

Similarity searches of the GenBank/EMBL/DDBJ nucleotide databases revealed that the *P. siamensis* and *P. harinasutai* ITS2 sequences were identical to the sequences deposited under accession numbers AF159605 and AF159609, respectively. However, there is no sequence data in the GenBank/EMBL/DDBJ for *P. bangkokensis*, therefore, we deposited the ITS2 region sequence under accession number AB248091.

Pairwise comparisons between *P. siamensis* and each of *P. bangkokensis* and *P. harinasutai* revealed 33 (7.1%) or 34 (7.3%) nucleotide differences, respectively. In contrast, only one (0.2%) nucleotide difference was found between *P. bangkokensis* and *P. harinasutai*.

For species discrimination by PCR-RFLP, the restriction enzymes, *HincII*, *StuI* and *ScrFI*, were selected on the basis of the theoretical restriction maps generated from the ITS2 sequences of *P. siamensis*, *P. bangkokensis* and *P. harinasutai* (Fig. 5). Digestion with *HincII* discriminated *P. siamensis* by the restriction pattern of two distinctive bands of about 110 and 410 bp in size, while the 520-bp amplification products of the two other species remained uncut (Fig. 6). In contrast, the PCR product of *P. siamensis* remained uncut by *StuI*, while those of the two other species were cleaved to produce two bands of about 220 and 300 bp. Digestion with *ScrFI* could unequivocally discriminate *P. siamensis*, *P. bangkokensis* and *P. harinasutai* by number and size of the produced band(s): three bands (ca. 60, 210 and 250 bp) for *P. harinasutai*, two bands (ca. 250 and 270 bp) for *P. bangkokensis*, and an uncut band (520 bp) for *P. siamensis* (Fig. 6).

DISCUSSION

The phylogenetic relationships of the *Paragonimus* species occurring in Thailand have been demonstrated using genetic markers in the ITS2 region of the rDNA (Blair et al, 1998; Iwagami et al, 2000). In these studies, the ITS2 sequences were amplified by PCR with the primer pair, 3S and A28, from DNA samples prepared from adult worms. Using this primer pair with two other species-specific primers to the previously established multiplex PCR method (Sugiyama et al, 2005), we demonstrated that the 520-bp ITS2 sequences alone were generated from the individual metacercariae of *P. siamensis*, *P. bangkokensis* and *P. harinasutai*. Through pairwise comparisons of the sequences of the amplified products, these species were unequivocally discriminated from one another. We then utilized nucleotide differences to select the restriction enzymes *HincII*, *StuI* and *ScrFI* for the PCR-RFLP

analyses, which allowed development of a more rapid and labor-saving discrimination method. Of the restriction enzymes examined, we confirmed that *ScrFI* allowed the most efficient discrimination among these species based on the number and size of the produced band(s). It is noteworthy that the analysis with this enzyme could unequivocally discriminate between *P. bangkokensis* and *P. harinasutai*, which have only a single base difference in the ITS2 region.

In this study, we demonstrated that the previously established multiplex PCR method (Sugiyama *et al*, 2005), when used in combination with the restriction enzyme digestion, is effective for discriminating the five different species of lung flukes occurring in Thailand, even at the metacercarial stage. This method may be applicable to *Paragonimus* occurring in other Asian countries like China and India where sets of *Paragonimus* species that have not yet been studied occur. Further collaborative studies, including evaluation of the usefulness of this method, are now in progress in these areas using locally obtained parasite samples.

ACKNOWLEDGEMENTS

We thank Miss Tapawittra Pongpawe for her technical assistance. This study was supported in part by a grant from the Nissan Science Foundation.

REFERENCES

- Blair D, Waikagul J, Honzako Y, Agatsuma T. Phylogenetic relationships among the Thai species of *Paragonimus* inferred from DNA sequences. In: Tada I, Kojima S, Tsuji M, eds. Proceedings of the Ninth International Congress of Parasitology. Bologna: Monduzzi Editore, 1998:643-7.
- Blair D, Xu Z-B, Agatsuma T. Paragonimiasis and the genus *Paragonimus*. *Adv Parasitol* 1999;42:114-72.
- Bowles J, Blair D, McManus DP. A molecular phylogeny of the human schistosomes. *Mol Phylog Evol* 1995;4:103-9.
- Iwagami M, Ho L-Y, Su K, et al. Molecular phylogeographic studies on *Paragonimus westermani* in Asia. *J Helminthol* 2000;74:315-22.

Kawashima K, Sugiyama H, Ketudat P. *Paragonimus* infection in crabs in Thailand. In: Kawashima K, ed. *Paragonimus in Asia: Biology, Genetic Variation and Speciation (Paragonimus Research Report, Number 2)*. Fukuoka: Kyushu University School of Health Sciences, 1989:75-9.

Rangsiruji A, Sugiyama H, Morishima Y, et al. A new record of *Paragonimus* other than *P. westermani* in southern Thailand. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2006;37(suppl 1):(manuscript submitted for publication).

Srisont D, Waikagul J, Yaemput S. *Paragonimus* in Thailand. In: Srisont D, Waikagul J, Yaemput S, eds. *Paragonimus*. Bangkok: Living Trans Media Co Ltd, 1997:65-91 (in Thai).

Sugiyama H, Morishima Y, Kameoka Y, Kawanaka M. Polymerase chain reaction (PCR)-based molecular discrimination between *Paragonimus westermani* and *P. miyazakii* at the metacercarial stage. *Mol Cell Probes* 2002;16:231-6.

Sugiyama H, Morishima Y, Kameoka Y, Kawanaka M. A multiplex PCR for discrimination between *Paragonimus westermani* and *P. miyazakii* at the metacercarial stage. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2004;35(suppl 1):327-30.

Sugiyama H, Morishima Y, Rangsiruji A, et al. Molecular discrimination between individual metacercariae of *Paragonimus heterotremus* and *P. westermani* occurring in Thailand. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2005;36(suppl 3):87-91.

