

話題の感染症

クリプトスポリジウムの最近の知見

Recent progress in *Cryptosporidium* research

黒木俊郎¹⁾: 泉山信司²⁾: 遠藤卓郎²⁾
 Toshiro KUROKI Shinji IZUMIYAMA Takuro ENDO

要旨

クリプトスポリジウムは世界中に広く分布しており、種々の動物の消化管に寄生し、ヒトを含めた一部の動物で下痢症の原因となっている。免疫不全者では重篤な下痢症を惹起し、本原虫に対する有効な治療法がないために時として致命的となる。さらに本原虫のオーシストは強い塩素耐性を示すために、しばしば水道を介した集団下痢症を引き起こしている。こうしたことから、クリプトスポリジウムは臨床あるいは公衆衛生的に現在最も注目される原虫となっている。

近年、クリプトスポリジウムの研究にも遺伝学的手法が盛んに取り入れられ、DNA レベルでの解析が行われており、すでに全ゲノムの塩基配列も明らかにされている。こうした技術や情報が普及することで、各種遺伝子の塩基配列の相違と生物学的特徴に基づいてクリプトスポリジウム属の種の同定や型別を比較的容易に行うことができるようになってきている。

はじめに

クリプトスポリジウムは20世紀初頭に発見され、その宿主域と病原性が徐々に明らかにされながら現在に至っている。すなわち、Tyzzer が1907年にマウスの胃に寄生する原虫を *Cryptosporidium muris* と命名した¹⁾。次いで、1912年にマウスの小腸から *C. parvum* を報告した²⁾。その後、1970年代に

は家畜への病原性が示され、1976年には *C. parvum* が正常な女児と免疫不全患者から分離され^{3,4)}、ヒトでの病原性が明らかにされた。その後しばらくは、日和見感染症としてもっぱら免疫不全患者の慢性下痢症の原因とされていたが、1983年の水道を介した集団感染を契機として健常者においても多くの症例が見出されるようになり、現在では小児下痢症、渡航者下痢症、人獣共通感染症あるいは水系感染症の病原体として重要視されるに至っている。

I. クリプトスポリジウムの生物学

クリプトスポリジウムは孢子虫類に属する偏性細胞寄生性原虫であり、哺乳類から鳥類、爬虫類あるいは魚類まで広い範囲の脊椎動物に寄生がみられる。寄生部位の上皮細胞に虫嚢を形成し、その内部で無性生殖を行って増殖する。やがて有性生殖期に移行して、オーシスト壁と呼ばれる殻をかぶったオーシスト(写真1)が形成されて便とともに外界に排出される。オーシストにはバナナ状の形態をした4個体のスポロゾイトが入っている。排出された時点で感染力を持つが、環境中で増殖することはない。このオーシストを経口的に摂取すると、寄生部位の上皮細胞に感染する。

現在、クリプトスポリジウム属では13種の種名が有効とされて確定し、あるいは新種として提案されている(表1)⁵⁾。これらは寄生部位により腸管寄生性(intestinal *Cryptosporidium*)と胃寄生性(gastric *Cryptosporidium*)の2つのグループに分けられる。オーシストの大きさは前者が4~6μmに

1) 神奈川県衛生研究所 微生物部
 ☎ 253-0087 神奈川県茅ヶ崎市下町屋1-3-1

2) 国立感染症研究所 寄生動物部
 ☎ 162-8640 東京都新宿区戸山1-23-1

1) Kanagawa Prefectural Institute of Public Health
 (1-3-1, Shimomachiya, Chigasaki-shi, Kanagawa)

2) National Institute of Infectious Diseases
 (1-23-1, Toyama, Shinjuku-ku, Tokyo)

対し、後者が6~8 μ mである。それぞれのグループに属する種は形態が類似しており、形態学的な鑑別は困難である。さらに、特定の遺伝子の塩基配列が異なる遺伝子型がそれぞれのグループで知られるようになった。腸管寄生性クリプトスポリジウムと胃寄生性クリプトスポリジウムは遺伝子レベルでも系統樹上で分岐しており、それぞれの分岐の先に種や遺伝子型が分布している。

