



【トピックス】

古くて新しいトキソプラズマ症

②トキソプラズマとうつ病との関係について

側嶋絵里菜 日本大学医学部社会医学系法医学分野  
 荒島康友 Zoonosis 協会 副理事長 (日本大学医学部病態病理学系臨床検査医学分野 助教)  
 矢久保修嗣 Zoonosis 協会 副理事長 (日本大学医学部内科学系統合和漢医薬学分野 准教授)

はじめに

現在の日本においてうつ病の問題が深刻化している。自殺の動機として、うつ病などの健康問題が最も高い割合を占めている<sup>1)</sup>ことから、自殺を減少させるためにはうつ病を含む健康問題の改善が急務であると考えられる。

ペットフード事業者を中心とした98社によって組織される一般社団法人ペットフード協会が行った平成24年度全国犬・猫飼育実態調査結果によると、全国で21,282,000頭の犬や猫が飼育されており、その中で猫は9,748,000頭が5,539,000世帯で飼育されているという<sup>2)</sup>。

近年、*Toxoplasma gondii* (以下トキソプラズマ)とうつ病との関係が盛んに調査されてきている<sup>3,4,5,6)</sup>。トキソプラズマは、猫を終宿主とする寄生性原虫であるが、時にヒトにも感染する(図1)。ヒトへの感染経路としては、猫の糞便中に含まれるオーシストの経口摂取、豚などの中間宿主動物の筋肉内に形成されるシストの経口摂取、炎症性病変の組織剖検の際の経皮・創傷感染(後天性トキソプラズマ症)、さらには妊婦からの胎児への垂直感染(先天性トキソプラズマ症)が知られている。後天性トキソプラズマ症では、リンパ腺炎、網脈絡膜炎などを発症する。先天性トキソプラズマ症では、胎児の網脈絡膜炎や精神運動障害、脳石灰化、脳水腫などが知られている<sup>7)</sup>。また、トキソプラズマ症は重篤化するとトキソプラズマ脳炎を引き起こし、頭痛や無気力、

半身麻痺による運動失調、記憶喪失、認知症、運動発作などを引き起こす事が知られている<sup>8)</sup>。

1997年から2004年に宮崎県の病院に来院した16歳～46歳の妊婦4,466人を対象として行われた調査によると、日本人妊婦の約10.3%が抗トキソプラズマ抗体を保有しており、年齢としては35歳以上において35歳未満に比べて有意に陽性率が高く、実に5人に1人が抗体を保有していたという<sup>9)</sup>。

近年、電子カルテの記録を用いた大規模な調査が行われ、今まで無関係と思われていたうつ状態と猫の咬傷の関係性が議論されている<sup>10)</sup>。これによると、解析された130万人の患者のうち、116,922人がうつ病と診断されており、そのうつ病と診断された患者のうち、3,018人は動物による咬傷を受けていた。トキソプラズマは猫による咬傷により感染するとは考えにくい。しかし、動物の咬傷があったと

図1 トキソプラズマの感染経路

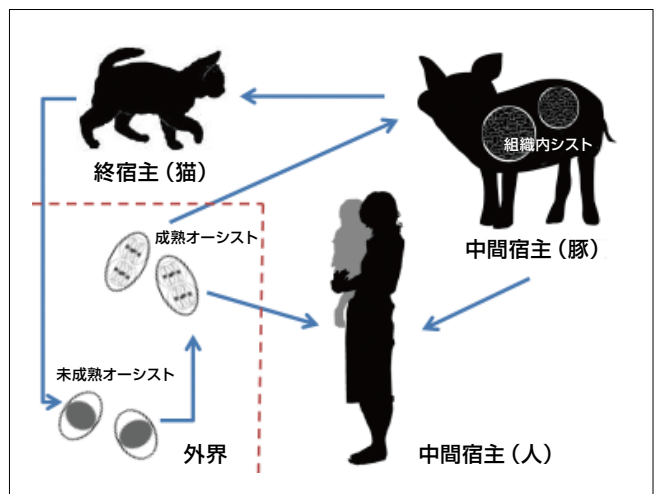


表1 男女、原因・動機（6区分）別自殺者数

（平成26年4月暫定値）

	自殺者 総数	原因・動機特定者の原因・動機								不詳
		総数	家庭 問題	健康 問題	経済・ 生活問題	勤務 問題	男女 問題	学校 問題	その他	
総数	2,057	1,441	257	997	310	184	65	28	108	616
男	1,364	929	143	561	266	164	38	22	77	435
女	693	512	114	436	44	20	27	6	31	181

