

総説

犬バベシア症； 東北地方で高まる遭遇のリスク，誤診を避けるために

山崎真大

要約

犬バベシア症は西日本で多発するが，近年では東日本および北日本でも発生が報告されている．病態が免疫介在性溶血性貧血と同じであるため鑑別が難しく，また東北地方は流行地域ではないため見落とされやすく注意が必要である．診断には血液塗抹標本の観察のほか，血清診断や遺伝子検査も利用できる．治療には従来のジミナゼン製剤のほか，アトバコンが利用可能であり，また多剤併用療法も考案されてきている．

キーワード：犬バベシア症，*Babesia gibsoni*，免疫介在性溶血性貧血

1. はじめに

犬バベシア症 (Canine babesiosis) は，日本では西日本を中心に発生がみられるが [1-3]，近年では東日本，北日本への発生地域の拡大が懸念されている．病原体はバベシア属原虫であり，様々な機序により赤血球を破壊し溶血を引き起こす．このため本疾患の主徴は溶血性貧血であり，その病態は原発性免疫介在性溶血性貧血 (immune-mediated hemolytic anemia, IMHA) と類似し，鑑別診断に苦慮するものと思われる．東北地方ではほとんど発生が報告されていないため，むしろ IMHA と誤診をしてしまいやすいことが懸念される．本稿では，東北地方においても犬バベシア症の診断と治療に役立つよう，その分布や，様々な症状，治療法について解説する [4]．

2. *Babesia gibsoni* の特徴

犬のバベシア症病原体には *Babesia gibsoni* と *B. canis*，*B. vogeli* および *B. rossi* がよく知られており，その他，アメリカ合衆国カリフォルニア州南部で同定された *B. conradae* など [5]，犬に感染するバベシア原虫が複数報告されている．本稿では国内で犬バベシア症の主な原因となっている *B. gibsoni* について主に記載する．

B. gibsoni は様々な形態を示す小型 (1 μm \times 3.2 μm) の原虫であり，通常一つの赤血球内に1体認められるとされている (図1)．しかしながら犬体内においても脾臓からの針生検標本や原虫寄生率がきわめて高い症例の末梢血液中の *B. gibsoni* においては，卵円形，ドット形，コンマ形，洋梨形，アメーバ形，及び1つの赤血球に複数の原虫が存在する花弁形などの

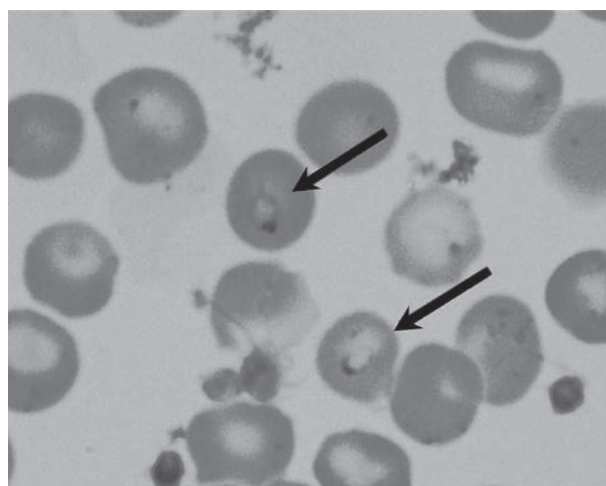


図1 自然発生病例から得られた *Babesia gibsoni* 感染犬の血液塗抹標本．*B. gibsoni* を矢印にて示す．*B. gibsoni* は図のように様々な形態をとる．

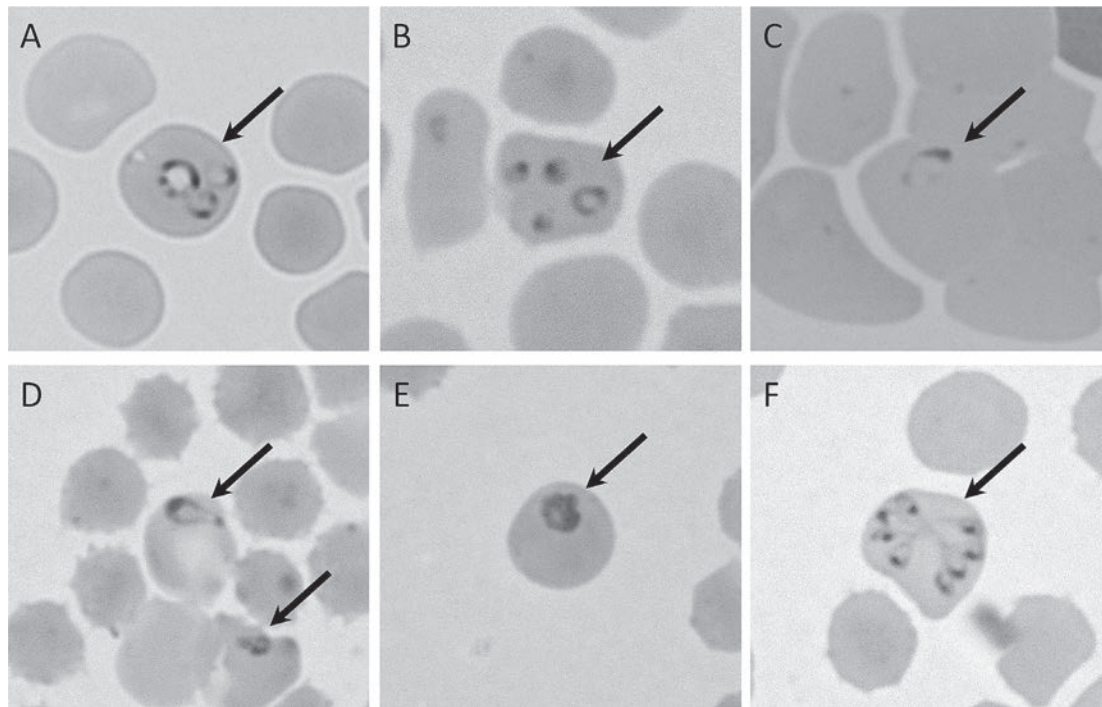


図2 培養 *Babesia gibsoni* の塗抹標本. *B. gibsoni* 感染赤血球を矢印にて示す. A: 一つの卵円形原虫と二つのコンマ形原虫を含む赤血球. B: 一つの卵円形原虫と三つのドット形原虫を含む赤血球. C: 一つのコンマ型原虫を含む赤血球. D: 大型の洋梨形原虫を含む赤血球 (上) と小型の洋梨形原虫を含む赤血球 (下). E: 一つのアメーバ形原虫を含む赤血球. F: 八つの原虫が花弁のように配置された形態を持つ原虫.

