

Molecular diagnoses of ocular parasitic diseases

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2020-11-06 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: Tokoro, Masaharu メールアドレス: 所属:
URL	https://doi.org/10.24517/00059996

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 3.0 International License.



【総説】

眼寄生虫症の分子診断

Molecular diagnoses of ocular parasitic diseases

金沢大学医薬保健研究域医学系 寄生虫感染症制御学 / 先進予防医学研究センター
所 正 治

1. はじめに

眼寄生虫症としては、イベルメクチンが効果をあげ撲滅が期待されるアフリカの回旋糸状虫症（河川盲目症）や東南アジアなどで未だに流行をみる人獣共通感染症の東洋眼虫症などが有名だが、このような寄生虫症の国内での報告例は限定的である。一方、年間千件を超える国内発生件数が推定される眼寄生虫疾患として、自由生活性アメーバの感染を原因とするアカントアメーバ角膜炎、先天性および後天性のトキソプラズマ感染を原因とする眼トキソプラズマ症がある。また、犬猫の回虫症やフィラリアを原因とする人獣共通感染症であるトキソカラ症やイヌ糸状虫症、食中毒タイプの感染をみる旋尾線虫症、旋毛虫症、そのほか顎口虫などによる幼虫移行症が先進国においても報告されている。

近年の寄生虫の分子分類・同定の進歩は、このような眼寄生虫症においても、より詳細な種および遺伝子型の同定を可能にした。原虫では種内の遺伝子多型の評価によって高病原性株の存在や薬剤耐性の指標などが提案され、また、幼虫移行症では、分子分類によって、これまで認識されていなかった多様な寄生虫種のヒト感染が同定されるようになってきた。

本総説では、眼寄生虫症の現状をまとめ、また、寄生虫の検査・診断に利用可能な分子分類の方法と特徴を概観することで、臨床家による寄生虫症検出のためのレファレンスを提供する。

2. 原虫感染症

① アカントアメーバ角膜炎

土壌・水中をはじめ自然界に広く生息する自由生活性アメーバであるアカントアメーバ (*Acanthamoeba* spp.) の角膜感染が原因である。近年、ソフトコンタクトレンズの不適切使用による患者が急増し、レセプトデータでは800～1400件/年の治療が実施されている。角膜上皮・上皮下混濁を認め、角膜周囲に強い充血を生じ、偽樹枝状角膜炎、角膜周辺から中央へ向かう神経に沿って認められる放射状角膜神経炎もみられる。完成期に至ると、角

膜中央の輪状浸潤、円板状浸潤の状態となり著しい視力低下をみる (図1a)。検出・治療の基本は病巣搔爬であり、病巣サンプル内に栄養型や嚢子を形態的に検出することで検出可能であり、また、培養検査も実施可能である。

角膜搔爬・培養検体から精製したDNAを材料に核遺伝子 (18S small subunit of ribosomal RNA, 18SrRNA 遺伝子座など) とミトコンドリア遺伝子 (16SrRNA 遺伝子座など) の種内遺伝子多型解析が実施されており、T1～14の遺伝子型が報告されている。国内の臨床分離株の解析ではT3, T4, T5の遺伝子型が認められ¹⁾、また、特にT4では亜型レベルの多様性が評価されており、感染経路推定や病原性、治療抵抗性などを評価する遺伝子レベルの分類が試みられている。