（備考）「原因・動機特定者」とは、少なくとも1つの原因・動機が特定されている自殺者。

（内閣府<sup>1)</sup>表より一部抜粋）

原因・動機を3つまで計上可能としているため、総数と原因・動機別自殺者数の和は一致しない。

いうことは、その人が何らかの形で動物と接触していたことを示すという意味において、トキソプラズマがうつ病と関係している可能性は排除されない。よって、トキソプラズマとうつ病の関係性について調べた。

## トキソプラズマとうつ病との疫学的関連性

近年、うつ病や自殺とトキソプラズマの関係性が多く議論されてきている<sup>3,4,5,6)</sup>。

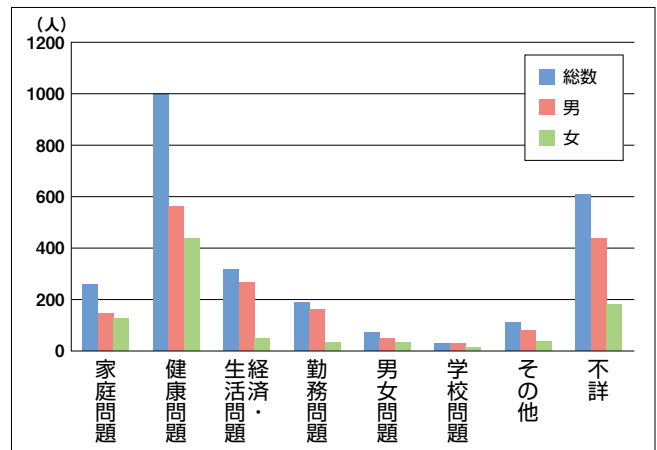
うつ病は今日の日本において深刻な問題であると考えられる。2010年に改訂された「うつ病対策の総合的提言」によると、日本の一般人口におけるうつ病の生涯有病率は6.7%であり、その発症により内分泌系、免疫系に変化をきたし、身体疾患の経過に悪影響を及ぼすという<sup>11)</sup>。

また、平成26年4月までの内閣府による調査によると、自殺者の総数は2,057人であり、その中で最も多いのがうつ病を含む健康問題を理由としたもので、全体の約48%にも及ぶ（表1<sup>1)</sup>、図2）。

2004年に発表された症例報告によると、自殺を考えていて、食欲不振・睡眠障害などのあった32歳の男性は、抗うつ薬での治療では改善がなかった。さまざまな検査が行われた結果、トキソプラズマに対する血清診断が陽性であったため抗原虫薬であるピリメタミンとスルファジアジンで治療を行ったところ、完全に回復したと報告されている<sup>12)</sup>。

Pedersenらによると、抗トキソプラズマ抗体陽性の母親は、陰性の母親より1.53倍有意に自傷行為のリスクがあり、過去に精神疾患を患ったことのある女性においては、抗体陽性の女性は陰性の女性の1.25倍の自傷行為のリスクが高かったという。さら

図2 動機別自殺者数



に、過去に精神疾患を患ったことのない女性については、抗体陽性の女性は陰性の女性に比べて1.35倍の自傷行為のリスクがあったとしている<sup>3)</sup>。

Groërらによると、抗トキソプラズマ抗体陽性例において人種などを加味しても、抗トキソプラズマ抗体の力価はプロファイル・ムード・ステータス(POMS\*)におけるうつ病や不安感との相関性があったと報告されている<sup>4)</sup>。つまり、トキソプラズマに感染した妊婦はうつ病や不安感といった不快な感情の状態に陥るリスクがあるというのだ。

Lingらによると、抗トキソプラズマ抗体陽性の女性の自殺率は、45歳以上でおおよそ閉経時期以降の女性において有意に高かったという。これは、一般的に高齢の女性の抗トキソプラズマ抗体陽性率が高いことと、若い時代に陽性となったものが年齢を重ねてもそのまま陽性で有り続けること、自殺する要因となりうるようなことが蓄積していることに起因することが考えられるという<sup>5)</sup>。また同文献内において、加齢がトキソプラズマ感染における免疫活性の変化と相乗的に作用しているのかもしれないと報告されている。