近年では塩基配列の解析が容易となり、さらに特異遺伝子配列も絞られ、クリプトスポリジウムの遺伝学的解析が急速に進められている。種の決定や遺伝子型別に用いられる遺伝子には、18S rDNA, heat shock protein (hsp), actin, oocyst wall protein (OWPあるいはCOWP)の4種の遺伝子がある。これら遺伝子の塩基配列情報は充実しつつあり、種や遺伝子型の特定および汚染源の調査追跡等に利用されている。その他にpoly-threonine, glycoprotein, microsatellite, internal transcribed spacer, beta tubulin, thrombospondin-related adhesive protein (TRAP), dihydrofolate reductase (DHFR), acetyl coAといった多様な遺伝子の解析も行われている。

*C. parvum*にはヒトに由来する遺伝子型であるヒト型 (genotype1あるいはhuman genotype : *C. hominis*とする提案もされている)とヒトを含む広く哺乳動物に感染する遺伝子型であるウシ型 (genotype2あるいはbovine genotype)が知られている。その他に*C. parvum*あるいは*C. parvum-like*原虫に属するものには、ブタ(2種)、ヒツジ、ウマ、ウシ、ウサギ、有袋類、フクロネズミ(2種)、フェレット、キツネ、シカ(2種)、マスカラット(2



写真1 *Cryptosporidium parvum*のオーシスト(微分干渉像)

種)、リス、クマ、シロアシネズミ、オポッサム(2種)といった20以上の遺伝子型があり、それぞれ分離された動物に由来する名称で呼ばれている。2004年9月現在でgene bankに登録されている主要な配列約160を用い、Xiaoら⁵⁾が提言している遺伝子型名を付した系統樹を作製した(図1)。米国の研究グループは、ヒト型に続いてこれらの遺伝子型を種として独立させることを検討している。この研究グループの提案によれば、これまでウシ型と呼ばれていた遺伝子型に属する株だけが*C. parvum*に該当することになる。今後しばらくの間は、種や遺伝子型をめぐってさまざまな場面で混乱が生じることが避けられないであろう。例えば、遺伝子型が種として独立すれば、クリプトスポリジウム症の起因種が複数になることになり、思わぬところへの影響も考えておかねばならない。

この他に、鳥類に寄生するクリプトスポリジウムではアヒル、ガチョウ(2種)、爬虫類ではヘビといった遺伝子型も報告されている。また、胃寄生性クリプトスポリジウムでは鳥類のウッドコック、爬虫類のトカゲ、カメといった遺伝子型がある。

表1 報告されているクリプトスポリジウム属の種と宿主

種	主な宿主	まれな宿主
腸管寄生性		
<i>C. parvum</i>	ウシ, ヒツジ, ヤギ ヒト	シカ, ネズミ, ブタ
<i>C. hominis</i> * ¹	ヒト, サル	ジュゴン, ヒツジ
<i>C. canis</i> * ¹	イヌ	ヒト
<i>C. felis</i>	ネコ	ヒト, ウシ
<i>C. wrairi</i>	モルモット	
<i>C. baileyi</i>	ニワトリ, シチメンチョウ	オカメインコ, ウズラ, ダチョウ, カモ
<i>C. meleagridis</i>	シチメンチョウ, ヒト	インコ
<i>C. saurophilum</i>	トカゲ類	ヘビ類
胃寄生性		
<i>C. muris</i>	げっ歯類, フタコブラクダ	ヒト, mountain goat, Rocky hyrax
<i>C. andersoni</i>	ウシ, フタコブラクダ	
<i>C. galli</i>	フィンチ類, ニワトリ, ヨーロッパオオライチョウ, ギンザンマシコ	
<i>C. serpentis</i>	ヘビ類, トカゲ類	
<i>C. molnari</i> * ²	魚類	

