

がスルホンアミド系抗菌薬に非忍容性である場合は、クリンダマイシンのような代替品への変更を考慮する。

トキソプラズマ症の治療においては、ダラプリムを投与されるすべての患者に、骨髄抑制の危険性を減らすために、葉酸を投与すべきである。ロイコボリンカルシウムを投与すべきである。葉酸は、ロイコボリンカルシウムに比べると効果が弱い。

ダラプリムでの治療は普通 3~6 週間行うが、免疫不全患者の場合には 3 週間以下で治療を中止してはならない。もし、追加治療が必要な場合は、2 週間あけてから治療を再開する。

トキソプラズマ症の治療においては、ピリメタミンの用量依存の効果は認められていない。以下に示す推奨量が、したがって唯一のガイダンスである。

免疫不全患者のトキソプラズマ脳炎（成人と 5 歳以上）

最初の 2, 3 日は 100~200mg/日でローディングを行う。

AIDS 患者のトキソプラズマ脳炎

AIDS 患者のトキソプラズマ脳炎の最適な治療量については完全に確立はしていないが、普通 25~75mg/日の範囲で治療される。100mg/日までの増量は可能である。急性感染の際の治療期間は治療への反応と忍容性によるが、3~6 週以上は通常治療されるべきである。

免疫不全の患者においては、再発を避けるために維持療法が無期限に必要である。最適なレジメンというのは確立していないが 25~100mg/日で治療されている。スルファジアジンは、2~6g/日を分服する。

・ 眼感染症（成人と 5 歳以上）

1~2 日、100mg/日でローディングして、25~50mg/日で維持療法を行う。最適な維持量は確立されていない。スルファジアジンは 2~4g/日を分服する。

・ 妊娠中の胎児感染

3. 4) に特別な警告・注意、また 1. 6 に胎盤と乳汁への移行についての記載がある。

ダラプリム 25~50mg/日

スルファジアジン 2~4g/日を分服

・ 5 歳以下

小児への推奨用量についてのデータは不十分である。5 歳以下の小児への本薬剤の投与は不適切である。

・ 高齢者への投与

高齢者へのダラプリムの影響についての情報は不十分である。理論的には高齢者はトキソプラズマ症の治療の際にダラプリムを毎日服用すると、葉酸不足になりやすいため、葉酸の補充が必須となる。

3. 3) 禁忌

ダラプリムは、ピリメタミンへのアレルギーの既往のある患者への使用は禁忌で

ある。

ダラプリムは、妊娠初期3カ月の患者に使用してはならない。(1.6 参照)

トキソプラズマ症の治療中、授乳は避けるべきである。(1.6 参照)

3.4) 使用上の注意、警告

妊娠中や、葉酸欠乏になる原因が他にあるときは、葉酸の投与を行うべきである。トキソプラズマ症の治療においては、葉酸と一緒に服用すべきである。治療中は、一週間に一回血算の測定を行うべきであり、治療終了後も2週間は測定を行う。免疫不全の患者においては、週に二回決算測定を行うべきである。葉酸欠乏の兆候を認めたら、治療は中止して高容量のロイコボリンカルシウム内服を行う。葉酸は、ジヒドロ葉酸還元酵素阻害のため、葉酸欠乏を修正しないため、ロイコボリンカルシウムを使用すべきである。

ダラプリムは、疾患や栄養不良による葉酸欠乏になっている患者の、葉酸欠乏状態を増悪させる。したがって、そのような患者には、ロイコボリンカルシウムを投与する。葉酸欠乏による、大球性貧血の患者においては、ダラプリムの内服の危険性と利点について、よく考慮する必要がある。

けいれんの既往のある患者には、ダラプリムの投与に注意すべきである；そのような患者への高容量の投与は控えるべきである。

スルホンサンアミド系抗菌薬を投与する場合には、尿酸塩尿の危険性を最小化するため、適切な水分量を摂取するべきである。

ピリメタミンをスルホンサンアミドと共に服用してからは、スルホンアミドによる全体の注意を適用するべきである。

ピリメタミンをマラリア化学予防のために週に25mg以上服用した場合に、コトリモキサゾールを同時に処方されていても、大球性貧血が生じたという報告がある。

腎機能障害患者への使用

腎はピリメタミンの主要な排泄経路ではなく、腎機能障害の患者においても排泄に大きな変化はない。しかしながら、ダラプリムを腎機能障害患者に使用したというしっかりしたデータはない。長期の治療における、活性代謝の理論的な可能性についてのデータが欠如しているため、腎機能障害患者へは注意して投与するべきである。ダラプリムが透析の際使用できるかどうかはわかっていない。ダラプリムをスルホンアミドと共に服用するときは、スルホンアミドが腎機能患者に蓄積しないよう注意する必要がある。

肝機能障害患者への使用

肝は、ピリメタミンの代謝の主要経路である。肝疾患の患者へのピリメタミン使用のデータは限られている。ダラプリムとスルホンアミドの組み合わせは、軽症の肝疾患のトキソプラズマ症の治療に有効である。肝機能障害のための用量減少についての一般的な推奨はされていないが、個々のケースで用量調整を考慮すべきである。

