

携必防予症染感

第一版

編 集

道榮宏彦 齊毅勤三子 澄雄 弘雄
修 光信 峻和 眞國 泰治
崎上尾 部谷田内 葉村 輪下 川邊
山井牛岡 神倉竹千 西簗雪 吉渡

財団法人 日本公衆衛生協会

2005

B. 防疫

母児感染の経路は長期授乳をやめることでかなり予防できる。母乳期間を移行抗体の存在する3～6か月だけにする案も検討されている。夫より妻への感染は、子供を産むに最小限の性交以外はコンドームを使用することで感染を予防できると考えられる。輸血感染は1986年（昭61）11月より全国の血液銀行でスクリーニングが始まっているので、今後このリスクはほとんどなくなるといえる。

C. 治療方針

急性型ならびにリンパ腫型ATLは治せる治療法がない。慢性型ならびにくすぶり型ATLは経過は良性であるので、臓器病変がない限り治療せずに経過観察だけでよい。

HAMも原則として慢性の疾患であるので抗痙縮剤やリハビリテーションによる対症療法が主。経口プレドニゾロンなどの抗免疫療法も多くの患者で症状を改善することが知られているが、使用に当たっては副作用への留意が必要である。

エキノコックス症 Echinococcosis (4類-全数) (包虫症) Hydatidosis

ICD-10 B67

I 臨床的特徴

1. 症状・病原体・疫学的特徴

エキノコックス（包条虫）は4種に分類され、いずれも人獣共通寄生虫である。そのうち単包条虫*Echinococcus granulosus*と多包条虫*E. multilocularis*が公衆衛生上、特に重要である。前者が世界的に分布するのに対して、後者は北方圏諸国を中心に分布域が拡大している。幼虫である包虫hidatid（それぞれ単包虫と多包虫）がヒトの種々の臓器に寄生して起こる疾患。両者ともに主に肝、次いで肺、骨などに寄生する。

単包虫の感染による単包虫症cystic hydatid disease（cystic echinococcosis）は、基本的にはspace occupying lesionとなり、包虫が発育して孤立性の嚢胞を形成し、徐々に周囲を圧迫して上腹部膨満感、右季肋部痛などを訴え、胆道を圧排・閉塞・穿破して黄疸を呈することもある。

単包条虫の成虫は終宿主となるイヌ、オオカミ、キツネなどの小腸に寄生する。産生された虫卵は糞便中に排出され、ヒツジ、ウシ、ブタなどの中間宿主に経口摂取されると腸管内で幼虫（六鉤幼虫）が孵化し、腸管粘膜から血流に乗って肝、その他の臓器に運ばれ包虫を形成するに至る。ヒトもこれらと同様、中間宿主として位置づけられる。単包条虫による包虫を単包虫unilocular hydatid cystという。発育は緩慢で初めは1mm程度であるが、最終的に症状を呈する時期になると5～6cm、時には径20cm以上にも達する。外は被膜で被われ内部には包虫液が含まれている。

わが国最初の単包虫症は熊本市で確認されている。その後、約80例が報告されている。西日本地区に多い。また、最近オーストラリアなどから輸入された牛肉の一部に単包虫の感染が見られており、今後、注意を払う必要がある。世界的に見ると中国や中央アジア諸国（カザフスタン、アフガニスタンなど）、アフリカ諸国（ケニアなど）ニュージーランド、アイスランド、オーストラリア、地中海沿岸に多い。

多包条虫の生活史も単包条虫のそれに類似している。終宿主はキツネ、イヌであるが、中間宿主は主にネズミなどの小齧歯類である。ヒトも同様中間宿主となる。これによる包虫を多包虫 *alveolar hydatid cyst* といい、多包虫の寄生による疾患を多包虫症 *alveolar hydatid disease (alveolar echinococcosis)* という。主として肝臓に寄生し、周囲組織への浸潤性、破壊性の発育（外生出芽）をして充実性の病巣を形成するので、単包虫症より明らかに悪性である。肝臓に形成される病巣は硬く灰黄白色を呈し、微小の嚢胞が密に集簇し、断面は蜂巢状である。放置すれば肝機能低下とともに腹水貯留、門脈圧亢進、肝不全に進行する。肺や脳、骨、腎などに二次的に転移して神経症状を呈したり、病的骨折などを引き起こす、肝肺癰を来すと、血痰、咳や胆汁の喀出、胸膜炎などの症状を呈する。

一般的に症状が現れるのは包虫がある大きさに発育してからであり、多くの場合感染後10年前後を要する。

多包条虫はアラスカ、シベリア、カナダ、欧州など北半球の寒冷地帯に見られる。わが国では現在まで京都以北で500例以上が発見されており、大部分は北海道であるが、最近の調査によれば分布域も本州に拡大している可能性も指摘されており、北海道への旅行者も含み、一層の注意を必要とする。わが国でのヒトへの感染源として現在問題となっているのはキタキツネであるが、イヌからの報告もある。

2002年12月、札幌市の室内飼育犬から陽性例が見つかり、これを重視した厚生労働省は全国の自治体に感染防止を徹底するように通知した。

2. 検査

単包虫患者では、壁に石灰化を有する巨大な孤立性嚢胞が画像診断で検出され、穿刺液から包虫砂（単包虫の頭節）を検出すれば確定診断となるが、包虫液が漏れると致死的なアナフィラキシーショックの原因となることがあるので注意を要する。

多包虫症患者の血清検査（北海道立衛生研究所、他）は、酵素抗体法（ELISA法：*enzyme-linked immunosorbent assay*）（0.50D値 \leq ）で90%、WB法（*Western blotting test*）が（±，+）で95%の陽性率を呈し、これにUS、CTなどで肝の腫瘍性病変を認めれば診断はほぼ確定する。原発部位である肝病巣は微小嚢胞の集簇、壊死、液化、石灰化などを反映した多様な画像所見を呈する。US像では、CTスキャン同様、壊死組織や微小石灰化を反映した多彩な像を呈し、*granular strong echo*（88.6%）・*irregular echogenic*（78.4%）・*small hypoechoic*（58.0%）・*large hypoechoic*（34.1%）の各パターンが種々の程度に混在し描出される。肝の石灰化所見は単純撮影で約30%、CT上では約80%程度に見られるが、石灰化像に頼り過ぎる誤診が少なくない。充実性で石灰化を欠き、HBV、HCVや腫瘍マーカーなどが陰性の場合、肝がんや胆管細胞がんなどと

鑑別が困難なことがあり、液化部分が混在するものは孤立性肝嚢胞に酷似するものもある。病巣の生検は、穿刺創や腹腔内に生着、播種を誘発するおそれがあり、確定診断上必要な場合に充実性部分を最小限として行う。

感冒罹患時に、肺の多発性腫瘍性病変が発見された後に原発の肝病巣が認められたことがあり、また、確定診断に至らぬまま悪性腫瘍として前医で制がん剤投与が行われた例もある。

病理所見では、微小な多包虫体が多数集簇した類円形、塊状の病巣を形成する。虫体はクチクラ層 cuticular layer と内面の一層の胚細胞層 germinal cell layer で覆われ、時に原頭節 protoscolex を認める。病巣周囲に被膜はなく種々の程度の結合織の増生を見る。

II 予防・発生時対策

A. 方針

予防には単包虫症の場合はイヌの、多包虫症の場合はキツネやイヌの糞便で汚染された食品、飲料水を摂取しないことに尽きる。これらの体毛には虫卵が付着していることが多く、また流行地では河川の水、草、野菜なども包虫の虫卵で汚染されている可能性があり、これらの環境に注意する必要がある。