文献5)を参考に作成。

*1 : *C. parvum*の遺伝子型から種として独立させることが提案されている。

*2 : *C. molnari*は遺伝子レベルの解析が行われておらず、寄生部位に基づいて胃寄生性とした。

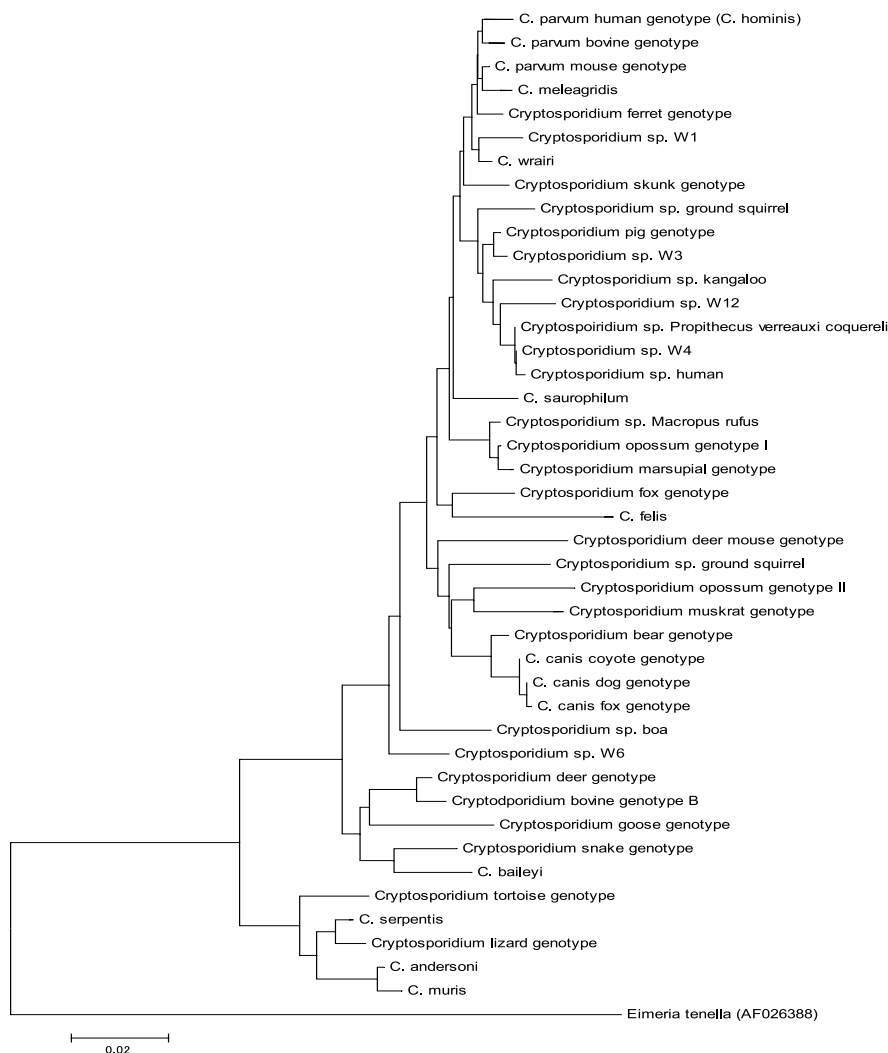


図1 クリプトスポリジウム属原虫の系統樹

Ⅱ. 哺乳類のクリプトスポリジウム

哺乳類に寄生するクリプトスポリジウムには、*C. parvum* の他に *C. wrairi*, *C. felis*, *C. muris*, *C. andersoni* が知られている。さらに、2000年に *C. parvum* のイヌ遺伝子型を *C. canis* として、2001年にヒト型を *C. hominis* として独立種とすることが提案された^{6,7)}。

