

AMCoR

Asahikawa Medical College Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

呼吸 (2003.01) 22巻1号:56～60.

【人畜共通感染症】
肺エキノコックス症

伊藤亮、石川裕司、北田正博、中谷和宏、笹嶋唯博

特 集

人畜共通感染症

肺エキノкокクス症

伊藤 亮¹⁾ 石川 裕司¹⁾ 北田 正博²⁾
 中谷 和宏³⁾ 笹嶋 唯博²⁾

要 旨 エキノкокクス症は基本的には肝疾患であり，国内，特に北海道で問題になっている多包虫症と輸入症例が問題になる単包虫症とに分けられる。単包虫症では好発部位は肝であるが，肝病変なしに肺その他臓器に単独の病変が形成される症例も少なくない。単包虫症では非常に特徴的な画像所見が確認される症例が多く，これに基づき単包虫症を疑診，あるいは確診できる症例が少なくない。一方，国内特に北海道に分布し，感染者の増加が懸念されている多包虫症では殆どが肝に限局された病変であり，肺その他臓器における多包虫症は肝からの転移として一般的に考えられており，肝病変を考慮することなく肺病変だけから多包虫症を疑うことは困難である。単包虫症と多包虫症との病態の著差を概説し，国内で肺多包虫症と確定された具体的な2症例を挙げて解説する。

伊藤 亮 石川 裕司 北田 正博ほか：肺エキノкокクス症，呼吸 22(1)：56—60，2003

キーワード：エキノкокクス症 単包虫症 多包虫症 肺エキノкокクス症 肝エキノкокクス症

はじめに

エキノкокクス症(単包虫症，多包虫症)を惹起するエキノкокクス条虫はそれぞれ単包条虫(体長 5~6 mm のタンホウジョウチュウ，*Echinococcus granulosus*)と多包条虫(体長 2~3 mm のタホウジョウチュウ，*E. multilocularis*)である。単包虫症，多包虫症いずれも現

Pulmonary echinococcosis

- 1) 旭川医科大学寄生虫学講座
Akira Ito and Yuji Ishikawa
Department of Parasitology, Asahikawa Medical College,
Asahikawa 078-8510, Japan
- 2) 旭川医科大学第1外科学講座
Masahiro Kitada and Tadahiro Sasajima
First Department of Surgery, Asahikawa Medical College,
Asahikawa 078-8510, Japan
- 3) 旭川医科大学動物実験施設
Kazuhiro Nakaya
Animal Laboratory for Medical Research, Asahikawa Medical College, Asahikawa 078-8510, Japan

在，国際規模で環境汚染が懸念され，新興・再興感染症として注目されている人畜共通寄生虫疾患である^{1)~3)}。単包条虫はイヌ(終宿主)とヒツジその他の家畜動物(中間宿主)，多包条虫はキツネ(終宿主)とノネズミ(中間宿主)との間で，それぞれの生活環が完成している寄生虫，いわゆるサナダムシの仲間である。これらの寄生虫の生活環，世界における流行の実態などについては別の総説を参照していただきたい^{4)~7)}。簡潔に説明すると，イヌやキツネの小腸に寄生している非常に小さいサナダムシの成虫から排泄される虫卵が中間宿主動物に経口的に取り込まれると，肝臓にエキノкокクスと呼ばれる病変が形成される。この病変が触知されるほどの大きさになるには通常 10 年以上かかる¹⁾。エキノкокクス病変が含まれる肝臓を終宿主動物が摂取すると病変内の幼虫が終宿主動物の小腸で成虫に発育するというのがこれらエキノкокクス条虫の生活環である。ヒトは中間宿主と同じ立場になるが，人体肝病変をキツネやイヌが捕食することは少なくとも日本国内では通常

起こり得ないことから、これらの寄生虫の自然界での生活環の完成、伝播にはヒトは関与していない。基本的には捕食者・被食者関係(predator-prey interaction)にある動物間で生活環が完成している寄生虫であるが、その虫卵が誤ってヒトの口に入る場合に肝臓に腫瘤様病変ができる疾患としてエキノコックス症を理解していただきたい。