3.5) 他薬剤との相互作用と、他の相互作用

ダラプリムは、それ自体の動態で、他の葉酸拮抗薬やコトリメタゾール、トリメトプリム、プログアニル、ジドブジン、メソトレキセートのような細胞増殖抑制剤を含む、骨髄抑制を起こす薬剤を投与されている患者に葉酸欠乏を引き起こす。重篤な骨髄無形性は、ダノルビシン、シトシンアラビノシド、急性骨髄性白血病患者にピリメタミンを投与することに関係している。大球性貧血は、週に 25mg 以上のピリメタミンと、ST合剤を同時に内服している場合に報告されている。

けいれんは、メソトレキセートとピリメタミンを中枢神経の白血病の小児に投与した際に起こる。また、けいれんは、他の抗マラリア薬とピリメタミンを一緒に服用した際に報告されている。

ダラプリムとロラゼパムの同時服用は、肝障害を起こしうる。

In vitro でのデータでは、制酸剤と止痢薬であるカオリンが、ピリメタミンの吸収を阻害するというデータがある。

ピリメタミンによる蛋白結合は、キニーネやワーファリンの蛋白結合を阻害する。このことは、結合できない薬の状態によりその効果や毒性に影響しうる。

3.6) 妊娠と授乳

妊娠

ピリメタミンとスルホンアミドの組み合わせは、長い間妊娠中のトキソプラズマ症に使用されてきている。この感染症は、胎児に高い危険を及ぼす。妊娠中の葉酸拮抗薬はすべからず胎児の奇形の危険性を伴うにもかかわらず、ピリメタミンは胎盤を通過するが、ヒトの奇形をピリメタミンが誘発したという確実な報告はない。にもかかわらず、ピリメタミンの処方には、注意が必要である。ダラプリムを処方される妊婦には、葉酸を投与すべきである。

妊娠中の後天的なトキソプラズマ症が疑われる症例には、治療を考慮すべきである。ダラプリムを処方することに関連する危険性と、この感染症による流産、胎児奇形の危険性のバランスを考えなければいけない。

妊娠中の、ピリメタミンとスルファジアジンでの治療は、胎盤、胎児の確実な感染、または母体に重症な脳症の危険性がある際に使用されるべきである。しかしながら、妊娠早期でのダラプリムによる催奇形性を考慮すると、併用療法は妊娠 3 カ月までは使用は制限されるべきである。それゆえに、代替療法が妊娠初期 3 カ月までと診断が確定するまでは勧められるべきである。

授乳

ピリメタミンは母乳中に移行する。平均的な体重の生後 9 日の乳児においては、母親の摂取量の 45%を摂取すると見積もられている。トキソプラズマの治療に、高容量のピリメタミンとスルホンアミドの併用療法が行われることを考えると、治療期間中の授乳は避け

られるべきである。

3.7) 運転や機械操作に対する影響

不明。

3.8) 有害事象

推奨量でのマラリア化学予防では、有害事象は稀である。たまに、皮疹が観察される。トキソプラズマ症の必要治療量においては、ピリメタミンは貧血、白血球減少、血小板炎症などの骨髄抑制をきたしうる。

一人のてんかんの患者さんが、大発作を起こしたことが報告されているが、臨床的な有意差は明らかではない。

ピリメタミンとスルホンアミドが併用されている場合は、スルホンアミドのデータシート、文献をスルホンアミドに関連した有害事象の場合は参照する。

3.9) 過量摂取

兆候：重症の、急性の過量摂取の際には、嘔吐やけいれんを呈する。運動失調、震え、呼吸抑制が起こりうる。ピリメタミンの過量摂取により、致死的な状態になった症例も存在する。

慢性の過量摂取は葉酸欠乏を引き起こし、骨髄抑制（大球性貧血、白血球減少、血小板減少）をきたす。

対処法：

気道確保、けいれんのコントロールなどの基本的な対処をする。

適切な水分補給をして、利尿を促す。

ダラプリムの急速な吸収を考えると、摂取2時間以内での胃洗浄は有効かもしれない。葉酸欠乏への拮抗させるために、ロイコボリンカルシウムを、中毒の兆候が明らかになる前に投与する。完全な白血球減少の有害事象が明らかになるまでに、7から10日かかるため、ロイコボリンカルシウム療法は、危険性がなくなるまで治療を続けるべきである。

4. 薬理学的特性

4.1) 薬力学的特性

ピリメタミンは抗原虫薬である。

グループ： ジアミノピリミジン

動態

ピリメタミンの抗原虫効果は、マラリア原虫とトキソプラズマの葉酸代謝経路へ働くことで効果を生じる。この観点から、ヒトよりも、原虫に対して、とても強くジヒドロ葉酸拮抗酵素阻害をする。

4.2) 薬物動態

吸収

ピリメタミンは、内服したあと、腸管から急速に吸収される。健康なボランティアでの検討では、血漿での濃度は 2~4 時間でピークに達する。血漿最高濃度は個人差が大きく、25mg/日を毎日内服して、260~1411ng/ml の範囲になる。AIDS 患者での、血清濃度も同様に差異が大きい。

分布

ピリメタミンの容積分布は約 2L/kg である。HIV 感染患者においては、薬物動態の解析は、平均容量分布でなされており、 246 ± 64 L である。

約 87% が、血漿の蛋白と結合する。ピリメタミンは、連日投与で AIDS 患者の脳脊髄液中に移行し、その濃度は血清中の約 1/5 である。

代謝と排泄

ピリメタミンは主に代謝によって排泄され、30% が何週間も親化合物として尿中に現れる。平均の排泄の半減期は 85 時間 (35~175 時間) である。AIDS 患者においては、排泄の半減期は 139 ± 34 時間で、総排泄率は 1.28 ± 0.41 L/時間である。

