

## 話題の感染症

## ジアルジア症

Giardiasis

えん どう たく ろう<sup>1)</sup> くろ き とし ろう<sup>2)</sup> いずみ やま しん じ<sup>1)</sup>  
 遠 藤 卓 郎 : 黒 木 俊 郎 : 泉 山 信 司  
 Takuro ENDO Toshiro KUROKI Shinji IZUMIYAMA

## 要 旨

ジアルジア症はランブル鞭毛虫の感染に起因する疾患で、水や食品を介して感染する代表的な原虫感染症である。ランブル鞭毛虫はヒトや動物の上部消化管の腸管腔に寄生し、患者や感染動物の糞便中には感染性を持ったシストが大量に排出される。本原虫の感染様式は典型的な糞一口感染で、シストを経口摂取することにより感染する。その際、水や食品を介して伝播し、しばしば集団感染が問題となる。発展途上国においては主要な下痢症の1つであり、工業先進国においても渡航者下痢症、性感染症あるいは水系感染症として注目されている。近年の分子疫学的解析により、ヒトへの感染は限られた遺伝子型の原虫によること、その遺伝子型の原虫はヒトと動物にまたがった宿主域を有することなどが明らかになっている。

## はじめに

ジアルジア症は下痢を主徴とする原虫感染症で、ランブル鞭毛虫が原因病原体である。ランブル鞭毛虫の記載の歴史は古く、Antony van Leeuwenhoekは1681年に自身の便中にランブル鞭毛虫を観察したことを報告している。その後19～20世紀にかけて学名が与えられ、公衆衛生上あるいは臨床上の問題として認識されるようになった。

ランブル鞭毛虫は世界中に分布しているが、特に熱帯から亜熱帯にかけての衛生状態の悪い地域で多

くの患者がみられる。WHOの報告では、アジア、アフリカおよびラテンアメリカにおいて2億人が罹患しており、毎年50万人の患者が新たに発生しているとされている<sup>1)</sup>。一方で、工業先進国においても水道水やレクリエーション施設を介した集団下痢症の発生あるいは、保育所(child-care center)における集団感染が報告されており、再興感染症のひとつに挙げられている。わが国でも毎年患者の発生がみられるがその大半は海外で感染したもので、渡航者下痢症としての意味合いが強い。

## I. ランブル鞭毛虫の生物学

ランブル鞭毛虫の学名は統一されておらず、*Giardia lamblia*, *G. intestinalis*, *G. duodenalis* が用いられている。これらはいずれも synonym で、*G. intestinalis* に命名規約上の優先性があるとされる。一方、わが国と米国では医学分野を中心に相変わらず「ランブル鞭毛虫(*G. lamblia*)」が用いられており、小文ではこれを踏襲することとした。ランブル鞭毛虫は動物性鞭毛虫の1種で、ディプロモナス目に属する。*Giardia*(属)には *G. agilis*, *G. muris*, *G. lamblia* の3形態種が知られている。ヒトに寄生するものはそのうちのランブル鞭毛虫のみである。ディプロモナス目の原虫類は細胞核を2個持つという特徴がある。ランブル鞭毛虫を含め、このグループの原虫(トリコモナスやヘキサミタなど)は細胞小器官であるミトコンドリアを持たないという特徴を有している。ミトコンドリアは進化の過程において呼吸機能を持つ細菌が共生したものとされてい

1) 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

2) 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

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

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

る。したがって、ミトコンドリアを持たない原虫は呼吸細菌が共生する以前の生物であると考えられていた。しかし、最近の研究によると、ミトコンドリアを獲得したものの進化の過程で再び失ったのではないかとする意見が評価を得つつある。

ランブル鞭毛虫の生活環は単純で、栄養体とシストの2形態からなる。栄養体は $6\sim 10\mu\text{m} \times 10\sim 15\mu\text{m}$ で左右対称の洋梨形をしている(図1)。常に2個の核と4対の鞭毛を持つ。腹部の体前方から中央にかけて大きな吸着円盤を持ち、これで消化管の管腔内壁に付着する。十二指腸から小腸上部、時には胆管や胆嚢の内壁にまで寄生部位を広げる。栄養体は増殖期であり、無性生殖(2分裂)により増殖する(図2)。有性生殖期は存在しない。シストは $5\sim 8\mu\text{m} \times 8\sim 12\mu\text{m}$ のラグビーボール形で、その内部には4個の核と鞭毛、曲刺、等々と呼ばれる細胞小器官が観察される(図3)。シスト壁に守られて外部環境に対して強い耐性を示す。シストは