I. 単包虫症、多包虫症と肺病変

肺病変を形成し臨床的にエキノコックス症が疑診されやすいエキノコックス症は単包虫症である¹⁾。肺単包虫症の症例を経験していないので、治験例を挙げて解説することはできないが、単包虫症では寄生部位が肝(約75%)であれ、肺(約22%)であれ、その他の臓器であれ、包虫液で満たされる大きな嚢胞として触知され、画像所見もハチの巣状(honeycomb-like, rosette-like or water-lily sign)を呈することが多い。このような特徴的な画像所見が得られる場合には画像所見から単包虫症とほぼ判断できる^{1)7)~9)}。最近5年間で5例の輸入単包虫症を経験しているが、全例が肝単包虫症であり、血清学的にも単包虫症と鑑別されている。画像所見が上記の典型的な場合でなくても、居住歴その他から単包虫症が疑われる場合には旭川医科大学寄生虫学講座に相談していただければ血清検査が可能である。輸入肝単包虫症症例の画像所見ならびに抗体応答については幾つかの論文その他に公表しているのでそれらを参照していただきたい^{1)7)~11)}。単包虫症の治療法として現在、胆管と単包虫病変との内瘻(fistula)がない症例の場合にはPAIR(puncture, aspiration, injection and re-aspiration)が国際的に推奨されている¹⁾。

一方、多包虫症では肝病変が99%の症例で確認され、それ以外の臓器への転移として肺、脳その他に病変が稀に認められると一般的に考えられている¹⁾。北海道を中心に発見される多包虫症症例では多臓器多包虫症(肝、肺、骨)が少なくない。多臓器多包虫症が原発肝病巣からの転移か否かについてはここでは論じないが、患者は恐らく汚染地域における住民に対する啓発活動、衛生環境改善が十分でなかった時代に濃厚感染した人たちであろうと推察される。肝病巣の大きさ、多臓器転移の有無、年齢などの分析から国内での多臓器多包虫症についての上記推論が妥当か否かについては解析が可能であり、また疫学的考察としても有用であろうと予測している。ヨーロッパの流行国と比べ、多臓器多包虫症は国内では珍しくないといえるが、衛生環境改善がなされてきている昨今、多臓器多包虫症が今日な



図1 悪性腫瘍の可能性を否定できず、外科治療を受けた症例1の胸部単純X線写真
右中肺野に径約25×25mm大の辺縁明瞭で一部空洞形成を伴った腫瘤陰影を認める¹²⁾。

お若年層に認められるか否かに関心がある。治療としては肝病変の根治的切除術が基本であり、早期診断、早期治療が叫ばれ、特に血清診断法の改善が急務である^{15)~18)}。

II. 肺多包虫症

肺病変の画像所見だけから多包虫症を疑診する例はまずあり得ない。図1(胸部単純X線写真, 症例1), 図2a, b(胸部CT, 症例2)に胸部画像所見を示すが、多包虫症に特徴的な肺の画像所見は期待できない。

症例1(52歳, 男性, 図1): 主訴は咳嗽, 右中肺野に径約25×25mm大の辺縁明瞭で一部空洞形成を伴った腫瘤陰影を, 胸部CT写真では右S⁶領域に腫瘤陰影を, 腹部CTでは肝に孤立性の嚢胞と多発性の石灰化を認めた。患者が北海道住民であったことから多包虫症を疑診し, 従来の多包虫症血清検査を依頼した。ELISA陰性という報告に基づき, 多包虫症が否定されたと判断したが, 種々の検査によっても確定診断がつかず, 悪性腫瘍が否定されなため手術となった。手術は, 胸腔鏡下に腫瘤を含めた肺部分切除術を施行, 迅速病理診断で悪性病変は認めず手術を終了した。摘出標本の病理組織学的検査で多包虫症(図3)と診断された。術前血清について旭川医科大学寄生虫学講座で検査を行ったところ, 多包虫特異抗原(Em 18)に