複数の研究によると、毎日の服用で、12~20 日間は安定した状態であるとされている。理論的には、代謝経路が飽和して、ある患者においては過度な蓄積を起こす可能性がある。しかしながら、血漿での薬物濃度は安定期では内服量に比例することから、そのようなことは稀である。遺伝的変異がピリメタミンで起きるという報告があるが、鼠おデータは立証されていない。

いくつかの研究では、AIDS 患者において半減期が上記の半分以下の結果だったとしている：不適切なサンプリング、統計の手法から導かれた結果である。しかしながら、半減期が特に短い患者においては、安定期治療の量が不十分である。

4.3) 前臨床安全データ

変異原性

微生物学的検査では、ピリメタミンはエームス・ネズミチフス菌バイオアッセイでは、突然変異誘発性は認めなかったが、DNA 損傷は大腸菌修復アッセイで認められた。

In vitro での今までのデータでは、ピリメタミンが代謝がない場合はマウスのリンパ腫細胞の変異を起こすことが知られているが、代謝がある場合は変異しない。

ピリメタミンは、代謝がない場合は、哺乳類のリンパ球に染色体異常を誘発することが知られている。

腹腔内注射後、ピリメタミンは雄の齧歯動物の胚細胞の染色体への損傷があることが判明している一方、体細胞変異はないか、決定的でない。齧歯動物への経口でのピリメタミン投与は、雌の杯細胞、雄と雌の骨髄、末梢血細胞には影響がないことが分かっている。

発癌性

マウスでの研究（78 週間、週に 5 日間、餌に 500 か 1000ppm のピリメタミンを混ぜて投与）では、雌のマウスで発癌性は確認できなかった。しかしながら、培養でのマウスとウサギの胚細胞は、ピリメタミンの容量依存性に発育が阻害された。

ピリメタミンは、用量依存的に、齧歯類とゲッチングミニブタで催奇形があることが分かっている。

ラットでの他の研究では、1mg/kg、10mg/kg の用量で、発育障害が起きることは知られているが、催奇形性は認められていない。

ピリメタミンを、100mg/kg/日まで量を増やし、妊娠 6～18 日のウサギに投与したが、催奇形性は認められなかった。ピリメタミンは、ウサギの胚細胞の早期の分裂を阻害したが、着床、胎児の発育は正常であった。

繁殖力

5mg/kg/日を 6 週間投与したラットの研究では、精子の濃度と睾丸の重さが減少したが、繁殖力には影響がなかった。精原細胞の可逆的な停止は 200mg/kg/日を 50 日間投与したマウスの研究で認められた。しかしながら、この量はヒトへの治療量をはるかに超えている。

5. 薬剤特性

5.1) 添加物

ラクトース水和物

トウモロコシでんぷん

加水分解でんぷん

ドキュセートナトリウム

ステアリン酸マグネシウム

5.2) 相互作用

該当なし

5.3) 保存可能期間

5 年間

5.4) 保存上の注意

30℃以上で保存しない

オリジナルの容器で保存する

5.5) 容器の性質と構成

ビニール — アルミ箔のストリップ包装

包装 30錠

5.6) 廃棄と取り扱いの注意

「スルファジアジン Streuli」

患者様へのお知らせ

この薬を服用または使用する前にこの添付説明書をよく読んでください。

この薬は、医師の処方せんと引き換えに個別にお渡しします。したがってこの薬を他の人に譲渡してはいけません。たとえその人があなたと同じ症状を示しているように見えてもしてはいけません。この薬がその人の健康を害する可能性もあるためです。

この添付説明書は後日必要になったときに読み返せるよう、保管しておいてください。

「スルファジアジン Streuli」とは何ですか。また、いつ使用しなければなりませんか？

「スルファジアジン Streuli」は、孢子虫類（トキソプラズマ）による感染症、および/または一部の細菌（ノカルジア）による感染症の治療のための薬です。「スルファジアジン Streuli」は、処方せんに記載したとおりにのみ使用することができます。

治療以外に留意しなければならないことは何ですか？

この薬はあなたの現在の病気（トキソプラズマ症またはノカルジア症）の治療のために処方されたものです。この薬を、自分の勝手な判断で他の疾患や他の人の治療に絶対に使わないでください。後に新たな疾患が現れた場合であっても、「スルファジアジン Streuli」を医師の診察を受けずに使ってはいけません。

「スルファジアジン Streuli」を使用してはいけないのは、どのような場合ですか？

以下に該当する場合、「スルファジアジン Streuli」を使用してはいけません。

- － スルホンアミド過敏症と判明している。この過敏症は、ぜんそく、呼吸困難、血行障害、皮膚・粘膜の腫脹（例：じん麻疹）、または発疹などとなって現れます。
- － 肝臓または腎臓の重度の機能障害、一部の経口糖尿病薬（スルホニル尿素系薬剤）過敏症、一部の利尿薬過敏症（アセタゾラミドまたはチアジド系薬剤）、一部のヘモグロビン・血液像異常。
- － 赤血球にまれに生じる遺伝性疾患「グルコース 6 リン酸脱水素酵素欠損症」
- － 多形性紅斑、皮膚・粘膜・眼を傷める可能性のあるアレルギー疾患