② 眼トキソプラズマ症

トキソプラズマ (*Toxoplasma gondii*) はネコを終宿主とする細胞内寄生原虫。ヒトを含む哺乳類、鳥類などの恒温動物を中間宿主とする。ヒトへは、ネコからの糞口感染 (オーシストの経口摂取)、中間宿主 (ブタ、ヒツジ、ウマ、ウシなど) 内の嚢子の経口摂取、経胎盤感染 (先天性トキソプラズマ症)、もしくは、臓器移植によって感染する。レセプトデータでは先天性および後天性の眼トキソプラズマ症について800～1400件/年の治療が実施されている。後天性では通常片眼性で、網膜周辺部の滲出性病巣として発症 (図1b)。先天感染では両眼性で、黄斑部に生じる生下時の陳旧性病巣の隣接領域に、小児期以降に網脈絡膜炎の再発をみることがある。眼底後極部の孤発性白色滲出病巣と血清と比較して高値の抗トキソプラズマIgGが眼房水に認められる場合、活動性のトキソプラズマ症が疑われる。ピリメタミンをベースにスルファジアジンなどの治療薬がもちいられる。

眼房水あるいは硝子体液からの精製DNAを材料にPCR検出が実施可能。種内多型については16型のハプロタイプグループが提示され²⁾、高病原性株の存在も知られているが、病型とハプロタイプの相関は未だ定まっておらず、臨床検体の分子解析によるデータ収集が今後の課題である。

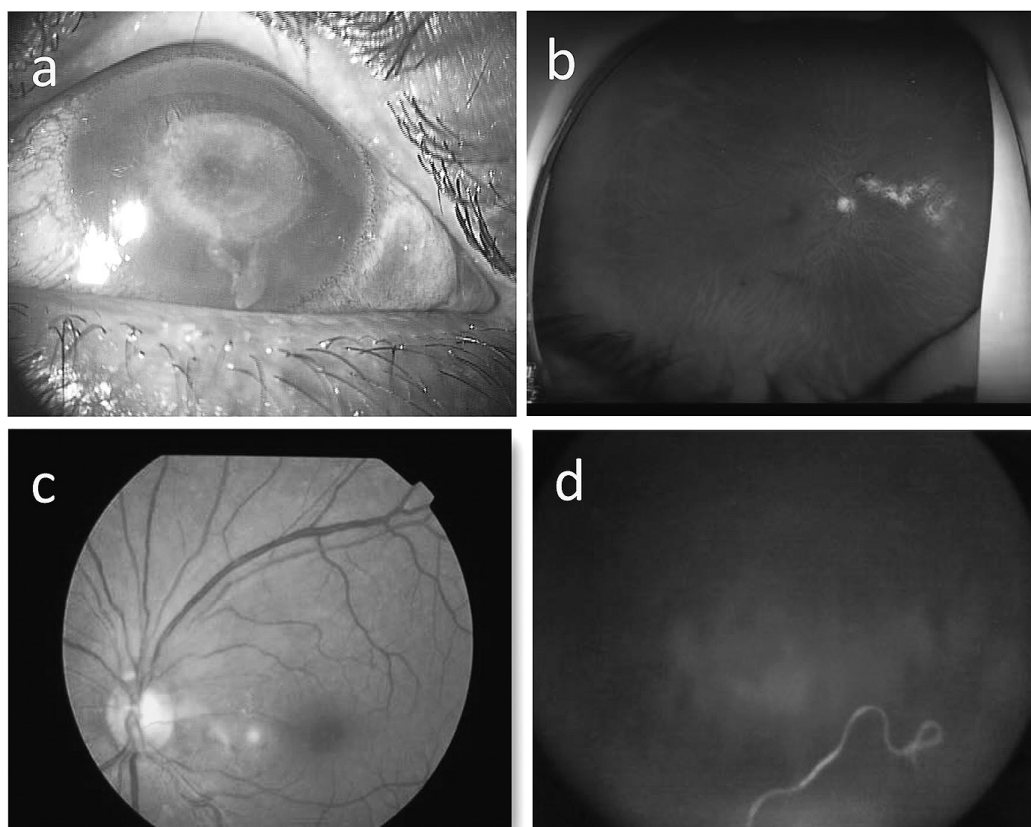


図1. 眼寄生虫感染の臨床所見
 a. アカントアメーバ角膜炎の角膜びらん,
 b. 眼トキソプラズマ症の眼底所見, c. 眼トキソカラ症の眼底所見, d. 旋尾線虫幼虫の眼球迷入像