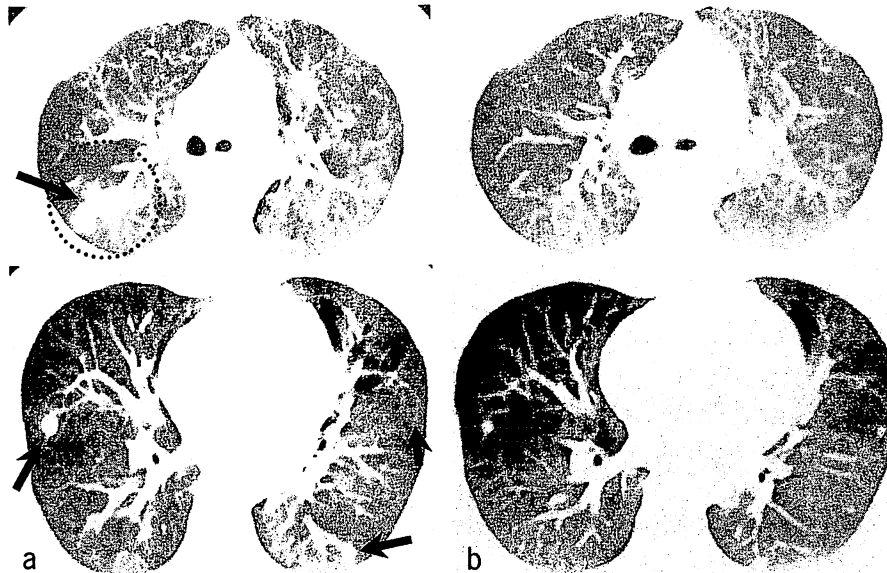


図2 肝病変を摘出し、病理学的、血清学的にも多包虫症と確認された多包虫症例2の胸部CT写真

アルベンダゾール投与前、両肺に多発性の円形高吸収域が散在して認められる(a)。治療1年7カ月後、点線の丸で囲んだ病変は認められなくなり、他の病変の退縮所見もみられる(b)。

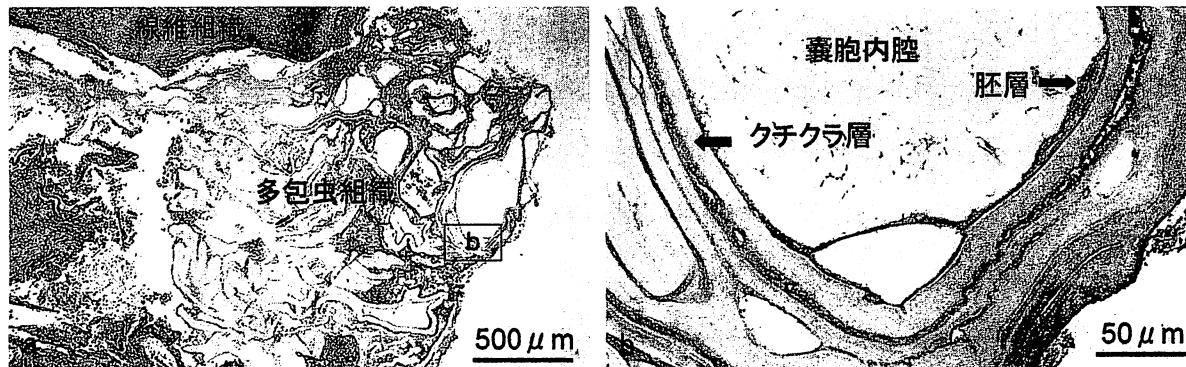


図3 症例1の肺病理組織所見(HE染色)

a : 多包虫組織と接する線維化した組織(fibrous tissue)が顕著に肥厚して慢性的炎症像を呈している。内側の多包虫組織は多胞化し増殖した多数の囊胞(echinococcal vesicle)からなる。内腔(lumen)が拡大した囊胞も観察されるが、大部分の囊胞の内腔は狭窄している。

b : 内腔が拡大した囊胞では、胚層(germinal layer)やクチクラ層(laminated layer)がよく発達している。しかし石灰小体(calcareous corpuscle)、繁殖胞(brood capsule)、原頭節(proto scolex)形成までにはいたっていない。

に対する抗体応答を確認した(図4)。

症例2(29歳、女性、図2)：主訴は38°C台の発熱と右季肋部痛、腹部超音波検査所見で肝右葉に巨大嚢胞状病変が認められた。腹腔鏡検査により腹膜転移を伴う肝多包虫症と診断した。本例は肝病変の外科的切除が試みられた多臓器多包虫症例であるが、胸部画像所見だけで悪性腫瘍や結核などと鑑別し多包虫症と診断するのは困難である

(図2a)。肺病変に対してはアルベンダゾール投与が試みられた。アルベンダゾール投与後に肺病変が退縮したので、肺多包虫病変であったと判断されている(図2b)。本症例もEm18に対する抗体検査の結果、術後の陰転化が確認され、外科的治療(肝病変)と化学療法の併用により治癒したものと判断されている。通常、肺多包虫症の場合には、外科的治療ではなくアルベンダゾールを用いる化学療法が