ポルフィリン症、尿道狭窄症、または腸管狭窄症の疾患のある方は、必ずかかりつけの医師に知らせなければなりません。さらに、「スルファジアジン Streuli」を妊娠期間中（臨月）または新生児や未熟児への授乳期間中に使用してはいけません。

「スルファジアジン Streuli」を服用する時の注意事項は何ですか？

「スルファジアジン Streuli」は、一部の抗糖尿病薬（スルホニル尿素薬）、抗凝固剤、代謝拮抗薬（メトトレキサート）、および抗てんかん薬（フェニトイン）の効能を強める可能性があります。尿酸排泄促進薬（プロベネシド、スルフィンピラゾン）、および一部の鎮

痛剤（インドメタシン、フェニルブタゾンおよびサリチル酸系医薬品）は、「スルファジアジン Streuli」の効能を強めます。テトラカイン、ベンゾカインおよびプロカインなどの局所麻酔薬は、スルファジアジンの効能を弱めます。「スルファジアジン Streuli」は、胃酸（制酸薬）中和薬と同時に投与すると、消散しにくくなります。したがって間隔を 1~2 時間置いてから投与すべきです。尿管の細菌性感染症治療薬、ヘキサメチレンテトラミン/メテナミンを組み合わせた場合、腎臓・尿（結晶尿）にスルファジアジンの結晶化のリスクが生じます。

肝臓・腎臓・甲状腺機能に軽度の障害がある場合は、予防的な措置が必要です。スルファジアジンを服用すると、一時的な近視およびめまいが生じることがあるため、反応性、運転能力、または道具や機械の使用能力を低下させます！
自己の免疫力を抑制するために、有効成分シクロスポリンを含む薬を服用している場合は、かかりつけの医師に知らせなければなりません。

その他の疾患にかかっている、アレルギー体質である、あるいは、その他の内服薬や外用薬を使用している場合（セルフメディケーションも含む）は、医師または薬剤師にお知らせ下さい！

「スルファジアジン Streuli」を妊娠または授乳期間中に服用することはできますか？

医師の明確な処方なしに、「スルファジアジン Streuli」を、妊娠期間中とくに臨月、または授乳期間中に使用してはいけません。

「スルファジアジン Streuli」はどのように使いますか？

以下のとおりですが、医師の指示に従ってください。

・ トキソプラズマ症

ピリメタミンとの組み合わせ以外で「スルファジアジン Streuli」を使用してはいけません。葉酸不足を防ぐために、葉酸を加えるべきです。

子供（2ヶ月以上）：体重 1kg あたり 65-150 mg を 1 日 4~6 回に分けて服用。1 日の服用量：1.5g 以内。

成人：8~12 錠を 1 日 2~4 回に分けて服用。

・ ノカルジア症

子供（2ヶ月以上）：体重 1kg あたり 100 mg を 1 日 4~6 回に分けて服用。

成人：4~8 錠を 1 日 3~4 回に分けて服用。

1 日の服用量が 12 錠を超えてはいけません。

治療期間は医師が決定します。

錠剤は、食後に、多量の水分と一緒に服用しなければなりません。治療期間中は、1 日に最低 2~3 リットルの十分な水分を取ってください。

「スルファジアジン Streuli」錠剤は細かく分けることができます。

処方せん記載の薬用量を自分の勝手な判断で変えないでください。薬の効能が弱すぎる、または反対に強すぎると思われるときは、かかりつけの医師または薬剤師に相談してください。

「スルファジアジン Streuli」はどのような副作用を引き起こす可能性がありますか？

めまい、頭痛、協調運動障害、炎症性神経疾患、錯覚、錯乱状態、抑うつなどの精神障害、発疹、皮膚紅斑、そう痒、光線過敏、といった症状が現れることが時々あります。次のような過敏症反応が現れた場合は、直ちに薬の服用を止め、すぐに医師の診察を受けなければなりません。発疹、高熱、インフルエンザ様症状、結膜炎・粘膜炎、そう痒、ぜんそく、息切れ、血行障害。

胃腸不快（吐き気、嘔吐、下痢、胃腸粘膜炎症）、アレルギー反応、疲労感、肝腎障害、腎臓結石、血液系疾患（貧血、皮膚・粘膜の斑状出血）、糖代謝異常が現れることがまれにあります。