クリプトスポリジウムの宿主特異性について、1980年代後半に種々の動物由来の株を用いて盛んに交差感染実験が行われた。感染が成立するか否かの結果は株により異なり、整合性の取れた結果は得られなかった。そのため、*C. parvum* は人獣共通感染症であるか疑問であるという意見も出された。ところが、1990年代初めに *C. parvum* とされるものの中に複数の遺伝子型の存在が示され、遺伝子型に

より宿主適合性が異なることが明らかになってきた。交差感染実験において実験者によって結果が異なっていたのは、用いた株の遺伝子型が異なっていたためであったと推測される。

クリプトスポリジウムの宿主特異性は比較的高いとされている。ヒト型ではヒトとサル類が宿主であり、一部ヒツジやジュゴンから報告されている。また、実験レベルでは幼齢のブタやウシおよびヒツジへの感染が可能とされている。ウシ型はヒトを含む150種以上の哺乳類から検出されており、宿主特異性は例外的に低い。この遺伝子型の株が人獣共通感染症の主たる原因原虫と考えるとよい。免疫状態が正常なヒトから検出されるクリプトスポリジウムはヒト型とウシ型がほとんどであるが、*C. canis* や *C. felis*, *C. meleagridis*, *C. muris* もわずかに検出されている。HIV/AIDS患者では、これら以外の種や遺

伝子型に感染していたとする報告もある。有袋類やマウス、ブタ、フェレットなどの遺伝子型の宿主特異性に関するデータは、今後詳細に収集・解析される必要がある。

Ⅲ. 鳥類のクリプトスポリジウム

鳥類に寄生するクリプトスポリジウムは *C. baileyi*, *C. meleagridis* および *C. galli* が知られている。*C. baileyi* はニワトリや七面鳥を主な宿主とし、*C. meleagridis* は七面鳥などを宿主とするが、後者は免疫機能が正常なヒトから検出されることがある。両種は小腸やファブリキウス嚢、総排泄腔の上皮細胞に寄生する。*C. galli* はニワトリやフィンチ類などを宿主とし、胃の上皮細胞に寄生する。

Ⅳ. 爬虫類のクリプトスポリジウム

爬虫類に寄生するクリプトスポリジウムは *C. serpentis* と *C. saurophilum* の2種が知られている。この2種以外に複数のクリプトスポリジウムの存在が報告されているが⁸⁾、種の確定には至っていない。今後、詳細な解析が必要である。また、爬虫類に寄生するクリプトスポリジウムの宿主特異性に関して未だ十分な解析は行われていないが、その中で *C. serpentis* において、ヘビ類とトカゲ類では寄生する株の遺伝子型が異なることが示されている⁹⁾。宿主特異性に関する研究分野でも、今後の研究に待たれるところが多い。

Ⅴ. 両生類と魚類のクリプトスポリジウム

両生類のクリプトスポリジウムとして、*Limnodynastes tasmaniensis* (Spotted marsh frog: オーストラリアに生息するミナミガエル科の1種) とある種のヒキガエルに寄生するものが記載されているが、形態に関する記載が不十分であるために種名が有効と認められていない。

魚類にはヨーロッパヘダイ (*Sparus aurata*) およびヨーロッパ産バス (*Dicentrarchus labrax*) に寄生する *C. molnari* がある。本原虫は宿主の胃に寄生するが、遺伝子解析が行われていないために、*C. muris* や *C. galli*, *C. serpentis* との類縁性は明らかで

はない。最近、グッピー (*Poecilia reticulata*) に寄生する *C. molnari* に類似したクリプトスポリジウムの記載もある。

Ⅵ. ヒトのクリプトスポリジウム症の症状と治療法

一般論として、クリプトスポリジウムは種々の動物に寄生するが、原虫種や遺伝子型に、また宿主側の種や年齢、免疫など身体の状態により臨床症状が異なり、どの宿主でも下痢を主体とした症状を呈するというものではないようである。むしろ、症状が見られない動物のほうが多いようで、その中でヒトは症状がみられるグループに分類される。さらに、患者の免疫状態により臨床経過は甚だしく異なる。