Legends to Figures

Fig 1. Photomicrograph of fresh *P. siamensis* metacercariae. The metacercariae were encysted by a thick wall and had a spherical shape. The wall thickness averaged 94 μm . The diameter of the cyst ranged from 668 to 736 μm with an average of 701 μm . Bar is 150 μm .

Fig 2. Photomicrograph of fresh *P. bangkokensis* metacercariae. The metacercariae were encysted by a wall and had a spherical to suboval shape. The wall thickness averaged 13 μm . The longitudinal and transverse diameters

of the cyst ranged from 379 to 521 μm and 365 to 469 μm , respectively, with average dimensions of 437 x 422 μm . Bar is 150 μm .

Fig 3. Photomicrograph of fresh *P. harinasutai* metacercariae. The metacercariae were encysted by a wall and exhibited a spherical to suboval shape. The wall thickness averaged 14 μm . The longitudinal and transverse diameters of the cyst ranged from 570 to 748 μm and 534 to 724 μm , respectively, with average dimensions of 655 x 634 μm . Bar is 150 μm .

Fig 4. Results of multiplex PCR amplification of the metacercarial DNA samples from *P. heterotremus* (lane 1), *P. westermani* (lane 2), *P. siamensis* (lane 3), *P. bangkokensis* (lane 4) and *P. harinasutai* (lane 5). Two PCR fragments were amplified from the metacercarial DNA samples of *P. heterotremus* (ca. 310 and 520 bp) and *P. westermani* (ca. 140 and 520 bp). A single 520-bp fragment was produced for *P. siamensis*, *P. bangkokensis* and *P. harinasutai*. A 100-bp DNA ladder was used to estimate the sizes of the bands (lane M).

Fig 5. Aligned sequences of the ITS2 region from *P. siamensis* (Ps), *P. bangkokensis* (Pb) and *P. harinasutai* (Ph) metacercariae. A dot in the *P. bangkokensis* and *P. harinasutai* sequences indicates identity with the *P. siamensis* sequence. The recognition sites of the *HincII* (GTT/GAC), *StuI* (AGG/CCT) and *ScrFI* (CC/CGG and CC/GGG) restriction enzymes are enclosed in boxes. The numbers refer to the lengths of the nucleotide sequences.

Fig 6. Results of RFLP analysis of the ITS2 products amplified from *P. siamensis* (lanes 1, 4 and 7), *P. bangkokensis* (lanes 2, 5, and 8) and *P. harinasutai* (lanes 3, 6, and 9) metacercarial DNA samples. The PCR product of *P. siamensis* (ca. 520 bp) was cleaved with *HincII*, producing two bands (ca. 110 and 410 bp, lane 1). The PCR products of the two other species remained uncut (lanes 2 and 3). In contrast, the PCR product of *P. siamensis* remained uncut with *StuI* (lane 4), while those of the two other species were cleaved to produce two bands (ca. 220 and 300 bp, lanes 5 and 6). Digestion with *ScrFI* discriminated *P. harinasutai* based on the restriction pattern of three distinctive bands (ca. 60, 210 and 250 bp, lane 9). The PCR products of *P. bangkokensis* were cleaved with *ScrFI* to produce two distinctive bands (ca. 250 and 270 bp, lane 8), while those of *P. siamensis* remained uncut (lane 7). Both 25-bp and 100-bp DNA ladders were used to estimate the sizes of the bands (lanes M' and M, respectively).

