

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24年 6月 6日現在

機関番号：24303

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2009～2011

課題番号：21590468

研究課題名（和文） 気候変動が日本海裂頭条虫感染に及ぼす影響

研究課題名（英文） Effect of climatic change in geographic distribution of *Diphyllobothriasis nihonkaiense* in Japan

研究代表者

山田 稔 (YAMADA MINORU)

京都府立医科大学・医学研究科・講師

研究者番号：70106392

研究成果の概要（和文）：

1998年から2006年の9年間で日本海裂頭条虫症は27例（年平均3例）であった。しかし2007年から2010年の3年間では55例（年平均18例）と2007年頃から増加に転じ、2009年20例、2010年13例、2011年5例であった。患者発生は一年を通して見られるが、特に5-7月の初夏がピークで、全年齢層に見られた。2007年から若年齢層や女性感染者が増加し、生サケの摂食が成人男性中心から全年齢層に広がっていることが挙げられる。2010年は14例中13例が日本海裂頭条虫、1例がロシアで感染した広節裂頭条虫と同定された。日本海裂頭条虫13例のうち9例がゲノタイプA、4例がゲノタイプBであった。2011年は5例とも日本海裂頭条虫で、4例がゲノタイプA、1例がゲノタイプBであった。またサケ属魚類79尾を調査し、2009-2010年度65尾中8尾から幼虫が検出された。2011年度は14尾検査したが、全て陰性であった。陽性サケ1尾当りの寄生数は1-7虫体でほとんどがゲノタイプAであったが、ゲノタイプA、Bが混在した個体もあった。

研究成果の概要（英文）：

The incidence of human infection with *Diphyllobothrium nihonkaiense* has been increasing in urban areas of Japan from 2007. The examination of plerocercoids in the 2nd intermediate host, pacific salmons showed the high rate in the wild chum salmon (Tokishirazu) caught in waters off the coast of northern Japan during March to July. The genetic analysis of adults and plerocercoids of *D. nihonkaiense* and adult of *D. ursi* showed same species and two genetic genotypes (A or B, almost A genotype) existed in *D. nihonkaiense*.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	1,000,000	300,000	1,300,000
2010年度	900,000	270,000	1,170,000
2011年度	900,000	270,000	1,170,000
年度			
年度			
総計	2,800,000	840,000	3,640,000

研究分野：寄生虫学

科研費の分科・細目：基礎医学・寄生虫学（含衛生動物学）

キーワード：蠕虫，条虫，プレロセルコイド，サケ・マス類，DNA

1. 研究開始当初の背景

(1)日本海裂頭条虫症の発生は、ヒトの食嗜好と感染源となるサケ属魚類における寄生率の2点が大きく影響すると考えられる。前者については2007年以降特に小児における増加が著しいことから、家族全体でスシ・刺身を好み食する傾向が広がっていると考えられる。スシ・刺身の素材としてサケ類の消費が高まっている可能性もあるが、単にこれらの要因のみで同症の急増を説明することは難しいと思われる。

(2)我が国では長い間、ヨーロッパに分布する広節裂頭条虫（第2中間宿主が湖沼や河川で一生涯を終える淡水魚）が分布すると考えられていたが、日本の裂頭条虫に対して第2中間宿主（感染源）の違いや幼虫、成虫の詳しい形態上の違いから日本海裂頭条虫（第2中間宿主が海を回遊するサケ科の魚類）という新種名が与えられた。1998年から京都における裂頭条虫症についてその発生動向を調べ、近年増加傾向にあることを認め、患者は生サケを摂食した経験を有しており、遺伝子解析の結果、日本海裂頭条虫と同定された。