これまで中間宿主であるヒトの診断・治療・衛生教育・上水道などの普及・充実が図られてきたが、ヒトを中心にした対策のみでは患者増は止められない。感染源動物（終宿主）であるキツネやイヌなどの診断法確立（糞便内抗原検出法等）によりヒトへの感染リスク特定が可能となった。キツネやイヌの場合、駆虫剤プラジカンテル praziquantel による治療が容易であるため、野生動物であるキツネを含め、終宿主動物の感染状況を正確に把握し、ヒトへの感染源であるエキノコックス虫卵をなくしていく、すなわち、汚染環境を修復する技術の普及が急がれる。

感染症改正に伴い（2004年10月施行予定）獣医師への感染源動物への届け出等、責務が課せられることとなった。

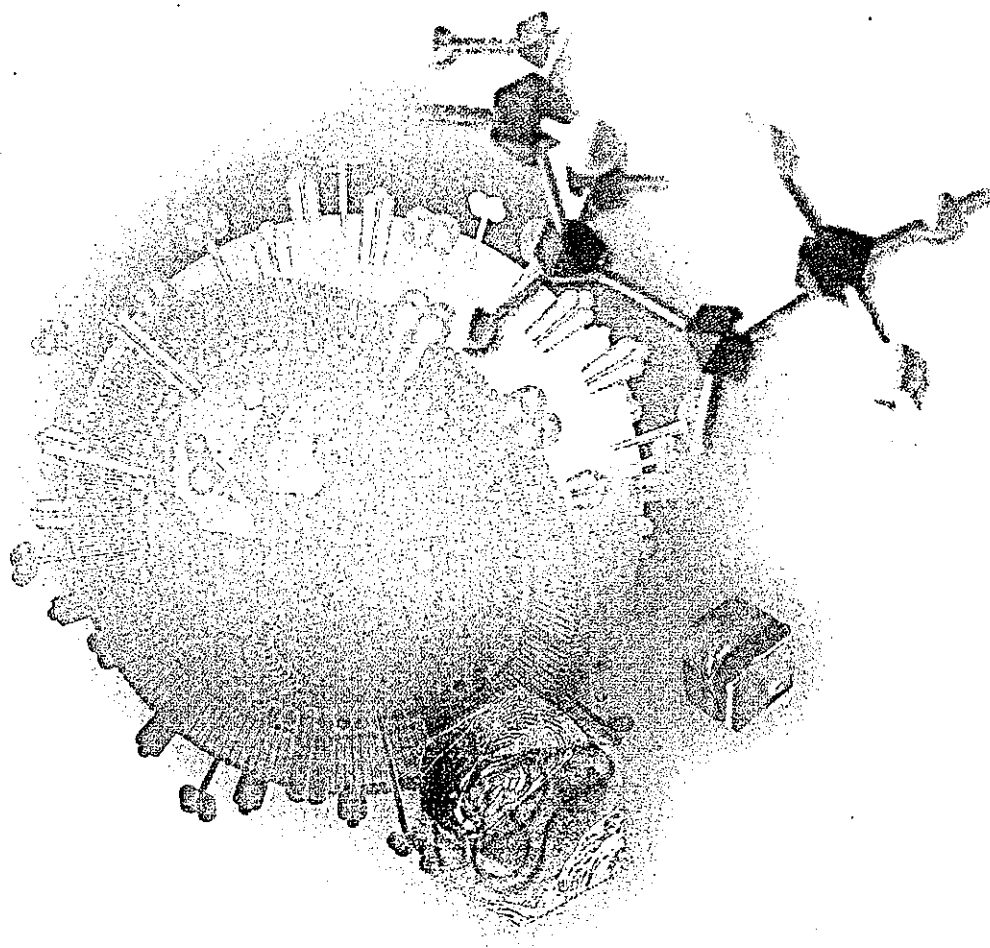
B. 治療

単包虫症の治療は、benzimidazole系薬剤が比較的奏効し、アルベンダゾール albendazole（以下ABZ）単独で約30%が治癒し、30～50%が縮小する。しかし、最近では、高張食塩水、95%エタノールの注入（PAIR；puncture-aspiration-injection-reaspiration）が有効とされる。嚢胞摘出や肝切除では、嚢胞液の漏出により初回手術後5年以内に11～30%の再発を来し治療に難渋するという。

一方、多包虫症では、肝切除で病巣の全切除を行うことが本症の第一選択の治療法であり、病巣を完全摘除すれば永久治癒となるが、進行例では、適宜、病態に応じた interventional procedures, ABZの投与が適用される。切除不能であれば死亡率は5年で70%、10年で94%とされる。

感染症の診断・治療 ガイドライン2004

監修 日本医師会感染症危機管理対策室
厚生労働省健康局結核感染症課
編集 感染症の診断・治療ガイドライン編集委員会



日本医師会 発行 / 医学書院 発売

2005

好発時期：①②③④⑤⑥⑦⑧⑨⑩⑪⑫月 通年

エキノкокクス症

echinococcosis, hydatid disease

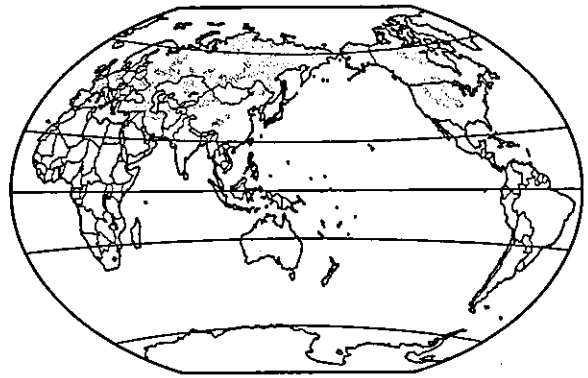
病原体：多包条虫 *Echinococcus multilocularis*, 単包条虫 *Echinococcus granulosus*, ほか2種

好発年齢：特になし

性 差：なし

分 布：多包条虫：北半球に分布し，ユーラシア大陸の北部，中央ヨーロッパ，旧ソ連，トルコ～中国，日本まで．北アメリカでは，ツンドラ地帯～中央部穀倉地帯．単包条虫：世界的に分布

図1 世界における多包条虫の分布



ここでは多包条虫について述べる

●感染経路

- 終宿主(キタキツネや犬など)の糞に混じって排出されたエキノкокクス虫卵が食物や水などを介してヒトに経口的に摂取されて感染する

●潜伏期間

- 成人で10年以上，子どもの場合，経過は早い

●伝播可能期間

- なし(ヒトからヒトへの感染はない)

●症状

- 肝腫大や黄疸などであるが，症状が出てから診断される例では，すでに高度に進行した状態で，肝肺癆，消化管・胆道穿孔，胆道感染症，門脈圧亢進などを併発する

●オーダーする検査

- 血清検査(ELISA, WB)
- 胸腹部単純撮影，超音波診断，CT，MRI，血管造影
- 病理組織検査，生検(ただし，穿刺創への播種，生着をきたすので，肝腫瘍性病変との鑑別に必要なときを除き，原則として行わない)

●確定診断のポイント

- 病理組織検査で幼虫組織を確認するが，生検には上記の制約があるので血清検査，超音波診断などを総合して診断する

●治療のポイント

- 病巣の完全切除，そのためには無症状期に診断されなければならない

感染症法

●報告の基準

●診断した医師の判断により、症状や所見から当該疾患が疑われ、かつ、以下のいずれかの方法によって病原体診断や血清学的診断がなされたもの。

・病原体の検出：[例]患者から包虫の嚢胞、嚢胞壁の一部、原頭節及び鉤などが検出された場合など。

・病原体に対する抗体の検出：[例]ELISA法及びWestern Blot法など。

エキノコックス症の背景

■疫学状況

●エキノコックスのうち世界的に分布する単包条虫 *Echinococcus granulosus* と北方圏諸国を中心に分布する多包条虫 *E. multilocularis* が特に重要である(図1)。前者が主に家畜間で伝播するのに対して、後者が野生動物間で伝播する。

