

氏名(本籍)	菅野 紘行 (愛媛県)
学位の種類	獣医学博士
学位記番号	乙第285号
学位授与の要件	学位規則第3条第2項該当
学位論文題名	犬と猫のジアルジア症に関する研究
論文審査委員	(主査) 教授 板垣 博 (副査) 教授 菅野 康 則 教授 小林 好 作

論文内容の要旨

ジアルジア症はヒトを始めとして各種動物に広く発生するが、病原となる原虫の種の異同については、色々論議があり、定説となるものはない。また動物からヒトへのジアルジアの感染の可能性も示唆されており、動物に寄生するジアルジアに関する研究は人畜共通寄生虫症と言う観点からも重要である。

わが国では、ヒトのジアルジア症の報告は多数見られるが、動物に関しては、セキセイインコの症例報告を除けば疾病との関連を示唆する報告があるにすぎない。現実には犬と猫、特に幼犬にジアルジア症が頻発しているにもかかわらず、ジアルジア原虫の生物学的研究、あるいは本症の臨床的研究が系統的に行われていたとはいえない。

著者はまず、犬と猫由来のジアルジアの栄養型とシストの比較形態的な観察を行い、さらに感染性の株差を知るために交差感染実験を行った。また、ジアルジア感染は不顕性であることが多いため、実験的に発症要因の特定を試みるとともに、疫学的観察結果に基づいて要因の推定を行った。また、本症の症状として最も普通にみられる下痢の発生機序を明らかにする目的で、腸の病理組織学的検索を実施した。本症の確定診断が糞便中の虫体検出以外にないことから、簡便で確実な虫体検出法を確立する目的で、各種の原虫検査法について比較検討を行った。さらに、本症の治療法の開発を試み、また予防的見地からシストの抵抗性について実験を行った。得られた結果は以下のとおりである。

虫体の形態

ジアルジア原虫には、鞭毛をもち運動性のある栄養型と、被膜に包まれ卵円形で鞭毛も運動性もないシストの2つの型がある。栄養型は無性的に分裂増殖するが感染力はなく、シストは休眠形で増殖はしないが感染力がある。この2型について、犬と猫に寄生している原虫を形態的に比較した。

犬と猫由来の栄養型を染色標本について観察すると、虫体は前方が丸く、後方が尖った逆ラッキョウ形を呈し、体は左右相称で2個の核があり、鞭毛は左右に計8本認められた。シストは卵円形あるいは楕円形で光を屈折する囊に包まれ、虫体内部には2個または4個の核が認められた。光学顕微鏡の所見では、犬と猫の虫体は、栄養型とシストのいずれにおいても宿主による形態的な差が認められず、その計測値にも差はみられなかった。

感染性と発症

種々の宿主から得られるジアルジア属の種の異同については不明な点が多く研究者により説が分れ、また、相互の感染性についても過去の研究結果は必ずしも一致しない。今回、犬株と猫株を用いて同種宿主間および異種宿主間の感染実験を行ったところ、同種宿主間では比較的容易に感染が成立したが、異種宿主間では感染の成立しない場合が多く、株により感受性に差が見られた。また、猫では犬に比べて異種、同種宿主間共に感染が成立しにくかった。

ジアルジア症は幼獣に発生が多いことから、発症と年齢の関係について調査を行った。発症例はほとんどがブリーダーまたはペットショップから購入された4カ月齢以下の幼獣で、購入後3～6日目に発症したものであった。これらの幼獣を生産したブリーダーの繁殖用親獣の糞便検査を行ったところ、発症した子犬や子猫を産んだ母獣全部からジアルジアのシストが検出された。ジアルジア感染は多くは不顕性で、成獣は感染しても無症状でキャリアとなり、シストを排出する。幼獣は同居時に母獣から感染をうけるが発症せず、畜主に購入されて母獣から分離され新しい環境に移された場合に発症すると考えられる。このことは、免疫低下をもたらす副腎皮質ホルモンの投与により、実験的に臨床症状の悪化と排出原虫数の増加をきたすことから裏付けられた。

ジアルジアの病原性については、ヒトでは下痢や急性胃腸炎、胆道・胆嚢の疾患を引き起こすとされているが、犬、猫に関しては意見がわかれている。著者の観察では幼獣ほど下痢が激しく、幼獣の激症例には、粘液や血液を混じた重篤な下痢症状を示すものが見られた。また、感染犬の腸の病理組織学的所見では、原虫の腸粘膜上皮細胞への侵入は認められなかったが、絨毛上皮の杯細胞の増数が著明であった。すなわち、原虫は絨毛間で増殖し腸の粘膜を刺激して炎症をうながし、そのため下痢が発生すると考えられた。