(3)近年、アラスカやカナダ西岸から輸出されたサケ（シロサケ）を食して感染したと思われる日本海裂頭条虫症がヨーロッパやニュージーランドで散見されるようになった。このことは、日本海裂頭条虫が日本のみならずアラスカ、カナダ等北部太平洋沿岸地帯に広く分布している可能性を強く示唆している。極東ロシアには、日本海裂頭条虫と同様にサケ属魚類を中間宿主とするクレバノフスキー裂頭条虫 (*D. klebanovskii*) が分布している。極東ロシアの先住民及びカムチャッカ半島のヒグマから得たクレバノフスキー裂頭条虫の遺伝子解析を行った結果、

日本海裂頭条虫と同一種であることが判明した。この結果は、ヒト以外に、ヒグマも日本海裂頭条虫の重要な自然終宿主であることを示している。このように日本海裂頭条虫は日本及び極東ロシアに広く分布することが明らかとなったが、北米太平洋沿岸地域における同条虫の分布については調査が不十分である。

2. 研究の目的

(1)日本海裂頭条虫症は、現在も京都のみならず全国的に増加し相当数に上ると考えられる。日本海裂頭条虫の感染源はサケ、特にサクラマスとされているが、その他にシロサケ、カラフトマスからの報告もある。降海前及び降海直後のサケでは1匹のプレロセルコイドも発見されていない。またアラスカのクマ及びヒトからクマ裂頭条虫 *D. ursi* が報告され、これと日本海裂頭条虫の異同や生態の違いを明らかにすることは、日本海裂頭条虫の疫学を明らかにする上で重要な意義を持つ。

(2)近年、日本海裂頭条虫症は地球規模で拡大し、ヨーロッパ及び北米に発生が見られるようになった。スイスで感染した日本海裂頭条虫症の1症例を報告した。

本研究の目的は、気候変動が日本海裂頭条虫感染に与える影響を明らかにし、短期的な発生動向予測を試みることにあるが、そのためには、①気候と患者発生の相関の解析、②アラスカやカナダにおける日本海裂頭条虫の地理的分布の広がり、③サケ、マスにおけるプレロセルコイドの寄生率及び④サケ、マスの市場流通量や気候変動と日本海裂頭条虫症の増加との関係を同時に明らかにする必要がある。本研究ではこの点を明らかにすることで、日本海裂頭条虫の北部太平洋地域における広がり、症例の発生数と気候変動の

関係を明らかにし、将来の発生動向を予測できると考える。

3. 研究の方法

(1) 京都における日本海裂頭条虫症，サケ・マス魚類におけるプレロセルコイド感染と虫種

症例増加前の1998年から2006年と増加後の2007年から2011年5月現在の2群に分けて、症例数、発生季節、年齢分布について比較解析した。また2010年の14例と2011年の5例で、自然排虫または駆虫された虫体の一部よりDNAを抽出し、ミトコンドリアのcox1, nd3 遺伝子領域をPCR増幅し、増幅産物の塩基配列解析を実施し虫種やゲノタイプを同定した。サケにおける幼虫寄生率の調査のために春から初夏にかけて大阪市卸売市場、京都市卸売市場およびインターネット購入した北海道東岸で捕獲されたシロザケ（通称トキシラズ）を購入し、幼虫の寄生状況、虫種とゲノタイプを調べた。

(2) アラスカやカナダの裂頭条虫と日本海裂頭条虫との異同

アラスカのヒグマに寄生する裂頭条虫 *D. ursi* と日本海裂頭条虫の塩基配列上の異同を明らかにすることにした。

(3) 世界における気候変動と日本海裂頭条虫症発生との関係の解析

地域毎の気温はClimate Research Unit, School of Environmental Sciences University of East Anglia, UK から公開されているデータを用いた。世界各地の地域別、月別の気温データを用い、moving average 法、principal component analysis (PCA) 法等を用い、その関連を数理的に解析した。気温情報は、英国University of East Anglia, School of Environmental Sciences が公開している経度5度分割、緯度5度分割した世界の全区画における気温データを利用し、特に、アラ

スカ、カムチャッカ及び北海道のそれぞれの地域における夏季及び冬季気温の変動を集計し、それらと日本海裂頭条虫の発生を、moving average 法及び principal component analysis (PCA) 法を用いて解析する。サケ類の漁獲量、輸入量は農林水産省統計部「漁業・養殖業生産統計年報」の資料を用いた。