様々な形態が観察されている (図2) [6, 7]. したがって、血液塗抹標本などの観察で虫体を検出し、診断するにはある程度の慣れが必要になる。

特徴として、*B. gibsoni* は網状赤血球内でよく増殖するが [8]、若い赤血球である網状赤血球内に多く含まれる ATP、グルタミン酸、アスパラギン酸、還元型グルタチオンがこのことに貢献していると思われる [9]。いっぽう、通常のイヌ赤血球は成熟すると細胞内が高ナトリウム、低カリウム濃度に維持されており LK (low kalium) 型赤血球と呼ばれるが、一部の柴犬や秋田犬に認められる赤血球においては成熟後も細胞内が低ナトリウム、高カリウム濃度に維持されており HK (high kalium) 型赤血球と呼ばれ、網状赤血球に類似した生化学的特徴を持つ [10]。このため、*B. gibsoni* は HK 型イヌ赤血球内でよく増殖することが明らかになっている [11]。東北地方では秋田犬が多く飼育されていることから、HK 型イヌ赤血球を持つ個体が比較的多数存在すると思われ、HK 型赤血球を持つ個体において重篤なバベシア症を呈するという報告はないものの、このような個体はバベシア原虫がよく増殖し、症状が重篤化するかもしれないので注意が必要かもしれない。

3. 日本におけるバベシア原虫の分布

犬バベシア症は主に関西以西の西日本で発生が多く認められ、主なベクターはフタトゲチマダニである。Polymerase chain reaction (PCR) 法を用いた複数の分子疫学調査では、関西、中国、四国及び九州地方の犬あるいは猫より採取したマダニから *B. gibsoni* の遺伝子が検出されたものの、東日本のマダニからは検出されていない [12, 13]。一方で、犬から採取した血液を用いて PCR 法及び enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) 法にて実施した調査では、東日本の各県の犬から *B. gibsoni* が検出されているが、陽性となった犬種は土佐犬とピットブルテリアが非常に多かった。これらの犬種は闘犬として利用されることが多いため、東日本から西日本の他県に移動して咬傷 (闘犬) により感染が起きていることが疑われている [14]。東北地方では特に青森県で闘犬として土佐犬が飼育されており、これらが遠征により犬バベシア症に罹患することが多い。上記のように、現在のところこれらの罹患犬から地域のマダニにバベシア原虫が感染した証拠は得られていないため、*B. gibsoni* の分布がどんどん拡大しているということはなさそうである。しかしながら、これらの感染犬がマダニの吸血を受けることでマダニが感染し、それらのマダニが他の犬を

吸血すること、および産卵をすることで分布が拡大する恐れがあるので注意が必要である。加えて、他の犬種においても飼い主と一緒に旅行で西日本に行き、感染して帰宅する例を経験することがある。このような症例の場合には、帰宅して2週間程度での体調不良を訴えるようであるので、稟告を聴取する際には注意が必要である。以上のように、犬バベシア症は人や犬などの移動に伴って分布域が拡大する恐れがあるので、流行地でない東日本においてもその発生を警戒する必要がある。加えて、猪熊ら [12] の報告によると東北地方には *B. odocoilei*-like と呼ばれる新種のバベシア原虫が存在することが報告されており、この原虫が犬バベシア症を引き起こす可能性がある。筆者らはこの新種のバベシア原虫による犬バベシア症の症例を経験しており、学会において口頭発表を行っている。東北地方ではこのバベシア原虫による犬バベシア症に対しても注意が必要である。

4. 病態

B. gibsoni はほとんどの場合ベクターであるマダニの吸血により感染するが、犬の咬傷や、輸血によっても犬から犬へ感染する可能性がある。このことが闘犬で感染が多い原因となっている。一方、東北地方でも輸血に用いるドナー犬は感染していないことを遺伝子検査などにより証明しておく必要があるだろう。またリスクは高くないものの胎盤を介した感染が認められているため、母犬が感染していた場合、新生子がバベシア症を発症することがある [15, 16]。感染ルートが異なっても、犬バベシア症の主徴は溶血性貧血と血小板減少症であるので、そのメカニズムを以下に述べる。

バベシア原虫に感染すると成犬では免疫応答が起きるが、免疫システムにより原虫が体内から完全に排除されることはないと言われる。また抗バベシア原虫薬を用いて治療を行っても原虫を完全に排除することはほとんどできず、これらの犬はキャリアー犬になってしまう。キャリアー犬では、摘脾を行うことでバベシア症が強く再発するため [17]、脾臓を含めた免疫システムはバベシア原虫の増殖を抑えるために重要であると思われる。*B. gibsoni* 感染血液を非感染犬に実験的に投与しても、明らかな臨床症状を示さないキャリアー犬となるが、摘脾を実施すると1週間程度で貧血を伴ったバベシア症を発症する [18]。さらにこれらの摘脾を行った慢性感染犬では、中程度から重度の慢性貧血が持続し、比較的短い間隔でバベシア症の再発を繰り返す。まれに、慢性感染犬では原虫の増殖が抑