スルホンアミドを含む薬による治療期間中、強い日光に長時間当たることは避けるべきです。

この説明書に記載されていない副作用が現れたときには、かかりつけの医師または薬剤師にお知らせください。

その他に注意すべき点がありますか？

薬を乱用（過剰投与）した場合は、すぐに医師の診察を受けなければなりません。

子供の手の届かないところに室温（15-25° C）で保管してください。

容器の「EXP」に続き記載された日付以降、この薬を使用してはいけません。

より詳しい情報については、専門家向けの知識を持つかかりつけの医師または薬剤師にご相談ください。

「スルファジアジン Streuli」にはどのような成分が含まれますか？

錠剤 1 錠にスルファジアジン 500 mg と賦形剤が含まれます。

許可番号 36764（スイスメディック）

「スルファジアジン Streuli」はどこで入手できますか？何錠入りで包装されていますか？

処方せん（更新不可）と引き換えに薬局でのみお渡しします。

（分割可能な）20 錠または 100 錠入りの包装です。

許可保持者

Streuli ファーマ株式会社（Streuli Pharma SA）、所在地：8730 Uznach（ウツツナッハ）

この添付説明書を薬剤監視機関（スイスメディック）が最後に確認したのは、2007年6月です。

5. 保管薬剤を使用した本邦の症例報告

1. Mori T, Kato J, Okamoto S. Pancytopenia due to pyrimethamine triggered by transplant-associated microangiopathy after allogeneic bone marrow transplantation. *J Infect Chemother.* 2011;17:866-867.
2. Tamaru S, Kikuchi A, Takagi K, et al. Fetal therapy of severe symptomatic toxoplasmosis using azithromycin. *J Obstet Gynaecol Res.* 2011;37:953-957.
3. Suzuki T, Onouchi H, Nakagawa Y, et al. A case of recurrence of congenital ocular toxoplasmosis with frosted branch angiitis (ocular toxoplasmosis with frosted branch angiitis). *Tokai J Exp Clin Med.* 2010;35:122-125.
4. Okubo Y, Shinozaki M, Yoshizawa S, et al. Diagnosis of systemic toxoplasmosis with HIV infection using DNA extracted from paraffin-embedded tissue for polymerase chain reaction: a case report. *J Med Case Reports.* 2010;4:265.
5. Suzuki K, Masuya M, Matsumoto T, et al. High-intensity signals in the basal ganglia from gadolinium-enhanced T1-weighted MRI as an early change in toxoplasma encephalitis in an AIDS patient. *J Infect Chemother.* 2010;16:135-138.
6. 堀内一宏, 矢部一郎, 田島康敬ら. 特異的画像所見を示し、IgG avidity index と nested PCR にて診断したトキソプラズマ脳症の1例. *臨床神経学雑誌.* 2010;50:252-256.
7. Nishikawa A, Yamada H, Yamamoto T, et al. A case of congenital toxoplasmosis whose mother demonstrated serum low IgG avidity and positive tests for multiplex-nested PCR in the amniotic fluid. *J Obstet Gynaecol Res.* 2009;35:372-378.
8. 加藤哲郎, 佐藤文哉, 坂本光男ら. ステロイド投与中の慢性腎不全患者に発症し、サイトメガロウイルス網膜炎を併発した非 AIDS トキソプラズマ脳炎の1例. *感染症学雑誌* 2009;83:534-537.
9. Matsuo Y, Takeishi S, Miyamoto T, et al. Toxoplasmosis encephalitis following severe graft-vs.-host disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: 17 yr experience in Fukuoka BMT group. *Eur J Haematol.* 2007;79:317-321.
10. Maeda T, Fujii T, Matsumura T, et al. AIDS-related cerebral toxoplasmosis with hyperintense foci on T1-weighted MR images: a case report. *J Infect.* 2006;53:e167-70.
11. Nitta A, Suzumura H, Kano K, et al. Congenital toxoplasmosis complicated with central diabetes insipidus in the first week of life. *J Pediatr.* 2006;148:283.
12. 中村正史, 永井真貴子, 志賀裕正ら. ベーチェット病に対するシクロスポリン単剤投与中にトキソプラズマ脳炎を合併した1例. *臨床神経学雑誌.* 2005;45:105-110.
13. Murakami T, Nakajima M, Nakamura T, et al. Parkinsonian symptoms as an initial

manifestation in a Japanese patient with acquired immunodeficiency syndrome and Toxoplasma infection. Intern Med. 2000;39:1111-1114.

14. 佐藤純子, 斎藤寛和, 小林義典ら. 心膜液ポリメラーゼ連鎖反応によって診断された基礎疾患のないトキソプラズマ心膜炎の1例 Journal of Cardiology. 2000;35:47-54.
15. 吉村光太郎, 原武志, 鶴見寿ら. 悪性リンパ腫に合併したトキソプラズマ脳炎. 臨床血液. 1999;40:563-567.

