

1993年(第40回)小泉賞受賞者による総説

新大陸のリーシュマニア症とその伝播機構, とくにアンデス型の Uta 症を中心に

橋口義久

(掲載決定:平成6年6月22日)

Key words: Uta, Andean leishmaniasis, *Leishmania (Leishmania) mexicana*, *L. (L.) major*-like, *L. (Viannia) peruviana*, sandflies

リーシュマニア (*Leishmania*) 属の原虫は、ヒトその他の脊椎動物に寄生し、種々の病害作用を及ぼすことが知られている。本原虫がヒトに寄生した場合には、単純で自然治癒型の潰瘍を起こす皮膚型から、鼻粘膜欠損をきたす粘膜皮膚型、あるいは非潰瘍性の結節が全身性に広がる汎発性皮膚型、さらには治療しない限り死に至るとされている内臓型のカラアザール症など、その臨床症状は多岐にわたる。本症は新大陸や旧大陸の熱帯から亜熱帯にかけての約97か国で広く蔓延している (Ashford *et al.*, 1992)。このため、世界保健機構 (WHO) は、本症を6大熱帯病特別研究計画の一つに取り挙げ、その研究と対策に取り組んでいる。本症感染者は、全世界で少なくとも1,200万人-1,400万人にのぼり、毎年40万人以上の新しい患者が発生している (Marinkelle, 1980)。最近、Ashford *et al.* (1992) は本症感染の危険にさらされている人口や罹患者数を推定している。それによると、内臓型は、47か国で1億8,200万人が危険にさらされ、毎年88,500人の患者が発生しており、皮膚型は、61か国で1億8,500万人の人達が危険にさらされ、毎年29万5,900人が感染しているという。さらに同氏は、内臓型の半数以上はインドとスーダンの2か国で、また皮膚型の半数以上はブラジル、アフガニスタン、アルゼリア、イラン、イラク、サウジアラビア、スーダンおよびシリアの8か国で発生していると指摘している。リーシュマニア症は、最近ではアフリカやアジア各地で、重篤な内臓型が大量に発生していることや、とくにスペインを中心とした南ヨーロッパ諸国では、約300例にのぼる内臓型とヒト免疫不全ウイルスとの同時感染が報告

されるなど、大きな問題となりつつある (Alvar, 1994)。

原虫疾患に属するリーシュマニア症は、サンショウバエと呼ばれる微小な吸血性昆虫によって媒介され、新大陸では *Lutzomyia* 属の種が、また旧大陸では *Phlebotomus* 属のものが知られている。*Leishmania* 属の原虫は、その生活史の中でヒトを含めた脊椎動物と媒介者であるサンショウバエの宿主を保持している。また発育期は形態学的に二つに大別され、脊椎動物ではアマチゴートと呼ばれる無鞭毛期のものが細網内皮系細胞に寄生する。媒介者の昆虫体内ではプロマチゴートという鞭毛を持った原虫が消化管内に寄生する。このように、*Leishmania* 属の原虫は自然界では、通常、野生動物とサンショウバエの間で、その生活史が維持されている。従って、森林地帯の開拓村や旧村落の住民を除けば、ヒトは開墾、道路建設、植林、あるいはコーヒーやカカオの栽培等、何等かの目的でこれらの浸淫地に入り、感染サンショウバエの吸血を受けることによって罹患する。このため、本症は典型的な人畜(獣)共通感染症と考えられている。すなはち、ヒトは一般には *Leishmania* 属原虫の生活史維持の上で、何等本質的な役割を果たさず、むしろ、行き止まり宿主 (dead-end host) と考えられている (Alvar, 1994)。

ところで、著者は、1982年以来、多くの共同研究者と共に、南米のエクアドル共和国を中心に、リーシュマニア症とその伝播に関する研究を実施してきた。その間に、エクアドル高地の住民においては、新しいタイプのリーシュマニア症を見出し、これをアンデス型リーシュマニア症 (Andean leishmaniasis) の一つとして一連の研究結果を報告してきた。そこで、本稿では新大陸のリーシュマニア症について概説するとともに、このアンデス型について、主としてエクアドルで得られた知見を中心に紹介する。

高知医科大学寄生虫学教室

本研究は、文部省国際学術研究費(課題番号: 61041059; 62043055; 63041096; 02041065; 05041115)の助成ならびに国際協力事業団 (JICA) の援助によって行われた。

I. 新大陸低地のリーシュマニア症とその病原原虫

新大陸のリーシュマニア症は、アメリカ合衆国南部からアルゼンチン北部にかけての広い範囲で少なくとも24か国の地域に分布し、その臨床症状が極めて多様である(橋口, 1984)。この病型の多様性は、宿主側の免疫学的、生理学的条件に加えて、本症を引き起こす *Leishmania* 属原虫の種類が多いということにもよる。また、それぞれの種は異なった媒介者や保虫宿主、あるいは地理的分布を示すなど、固有の生活史を有しており、これらが何等かの形で本症の病態生理に関与しているものと考えられている。中南米諸国の流行地においては、多種の *Leishmania* 属原虫が患者、媒介者(サンショウバエ)、保虫宿主(家畜や野生動物)から報告され、長年にわたって同原虫の分類学的な異同が論議されてきた

(Lainson and Shaw, 1972, 1978; Gardener, 1977)。近年、これらの問題を解決するため、アイソザイム分析(zymodeme)、モノクローナル抗体のバンディングパターン(serodeme)、kDNA分析(schizodeme)等が試みられている(Ebert, 1987; Grimaldi *et al.*, 1987; Lopez *et al.*, 1988; Arana *et al.*, 1990)。さらに、最近ではパルスフィールド電気泳動法を用いた分子核型分析(karyodeme)が、種または種間関係の検討に用いられている(Arana *et al.*, 1990; Giannini *et al.*, 1990; Dujardin *et al.*, 1993a, b; Katakura *et al.*, 1993)。ここでは、これら最近の研究結果に基づき独立種と考えられ、しかも人体感染が証明された *Leishmania* 原虫のみを取り挙げた(Table 1)。したがって、独立種であっても人体感染が証明されていない

Table 1 New World *Leishmania* species found in lowland and their clinical forms and geographical distribution*

<i>Leishmania</i> spp. [†]	Clinical forms [‡]	Geographical distribution
Subgenus <i>Viannia</i>		
1. <i>L. (V.) braziliensis</i>	CL, MCL, (DCL)	Guatemala, Honduras, Belize, Nicaragua, Costa Rica, Panama, Venezuela, Colombia, Ecuador, Peru, Argentina, Bolivia, Paraguay, Brazil
2. <i>L. (V.) guyanensis</i>	CL, MCL	Venezuela, Colombia, Ecuador, Peru, Guyana, Surinam, French Guiana, Brazil
3. <i>L. (V.) panamensis</i>	CL, MCL	Honduras, Nicaragua, Costa Rica, Panama, Venezuela, Colombia, Ecuador
4. <i>L. (V.) lainsoni</i>	CL	Brazil
5. <i>L. (V.) naiffi</i>	CL	Brazil
6. <i>L. (V.) colombiense</i>	CL	Panama, Venezuela, Colombia
7. <i>L. (V.) shawi</i>	CL	Brazil
Subgenus <i>Leishmania</i>		
8. <i>L. (L.) mexicana</i>	CL, DCL	United States, Mexico, Guatemala, Honduras, Belize, Costa Rica, Panama, Venezuela, Colombia, Ecuador, Dominican Republic
9. <i>L. (L.) amazonensis</i>	CL, DCL	Costa Rica, Panama, Venezuela, Colombia, Ecuador, Peru, Bolivia, French Guiana, Brazil
10. <i>L. (L.) venezuelensis</i>	CL	Venezuela
11. <i>L. (L.) chagasi</i>	VL, (CL)	United States, Mexico, Guatemala, Honduras, El Salvador, Nicaragua, Venezuela, Colombia, Argentina, Bolivia, Paraguay, Suriname, Brazil, Guadalupe, Martinique
12. <i>L. (L.) major</i> -like	CL	Venezuela, Ecuador, Brazil

**Leishmania* species are characterized by zymodeme, serodeme, schizodeme and/or karyodeme analysis (Grimaldi *et al.*, 1989, 1993).