3. 蠕虫感染症

多細胞真核生物である蠕虫では細胞内に多数のミトコンドリアが存在するため、高感度検出が可能なミトコンドリアDNAを対象とした分子分類が実施されてきた。旋毛虫などの一部の蠕虫はcytochrome c oxidase 1 (COX1) 遺伝子座のGenBankレファレンスのみの登録だが、眼寄生虫症の原因となりうるほとんどの蠕虫は12SrRNA遺伝子座の部分配列である200塩基程度のPCR増幅産物のシーケンス解析で検出・同定が可能である(図2)。生検材料、眼房水、硝子体液などを検体としてテンプレートDNAが精製可能である。

① 犬・猫回虫とその他の動物由来回虫

【犬・猫を固有宿主とする回虫】*Toxocara canis* と *T. cati* は、非好適宿主であるヒトへの感染では成虫まで成長できず幼虫のまま組織内を移行し、多数感染では内蔵幼虫移行症(トキソカラ症；発熱、好酸球増多、肝腫大等)や眼トキソカラ症(Ocular larva migrans；視力障害、失明等)をきたす³⁾。感染源は、犬・猫由来の幼虫包蔵卵だが、幼虫移行症を起こしている待機宿主(牛・ニワトリなど)の肝の生食もリスクとなる。眼・中枢神経型では、単数あるいは少数の幼虫移行でもブドウ膜炎・硝子体炎・脊髄炎などをみる(図1c)。腫瘍との鑑別が重要だが、診断に難渋することが少なくない。抗トキソカラ抗体は、血清で陰性

でも眼房水や硝子体液で陽性となることがありうる。また、好酸球増多、血清IgE高値、食歴、ペット飼育歴などが参考になる。

【その他の動物由来回虫】ヒト症例としては、豚回虫(*Ascaris suum*)とアライグマ回虫(*Baylisascaris procyonis*)の幼虫移行症が問題となっている⁴⁾。豚回虫では幼虫ES抗原をもちいた血清診断が利用可能。アライグマ回虫幼虫移行症の国内症例の報告はないが、眼・中枢系への侵入傾向のある劇症型の幼虫移行症をみることから、好酸球性の網膜炎や髄膜脳炎では要注意である。

② 輸入糸状虫と動物由来糸状虫

【回旋糸状虫症】ブユの刺咬によってヒトに感染する回旋糸状虫(*Onchocerca volvulus*)による疾患。皮下腫瘍を形成し寄生する成虫が産生するマイクロフィラリアが全身に播種するため、皮膚小片を検体としたマイクロフィラリア検査が診断に有用。マイクロフィラリアが眼に侵入した場合には、局所炎症反応(角膜炎、視神経炎など)さらに癬痕化をみるため、推定1,460万人の世界での感染者のうち115万人で失明が発生しているものと見積もられている⁵⁾。サハラ以南のアフリカ、中南米に分布しており輸入症例が問題となる。イベルメクチンが特効薬である。

【その他の輸入糸状虫症】西および中央アフリカの熱帯雨林地帯に限局するロア糸状虫症(メクラアブの刺咬によってヒトに感染する*Loa loa*による疾患)の眼症状とし