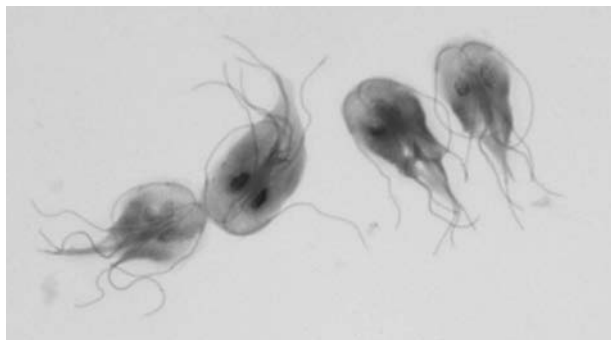


図1 ランブル鞭毛虫栄養体のギムザ染色標本

栄養体は $6\sim 10\mu\text{m} \times 10\sim 15\mu\text{m}$ で左右対称の洋梨形をしている。栄養体は常に2個の核を有し、後方に伸びる4対の鞭毛、中央小体等が観察される。

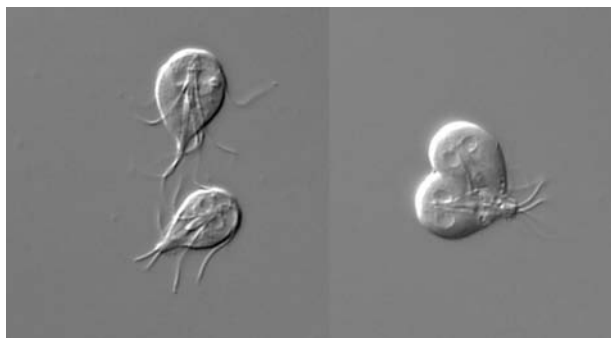


図2 ランブル鞭毛虫栄養体と分裂像(微分干渉顕微鏡像)

ランブル鞭毛虫には有性生殖期は存在せず2分裂により増殖する。右は分裂途中の栄養体。

2個の核、4対の鞭毛、中央小体等が観察される。

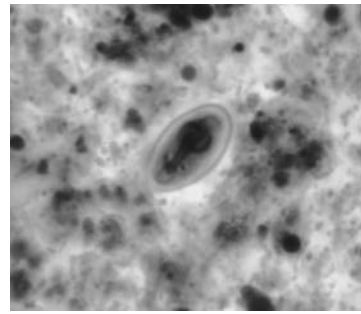


図3 ランブル鞭毛虫嚢子のコーン染色標本  
嚢子内には核と鞭毛、曲刺などの微細構造が観察される。

休止期であって、シスト内で虫体が増殖したりシスト自体が分裂したりすることはない。シストは糞便とともに体外に排出され、新たな宿主に経口的に摂取される機会を待つ。

## II. ランブル鞭毛虫の宿主特異性

近年、抗原性、アイソエンザイム、カリオタイプあるいは、塩基配列といった生化学的手法や遺伝学的手法を取り入れて、異なる動物に寄生する株の相違(型別)が検討されている。これらの手法により種内に種々のタイプが存在することが明らかになり、宿主特異性と関連付けた情報も集まりつつある。