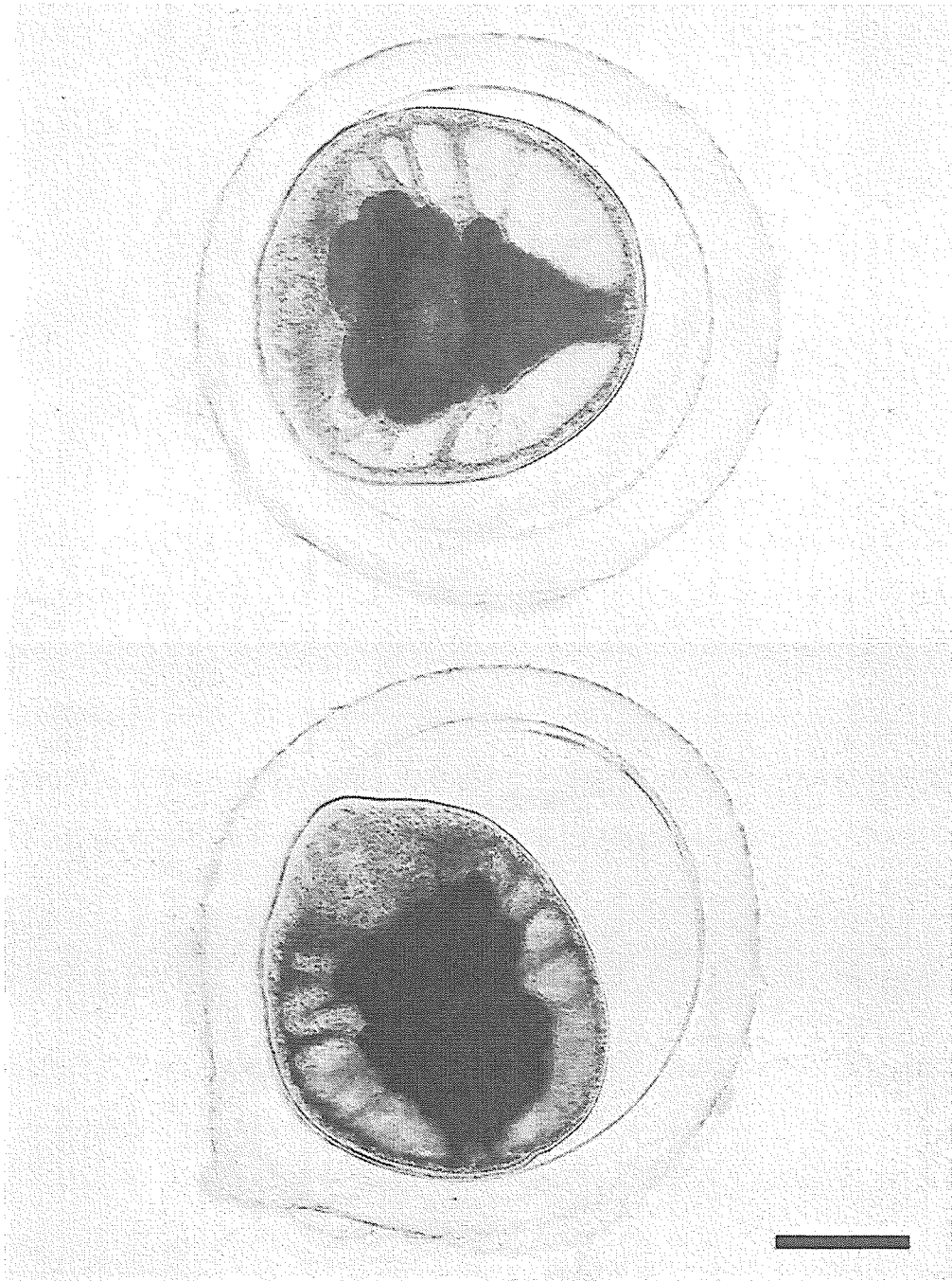


Fig. 1

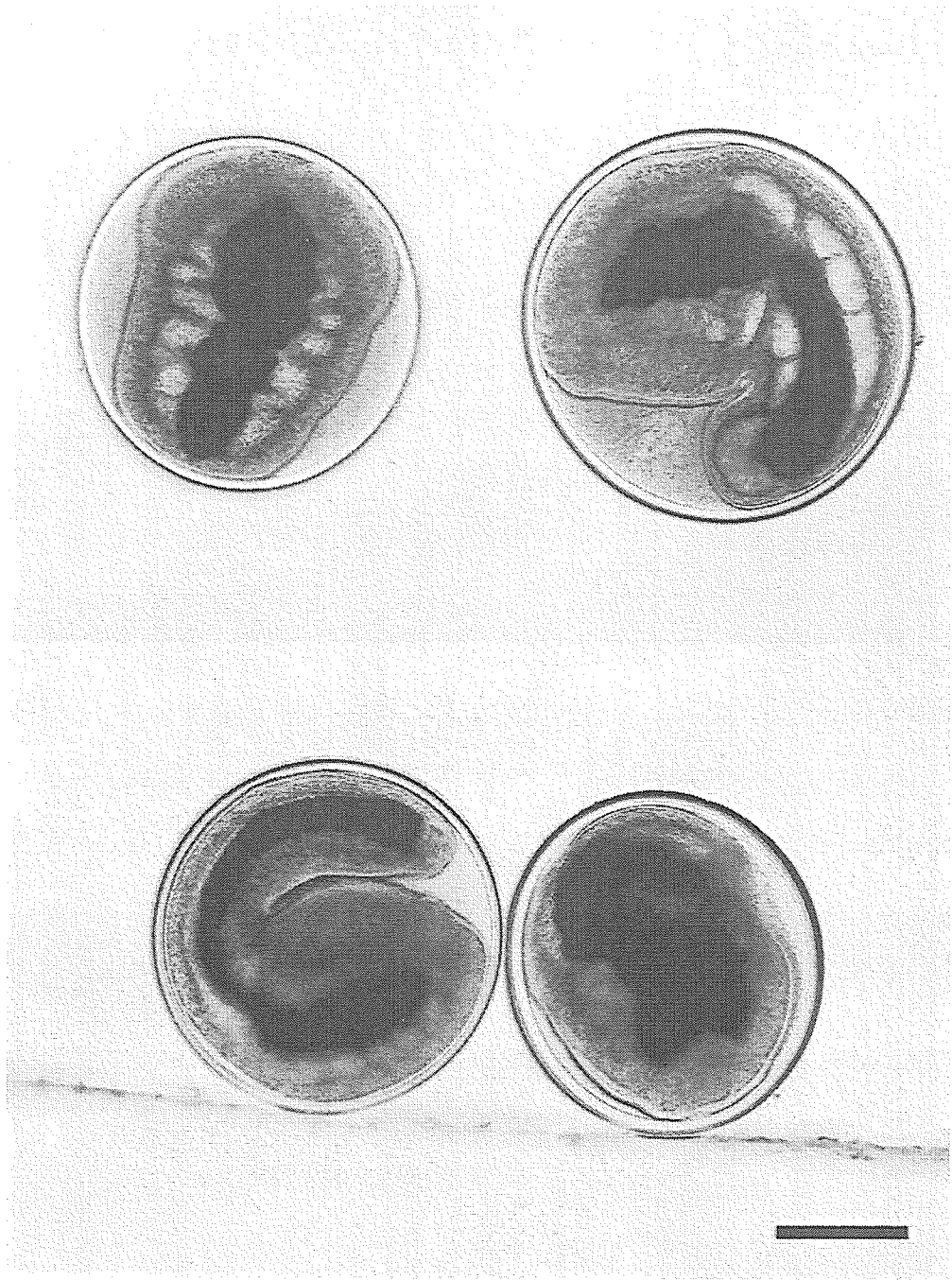


Fig. 2

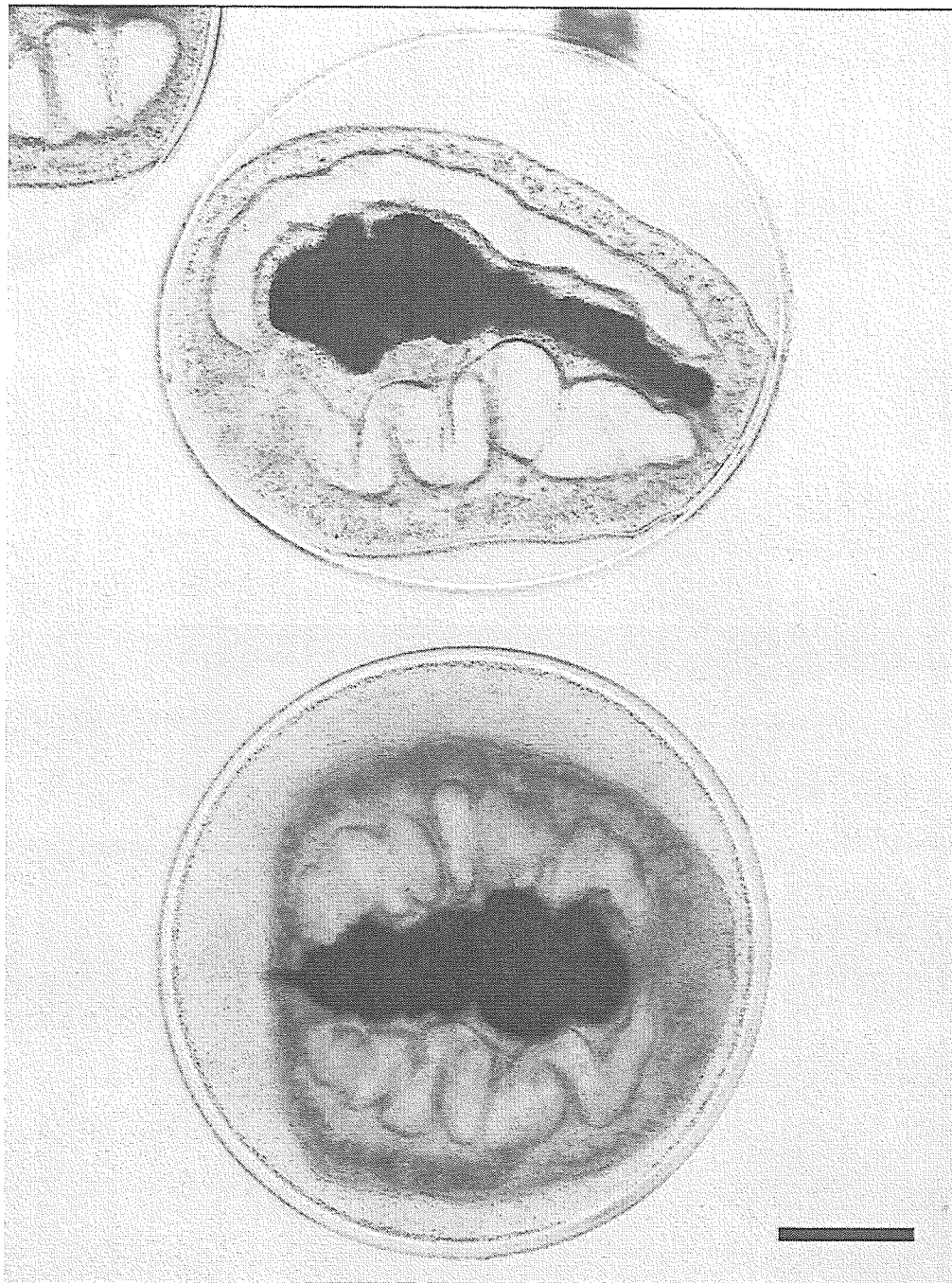


Fig. 3

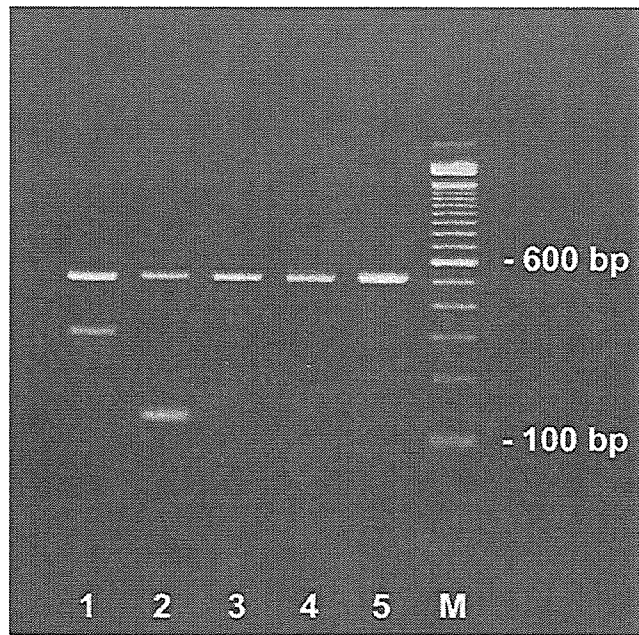


Fig. 4



Fig. 6

住血吸虫感染と体質

平山 謙二

はじめに

体質の本質は遺伝子である。体質改善という言葉があるが、もし最初の前提を正しいとすれば体質改善を一代でなしうることはありえないことになる。しかし遺伝子の妙は遺伝子の表現型が環境によって左右されるところにある。遺伝子を変えるのは難しいが、その表現型を変化させることは可能なのである。この可能性を期待して世の親たちは必死で子供たちに勉強をさせ、遺伝子に最大限の表現型を発揮させるべく努力しているのである。

疾病に対する抵抗性や感受性も同様で、遺伝子であらかじめ決められた運命は環境によりその表現型が変化していく。ある疾患の原因遺伝子を明らかにしようとする時、問題となるのは数多くのヒトの疾病が遺伝子も環境要因もほとんど不明なことである。このような宿主と環境という二つの変数間の相互作用を解析することは今の研究体制では不可能である。そこで著者らは、環境要因がほぼ明確な感染症において、その疾患感受性を決定する遺伝子の同定する努力を続けている。