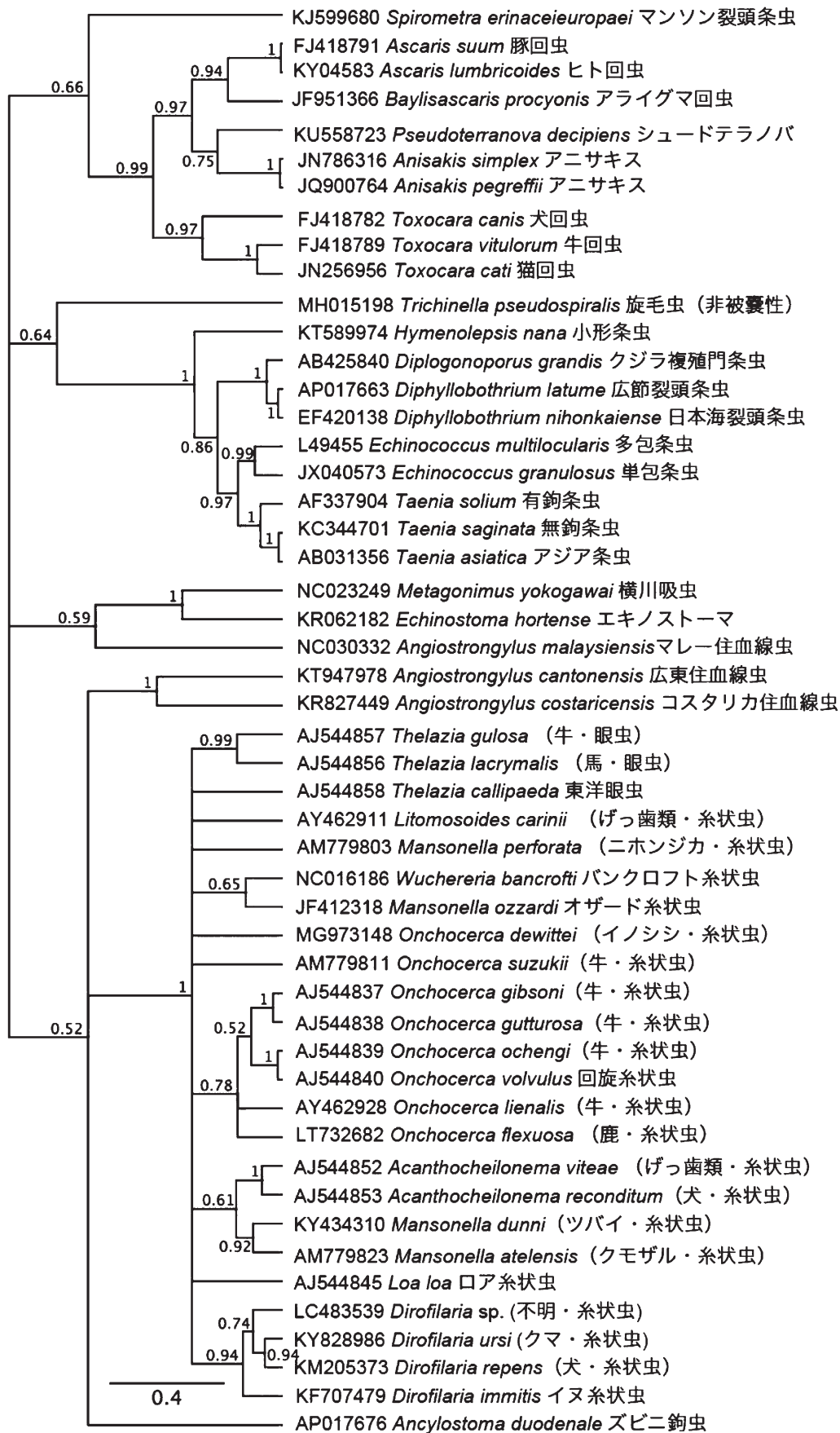


図2. 寄生蠕虫分子同定: ミトコンドリア遺伝子 (12S rRNA) の短鎖PCR (<200 bp) DNA配列を用いたベイシアン系統樹
 ベイズ法 (MrBayes) を用いた系統解析結果 (事後確率) を提示. GenBankのアクセッション番号, 種名, 和名, もしくは, 和名がない
 場合は宿主と目/科名を示した.