6. 参考文献

1. Gregson A, Plowe CV. Mechanisms of resistance of malaria parasites to antifolates. *Pharmacol Rev.* 2005;57:117-145.
2. Moneceur P, Bouldouyre MA, Aubert D, et al. In vitro susceptibility of various genotypic strains of *Toxoplasma gondii* to pyrimethamine, sulfadiazine, and atovaquone. *Antimicrob Agents Chemother.* 2008;52:1269-77.
3. Luft BJ, Hafner R, Korzun AH, et al. Toxoplasmic encephalitis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. Members of the ACTG 077p/ANRS 009 Study Team. *N Engl J Med.* 1993;329:995-1000.
4. Antinori A, Larussa D, Cingolani A, et al. Prevalence, associated factors, and prognostic determinants of AIDS-related toxoplasmic encephalitis in the era of advanced highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis.* 2004;39:1681-91.
5. Sakikawa M, Noda S, Hanaoka M et al. Study of toxoplasmosis in 4466 pregnant women in Japan: anti-*Toxoplasma* antibody prevalence, primary infection rate, and risk factors. *Clin Vaccine Immunol.* 2012;19:365-367.
6. Monyoya JG, Liesenfeld O. Toxoplasmosis. *Lancet* 2004;363:1965-1976.
7. Katlama C, De Wit S, O' Doherty E, et al. Pyrimethamine-clindamycin vs. pyrimethamine-sulfadiazine as acute and long-term therapy for toxoplasmic encephalitis in patients with AIDS. *Clin Infect Dis* 1996;22:268-275.
8. Leport C, Raffi F, Matheron S, et al. Treatment of central nervous system toxoplasmosis with pyrimethamine/sulfadiazine combination in 35 patients with the acquired immunodeficiency syndrome. Efficacy of long-term continuous therapy. *Am J Med.* 1988;84:94-100.
9. Dannemann B, McCutchan JA, Israelski D, et al. Treatment of toxoplasmic encephalitis in patients with AIDS. A randomized trial comparing pyrimethamine plus clindamycin to pyrimethamine plus sulfadiazine. The California Collaborative Treatment Group. *Ann Intern Med.* 1992;116:33-43.
10. Torre D, Speranza F, Martegani R et al. A retrospective study of treatment of cerebral toxoplasmosis in AIDS patients with trimethoprim- sulphamethoxazole. *J Infect.* 1998;37:15-18.
11. Katlama C, De Wit S, O' Doherty E, et al. Pyrimethamine- clindamycin vs. pyrimethamine- sulfadiazine as acute and long-term therapy for toxoplasmic encephalitis in patients with AIDS. *Clin Infect Dis.* 1996;22:268-275.
12. Torre D, Casari S, Speranza F, et al. Randomized trial of trimethoprim-sulfamethoxazole versus pyrimethamine- sulfadiazine for therapy of toxoplasmic encephalitis in patients with AIDS. Italian Collaborative Study Group.

Antimicrob Agents Chemother. 1998;42:1346-1349.

13. Arens J, Barnes K, Crowley N, et al. Treating AIDS-associated cerebral toxoplasmosis: pyrimethamine plus sulfadiazine compared with cotrimoxazole, and outcome with adjunctive glucocorticoids. S Afr Med J. 2007;97:956-958.
14. Chirgwin K, Hafner R, Leport C, et al. Randomized phase II trial of atovaquone with pyrimethamine or sulfadiazine for treatment of toxoplasmic encephalitis in patients with acquired immunodeficiency syndrome: ACTG 237/ANRS 039 Study. Clin Infect Dis. 2002;34:1243-1250.
15. Kasper LH. Toxoplasma infection. In: Harrison's Principles of Internal Medicine, 15th ed. McGraw-Hill, New York. 2001;pp.1211-1227.

執筆

研究協力者 三木田 馨, 前田 卓哉 (防衛医科大学校 内科学)

研究分担者 加藤 康幸 (独立行政法人国立国際医療研究センター 国際疾病センター)

寄生虫症の血清疫学と治療の評価

分担研究者 丸山治彦 宮崎大学医学部 教授

研究要旨 宮崎大学医学部寄生虫学で施行した血清診断では、2011 年においても肺吸虫症と回虫類の幼虫による幼虫移行症が多数を占めた。今年度特筆すべき点は肝吸虫症が 4 症例あったことで、そのうちの 3 例は海外における感染と考えられたが、1 例は宮崎県内在住の 61 歳男性であった。胆汁中に虫卵が多数検出されていることから国内感染が疑われ、感染源についての調査が必要である。幼虫移行症については、原因虫種の確定が予防などの対策のために必須の情報なので、組換えブタ回虫抗原の As16 と組換えトキソカラ抗原 TcAg によってブタ回虫感染とイヌ回虫感染を鑑別できるのかを検討した。その結果、ブタ回虫に感染したブタが産生する抗 As16 抗体は As16 特異的でありイヌ回虫抗原には結合せず、両者の組み合わせによる鑑別診断が可能であることが明らかとなった。

A. 研究目的

われわれは、multiple-dot ELISA 法による抗体スクリーニングと 96-well microtiterplate ELISA 法による精査を基本とした寄生虫症診断システムにより、多くの寄生虫病の診断に関わってきた。2000 年以降も総検体数は年間 500 前後で推移し、毎年 100-200 例を寄生虫症と診断している。

患者の多くはイヌ回虫やブタ回虫による幼虫移行症と肺吸虫症である。どちらも食品媒介性の人獣共通寄生虫症であり、抗体検査以外の方法では診断が困難な疾患である。つまり、血清診断をおこなわないならば「原因不明の好酸球増多症」あるいは「原因不明の肺野異常陰影」などとして、長期にわたって診断がつかず、結果的に不適切な検査を繰り返す可能性がある。

以上のような医療現場の状況を鑑み、われわれは、わが国における寄生虫疾患の発生状況を正確に把握し、広く医療関係者や一般市民に寄生虫感染症の実体を伝え、注意を喚起する。また、症例をフォローアップすることにより異なったプロトコルで治療された症例を収集して結果を整理し、最適な治療方針の確立のための基礎とする。

以上のような疫学的アプローチに加え、将来にわたって精度の高い血清診断を続けるため、特に重要な幼虫移行症の、組換え抗原からなる

検査システムを確立し、診断の標準化を図る。

これは、現在の血清診断システムは抗原に虫体粗抗原を用いているため、交差反応が無視できず、抗原の供給が不安定で品質にばらつきがあるからである。組換え抗原の採用によって交差反応をできるだけ減らし、均一な系による大規模試験の実施によって、寄生虫症血清診断の保険適用を目指す。