POMS\* : 「緊張」「抑うつ」「怒り」「活気」「疲労」「混乱」の6つの尺度から気分や感情の状態を測定する心理検査<sup>13)</sup>

### トキソプラズマ感染におけるサイトカインの反応とうつ病におけるサイトカインの反応

驚くべきことにLingらは、トキソプラズマに対する免疫反応が自殺の危険性を悪化させる要因になっている可能性があるとして報告している<sup>5)</sup>。トキソプラズマ感染に抵抗するため、生体において炎症性サイトカインであるIL-6<sup>14)</sup>、TNF $\gamma$ <sup>15)</sup>、TNF $\alpha$ <sup>16)</sup>などが発現することが知られている。これらは、トキソプラズマ脳炎の発生を抑制し、生体を維持するのに重要な役割を担っている<sup>12)</sup>。一方最近の研究において、うつ病時に上昇し、治療後減少するサイトカインが発見されてきている<sup>17)</sup>。これによると、IL-6とTNF $\gamma$ は、うつ病時に上昇する炎症性サイトカインであるとされている。このようなことから、トキソプラズマ感染による免疫反応は、うつ病などによる自殺のリスクを激化させる可能性があるとしてLingらは述べている<sup>5)</sup>。

### トキソプラズマ感染におけるキヌレニンとうつ病の関係

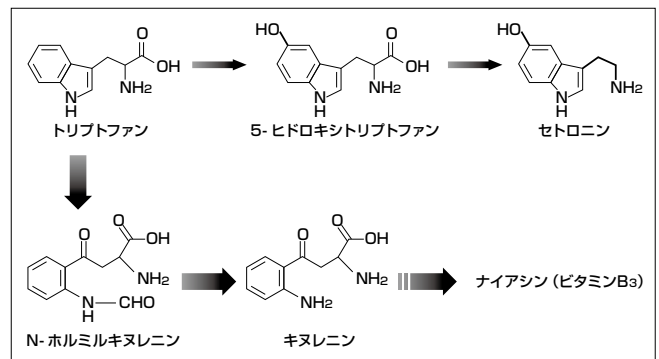
トキソプラズマとうつ病を関連付けるものとして、キヌレニン\*\*の関与も考えられている<sup>6)</sup>。キヌレニ

ンとは、キヌレニン経路と呼ばれる代謝カスケードを経て産生されるトリプトファンの分解産物であり(図3)、重要な神経伝達物質レセプターに直接作用し、酸化還元反応に影響を及ぼすため、脳の生理的作用に影響を及ぼすとされている<sup>18)</sup>。

Dantzerらによると、トキソプラズマをターゲットとしている免疫メディエーターによるインドールアミン-2,3-ジオキシゲナーゼの起動は、キヌレニンの上昇に起因する。それは結果的にドーパミン作用性およびグルタミン作動性の神経伝達を変化させる可能性があり、これらが感情や行動の変化に関与していることから、自殺リスクの上昇につながっている可能性があるとして報告されている<sup>19)</sup>。

また、自殺願望のあるうつ病患者のキヌレニンのレベルを測定した結果、他のうつ病患者や健常者のそれに比べてはるかに高かったとする報告もあり<sup>20)</sup>、脳脊髄液中のキヌレニン濃度がうつ病歴や自

図3 キヌレニン経路



(<http://fptsukioka555.blog86.fc2.com/page-6.html> より引用)