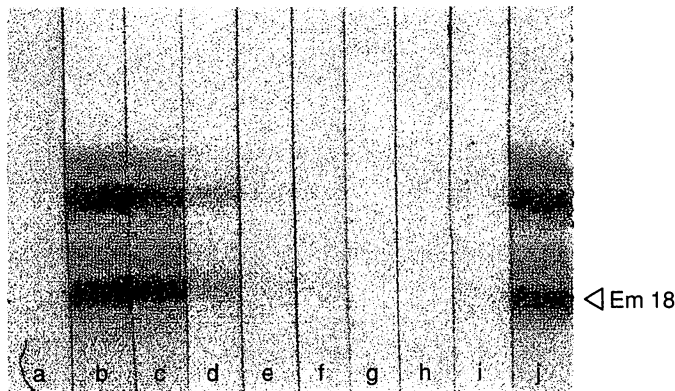


図4 旭川医科大学寄生虫学講座が開発した多包虫症鑑別血清診断法(Em 18 抗原に対する特異抗体応答検査)で検査した8症例のイムノプロット成績

従来の血清検査(2次確定イムノプロット法)から陽性と判定された7症例(b~e, g~i)ならびに1次ELISA法検査で陰性と判定された1症例(f)。陽性7症例中2症例(g, h)は旭川医科大学寄生虫学講座におけるEm 18鑑別検査で陰性、1次検査1陰性症例(本論文における症例1)(f)は陽性と判定された。

a: 健常者。

b~f, i: Em 18 抗原に対する抗体陽性で術後多包虫症が確定された症例。

f: 症例1, 従来のELISA検査で陰性のため, 多包虫症が否定され術後多包虫症と確定された症例¹²⁾。

g, h: 従来の2次鑑別血清検査で陽性とされ, 旭川医科大学の検査で陰性, 術後肝嚢胞(g), 肝血管腫(h)と確定された症例。

j: 多包虫症陽性対照血清。これまで検査した症例においてEm 18 抗原に対する抗体応答が確認された症例は全例多包虫症である。

薦められている¹⁾。一方, 多包虫症の可能性が否定され悪性腫瘍の可能性が否定できない場合には外科的治療が施行されることになる。腫瘍マーカーの有意な上昇を認める例もあるが, 本症に特異的所見ではない¹³⁾。症例1のように従来の血清診断法では多包虫抗体が検出できない症例でも旭川医科大学寄生虫学講座で確立されたEm 18を用いる検査法によれば多包虫症の確実な術前診断を得ることができる。

III. 単包虫症, 多包虫症血清検査

旭川医科大学方式と呼ばれている単包虫症, 多包虫症鑑別血清診断法は現在, 国際的にも最も信頼性が高い血清検査法の1つとして評価されている^{14)~17)}。表1に鑑別血清診断法を簡単にまとめる。単包虫症, 多包虫症に共通して認められるエキノコックス属特異抗原(Antigen B)に対する抗体応答と, 多包虫症に特徴的な抗原(Em 18)に対

する抗体応答とを比較し, 必要であれば画像所見を参考にして最終的な診断を下す方法である。Antigen B, Em 18それぞれの遺伝子組換え抗原が旭川医科大学で作製されており, 診断精度がさらに向上している¹⁴⁾¹⁸⁾。

おわりに

肺単包虫症では画像所見からの診断が可能であるが, 確認のために血清検査を試みる事が推奨される。一方肺多包虫症では多包虫症特有の画像は期待できないことから通常は悪性腫瘍などが疑診され, 外科的治療を受けることになる。透亮像を伴う嚢胞性腫瘤陰影を認める場合には肺多包虫症を否定できない。多包虫症では肝に原発病変が99%必発することから¹⁾肝病変の画像診断ならびに血清診断に基づき肺病変が多包虫症であるか他の疾患によるものかについてのより信頼性の高い術前鑑別血清診断が求められる。

表 1 旭川医科大学における多包虫症と単包虫症についての鑑別血清診断法

| 診断抗原 | 多包虫症 | 単包虫症 |
|------------------------|--------------|---------------------------|
| Em 18 ^a | +~+++(>90%) | - ^c |
| Antigen B ^a | +~++(40~70%) | +~++(80~90%) ^d |

≥+ : 抗体応答陽性, - : 抗体応答陰性

^a : いずれの抗原も旭川医科大学で遺伝子組換え抗原として作製されている¹⁴⁾¹⁸⁾。個々の多包虫症, 単包虫症疑診患者に対する術前確定検査としてはイムノプロット法, 予後判定には ELISA 法を用いている。

^b : Em 18 に対する抗体応答が確認された症例は国内外を問わず, これまでのところ殆ど全例が多包虫症で, エキノコックス症以外の疾患との誤診例は皆無である。多包虫症で Em 18 陰性の症例は自然治癒症例, 癥痕病変のみで今後病態増悪が予測されない, いわゆる不活性多包虫症で認められる¹⁸⁾¹⁹⁾。