この間の経緯を見ると、ランブル鞭毛虫のタイプの解析には種々の手法が用いられて来た。アイソザイム解析(Multilocus enzyme electrophoresis: MLEE)では、glutamate dehydrogenaseなど二十数種の必須酵素が解析対象となっている。MLEEに限らず、抗原性解析やカリオタイプ解析といった方法はそれぞれ自体が煩雑なうえに解析に先立って大量の虫体を得るという工程が必要なため、研究報告も限られていた。近年では、少量の虫体を用いて解析が可能となるという利点を生かして、PCR法に基づくDNAの解析法が多用されている。PCR法を応用した型別法では、triose phosphate isomerase (TPI) 遺伝子<sup>2)</sup>や glutamate dehydrogenase (GDH) 遺伝子<sup>3)</sup>などの酵素に関与する遺伝子や giardin 関連遺伝子が対象となっている<sup>4)</sup>。Giardinは約29-38kDaの $\alpha$ コイルドヘリックス構造を持つ構造蛋白質で、栄養体の吸着盤を形成するマイクロリボンに含まれている。複数の遺伝子が関連しているが、型別には $\beta$ -

表1 *Giardia lamblia* の遺伝子型と宿主動物

遺伝子型	宿主動物
assemblage A I	ヒト, 家畜類, イヌ, ネコ, ビーバー, モルモット, スローロリス
assemblage A II	ヒト
assemblage B	ヒト, フクロテナガザル, イヌ, ラット, ビーバー, スローロリス, チンチラ
assemblage C	イヌ
assemblage D	イヌ
"Hoofed livestock"	有蹄類
"Cat"	ネコ
"Rat"	ラット (domestic rats)
"Wild rodents"	マスカラット ノネズミ (voles)

giardin がターゲットとされている。これらの遺伝子解析により、複数の遺伝子型が特定され(表1)<sup>5)</sup>、ヒトから分離される株はこのうちの2グループ、すなわち Assemblage A と Assemblage B に属していることが明らかになった。さらに、遺伝子型により宿主特異性が異なり、Assemblage A のサブグループ A I と Assemblage B に属する原虫は、ヒトやイヌ、ネコ、ウシやブタなどの家畜、げっ歯類などの広範囲の哺乳類に寄生することが分かった。これに対して、Assemblage A のサブグループ A II はヒトに限定されている。そのため、人獣共通感染症であれば、Assemblage A I と Assemblage B が圧倒的に重要となる。

ヒト以外の各種哺乳類から分離されたランブル鞭毛虫の中には、Assemblage A あるいは Assemblage B 以外の遺伝子型に属するタイプが報告されているが、現時点では研究者により名称が異なり、表1に示した表現あるいは Assemblage E, F および G が用いられている。いずれにしても、これらの遺伝子型に属する株の宿主域は限定的で、ヒトからは分離されていない。

### Ⅲ. ジアルジア症の症状と病原性

ジアルジア症の症状は、無症状や軽度のものから重篤な状態まで広範囲にわたる。主な症状は、軽度であれば下痢や腹痛、食欲不振、悪心、腹部不快感、鼓腸等であり、重篤になると栄養不良に至る。下痢は泥状便や粘性便から水様便に至るが、基本的には非血性である。また、ジアルジア症特有の悪臭を放つ脂肪便も観察される。小児は成人よりも症状

が重くなる傾向がある。胆管や胆嚢にまで寄生が及ぶと、上腹部痛や発熱、肝腫大、肝機能障害、黄疸といった胆嚢炎様症状がみられることがある。

ジアルジア症の重篤度と遺伝子型との関連性に関する報告が散見され、遺伝子型により症状が異なるという報告もある。それによると、Assemblage A の感染では間歇的な下痢症状を示すが、Assemblage B では持続性となる傾向があるとしている<sup>6)</sup>。その一方で、関連性はないとする報告もあり、結論は得られていない。

ランブル鞭毛虫の病原因子は明らかにされていない。腸管への吸着による蠕動運動の阻害、栄養吸収の阻害、微絨毛への物理的圧迫、消化酵素の分泌障害などが原因として挙げられているが、明確な証拠は得られておらず、これらの要因が重なって下痢を起こすと考えられている。

### Ⅳ. 治療法

ジアルジア症の治療には、ニトロイミダゾール誘導体(メトロニダゾール、チニダゾール等)が第一選択剤として使用されることが多い。治療法の1例としてメトロニダゾールでは750mg/日、分3、毎食後、5—7日間、ときに10日間で内服が、チニダゾールでは400mg/日、分2、食後、7日間で内服が行われる。両治療薬とも副作用として消化器障害、頭痛、めまいなどが報告されている。また、血液脳関門と胎盤を通過することおよび、発がん性と変異原性が実験的に報告されていることから、妊婦や血液疾患、器質の中樞神経疾患等への投与は禁忌である<sup>7)</sup>。