て成虫の結膜下横断のパターンが知られるが、視力障害は通常認めない。そのほか、中南米に分布し、西インド諸島ではヌカカ類 (*Ceratopogonidae*) またアマゾン地域ではブユ類 (*Simulium* 属) が媒介するオザード糸状虫症 (*Mansonella ozzardi* による疾患) における角膜症状、アフリカ、中南米、西インド諸島の常在糸状虫 (*M. perstans*) や中央および西アフリカの *M. streptocerca* (和名なし) の感染による眼瞼浮腫や眼球突出などがある⁹⁾。

【動物由来糸状虫症】イヌ糸状虫症は、犬を固有宿主とする *Dirofilaria* 属寄生虫 (*D. immitis*, *D. repens* など) によるフィラリア感染症であり、蚊を介してヒトに偶発寄生し幼虫移行症の原因となる。ほとんどの症例では肺や皮下の腫瘍がみられるが、眼イヌ糸状虫症では、結膜下および硝子体への幼線虫の侵入をみる⁷⁾。皮下腫瘍の症例では、クマ由来と考えられる *D. ursi* や宿主不明の新規ハプロタイプ⁸⁾ がヒトから報告されており、犬以外の動物由来糸状虫がヒトに偶発感染している可能性が分子同定により明らかになってきた。

③ 動物由来条虫症

【有鉤囊虫症】主に豚に寄生する有鉤条虫 (*Taenia solium*) の幼虫 (囊虫) が人の組織に寄生して起こる寄生虫症。有鉤囊虫形成部位は脳、筋肉、皮下組織が主だが、心臓、眼などにも囊虫が形成されうる。中枢神経系の囊虫形成例のうち眼球と付属器を含むのは13～46%におよび⁹⁾、結膜下腔、前房、水晶体、硝子体腔、網膜下腔および視神経乳頭、また、直筋、眼瞼、涙腺などでの囊虫形成も報告されてきた¹⁰⁾。

【マンソン孤虫症】犬猫を固有宿主とするマンソン裂頭条虫 (*Spirometra erinaceieuropaei*) のプレロセルコイドによる幼虫移行症。ヒトへの感染は、第1中間宿主であるケンミジンコ類の偶発摂取、あるいは、第二中間宿主・待機宿主であるカエル、ヘビ、鳥類、イノシシなどの生食による。宮崎大学で実施されている抗体検査での診断数は年間数例程度だが、2001年以降の累積症例数は80例以上¹¹⁾。好酸球増多をともなう移動性皮下腫瘍が主症状であり、眼球後極への侵入では、眼窩周囲の浮腫、眼球突出、眼球運動障害をみる。

④ テラジア眼虫類

【東洋眼虫症】小形のハエであるメマトイ (*Amlota* 属) を介して眼の結膜囊に寄生する (*Thelazia callipaeda*) による疾患。主にイヌ、ネコ、ウサギなどの小動物を終宿主とするが、まれにヒトにも寄生する人獣共通感染症である。東南アジアで多数の感染例が報告されているが国内症例もあり、西日本、特に九州からの報告が多い。結膜面に感染幼虫が放出されるため、眼球結膜の異物感とともに眼痛、流涙、結膜充血、眼瞼浮腫、眼脂などがみられる¹²⁾。

【その他のテラジア眼虫類】*Thelazia californiensis* (犬猫の眼虫)、*Thelazia gulosa* (牛の眼虫) などによるヒト感染例

が報告され¹³⁾、そのほか多数存在する鳥類やほ乳類を宿主とするテラジア眼虫類がヒトに感染する可能性が示唆されている。

⑤ その他の蠕虫症

【顎口虫症】魚類や爬虫類、両生類の生食でヒトに感染。人体寄生が報告されている顎口虫は、有棘顎口虫 (*Gnathostoma spinigerum*)、剛棘顎口虫 (*G. hispidum*)、日本顎口虫 (*G. nipponicum*)、ドロレス顎口虫 (*G. doloresi*)、二核顎口虫 (*G. binucleatum*) の5種。幼虫が体内を移行し、前眼房への侵入では前部ぶどう膜炎、後極への侵入によって後部ぶどう膜炎、眼内出血、続発性緑内障などがみられる¹⁴⁾。