えられなくなり、抗バベシア原虫薬を繰り返し投与することで原虫が薬剤耐性を獲得し効果が低くなり、最終的に貧血により死に至ることがある。他方で、キャリアー犬の摘脾を行わず長期間飼育を行った場合に、著しい脾腫を起し食欲不振を起したこともあった。以上のことから、バベシア原虫の増殖抑制において脾臓が重要な役割を果たしていることが推察される。上述の *B. odocoilei*-like の引き起こす犬バベシア症は、筆者らの経験した症例は全て別の病気によって脾摘を実施されていた。このことはこの *B. odocoilei*-like は脾臓のない犬でのみ感染が成立する可能性を示唆することに加え、脾臓がバベシア原虫に対する感染防御において重要であることを示していると思われる。いっぽう、8ヵ月齢未満の子犬では十分な液性免疫反応が起こらず、バベシア原虫は子犬に貧血を引き起こし衰弱の原因になる [19]。以上の様に、バベシア原虫の引き起こす病態は、宿主の年齢や免疫機能・状態の影響を受ける [20]。

溶血のメカニズムについては、第一に原虫の赤血球内での増殖と脱出による赤血球の破壊が考えられている。またバベシア原虫の感染を受けることにより、赤血球は浸透圧的に脆弱になり、容易に溶血するようになる [21]。しかしながら、末梢血液中のバベシア原虫の数、すなわち原虫寄生率に比べて貧血の程度が重症であることがしばしば観察されるため、上記のような赤血球に対する直接的な障害以外のメカニズムが複数提唱されている。

一つは、抗赤血球膜抗体の産生が溶血の原因として考えられている [22-25]。これらの抗赤血球抗体が赤血球膜に結合することにより赤血球はオプソニン化され免疫システムによる攻撃の対象となり、赤血球の傷害、マクロファージによる赤血球貪食の増加、血清中の溶血因子の増加が引き起こされる [26-28]。脾臓はこのオプソニン化された赤血球を排除するうえで重要であると考えられるため、摘脾により原虫の増殖が制御できなくなり、貧血が悪化すると推測されている [29]。さらには、産生された抗赤血球膜抗体は感染犬体内のバベシア原虫非感染赤血球にも結合し、これらの非感染赤血球も同様に障害を受けるため、低い原虫寄生率にもかかわらず重度の貧血となると考えられる [30]。上記の状態は原発性 IMHA の病態と類似しており、バベシア原虫は二次性 IMHA の原因となる。犬バベシア症においても赤血球自己凝集や球状赤血球症が認められ、クームス試験も陽性となるので、これらの検査でバベシア症と原発性 IMHA を区別することはできない。このため、犬において IMHA を疑う

場合には血液中のバベシア原虫の感染不在を確認することが推奨される。東北地方においては、犬バベシア症がまれな疾患であるため鑑別診断に上りにくいと思われるが、犬バベシア症を見落としてIMHAと診断し、免疫抑制をかけた場合には犬バベシア症の重篤化を招くので注意が必要である。

もう一つの赤血球障害のメカニズムとして赤血球の酸化障害が考えられている。バベシア原虫と一緒に培養した赤血球は酸化障害を受け、これらの赤血球はマクロファージによる貪食を受ける [31]。原虫の感染した赤血球内では活性酸素の産生が増加し、この活性酸素が赤血球の酸化障害に関連していると考えられている [32]。村瀬らは、同様に感染犬の脾臓で酸化障害を受けた赤血球がマクロファージにより貪食されることで貧血が悪化すると推測しているが [31]、感染犬末梢血中赤血球の酸化障害は証明されていない。

さらに、*B. gibsoni* 感染犬の血清中には赤血球の 5'-nucleosidase 活性を阻害する因子が存在する。5'-nucleosidase は赤血球の成熟に必要な酵素であるため、結果として網状赤血球の成熟が阻害され、貧血が悪化すると推測される [33]。この現象は、上述の *B. gibsoni* が網状赤血球内で好んで増殖するという特徴と関連し、原虫が効率よく増殖するための手段であるのかもしれない。他方で、原虫がフィブリノーゲン様蛋白質 (fibrinogen-like protein, FLP) の形成を引き起こすことが報告されている [20]。この FLP により赤血球の粘性が増し、毛細血管における赤血球凝集が引き起こされ、結果として血管閉塞が起き、急性貧血とその他の臨床症状を引き起こすと考えられている [20]。このような赤血球の凝集は培養と類似した流れの緩やかな環境を感染犬体内で作り出し、バベシア原虫が新しい赤血球に侵入することを容易にすると考えられている。

血小板減少症も重要な症状であり、免疫を介するメカニズムや溶血あるいは血管障害による凝固異常を原因とした血小板の消費によって起こると考えられているが、あまり研究がなされていない。血小板数は減少するが、凝固系検査に異常が認められない場合には、免疫介在性血小板減少症に類似した病態であると思われる [4]。筆者らの予備的な研究では、*B. gibsoni* 感染犬の血清中には抗血小板抗体が存在する可能性が見いだされているが、これを証明するにはさらなる研究が必要である。一方で重篤な止血異常症状を呈する症例で、凝固系の異常も認める場合には、播種性血管内凝固症候群 (disseminated intravascular coagulation; DIC) を疑うべきである。近年では、獣医療において

も fibrin/fibrinogen degradation product (FDP) や D-ダイマーなどの測定が利用できるようになってきているので、DIC を予測することは容易になっている。血小板減少症を併発する場合には上記のような検査によるモニタリングが必要となる。

重度の貧血や血管閉塞による鬱血に続発する組織の低酸素は、バベシア症における様々な臨床症状の原因となり得るが、それらの症状については国内ではあまり報告されていない。