診断法と治療法

ジアルジア感染は多くの場合不顕性で、有症の場合でも特徴的な症状はなく、確定診断は糞便中の原虫の検出によるしかない。そこで検出の際の操作にともなう栄養型とシストの形態的な変化の有無および検出手技の簡便さを基準として、既存の消化管原虫検査法の中から、臨床に應用出来るジアルジアの検査法を検討した。その結果、最も簡便で確実な方法は、栄養型とシストのいずれの場合もヨード染色改良法であった。種々のヨード染色法のうちで、生理食塩液で希釈した糞便をスライドガラスに塗抹し、まず蠕虫卵を検査したのち少量のヨード液を滴下して染色する方法が最も検出に適していた。一方、診断の際に虫体検出をより確実にするため、糞便中に排出される原虫数の経時的な変動を調べた。その結果、糞便中への原虫の排出は非常に不規則に変動することが明らかになった。したがって診断の確実さを期するには、糞便検査は2～3日おきに数回行う必要がある。

本症の治療法に関しては、外国ではヒトをはじめ犬、猫など各種動物について多くの報告がある。わが国ではヒトの治療例は多数報告されているが動物の報告例は少なく、セキセイインコの1例だけである。また、犬のジアルジア寄生例は報告されているが、猫の寄生例や犬、猫での発症例の報告はみられない。著者は犬と猫における本症を確認し、治療法の開発を目的として実験を行った。現在、ジアルジア症の治療にはキナクリン、フラゾリドン、メトロニダゾールなどが使用されているが、キナクリンはわが国では入手出来ず、フラゾリドンは薬効にやや問題がある。そこでヒトの本症で最も多く使用されているメトロニダゾールを用

いて最適投与量および投与法を検討した。その結果メトロニダゾールは犬、猫共に60mg/kg、1日1回、6～7日間の投与で臨床症状の改善と原虫の永久的な陰転が認められた。

シストの抵抗性

ジアルジアの感染はシストによって行われる。したがって、本症の予防はシストの殺滅によって達せられる。そこでシストの抵抗力を知る目的で実験を行った。犬株と猫株のシストを2%オルソ剤液、2%複合ヨードホル剤液、65℃温湯、100℃熱湯に入れた場合と乾燥状態に放置した場合におけるシストの生死を0.5%エオジン染色により判定した結果、オルソ剤と複合ヨードホル剤では、30分後に50～70%が死滅したにすぎなかったが、65℃の温湯では5分、100℃の熱湯では2分でほとんどが死滅した。また、乾燥処置では処置後2分で78.8%、30分後ではほとんどが死滅した。したがって感染予防には、動物の飼育場所や飼育舎などを熱湯で洗浄したのちよく乾燥させるのがよい。

論文審査の結果の要旨

ジアルジア症はヒトを始め犬猫など各種の動物にみられるが、動物からヒトへの感染の可能性も示唆されており、人獣共通寄生虫症として重要である。しかも病原虫の分類形態、本症の発症要因、治療法など不明な点が多い。

著者は日常の小動物臨床において本症が幼若な犬や猫、特に幼犬に多発することから、その診断法と治療法の確立を最終目的として研究を始め、犬株と猫株における原虫の形態的比較、感染性の差異などの生物学的性状、動物の年齢・飼育環境の変化と発症との関係の検討、予防手段の開発などについて観察と実験を行った。

虫体の形態

各種の宿主から得られる虫体の形態的差異と分類については定説はない。犬および猫から採取した栄養型およびシストについて形態学的に比較したところ、少なくとも光学顕微鏡レベルでは両者の間に差異は認められなかった。

虫体の感染性と宿主の感受性

形態学的に差のみられない犬および猫由来株の感染性を比較するため同種および異種宿主間で感染実験を行った。その結果、犬株、猫株とも一般に同種宿主間では比較的感染が成立しやすく、異種宿主間では成立しにくかった。また、感受性の点で猫は犬に比べて同種宿主間および異種宿主間のいずれにおいても感染が成立しにくかった。このことは臨床において猫の症例が犬よりも著しく少ないことを裏付けている。

感染と発症

ジアルジア感染は一般に不顕性であり、発症して来院する犬、猫は幼齢のものに限られる。しかし、幼齢の感染動物が必ずしも発症するわけではない。このことから発症要因を知る目的で来院した動物の追跡調査と発症実験を行った。その結果、発症例は大部分4カ月齢以下の幼獣で、ブリーダーまたはペットショップ