感染症の外的なストレスは、普通単一の病原微生物でありこれに対する反応パターンが、いわゆる臨床的な感染症として現れるが、この反応パターンには個体差が存在し、まったく症状のない不顕性感染から致死性の重篤な感染症に至る幅広いスペクトラムが観察されている。このような現象が観られるのは反応性を規定する遺伝因子が複数存在し、それらが複雑に関与していることによると推測されている。これらの因子を一つ一つ明らかにしていくことにより、感染症に対するヒトの反応性を理解することが可能となる。住血吸虫感染は、セルカリアの経皮感染により引き起こされるが、約2ヵ月で成虫となり血管内に寄生する。寄生の成立から産卵の維持までには寄生虫と宿主免疫とのせめぎ合いが行われ、抵抗性の個体では寄生数の減少が起こるとされている。一旦寄生が成立すればいよいよ数年にわたる産卵活動に入り虫卵の数は1日に数千に及ぶ。この虫卵の慢性的な刺激効果により、流行地の患者の約10%で重症の肝線維症あるいは肝硬変を発症し、肝不全や食道静脈破裂などにより死亡する。ここでも、感受性に個人差が観察されるのである。これらの個体差を規定している遺伝子はいかなるものであろうか。

ある疾患遺伝子を考える場合、一般的にとられる方法は、その病態生理から最も強く病因として疑われる生理活性物質をコードする遺伝子座に着目する方法である。例えば神経疾患ではニューロンの機能と関係する物質などが挙げられるだろう。感染症では免疫関連遺伝子に着目した解析が広く行われている。そのうち最も盛んに行われたのは、HLA 遺伝子領域である。最近では免疫学の進歩と相まって、サイトカインや接着因子などをコードする遺伝子領域の解析も進んでいる。住血吸虫症に関わる宿主遺伝要因について候補遺伝子領域からの解析を行った我々の結果を中心に考察したい。

1. 感染抵抗性を決定する遺伝子

経皮感染の際の感染抵抗性については、ある程度の獲得免疫が作用していると考えられている。とりわけ、マンスン住血吸虫症やビルハルツ住血吸虫の高度浸淫地においては、年齢により感染率や感染強度の違いが認められ、加齢と共に感染強度が低下することから、加齢に伴う感染抵抗性が存在することが示唆されている^{1,2)}。彼らの報告では血清中の成虫虫体に対する特異的 IgG4 抗体価が低年齢層で高く加齢とともに低下し、反対に特異的 IgE 抗体価が加齢とともに上昇することから、特異的 IgE 抗体価が年齢依存性の防御免疫に関わっているとされている^{3,4,5)}。そうであるならば、この防御的な IgE 抗体の産生量に個体差があればそれがそのまま何らかの遺伝子の相違によりもたらされているかもしれない。IgE に関する個体差については臨床的にはアレルギー疾患に関連して世界的に多くの研究が進行しており、すでにいくつかの遺伝子領域がマッピングされている。これらの遺伝子とアフリカの感染抵抗性遺伝子の関連が注目される。しかしながら、日本住血吸虫症においては、同様の解析は十分になされていない。

我々が行った中国江西省の Poyang 湖周辺での日本住血吸虫の集団治療後の再感染抵抗性に関する研究によれば、感受性と考えられる再感染群と抵抗性の非再感染群について調べても血清中の住血吸虫特異的抗体価との関連は認められなかった。またアフリカの研究で観察されたような加齢による再感染率の低下も認められず、それどころか逆に 30 歳以上の高年齢群のほうが高い感染率を示した。同じ江西省の Poyang 湖に浮かぶ南山島で Zhosong らが行った同様の調査でもわれわれの観察とほぼ同じ結果であったことが報告されており⁶⁾、日本住血吸虫では加齢に伴う感染防御能の増強は顕著ではない。しかし年齢による階層化を行ったあとに個人間の感染強度を比較すると、高い感染強度を示す者、あるいは低い感染強度を示す者がランダムに存在し、加齢以外のなんらかの個体差が感染防御に関係していることが推測された。しかし、ここでも抗体価との関連は明らかではなかった。一般には日本住血吸虫の感染成立が危険な水との接触の度合いと相関関係にあるとされている。上記の研究では個人の水接触について職業などを指標に感染危険度を解析に加味しているが、遺伝的な個体差を解析するにはもう少し客観的な水接触指数の計測法や信頼できる定量性を持った Kato-Katz 法あるいは感染量の測定法の確立が必要であると思われた。

住血吸虫症に多かれ少なかれ免疫応答性が関与するのはおそらく間違いないと考えられるが、個々人の抵抗性を定量的に判定し、家系や集団を用いて遺伝要因を解析することは必ずしも容易ではない。Dessein らは 1991 年ブラジルのマンスン住血吸虫症流行地で、各人の感染抵抗性を虫卵排出数で定量化し、20 家系 269 名の家系調査により、共優性の感染性 / 抵抗性遺伝子座 SM-1 の存在を示唆した⁷⁾。その後、1996 年に同じ対象を用いたゲノムワイド解析により、SM-1 が 5q31-q33 の CSF1R 付近にマップされることをつきとめた⁸⁾。ゲノムワイド解析の結果は、確かに驚くべきことで何らかの遺伝子多型が感受性を決定していることを強く示唆するものである。この近傍には、IL-13, 4, 5 などの遺伝子座があることから、その本体が注目されているが、まだ明らかになっていない。

以上のように、感染抵抗性に関する遺伝子の関与はいまだ明らかではないが、しかし確実に存在するように思われる。組織移行するヒトぜん虫感染症における免疫機構を解明するためにより一層の努力が必要である。

2. 慢性の肝脾疾患の感受性遺伝子

日本住血吸虫と HLA に関しては、笹月らによる先駆的な研究により、山梨甲府盆地の流行地の住民の中に、肝硬変に感受性あるいは抵抗性と相関を示す HLA のハプロタイプが存在することが示された⁹⁾。その後我々はこの研究をさらに発展させ、中国の慢性の肝線維症と HLA-クラス II 遺伝子アレルとの強い相関を報告している^{10, 11, 12, 13)}。特に最近見出された HLA-クラス II と IL-13 プロモータ遺伝子多型の重症化への相乗効果は驚くべきもので、HLA 多型が確かに慢性疾患の病型に直結することを状況証拠とはいえ明らかにしたものと考えられる。これについて以下に少し詳しく記述したい。