5. 臨床所見

犬バベシア症には様々な重症度のものが存在する。甚急性では重度の組織障害が認められるが、まれである [4, 34]。初感染時には、食欲不振、溶血性貧血、血小板減少症、リンパ節腫大、脾腫といった特徴的な臨床症状が観察される [35, 36]。また沈鬱や間欠的な発熱、嘔吐、粘膜蒼白、体重減少、黄疸、血色素尿などの症状もしばしば認められる [37]。しかしながら溶血性貧血及び血小板減少症の程度が軽度で無徴候のままキャリアー犬となってしまう場合もある。若齢犬やまれに成犬で死亡例が報告されているが、ほとんどの感染犬は治療により回復する。ただし、これらの犬の体内からはバベシア原虫は完全には排除されおらず、キャリアー犬となる。このため、犬バベシア症の流行地域でなくとも、貧血と血小板減少症を呈する症例が来院した場合には、稟告の聴取、特に流行地域への旅行の有無を丹念に聴取し、血清学的手法あるいは遺伝子工学的手法を用いて犬バベシア症を否定することが望ましい。いっぽうで、慢性症状を呈する *B. gibsoni* 感染犬もしばしば認められ、軽度貧血、粘膜蒼白、脾腫、肝腫、リンパ節腫脹、沈鬱を呈する。

重症化した犬バベシア症の合併症としては、腎機能障害、神経症状、肝機能障害が報告されているが、主に南アフリカでの *B. rossi* 感染症での報告である。今のところ国内で *B. gibsoni* が重篤な合併症を引き起こしたという報告はないが、*B. gibsoni* 実験感染犬における腎機能の低下を示す結果 [18] が得られているほか、筆者は神経症状を呈した犬も経験したことから *B. gibsoni* 感染症においても重症化した場合に *B. rossi* と同様の症状を引き起こす可能性がある。またしばしば肝酵素値の上昇と炎症のマーカーである C 反応性タンパク質 (CRP) の上昇を認めることから、筆者らは急性脾炎の併発を疑って調査を行なったが、調査した 20 頭の犬バベシア症症例犬では急性脾炎の併発は認められなかった。

6. 診断

急性の合併症を伴わない犬バベシア症において臨床病理性な変化は非特異的なものが多く、再生性貧血と血小板減少症が第一に認められる [35, 36]. 白血球の変化は一定でない [36]. 血液生化学検査の結果は通常は正常であるが、重症例において低カリウム血症や、高カリウム血症と低血糖の併発が認められている [36].

犬バベシア症の確定診断には、感染赤血球中の原虫を証明することが必要である。以前よりギムザ染色した血液の塗抹標本の観察によりバベシア原虫の検出が行われており、ギムザ染色用の緩衝液に pH 7.4 のりん酸緩衝液が利用できればバベシア原虫が濃い紫色に染色され検出は簡単になる。 *B. gibsoni* は図 2 に示すとおり様々な形態を示し、染色による汚れと判別がつきにくい形態を呈することがあるうえ、原虫寄生率はしばしば低い。 *B. gibsoni* は網状赤血球に好んで感染するが [9, 11], 網状赤血球は遠心分離後に沈殿の上層に集まることから、白血球の層に隣接した赤血球の塗抹を観察すれば検出が容易になる [4]. 以上より、寄生率が低い場合には見落としてしまうことが予想され、塗抹標本の観察で検出できない場合には下記の方法による検査が勧められる。

血清診断は、感染後免疫反応が起こるのに十分な期間が経過していれば、間接的に原虫を検出する方法としてスクリーニング検査に利用できる [38, 39]. 犬バベシア症では、間接蛍光抗体 (indirect fluorescent antibody, IFA) 法が最も特異的な抗バベシア原虫抗体検出法として利用されている [38]. 若齢の犬や感染初期に検査を実施した犬では、血清学的検査では陰性となることがあり、時間をかけて再検査が必要となる場合がある [40]. ただし特異性の問題から、血清学的検査が陽性の場合でも犬バベシア症と診断するにあたっては慎重に判断する必要がある。近年では、ELISA 法による検査が開発されているが、感度が高いものの、特異性が IFA よりも低い [38, 40, 41].

遺伝子工学的手法を用いた方法は最も感度、特異性が高い検査法である。検査にはやや多めに新鮮全血を必要とし、費用もかかるが、感染の初期においても遺伝子は検出可能である。特に IMHA の原因としてバベシア症を除外するために遺伝子検査を実施しておくことは意義があると思われる。一般的には PCR 法によりバベシア原虫の遺伝子を検出し [42, 43], リボソーム遺伝子の塩基配列を解析して種の同定を行う [44, 45]. このような検査は、無症候でバベシア原虫を保持しているキャリアー犬においても感染を証明

できるため、輸血のドナー犬として使用する犬に対しては実施しておくことが望ましい。また上述の新種のバベシア原虫、 *B. odocoilei*-like においても非特異反応と思われるが、コマーシャルの PCR 検査にて “*B. gibsoni*” として検出されるようであるので、この原虫に対しても PCR 検査は有効であろう。ただし、西日本への旅行歴などがなく、本当に *B. gibsoni* に感染しているかどうか疑問である場合には岩手大学において正確な種の同定が可能であるのでご依頼いただきたい。

7. 治療

一般的に、抗バベシア薬による治療を開始して 24 時間以内に臨床的改善が認められる (表 1). ジミナゼン、フェナミジン、ペンタミジン、およびイミドカルブは芳香族 diamidine 誘導体であり、これらは世界中で使用されている。ジミナゼンは世界中で最も広く使用されている抗バベシア原虫薬である [46] (日本ではガナゼック[®], ノバルティスアニマルヘルス, 東京). 表には記載していないが、ジミナゼンを 2 mg/kg/day の投与量で 3 日連続投与で使用しても *B. gibsoni* を減少させることができる。培養系を用いてジミナゼン耐性 *B. gibsoni* 株が作成され、 *B. gibsoni* がジミナゼンに対する耐性を獲得することが証明されている [47]. 耐性メカニズムは明らかになっていないが、ジミナゼン耐性株はクリンダマイシン、ドキシサイクリンおよびペンタミジンに対しても抵抗性を獲得していた [47]. このことは、バベシア症の治療において大変憂慮すべき事である。症例においてもジミナゼンの反復投与により耐性株が出現し、治療効果が減衰する危険性があるので注意が必要である [47]. 犬はジミナゼンの毒性に対して感受性が高く、注射部位の痛みと腫脹、嘔吐、下痢が見られ、非常にまれに運動失調や発作などの副作用を呈することがある [48]. イミドカルブは国内では販売されていないが、 *B. gibsoni* には効果が低いとされている。副作用は、唾液分泌、流涙、嘔吐、下痢、筋肉の振戦、情緒不安、接種部位の硬結・疼痛、頻脈及び呼吸困難がある [49]. フェナミジンやペンタミジンはジミナゼンと類似した効果を示す [50]. 前者は国外でのみ利用されており、後者はベナンボックス[®] (サノフィ株式会社, 東京) として医療用に販売されている。どちらの薬剤もあまり広くは研究されていないが、ジミナゼンと類似した作用を呈するため、ジミナゼン耐性原虫は同時にこれらの薬剤に対する耐性も示すと思われる。