●世界的には単包条虫による被害のほうが多包条虫による被害よりも大きいですが、最近、野生動物の餌となる厨芥、畜産廃棄物の増大などにより感染源動物(キツネなど)が増えて多包条虫の分布が拡大し問題になっている(図2)。本項では、多包条虫につい

て述べる。

●わが国においても北海道を中心に分布が拡大している。2004年上半期で20名の患者の届出があり、うち12名は札幌。2002年12月、札幌の室内飼育犬の感染が認められた。さらに隣接する地域の飼い犬がエキノコックスに感染していることが明らかとなった。

■病原体・毒素

●エキノコックスは成虫の体長が4mm前後の微小なサナダムシ(条虫)である。自然界での生活環は幼虫が寄生する中間宿主(被食者)と成虫が寄生する終宿主(捕食者)の間で成立する。

■感染経路

●キタキツネや犬の糞に混じったエキノコックス虫卵が水、食物などを介してヒトに経口的に感染すると、肝臓に移行した幼虫は無性増殖し致命的な肝機能障害をもたらす(図3)。

診断と治療

■臨床症状

●多包条虫の場合、ヒトでは主に肝臓で、その他、肺、骨、腎臓、脳などが寄生部位

四類感染

図2 北海道におけるキツネの多包条虫感染率の推移(1983~1998年)

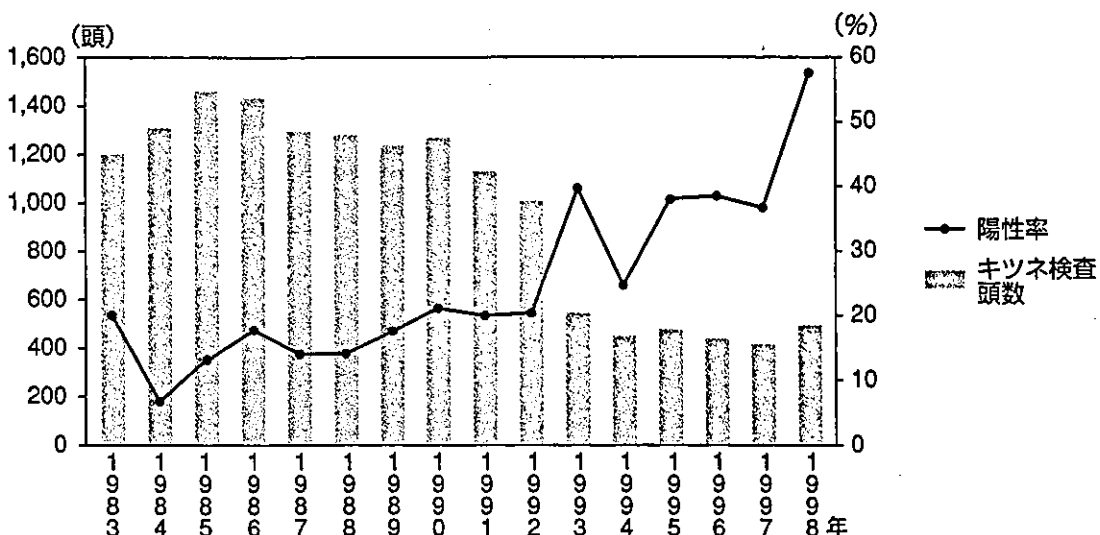
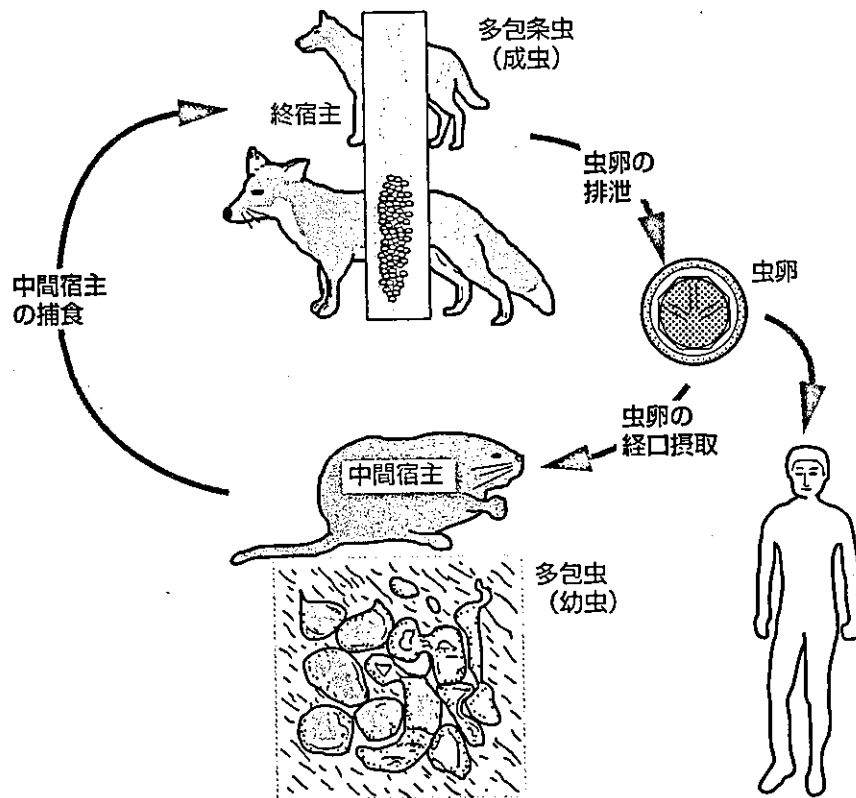


図3 生活環



である。肝包虫症では、肝臓の腫大、黄疸、腹水貯留などの症状が出るまで成人で10年以上を要する。放置すれば全身状態が悪化し悪液質に陥り死亡する。

■ 診断

- 診断は、北海道の場合、1次検診としてELISAによる血清診断、2次検診としてWestern blot法(WB)による抗体陽性確認、画像診断などが用いられており、1967～1983年の17年間は年間1万～3万人、1984年以降、毎年5万～10万人が1次検診を受けている。
- 超音波検査では、石灰化、小嚢胞、壊死、液化などの多彩な病巣を反映する画像が約97%に認められる。超音波検査は実用性が最も高い(内野ら、1987)。
- 診断のための生検については多包虫の転移を引き起こすため禁忌とされてきたが、肝臓の充実性病変の場合は腹腔鏡を用いて

生検しても問題がないとされている(並木、1990)。

■ 治療

- いまだヒトのすべての症例に適用できる完全な治療法はない。
- 現在の最も有効な治療は外科手術による包虫(幼虫組織)の完全切除とされているが、摘出できなかった包虫組織は増殖を続け、転移する。
- アルベンダゾールやメベンダゾールが著効を示す例は少ない。早期に診断された例の術後の治癒率は高いが、自覚症状が現れた例では、現在の治療技術でも治癒率は低い。

■ 経過

- 症状が出るまで成人で10年以上を要するが、子どもの場合、経過は早い。

■ 感染予防

- 現在の対策は主に衛生教育(手洗いの励

行、汚染した食品、水などへの注意)、ヒトの診断と早期治療に努力がはらわれている。しかし、いまだヒトのすべての症例に適用できる完全な治療法がなく、また、ヒトからヒトへ感染する疾患ではないので、この対策では感染を予防することはできない。感染源であるキツネや犬などの終宿主を中心にした動物対策は重要である。これを実施しなければ患者数は増大し、さらに流行が本州へ広がるとして憂慮されている。

■わが国におけるヒトの感染状況と感染源対策

- 多包条虫が礼文島と北海道東部にのみ限局していると考えられていた1983年までは、毎年約20人前後の新たな患者が北海道エキノコックス症対策協議会において認定されてきたが、それ以降、患者数に変動はあるが増加している。患者の居住地域も以前は北海道東部に限定されていたが、近年ではその他の地域、とくに都市の患者比率が増加している。

- 以前は血清診断(皮内反応、補体結合反応、間接血球凝集反応、免疫電気泳動)以外に腹部理学所見(肝腫大)と腹部単純X線撮影(石灰化像)であったものが、1984年以降ELISAと超音波診断法が導入された。2003年度までの北海道エキノコックス症対策協議会による患者数の累計は435例が主に病理組織で確認されているが、これには血清検査陽性例は含まれない(2003年度受診者数49,976、陽性者数73)。本州から約80例の手術例がある。

- 札幌市からの届出患者の急増(本項「疫学状況」参照)、キタキツネの感染率が約5割(2003年度、札幌市64%)に上昇したことを考えると、従来、考えられていた以上に、北海道において虫卵の汚染を受ける可能性

のある人口は急増している。増加する患者に対する医療費を含め、社会的コストはこのままでは今後ますます増大する。従来の対策だけでは不十分であることは明白で、早急にヒトの「早期検診・早期治療」のほかに「感染源対策」が必要である。

2003年11月の法律改正で、虫卵を排出する動物など感染源対策が大幅に強化されることとなった(獣医師に犬のエキノコックス症の届け出義務、2004年10月施行)。

終宿主の糞に出る抗原を検出して感染を確かめる診断法が確立され(「環境動物フォーラム」ホームページ <http://www.k3.dion.ne.jp/~fea/> 参照)、感染源動物を把握し、駆虫薬で防除することが可能になった。また、1998年には、オホーツク海に面した地域でキツネを対象にブラジカンテルを入れた魚肉ソーセージとこの診断法の組み合わせによって、キツネの糞便内虫卵の排出低減が実証された。その後、ベイト(駆虫薬入りキツネ餌)と散布法の改善により糞便内抗原の低減も示し、調査地全域(200平方キロ)のエキノコックス汚染環境修復の可能性が示された(Tsukada H, et al, 2002)。また、スイス・チューリッヒ市内でも、この方法で効果を上げている(Hagglin D, et al, 2003)。

イギリス、フィンランド、ノルウェー等のように、多包条虫流行国(地域)からのペットの持ち込み前の駆虫を義務付けている国がある。本邦も北海道から本州に感染犬が持ち込まれた例もあるので、このようなペットの移動前の検査や駆虫が必要である。

これらの関連技術は、今後、わが国に侵入が危惧される狂犬病、ウエストナイル熱などの動物由来感染症に対する危機管理に応用が期待できる。

(神谷正男)

感染症



竹田美文
木村 哲

[編集]



朝倉書店

2004

17. エキノコックス症

17.1 病原体の性状

エキノコックス属 *Echinococcus* は扁形動物門、条虫綱、円葉目、テニア科に属し、成虫の体長が5mm前後の微小なサナダムシ(条虫)である。エキノコックス属の条虫は現在4種に整理されており、いずれも人獣共通寄生虫であるが、北方圏諸国を中心にして汚染が拡大している多包条虫 *E. multilocularis* と世界的に分布する単包条虫 *E. granulosus* の2種が、公衆衛生上、特に重要である。

エキノコックスは捕食者(終宿主)と被食者(中間宿主)の動物間で伝播する寄生虫である。多包条虫の場合、終宿主は主にキツネとイヌで、中間宿主は野ネズミである。すなわち、多包条虫の幼虫(包虫=多包虫)保有の野ネズミを終宿主が食べて感染し、これが終宿主の小腸で発育し、片節のつながった成虫となる。成虫は虫卵を産生し、宿主の糞便とともに虫卵を外界に排泄する。外界にばらまかれた虫卵を野ネズミが経口的に摂取し、肝臓に移行した幼虫が次の終宿主に感染可能となる段階(原頭節形成)まで発育し、終宿主に食べられるのを待つ。この中間宿主体内で無性増殖し肝臓だけでなく、他の臓器などにも転移し、強い病原性を示す。

条虫症コントロールのためには、通常終宿主と中間宿主の両者に対して対策を立てる必要がある。多包条虫の終宿主および中間宿主はともに野生動物であり、人への感染は偶発的な出来事と考えられる。しかしながら、野生動物を人為的にコントロールすることは容易ではなく、多包条虫症をコントロールすることも困難である。世界的には多包虫症患者は10万~30万人と見積もられ、治療しない場合10~15年で死亡率95%の非常に

病原性の強い寄生虫である¹⁾。寄生虫病の中でもとりわけ病原性が強い。人への病原性の強さから、感染源対策が望まれている。ヨーロッパでは狂犬病キャンペーン(野生動物へのワクチン散布)の成功に伴い、キツネの数が急増したとの説がある。今後、人の多包虫症の危険性増加が危惧され感染源対策を重視すると考えられる。

17.2 国内外の流行状況

多包条虫は北半球に分布し、特にヨーロッパで分布が拡大していることが示されている。

中部ヨーロッパの流行地ではキツネでの感染率は30%以上と高いが、患者の年間発生率は10万人あたり1以下である。北海道の人の累計では2002年度末まで424例が認定患者として報告され、毎年20名前後の新たな発生が報告されている。これをもとに計算すると年間患者発生率は10万人あたり0.09~0.33となり、ヨーロッパの流行地とほぼ同様である。

例外的に人の感染率の高い地域として、中国のある流行地域では10万人あたり毎年410例、アラスカのセントローレンス島では65例、旧ソ連の高度流行地では170例の発生がみられる。中国およびアラスカの高度流行地共通点はイヌの感染率が高いことで、イヌが人の感染源として重要と考えられている。

北海道では1937年に礼文島出身者から初めて患者が報告され、最終的に人口約8200人の島で患者総数131人となった。1948~1955年の礼文島の動物の調査ではキツネも多包条虫もほぼ絶滅寸前の状態であった。同島では野犬対策とイヌの飼育禁止により、多包条虫が根絶された。これは多包条虫の根絶成功例である。その後、1966年に根室において7歳の女兒の症例が見つけれ

道東における新たな流行地の存在が明らかとなった。それ以来17年間は感染野生動物の発生が根室・釧路地域に集中していたことから、多包条虫は道東にのみ限局しているものと考えられてきたが、1983年にブタの食肉検査およびその他の動物の調査から道内各地において流行していることが判明し、現在では全道的に多包条虫の分布が確認されている。

北海道の対策計画を立てる上で、今後の年間発生患者数の推定が基礎となる。土井²⁾は1つの試算として今後15~20年のうちに約1000名の新規患者の発生を推定している。なお、多包虫症患者は北海道だけでなく本州からも約70例報告され、特に青森では22例知られている。本州の症例の中には来道経験のない人も含まれており、本州の原発患者の感染経路は全く不明である。すでに多包条虫が本州で定着しているのかもしれないが、その後の動物の調査では多包条虫はまだ検出されていない。

通常、野生動物での感染状況は、数年~10数年経て患者数に反映すると考えられていることから、現在の北海道における野生動物における多包条虫分布拡大は、本州への分布拡大も含めて今後の患者数増加を予想させ、より深刻な事態となる可能性を示唆している。

17.3 臨床症状

人への感染はキツネやイヌなどから排泄された虫卵に汚染された水、食物、埃などを経口摂取したときに起こる。多包虫病巣の拡大はゆっくりで、肝臓の腫大、腹痛、黄疸、貧血、発熱や腹水貯留などの初期症状が現れるまで、成人では通常10年以上を要するが、子どもの場合はより早期進行する。通常以下の3期に分けられる。

(1) 無症状期：成人で10年間ほどで、多包虫に感染していても症状の出ない時期。

(2) 進行期：無症状期の後の10年間以内で、病気の進行につれて、幼虫組織(多包虫)が大きくなり周囲の肝臓内の胆管および血管を塞ぐために肝臓の機能が低下する。

(3) 末期：通常6か月以内で、重度の肝臓

機能不全となり、黄疸・腹水・浮腫を合併、門脈圧亢進症状を伴い、さまざまな臓器にも多包虫が転移し、予後不良である。

主として肝臓に限局性の病巣がみられる。進行例ではその他の臓器へ転移するので、肝悪性腫瘍に酷似する。症状が現れてから診断される症例では、すでに高度に進行した状態で、肝肺癆、消化管・胆道穿孔、胆道感染症、門脈圧亢進症などを併発していて、予後不良である。これらの症状は多包虫の寄生部位により異なるが、肝臓の次に肺が多く、その他脳、腹腔諸臓器、骨髄にも多包虫が転移増殖する⁷⁾。

17.4 典型的な症例⁸⁾

52歳男性、心窩部および左上腹部の激痛で受診、肝腫大を指摘される。その後、症状は消失していたが、3か月後、再度、左上腹部の激痛が出現した。

入院時の諸検査：全身状態は良好で貧血や黄疸は認めない。心窩部に凹凸不整で硬い肝を7横指触知。血液検査では特別な異常を認めず、腫瘍マーカーで多包虫症に対する免疫血清学的検査(ELISA)は陽性を示した。超音波検査で不規則な厚い壁で囲まれた直径12cmの巨大な嚢胞状病変が認められ、CTでは病変部の石灰化が明瞭にみられた。腹腔鏡検査では、肝左葉表面に黄白色の腫瘍状の典型的な多包虫病変を認めた。直視下肝生検の標本中にはクチクラ層で囲まれた小嚢胞を認めたため多包虫症と確定した。血管造影では固有肝動脈の不整狭窄や門脈の圧排・壁不整像を認めた。検査結果から、本症例は切除不能な肝多包虫症と診断された。

患者は、対症療法は行ったものの、病変の増大・浸潤に基づく胆道系の合併症を繰り返し、診断から3年半後に、胆道感染のために次第に衰弱、病変部からの出血などにより死亡した。

17.5 診 断

通常免疫診断およびその他の理学的方法が用いられている。北海道ではエキノコックス症の一次検診としてELISA法の血清診断、二次検診とし

てウエスタンプロット法による抗体陽性確認と、問診、腹部の触診、超音波診断、腹部 X 線撮影などの併用が行われている。さらに治療目的も含めてより精密な超音波診断、CT スキャン、腹腔鏡検査、肝動脈造影などもある。

17.6 治療

現在の最も有効な多包虫症の治療法は外科手術による多包虫の摘出である。多包虫は周囲の組織に浸潤しているため、周囲の健康な組織ごと摘出する。摘出できなかった包虫組織は発育を続け、転移を引き起こす。駆虫薬のアルベンダゾールやメベンダゾールは治療のために用いられるが、著効を示す例は多くなく、寄生虫の発育を抑える程度の例が多い。より有効な駆虫薬の開発が必要である。早期に診断された患者の術後の治癒率は高いが、自覚症状が現れた後に多包虫症と診断された症例では、多包虫組織が増大し、現在の治療技術でも治癒率は低い。

17.7 予防

現在までの対策として、北海道においてはエキノコックス症対策協議会が設けられ、行政によるキツネの捕獲の推進、水道設備の普及、住民へのエキノコックスについての啓蒙、集団検診、さらに動物感染状況調査などを行ってきたが、前述したように北海道における多包条虫の流行状況は明らかに悪化している⁹⁾。

(1) イヌ、ネコの対策： 北海道では狂犬病対策としてイヌにワクチン接種を実施しているが、多包条虫感染源動物についての対策はなされていない。飼い主には狂犬病対策と関連したイヌの係留義務がある。野ネズミを食べる機会の多い農村部や市街地周辺部のイヌの多包条虫の感染状況を調査する必要がある。イヌは野外で野ネズミを食べる機会が十分あると考えられる。このことから野犬の捕獲は必要と考えられる。また、放逐されたイヌを飼育する場合は検査・駆虫が必要である。野犬収容所などでは捕獲した野犬の管理時、職員への感染の可能性があり、職員の定期的な健康診断、収容施設の改善などを行う必要があ

る。

飼いイヌのエキノコックス予防として野ネズミを食べさせないことが重要である。野ネズミを食べるイヌの場合は駆虫薬(プラジクアンテル)を投与して予防するという方法もある。感染ネズミを食べてから短いものでは25日くらいで虫卵を排泄するようになるので、ほぼ20日間隔で駆虫すれば安心である。感染ネズミを食べる頻度が少ない場合はもっと間隔をあけてもよい。

飼いネコについては係留していないので、郊外や農村部のネコは野ネズミを食べる機会が多いと推測できる。現在行える対策としては、駆虫薬の定期的な投与である。まれに虫卵を排泄することがあり、無視はできない。今後、免疫抑制状態のネコにおける多包条虫の発育に関する研究が必要である。

以上のようなイヌ、ネコに対する対策は、飼い主や周囲の住民の健康のためのもので、この対策でエキノコックスをその地域からコントロールできるわけではない。次にその地域から本寄生虫をコントロールする方法について述べる。

(2) キツネ対策： 自然界ではキツネが主たる終宿主である。宿主がいなくなれば当然寄生虫もなくなるわけである。かつてはキツネの狩猟が有効であるという論文もあったが¹⁰⁾、北海道で年間1万頭ほどのキツネが狩猟されても、実際には多包条虫は道東から全道に広がった。ドイツでは2.2頭/km²/年でキツネを射殺してもエキノコックス感染率は変化しないことが示されている。捕殺は、キツネ個体群の若齢化と、新たなキツネの空いたテリトリーへの侵入およびキツネの移動を促進し、逆に地域のキツネ感染率を上げる可能性がある。

このように、積極的に北海道全体からエキノコックスを減らす試みができない現状では、人里にキツネを近づけない方法があれば、ヒトへの感染予防という意味ではある程度有効な対策になると考えられる。キツネは雑食性でその状況で得やすい餌を食べる。したがって、ヒトの活動から生み出される生ゴミや農水産廃棄物などの餌も利用し、餌が安定供給されるような人里をしばしば訪

れるようになる。これは、北海道の住民の抗体調査で養鶏、養豚、酪農従事者に抗体陽性者(少なくとも一部は感染者)が多かったことと関連しているように思われる。この対策は一部の農家だけ実施しても効果はなく、地域全体で実施し、その地域にキツネを寄せつけない必要がある。

次に感染キツネを減らす試みが行われている。すなわち、キツネへの駆虫薬入りベイト散布法である。多包条虫流行地の南ドイツでは566 km²の地域において14か月間に6回の駆虫薬入りのベイト(プラジクアンテル50 mg/個)を1 km²あたり15~20個飛行機で散布し、キツネにおける多包条虫感染率(剖検調査)を下げた。北海道でもキツネのファミリー(繁殖巣)単位に調査し、営巣地周辺に駆虫薬入りベイトを1年間毎月散布し、キツネの多包条虫感染率(糞便調査)を下げた¹¹⁾。このようにキツネへの駆虫薬入りのベイト散布の効果が示されている。今後の大規模なキツネへのベイト散布を実施するか否かの判断は現在の患者数ではなく、今後の推定患者発生数をもとに討議する必要がある。また、人的被害のみならず、地域産業、すなわち農業、観光業などへ与える経済損失も考慮する必要がある。BSE対応にみられたように、十分なリスク(感染源)対策が遅れた場合の経済損失は計り知れない。本州に侵入した場合、流行地域が拡大しないうちに、集中的に駆虫薬入りベイトを散布すると効果的と予想されるので、環境修復技術の確立は急務である。北海道における分布拡大・感染率の増加した経験を教訓にすべきである。

上述したように北海道における本寄生虫の流行状態は危惧すべき状況で、今後とも本州側に新た

な流行地形成の可能性がある。出火元である北海道での高い感染レベルを下げるのが重要である。リスクが広がる前、あるいは被害が発生する前に検疫や感染源除去対策を実施することが重要である。エキノコックス問題は医師はヒト、獣医師はイヌの周辺にのみとどまれば解決にはならない。どうしても感染レベルの高い野生動物、キツネ対策に踏み込まざるをえない。現在、流行地に適用可能な技術開発に成功している。〔キツネ用ベイト+散布法+効果判定法(診断法)〕で構成される「環境修復メニュー」を実施することにより利益を受ける(=被害を免れる)地域住民、農業や観光業の団体などと地域の役所や研究機関との組織的な協力で速やかに実施する必要がある。

〔神谷正男〕

文 献

- 1) Craig, P. S., Rogan, M. T. and Allan, J. C.: *Adv. Parasitol.*, 38: 169-250, 1996.
- 2) 土井陸雄: 日本公衆衛生雑誌, 42: 63-68, 1995.
- 3) Yagi, Y., Ito, T. and Ishige, M.: *Alveolar Echinococcosis* (Uchino, J. and Sato, N. eds.), pp. 97-99, Fujishoin, 1996.
- 4) 神谷正男, 酒井博史: 動生協会会報, 29: 1-16, 1996.
- 5) Rausch, R. L., Wilson, J. F. and Schantz, P. M.: *Ann. Trop. Med. Parasitol.*, 84: 239-250, 1990.
- 6) Schelling, U., Frank, W., Will, R., Romig, T. and Lucius, R.: *Ann. Trop. Med. Parasitol.*, 91: 179-186, 1997.
- 7) 佐藤直樹, 内野純一: 日本における寄生虫学の研究7, III(大鶴正満, 亀谷了, 林滋生監修), pp. 297-309, 目黒寄生虫館, 1999.
- 8) 石川祐司, 矢崎康幸, 関谷千尋, 並木正義: *Clinic. Parasitol.*, 2: 102-105, 1991.
- 9) 皆川知紀: 北海道医学, 72: 569-581, 1997.
- 10) 長谷川恩: 北海道立衛生研究所報, 24: 23-28, 1974.
- 11) Tsukada, H., Hamazaki, K., Ganzorig, S. et al.: *Parasitology*, 125: 119-129, 2002.

8. Schistosomiasis Mansoni

Haruo Kamiya

Department of Parasitology, Hirosaki University School of Medicine,
5 Zaifucho, Hirosaki, Aomori, 036-8562 Japan

(1) Introduction

In volume 1-5 of "Progress in Medical Parasitology in Japan", published in 1965, there was no chapter on schistosomiasis mansoni. A search in the database of the Japanese Journal of Parasitology, volume 1-42, showed that there were only 17 original scientific papers and 103 meeting abstracts related to schistosomiasis mansoni being published in the journal. In Japan, from the historical perspective, the mainstream research had been focussed on schistosomiasis japonica all along. However, from a global perspective, schistosomiasis mansoni is an important parasitic disease and just like schistosomiasis japonica in Japan, had been the subject of active and intense research.

A search in the aforementioned database also showed that the first conference report related to schistosomiasis mansoni in Japan was presented by Sakumoto *et al.* (1960) in which they described the egg shell structure of *Schistosoma mansoni*. From then on, many researches on schistosomiasis mansoni had been carried out in Japan and publications had also accumulated. This article will focus on the pathology, immune protection and immunodiagnosis of schistosomiasis mansoni. To avoid repetition of information, the biology of this trematode will not be included in this article.

(2) Research on the pathology of schistosomiasis mansoni

Compared with schistosomiasis japonica, not much research had been done on the pathology of schistosomiasis mansoni in Japan. The major pathological lesion of schistosomiasis mansoni is the egg granuloma complex of the worm and its cause was proposed by Tanabe *et al.* (1983) to be due to increased activity of β -glucuronidase. This enzyme was observed to increase significantly in the spleen and serum following infection. Tanabe and colleagues worked further along this line of research and applied the kinetics of laminin and beta-subunit prolyl 4-hydroxylase as parameters in the diagnosis of hepatic fibrosis in schistosomiasis mansoni patients in Brazil (Tanabe *et al.*, 1989b). Furthermore, they also observed that when mice were either infected with *S. mansoni* or intraperitoneally transplanted with egg granuloma, their blood urea level as well as their hepatic ornithine carbamoyl transferase and carbamoyl phosphate synthetase activities were found to be suppressed. They suggested that the egg granuloma might be secreting a factor that led to suppression of the enzyme activities (Tanabe *et al.*, 1989a). In addition, the concentration of L-proline released from the liver was observed to be highest at 7 weeks postinfection when the host response to the schistosome egg granuloma was greatest and the amino acid continued to be released after 8-9 weeks postinfection (Tanabe *et al.*, 1991). Thus, from the results of their biochemical approach in an attempt to elucidate the mechanism of the schistosome egg granuloma formation, they had contributed to clarifying the mecha-

nism of the pathogenesis of the disease. From similar perspective, it also became clear that extracellular matrix molecules such as fibronectin and heparan sulfate proteoglycan were found abundantly around the schistosome egg at 11 weeks postinfection. These molecules, together with the activated macrophage, were deeply associated with the inflammatory response of the egg granuloma (Nishimura *et al.*, 1985). Moreover, in *S. mansoni* infected mice administered with vitamin D₃, the activity of the angiotensin converting enzyme (ACE) in the hepatic egg granuloma was seen to increase and this phenomenon had been proposed to be the same as sarcoidosis. The vitamin D₃ produced by macrophage was thought not only to be involved in the metabolism of Ca²⁺ but also enhanced the production of ACE by macrophage (Nishimura *et al.*, 1991). IL-2 had been implicated in the formation of schistosome egg granuloma (Yamashita and Boros, 1990) and that IL-2 production was controlled by IL-4 (Yamashita and Boros, 1992). In addition, it was also thought that the egg granuloma formation was regulated by the immune response because of the presence of cross-reactive idiotypes anti-soluble egg antigen antibodies in different animal hosts. The antibodies were reportedly found to be useful as a probe in further research along this line of thought (Amano *et al.*, 1996).

As stated above, the mechanism of egg granuloma formation had been studied mostly from the viewpoint of pathogenesis. There were also other interesting reports relating to schistosomiasis mansoni. Fujiwara *et al.* (1988) observed the development of severe glomerulonephritis in chronically *S. mansoni* infected BxSB strain of mice. Furthermore, Amano *et al.* (1990) reported a decrease in pregnancy rate, parturition and live birth among *S. mansoni* infected mice. Similar effect could be produced by repeated administration of antibodies to schistosome egg antigen. Thus, this novel observation must be taken into consideration when evaluating the effects of schistosomiasis mansoni infection on the inhabitants in the endemic areas.

In addition, there were also reports on the mechanism of cerebral schistosomiasis mansoni (Kamiya *et al.*, 1994) and hepatic cancer associated with schistosomiasis mansoni in chimpanzee (Abe *et al.*, 1993).

(3) Studies on immune protection against *S. mansoni*

Schistosome uses a variety of different "strategy" to evade the attack by the host immune response. The mechanisms of these immune evasion were thought to include mimicry of host antigen such as the blood group determinant, turnover of the worm surface antigen and the interference of the host immune system by the schistosome. In addition, Tanaka *et al.* (1989) and Iwamura *et al.* (1991) reported that *S. mansoni* were able to incorporate the DNA of the host retrovirus genome, and subsequently expressed the retrovirus associated antigen on its surface. This resulted in deceiving the host immune elements from being able to recognize the worm as being "non-self". This has been suggested to be a new mechanism in immune evasion employed by the schistosome. Detailed reviews on immune evasion by schistosome had been published by Smithers and Doenhoff (1982), McLaren (1980; 1984), Damian (1984) and Yoshimura (1980). However, once an animal had been infected with *S. mansoni*, there will always be some form of immune protection expressed by the host against subsequent infection. With 250 million people estimated to be infected with schistosomiasis mansoni worldwide, study on the immune protection against the disease had been deemed a priority.

① Immune protection elicited by irradiation attenuated cercariae

Non-specific immune response is usually elicited by the infection with normal cercaria of *S. mansoni* and the pathological damage caused by the schistosome eggs produced by adult worm. However, infection by radioactive ray irradiation attenuated cercaria was found to produce immune protection that is species specific and much work had been done in this field of research (Dean, 1983; Taylor and Bickle, 1986). Moreover, it was observed that different doses of irradiation of the vaccinating population of cercariae induced different degree of immune protection in the animal host. In mice and other experimental animals, the greatest host resistance to subsequent infection was induced by vaccination with cercariae that had been irradiated with high gamma ray irradiation dose (20-50 Krad). These irradiated cercariae were able to reach the lungs but their migration stop there, and thus the radiation dose was considered to be optimum for eliciting resistance to further infection (Mangold and Dean 1984; Bickle, 1984). Since it is generally difficult to analyze the degree of immune protection in immunized animals, the normal method is to compare the recovery rate of the worms obtained by portal perfusion of immunized animal group that had been subjected to challenge infection, with that of the untreated control animal group that were administered the same infecting dose as that of the challenge infection. However, by this method, it will not be possible to detect the immune protection that were induced when the worms were migrating from the skin to the lung, liver and the mesenteric vein. To overcome this problem, the site of infection at the skin as well as the lungs were resected and then macerated, followed by incubation in a culture medium for a certain period of time. The schistosome worms that were released into the culture medium were then enumerated for comparison among the various treated groups (Smithers and Gammage, 1980). Using this method, it became possible to track the migration of schistosomula of the challenge infection in the immunized mice. The site of attrition of schistosomula by the host immune response had been variously reported to be in the skin, the lung or in the other visceral organs after the worm had left the lung. Using both light and electrom microscopy to monitor the worm migration, there was a group of researchers that advocated the site of attrition to be the skin (Hsu *et al.*, 1983). Meanwhile, another group of workers argued that the site of attrition against the worm was either in the lung or other visceral organs that the worm migrated to after the lung (Crabtree and Wilson, 1986). Later, a method for studying the site of attrition of the worm was developed by transplanting the various developmental stages of the schistosome to suspected attrition site in the immunized host and examining the viability of the worm there. It was thus shown that in the immunized mice, the sites of attrition against the schistosome were in the skin or the lung. In rats, it was in the lung and in the guinea pig, it was in the lung and the liver. Thus, the site of attrition against the schistosome was found to differ among the animal species (McLaren *et al.*, 1985).

On the other hand, by radiolabeling the cercariae in the snail with ⁷⁵Selenium, it became possible to track the migration of schistosome in its host using compressed organ autoradiography (Dobinson *et al.*, 1980). This method was used in the analysis of the immune protection of the host. In guinea pig immunized with 20 Krad irradiated attenuated cercariae, most of the schistosomula of the challenge infection reached the lung, indicating that almost none of the worms were killed in the skin. The number of worms was significantly reduced when they migrated from the lung to the liver in the immunized guinea pigs as compared to the number of worms recovered from the untreated control. At day 14-24 post-challenge infection, less worms were recovered

from the immunized animals (Kamiya, 1986). Among the immunized mice model, there had been an argument that the site of attrition of the worm in C57BL/6 strain of mouse was in the lung or the post-lung destination of the migrating worm, and in CBA/Ca strain, it was in the skin. Using the compressed organ autoradiography method, the aforementioned site of attrition in the respective mouse strains were confirmed to be true (McLaren *et al.*, 1986; Kamiya *et al.*, 1987).

Next, the effect of radioactive ray irradiation on the schistosome was examined. The radiation dose used in the attenuation of schistosome cercariae was found to greatly influenced the maturity and the migration ability of the cercariae. When *S. mansoni* cercariae were irradiated with 2-3 Krad of X-ray, followed by infection into animal host, the schistosomula could migrate to the liver and survived there for about 6 weeks but most of them showed belated growth and were sexually sterile. Generally, the degree of immune protection elicited by the 2-5 Krad irradiated attenuated cercariae was very weak. The strongest degree of immune protection in the host was reportedly induced by immunization with 20 Krad or 50-60 Krad irradiated cercariae. Using the compressed organ autoradiography method as mentioned above, it was observed that the 20 Krad irradiated cercariae were able to migrate to the lung, whereas the 50 Krad irradiated cercariae remained only in the skin (Kamiya and McLaren, 1987). However, there was also a report that the 50 Krad irradiated cercariae were able to reach the lung while most of the 90 Krad irradiated worms remained in the skin (Mangold and Dean, 1984). This discrepancy among the reports might be due to the different strains of *S. mansoni* used and also the differences in the antigenicity of the worm used. Despite the difference in the observation, it has become clear that the attenuated cercariae must be able to reach the lung and stayed there for a certain period of time for the strongest degree of immune protection to be induced.

Moreover, the effect of irradiation on the expression of antigen by the schistosome had also been investigated. In mechanically transformed schistosomula, the higher the radiation dose that they had been exposed to, the less the number of surface antigens were expressed that could be detected by specific antibodies. This is probably due to the inhibition of protein synthesis and hindrance of the surface structure turnover as the result of irradiation. However, among the irradiated schistosome that managed to reach the lung, conspicuous expression of the 97KD candidate protective antigen (James and Sher, 1986) could be observed (Kamiya, 1986). Thus, it is possible that irradiation might have destroyed the ability of the schistosome to incorporate the host antigen onto itself. On the contrary, when there is a continuous release of the protective antigen in the lung for a certain period of time by the attenuated worm, then we can expect the induction of a strong degree of immune protection in the host.

Thus, the question arises as to what factor was responsible for the mechanism of the immune protection. It is interesting to note that in a pair of rats joined by parabiosis, if one of the rats were immunized with irradiation attenuated cercariae and expressed resistance to subsequent infection, the other non-immunized parabiotic rat will also express the same type of resistance as that of the immunized one. However, this immune protection was not expressed in B-cell deficient mice that had been treated with anti- μ chain antibodies to deplete the B cells. Thus, humoral immunity is thought to be involved in immune protection against *S. mansoni* infection (Suzuki and Damian, 1981; Damian *et al.*, 1981; Harn *et al.*, 1985; Bickle *et al.*, 1986).

Furthermore, in immune protection elicited by the irradiation attenuated cercariae, the lymphokine (cytokine) activated macrophage was found to serve as the effector cell in the killing of schistosomula (James *et al.*, 1984; McLaren and James, 1985; Kubelka *et al.*, 1986; James and Sher, 1990). However, the egg specific TH1 clone was

reported to play an important role in this macrophage-mediated killing mechanism (Kanazawa *et al.*, 1992). On the other hand, there was also a report on the existence of an immune evasion mechanism that the schistosome might manifest (Watanabe *et al.*, 1990), thus presenting the complexity of the problem.

② Immune protection elicited by ultraviolet ray attenuated cercariae

Using ultraviolet (UV) ray to attenuate the schistosome has not been a normal practice as compared to the use of radioactive ray irradiation. However, the UV light had been reportedly applied for attenuating the cercariae of *S. japonicum* and *S. mansoni* (Ruppel *et al.*, 1990; Kamiya *et al.*, 1993a; Kumagai *et al.*, 1992). Irradiation of *S. mansoni* cercariae with UVC (wavelength 254nm) at a dose of 15mJ/cm² can prevent them from migrating from the host skin to the lung (Kumagai *et al.*, 1992). Cercariae that had been attenuated with the aforementioned UV dose, were found to elicit significant immune protection in mice and guinea pigs but not in Mongolian gerbils (Kamiya *et al.*, 1993b). Similar results for Mongolian gerbils were also seen when the animals were immunized with radioactive rays irradiated cercariae in which no immune protection was observed (Kamiya *et al.*, 1993a). Moreover, in the immunized guinea pig model, it was observed that the antigen presenting dendritic cells such as the epidermal Langerhans cell, played an important role in the induction of effective immune protection in the host (Sato and Kamiya, 1995).

(4) Research on the diagnosis of schistosomiasis mansoni

Many immunodiagnostic methods had been developed of schistosomiasis. During the seminar on "Application of modern technology for immunodiagnosis in schistosomiasis", held in Shanghai, China, in 1990, sponsored by WHO/TDR/ICGEB, there was a consensus that research on immunodiagnosis is an important area that needs to be vigorously pursued. From a historical perspective, comparatively much more research on immunodiagnosis of schistosomiasis japonica had been carried out than schistosomiasis mansoni in Japan.

Yoshimura (1968) and Aoki (1980) compared the protein profile and hemoglobinase of both *S. japonicum* and *S. mansoni*, and found that there are *S. mansoni* specific proteins. Since schistosomiasis is endemic mainly in developing countries, there arises a need to develop a simple and cheap diagnostic test that is robust and feasible for use under field condition. Thus, the modified circumoval precipitin test (COPT) became the answer for the aforementioned problem. Since it became clear that the schistosome egg glycoprotein was heat-resistant (Kamiya, 1981), it was possible to use formalin-fixed, alcohol-fixed, acetone-fixed and even naturally dried schistosome eggs as antigen in COPT (Kamiya, 1983, 1992; Kamiya *et al.*, 1991). Based on the reaction principle in COPT, a method to diagnose the presence of immune complex in the schistosome egg using histological section of formalin-fixed egg as antigen had been developed and became known as intraoval precipitin test (IOPT) (Kamiya, 1992). Moreover, for field application, skin test using *S. mansoni* VBS (veronal buffer saline) antigen or protease antigen (Senft Antigen) (Yokogawa *et al.*, 1984) and ELISA using schistosome egg antigen, had been employed with satisfactory results.

Presently, there are many factors that limit most of the immunodiagnostic tests for use in the field. For a feasible field test, the test must ideally includes the following conditions: simple and rapid, able to detect the target molecules in easily collected samples such as urine, use of test reagent that is stable and easily stored under tropical condition, a standardized procedure test that can clearly shows a positive or

a negative result, a test kit that is cheap and one that can evaluate the efficacy of therapy. To meet these field requirements, there is a need to use the recent modern technology to develop an ideal immunodiagnostic test. For example, to develop a test for detecting circulating antigen, there is a need to first produce an antigen such as a recombinant protein antigen that can elicit strong humoral response for the production of monoclonal antibody. It is hoped that the recent advances in biotechnology can contribute greatly towards the development of the test.

(5) Conclusion

The above is an overview of the research on schistosomiasis mansoni and due to the great diversity of the research being carried out as well as the limited space allotted for this article, it has not been possible to clearly identify in detail the significance of each of the research results. Biological research on *S. mansoni*, especially on the interaction between the snail intermediate host and the schistosome, has been considered as very important from the epidemiological perspective of this disease. However, this topic was not touched upon in this article. With a phalanx of molecular biological tools at our disposal, it will be interesting to see which direction future research on schistosomiasis mansoni will be headed for.

References

- 1) Abe, K., Kagei, N., Teramura, Y. and Ejima, H. (1993): Hepatocellular carcinoma associated with chronic *Schistosoma mansoni* infection in a chimpanzee. *J. Med. Primatol.*, 22, 237-239.
- 2) Amano, T., Freeman, G. and Colly, D. G. (1990): Reduced reproductive efficacy in mice with schistosomiasis mansoni and in uninfected pregnant mice injected with antibodies against *Schistosoma mansoni* soluble egg antigens. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 43, 180-185.
- 3) Amano, T., Nakazawa, M., Oshima, T., Bosshardt, S. C. and Colly, D. G. (1996): Crossreactive idiotypes on rabbit anti-SEA antibodies stimulate anti-idiotypic spleen and lymphnode cell responses of mice infected with *Schistosoma mansoni*. *Parasite Immunol.*, 18, 21-28.
- 4) Takashi Aoki (1980): Antigenic property of hemoglobin-specific protease from *Schistosoma mansoni*, *S. japonicum* and *Fasciola* sp. from radioallegrosorbent test. *Jpn. J. Parasitol.*, 29, 325-332. (in Japanese with English summary)
- 5) Bickle, Q. D. (1984): Studies on the relationship between the survival of *Schistosoma mansoni* larvae in mice and the degree of resistance produced. *Parasitology*, 84, 111-122.
- 6) Bickle, Q. D., Andrews, B. J. and Taylor, M. G. (1986): *Schistosoma mansoni*: Characterization of two protective monoclonal antibodies. *Parasite Immunol.*, 8, 95-107.
- 7) Crabtree, J. and Wilson, R. A. (1986): The role of pulmonary cellular reactions in the resistance of vaccinated mice to *Schistosoma mansoni*. *Parasite Immunol.*, 8, 265-285.
- 8) Damian, R. T., Greene, N. D., Suzyki, T. and Dean, D. (1981): Schistosomiasis mansoni in baboons. V. Antibodies and immediate hypersensitivity in multiply infected *Papio cynocephalus*. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 30, 836-843.
- 9) Damian, R. T. (1984): Immunity in schistosomiasis. A holistic view. In Marchalonis, J. J. (ed): *Immunology of parasite and parasitic infections. Contemporary Topics in Immunology*, 12, 359-420, Pleunum Press, New York.
- 10) Dean, D. A. (1983): A view. *Schistosoma* and related genera: Acquired resistance in mice. *Exp. Parasitol.*, 55, 1-104.
- 11) Dobinson, A. R., James, R. R. and Christensen, N. O. (1980): Evaluation of L-⁷⁵Se-methionine as a radioisotopic marker for studying the migration of *Schistosoma mansoni* schistosomula in mice. *Int. J. Nucl. Med. Biol.*, 7, 195-196.
- 12) Fujiwara, M., Makino, M. and Watanabe, H. (1988): *Schistosoma mansoni*: induction of severe glomerulonephritis in female BxSB mice following chronic infection. *Exp. Parasitol.*, 65, 214-221.
- 13) Harn, D. A. (1984): *Schistosoma mansoni*: Parasite transfer of immunity by anti-egg monoclonal antibody. In August, J. T. (ed): *Molecular Parasitology*, 155-165, Academic Press, Orlando.
- 14) Hsu, S. Y. L., Hsu, H. F., Johnson, S. C., Xu, S. T. and Johnson, S. M. (1983): Histopathological