日本住血吸虫症の流行地として設定したのは、中国江西省の山間の村で、人口約 2 千人のうち 30 代以上では、ほとんどの人が数回の感染を経験していた。1995 年にここで 10 年以上の感染歴のある成人 230 名を対象に、肝病変の進行度を超音検査により正常の Grade 0 から肝硬変の Grade 3 までの 4 段階に診断し(図 1)、各人の血液から DNA を抽出し、HLA やサイトカイン遺伝子多型と重症度との相関を解析した。その結果 HLA-DRB1*1101 が進行と共に頻度が下がり、逆に HLA-DRB5*0101 と HLA-DPB1*0301 が重症度で増加する傾向があった¹²⁾。HLA 分子は T リンパ球への抗原提示分子として働くことから、アレルにより抗原提示能に差が生じ、その結果として肝硬変

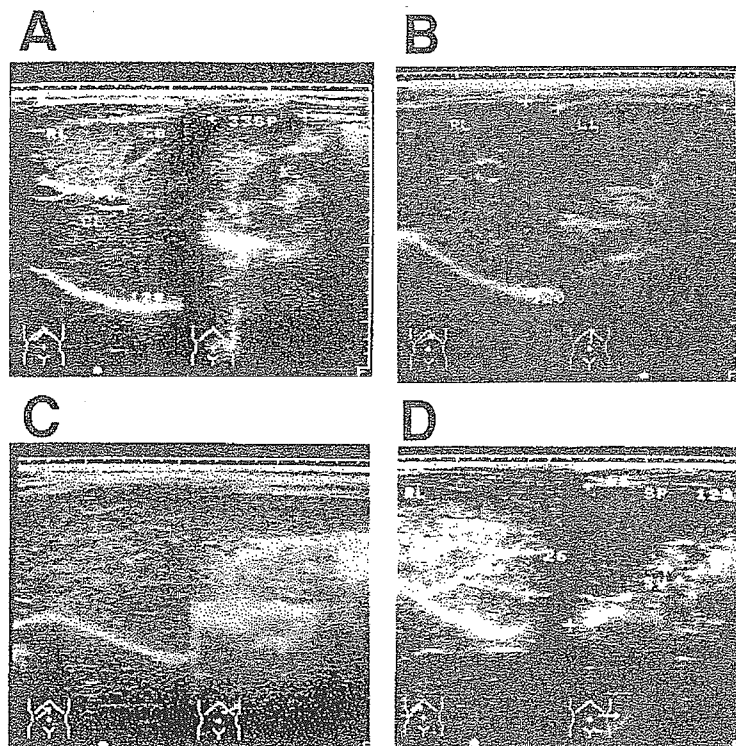


図 1 超音波診断法による住血吸虫性肝線維化症診断像 A; Grade 0. B; Grade 1. C; Grade 2. D; Grade 3 典型的な亀甲模様を呈する

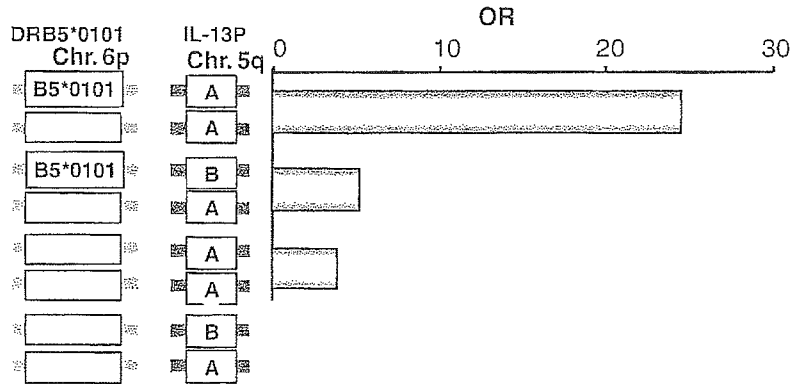


図2 二つの感受性マーカーである HLA-DRB5*0101 と IL-13P*A/A の相乗効果

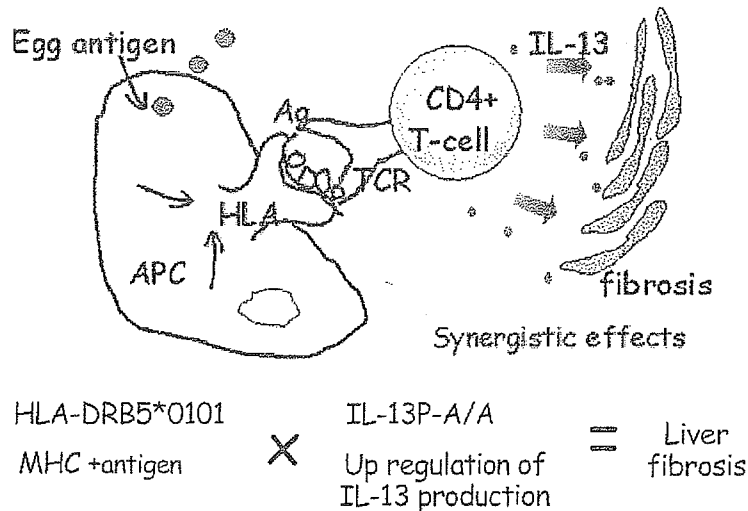


図3 T ヘルパー 2 モデルによる相乗効果の一元的な説明

が現れたと考えられる。一般的にここからは遺伝子の性格付けから、その機能解析へと展開することになるが、今のところ、実際にどの抗原分子によってこのような HLA アレル間の反応性の違いが引き起こされるのか明らかではない。

HLA 以外にも TNF, インターフェロン- γ や IL-4, IL-13 など Th1, Th2 系のサイトカインの遺伝子領域についても解析したが、唯一、IL-13 のプロモーター領域の SNP ハプロタイプに弱い相関が観られた。以上のように住血吸虫感染後 HLA-DR アレルおよび IL-13 プロモーター SNP ハプロタイプとの相関が認められたが、これらは、各々第 6, 第 5 染色体上に存在するため、これらのマーカーの相互作用について調べたのが図 2 である。感染性マーカーの HLA-DRB5*0101 と IL-13P*A/A は同時に存在すると、OR 値が単独の OR 値の和よりはるかに大きく、これらのマーカーが相乗的に作用していることがわかった。それに対して、抵抗性マーカーである HLA-DRB1*1101 と IL-13P*B については、同時に存在するときの OR 値は各単独 OR 値の和に等しく互いの相互作用は認められなかった。上記の 2 アレルの解析から図 3 のような肝線維化感受性のメ

