫】

馬に寄生する *S. fayeri* は、次世代を作るブラディゾイトを多数含んだシスト（嚢胞）として、筋肉内に生息する。シストは馬とともにその筋肉内で生存し続ける。馬は *S. fayeri* の中間宿主で、犬が終宿主となる。馬肉中のシストは肉眼では確認が難しい。生体でも馬肉においても異常は感知できず、喫食前の肉眼的観察によって寄生馬およびシスト汚染馬肉を淘汰することはできない。シストは筋肉に分布する。脂肪組織には分布しない。予備的な調査であるが、市販流通馬肉にはシストが汚染しており、汚染率は高いが、汚染シスト数は少ないという傾向を認めている。寄生がある個体でも全身に均等にシストが分布するのでなく、馬体の部位によって偏りを示す。シストは幅～0.5 mm、長さ～10 mmで、筋束の筋膜直下に、光沢の無い白い紐状（線虫様）構造物として寄生する。シストは数10万個の三日月状、紡錘状、クロワッサン状のブラディゾイトを含む。ブラディゾイトはイヌの腸管上皮細胞内に侵入し、次世代を作る。

【下痢誘発性毒素タンパク質】

S. fayeri シスト由来の分子量15 KDa を示すタンパク質の遺伝子をクローニングした。同タンパク質の内部アミノ酸配列の同定を試み、10～20アミノ酸からなる、2カ所の配列を決定した。同アミノ酸配列を塩基配列に読み換え、degenerate DNA オリゴプライマーを設計した。2回のPCR反応によって約250 bp の cDNA を増幅した。3'および5'末端方向へのRACEを行い、標的タンパク質遺伝子の全長をクローニングした。15 KDa タンパク質遺伝子は354 bp で、118個のアミノ酸をコードしていた。同タンパク質はアクチン脱重合因子に高い相同性を示した。大腸菌を用いて15 KDa タンパク質の組換え体を作製した。重合させたアクチンを同組換え体で処理すると、用量依存的に遊離アクチンが増加した。この結果は、組換え体がアクチン脱重合活性を持つことを示す。さらに、ウサギ腸管ループテストにより同組換え体が腸管毒性を持つことが示された。

【まとめ】

馬肉による食中毒は、フェイヤー住肉胞子虫がもつアクチン脱重合因子によって起こると考えている。本食中毒は、「寄生虫毒素性食中毒」という新しい概念の食中毒に分類されるものと考えている。

【文献】

- 1) Saito, M. et al. (1995) J. Vet. Med. Sci. 56, 1049-51.

シンポジウムー5

生鮮海産魚の生食を原因とするクドア食中毒

佐藤 宏 (山口大学共同獣医学部)

生鮮海産魚の生食後に一過性の下痢や嘔吐を主な症状とする有症事例が近年増加している。原因食として生食ヒラメが高率に関わっていることから、国立医薬品食品衛生研究所衛生微生物部を中心としてその病原物質の探索が行われ、新種の粘液胞子虫 *Kudoa septempunctata* Matsukane et al., 2010が関与していることが明らかになった。この食中毒の発生には季節性が見られ、初夏から秋にかけて、特に9月に発生のピークがみられる。

粘液胞子虫が分類される Myxozoa 門には60余属2,200種が知られ、*Kudoa* 属には海産魚寄生の約80種が記録されている。海産魚の筋肉もしくは脳が主たる寄生部位で、筋肉寄生の場合には、筋線維間に線維性被膜に囲まれたシストを形成する種 (*K. iwatai*, *K. trachuri*, *K. amamiensis* etc.) と、筋線維内に胞子が詰まるシュードシストを形成する種がある。前者の場合には、切り身に肉眼的白点として確認されるが、後者の場合には、その寄生に気づかない場合も多く、ヒラメ寄生の *K. septempunctata* やマグロ寄生の *K. neothunni* では重度の寄生があっても気づかれることなく生食される。

粘液胞子虫は二宿主性であると推測されているが、実際に確認された種は30種ほどで、*Kudoa* 属についてはまったく未確認である。魚類での粘液胞子虫期と環形動物での放線胞子虫期では形態が大きく異なり、1980年代中頃までは異なる生物群として区別されていた。両者が共通してもつ組織構造は極糸を入れた極嚢である。*Kudoa* 属は4ヶ以上の極嚢をもつ粘液胞子虫と定義され、ヒラメ寄生の *K. septempunctata* は6-7ヶの極嚢をもつ。極嚢数と同数の殻片が胞子壁を形成し、胞子内部には極嚢とともに原形質細胞が2個程度含まれている。交互宿主である環形動物 (ゴカイ類) で起こるべき胞子の感染機序が、ヒトが海産魚を生食した場合にも再現されて、食中毒の繋発症に繋がっていると推測される。*K. septempunctata* 胞子は胃酸には抵抗性で、小腸に達した胞子は極嚢から極糸を弾出して上皮細胞に付着する。そして、殻片が割れて胞子原形質細胞がアメーバ状に上皮細胞層に侵入して上皮細胞破壊を引き起こされる。

粘液胞子虫の種同定ならびに分類は今まさに新たに展開しつつある。上記のように胞子の形態は単純であり、寄生がみられた宿主や組織を考慮しても種同定には困難がある。2000年代になり本格的に導入されたりボソーム RNA 遺伝子 (rDNA) の塩基配列に基づく分子系統分類が形態学的分類の限界を補足することが期待された。塩基配列という変動の低い指標を導入することで、宿主特異性が必ずしも高くないこと、地理学的に離れた海域で分離された種が同一であることなど、新たな知見も多く集まってきた。しかし、両分類体系間に乖離がみられることも明らかになってきた。同一の rDNA 塩基配列をもつ種ながら、形態分類学で重要視してきた極嚢数や殻片構造に違いがある例も報告されている。身近な例では、メジマグロ寄生の *K. neothunni* とキハダマグロ寄生の *K. neothunni* である。形態学的には類似性が高く、6ヶの極嚢をもつ放射状胞子をもち鑑別ができないが、rDNA 塩基配列は高い同一性を示す領域 (18S rDNA) とともに変異が高い領域 (28S rDNA や ITS 領域など) もある。

平成23年6月17日付け食安0617第3号「生食用生鮮食品による病因物質不明有症事例への対応について」に基づいた食中毒発生時の原因調査において利用可能な分子診断技術の開発が行われた。この技術は、感染魚の流通を防ぎ、食中毒発生を予防することにも応用されている。しかしながら、上述したように、*Kudoa* 属を含む多くの粘液胞子虫において交互宿主が解明されておらず、抜本的な予防対策が未確立である。また、クドア感染魚の加熱や冷凍によって食中毒の発生は起こらないが、本来の「食目的」からは外れる。新たな養殖技術の開発、グローバル化する生鮮食品の流通と流通網の整備、日本全域での生食習慣の普及は、従来は暴露機会のなかった寄生生物を含む生鮮食品の喫食機会を広くつくり、新しいかたちの病気の顕在化に至ったとも言えよう。