[†]Scientific names of parasites in this paper have followed the simplified nomenclature for the genus *Leishmania*, suggested by Shaw and Lainson (1987).

[‡]CL=cutaneous leishmaniasis, MCL=mucocutaneous leishmaniasis, DCL=diffuse cutaneous leishmaniasis, VL=visceral leishmaniasis.

種については省略した。

臨床的には新大陸のリーシュマニア症も旧大陸同様、内臓型と皮膚型の二つに大別できる。前者は主として *L. (Leishmania) chagasi* に起因するが、稀には *L. (L.) amazonensis* による症例も報告されている (Barral *et al.*, 1991)。一方、後者は *L. (L.) chagasi* を含め Table 1 に示した全ての原虫種が病原原虫となりうるが、その臨床症状は前述したとおり多様である (Oliveira *et al.*, 1986a; Ponce *et al.*, 1991; Grimaldi and Tesh, 1993)。皮膚リーシュマニア症のうち、粘膜皮膚型は主として *L. (Viannia) braziliensis* に起因するが、*L. (V.) panamensis* や *L. (V.) guyanensis* も屢々関与しており、皮膚型としては最も重篤な症状を呈する (Grimaldi *et al.*, 1989; Grimaldi and Tesh, 1993)。これに対し、極めて稀なリーシュマニア症で、主としてブラジル、ヴェネズエラおよびドミニカからの症例が目立つ汎発性皮膚型は、*mexicana* complex の *L. (L.) amazonensis* や *L. (L.) mexicana* によって発症し、患者は細胞性免疫が欠損しているために、*Leishmania* 原虫抗原に対して特異的にアネルギーである (Convit *et al.*, 1993)。

新大陸におけるリーシュマニア症の珍しい人体症例としては、*L. (V.) braziliensis* と *L. (L.) amazonensis* あるいは *L. (V.) braziliensis* と *L. (L.) chagasi* の混合感染や *L. (V.) braziliensis* と *L. (V.) panamensis* または *L. (V.) braziliensis* と *L. (V.) guyanensis* の雑種による感染例が、ニカラグアとヴェネズエラからそれぞれ報告されている (Silveira *et al.*, 1984; Oliveira *et al.*, 1986b; Darce *et al.*, 1991; Bonfante-Garrido *et al.*, 1992)。また、新大陸のヒト免疫不全ウイルス感染者においても、*L. (L.) chagasi* は勿論のこと、*braziliensis* complex による内臓型や汎発性皮膚型のリーシュマニア症患者が報告されている (Rodrigues *et al.*, 1987; Nicodemo *et al.*, 1990)。

このように、新大陸で見られるリーシュマニア症は、種々の要因が絡み合って複雑な臨床症状を呈しており、*Leishmania* 属原虫の種の違いはその要因の一つに過ぎない。すなわち、宿主の免疫学的、生理学的条件や生活環境要因等によって、新大陸に分布する *Leishmania* 属原虫の殆んどが、様々な病型を発現しうるものと推定される。

II. 新大陸高地のアンデス型リーシュマニア症

1) アンデス型リーシュマニア症

アンデス型リーシュマニア症は、本来ペルーの Uta 症に対して付けられた病名であるが、ここでは、便宜上、これまでにアンデス地域で報告されたリーシュマニア症

を包含するものとする (Table 2)。アンデスの海拔 800 m-2,900m の地域で人体症例が報告された国々は、ヴェネズエラ、コロンビア、エクアドル、ペルーおよびアルゼンチンの 5 か国であり、病原原虫としては *L. (V.) peruviana* および *L. (L.) mexicana* が主で、外に *L. (L.) major-like* や *L. (L.) garnhami*、さらには *L. (V.) braziliensis* も報告されている。しかし、ヴェネズエラの *L. (L.) garnhami* に関しては、本種が *L. (L.) amazonensis* のシノニームではないかという意見 (Grimaldi and Tesh, 1993) があることや、アルゼンチンの最北端に位置する地域からの *braziliensis* complex による症例 (Mazza, 1926) は極めて古いことなどから、これらが果たしてアンデス高地に分布するものかどうか疑問である。一方、アンデス型のリーシュマニア症を媒介するサシショウバエの研究は不十分であり、今のところ、自然感染が証明され、*Leishmania* 原虫が同定されたものは *Lu. peruensis* (ペルー) および *Lu. youngi* (ヴェネズエラ) の 3 種にすぎない (Table 2)。

2) ペルーの Uta 症とその病原原虫

まず、Uta 症の歴史的背景についてみると、1913年にハーバード大学の学術調査団としてペルーに派遣された Strong *et al.* (1913) は、アンデス高地の住民において、他の中南米諸国で見られるリーシュマニア症とは全く違ったタイプの皮膚症状を認め報告した。しかし、その病原原虫である *L. (V.) peruviana* という学名については、Velez が既に 1913 年に提案しているという (Gardener, 1977)。それ以来、本症は南米アンデス山中の海拔 1,300m-2,900m に及ぶ地域の高地や乾燥した渓谷で生活する人達だけに見られ、低地のリーシュマニア症とは全く異なるものとして扱われてきた (Lumbreras and Guerra, 1985)。また長年の間、本症の保虫宿主はイヌだけで、野生動物は関与しないものと考えられてきた。しかし、最近の調査研究によって、イヌ以外にアンデス山中に生息する野生動物も保虫宿主となりうる事が判明した (Perez *et al.*, 1991)。

Uta 症は通常単純で小さな一個または数個の潰瘍として形成され、大抵の場合には治療しなくとも自然治癒し、粘膜皮膚型へ移行することはない (Lumbreras and Guerra, 1985)。このような病変は、旧大陸の *L. (L.) tropica* による東洋瘤腫に酷似することから、当初、ペルーのアンデス高地の *Leishmania* 原虫は、何等かの経路で *L. (L.) tropica* が輸入されたものであると考えられていたが、本症の臨床症状や、分離株の *in vitro* 培養およびハムスターにおける増殖の仕方等の成績から、*L. (L.) tropica* とは全く異なるものであり、病原原虫は *braziliensis* complex に属するものとして

Table 2 *Leishmania* spp. causing human cutaneous leishmaniases, sandfly vectors and mammalian hosts, reported from different areas of the Andean highland