ヒトのクリプトスポリジウム症の潜伏期は4～10日程度で、主な症状は下痢(主として水様性)、腹痛、39℃を超えない発熱、悪心、嘔吐、倦怠感などであり、下痢は軽度のものから1日に20回以上の激しいものまでみられる。通常、症状は1～2週間程度で治まる。オーシストを排出するものの、症状を呈しない例があることも知られている。成人よりも小児のほうが、また初感染のほうが再感染よりも症状が重い。HIV/AIDS患者などの免疫不全者では慢性、消耗性の下痢を呈し、時として致死となる。通常は小腸のみに感染するが、HIV/AIDS患者では呼吸器や胆道系での感染も報告されている。

クリプトスポリジウム症の症状には患者の免疫状態による差はないが、症状が持続する期間と転帰は異なり、HIV/AIDS患者やその他の免疫不全患者では症状が長期に持続し、時に死に至ることがある。米国疾病予防センター(CDC)ではCD4 + T細胞数が180～200を下回ると症状の長期化や重篤化が起きやすいとしている。

これまでにクリプトスポリジウム症の治療に関する多くの研究が行われてきたが、それにもかかわらず効果を示す薬剤が見出されていないため、治療は対症療法となる。免疫不全者に対する有効な治療法は免疫機能を回復することであり、HIV/AIDS患者ではCD4 + T細胞数の改善を目指した治療が最も効果があるとされている。

Ⅶ. ヒトのクリプトスポリジウム症の疫学

ヒトのクリプトスポリジウム症の主な原因原虫は、前述のように *C. parvum* のヒト型とウシ型である。ヒト型はヒト-ヒト間の感染環を有し、ほぼヒトの間でのみ伝播する。ウシ型はヒト-動物間の感染環により、ヒトと動物の間で感染が成立する。原因となった原虫の遺伝子型を解析することで、感染源あるいは汚染源をある程度推測することができる。

クリプトスポリジウムはオーシストを経口的に摂取する糞-口感染であるが、感染経路として直接的に患者（患者）との接触による感染と、飲食物を介した経路が知られている。前者では、家族内感染、託児所（day-care centers）での集団感染、病院内感染、広義の性感染症、感染動物との接触（ペットや家畜、実験動物、牧場訪問）などの事例が報告されている。後者の例としては、野菜、アップルサイダー（プレスしたリンゴの実入りジュース）や牛乳などを介したものや、水道水汚染による集団発生、河川や湖、プールでの水泳などを介した感染があり、特に水道水やプールを介した感染が問題になっている。

クリプトスポリジウムのオーシストは塩素耐性を示す。そのため、水道水に混入した場合でも不活化されることはない。水道水を介した下痢症の集団発生が1983年から世界中で毎年のように報告されており、わが国でも神奈川県平塚市の事例や埼玉県越生町の事例など、複数の事例がある。水道水を介した事例ではどちらかの遺伝子型に偏るということはなく、ヒト型あるいはウシ型が検出されている。さらに、2004年8月には長野県の合宿施設の埼玉県と千葉県の利用者200人あまりが下痢を呈する事例が発生したが、千葉県では発症者が利用したプールを介して2次感染も起きている。

クリプトスポリジウム症は輸入感染症としても重要である。海外において、衛生状態の悪い国や地域のみならず、多くの患者が発生している先進国もある。そのため、海外旅行中に感染し、旅行中あるいは帰国後に発症する例がある。英国ではクリプトスポリジウム症患者が年に3,000～6,000例に及び、患者の発生には春と晩夏から秋にかけての2つのピークがある。このうち晩夏から秋のピークは夏季

休暇を過ごした海外で感染したことによるものと推測されている。この時期の患者から分離される原虫はヒト型が多い傾向がある。一方、春のピークは感染に対する感受性の高い子ウシの多い時期にあたり、ヒトがオーシストに接触する機会が増えると推測されている。そのため、この時期はウシ型が優勢となる。