アトバコンは海外において Mepron[®] (グラクソ・

表 1. Babesia gibsoni に対して効果が報告されている薬剤.

薬剤	投与量 ^a (mg/kg)	投与経路	投与間隔 (hours)	投与期間 (days)	<i>B. gibsoni</i> [*]
ジミナゼン [52] ^b (ガナゼック [®])	3.5-5	IM	24c	2	2+
ペンタミジン [56]	16.5	IM	24	2	2+
フェナミジン [56]	15-20	SC	24	2	2+
イミドカルブ [55] ^b	5-6.6	IM	1回投与	-	+
	7.5	IM	1回投与	-	
クリンダマイシン [59] ^{bd}	12.5-25	PO	12	7-10	?
ドキシサイクリン [61] ^d	10	PO	12	7-10	?
アジスロマイシン [58] ^e	10	PO	24	10	3+
アトバコン [57] ^e (Mepron [®])	13.3	PO	8	10	3+
アムホテリシン B [18] ^f	0.5-1	CRI	24	2	2+

IM, 筋肉内投与；SC, 皮下投与；IV, 静脈内投与；PO, 経口投与；CRI, 持続点滴.

* *B. gibsoni* に対する効果；3+, 効果高い；2+, 効果あり；+, 効果弱い；-, 効果なし；?, 効果不明.

^a 一回投与量.

^b ジミナゼン, イミドカルブおよびクリンダマイシンの併用については本文を参照 [65].

^c 投与総量が7 mg/kg を超えると中枢神経毒性の危険性あり. しかしながら3回連日投与する場合や, 隔日で3回投与する場合あり [54].

^d クリンダマイシン, ドキシサイクリン, メトロニダゾールの併用については本文を参照.

^e アジスロマイシンとアトバコンの併用については本文を参照 [60].

^f 投与方法については本文を参照. 腎臓に障害がある場合の投与方法を用いる [18].

スミスクライン株式会社, 東京)として医療用に販売されている. 新しく, 即効性のある抗原虫薬として期待されており, 国内でもよく使用されるようになってきている. 内服薬であるためジミナゼン製剤よりも利用しやすいという利点もある. 薬効薬理作用は完全には明らかになっていないが, 原虫に特異的な代謝を阻害するため副作用が少ないとされている. ただし残念ながら, アトバコンを単独で使用した場合には耐性株が出現することが報告されており [51], 実際に治療後30日以上が経過した後にバベシア症の再発が認められ [52], アトバコンの効果が低下していた. アトバコンは日本では輸入する必要がある, また他の治療薬に比べて高価である.

AmB (ファンギゾン, ブリストル・マイヤーズ, 東京)は, 実験感染犬において原虫寄生率を減少させる効果が認められ [18], 原虫を完全に排除することはできなかったものの, 二度目の投与でも原虫を減少させる効果が認められ, 反復投与が可能であることが示唆された. AmBは細胞膜に穴を開けることで抗原虫効果を発揮するため, ジミナゼンとは作用が異なると思われ, 併用などにより高い効果が得られるのではないかと期待している. ただし, AmBの副作用とし

て腎障害があり, 腎機能障害が起こりうる犬バベシア症においては5%ブドウ糖液にAmBが0.01 mg/mLとなるように希釈し, これを4時間以上かけて持続点滴により投与する方が安全であると思われる. 加えて, AmBのリポソーム製剤であるアムピソーム (大日本住友製薬, 大阪)も培養原虫を減少させる効果を有していた. アムピソームはAmBの副作用を減らすために開発された薬剤であり, 高価であるもののより安全に利用できる可能性がある.

抗バベシア原虫薬が入手できない場合やジミナゼンやアトバコンによる症状の改善が十分でなくなってきた場合には, 積極的な支持療法とクリンダマイシン (25 mg/kg, 経口, 12時間毎, 7~21日間)の投与が推奨される [53]. また血液塗抹標本ではバベシア原虫を検出できず, 遺伝子検査などの結果を待つ間にもクリンダマイシンは利用できる. あるいは, 東北地方の動物病院では抗バベシア原虫薬を常備していることはあまりないと思われるため, 犬バベシア症に遭遇した時にジミナゼン製剤やアトバコンの入荷を待つ間, クリンダマイシンを利用すると良いだろう. 本薬剤は原虫を排除することはできないが [54], 上記の投与量によって貧血とその他の臨床症状は解消される.