Locality	Altitude (a.s.l.)	<i>Leishmania</i> spp.	Vector sandflies	Proven host	Reference no.
1. Venezuela Merida	800–1,600m	<i>L. (L.) garnhami</i>	<i>Lu. youngi</i>	human <i>D. marsupialis</i>	56
2. Colombia Pueblo Rico, Samaniego	1,500m	<i>L. (L.) mexicana</i>	not determined	human	11
3. Ecuador Paute	2,300–2,500m	<i>L. (L.) mexicana</i>	<i>Lu. ayacuchensis</i>	human <i>C. familiaris</i> <i>R. rattus</i>	19, 20, 26, 33, 60
		<i>L. (L.) major-like</i>	not determined	human	
Alausi	2,300–2,500m	<i>L. (L.) mexicana</i>	<i>Lu. ayacuchensis</i>	human	
Huigra	1,200–1,500m	<i>L. (L.) mexicana</i>	<i>Lu. ayacuchensis</i>	human	
4. Peru Western slope of the Andes	1,300–2,900m	<i>L. (V.) peruviana</i>	<i>Lu. peruensis</i>	human <i>C. familiaris</i>	34, 42, 50
5. Argentina Jujuy, Salta, Tucuman	1,200m	<i>L. (V.) braziliensis</i>	not determined	human	44

扱われた (Lainson and Shaw, 1972)。しかし、Uta 症の病原原虫である *L. (V.) peruviana* が、生態学的あるいは疫学的にアンデス高地という特殊な地域に分布することや、実験感染によるサシチョウバエ消化管内での同原虫の寄生部位、さらには原虫のアイソザイム分析等から、本腫は矢張り独立種とすべきだという意見が出てきた (Lainson, 1983; Lainson and Shaw, 1987; Walton, 1987)。

Uta 症の病原原虫に関する分類学的混乱が続く中で、多くの研究者がペルーのアンデス各地において、主に患者から分離した原虫株について、アイソザイム、モノクロナール抗体のバンディングパターンならびにキネトプラス DNA ハイブリダイゼーション等の分子生物学的手法を用いて種の異同を検討した。それによると、*L. (V.) peruviana* と *L. (V.) braziliensis* は極めて近縁または同一種であるという意見が優位を占めるようになった (Grimaldi *et al.*, 1987; Romero *et al.*, 1987; Lopez *et al.*, 1988)。ところが、最近になって再度この異同問題が持ち上がってきた。すなはち、Arana *et*

al. (1990) は、アンデス高地の Uta 症の患者から分離した 24 株と低地の患者由来 7 株を、13 酵素を用いて比較検討したところ、MPI (mannose phosphate isomerase) と MDH (malate dehydrogenase) の 2 つの酵素の泳動パターンを見れば、*L. (V.) peruviana* と *L. (V.) braziliensis* は明瞭に区別できると指摘した。

また、Dujardin *et al.* (1993a, b) は、ペルーの北から南に走る Uta 症の流行地を、生物地理学的な見地から 3 つの地域に区分し、これらの地域の患者やサシチョウバエから分離した 41 株について、分子核型ならびに 3 種の DNA プローブとのハイブリダイゼーションを試み、*braziliensis* complex や *mexicana* complex と比較した。その結果、*L. (V.) peruviana* は *mexicana* complex は勿論のこと、*L. (V.) braziliensis* とも明らかに区別できたという。さらに、興味あることに、核型分析の結果と *Leishmania* 原虫株が分離された地域の生物地理学的単位 (biogeographical units: BGU) との間には、次のような密接な関連があったと

指摘している (Dujardin *et al.*, 1993b)。それは、1) 各々の karyodeme は北から南、つまり一つの BGU から他の BGU へと変化しており、*L. (V.) peruwiana* 集団には核型的にはっきりした地理学的な特徴が存在した、2) *L. (V.) peruwiana* と *L. (V.) braziliensis* の間の karyodeme の類似性は、北から南へと次第に減少した、3) 全てのアンデス株は *L. (V.) peruwiana* と同定できたが、最北端の PA4 karyodeme と最南端の PA2 karyodeme を比較してみると、両者間の差異は極めて大きく、前者は核型的には後者よりも、むしろ *L. (V.) braziliensis* に近い傾向を示したという。このような核型多形を示すペルーのアンデス型 *Leishmania* 原虫は、その病原性や宿主特異性、さらには患者における臨床症状等の点で微妙に異なる可能性もあり、核型分析は本症の疫学上も極めて重要である (Dujardin *et al.*, 1993b)。

一方、Uta 症の媒介者についての調査研究は、新大陸の他の地域に較べてかなり遅れている。これは、ペルーにおける Uta 症の浸淫地が、同じくサンショウバエによって媒介されるバルトネラ症 (bartonellosis または Carrion's disease) と同所的であり、媒介者に対する撲滅対策が徹底したために、調査上の困難があったものと推定される。従来、Uta 症の流行地においては、*Lu. peruensis* と *Lu. verrucarum* の 2 種のサンショウバエが観察されており、これらが人家周辺型の伝播を維持しているものと推定されてきた (Herrer, 1982)。最近、前種の *Lu. peruensis* から *Leishmania* 原虫の自然感染が証明され、分離株はアイソザイム分析その他により *L. (V.) peruwiana* と決定された (Herrer, 1982; Perez *et al.*, 1991)。

3) エクアドルのリーシュマニア症とその病原原虫

エクアドルにおいては、著者らが1982年以来リーシュマニア症に関する一連の調査研究を実施してきた。そこで、本項ではそれらの成績も紹介しながらアンデス型リーシュマニア症について触れていきたい。まず、エクアドルは赤道が走り北部はコロンビアに、南東部はペルーに接している南米小国の一つである。アンデス山脈は高い所では海拔6,000mを超え、この国を北から南へと縦走しながら伸びる太平洋側平地、アンデス斜面から高地に至るアンデス山脈および東方に伸びるアマゾン側平地と、3つの大きな生物地理学的単位(地域)を形成している。人口は8,000,000であり、そのうちの4,160,000人は太平洋側の地域に、3,160,000人はアンデス高地に、そして残りの230,000人はアマゾン側の地域で生活している (Teran, 1984)。これら3つの地域は、地勢は勿論のこと、気候条件その他が大きく異なるために、住民の生活様式も様々である。このような環境や生態の違いがリー

シュマニア症の伝播様式にも種々の形で作用している (橋口, 1989)。

エクアドルのリーシュマニア症研究の歴史を見てみると、1929年に最初の人体症例が Valenzuela によって報告され (Rodriguez, 1974)、それ以来、長年にわたって同国各地からの症例報告が研究の主流をなしていた。しかし、1980年代になると、本症流行の実態を把握するため、住民の疫学調査ならびに媒介サンショウバエや保虫宿主の調査等が開始され、伝播様式が少しずつ明らかになった (Hashiguchi *et al.*, 1984, 1985a, b, c)。また、Hashiguchi and Gomez (1991) は同国での疫学調査や、医療機関で収集した資料に基づき、罹患状況を地域別に調べた。その結果、患者の発生が確認された地域は、太平洋側に位置する全5県、アンデス山地を抱える10県のうち7県、アマゾン側の5県の合計17県に及び、本症による感染の危険がないと考えられた地域は、ガラパゴス島(県)を含め、僅かに4県に過ぎなかった。