【広東住血線虫症】ネズミを固有宿主とし、陸生貝、ナメクジなどを中間宿主とする広東住血線虫 (*Angiostrongylus cantonensis*) がヒトに偶発感染し、幼虫移行による好酸球性の髄膜脳炎の原因となる。虫体の眼内迷入が国内でも報告されている¹⁵⁾。本属には他にマレー住血線虫 (*A. malaysiensis*)、コスタリカ住血線虫 (*A. costaricensis*) などがあり、ヒトにおける幼虫移行症の可能性が注目されている。

【旋尾線虫】ホタルイカなどの海産物の生食により感染し、幼虫移行症によるアニサキス症様の激しい腹痛、嘔吐、腸閉塞や皮膚爬行症、また眼寄生が報告されている。前眼房に幼線虫が迷入した症例が国内でも報告された (図1d)¹⁶⁾。*Spiruria* 属type X幼虫とされてきたが、近年 *Crassicauda giliakiana* (和名なし) と同定され、COX1のレファレンス配列が登録されている。

【旋毛虫症】旋毛虫 (*Trichinella spiralis*) は小形のげっ歯類の共食いで生活環を維持しているが、クマ、イノシシ、豚などとヒトでは筋肉内に被囊幼虫を形成する。顔面および眼瞼の浮腫がみられることがある。従来は上記の1種が本症の原因と考えられてきたが、近年の分子同定によって、12種類ほどの *Trichinella* 属の種が旋毛虫症の原因となっている可能性が示唆された¹¹⁾。

【エキノコックス症 (包虫症)】アフリカ南部、南米、中央アジアに分布する単包条虫 (*Echinococcus granulosus*) と国内でも犬やキタキツネに感染をみる多包条虫 (*E. multilocularis*) の感染による。ヒトは中間宿主であり、肝、肺、脳、脾臓などに包虫を形成する。稀に網膜下の嚢胞性もしくは充実性腫瘍をみる¹⁷⁾。

4. おわりに

分子分類を寄生虫同定に活用することで、これまで認識されていなかった様々な寄生虫症が見出されている。種内多型の評価では疫学的・臨床的観点からのハプロタイプ解析が可能となり、また、従来の形態的同定では不可能だった多様な動物由来寄生虫の偶発感染なども検出・同定が可能となった。特に、図2に提示した12SrRNA

遺伝子座の短鎖PCRによる検出系は、パラフィン包埋病理切片からの精製DNAをテンプレートとしても使用可能な方法であり、抗体検査で評価が困難な低レベル感染の場合でも局所の生検サンプルからの検出同定が可能な高感度な方法である。専門教室へのコンサルトによって、臨床における病原体同定に活用されたい。

謝 辞

レセプトデータによる眼寄生虫国内治療の推定件数については国立感染症研究所の森嶋康之博士から、また、アcantアメーバ角膜炎、眼トキソプラズマ症の臨床画像について金沢大学眼科の竹本裕子先生・小林顕博士から、また、トキシカラ症と旋尾線虫症の臨床画像について元東京医科歯科大学の赤尾信明博士からご提供いただいた。ここに記して感謝する。また、本総説執筆の機会を与えていただいた本誌編集委員長の杉山和久教授ならびに関係の皆様は御礼申し上げる。なお、本総説の執筆データの取得・解析にはAMED課題番号JP20fk010809の支援を受けた。