わが国ではクリプトスポリジウム症は感染症法の平成15年の改正により5類感染症（全数把握）に規定されており、患者を診察した医療機関は保健所への報告が義務付けられている。感染症法の施行以降の報告数は、1999年は4例（1999年4月以降）、2000年は3例、2001年は11例、2002年は109例、2003年は8例、2004年は91例であり、集団下痢症が発生した2002年と2004年を除いて毎年10例前後の患者が報告されているにとどまっている。しかしながら、この疫学統計がわが国の汚染実態を的確に表現しているとするのは、いささか早計に過ぎるのではないかと考えられる。統計上で患者数が少ない背景には大学医学部を含め多くの医療機関にクリプトスポリジウム症の診断技術が普及していない状況があると推察される。

クリプトスポリジウム症はHIV/AIDS患者にとっては非常に危険な感染症の1つであり、感染予防に特別の配慮をしなければならない。また、クリプトスポリジウムによる下痢が1カ月以上続く場合には逆に発症が疑われ、AIDS発症の指標疾患の1つとされている。CDCではHIV/AIDS患者に対して、クリプトスポリジウム感染の予防方法として(1)手を洗う、(2)便に接するような性行為は避ける、(3)家畜に触れない、(4)ペットの便や容器などに触れない、(5)食べ物を洗うか加熱調理する、(6)水泳や入浴時に水を飲まないように注意する、(7)安全な水を飲む、(8)旅行中（特に開発途上国）は特別の注意を払うという項目を挙げている。エイズ患者は食品や水に対して十分注意を払う必要があるが、さらにさまざまな動物に由来するクリプトスポリジウムに感染する危険性があるため、動物との接触も慎重でなければならない。ペットとして飼育される動物の種類は近年ではイヌやネコあるいはその他の哺乳類にとどまらず、数多くの爬虫類や両生類、魚類を入手することが可能になっている。ペットや家畜として飼育されている哺乳類だけではなく、それ

以外の動物にも十分な注意を払う必要がある。

文 献

- 1) Tyzzer, E. E. : A sporozoon found in the peptic glands of the common mouse. Proc Soc Experimental Biol Med 5: 12-13, 1907.
- 2) Tyzzer, E. E. : *Cryptosporidium parvum* (sp.nov.), a coccidium found in the small intestine of the common mouse. Arch Protisten 26: 394-412, 1912.
- 3) Nime, F.A., Burek, J.D., Page, D.L., Holscher, M.A., Yardley, J.H.: Acute enterocolitis in a human being infected with the protozoan *Cryptosporidium*. Gastroenterology. 70:592-598, 1976.
- 4) Meisel, J.L., Perera, D.R., Meligro, C., Rubin, C.E.: Overwhelming watery diarrhea associated with a *cryptosporidium* in an immunosuppressed patient. Gastroenterology. 70:1156-1160, 1976.
- 5) Xiao, L., Fayer, R., Ryan, U., Upton, S. J.: *Cryptosporidium* taxonomy: Recent advances and implications for public health. Clin. Microbiol. Rev. 17:72-97, 2004.
- 6) Fayer, R., Trout, J.M., Xiao, L., Morgan, U.M., Lai, A.A., Dubey, J. P.: *Cryptosporidium canis* n. sp. from domestic dogs. J Parasitol. 87:1415-1422, 2001.
- 7) Morgan-Ryan U.M., et al.: *Cryptosporidium hominis* n. sp. (Apicomplexa: Cryptosporidiidae) from Homo sapiens. J Eukaryot Microbiol. 49:433-440, 2002.
- 8) Upton, S.J., McAllister, C.T., Freed, P.S., Barnard, S.M.; *Cryptosporidium* spp. in wild and captive reptiles. J Wildl Dis. 25: 20-30, 1989.
- 9) Xiao, L., et al.: Genetic diversity of *Cryptosporidium* spp. in captive reptiles. Appl Environ Microbiol. 70:891-899, 2004.