カニズムが推測されている。ただし、最初に紹介したゲノムワイド解析の SM-1 (感染抵抗性感受性遺伝子) が IL-13 遺伝子座を含む 5q31-q33 にマップされていたことから、可能性として我々が見出した肝線維化に対する HLA と IL-13 の相乗効果が実は、感染感受性が増した結果、大量の虫体、虫卵に曝露されたために起こったということも考えられる。

感染抵抗性に関するブラジルでの遺伝解析を行ったグループは、アフリカのスーダンで慢性のマソン住血吸虫性肝線維症の重症群について同様の家系調査を行い、6q22-q23 の IFN- γ RI 遺伝子の近傍に肝線維症の感受性遺伝子 SM-2 をマップした¹⁴⁾。しかし、その後の研究の進展は報告されておらず、真の責任遺伝子の同定には至っていない。

3. 今後の展望

感染症の遺伝などというのは、まだ微生物という概念のない時代の家族集積などをさしていたという歴史的な経緯があり、また簡単に結果が得られる感染モデルの動物実験と比して、一般に好まれない傾向にある。しかし、現在のようにヒト及び病原体のゲノムの情報が集積し、感染症の環境要因も明らかになりつつある状況下では、遺伝解析を通してゲノムと微生物との相互作用を解明することは十分可能であり、このような解析の結果これまで見えなかった色々な相互作用が明らかになることが期待される。住血吸虫ワクチンや慢性疾患の予防薬などの開発につながっていけば本望である。

参考文献

- 1) Butterworth AE, Dunne DW, Fulford AJ, Ouma JH, Sturrock RF. Immunity and morbidity in *Schistosoma mansoni* infection: quantitative aspects. *Am J Trop Med Hyg* 1996, 55 (5 Suppl): 109-15
- 2) Hagan P, Blumenthal UJ, Dunn D, Simpson AJ, Wilkins HA. Human IgE, IgG4 and resistance to reinfection with *Schistosoma haematobium*. *Nature* 1991, 17; 349 (6306): 243-5
- 3) Dunne DW, Butterworth AE, Fulford AJ, Kariuki HC, Langley JG, Ouma JH, Capron A, Pierce RJ, Sturrock RF. Immunity after treatment of human schistosomiasis: association between IgE antibodies to adult worm antigens and resistance to reinfection. *Eur J Immunol* 1992, 22 (6): 1483-94
- 4) Grogan JL, Kremsner PG, van Dam GJ, Deelder AM, Yazdanbakhsh M. Anti-schistosome IgG4 and IgE at 2 years after chemotherapy: infected versus uninfected individuals. *J Infect* 1995, 173: 1242-7
- 5) Grogan JL, Kremsner PG, van Dam GJ, Metzger W, Mordmuller B, Deelder AM, Yazdanbakhsh M. Antischistosome IgG4 and IgE responses are affected differentially by chemotherapy in children versus adults. *J Infect* 1997, 176 (5): 1344-50
- 6) Zhang Z, Wu H, Chen S, Hu L, Xie Z, Qiu Y, Su C, Cao JP, Wu Y, Zhang S, Wu G. Association between IgE antibody against soluble egg antigen and resistance to reinfection with *Schistosoma japonicum*. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1997, 91 (5): 606-8
- 7) L. Abel, F. Demenais, A. Prata, A.E. Souza, A. Dessein, Evidence for the segregation of a major gene in human susceptibility/resistance to infection by *Schistosoma mansoni*. *Am J Hum Genet* 1991, 48: 959-970
- 8) Marquet S, Abel L, Hillaire D, Dessein A. Full results of the genome-wide scan which localizes a locus controlling the intensity of infection by *Schistosoma mansoni* on chromosome 5q31-q33. *Eur J Hum Genet* 1999, 7: 88-97
- 9) Hirayama K, Matsushita S, Kikuchi I, Iuchi M, Ohta N, Sasazuki T. HLA-DQ is epistatic to HLA-DR in controlling the immune response to schistosomal antigen in humans. *Nature* 1987, 4-10; 327 (6121): 426-30

- 10) Secor WE, del Corral H, G. dos Reis M, Ramos EAG, Zimon AE, Matos EP, Reis EAG, do Carmo TMA, Hirayama K, David RA, David JR and Harn Jr. DA. Association of Hepatosplenic Schistosomiasis with HLA-DQB1*0201. *J Infect Dis* 1996, 174, 1131-1135
- 11) Hirayama K, Chen H, Kikuchi M, Yin T, Itoh M, Gu X, Zhang S, Yuan H. Glycine-valine dimorphism at the 86th amino acid of HLA-DRB1 influenced the prognosis of postschistosomal hepatic fibrosis. *J Infect Dis* 1998, 177 (6): 1682-6
- 12) Hirayama K, Chen H, Kikuchi M, Dong Y, Gu X, Liu J, Zhang S, and Yuan H. HLA-DR-DQ alleles and HLA-DP alleles are independently associated with susceptibility to different stages of post-schistosomal hepatic fibrosis in the Chinese population *Tissue antigens* 1999, 53: 269-274
- 13) MacManus DP, Ross AGP, Williams GM, Sleight AC, Wiest P, Erlich H, Trachtenberg E, Guanling W, McGarvey WST, Li YS, Waine GJ. HLA class II antigens positively and negatively associated with hepatosplenic schistosomiasis in a Chinese population. *Int J Parasitol* 2001, 31: 674-680
- 14) Dessein AJ, Hillaire D, N.E.M.A. Elwali et al. Severe Hepatic fibrosis in *Schistosoma mansoni* infection is controlled by a major locus that is closely linked to the interferon-gamma receptor gene. *Am J Hum Genet* 1999, 65: 709-721

Schistosomiasis in Asia

Ming-gang Chen

Xiao-nong Zhou

Institute of Parasitic Diseases,
Shanghai, P.R.China

and

Kenji Hirayama

Institute of Tropical Medicine
Nagasaki University
Nagasaki, Japan

Asian unique strategy for Asian people
being suffered from parasitic diseases by Asian parasitologists
(AAA)

The monument of the completion of eradication of 'regional disease' or Chihou-byou.