### トキソプラズマの感染経路と疾患名

感染経路		疾患名
<b>A. 水平(経口)感染</b> 媒介物: ネコの糞便中のオーシスト、食品中のシスト、生肉、生ハム、食品、飲料水、医源性 経路: 土→野菜、手指、ガーデニング、ゴキブリ、ハエ、野良ネコ、ネズミ、【ブタ、ウシ、トリ、シカ、ヒツジ】、不十分な加熱調理、調理手順の不備、輸血・臓器移植		<b>後天性トキソプラズマ症</b> 発症は極めてまれで、各種ストレスなどにより発症する。発症した時に後天性Tp症という。Tp症のほとんどが後天性Tp症。 《感染はしているが、発症をしていない不顕性感染が多い》 ・全身感染型: 主症状は発熱、発疹 ・内臓炎型: 黄疸、胃腸炎、肝臓腫大、脳炎、髄膜炎など ・網脈絡膜炎型: 網膜黄斑部に限局性滲出性炎で始まり、数カ月後に境界明瞭な瘢痕病巣を形成 ・リンパ腺炎型: 頸部・後頭部・鎖骨上部などのリンパ節の長期腫脹、比較的前後は良好
<b>B. 垂直(胎盤)感染(妊娠初期にトキソプラズマに初感染した場合)</b> ① 妊婦が初感染した場合: 胎児への胎盤感染率は約40~50%、さらに、その約10%が児に発症 ② 不顕性感染の母体で妊娠のストレスによる原虫の再活性化による。 ③ 胎盤、産道、初乳などを介する感染		<b>先天性トキソプラズマ症</b> (Tp症で最も重要!) 推定発症数 300~3,000人/年 (しかし、年間報告数は2~4例) 流産 約300人/年 ・母体内で胎児が感染した場合、胎児脳内のシストにより石灰化をきたし、脳脊髄液の循環障害となり水頭症の新生児が出生される。 ・脳髄膜炎型(四大症状: 網脈絡炎、脳石灰化、脳水腫、精神運動障害)が多く、貧血、肝腫、脾腫などが認められる。

※: 発症して初めて「○○症」となる



殺の衝動と関係があるとされている。

現在では、トキソプラズマ感染とうつ病や自殺との直接的な関係を示す文献は存在しない。しかし、今後研究が進むにつれてその直接的で鮮明な因果関係が示されていくことが期待される。

キヌレニン<sup>\*\*</sup>: 脳内でニコチン作動性  $\alpha 7$  アセチルコリン受容体を介して、神経伝達物質ドーパミン放出を抑制するキヌレニン酸の前駆物質<sup>21)</sup>。

## おわりに

トキソプラズマは時に脳炎などの重篤な症状を引き起こし得る人獣共通寄生虫症である<sup>8)</sup>。Sakikawaらによれば、日本人の妊婦の抗トキソプラズマ抗体保有率は約 10.3%であり、35 歳以上の妊婦ではおよそ 5 人に 1 人であったことを考慮すると、その抗体陽性率は決して低くないと考えられる<sup>9)</sup>。

近年、このトキソプラズマと現在深刻な問題となっているうつ病の関係が研究されてきている<sup>3,4,5,6)</sup>。仮にそれらの関係が明らかになり、うつ病に対する適切な治療が開発されれば、うつ病が減少し、自殺などの問題も改善する可能性があるのではないかと考える。前述の抗うつ薬で効果を示さない症例<sup>11)</sup>や、特にトキソプラズマのリスクが高く、また心理的ストレスを受ける可能性が高いと考えられる閉経前後の女性<sup>5)</sup>においては、トキソプラズマ症や抗原虫薬の投与を考慮すべきなのかもしれない。

また、トキソプラズマ感染におけるサイトカイン<sup>5)</sup>やキヌレニン<sup>19)</sup>がうつ病に関係している可能性も示唆されてきている。今後、研究が進むにつれて、これらの関係がより明らかにされれば、うつ病に対しより適切な治療を行うことが可能となり、自殺の減少にも寄与する可能性が考えられる。この分野における研究のさらなる進展が期待される。

### 参考文献

- 1) 内閣府: 月別の地域における自殺の基礎資料 (平成26年4月)A4表職業 (5区分)、男女、原因・動機 (6区分)別自殺者数 (平成26年4月暫定値) <http://www8.cao.go.jp/jisatsutaisaku/toukei/pdf/h2604/a4.pdf> (2014年6月27日アクセス)
- 2) 一般社団法人ペットフード協会: 平成24年度 全国犬・猫飼育実態調査 結果 <http://www.petfood.or.jp/topics/img/130101.pdf> (2014年7月1日アクセス)