### Ⅴ. ランブル鞭毛虫の疫学

便とともに排出されたシストを経口的に摂取すると感染する。シストは環境に対して強い耐性を示し、水道やプールに用いられる塩素消毒では死滅しない。乾燥には弱いですが、湿った状態あるいは水中では2カ月間程度は生存するとされる。

海外では、水道水を介した集団下痢症や食品(レストランにおいて原虫保有者が調理したサラダ)から感染した例などがある。また欧米では、水系感染のうち、野外活動による感染が報告されている。特に河川、湖、あるいはプールでの水泳により感染す



ることがあるとされ、水泳中に飲水しない、手洗いの励行などの徹底を呼びかけている。米国のスイミングプールでの調査では、いわゆるプール内での「おもらし事故」で回収された有形便の293検体のうち13検体(4.4%)からランブル鞭毛虫のシストが検出されている<sup>8)</sup>。米国ではハイカー下痢症とビーバーとの関係は有名で、その生息域のキャンプ場などでは河川での感染防止をよびかけている。

ランブル鞭毛虫は多くの動物に寄生することが報告されており、人獣共通感染症として注意が払われている。しかしながら、必ずしもその程度は明らかではない。分子疫学的には、ヒトに対して感受性のある遺伝子型(Assemblage AおよびB)に属するランブル鞭毛虫が家畜など他の動物においても少なからず検出される<sup>9,10)</sup>。今後、わが国においてもヒトと動物の間を行き来する感染経路の存在、その寄与率等々について詳細な研究が必要である。

## VI. 国内での患者の発生状況

平成11年から感染症法が施行され、ランブル鞭毛虫によるジアルジア症は4類感染症(全数把握)(平成15年の改正により5類感染症)に位置づけられ、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、平成11年は47例(1999年4月以降)、平成12年は93例、平成13年は135例、平成14年は115例、平成15年は99例(12月14日現在)であり、毎年100例前後の患者が報告されている。報告数に地域的な偏りがみられ、特定の医療機関からの報告だけが統計上に現れる傾向がある、換言すれば、多くの症例が見逃されていることが懸念される。都市部での人間ドックの受診者の0.3~0.5%がランブル鞭毛虫に感染していたという報告があり、潜在的な患者あるいは症状を伴わない病原体保有者が存在しているものと考えられる。

## VII. 国内の河川等の汚染

ランブル鞭毛虫の飲料水を介した水系感染は、30年ほど前からすでに公衆衛生上の問題として取り上げられ、クリプトスポリジウムとともに世界中で解決に向けた取り組みがなされている。これまで、水

道水の微生物学的安全性は主に細菌に起因する感染症の防除を目的とした中心対策がとられて、ろ過と塩素消毒により保証されてきた。しかし、ランブル鞭毛虫のシストやクリプトスポリジウムのオーシストは塩素耐性が強く、水道で用いられる塩素消毒では不活化することが困難である。そのためろ過効率や濁度管理の強化が行われている。

平成8~9年度にクリプトスポリジウムおよびジアルジアの各種表流水における汚染実態の全国調査が実施された。調査地点の表流水を河川(233地点)、ダム・湖沼(37地点)および伏流水(7地点)の3種に分けると、クリプトスポリジウムは河川では8地点(3.4%)で検出され、ダム・湖沼および伏流水では検出されなかった。ジアルジアは河川では22地点(9.4%)、ダム・湖沼では2地点(5.4%)で検出され、伏流水では検出されなかった。検出された地点が特定の地域に偏る傾向はみられず、全国に分布していた。