多剤併用療法は、腫瘍に対する化学療法と同様に感染症においても薬剤耐性菌、薬剤耐性原虫の出現を抑制することや、治療効果を高め、副作用を減らす可能性があることで注目されている。ジミナゼンにより十分な治療効果が得られなかった実験感染犬に対して、クリンダマイシン (25 mg/kg, 経口, 12時間毎), メトロニダゾール (15 mg/kg, 経口, 12時間毎), およびドキシサイクリン (5 mg/kg, 経口, 12時間毎) を併用したところ, 4頭中3頭で症状は改善し, 原虫が検出されなくなったとの報告がある [55]. ただし, 投薬期間は100日近くなる場合もあった。またアトバコンとアジスロマイシンの併用が報告されており, *in vitro*, *in vivo* の両方で効果的であった [51]. この併用療法は, 少数ではあるが, 自然発生した *B. gibsoni* 感染症の投与試験に用いられ, アトバコン (13.3 mg/kg, 経口, 8時間毎) とアジスロマイシン (10 mg/kg, 経口, 1日1回) を併用して10日間投与したところ, 原虫は完全に排除, あるいは原虫寄生率が検出限界以下にまで低下した [56]. しかしアジスロマイシンとの併用においてもアトバコンに対する薬剤耐性株の出現が懸念されている [57, 58]. アトバコンにおいてはプログアニルとの合剤 (Malarone[®]; グラクソ・スミスクライン株式会社, 東京) の使用も効果が報告されている。いっぽうで, *B. gibsoni* 感染症に対してアトバコンとアジスロマイシンによる治療と, クリンダマイシン (30 mg/kg, 12時間おき, 経口投与), ジミナゼン (3.5 mg/kg, 初診日のみ, 筋肉内注射) およびイミドカルブ (6 mg/kg, ジミナゼン投与の翌日のみ, 皮下注射) による治療を比較した研究では, クリンダマイシン, ジミナゼンおよびイミドカルブによる治療での再発率が低かったことから [59], クリンダマイシン, ジミナゼンおよびイミドカルブの併用療法がより優れているとされている。

輸血は重度の貧血があり生命の危機がある場合に行う [4]. 輸血の適否は臨床症状, 経過, 血液検査の結果に基づいて判断し, 重度貧血の臨床症状がある場合には輸血が必要となる。病気の進行度合いと赤血球再生の程度も考慮に入れるが, 原虫寄生率の程度は貧血の程度とあまり相関が見られないので, 輸血の判断には有用ではない。

支持療法は患者の評価を綿密に行い, 予想される合併症の治療方針に基づいて決定される [4]. 犬バベシア症の症状のうち, 特に溶血性貧血に関しては免疫系が発症に関与していると考えられているためグルココルチコイドの使用については議論となっているが, 犬バベシア症の症例において免疫抑制療法を実施した場

合には症状の悪化を引き起こす危険性があるため, 注意が必要である。グルココルチコイドの使用はバベシア原虫の再増殖を引き起こすため [60], 長期間の投与はできない。筆者らは摘脾した *B. gibsoni* 慢性実験感染犬より感染赤血球を採取するために, プレドニゾロンを 2 mg/kg/day で3日間投与することでバベシア症の再発を誘発していたが, 経験的にプレドニゾロン投与後約2週間で原虫寄生率の上昇と貧血が引き起こされることがわかっている。この際には摘脾が行われていることが大きな要因と思われるが, 免疫抑制によりバベシア原虫は再増殖を起こす危険性があることに注意する必要がある。

8. 予 防

B. gibsoni に対するワクチンは現在のところ利用できないため, 飼育環境がマダニにより汚染されないように注意し, マダニに寄生されないようにすることが重要である。現在のところ本原虫が冬季にマダニによって媒介されたという報告はないため, 春先から秋までしっかりとマダニの予防を行えば感染をかなり抑えられるはずである。またマダニの吸血により原虫の伝播が起こるには最低でも2~3日間吸血される必要があることから, 野外に出かけた際には皮膚と被毛をチェックしてマダニを駆除することが重要である。また薬剤によるマダニの駆除も犬バベシア症のコントロールに有効である。

引用文献

- [1] Kuttler KL : World-wide impact of babesiosis, *In* Ristic M (ed), Babesiosis of domestic animals and man, CRC Press, Florida, 1-22 (1998)
- [2] Shaw SE, Lerga AI, Williams S, Beugnet F, Birtles RJ, Day MJ, Kenny MJ : Review of exotic infectious diseases in small animals entering the United Kingdom from abroad diagnosed by PCR, *Vet Rec*, 152, 176-177 (2003)
- [3] Taboada J, Merchant SR : Babesiosis of companion animals and man, *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, 21, 103-123 (1991)
- [4] Taboada J, Lobetti R : Babesiosis, *In* Infectious disease of the dog and cat third edition, Saunders, St. Louis, 722-736 (2006)
- [5] Kjemtrup AM, Wainwright K, Miller M, Penzhorn BL, Carreno RA : *Babesia conradae*, sp. Nov., a small canine *Babesia* identified in California, *Vet Parasitol*, 138, 103-111 (2006)