から購入後3～6日目に発症していた。発症動物を生産したブリーダーに飼育されている繁殖用親動物はほとんどがジアルジアに不顕性感染してシストを排泄していた。しかも発症幼動物の母獣はすべて感染していた。このことから幼若動物はおもにブリーダーにおいて母獣から排泄されたシストによって感染するが発症はせず、購入後畜主に飼育されている間に発症するものと思われた。さらに、実験感染させた動物に免疫低下をきたす副腎皮質ホルモンを投与すると、臨床症状の悪化と排泄虫体数の著しい増加がもたらされたことから、野外では母獣より分離され飼育環境が変化することによりストレスを受け発症することが示唆された。

ジアルジアの症例は諸外国ではヒトや犬、猫などで報告されているが、わが国ではヒトの症例以外ではセキセイインコの例が報告されているにすぎない。感染例も犬についての報告があるにすぎない。ジアルジアの病原性については、ヒトでは下痢や急性胃腸炎、胆道・胆嚢の疾患の原因となるといわれているが、犬、猫については報告者により意見が分かれている。著者の観察では主症状は下痢で幼獣ほどその程度は激しく、犬猫とも激症例では粘液や血液を混じた重篤な下痢症状を呈していた。

実験感染犬および他の寄生虫症との合併で死亡した自然感染犬の病理組織学的所見では、原虫の小腸粘膜上皮への侵入は認められなかったが、杯細胞の増数が著明であった。この所見から著しく増殖した虫体による刺激で粘膜の炎症がもたらされ、下痢が発症するものと考えられた。

診断法と治療法

ジアルジア感染は多くの場合不顕性で、有症の場合も下痢症状が主であるが本症に特有な症状はない。したがって本症の確定診断は糞便中の虫体を検出すること以外にはない。糞便中の虫体には主に下痢便にみられる栄養型と有形便にみられるシストがある。臨床上要求される検出法は手技が簡単で、検出率が高く、しかも同定のために虫体の変形をきたさない方法である。その開発のため、既存の消化管寄生原虫の検出法について実験を重ねた結果、栄養型とシストのいずれの場合もヨード染色法が一般に良好であった。著者はそれにさらに改良を加えた結果、生理食塩液で稀釈した少量の糞便をスライドに塗抹し、これにヨード・ヨードカリ液を滴下して観察する方法が最良であることを見出した。

検出率を高めるためには、手技の改良と同時に適正な検査回数の検討が必要である。糞便中の排出虫数は日間変動が激しいことが明かになったので、より確実な診断を行うには2,3日おきに数回の検査が必要であることが明かとなった。

本症の治療法については諸外国では犬猫についての報告があるが、わが国ではセキセイインコの1例だけである。現在、ヒトのジアルジア症にはキナクリンやフラゾリドン、メトロニダゾールが用いられているが、キナクリンはわが国では入手できず、またフラゾリドンは効果に疑問がある。著者はメトロニダゾールを犬と猫の本症の治療に応用し、用法用量の確立を試みた。投薬量は40～120mg/kgの範囲としたが、猫には投薬が難しいため用量を極力少く押える必要がある。しかし50mg以下では再発することがあり、結果的には犬猫とも60mg/kg、1日1回6～7日連用で症状の改善と原虫の永久的な陰転を得ることができた。

シストの抵抗性

ジアルジアはシストの経口摂取によって感染するため、その予防には外界に存在するシストを殺滅する必要がある。そこで犬株と猫株のシストを2%オルソ剤液、2%複合ヨードホル剤液、65℃の温湯および100

℃の熱湯中に浸した場合、およびスライド上に塗抹して放置乾燥させた場合について経時的にシストの死滅状態を観察した。シストの生死は0.5%エオジン液で染色し、染色の色調から判定した。その結果、オルソ剤と複合ヨードホル剤では30分後に50~70%が死滅したにすぎなかったが、65℃温湯では5分、100℃の熱湯では2分後にほとんどが死滅した。また乾燥放置したものでは2分後に78.8%、30分後にほとんどが死滅した。したがって、感染予防には動物の飼育場所や飼育舎などに熱湯を散布して消毒、洗浄したのち、十分に乾燥させるのが最も有効であることが明かとなった。

以上のように本研究は日常の臨床の中から問題を発掘し、臨床業務のかたわらたゆまぬ努力によって研究の範囲を拡大し、多くの結果を得たものであり、その成果は獣医臨床のみならず寄生虫学、公衆衛生学の分野にわたって広く貢献する業績であり、獣医学博士の学位を授与するに値するものと認める。