^c : 外国での多発性単包虫症で Em 18 に対する抗体応答が認められることがあるが, 多包虫症と比べ, 抗体応答は弱い¹⁵⁾¹⁸⁾²⁰⁾。

^d : 単包虫症を疑診する場合には画像所見を必ず参考にする¹⁾。

文 献

- 1) Pawlowski ZS, Eckert J, Vuitton DA, *et al.* Chapter 2. Echinococcosis in humans : clinical aspects, diagnosis and treatment. In : Eckert J, Gemmel MA, Meslin F-X, Pawlowski ZS, eds. WHO/OIE Manual on Echinococcosis in Humans and Animals : a public health problem of global concern. Office International des Epizooties. Paris : pp 20-66, 2001
- 2) Ito A. Serological and molecular diagnosis of zoonotic larval cestode infections. *Parasitol Internat* 51 : 221-235, 2002
- 3) Ito A, Urbani C, Qiu JM, *et al.* Control of echinococcosis and cysticercosis : a public health challenge to international cooperation in China. *Acta Trop* (in press)
- 4) 伊藤亮. 新興・再興寄生虫病としてのエキノコックス症, 有鉤囊虫症. 岐阜医師会誌 14 : 35-46, 2001
- 5) 伊藤亮. 新興・再興寄生虫症(有鉤囊虫症, エキノコックス症)の世界における現状. 臨床環境医学 10 : 59-66, 2001
- 6) 伊藤亮. エキノコックス症を取り巻く諸問題. 旭川医科大学研究フォーラム 2 : 13-19, 2001
- 7) 伊藤亮 石川裕司. 単包虫症, 多包虫症の免疫学的診断. *Medical Technology* 30 : 97-103, 2002
- 8) Ito A, Okamoto M, Ishiguro T, *et al.* An imported case of cystic echinococcosis in Japan diagnosed by imaging and serology with confirmation of *Echinococcus granulosus*-specific DNA sequences. *Am J Trop Med Hyg* 58 : 790-792, 1998
- 9) Xu MQ, Ito A. Diagnosis and classification of hepatic echinococcosis by ultrasonography. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 26 : 588-590, 1995
- 10) Kimura M, Nakamura T, Iwamoto A, *et al.* Cystic echinococcosis in a Jordanian patient : albendazole in a short-term immigrant. *J Travel Med* 6 : 249-253, 1999
- 11) 畠山優一 佐藤尚紀 小山善久ほか. 肝単包虫症の 1 切除例. 手術 56 : 819-823, 2002
- 12) 北田正博 草島勝之 大西哲郎ほか. 肺包虫症の 1 切除例. 日本胸部臨床 60 : 66-70, 2001
- 13) Dfister M, Gottstein B, Kretschmer R, *et al.* Elevated carbohydrate antigen 19-9(CA 19-9) in patients with *Echinococcus* infection. *Clin Chem Lab Med* 39 : 527-530, 2001
- 14) Sako Y, Nakao M, Nakaya K, *et al.* Alveolar echinococcosis : characterization of diagnostic antigen Em 18 and serological evaluation of recombinant Em 18. *J Clin Microbiol* 40 : 2760-2765, 2002
- 15) Mamuti W, Yamasaki H, Sako Y, *et al.* Usefulness of hydatid cyst fluid of *Echinococcus granulosus* developed in mice with secondary infection for serodiagnosis of cystic echinococcosis in humans. *Clin Diag Lab Immunol* 9 : 573-576, 2002
- 16) Ito A, Craig PS. Detection and control of zoonotic cestode infections : immunodiagnostic and molecular approaches. *Trends Parasitol* (in press)
- 17) Ito A, Sako Y, Yamasaki H, *et al.* Development of Em 18-immunoblot and Em 18-ELISA for specific diagnosis of alveolar echinococcosis. *Acta Tropica* (in press)
- 18) Ito A, Xiao N, Liance M, *et al.* Evaluation of an enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) with affinity-purified Em 18 and an ELISA with recombinant Em 18 for differential diagnosis of alveolar echinococcosis : results of a blind test. *J Clin Microbiol* 40 : 4161-4165, 2002
- 19) Ito A, Schantz PM, Wilson JF. Em 18, a new serodiagnostic marker for differentiation of active and inactive cases of alveolar hydatid disease. *Am J Trop Med Hyg* 52 : 41-44, 1995
- 20) Jiang L, Wen H, Ito A. Immunodiagnostic differentiation of alveolar and cystic echinococcosis using ELISA test with 18-kDa antigen extracted from *Echinococcus* protozoa. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 95 : 285-288, 2001