- [6] Murase T, Hashimoto T, Ueda T, Maede Y : Multiplication of *Babesia gibsoni* in in vitro culture and its relation to hemolysis of infected erythrocytes, J Vet Med Sci, 53, 759-760 (1991)
- [7] Yamasaki M, Hossain MA, Jeong JR, Chang HS, Satoh H, Yamato O, Maede Y : *Babesia gibsoni*-specific isoenzymes related to energy metabolism of the parasites in infected erythrocytes, J Parasitol, 89, 1142-1146 (2003)
- [8] Murase T, Iwai M, Maede Y : Direct evidence for preferential multiplication of *Babesia gibsoni* in young erythrocytes, Parasitol Res, 79, 269-271 (1993)
- [9] Yamasaki M, Otsuka Y, Yamato O, Tajima M, Maede Y : The cause of the predilection of *Babesia gibsoni* for reticulocytes, J Vet Med Sci, 62, 737-741 (2000)
- [10] Inaba M, Maede Y : Increase of Na⁺ gradient-dependent L-glutamate and L-aspartate transport in high K⁺ dog erythrocytes associated with high activity of (Na⁺,K⁺) -ATPase, J Biol Chem, 259, 312-317 (1984)
- [11] Yamasaki M, Asano H, Otsuka Y, Yamato O, Tajima M, Maede Y : Use of canine red blood cell with high concentrations of potassium, reduced glutathione, and free amino acid as host for in vitro cultivation of *Babesia gibsoni*, Am J Vet Res, 61, 1520-1524 (2000)
- [12] Inokuma H, Yoshizaki Y, Shimada Y, Sakata Y, Okuda M, Onishi T : Epidemiological survey of *Babesia* species in Japan performed with specimens from ticks collected from dogs and detection of new *Babesia* DNA closely related to *Babesia odocoilei* and *Babesia divergens*, J Clin Microbiol, 41, 3494-3498 (2003)
- [13] Iwakami S, Ichikawa Y, Inokuma H : Molecular survey of *Babesia gibsoni* using *Haemaphysalis longicornis* collected from dog and cats in Japan, J Vet Med Sci, 76, 1313-1316 (2014)
- [14] Miyata T, Sakata Y, Shimada Y, Ogino S, Watanabe M, Itamoto K, Okuda M, Verdida RA, Xuan X, Nagasawa H, Inokuma H: Epidemiological survey of *Babesia gibsoni* infection in dogs in eastern Japan, J Vet Med Sci, 67, 467-471 (2005)
- [15] Fukumoto S, Suzuki H, Igarashi I, Xuan X : Fatal experimental transplacental *Babesia gibsoni* infections in dogs, Int J Parasitol, 35, 1031-1035 (2005)
- [16] Konishi K, Sakata Y, Miyazaki N, Jia H, Goo YK, Xuan X, Inokuma H : Epidemiological survey of *Babesia gibsoni* infection in dogs in Japan by enzyme-linked immunosorbent assay using *B. gibsoni* thrombospondin-related adhesive protein antigen, Vet Parasitol, 155, 204-208 (2008)
- [17] 前出吉光 : 犬バベシア症, 動薬研究, 39, 9-13 (1988)
- [18] Yamasaki M, Harada E, Tamura Y, Lim SY, Ohsuga T, Yokoyama N, Morishita K, Nakamura K, Ohta H, Takiguchi M : In vitro and in vivo safety and efficacy studies of amphotericin B on *Babesia gibsoni*, Vet Parasitol, 205, 424-433 (2014)
- [19] Harvey JW, Taboada J, Lewis JC : Babesiosis in a litter of pups, J Am Vet Med Assoc, 192, 1751-1752 (1988)
- [20] Wright IG, Goodger BV : Pathogenesis of babesiosis, In Ristic M (ed), Babesiosis of domestic animals and man, CRC Press, Florida, 99-118 (1988)
- [21] Makinde MO, Bobade PA : Osmotic fragility of erythrocytes in clinically normal dogs and dogs with parasites, Res Vet Sci, 57, 343-348 (1994)
- [22] Adachi K, Tateishi M, Horii Y, Nagatomo H, Shimizu T, Makimura S : Reactivity of serum anti-erythrocyte membrane antibody in *Babesia gibsoni*-infected dogs, J Vet Med Sci, 56, 997-999 (1994)
- [23] Adachi K, Tateishi M, Horii Y, Nagatomo H, Shimizu T, Makimura S : Immunologic characteristics of anti-erythrocyte membrane antibody produced in dogs during *Babesia gibsoni* infection, J Vet Med Sci, 57, 121-123 (1995)
- [24] Adachi K, Yoshimoto A, Hasegawa T, Shimizu T, Goto Y, Makimura S : Anti-erythrocyte membrane antibodies detected in sera of dogs naturally infected with *Babesia gibsoni*, J Vet Med Sci, 54, 1081-1084 (1992)
- [25] Morita T, Saeki H, Imai S, Ishii T : Reactivity of anti-erythrocyte antibody induced by *Babesia gibsoni* infection against aged erythrocytes, Vet Parasitol, 58, 291-299 (1995)