- 3) Pedersen M, Mortensen P, Norgaard-Pedersen, Postolache T: Toxoplasma gondii infection and self-directed violence in mothers. Arch Gen Psychiatry; 69 (11) : 1123-1130, 2012.
- 4) Groër M, Yolken R, Xiao J, Beckstead J, Fuchs D, Mohapatra S, Seyfang A, Postolache T: Prenatal depression and anxiety in Toxoplasma gondii-positive women. Am J Obstet Gynecol ; 204 (5) : 433. e1-433. e7, 2011.
- 5) Ling V, Lester D, Mortensen P, Langenberg P, Postolache T: Toxoplasma gondii Seropositivity and suicide rates in Women. J Nerv Ment Dis; 199 (7) : 440-444, 2011.
- 6) Malhotra S, Kaur N, Kumar P, Hans C, Bhatia M: Toxoplasmosis and suicidal tendencies: Is there an Association?. Delhi Psychiatry Journal ; 16 (1) : 160-165, 2013.
- 7) 石井俊雄: 改訂 獣医寄生虫学・寄生虫病学 (1)、講談社、2007.
- 8) Florence R, Marie-Laure D: Epidemiology of and Diagnostic Strategies for Toxoplasmosis. Clin Microbiol Rev; 25 (2) : 264-296, 2012.
- 9) Sakikawa M, Noda S, Hanaoka M, et al: Anti-Toxoplasma Antibody prevalence, Primary infection rate, and risk factors in a study of Toxoplasmosis in 4,466 Pregnant women in Japan. Clin Vaccine Immunol; 19 (3): 365-367, 2012.
- 10) Hanauer D, Ramakrishnan N, Seyfried L: Describing the relationship between cat bites and human Depression using Data from an Electronic health Record. PLoS ONE; 8 (8): e70585, 2013.
- 11) 尾崎紀夫、笠井清登、加藤忠史、神庭重信、功刀 浩他: うつ病対策の総合的提言、日本生物学的精神医学会 別冊 21 (3) : 155-182, 2010.
- 12) Kar N, Misra B: Toxoplasma seropositivity and depression: a case report. BMC psychiatry; 4:1, 2004.
- 13) McNair D, Lorr M, Droppleman L: 日本語版 POMS (ポムス)、金子書房 [http://www.kanekoshobo.co.jp/np/inner/2\(2014/07/01](http://www.kanekoshobo.co.jp/np/inner/2(2014/07/01) アクセス)
- 14) Suzuki Y, Rani S, Liesenfeld O, Kojima T, Lim S, Nguyen T, Dalrymple S, Murray R, Remington J: Impaired resistance to the development of toxoplasmic encephalitis in interleukin-6-deficient mice. Infection and Immunity; 65 (6) : 2339-2345, 1997.
- 15) Suzuki Y, Orellana M, Schreiber R, Remington J: Interferon-  $\gamma$ : the major mediator of Resistance against Toxoplasma gondii. Science ; 240 (4851) : 516-518, 1988.
- 16) Gazzinelli R, Eltoun I, Wynn T, Sher A: Acute cerebral toxoplasmosis is induced by in vivo neutralization of TNF- $\alpha$  and correlates with the down-regulated expression of inducible nitric oxide synthase and other markers of macrophage activation. J Immunol; 151 (7) : 3672-3681, 1993.
- 17) Dahl J, Ormstad H, Aass H, Malt U, Bendz L, Sandvik L, Brundin L, Andreassen O: The plasma levels of various cytokines are increased during ongoing depression and are reduced to normal levels after recovery. Psychoneuroendocrinology; 45 : 77-86, 2014.
- 18) Schwarcz R, Bruno J, Muchowski P, Wu H: Kynurenines in the mammalian brain: when physiology meets pathology. Nat Rev Neurosci; 13 (7) : 465-477, 2012.
- 19) Dantzer R, O'Connor J, Lawson M, Kelley K: Inflammation-associated depression: from serotonin to kynurenine. Psychoneuroendocrinology; 36 (3) : 426-436, 2011.
- 20) Sublette ME, Galfalvy HC, Fuchs D, Lapidus M, Grunebaum MF, Oquendo MA, Mann JJ, Postolache TT: Plasma kynurenine levels are elevated in suicide attempters with major depressive disorder. Brain Behav Immun; 25 (6) : 1272-1278, 2011.
- 21) 日本学術振興会: 科学研究費助成事業データベース リジン代謝制御による神経伝達物質ドーパミンの分泌調節作用に関する研究 <http://kaken.nii.ac.jp/d/p/18780102.ja.html> (2014/07/02 アクセス)