(4) 遺伝子解析方法 QIAmp mini DNA kitを用いてDNAを抽出した。ITS1領域, cox1 および nd3 遺伝子領域の一部をPCR増幅し、増幅産物を Qiagen MinElute キットを用いて精製後、塩基配列解析を実施した。

4. 研究成果

(1) 症例数・発生季節・年齢分布・食歴

京都府における各種寄生虫疾患の発生動向を一定の基準でモニターしてきたが、日本海裂頭条虫症が急増していることに気づき(図1a)、地球温暖化が直接的又は間接的に、その発生になんらかの影響を与えていると結論している。4年間位相をずらして重ね合わせると(図1b)、温度変動と症例数の変動が強く相関する($P < 0.05$)した。

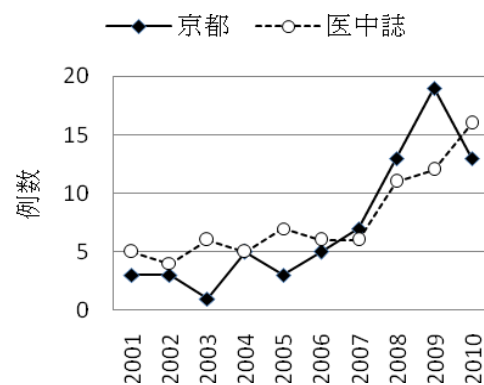


図 1a

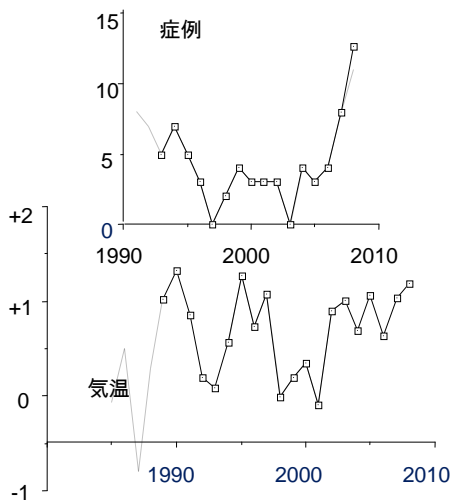


図 1b

すなわち、日本海裂頭条虫症の発生は、ほぼ4年前の北部太平洋沿岸地域の気温に強く影響されると解釈することができる。このことは、虫卵内コラシジウムの発育及び第一中間宿主ケンミジンコの発生、サケ科魚類の漁獲数、バイオマス変化が気候に大きく依存すること、また、ヒトやクマへの感染が、第2中間宿主のサケ、マスが3-4年の北洋の回遊を経て成長してから後に生じることを考えると、十分納得が行く。1998年から2006年の9年間は27例(年平均3例)であったが、2007年から2010年の3年間では55例(年平均18例)と2007年頃から増加に転じ、2009年20例、2010年13例、2011年5例(その後も増加している、2012年では11例、内1名は7匹寄生)と増加傾向にあることが明らかとなった。患者発生(患者の初診日)は一年を通して見られるが、症例数増加前は7-9月にピークが見られたが、増加後は特に4-6月にピークが見られた。全年齢層に見られるが、2006年以前は21-40歳にピークが見られたが、2007年から特に20歳未満の小児(若年齢層)や女性感染者が増加している。小児および女性が増加した背景には生サケの摂食が成人