エクアドルにおけるリーシュマニア症の病原原虫としては、1980年代中葉まで、患者の臨床症状や居住地、分離された原虫の培地やハムスターでの増殖の仕方等に基づき、全て *braziliensis* comolex または *Leishmania* sp. として扱われてきた。したがって、分子生物学的手法を用いての正確な同定が開始されたのは比較的最近である。その第一報は Mimori *et al.* (1989) によるものであり、同氏らは太平洋側低地の患者や保虫宿主から分離した原虫を、zymodeme や serodeme 分析の結果に基づき、それぞれ *L. (V.) panamensis*, *L. (V.) guyanensis*, *L. (L.) amazonensis* と同定した。その後、各地からの分離株について検討され、現在では上記3種の外に、我々が新種として発表した *L. (V.) equatorensis* を含め、*L. (V.) braziliensis*, *L. (L.) mexicana* および *L. (L.) major-like* の合計7種がエクアドルの各地に分布することが知られている (Armijos *et al.*, 1990; Hashiguchi *et al.*, 1991; Grimaldi *et al.*, 1992; Katakura *et al.*, 1993)。

エクアドルでは、これまでの著者らの研究によって、50種以上に及ぶサンショウバエの分布が記録されている (Alexander *et al.*, 1992)。そのうち、*Leishmania* 原虫を媒介する種類は、今のところ、*Lu. trapidoi*, *Lu. hartmanni*, *Lu. gomezi* および *Lu. ayacu-chensis* の4種である (Hashiguchi *et al.*, 1985a, b; Takaoka *et al.*, 1990; Gomez and Hashiguchi, 1991; Hashiguchi and Gomez, 1991)。また、*Leishmania* 原虫の保虫宿主としては、キンカジュウ (*Potos flavus*)、イヌ (*Canis familiaris*)、アリクイ (*Tamandua tetradactyla*)、リス (*Sciurus granatensis*, *S. vulgaris*) およびナマケモノ (*Choloepus hoffmani*)

didactylus) が知られ、分離された原虫はそれぞれ zymodeme, serodeme, schizodeme および karyodeme 分析等の分子生物学的手法により同定されている (Hashiguchi *et al.*, 1985b, 1991; Gomez *et al.*, 1987; Mimori *et al.*, 1989)。しかし、エクアドル各地に広く分布する流行地において、それぞれの種の *Leishmania* 原虫に対応した媒介者や保虫宿主の決定には至っておらず、同国リーシュマニア症の伝播機構解明は、さらに今後の研究に待たなければならない。

エクアドルにおけるリーシュマニア症の臨床症状としては、大小の潰瘍を形成する皮膚型 (Fig. 1) が大部分 (91.9%) を占めており、粘膜皮膚型 (Fig. 2) は 6.9% と極めて少ない (Hashiguchi and Gomez, 1991)。内蔵型や汎発性皮膚型も数例報告されているが、いずれも *Leishmania* 原虫の分離、同定には至っていない (Rodriguez, 1974; Zerega, 1961; Amunarriz, 1982)。最近、著者らは寄生虫学的検査に基づく同国最初の汎発性皮膚型の症例を報告し (Fig. 3)、本症患者が *Leishmania* 抗原に対しては反応しないが、PPD や BCG には正常に反応することを確認するとともに (Reyna *et al.*, 1994)、分離された原虫は *L. (L.) mexicana* であることを明らかにした (Bhutto *et al.*, 1994)。

さて、エクアドル高地におけるリーシュマニア症は、著者らにより同国南部の街 Paute (海拔 2,300m - 2,500m) で初めて見いだされたものである (橋口, 1989; Hashiguchi *et al.*, 1991)。すなわち、著者らは同国リーシュマニア症の疫学データを検討する中で、少数例がアンデス高地由来であることに気づき、予備調査を実施したところ、低地とは全く違ったタイプの病変保有者を見出した (Fig. 4)。また、その後の調査で Alausi (2,300m - 2,500m) や Huigra (1,200m - 1,500m) でも同様な症例が見いだされ、これらの流行地で本格的な臨床ならびに疫学調査を実施した (橋口, 1989)。その結果、本症患者の病変およびその発育経過は Lumbreras and

Guerra (1985) によるペルーの Uta 症の記載に酷似するものであることが確認された (Nonaka *et al.*, 1990; 未発表)。それによると、患者における初期の皮膚病変は、まず丘疹となり次第に尖端剥離を起こし、痂皮を伴った潰瘍へと発育する。この潰瘍はリンパ管浸襲を伴って次第に拡大する。病変は丘疹性または結節性の一個または数個が観察され、潰瘍を伴う場合とそうでない場合の両方がある。潰瘍の辺縁部は隆起して赤色を帯び、痂皮は暗黒色を呈する。病巣部は通常無痛であるが、局所リンパ節の腫脹を伴い有痛性のこともある。Table 3 に示したように、病巣は一般には数か月続いて自然治癒するが、バクテリアその他による二次感染があった場合には、増悪して長期化する傾向にある (Fig. 5)。治癒後は陥没した典型的な癒痕を残す。この癒痕は初めは暗黒色を呈しているが、次第に周辺部の皮膚色よりも薄くなる傾向にある。本症による皮膚癒痕は特徴的な放射状の線条を残すため、治癒後数年から数十年を経過しても、診断が可能であるとされている (Lumbreras and Guerra, 1985)。アンデス型リーシュマニア症は子供、とくに 2 歳以下の幼児に多発しており (Table 3)、この傾向はペルーの Uta 症においても同じである (Lumbreras and Guerra, 1985)。本症による皮膚病変は顔面に形成されるケースが大部分を占め、上肢や下肢に見られることは稀で、体部で観察されることは殆んどない (Table 3)。このように、エクアドル高地で見いだされたリーシュマニア症は、ペルーの Uta 症と臨床的には極めてよく一致する。しかし、病原原虫や媒介サシチョウバエの種類は全く異なっており、両地域に分布するアンデス型リーシュマニア症を比較研究する上で、興味ある知見として注目されている。これまでに、患者からは *L. (L.) mexicana* と *L. (L.) major*-like の 2 種が分離、同定され、前種はサシチョウバエの *Lu. ayacuchensis* と保虫宿主のイヌからも分離されている (Takaoka *et al.*, 1990; Gomez and Hashiguchi, 1991; Hashiguchi *et al.*, 1991)。

-
- Fig. 1 Two large ulcers on the right lower extremity of a 37 years old female from a lowland area endemic for leishmaniasis, Zumba, Department of Zamora Chinchipe, Ecuador.
- Fig. 2 A typical case of mucocutaneous leishmaniasis of a patient (38 years old male) from a lowland leishmaniasis-endemic area, Machala, Department of El Oro, Ecuador. The patient suffered from a rupture of the nasal septum.
- Fig. 3 A patient, 22 years old male, with advanced features of diffuse cutaneous leishmaniasis, from a lowland area endemic for leishmaniasis, Muisne, Department of Esmeraldas, Ecuador. The patient is specifically anergic for *Leishmania* antigen, and resistant for available treatments.
- Fig. 4 A small ulcer on the face of a baby, 14 months years old female, from an urea endemic for Andean leishmaniasis, Huigra, Department of Chimborazo, Ecuador.
- Fig. 5 A relatively large ulcer with secondary infections of a patient, 8 months old female, from an area endemic for Andean leishmaniasis, Alausi, Department of Chimborazo, Ecuador.
- Fig. 6 An endemic area for Andean leishmaniasis, Paute (2,300m-2,500m above sea level), Department of Azuay, Ecuador. The study sites were divided into three geographical regions, I, higher land (open field); II, periurban area, and III, urban area (Andean valley).