水道水の汚染状況は、平成9年度から都道府県に報告が求められており、全国的に汚染事例が散見されている(表2)。小規模の水道施設における汚染が目立つが、その汚染源としては、下水と畜産排水が主であり、一部に野生動物の糞便の混入があると考えられる。先に述べた潜在的な患者や病原体保有者の便や牛などの家畜の便が下水や畜産排水に混入して河川を汚染している。微生物学的安全性を維持するためには、浄水処理の強化に加えて、安全な水源を確保することが重要である。しかし、現状では水道原水への下水や畜産排水の混入が避けられない状況にある。このような状況を踏まえて平成15年に水道法が改正され、いっそうの原虫対策が盛り込まれている。

## VIII. 検査法

ランブル鞭毛虫の診断は便からの栄養体あるいはシストの検出による。栄養体は下痢便や胆汁から検出される。栄養体は浸透圧の変化に弱いために洗浄・希釈等は等張液を用いる必要がある。上述したように、ランブル鞭毛虫の形態は特有なことから顕微鏡下での観察は比較的容易である。分離された栄養体の染色はギムザ染色が用いられる。

一方、有形便中にはシストのみが観察される。便

表2 国内の水道におけるジアルジアの検出状況 (平成 10 ~ 14 年度)

年度	地域	水道種別	浄水処理方法	対応	備考
10	福井県 永平寺町	簡易水道	急速ろ過	浄水処理管理の強化	
11	山形県 朝日村	上水道	塩素処理	他施設から受水	クリプトスポリジンを同時に検出
12	青森県 三戸町	簡易水道	塩素処理	膜ろ過施設設置	
12	岩手県 平泉町	簡易水道	塩素処理	水源変更 急速ろ過施設設置	
13	岩手県 釜石市	簡易水道	緩速ろ過	浄水処理管理の強化	
14	山形県 新庄市	簡易水道	塩素処理	水源周辺管理の強化	

中に多数のシストがある場合は直接塗沫標本で観察することができる。永久標本を作製して詳細に内部構造を観察するにはコーン染色変法等が勧められる。シストの数が少ない場合は、集シスト法としてFEA法(酢酸エチルを用いたMGL法の変法)を用い、得られた沈渣を鏡検する。

おわりに

ランブル鞭毛虫の分類は流動的で、今後の遺伝子型別等の進展によっては数多くのサブタイプが見出されたり、種の再構築がなされたりする可能性がある。遺伝子型と宿主特異性の関係をさらに詳細に調査し、ヒトと共通して感染する遺伝子型の明確、感染源あるいは汚染源対策を充実させていかなければならない。

文 献

- 1) World Health Organization : The world health report, 1996.
- 2) Amar, C.F.L. et al.: Sensitive PCR-restriction fragment length polymorphism assay for detection and genotyping of *Giardia duodenalis* in human feces. J. Clin. Microbiol.

- 40 : 446-452, 2002.
- 3) Monis, P.T. et al.: Novel lineage of *Giardia intestinalis* identified by genetic analysis of organisms isolated from dogs in Australia. Parasitology 116 : 7-19, 1998.
- 4) Caccio, S.M., De Giacomo, M. and Pozio, E.: Sequence analysis of the  $\beta$ -giardin gene and development of a polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism assay to genotype *Giardia duodenalis* cysts from human faecal samples. Inter. J. Parasitol. 32 : 1023-1030, 2002.
- 5) Thompson R.C.A.: Giardiasis as a re-emerging infectious disease and its zoonotic potential. Int. J. Parasitol. 30 : 1259-1267, 2000.
- 6) Homan W.L. and Mank T.G.: Human giardiasis: genotype linked differences in clinical symptomatology. Int. J. Parasitol. 31: 822-826, 2001.
- 7) 熱帯病治療薬の開発研究班：輸入寄生虫病薬物治療の手引き，厚生科学研究費補助金オーファンドラッグ開発研究事業，1995.
- 8) CDC recreational waterborne disease working group: Prevalence of parasites in fecal material from chlorinated swimming pools — United States, 1999. MMWR 50 : 410-412, 2001.
- 9) Thompson, R.C.A. et al.: Genotyping *Giardia* and *Cryptosporidium*. Today's Life Sci. 11: 80-86, 1999.
- 10) O'Handley, R.M. et al.: Prevalence and genotypic characterization of *Giardia* in dairy calves from Western Australia and Western Canada. Vet. Parasitol. 90 : 193-200, 2000.