B. 研究方法

1. 寄生虫症の血清疫学

当教室で受託した寄生虫症検査のなかで陽性と判定されたものについてデータをまとめるとともに、当教室だけでは診断がつかない症例に対しては他機関の専門家の意見を求め、原因虫種の同定に努めた。寄生虫症の血清疫学研究については、ヘルシンキ宣言の精神に則り、疫学研究に関する倫理指針等の各種ガイドラインを遵守し、患者の人権を最大限尊重した。本研究課題は宮崎大学医学部医の倫理委員会の審査を受け承認されている。

2. 最適な治療プロトコルの確立

血清診断その他によって寄生虫感染症との診断結果がでた場合には、主治医と連絡をとりながら治療を行ない、治療効果について、臨床所

見、検査成績、血清抗体価などを総合して評価した。特に、治療プロトコルが確立されていない幼虫移行症について薬剤の選択や投与方法の検討をおこなった。

ただし、これは介入をとまなう臨床研究としておこなうものではなく、副作用の出現などの理由で、主治医が通常の診療の範囲内において本研究班がまとめた「寄生虫薬物治療の手引き」に記載の標準治療以外の治療法を選択した症例を分析したのみである。患者を複数の治療プロトコルに振り分ける等の介入は一切おこなわなかった。

肝蛭症治療薬のトリクラベンダゾールは在庫品が有効期限を迎えたため、2011年3月に新しいロットを輸入した。

3. 組換え抗原による幼虫移行症の虫種決定

(1) 組換え抗原

組換えブタ回虫抗原 rAs16 は農業食品産業技術総合研究機構・動物衛生研究所・細菌寄生虫研究領域の辻尚利博士から、組換えトキソカラ抗原 r*T.canis*Ag は国立感染症研究所・寄生動物部・蠕虫室の山崎浩博士から供与いただいた。

(2) 患者血清

患者血清は、宮崎大学医学部寄生虫学分野において2005年以前に動物由来の回虫類による幼虫移行症と診断された患者、他の寄生虫疾患（肺吸虫症とアニサキス症）と診断された患者、およびどの寄生虫にも感染していないと判定された患者の血清を用いた。

本研究における患者血清の使用に際しては、ヘルシンキ宣言の趣旨に則り、疫学研究に関する倫理指針、臨床研究に関する倫理指針等を遵守した。本研究は、宮崎大学医学部医の倫理委員会による審査を受け、宮崎大学医学部の承認を受けている。

(3) 粗抗原および組換え抗原に対する患者血清の結合

抗体と血清の結合は通常酵素抗体法により評価し、非感染者血清の吸光度の平均+3SD をカットオフ値とした。患者が感染したのがイヌ回虫なのかブタ回虫なのかという推定は、それぞれの抗原に対する吸光度の比をとって、吸光度（イヌ回虫抗原）／吸光度（ブタ回虫抗原）が2.0以上であればイヌ回虫、吸光度（ブタ回虫抗原）／吸光度（イヌ回虫抗原）が2.0以上であ

ればブタ回虫とした。

(4) ブタ回虫抗原特異的エピトープ

イヌ回虫感染とブタ回虫感染を抗体検査によって鑑別することが可能であるためには、検査にもちいるそれぞれの虫種由来の抗原が、種特異的なエピトープを持っていることが必要である。そこで、ブタ回虫症の診断用抗原として有望な rAs16 がブタ回虫特異的なエピトープを持っているかどうかをブタ回虫感染ブタ血清をもちいて吸収試験（阻害試験）により検討した。

ブタ回虫感染ブタ血清は、コペンハーゲン大学の Stig Milan Thamsborg 教授（Danish Centre for Experimental Parasitology, Department of Veterinary Disease Biology, Faculty of Life Sciences）から供与いただいた。血清は、ブタに虫卵を経口投与して58、102日後に採取したものをもちいた。宿主としてマウスやラット等の小動物でなくブタを採用したのは、ブタは生理学的にヒトに近いとされることが理由である。

アッセイは、あらかじめブタ血清をインヒビター抗原でインキュベートした後に、rAs16 との結合をアッセイした。抗原のコティング濃度は0.5-1.0 μg/ml、血清の希釈倍率は1,000倍とした。

C. 研究結果

1. 寄生虫症の血清疫学

(1) 検査受託全体の概要

2011年の総検体数は516で、治療効果判定のためのフォローアップなどを除くと、新規診断依頼件数は365件（のべ204医療機関）で、そのうち110症例が寄生虫疾患であると診断された。

検査依頼のあった医療機関は全国に広がっており、宮崎県以外で依頼件数の多い都道府県は、福岡、大阪、東京、兵庫であった（表1）。これら4都府県の症例が全体のほぼ半数を占め、依頼件数に対する陽性割合は40.6%（52/128）であった。それ以外の地域の陽性割合は24.5%（58/237）であり、これら4都府県の重要性が窺える。これは寄生虫疾患に対する意識が高い医療機関からの依頼が多いことを意味していると考えられる。