男性中心から全年齢層に広がっていることが挙げられる(図2)。

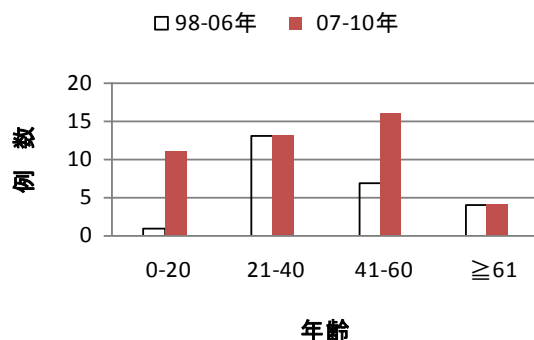


図 2

大半の患者はサケの寿司、刺身、スモークサーモン等を好んで頻回に摂食し、特に小児(若年齢層)では寿司屋で家族と一緒に、また家庭で家族が購入した生サケを摂食していた。感染時期の特定は困難なことが多かった。京都の裂頭条虫症例の全てを当教室で診断しているわけではないが、約半数近くを診断していたと仮定すると、2009年には人口260万人の京都で約40の感染例が生じたことになる。全国では相当数にのぼるであろう。発生は通年に及ぶが、1996年から2006年と2007年から2010年に分けて季節発生数を見てみると、そのピークは4-6月の初夏に見られ(図3)、男女比は、2006年以前は約2:1で男に多かったが、2007年以降は男女比がほぼ同率である。

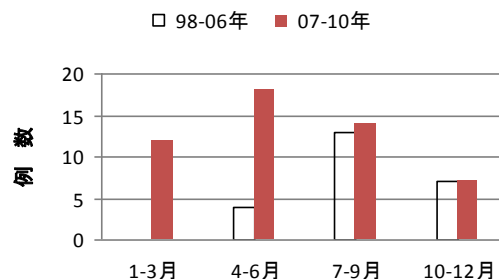


図 3

(2) サケ・マスの調査

東京卸売市場のサケ属魚類の調査では、シロ

ザケ（トキシラズ）に高率に幼虫寄生を認めており、秋に日本近海で獲れるアキザケには寄生は認めていない。サケ 79 尾を購入して調査した結果、(1) 2008 年 10 月神通川サクラマス(0/14)（陽性数/検査数または量）、サケ(0/6)、2009 年 5-8 月北海道サクラマス(1/6)、同サケ(0/8)、同カラフトマス(0/2)、ロシア産サケ(0/5)、ロシア産ベニザケスモークサーモン(0/1.2kg)であった。しかし 2010 年度サケ（トキシラズ）7 尾（5,6 月）から幼虫が検出され、遺伝子解析の結果、日本海裂頭条虫と同定された。その概要は 3-8 月にかけてサクラマス 6 尾、シロザケ（時サケ、トキシラズ）27 尾、カラフトマス 6 尾を調べ、27 尾中 7 尾に幼虫感染が見られた（背鰭直下の筋肉内および尾部背側直下の筋肉内）。7 尾中 3 尾が 1 虫体寄生で、2 尾が 2 虫体寄生であったが、残り 2 尾ではそれぞれ 6~7 虫体が寄生していた。塩基配列解析により成虫同様 A, B のゲノタイプ以外にもう 1 つグループが見つかり、3 つのクレードに分けられることがはじめてわかった。また同一のサケで A, B のゲノタイプの幼虫が混在することもはじめてわかった。2011 年度は 14 尾中幼虫感染を認めなかった。トキシラズはアムール川等ロシア産のサケが回遊中に捕獲されるものと考えられているのに対して、アキザケは、生まれた河川の近くの沿岸で漁獲されるものが多く、日本産が主と考えられている。事実、最近の神通川産サクラマス及びサケの調査でも裂頭条虫幼虫は見出されなかった。ギンザケ (*O. kisutch*) は従来日本海裂頭条虫の中間宿主として報告がないが、カムチャッカ半島で捕獲された同魚の胃壁に寄生していた幼虫も日本海裂頭条虫と同定された。北海道、極東ロシア、カムチャッカ半島を含む地域の 1998 年以降の気温を調べたところ、特に 2002 年以降年間平均気温が 19

61-1990 年の平均より約 1 度上昇していることがわかった。これらの結果から、近年著しい増加を見せている日本海裂頭条虫症の感染源は、日本の河川で生まれるサケ属魚類ではなく、むしろロシアの河川で生まれ日本の沿岸や近海を回遊中に捕獲されたサケ属魚類ではないかと考えられる。

