



Studies on Chemotherapy of Parasitic Helminths (XXX); Clinical and Pathological Changes in Mice Infected with *Angiostrongylus cantonensis* and Treatment with Mebendazole and Betamethasone

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2014-10-23 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 林, 道明 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/1311

学位論文の内容の要旨及び論文審査の結果の要旨

学位記番号	医博論第 34号	学位授与年月日	昭和62年12月 4日
氏 名	林 道 明		
論文題目	Studies on Chemotherapy of Parasitic Helminths (XXX) ; Clinical and Pathological Changes in Mice Infected with <u>Angiostrongylus cantonensis</u> and Treatment with Mebendazole and Betamethasone (寄生蠕虫症の化学療法に関する研究(XXX)マウスの広東住血線虫症における臨床的および病理学的変化と本症に対するメベンダゾールとベタメサゾンの効果について)		

論文題目

Studies on Chemotherapy of Parasitic Helminths (XXX); Clinical and Pathological Changes in Mice Infected with Angiostrongylus cantonensis and Treatment with Mebendazole and Betamethasone

(寄生蠕虫症の化学療法に関する研究 (XXX) マウスの広東住血線虫症における臨床的および病理学的変化と本症に対するメベンダゾールとベタメサゾンの効果について)

論文の内容の要旨

広東住血線虫 (Angiostrongylus cantonensis: Ac) はラット類を好適宿主とする寄生線虫である。ヒトは非好適宿主で、虫体は成熟せずに中枢神経系で死滅し、好酸球性髄膜脳炎を引き起こし、種々の神経症状を惹起させる。死亡を含む重篤なヒト Ac 症は太平洋地域を中心に多数報告されており、我が国でも各地で患者の発生がみられている。しかしながら本症に対する効果的な治療薬はなく、主として対症療法が行われているのが現状である。そこで多くの線虫類に対して第一選択薬として広く使用されているメベンダゾールの Ac に対する治療効果を好適宿主であるラットを用いて検討したところ、幼虫期に投与した場合臨床的低用量で著しい効果のあることが判明した (林ら, 1982)。そこで、メベンダゾールがヒト Ac 症でも有効であるかを検討するため、ヒトと同様非好適宿主であるマウスをモデルとして用い治療実験を行った。

まずマウスにおける Ac 症の発生機序を追究し、その基礎的知見に基づいてメベンダゾールと抗炎症剤による治療効果を検討したところ、両者の併用が治療法として特に有望であることが示唆された。

すなわちマウス Ac 症の発生機序の研究および治療実験における最適投与数を決めるための実験から得られた結果を基に、Ac 感染幼虫 50 虫をマウスに投与し、体重の変化、臨床症状、末梢血好酸球および脳の病理学的変化を経時的に観察し、発生機序を検討した。その結果 10 日前後から異常が現れたが、これは、Ac が幼虫から幼若成虫に発育する時期と対応していた。また脳の変化は病理組織学的に炎症性病変が主体であった。従って、発症には幼若成虫に起因する脳の炎症反応が強く関与することが示唆された。

次に 50 虫感染マウスに、メベンダゾール 5mg/kg を感染後 1、6、11 および 16 日目からそれぞれ 5 日連続投与し、投与時期と治療効果の関係を体重の変化および臨床症状から検討した。感染後 11 日以前から投与した群では、未治療対照群と著しく異なり体重の減少、臨床症状はほとんどみられず、マウスの死亡もみられなかった。しかし 16 日から投与した群では、対照群と差がなく、ほとんど効果はみられなかった。これは、この時期では既に脳の炎症性病変が進行しており、虫体を殺すだけでは症状を回復できないことを示唆している。

そこで抗炎症剤を用い治療効果を検討した。感染後 16 日からメベンダゾール 5mg/kg を 5 日連続、ベタメサゾン 2.5μg/マウスを 1 日おきに 26 日まで、それぞれ単独投与または併用し、体重の変化および臨床症状からその効果を検討した。体重の変化はいずれの投与群とも未治療対照群と大差なかったが、両者を併用した群ではマウスの死亡はみられず、臨床症状もほとんどなく、著しい治療効果がみられた。

今回の実験でマウスの脳における病理学的変化および臨床経過は、ヒト Ac 症と酷似しており、マウスはヒト Ac 症の良好なモデルであることが示唆された。従ってマウス Ac 症で効果の認められたメベンダゾールと抗炎症剤による治療法は、ヒト Ac 症にも応用し得るものと考えられる。すなわち、ヒト Ac 症においても感染初期にはメベンダゾール単独でも十分な効果が期待できるが、発症以降ではベタメサゾン等の抗炎症剤との併用が有効であろう。Ac 症をはじめとする組織寄生虫の感染においては、駆虫薬のみの投与では十分な効果がみられず、難治性となる場合がしばしばみられる。本研究では、発症機序を追究することで Ac 症における炎症性病変の役割を明らかにし、抗炎症剤の併用効果を理論的に導くことができた。本研究で行った基礎的知見に基づいた治療法の研究は、更に有効で安全な Ac 症治療法の確立に方向性を見出したのみでなく、他の難治性寄生虫症の治療法の研究にも一つの途を開くものと思われる。

論文審査の結果の要旨

広東住血線虫 (*Angiostrongylus cantonensis*: Ac) は太平洋地域に広く分布、ドブネズミ、クマネズミを含むラット類を好適終宿主とし、その餌とする陸棲軟体動物のカタツムリ、ナメクジ等を中間宿主とする。非好適宿主であるヒトでは、感染しても虫体は成熟し得ず、中枢神経系で死滅して好酸球性脳脊髄膜炎を惹起する。このAc症は太平洋地域を中心に多数報告されている。また、これら地域との人的物的交流が益々盛んになりつつある我が国においても各地で発症例が報告されている。しかし、今のところ効果的な治療薬がない。申請者の研究は、この難治性ヒトAc症の治療法の確立を目的に、Ac症動物実験モデルを用いた基礎的実験系を確立し、有効な治療薬とその投与方法に関し示唆を与えたものである。

既に申請者等は好適宿主であるラットの系で、線虫類に対し広く用いられている治療薬、メベンダゾールが幼虫期に有効なことを報告している(参考論文1)。本研究では、申請者は当薬剤の臨床的応用への前段階として、ヒトと同じく非好適宿主であるマウスを対象に選び治療効果の検討を行い、更に投与方法として抗炎症剤との併用の有効なことを示唆した。

実験は四段階で行われた:(1)虫体数と成長期にあるマウスにおける症状、体重変動、生存率との関係の検討;(2)感染マウスの血液学的、病理組織学的所見;(3)メベンダゾール投与による宿主症状、体重変動、生存率の改善;(4)メベンダゾールとベタメサゾンとの併用法の検討。申請者が検討した感染実験のうち、第3期幼虫50虫を経口感染せしめた場合には、10日前後から異常が現れ、体重増加率の減少、血中好酸球増加を認め、14日から21日の剖検では脳重量増加、脳脊髄液の増量と混濁、脳実質の浮腫、柔膜の白濁と充血などの亢進が観察され、くも膜下及び脳実質に虫体を認めた。

脳の病理組織学的所見では10日以降、好酸球の浸潤を伴う髄膜炎と虫体通過によると考えられる脳炎を認めた。

以上の結果から申請者はこの成長期にあるマウスを用いた系はヒトAc症のモデルとして有用と判断して、治療実験を実施した。先ず、基礎実験(参考論文1)より選定した投与量、5 mg/kgのメベンダゾールを5日間連続投与し、投与時期と治療効果との関係を検討した。感染後11日以前からの投与の場合には未治療対照群に比し症状、体重増加率の減少はほとんどみられず、死亡例もなく、投与は有効であった。一方、既に脳内で炎症性病変が進行している感染後16日以降の投与群では未治療群に比し効果が認められなかった。

その結果、申請者は虫体を殺すだけでは治療上限界があると判断し、更に抗炎症剤との併用を検討した。上記感染後16日以降のメベンダゾール投与群にベタメサゾンを1日おきに併用した結果、体重減少は改善されなかったものの、死亡例はなく、症状も殆どみとめられず、著しい治療効果があった。

以上、申請者より説明がなされた研究は実験の立案、実施において優れ、ヒトAc症の治療法確立のために途をひらいたものであり、更に、この様なモデル動物を選択した上での基礎実験が他の難治性寄生虫感染症の治療法の研究のため有用なことを示唆すると、高く評価された。

本研究に関して次の質疑がなされた。

1. ヒトにおける症例とマウスの場合の神経症状の比較検討。飼育条件と飼育時の観察。
2. マウス実験群設定に週齢による感受性の差を考慮しないでよいのか。また症状に相違はないか。
3. メベンダゾールについての薬剤学的知識。
4. 他の寄生虫症でのステロイド投与の事例。ベタメサゾンを選択した理由。
5. メベンダゾールとベタメサゾンとの効果は相乗効果かあるいは相加効果か。
6. 死亡例における直接死因。
7. 薬剤投与後の病理組織学的所見。
8. ヒトAc症への臨床的応用の際、有効な投与時期の設定が可能か。
9. 組織内に残存した虫体の経過。
10. メベンダゾールが成虫には効果がない理由。

これらの質問に対する申請者の回答はおおむね的確であった。以上から本論文は医学博士の学位論文として相応しいものであると全員一致で判定した。