Built on December 26, 2002, Oshigome, Showamachi, Nakakoma-gun,
Yamanashi, Japan. Calligraphy by Mr. Ken Amano,
Governor of Yamanashi Prefecture.

Description

Regional disease (Schistosomiasis) had been endemic for more than 400 years. The area was spanned over 20,000 ha along three rivers, Kamanashi River, Arakawa, and Huehuki River. The people living there had been suffered from this fatal disease that was characterized by swollen abdomen or abdominal ascites.

Our regional eradication program was initiated at the time when the regional leader of a village, Kasugai, Higashi-Yamanashi gun, processed a requirement paper for the control of this special disease characterized by swollen abdomen to the Governor Shiro Fujimura. Since then the people have been struggling with this disease for 115 years and finally we declared that this disease ended on February 19, 1996.

We built this monument to give our sincere appreciation to all the persons who had contributed to this historical achievement and to memorize it forever.

A good day of December, 2002

Yamanashi Prefecture Government, Kofu, Yamanashi, Nirasaki, Kasugai, Isawa, Misaka, Ichinomiya, Yashiro, Nakamichi, Sakaigawa, Toyotomi, Mitama, Masuho, Nakatomi, Ryuoh, Shikishima, Tamaho, Shouwa, Tatomi, Hatta, Shirane, Wakakusa, Kushigata, Kousai, Futaba, Association for the eradication of schistosomiasis (Regional Disease) in Yamanashi Prefecture

Preface

Kimio Saitoh

President

Association for the eradication of schistosomiasis
(Regional Disease)
in Yamanashi Prefecture



The history of our eradication program began at the time the pathogen was found in 1904. The program was enhanced by the finding that *Oncomelania* snail was the intermediate host in 1913. Regional community based control programs had been aggressively processed for more than 100 years and finally our Governor declared the end of this disease in Yamanashi Prefecture in February 1996.

Schistosomiasis Japonica had been endemic in several different regions in Japan, such as Hiroshima, Okayama, Fukuoka, Saga and Yamanashi. Our Association was established in 1950 and has been working as a facilitating organization for the control collaborated with other Prefectures' associations. When we established this association, the national and the prefectural financial situation showed very difficult due to the defeat of the World War II. However our association strongly pushed the Japanese government to make a time limited law to support our eradication program mainly composed of Snail control. I appreciate the people in the endemic areas for their voluntary effort that was essential and critical for this final success. Of course the great advancement of the medical and pharmaceutical treatments contributed to this achievement.

In 1947, the expected years of life of male and female were 46.06 and 49.6 years respectively, but now those are 77.10 for male and 83.99 years for female in Japan. I am sure our effort against schistosomiasis contributed a lot to improve our prefectural health condition. On this historical occasion of the declaration of eradication of schistosomiasis, we decided to publish this booklet titled 'The war against the regional disease, History of the eradication of schistosomiasis in Japan to give all the precious records that should be kept as our common heritage. I hope it will be the first level historical record in future.

I would like to give my sincere gratitude to all the persons who have been supporting our association and also who had contributed to this publication by donating the manuscripts and or materials.

Notification

Association for the eradication of schistosomiasis (Regional Disease) in Yamanashi Prefecture
March, 2003

For a long period, the farmers living in the Kofu Basin area had been suffered from the regional disease (Schistosomiasis japonica). Therefore, the eradication of this disease was a kind of dream for them over generations and generations.

Our eradication project started after the findings of the pathogen in 1904 and of the intermediate host *Oncomelania* snail in 1913. The inhabitants, and many doctors and researchers who were pursuing the new methods for prevention and treatment, were performing the projects under the strong supports by regional and prefectural offices. Those activities with additional public health improvements gradually decreased the morbidity and mortality, but until 1955, there were still many active patients in any places in the region. After that there were sporadic cases until 1985. Finally Governor declared that the disease ended in February 1996.

Our Association was established in 1950 and has been working as a facilitating organization for the control of schistosomiasis collaborated with other Prefectures' associations. We have already published a series of books that describe the disease situation and the history, 'The War against the regional Disease, 1977', 'The War against the regional Disease, memories of the soldiers, 1979', and 'The War against the regional Disease, Medical aspects, 1981'. Since 1992, we have been collecting available materials that related to the eradication program to prepare this final memorial booklet which we hope will be informative for all the persons who are still suffering schistosomiasis japonica in South East Asia.

The contents of this volume are as follows,

The first chapter, 'History of the control program by the prefectural government' described the outline of the disease and the history of the control program at a glance and put the table that summarize the complicated activities year by year. The second chapter, 'The collected materials that tell the myth' shows you the pictures and the records that will help you to understand the situations more vividly. The third chapter, 'Records during the war' describes each regional history by city, town, or village level by using their records, articles in the news paper, and books. Our Association's history is also put here as 'Footprints of Association for the eradication of the regional disease'. The fourth chapter, 'Renewed materials' includes two historical booklets, 'I am a doctor of regional disease!' published in 1916, and 'Manuals for the diagnosis of schistosomiasis japonica' published in 1996 by the society of the researchers of the regional disease. The fifth chapter, 'Statistics tables regarding the regional disease', shows the epidemiological records since Meiji Era (1868-) based on the official reports, public health statistics and the materials stored in the Yamanashi prefectural institute of health.

Even now we all have a memory of 'the 100 years' war against the regional disease' deep in mind. I hope this booklet will tell our children that we had a glorious history to eradicate a disease that had been there for hundreds of years.