Table 3 Clinical and parasitological findings of subjects with cutaneous leishmaniasis in Paute, Alausi and Huigra, Ecuador

Age*	Sex	No. of lesions	Size of lesions (in mm)	Site of lesions	Duration (months) [†]	Smear [‡]	<i>Leishmania</i> (<i>Leishmania</i>) spp. [§]
Study site I. Paute (Hashiguchi <i>et al.</i> , 1991)							
6Y	F	1	15×10	face	14	+	major-like
5Y	F	1	3×3	face	7	+	mexicana
5M	M	1	5×5	arm	3	+	major-like
5M	M	2	5×4, 4×3	face	4	+	mexicana
9M	M	1	2×2	face	3	+	mexicana
Study site II. Alausi (Gomez <i>et al.</i> , 1992)							
3Y	M	3	5×5, 3×3, 5×5	face	24	+	mexicana
5Y	M	1	5×3	face	3	+	mexicana
7M	M	1	5×5	face	5	+	mexicana
8M	F	1	2×2	face	4	+	mexicana
Study site III. Huigra (Gomez <i>et al.</i> , 1992)							
1Y	F	2	1×1, 1×1	face	4	+	mexicana
2Y	F	3	3×5, 1×1, 1×1	face	18	+	mexicana
9M	M	4	5×5, 3×3, 3×3, 3×3	face	3	+	mexicana
2Y	M	1	3×2	arm	8	+	mexicana
3M	F	2	22×2, 3×3	face	1	+	mexicana
1Y	F	1	5×5	face	5	+	mexicana
1Y	F	1	5×3	face	9	+	mexicana
6M	M	1	2×3	face	4	+	mexicana

*Y = years; M = months. [†]Duration of disease at the time of examination. [‡]+ = positive smear and/or culture. [§]Parasite identification, based on molecular characterization of isolates.

4) アンデス型リーシュマニア症の伝播モデル

Hashiguchi and Gomez (1992) はエクアドル高地の街 (Paute) で得られた調査結果 (橋口, 1989; Takaoka *et al.*, 1990; Gomez and Hashiguchi, 1991; Hashiguchi *et al.*, 1991) に基づき, アンデス地域 (Fig. 6) におけるリーシュマニア症の伝播モデルを提唱している。それによると, アンデスの流行地では主にヒトとイヌ, 野生哺乳動物およびサンショウバエの3つの伝播要因が考えられ, これら相互の係わり方の度合いが季節変化と共に変動するというものである (Fig. 7)。以下に, そのモデルについて要約してみる。すなわち, 乾期の10月から12月の間は, 郊外の山野 (海拔2,500m - 3,000m) に見られる動物の巣穴内や岩穴で, サンショウバエとネズミ類その他との間で, *Leishmania* 原虫の伝播が起こっている。雨期の初めに1月から2月にかけては, サンショウバエの個体数は次第に増加し, その生息範囲はアンデス渓谷の村落部 (海拔2,300m - 2,500m) まで下りてくるため, 居住地周辺でのヒトへの感染が成立する。雨期の3月から4月にかけては, 感染サン

ショウバエが増加するとともに, 人家周辺での野生動物, 特にネズミ類の個体数が多くなり, これらの保虫宿主と媒介者との接触も頻繁となってヒトでの感染例が増加する。一方, 雨期の終わりに当たる5月から6月にかけては, サンショウバエの個体数が大幅に減少し, 人家周辺では殆んど見られなくなる。乾期の7月から9月にかけては, アンデス山地は極度に乾燥する。このため, サンショウバエの生息地は山野部の動物巣穴内や岩穴に限られ, *Leishmania* 原虫の伝播もこの地域に局限される。以上のように, 伝播モデルは, 1) アンデス高地の山野部においては, 感染強度の差こそあれ *Leishmania* 原虫の伝播が常に維持されていること, 2) これに対し村落部の居住地周辺では, 伝播が1月から6月の間の数か月であり, しかも街 (Paute) の中心部におけるヒトへの伝播は4月 - 5月の僅かな期間に限られる。しかし, この時期はリーシュマニア症の伝播強度が極めて高い。このことは, 本症患者の発生頻度が同時期に高いことから容易に推測されるとしている。勿論, このモデルによって, 新大陸におけるアンデス型リーシュマニア症の

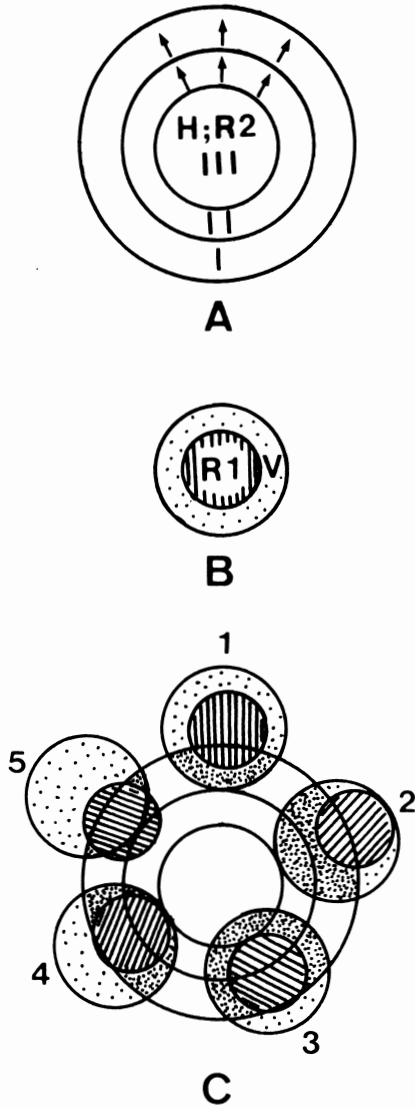


Fig. 7 Hypothetical diagrams for the transmission of Andean leishmaniasis under different degrees of overlap of domestic and wild hosts and vectors. A, common habitat for humans (H) and dogs (secondary reservoirs, R2), where I is open field habitats, II, periurban area, and III, urban area; B, common habitat for vectors (V) and wild rodents (principal reservoirs, rats, R1), where zoonotic transmission occurs. C, represents the different degree (1 to 5) of overlap between A and B. The overlapped areas represent the place and magnitude of transmission to humans in each habitat (I, II and III) in different seasons (C-1, C-2, C-3, C-4 and C-5), showing the migration of wild hosts (R1) and vectors (V) from open field (higher land) into periurban and urban (Andean valley) areas. (Modified from Hashiguchi and Gomez, 1992).

伝播様式が全て説明されるものではない。しかしアンデス地域は低地の森林地帯に較べると、媒介者のサンショウバエ相や保虫宿主となる哺乳動物相の点で、その生態系が極めて単純である。したがって、リーシュマニア症の伝播機構を知る上では格好のモデル地域であり、今後多くのデータを蓄積することによって、本症の疫学や生態学がさらに解明されていくものと期待される。

ま と め

新大陸のリーシュマニア症を低地とアンデス高地に分け、それぞれの地域における病原原虫や病型について概説するとともに、ペルーのアンデス高地で見られる Uta 症については、その研究史や病原原虫の種の異同問題について最新の知見を含めて紹介した。また、著者らが長年にわたって疫学的ならびに臨床的な調査を実施してきたエクアドルについては、その研究成果を要約し、同国リーシュマニア症流行の実態に触れた。特にアンデス高地の3地域、Paute (海拔2,300m-2,500m), Alausi (2,300m-2,500m) および Huigra (1,200m-1,500m) においては、著者らが新しいタイプのリーシュマニア症を見出し、詳細な研究を実施した。それによると、エクアドル高地のアンデス型リーシュマニア症は、臨床的にはペルーの Uta 症に酷似するが、患者、サンショウバエ (*Lutzomyia ayacuchensis*) および保虫宿主 (イヌ) 等から分離された原虫は、アイソザイム分析 (zymodeme), モノクロナル抗体のバンディングパターン (serodeme), キネトプラスト DNA 分析 (schizodeme), さらに核型分析 (karyodeme) 等によって、いずれも *Leishmania (Leishmania) mexicana* であることが判明した。また、Paute の患者からは外に *L. (L.) maior-like* も分離され、アンデス型リーシュマニア症の伝播疫学が、従来考えられていたよりも、かなり複雑なものであることを指摘した。また、長期にわたる著者らの調査結果に基づいて提唱されたエクアドル高地におけるアンデス型リーシュマニア症の伝播モデルについても触れた。

謝 辞

本研究は、下記共同研究者の協力によってなされたものである。ここに記して謝意を表します。共同研究者：野中薫雄、細川 篤 (琉大、皮膚科)、古谷正人 (高知医大、実動施)、江下優樹 (久大、寄生虫)、三森龍之 (熊大、腫瘍)、片倉 賢 (慈恵医大、熱帯医学)、松本芳嗣 (東大、農、応免)、森 順彦 (日本歯大、微生物)、高岡宏行 (大分医大、医動物)、川端真人 (神戸大、国際医学セ)、E. A. Gomez L. (カトリカ大、エクアドル)、J. Rumbea G., M. H. Jurado (グアヤキル大、エクアドル)。

文 献

- 1) Alexander, J. B., Takaoka, H., Eshita, Y., Gomez, E. A. and Hashiguchi, Y. (1992): New records of phlebotomine sand flies (Diptera: Psychodidae) from Ecuador. Mem. Inst. Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 87, 123-130.
- 2) Alvar, J. (1994): Leishmaniasis and AIDS co-infection: the Spanish example. Parasitol. Today, 10, 160-163.
- 3) Amunarriz, M. (1982): Leishmaniasis. In Salud y enfermedad; patologia tropical en la región amazonica. Ediciones CICAME, Napo, Ecuador, 73-88.
- 4) Arana, M. M., Evans, D. A., Zolessi, A., Llanos-Cuentas, A. and Arevalo, J. (1990): Biochemical characterization of *Leishmania (Viannia) braziliensis* and *Leishmania (Viannia) peruviana* by isoenzyme electrophoresis. Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg., 84, 526-529.
- 5) Armijos, R. X., Chico, M. E., Cruz, M. E., Guderian, R. H., Kreutzer, R. D., Berman, J. D., Rogers, M. D. and Grögl, M. (1990): Human cutaneous leishmaniasis in Ecuador: identification of parasites by enzyme electrophoresis. Am. J. Trop. Med. Hyg., 42, 424-428.
- 6) Ashford, R. W., Desjeux, P. and deRaadt, P. (1992): Estimation of population at risk of infection and number of cases of leishmaniasis. Parasitol. Today, 8, 104-106.
- 7) Barral, A., Pedral-Sampaio, D., Grima-Idi, G. Jr., Momen, H., McMahon-Pratt, D., De Jesus, A. R., Almeida, R., Badaro, R., Barral-Netto, M., Carvalho, E. M. and Johnson, W. D. Jr. (1991): Leishmaniasis in Bahia, Brazil: evidence that *Leishmania amazonensis* produces a wide spectrum of clinical disease. Am. J. Trop. Med. Hyg., 44, 536-546.
- 8) Bhutto, A. M., Nonaka, S., Furuya, M., Gomez, E. A. L. and Hashiguchi, Y. (1994): Comparative observations of golden hamsters infected with *Leishmania (Leishmania) mexicana* from Ecuadorian patients with diffuse and localized type of cutaneous leishmaniasis. J. Pakistan Assoc. Dermatol., 3, 17-32.
- 9) Bonfante-Garrido, R., Melendez, E., Barroeta, S., De Alejos, M. A. M., Momen, H., Cupolillo, E., McMahon-Pratt, D. and Grimaldi, G. Jr. (1992): Cutaneous leishmaniasis in western Venezuela caused by infection with *Leishmania venezuelensis* and *L. braziliensis* variants. Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg., 86, 141-148.
- 10) Convit, J., Ulrich, M., Fernandez, C. T., Tapia, F. J., Caceres-Dittmar, G., Castes, M. and Rondon, A. J. (1993): The clinical and immunological spectrum of American cutaneous leishmaniasis. Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg., 87, 444-448.
- 11) Corredor, A., Kreutzer, R. D., Tesh, R. B., Boshell, J., Palau, M. T., Caceres, E., Duque, S., Pelaez, D., Rodriguez, G., Nichols, S., Hernandez, C. A., Morales, A., Young, D. G. and De Carrasquilla, C. F. (1990): Distribution and etiology of leishmaniasis in Colombia. Am. J. Trop. Med. Hyg., 42, 206-214.
- 12) Darce, M., Moran, J., Palacios, X., Belli, A., Gomez-Urcuyo, F., Zamora, D., Valle, S., Gantier, J. C., Momen, H. and Grimaldi, G. Jr. (1991): Etiology of human cutaneous leishmaniasis in Nicaragua. Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg., 85, 58-59.
- 13) Dujardin, J. C., Gajendran, N., Arevalo, J., Llanos-Cuentas, A., Guerra, H., Gomez, J., Arroyo, J., De Doncker, S., Jacquet, D., Hamers, R. and Le Rey, D. (1993a): Karyotype polymorphism and conserved characters in the *Leishmania (Viannia) braziliensis* complex explored with chromosome-derived probes. Ann. Soc. Belge Med. Trop., 73, 101-118.
- 14) Dujardin, J. C., Llanos-Cuentas, A., Arana, M., Dujardin, J. P., Guerrini, F., Gomez, J., De Doncker, S., Jacquet, D., Hamers, R., Guerra, H., Le Ray, D. and Arevalo, J. (1993b): Molecular karyotype variation in *Leishmania (Viannia) peruviana*: indication of geographical populations in Peru distributed along a north-south cline. Ann. Trop. Med. Parasitol., 87, 335-347.
- 15) Ebert, F. (1987): Isoenzyme studies on *Leishmania* stocks from Peru by ultrathin-layer isoelectrofocusing. Trop. Med. Parasitol., 38, 37-40.

- 16) Gardener, P. J. (1977): Taxonomy of the genus *Leishmania*. A review of nomenclature and classification. Trop. Dis. Bull., 74, 1069-1088.
- 17) Giannini, S. H., Curry, S., Tesh, R. and Van Der Ploeg, L. H. T. (1990): Size-conserved chromosomes and stability of molecular karyotype in cloned stocks of *Leishmania major*. Mol. Biochem. Parasitol., 39, 9-22.
- 18) Gomez, E. A. L., Okamura, Y. and Hashiguchi, Y. (1987): *Leishmania* isolates from humans. In Studies on New World leishmaniasis and its transmission, with particular reference to Ecuador. No. 1, Hashiguchi, Y. ed., Kyowa Printing, Kochi, Japan, 44-51.
- 19) Gomez, E. A. L. and Hashiguchi, Y. (1991): Monthly variation in natural infection of the sandfly *Lutzomyia ayacuchensis* with *Leishmania mexicana* in an endemic focus in the Ecuadorian Andes. Ann. Trop. Med. Parasitol., 85, 407-411.
- 20) Gomez, E. A. L., Sud, R. A., Jurado, H. M. S., Rumbea, J. G., Mimori, T., Nonaka S., Matsumoto, Y. and Hashiguchi, Y. (1992): A preliminary study of Andean leishmaniasis in Alausi and Huigra, Department of Chimborazo, Ecuador. In Studies on New World leishmaniasis and its transmission, with particular reference to Ecuador. No. 3, Hashiguchi, Y. ed., Kyowa Printing, Kochi, Japan, 49-58.
- 21) Grimaldi, G. Jr., David, J. R. and McMahon-Pratt, D. (1987): Identification and distribution of New World *Leishmania* species characterized by serodeme analysis using monoclonal antibodies. Am. J. Trop. Med. Hyg., 36, 270-287.
- 22) Grimaldi, G. Jr., Kreutzer, R. D., Hashiguchi, Y., Gomez, E. A. L., Mimori, T. and Tesh, R. B. (1992): Description of *Leishmania equatorensis* sp. n. (Kinetoplastida: Trypanosomatidae), a new parasite infecting arboreal mammals in Ecuador. Mem. Inst. Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 87, 221-228.
- 23) Grimaldi, G. Jr. and Tesh, R. B. (1993): Leishmaniasis of the New World: current concepts and implication for future research. Clin. Microbiol. Rev., 6, 230-250.
- 24) Grimaldi, G. Jr., Tesh, R. B. and McMahon-Pratt, D. (1989): A review of the geographic distribution and epidemiology of leishmaniasis in the New World. Am. J. Trop. Med. Hyg., 41, 687-725.
- 25) 橋口義久(1984) : 新大陸のリーシュマニア症—その伝播疫学的知見を中心に—。熱帯医学会誌, 13, 205-243.
- 26) 橋口義久(1989) : 中南米のリーシュマニア症, とくにエクアドルを中心に。熱帯, 22, 68-82.
- 27) Hashiguchi, Y., De Coronel, V. V. and Gomez, E. A. L. (1984): An epidemiological study of leishmaniasis in a plantation "Cooperativa 23 de Febrero" newly established in Ecuador. Jpn. J. Parasitol., 33, 393-401.
- 28) Hashiguchi, Y. and Gomez, E. A. L. (1991): A review of leishmaniasis in Ecuador. Bull. Pan Am. Hlth. Org., 25, 64-76.
- 29) Hashiguchi, Y. and Gomez, E. A. L. (1992): A review of Andean leishmaniasis. In Studies on New World leishmaniasis and its transmission, with particular reference to Ecuador. No. 3, Hashiguchi, Y. ed., Kyowa Printing, Kochi, Japan, 5-10.
- 30) Hashiguchi, Y., Gomez, E. A. L., De Coronel, V. V., Mimori, T. and Kawabata, M. (1985a): Natural infections with promastigotes in man-biting species of sand flies in leishmaniasis-endemic areas of Ecuador. Am. J. Trop. Med. Hyg., 34, 440-446.
- 31) Hashiguchi, Y., Gomez, E. A. L., De Coronel, V. V., Mimori, T. and Kawabata, M. (1985b): Biting activity of two anthropophilic species of sandflies, *Lutzomyia*, in an endemic area of leishmaniasis in Ecuador. Ann. Trop. Med. Parasitol., 79, 533-538.
- 32) Hashiguchi, Y., Gomez, E. A. L., De Coronel, V. V., Mimori, T. and Kawabata, M. (1985c): *Leishmania* isolated from wild mammals caught in endemic area of leishmaniasis in Ecuador. Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg., 79, 120-121.
- 33) Hashiguchi, Y., Gomez, E. A. L., De Coronel, V. V., Mimori, T. and Kawabata, M., Nonaka, S., Takaoka, H., Alexander, J. B., Quizhpe, A. M., Grimaldi, G. Jr., Kreutzer, R. D., Tesh, R. B. (1991): Andean leishmaniasis in Ecuador caused by infection with

- Leishmania mexicana* and *L. major*-like parasites. Am. J. Trop. Med. Hyg., 44, 205-217.
- 34) Herrero, A. (1982): *Lutzomyia peruensis* Shannon, 1929, posible vector natural de la uta (leishmaniasis tegumentaria). Rev. Inst. Med. Trop., São Paulo, 24, 168-172.
- 35) Katakura, K., Matsumoto, Y., Gomez, E. A. L., Furuya, M. and Hashiguchi, Y. (1993): Molecular karyotype characterization of *Leishmania panamensis*, *Leishmania mexicana*, and *Leishmania major*-like parasites: agents of cutaneous leishmaniasis in Ecuador. Am. J. Trop. Med. Hyg., 78, 707-715.
- 36) Kreutzer, R. D., Souraty, N. and Semko, M. E. (1987): Biochemical identities and differences among *Leishmania* species and subspecies. Am. J. Trop. Med. Hyg., 36, 22-32.
- 37) Lainson, R. (1983): The American leishmaniasis: some observations on their ecology and epidemiology. Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg., 77, 569-596.
- 38) Lainson, R. and Shaw, J. J. (1972): Leishmaniasis of the New World: taxonomic problem. Br. Med. Bull., 28, 44-48.
- 39) Lainson, R. and Shaw, J. J. (1978): Epidemiology and ecology of leishmaniasis in Latin-America. Nature, 237, 597-600.
- 40) Lainson, R. and Shaw, J. J. (1987): Evolution, classification and geographical distribution. In The leishmaniasis in biology and medicine. Vol. 1, Peters, W. and Killick-Kendrick, R. eds., Academic Press, London, 2-104.
- 41) Lopez, M., Montoya, I., Arana, M., Cruzalegui, F., Braga, J., Llanos-Cuentas, A., Romero, G. and Arevalo, J. (1988): The use of nonradioactive DNA probes for the characterization of *Leishmania* isolates from Peru. Am. J. Trop. Med. Hyg., 38, 308-314.
- 42) Lumbreras, H. and Guerra, H. (1985): Leishmaniasis in Peru. In Leishmaniasis. Chang, K. P. and Bray, R. eds., Elsevier, New York, 297-311.
- 43) Marinkelle, C. J. (1980): The control of leishmaniasis. Bull. Wld. Hlth. Org., 58, 807-808.
- 44) Mazza, S. (1926): Leishmaniasis tegumentaria y visceral. Inst. Clin. Qirur., Buenos Aires, 2, 209-216.
- 45) Mimori, T., Grimaldi, G. Jr., Kreutzer, R. D., Gomez, E. A. L., McMahon-Pratt, D., Tesh, R. B. and Hashiguchi, Y. (1989): Identification, using isoenzyme electrophoresis and monoclonal antibodies, of *Leishmania* isolated from humans and wild animals of Ecuador. Am. J. Trop. Med. Hyg., 40, 154-158.
- 46) Nicodemo, E. L., Duarte, M. I. S., Corbett, C. E. P., Nicodemo, A. C., Matta, V. L. R., Chebabo, R. and Neto, V. A. (1990): Visceral leishmaniasis in AIDS patient. Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo, 32, 310-311.
- 47) Nonaka, S., Gomez, E. A. L. Hashiguchi, Y. (1990): A comparative study of cutaneous changes of leishmaniasis and its transmission, with particular reference to Ecuador. No. 1, Hashiguchi, Y. ed., Kyowa Printing, Kochi, Japan, 150-162.
- 48) Oliveira, N. M. P., Grimaldi, G. Jr., Momen, H., Pacheco, R. S., Marzochi, M. C. A. and McMahon-Pratt, D. (1986a): Active cutaneous leishmaniasis in Brazil, induced by *Leishmania donovani chagasi*. Mem. Inst. Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 81, 303-309.
- 49) Oliveira, N. M. P., Marzochi, M. C. A., Grimaldi, G. Jr., Pacheco, R. S., Toledo, L. M. and Momen, H. (1986b): Concurrent human infection with *Leishmania donovani* and *L. braziliensis braziliensis*. Ann. Trop. Med. Parasitol., 80, 587-592.
- 50) Perez, J. E., Villaseca, P., Caceres, A., Lopez, A., Campos, M., Guerra, H. and Llanos-Cuentas, A. (1991): *Leishmania (Viannia) peruviana* isolated from the sandfly *Lutzomyia peruensis* (Diptera: Psychodidae) and a sentinel hamster in the Huayllacallan valley, Ancash, Peru. Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg., 85, 60.
- 51) Ponce, C., Ponce, E., Morrison, A., Cruz, A., Kreutzer, R. D., McMahon-Pratt, D. and Neva, F. (1991): *Leishmania donovani chagasi*: new clinical variant of cutaneous leishmaniasis in Honduras. Lancet, 337, 67-70.
- 52) Rodrigues, C. J., Castro, B. G. and Grimaldi, G. Jr. (1987): Disseminated American cutaneous leishmaniasis in a patient with AIDS. Mem. Inst. Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 82, 581-582.

- 53) Rodriguez, J. D. M. (1974): Genero *Leishmania*. In Lecciones de parasitologia humana. 5th ed., Dept. Pub. Univ., Guayaquil, Ecuador, 170-185.
- 54) Romero, G. G., Arana, M., Lopez, M., Montoya, I., Bohl, R., Campos, M., Arevalo, J. and Llanos, A. (1987): Characterization of *Leishmania* species from Peru. Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg., 81, 14-24.
- 55) Reyna, E. A., De Aroca, M. C., Castillo, A. R., Gomez, E. A. L., Nonaka, S., Katakura, K., Furuya, M., Hosokawa, A. and Hashiguchi, Y. (1994): Diffuse cutaneous leishmaniasis: the first report of a parasitologically confirmed case in Ecuador. In Studies on New World leishmaniasis and its transmission, with particular reference to Ecuador. No. 4, Hashiguchi, Y. ed., Kyowa Printing, Kochi, Japan, 85-92.
- 56) Scorza, J. V., Valera, M., De Scorza, G., Carnevali, M., Moreno, E. and Hernandez, L. (1979): A new species of *Leishmania* parasite from the Venezuelan Andes region. Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg., 77, 217-227.
- 57) Shaw, J. J. and Lainson, R. (1987): Recent advances in studies on the etiology of New World leishmaniasis. In The leishmaniasis in biology and medicine. Vol. 1, Peters, W. and Killick-Kendrick, R. eds., Academic Press, London, 291-363.
- 58) Silveira, F. T., Lainson, R., Shaw, J. J. and Ribeiro, R. S. M. (1984): Leishmaniose cutanea na Amazonia. Registro do primeiro caso humano de infeccao mista determinada por duas especies distintas de *Leishmania*: *L. braziliensis braziliensis* e *L. mexicana amazonensis*. Rev. Inst. Med. Trop., São Paulo, 26, 272-275.
- 59) Strong, R. P., Tyzzer, E. E., Brues, C. T., Sellards, A. W. and Gastiaburu, J. C. (1913): Verruga Peruviana, Oroya fever and uta. J. Am. Med. Assoc., 8, 1713-1716.
- 60) Takaoka, H., Gomez, E. A. L., Alexander, J. B. and Hashiguchi, Y. (1990): Natural infections with *Leishmania* promastigotes in *Lutzomyia ayacuchensis* (Diptera: Psychodidae) in an Andean focus of Ecuador. J. Med. Entomol., 27, 701-702.
- 61) Teran, F. (1984): Geografia del Ecuador. LIBRESA, Quito, Ecuador, 1-467.
- 62) Walton, B. C. (1987): American cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis. In The leishmaniasis in biology and medicine. Vol. 2, Peters, W. and Killick-Kendrick, R. eds., Academic Press, London, 637-664.
- 63) Zerega, F. P. (1961): Sobre un caso de leishmaniasis tegumentaria difusa. Rev. Ecuat. Hig. Med. Trop., 18, 17-20.

Abstract

– A review –

NEW WORLD LEISHMANIASIS AND ITS TRANSMISSION,
WITH PARTICULAR REFERENCE TO ANDEAN TYPE OF THE DISEASE, UTA

YOSHIHISA HASHIGUCHI

Department of Parasitology, Kochi Medical School, Nankoku, Kochi, Japan

In the text, New World leishmaniasis were geographically divided into lowland and Andean highland forms, and were briefly reviewed. As to Peruvian uta, its short research history and more recent information on the taxonomic problem of the causative agent, *Leishmania (Viannia) peruviana*, were briefly discussed. From 1982 to 1993, the author and his co-workers worked with leishmaniasis in Ecuador, in order to disclose the transmission mechanism(s). During the study, a new type of leishmaniasis was found in three endemic areas of Andean highlands, Paute (2,300m–1,500m above sea level), Alausi (2,300m–2,500m a.s.l.) and Huigra (1,200m–1,500m a.s.l.). Clinically, the disease forms in Ecuador were found to be very similar to those in Peru. However, the parasites and vectors were completely different between the two countries. In Ecuador, the organisms isolated from humans, sandflies (*Lutzomyia ayacuchensis*) and dogs (*Canis familiaris*) were identified as *L. (Leishmania) mexicana* by zymodeme, serodeme, schizodeme and karyodeme analysis. In addition, another species of the genus *Leishmania*, was also isolated from humans living in Paute, Ecuador, and characterized as *L. (L.) major*-like, by molecular techniques mentioned above. Thus, the current review pointed out that Andean leishmaniasis would have more complicated features of the epidemiology and ecology in different endemic areas than were previously considered. Besides, a model to show how local conditions affect transmission of the disease in the Andes was also shown.