(3) 虫体の遺伝子解析とゲノタイプ
mtDNA の塩基配列解析により全例が日本海裂頭条虫と診断され、A, B の 2 つのゲノタイプに分かれることが分かった。2010 年は 14 例中 13 例が日本海裂頭条虫、1 例がロシアで感染した裂頭条虫は形態学的並びに遺伝子的に広節裂頭条虫と同定された。2007 年以降は約 90%が A 型、B 型はごく少数であった。日本海裂頭条虫 13 例のうち 9 例がゲノタイプ A、4 例がゲノタイプ B であった。2011 年は 5 例とも日本海裂頭条虫で、4 例がゲノタイプ A、1 例がゲノタイプ B であった。またアラスカのヒグマに寄生していた裂頭条虫は国立感染研の山崎博士の協力で日本海裂頭条虫と一致することが分かり論文が受理された。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計 6 件)

- ① Arizono N, Shedko M, Yamada M, Uchikawa R, Tegoshi T, Takeda K, Hashimoto K. Mitochondrial DNA divergence in populations of the tapeworm *Diphyllobothrium nihonkaiense* and its phylogenetic relationship with *Diphyllobothrium klebanovskii*. Parasit Int., 58:22-28, 2009.
- ② Arizono N, Yamada M, Nakamura-Uchiyama F, Ohnishi K. Diphyllobothriasis associated with eating raw pacific salmon.

Emerg Inf Dis., 15:866-870, 2010.

③有菌直樹、山田 稔、手越達也、大西弘太郎、塩田恒三、内川隆一、松田信治、松本芳嗣、吉川尚男. 京都における寄生虫疾患—その歴史と現状. 京府医大誌, 119:593-611, 2010.

④Soga K, Sakagami J, Handa O, Konishi H, Wakabayashi N, Yagi N, Yamada M, Kokura S, Naito Y, Yoshikawa T, Arizono N.

Long fish tapeworm in the intestine: An *in situ* observation by capsule endoscopy. Inter Med., 50:325-327, 2010.

⑤有菌直樹、山田 稔. 裂頭条虫症をめぐる諸問題. 臨床と微生物, 38:078-081, 2011.

⑥山田 稔、大西弘太郎、手越達也、有菌直樹、安立英矢、泉 善雄. 京都における日本海裂頭条虫症の発生状況の解析と輸入広節裂頭条虫症例について. Clin Parasit., 22:79-81, 2011.

[学会発表] (計4件)

①泉 善雄, 吉岡英幸, 渡邊 亨, 福田一仁, 小森英寛, 松原 靖, 九萬田 俊明, 山田 稔. ビルトリシドとニフレックを用いて駆除した日本海裂頭条虫の一例. 近畿3通信病院症例検討会. 2010年2月20日. 京都.

②山田 稔, 大西弘太郎, 手越達也, 有菌直樹. 京都における日本海裂頭条虫症の発生動向とサケ・マスの調査. 第79回日本寄生虫学会. 2010年5月21日. 旭川.

③山田 稔, 大西弘太郎, 手越達也, 有菌直樹. 2010年1月~9月の京都における裂頭条虫症の発生と感染源であるサケ・マス類における幼虫の寄生状況. 第66回日本寄生虫学会西日本支部大会. 2010年11月7日.

岡山.

④山田 稔, 大西弘太郎, 手越達也, 有菌直樹, 安立英矢, 泉 善雄. 京都における日本海裂頭条虫症の発生状況の解析と輸入広節裂頭条虫症について. 第80回日本寄生虫学会・第22回日本臨床寄生虫学会大会. 2011年3月30日. 東京.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

山田 稔 (YAMADA MINORU)
京都府立医科大学・医学研究科
感染病態学・講師
研究者番号: 70106392

(2) 研究分担者

()

研究者番号:

(3) 連携研究者

()

研究者番号: