



総説

北米における犬のヘパトゾーン症に関する新たな進展：総説

REVIEW

NEW DEVELOPMENTS IN CANINE HEPATOZOONOSIS IN NORTH AMERICA: A REVIEW

SUSAN E LITTLE²⁾*, KELLY E ALLEN²⁾, EILEEN M JOHNSON²⁾,
ROGER J PANCIERA²⁾, MASON V REICHARD²⁾, SIDNEY A EWING²⁾

監訳：佐伯英治¹⁾

(サエキベテリナリィ・サイエンス)

訳：田中孝之

(カリフォルニア大学, デービス校 国立霊長類研究所 臨床獣医師)

要 約

犬のヘパトゾーン症は、アピコンプレックス門の *Hepatozoon canis* や *H. americanum* の感染期の虫体を犬が摂取することにより伝播する。この2種の寄生虫は分類学的には関連性はあるものの、臨床徴候や寄生虫自体の自然界でみられる発育環を含めた特異的な性状については両者間で異なる。近年まで北米における *H. canis* の感染実態は明らかにされておらず、米国南部以外では *H. americanum* の自然感染例の報告はいまだにない。しかしながら、媒介マダニである *Rhipicephalus sanguineus* (和名クイロコイタマダニ) が長い期間定着している北米の局地では、近年 *H. canis* 感染が報告されており、媒介

マダニ *Amblyomma maculatum* の拡散とともに *H. americanum* の分布範囲も広がりつつある；そしてこれら2種寄生虫による混合感染も報告されている。両種のヘパトゾーンとその感染犬間における18S rRNA 遺伝子配列には明らかな種差が示されているが、それはそれぞれの種が明らかな固有種というよりは、むしろ関連性のある遺伝子グループの集合体であることを示唆している。感染をうけた脊椎動物の筋肉中のシストゾイトの摂取により、犬への *H. americanum* 伝播感染が最近になって報告されているが、この事実は捕食行動が自然感染の経路になるという考え方を支持するものである。近年、いくつかの興味深い進展がみられはするが、北米における感染の経路や犬ヘパトゾーン症の病原体によって引き起こされる臨床徴候の性状に関して、まだ解明すべき点が多く残されている。

1) 〒156-0051 東京都世田谷区宮坂2-14-2-203

2) Department of Veterinary Pathobiology, Center for Veterinary Health Sciences, Oklahoma State University, Stillwater, OK, USA

E-mail: SUSAN E LITTLE*-SUSAN.LITTLE@OKSTATE.EDU; KELLY E ALLEN-KELLY.ALLEN@OKSTATE.EDU; EILEEN M JOHNSON-EILEEN.JOHNSON@OKSTATE.EDU; ROGER J PANCIERA-ROGER.PANCIERA@OKSTATE.EDU; MASON V REICHARD-MASON.REICHARD@OKSTATE.EDU; SIDNEY A EWING-SIDNEY.EWING@OKSTATE.EDU

*Corresponding Author

背 景

アジア、南ヨーロッパ、中東、アフリカおよび南米においては、*H. canis* が犬に感染して疾病を引き起こすとの認識が以前からある。1978年に米国南部で初めてヘパトゾーン症の症例が認められ、当初は *H. canis* の中でも病原性がより強い株に起因する

と考えられていた¹⁾。しかしながら、その後の研究で病原体は別種の *H. americanum* であり、発現した疾病はアメリカ・ヘパトゾーン症として知られるようになった²⁻⁶⁾。*H. canis* と *H. americanum* の発育環には、固有宿主であるマダニが必須であり、その体内で受精、オーシスト形成およびスポロゾイト形成がおり、中間宿主である犬やその他の哺乳動物内ではメロゴニー（シゾゴニー）およびガモントの形成がおこなわれる⁷⁾。ガモントはマダニが吸血する際にその体内にとりこまれ、その後形成されたスポロゾイトは感染マダニそのものが摂食された場合に中間宿主である犬に感染移行し、その体内でスポロゾイトの放出がおこなわれる⁸⁾。全体的な発育環には多少なりとも共通点はあるが、犬で報告されているヘパトゾーンの2種にはいくつか相違点があり、それらには犬に発現する臨床徴候の特徴や固有宿主となるマダニの種類および地理的分布が含まれる。

犬ヘパトゾーン症の臨床的特徴

アメリカ・ヘパトゾーン症に罹患した犬は、不活発、筋肉痛、跛行および眼の粘性性化膿性分泌物を特徴とする重篤な熱性疾患症状を呈する。X線撮影では長骨骨膜の増殖が明らかになる場合もある。著しい好中球性白血球増多症がしばしばみられるが、ガモントが血液塗抹で検出されることは非常にまれである⁹⁾。一方、*H. canis* によるヘパトゾーン症罹患犬は、臨床的には正常あるいは軽度な症状にとどまる例が多い。重度の虫血症あるいは他のマダニ媒介病原体による混合感染がある場合は、*H. canis* 感染犬で発熱、不活発および消瘦を特徴とする軽度から重度の臨床徴候の発現をみる症例がある。骨膜増殖病変が *H. canis* 感染で認められる例は非常にまれであり¹⁰⁾、それゆえにX線写真では特に異常はみられない。白血球数は通常正常か非常に軽度の上昇が認められ、好中球のほぼ100%にみられるほど多数のガモントが検出される⁷⁾。

H. americanum の媒介動物としてのマダニとその地理的分布

H. americanum の固有宿主であるとともに、媒介動物としての役割を担うマダニは *Amblyomma*

maculatum、いわゆる Gulf Coast tick で、歴史的には Gulf Coast や南大西洋沿岸に限局して生息する¹¹⁾。また、このマダニは中央アメリカや南米北部でも報告されている¹²⁾。アメリカ以外の地域では犬の *H. americanum* 感染は報告されていないが、野生動物を調査したある研究でブラジルのカニキツネから検出された18S rRAN 配列が *H. americanum* と97%類似していたという¹³⁾。この数十年で *A. maculatum* の分布域は人口の増加とともに、現時点で定着しているオクラホマ、カンザス、ケンタッキーやその他の州など北部地域にもみられるようになりつつある^{12, 14)}。さらに、媒介マダニが認められている範囲以外の州、たとえばカリフォルニア、ワシントン、ベルモントにおいて *H. americanum* が報告されており、おそらくは流行地から感染犬が移動してきたためと思われる。

Hepatozoon canis

H. canis の主な媒介動物は brown dog tick とよばれるクリイロコイタマダニだが、他のマダニも宿主として知られている¹⁶⁻²⁰⁾。クリイロコイタマダニは世界中の温暖および熱帯地域にみられ、*H. canis* の症例は南ヨーロッパ、アジア、アフリカ、中東および南米で報告がある⁷⁾。しかしながら、2008年までに北米で犬や他のイヌ科動物から *H. canis* が確実に同定された事実はない。それ以降、アメリカでは *H. canis* の存在がPCRによって30頭の犬で確認され、その内14頭は *H. americanum* の感染も認められ^{15, 21)}、カリブ諸島のグレナダでも5頭から分離同定がなされている²²⁾。アメリカにおいては、血液塗抹標本でおそらくは *H. canis* のガモントと判断され、PCRで *H. americanum* ではなく *H. canis* 感染と確認された犬が1頭みつかった¹⁵⁾。ジョージアでは、ハイイロキツネでも配列決定PCRにより、同様の感染症例が同定されており (M. Yabsley, 私信)、この寄生虫が北米のイヌ科動物の間に存在し、活発な伝播がおこなわれているという考え方が強まった。

同一種内の多様性

今日、犬で認められているヘパトゾーンの種類は *H. canis* と *H. americanum* のみである；そして、

その両種の 18S rRNA 遺伝子配列には差があることが報告されている^{21, 23)}。完全な配列データは 2 頭のみからの情報ではあるが、*H. americanum* 感染犬からの 18S rDNA 断片の相同性は、92.7-99.6% の範囲という²¹⁾。*H. canis* 間の配列では、その相同性は 97-100% との報告がある^{21, 23)}。株間の多様性は 18S rRNA 遺伝子配列の差で説明ができるが、現在利用可能な配列データからの遺伝子集団が、犬の居住場所や疾患の重篤度と関連性を示唆するものではないようである（データは示していない）。認められている配列の多様性がもつ重要度に、さらに着目するならば、犬の臨床的および移動記録に関する詳細情報を加味した、より膨大なデータ群が必要である。

新しい伝播経路

H. canis と *H. americanum* の伝播様式としては、いずれもガモントが發育して感染性をもつオーシストを体内に保有する未成熟マダニを介する事実が明らかにされており、またそのマダニの摂取によって新たな犬へと感染する²⁴⁾。*H. canis* では、媒介マダニであるクリイロコイタマダニが犬を好適宿主としており、すべての發育ステージにおいて犬を選択的に吸血するので、犬は最適な保虫宿主になる²⁵⁾。様々な種類のキツネでも *H. canis* 感染が報告されており¹³⁾、それゆえに野生のイヌ科動物が自然界での感染源維持に重要な役割を果している。一方、未成熟な *A. maculatum* はイヌ科動物よりも地上生活性の鳥類、げっ歯類およびウサギを吸血する機会の方が多いが、コヨーテでは 3 つの發育ステージすべてが寄生する¹¹⁾。*A. maculatum* の分布地域で、*H. americanum* に感染した野生のコヨーテが報告されている^{26, 27)}。コヨーテは実験的には本虫に感受性を有し、感染および症状の発現が認められ、また未成熟のマダニの感染も可能である^{27, 28)}。しかしながら、他の脊椎動物種の体表上には未成熟の *A. maculatum* が優勢的にみられることから、マダニへの感染源の供給を担うイヌ科動物以外の動物が、保虫宿主としての役割も果たしているかどうかなどの疑問が根強く残っている^{6, 9)}。

ところが最近の実験結果によって、これらの疑問点の正当性が解決された。つまり、*H. americanum* スポロゾイトの摂取により、コットラットの筋肉

内でシストゾイトへの發育が認められた²⁹⁾。感染ラットの筋肉を投与すると犬は感染性し、アメリカ・ヘパトゾーン症の特徴的な臨床徴候を誘起した³⁰⁾。感染犬の筋肉を使い *H. americanum* を用いた同様の実験では伝播に失敗しており^{2, 31)}、また *H. canis* 感染犬の筋肉中のモノゾイトシストの存在は証明されてはいるものの、われわれの知る限りではそれらの感染性を評価する投与実験はおこなわれていない。流行地域では多数の動物を検査しているにもかかわらず、野生げっ歯類、ウサギあるいはイヌ科以外の脊椎動物での *H. americanum* の自然感染例はまだ実証されていないが [(33); K. Allen 未発表データ]、野生脊椎動物がこの寄生虫の重要な待機宿主としての役割を担っていることを支持する証拠は増えつつある。*H. canis* では胎盤感染が証明されているが³⁴⁾、一方で *H. americanum* ではこの伝播経路はみられない。

結 論

このような新しいデータには興味はそそられるが、北米におけるヘパトゾーン症にはまだ多くの重要な疑問が残されている。感染犬から報告された 18S rDNA シークエンスの多様性の示唆するところは、ヘパトゾーンには多くの株あるいは種があり、それが病原性や發育様式に様々な変化をもたらし、犬への感染性や臨床徴候を発現する可能性があるものといえよう²¹⁾。感染性のシストゾイトの發育期がげっ歯類で発見されたという事実は、犬がイヌ科以外の脊椎動物の捕食を介して感染をおこす、いわゆる被捕食動物が待機宿主として *H. americanum* を野外で維持するために重要な役割を担っていることが示すものである^{29, 30)}；そして未成熟マダニへ感染を受け渡す可能性のある他の脊椎動物については、いまだ確証は得られておらず、もし仮に *H. canis* 感染犬で記載されたモノゾイトシストが被捕食動物にも存在するとしても、その役割に関しては今のところ確認されていない。加えて、北米でどの程度 *H. canis* が犬に浸透しているのかを明確にすることは非常に興味深い。*H. americanum* 感染とは対照的に、*H. canis* 感染においてはとくに健常犬では臨床的には不顕性に経過する場合が多いため⁷⁾、当該地域では現在分かっているよりも多くの犬に本原虫が感染している可能性もある。アナプラズマ症、

バベシア症, ボレリア症, エールリッヒ症およびロッキー山紅斑熱を含む, その他の局地的マダニ媒介感染症が多数認められることから³⁵⁻³⁷, 混合感染やそれによりさらに重篤な病状をもたらす可能性も十分にある。ヘパトゾーン症の病原体は他のベクター媒介性感染症と同様に国際的な課題である; すなわち, *H. canis* や *H. americanum* を専門とする世界中の獣医師および寄生虫学者が一丸となり協力するようになれば, これらの重要な問題に対する取り組みが可能となる。

協賛賛助

Dr.Little (SEL) は, 彼女のマダニおよびマダニ媒介性疾病に関する研究支援を動物薬品メーカー, 米国立感染症研究所および私的財団から受けている。

著者らの貢献内容

この研究はクラホマ州立大学で行われた, 犬およびその他の動物におけるヘパトゾーンの分子生物学的同定と性状解析 (SEL, KEA), および病変の類別と脊椎動物および無脊椎動物体内での生活環の記述, さらに *H. americanum* の維持伝播に関する野生動物の役割に関する研究 (EMJ, MVR, RJP, SAE) の最新の共同成果を総括したものである。

謝辞

この論文で総括されている研究所見は, オクラホマ州立大学内の獣医健康科学研究センターの支援とともに, 獣医寄生虫学に関する Krull-Ewing 基金の援助を受けている。

この論文は Parasite & Vectors Volume 2 Supplement 1, 2009; Proceeding of 4th International Canine Vector-borne Disease Symposium に部分的に掲載されている。補遺の全文は次のホームページ上で閲覧可能である。

<http://www.parasitensandvectors.com/supplements/2/S1>.

この補遺の出版には Bayer Animal Health GmbH の賛助をいただいている。

参考文献

- 1) Craig TM, Smallwood JE, Knauer KW, McGrath JP: *Hepatozoon canis* infection in dogs: clinical, radio-

graphic and hematological findings. JAVMA 1978, 173: 967-972.

- 2) Vincent-Johnson NA, MacIntire DK, Lindsay DS, Lenz SD, Baneth G, Shkap V, Blagburn BL: A new *Hepatozoon* species from dogs: description of the causative agent of canine hepatozoonosis in North America. J Parasitol 1997, 83: 1165-1172.
- 3) Mathew JS, Van Den Bussche RA, Ewing SA, Malayer JR, Latha BR, Panciera RJ: Phylogenetic relationships of *Hepatozoon* (Apicomplexa: Adeleorina) based on molecular, morphologic, and life-cycle characters. J Parasitol 2000, 86: 366-372.
- 4) Panciera RJ, Mathew JS, Cummings CA, Duffy JC, Ewing SA, Kocan AA: Comparison of tissue stages of *Hepatozoon americanum* in the dog using immunohistochemical and routine histologic methods. Vet Pathol 2001, 38: 422-426.
- 5) Ewing SA, Mathew JS, Panciera RJ: Transmission of *Hepatozoon americanum* (Apicomplexa: Adeleorina) by Ixodids (Acari: Ixodidae). J Med Entomol 2002, 39: 631-634.
- 6) Ewing SA, Panciera RJ: American canine hepatozoonosis. Clin Microbiol Rev 2003, 16: 688-697.
- 7) Baneth G, Vincent-Johnson N: Hepatozoonosis. In: Arthropod-borne infectious diseases of the dog and cat. Edited by Shaw SE, Day MJ: Lippincott Williams & Wilkins; 2005: 78-88.
- 8) Baneth G, Samish M, Shkap V: Life cycle of *Hepatozoon canis* (Apicomplexa: Adeleorina: Hepatozoidae) in the tick *Rhipicephalus sanguineus* and domestic dog (*Canis familiaris*). J Parasitol 2007, 93: 283-299.
- 9) Panciera RJ, Ewing SA: American canine hepatozoonosis. Anim Health Res Rev 2003, 4: 27-34.
- 10) Marchetti V, Lubas G, Baneth G, Modenato M, Mancianti F: *Hepatozoonosis* in a dog with skeletal involvement and meningoencephalomyelitis. Vet Clin Pathol 2009, epub ahead of print.
- 11) Williams HR: The biology and zoogeography of the Gulf Coast tick, *Amblyomma maculatum*, the potential vector of *Ehrlichia ruminantium* in the United States. Texas A&M Dissertation. PhD Thesis, Department of Entomology, Texas A&M University, College Station, Texas; 2002: 181.
- 12) Estrada-Pena A, Venzal JM, Mangold AJ, Cafrune MM, Guglielme AA: The *Amblyomma maculatum* tick group: diagnostic characters, description of the larva of *A. parvitarsum*, 16S rDNA sequences, distribution, and hosts. Syst Parasitol 2005, 60: 99-112.
- 13) Criado-Fornelio A, Ruas JL, Casado N, Farias NAR, Soares MP, Muller G, Brum JGW, Berne MEA, Bulingsarana A, Barba-Carretero JC: New molecular data on mammalian *Hepatozoon* species (Apicomplexa:

- Adeleorina) from Brazil and Spain. *J Parasitol* 2006, 92: 93-99.
- 14) Sumner JW, Durden LA, Goddard J, Stromdahl EY, Clark KL, Reeves RK, Paddock CD: Gulf Coast ticks (*Amblyomma maculatum*) and *Rickettsia parkeri*, United States. *EID* 2007, 13: 751-753.
 - 15) Li Y, Wang C, Allen K, Little S, Ahluwalia S, Gao D, Kaltenboeck B: Diagnosis of canine *Hepatozoon* spp. infection by quantitative PCR. *Vet Parasit* 2008, 157: 50-58.
 - 16) Baneth G, Shkap V, Presentey BZ, Pipano E: *Hepatozoon canis*: the prevalence of antibodies and gametocytes in dogs in Israel. *Vet Res Commun* 1996, 20: 4106.
 - 17) McCully RM, Basson PA, Bigalke RD, DeVos V, Young E: Observations on naturally acquired hepatozoonosis of wild carnivores and dogs in the Republic of South Africa. *Onderstepoort J Vet Sci* 1975, 42: 117-134.
 - 18) Murata T, Inoue M, Taura Y, Nakama S, Abe H and Fujisaki K: Detection of *Hepatozoon canis* oocysts from ticks collected from the infected dogs. *J Vet Med Sci* 1995, 57: 111-112.
 - 19) Craig TM: Hepatozoonosis. In: *Infectious Diseases of the Dog and Cat*. 2nd Edition. Edited by Greene CE. Philadelphia: W.B. Saunders; 1998: 458-465.
 - 20) O' Dwyer LH, Massard CL and Pereira de Souza JC: *Hepatozoon canis* infection associated with dog ticks of rural areas of Rio de Janeiro State, Brazil. *Vet Parasit* 2001, 94: 143-150.
 - 21) Allen KE, Li Y, Kaltenboeck B, Johnson EM, Reichard MV, Panciera RJ, Little SE: Diversity of *Hepatozoon* species in naturally infected dogs in the southern United States. *Vet Parasitol* 2008, 154: 220-225.
 - 22) Yabsley MJ, McKibben J, Macpherson CN, Cattán PF, Cherry NA, Hegarty BC, Breitschwerdt EB, O'Connor T, Chandrashekar R, Paterson T, Perea ML, Ball G, Friesen S, Goedde J, Henderson B, Sylvester W: Prevalence of *Ehrlichia canis*, *Anaplasma platys*, *Babesia canis vogeli*, *Hepatozoon canis*, *Bartonella vinsonii berkhoffii*, and *Rickettsia* spp. in dogs from Grenada. *Vet Parasitol* 2008, 151: 279-285.
 - 23) Karagenc TI, Pasa S, Kirli G, Hosgor M, Bilgic HB, Ozon YH, Atasoy A, Eren H: A parasitological, molecular and serological survey of *Hepatozoon canis* infection in dogs around the Aegean coast of Turkey. *Vet Parasitol* 2006, 135: 113-119.
 - 24) Mathew JS, Ewing SA, Panciera RJ, Woods JP: Experimental transmission of *Hepatozoon americanum* Vincent-Johnson et al., 1997 to dogs by the Gulf Coast tick, *Amblyomma maculatum* Koch. *Vet Parasitol* 1998, 80: 1-14.
 - 25) Dantas-Torres F: The brown dog tick, *Rhipicephalus sanguineus* (Latreille, 1806) (Acari: Ixodidae): from taxonomy to control. *Vet Parasitol* 2008, 152: 173-185.
 - 26) Kocan AA, Breshears M, Panciera RJ, Ewing SA, Barker RW: Naturally occurring hepatozoonosis in coyotes from Oklahoma. *J Wild Dis* 1999, 35: 86-89.
 - 27) Kocan AA, Cummings CA, Panciera RJ, Mathew JS, Ewing SA, Barker RW: Naturally occurring and experimentally transmitted *Hepatozoon americanum* in coyotes from Oklahoma. *J Wild Dis* 2000, 36: 149-153.
 - 28) Garrett JJ, Kocan AA, Reichard MV, Panciera RJ, Bahr RJ, Ewing SA: Experimental infection of adult and juvenile coyotes with domestic dog and wild coyote isolates of *Hepatozoon americanum* (Apicomplexa: Adeleorina). *J Wild Dis* 2005, 41: 588-592.
 - 29) Johnson EM, Allen KE, Breshears MA, Panciera RJ, Little SE, Ewing SA: Experimental transmission of *Hepatozoon americanum* to rodents. *Vet Parasit* 2007, 151: 164-169.
 - 30) Johnson EM, Allen KE, Panciera RJ, Little SE, Ewing SA: Infectivity of *Hepatozoon americanum* cystozoites for a dog. *Vet Parasitol* 2008, 154: 148-150.
 - 31) Nordgren RM, Craig TM: Experimental transmission of the Texas strain of *Hepatozoon canis*. *Vet Parasitol* 1984, 16: 207-214.
 - 32) Baneth G, Shkap V: Monozoic cysts of *Hepatozoon canis*. *J Parasitol* 2003, 89: 379-381.
 - 33) Johnson EM, Allen KE, Panciera RJ, Ewing SA, Little SE, Reichard MV: Field survey of rodents for *Hepatozoon* infections in an endemic focus of American canine hepatozoonosis. *Vet Parasit* 2007, 150: 27-32.
 - 34) Murata T, Inoue M, Tateyama S, Taura Y, Nakama S: Vertical transmission of *Hepatozoon canis* in dogs. *J Vet Med Sci* 1993, 55: 867-868.
 - 35) Dantas-Torres F: Rocky Mountain spotted fever. *Lancet Infect Dis* 2007, 7: 724-732.
 - 36) Bowman D, Little SE, Lorentzen L, Shields J, Sullivan MP, Carlin EP: Prevalence and geographic distribution of *Dirofilaria immitis*, *Borrelia burgdorferi*, *Ehrlichia canis*, and *Anaplasma phagocytophilum* in dogs in the United States: results of a national clinic-based serologic survey. *Vet Parasitol* 2009, 160: 138-148.
 - 37) Yeagley TJ, Reichard MV, Hempstead JE, Allen KE, Parsons LM, White MA, Little SE, Meinkoth JH: Detection of *Babesia gibsoni* and the canine small *Babesia* sp. "Spanish Isolate" in confiscated pit bull terriers. *JAVMA* 2009, in press.