- [26] Murase T, Maede Y : Increased erythrophagocytic activity of macrophages in dogs with *Babesia gibsoni* infection, *Nippon Juigaku Zasshi*, 52, 321-327 (1990)
- [27] Ohnishi T, Suzuki S : Changes of serum hemolytic activity and the number of reticulocytes in canine *Babesia gibsoni* infection, *J Vet Med Sci*, 56, 611-612 (1994)
- [28] Ohnishi T, Ueda K, Horie M, Kajikawa T, Ohnishi I : Serum hemolytic activity in dogs with *Babesia gibsoni*, *J Parasitol*, 76, 564-567 (1990)
- [29] Camacho AT, Pallas E, Gestal JJ, Guitian FJ, Olmeda AS : Natural infection by *Babesia microti*-like piroplasm in a splenectomised dog, *Vet Rec*, 150, 381-382 (2002)
- [30] Otsuka Y, Yamasaki M, Yamato O, Maede Y : The effect of macrophages on the erythrocyte oxidative damage and the pathogenesis of anemia in *Babesia gibsoni*-infected dogs with low parasitemia, *J Vet Med Sci*, 64, 221-226 (2002)
- [31] Murase T, Ueda T, Yamato O, Tajima M, Maede Y : Oxidative damage and enhanced erythrophagocytosis in canine erythrocytes infected with *Babesia gibsoni*, *J Vet Med Sci*, 58, 259-261 (1996)
- [32] Otsuka Y, Yamasaki M, Yamato O, Maede Y : Increased generation of superoxide in erythrocytes infected with *Babesia gibsoni*, *J Vet Med Sci*, 63, 1077-1081 (2001)
- [33] Hossain MA, Yamato O, Yamasaki M, Jeong JR, Chang HS, Maede Y : Serum from dogs infected with *Babesia gibsoni* inhibits maturation of reticulocytes and erythrocyte 5'-nucleotidase activity in vitro, *J Vet Med Sci*, 65, 1281-1286 (2003)
- [34] Chandoga P, Goldova M, Baranova D, Kozak M : First cases of canine babesiosis in the Slovak Republic, *Vet Rec*, 150, 82-84 (2002)
- [35] Abdullahi SU, Mohammed AA, Trimnell AR, Sannusi A, Alaflatayo R : Clinical and haematological findings in 70 naturally occurring cases of canine babesiosis, *J Small Anim Pract*, 31, 145-147 (1990)
- [36] Irwin PJ, Hutchinson GW : Clinical and pathological findings of *Babesia* infection in dogs, *Aust Vet J*, 68, 204-209 (1991)
- [37] Casapulla R, Baldi L, Avallone V, Sannino R, Pazzanese L, Mizzoni V : Canine piroplasmosis due to *Babesia gibsoni*: Clinical and morphological aspects, *Vet Rec*, 142, 168-169 (1998)
- [38] Reiter I, Weiland G : Recently developed methods for the detection of babesial infections, *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 83 (Suppl) : 21-23 (1989)
- [39] Weiland G, Reiter I : Methods for the measurement of the serological response to *Babesia* In Ristic M (ed), *Babesiosis of domestic animals and man*. CRC Press, Florida, 143-162 (1988)
- [40] Bobade PA, Oduye OO, Aghomo HO : Prevalence of antibodies against *Babesia canis* in dog in an endemic area, *Rev Elev Med Vet Pays Trop*, 42, 211-217 (1989)
- [41] Verdida RA, Hara OA, Xuan X, Fukumoto S, Igarashi I, Zhang S, Dong J, Inokuma H, Kabeya H, Sato Y, Morimoto T, Maruyama S, Claveria F, Nagasawa H : Serodiagnosis of *Babesia gibsoni* infection in dogs by an improved enzyme-linked immunosorbent assay with recombinant truncated P50, *J Vet Med Sci*, 66, 1517-1521 (2004)
- [42] Ano H, Makimura S, Harasawa R : Detection of *Babesia* species from infected dog blood by polymerase chain reaction, *J Vet Med Sci*, 63, 111-113 (2001)
- [43] Fukumoto S, Xuan X, Shigeno S, Kimbita E, Igarashi I, Nagasawa H, Fujisaki K, Mikami T : Development of a polymerase chain reaction method for diagnosing *Babesia gibsoni* infection in dogs, *J Vet Med Sci*, 63, 977-981 (2001)
- [44] Inokuma H, Okuda M, Yoshizaki Y, Hiraoka H, Miyama T, Itamoto K, Une S, Nakaichi M, Taura Y : Clinical observations of *Babesia gibsoni* infection with low parasitemia confirmed by PCR in dogs, *Vet Rec*, 156, 116-118 (2005)
- [45] Song KH, Kim DH, Hayasaki M : The PCR-based detection of *Babesia gibsoni* infection in dogs (German shepherds) reared in South Korea, *Ann Trop Med Parasitol*, 98, 149-153 (2004)
- [46] Kuttler KL : Pharmacotherapeutics of drugs used in treatment of anaplasmosis and babesiosis, *J Am Vet Med Assoc*, 176, 1103-1108 (1980)
- [47] Hwang SJ, Yamasaki M, Nakamura K, Sasaki N, Murakami M, Wickramasekara Rajapakshage

- BK, Ohta H, Maede Y : Development and characterization of a strain of *Babesia gibsoni* resistant to diminazene aceturate in vitro, *J Vet Med Sci*, 72, 765-771 (2010)
- [48] Plumb DC : Diminazene aceturate, *In* Plumb's Veterinary Drug Handbook, 7th edition, PharmaVet Inc., Stockholm, Wisconsin, 334-335 (2011)
- [49] Abdullah AS, Sheikh-Omar AR, Baggot AR, Zamri M : Adverse effects of imidocarb dipropionate (Imizol7) in a dog, *Vet Rec Commun*, 8, 55-59 (1984)
- [50] Kuttler KL : Chemotherapy of babesiosis, *In* Ristic M 8 (ed), *Babesiosis of domestic animals and man*, CRC press, Florida, 227-242 (1988)
- [51] Iguchi A, Matsuu A, Ikadai H, Talukder MD, Hikasa Y : Development of in vitro atovaquone-resistant *Babesia gibsoni* with a single-nucleotide polymorphism in cytb, *Vet Parasitol*, 185, 145-150 (2012)
- [52] Matsuu A, Koshida Y, Kawahara M, Inoue K, Ikadai H, Hikasa Y, Okano S, Higuchi S : Efficacy of atovaquone in vivo and in vitro. *Vet Parasitol* 124, 9-18 (2004)
- [53] Wulansari R, Wijaya A, Ano H, Horii Y, Makimura S : Clindamycin in the treatment of *Babesia gibsoni* infections in dogs, *J Am Anim Hosp Assoc*, 39, 558-562 (2003a)
- [54] Wulansari R, Wijaya A, Ano H, Horii Y, Nasu T, Yamane S, Makimura S : Lymphocyte subsets and specific IgG antibody levels in clindamycin-treated and untreated dogs experimentally infected with *Babesia gibsoni*, *J Vet Med Sci*, 65, 579-584 (2003b)
- [55] Suzuki K, Wakabayashi H, Takahashi M, Fukushima K, Yabuki A, Endo Y : A possible treatment strategy and clinical factors to estimate the treatment response in *Babesia gibsoni* infection, *J Vet Med Sci*, 69, 563-568 (2007)
- [56] Birkenheuer AJ, Neel J, Ruslander D, Levy MG, Breitschwerdt EB : Detection and molecular characterization of a novel large *Babesia* species in a dog, *Vet Parasitol*, 124, 151-160 (2004)
- [57] Jefferies R, Ryan UM, Jardine J, Robertson ID, Irwin PJ : *Babesia gibsoni*: Detection during experimental infections and after combined atovaquone and azithromycin therapy, *Exp Parasitol*, 117, 115-123 (2007)
- [58] Sakuma M, Setoguchi A, Endo Y : Possible emergence of drug resistant variants of *Babesia gibsoni* in clinical cases treated with atovaquone and azithromycin, *J Vet Intern Med*, 23, 493-498 (2009)
- [59] Lin ECY, Chueh LL, Lin CN, Hsieh LE, Su BL : The therapeutic efficacy of two antibabesial strategies against *Babesia gibsoni*, *Vet Parasitol*, 186, 159-164 (2012)
- [60] Masuda T, Baba E, Arakawa A : Relapse of canine babesiosis after prednisolone treatment, *Mod Vet Pract*, 64, 931-932 (1983)