参 考 文 献

- 1) Rahman MM, Yagita K, Kobayashi A, Oikawa Y, Hussein AI, Matsumura T, Tokoro M. Genetic characterization of clinical *Acanthamoeba* isolates from Japan using nuclear and mitochondrial small subunit ribosomal RNA. *Korean J Parasitol.* 2013 Aug; 51(4): 401-11.
- 2) Fukumoto J, Yamano A, Matsuzaki M, Kyan H, Masatani T, Matsuo T, Matsui T, Murakami M, Takashima Y, Matsubara R, Tahara M, Sakura T, Takeuchi F, Nagamune K. Molecular and biological analysis revealed genetic diversity and high virulence strain of *Toxoplasma gondii* in Japan. *PLoS One.* 2020 Feb 3; 15(2): e0227749.
- 3) Intapan PM, Maleewong W, Nawa Y (2014) Nematode infections: neurological involvement and neurobiology. In: Bentivoglio M, Cavalheiro EA, Kristensson K, Patel NB (eds) *Neglected Tropical Diseases and Conditions of the Nervous System.* Springer, New York.
- 4) Mets MB, Noble AG, Basti S, Gavin P, Davis AT, Shulman ST, Kazacos KR. Eye findings of diffuse unilateral subacute neuroretinitis and multiple choroidal infiltrates associated with neural larva migrans due to *Baylisascaris procyonis*. *Am J Ophthalmol.* 2003 Jun; 135(6): 888-90.
- 5) World Health Organization *Onchocerciasis Key facts* (14 June 2019) <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/onchocerciasis>
- 6) Ta-Tang TH, Crainey JL, Post RJ, Luz SL, Rubio JM. Mansonellosis: current perspectives. *Res Rep Trop Med.* 2018; 9: 9-24.
- 7) Kalogeropoulos CD, Stefanidou MI, Gorgoli KE, Papadopoulou CV, Pappa CN, Paschidis CA. Ocular dirofilariasis: a case series of 8 patients. *Middle East Afr J Ophthalmol.* 2014; 21(4): 312-316. doi: 10.4103/0974-9233.142267
- 8) Nakao M, Okamura A, Mizuno T, Takehara K, Tokoro M, Matsushita T. Human case of subcutaneous nodule because of a novel genetic variation of *Dirofilaria* sp. *J Dermatol.* 2019; 46(10): 914-916. doi: 10.1111/1346-8138.1504
- 9) Duke-Elder S, editors. *Cysticercosis, System of Ophthalmology.* CV Mosby: St. Louis; 1978: 40.
- 10) Ziaei M, Elgohary M, Bremner FD. Orbital cysticercosis, case report and review. *Orbit.* 2011 Oct; 30(5): 230-5.
- 11) 寄生虫薬物治療の手引き 2020 (改訂第10版) : AMED 新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業「わが国における熱帯病・寄生虫症の最適な診断治療体制の構築」
- 12) 国立感染症病原体微生物検出情報 Vol.15(1994/10[176])「わが国における東洋眼虫症」<https://idsc.niid.go.jp/iasr/CD-ROM/records/15/17607.htm>
- 13) Bradbury RS, Breen KV, Bonura EM, Hoyt JW, Bishop HS. Case Report: Conjunctival Infestation with *Thelazia gulosa*: A Novel Agent of Human Thelaziasis in the United States. *Am J Trop Med Hyg.* 2018; 98(4): 1171-1174.
- 14) Jeremy Farrar et al. *Manson's Tropical Diseases 23rd Edition* © Saunders Ltd. 2013
- 15) 松村哲, 葉田野孝, 根路銘 恵二, 眼内広東住血線虫症の1例. *眼科臨床医報.* 2001; 95(4): 441-442.
- 16) 原崇彰, 渡辺朗, 常岡寛, 前眼房に迷入し摘出し得た旋尾線虫 Type-X 幼虫症の1例. *感染症学雑誌.* 2006; 80(2): 174.
- 17) Guo C, Zhu R, Qiu J, Zhu L, Yang L. Subretinal echinococcosis: a case report. *BMC Ophthalmol.* 2017; 17(1): 185.