検査依頼の内訳では抗体検査依頼が98%以上を占め、残りが病理組織による診断依頼や虫体や虫卵様物体の同定依頼であった。

表1 都道府県別依頼数(2011年)

依頼件数 陽性件数		依頼件数 陽性件数			
北海道	7	2	京都	4	2
青森	0	0	大阪	40	17
岩手	1	0	兵庫	21	3
宮城	5	0	滋賀	2	0
秋田	0	0	奈良	4	0
山形	3	2	和歌山	3	2
福島	0	0	鳥取	4	1
東京	22	3	島根	1	0
神奈川	6	2	岡山	11	3
埼玉	8	3	広島	9	2
千葉	4	1	山口	2	1
茨城	2	0	徳島	4	1
栃木	2	1	香川	0	0
群馬	4	1	愛媛	3	1
山梨	1	2	高知	3	3
新潟	0	0	福岡	45	19
長野	6	3	佐賀	1	1
富山	0	0	長崎	10	3
石川	1	0	熊本	11	4
福井	0	0	大分	12	4
愛知	10	4	宮崎	62	14
岐阜	1	1	鹿児島	17	3
三重	1	1	沖縄	6	0
静岡	6	0	海外	0	0

(2) 寄生虫疾患発生動向

2011年の依頼の中で寄生虫感染と診断されたのは総計110症例であり、依頼件数、陽性症例数ともに2010年を上回った。

疾患別の内訳では、これまでの傾向を維持して回虫類の幼虫による幼虫移行症と肺吸虫症が多数を占めた(表2)。回虫類の幼虫による幼虫移行症は、以前は年間100症例近かったが、近年は50症例程度に落ち着いてきた。肺吸虫症例は例年並の症例数であり、昨年と比較しての減少は外国人症例数の低下を反映している。また、肝蛭症2例についてはトリクラベンダゾールを使用した。

【幼虫移行症】

動物由来の回虫類による幼虫移行症は、2009年以降50症例程度を維持している。新規検査件数全体の中に占めるイヌ回虫・ブタ回虫症の割合は、2009年13.3%(44/331)、2010年14.4%(50/347)、2011年14.4%(52/361)であり、これも

近年の傾向を維持している。動物由来の回虫類による幼虫移行症の症状としては好酸球増多のみというものもあったが、胸部異常陰影が多く、これに続いて脊髄炎症状、眼症状、肝の腫瘍影があった。

一方、ドロレス顎口虫やマンソン孤虫症など、他の寄生虫が原因である幼虫移行症には大きな変化はなかった。

表2 宮崎大学医学部寄生虫学における寄生虫症診断実績

原因寄生虫	2006	2007	2008	2009	2010	2011
イヌ回虫/ブタ回虫	82	101	78	49	48	52
アニサキス	4	6	3	2	2	3
顎口虫	0	6	7	9	3	4
鉤虫	0	1	0	1	1	1
マンソン孤虫	3	6	4	5	2	4
肺吸虫	37	46	38	38	45	35
肝蛭	2	3	1	1	3	2
住血吸虫	6	6	4	4	3	6
肝吸虫	0	0	0	0	1	4
糞線虫	1	1	2	0	2	0
広節/日本海裂頭条虫	2	0	1	0	4	2

合計が110よりも多いのは重複感染例が3例あったため

【肝吸虫症】

2011年は肝吸虫症が4症例発生した(表3)。わが国では中間宿主のマメタニシが激減し、地域によっては肝吸虫は絶滅状態にあると考えられている。実際に、発生した症例のうち3例は海外での感染が疑われたが、症例#4は海外渡航歴がなく、感染源について精査の必要がある。

表3 肝吸虫症例(2011年)

症例	年齢	性別	居住地	出身	病歴
#1	61	M	広島	日本	アルコール性肝障害でフォロ一中に従来より指摘されていた肝シストの増大をみとめ精査、胆汁細胞診により胆汁中に肝吸虫卵を多数検出。中国で川魚の生食あり。
#2	46	M	大阪	タイ	検診で胸部異常陰影。全身の造影CTで胸部異常陰影と肝内異常陰影。抗体検査で肺吸虫と肝吸虫に対して強陽性。虫卵の有無は不明。
#3	40	F	長野	タイ	下腹部痛、心窩部痛あり精査、胸部異常陰影あり。抗体検査で肺吸虫と肝吸虫に対して強陽性。虫卵の有無は不明
#4	61	M	宮崎	日本	食欲不振で精査、胃体部がらん、脂肪肝、肝内胆管の拡張、多発性大腸憩室。内視鏡的逆行性胆道造影施行し、胆汁中に肝吸虫卵検出

2. 寄生虫疾患の治療

2011年にフォローアップの抗体検査依頼があったのは47症例であった。内訳は、トキソカラ/ブタ回虫症が28件、肺吸虫症13件、マンソン孤虫症3件、顎口虫症2件、肝吸虫症が1件であった(表4)。

表4 富崎大学医学部寄生虫学における寄生虫症診断実績

原因寄生虫	抗体濃度低下	抗体変化なし
イヌ回虫/ブタ回虫	22	6
肺吸虫	12	1
マンソン孤虫	3	0
顎口虫	2	0
肝吸虫	1	0

これらの症例は抗体濃度のフォローアップによって治癒判定をしているが、トキソカラ症/ブタ回虫症では6例が抗体濃度に変化を認めなかった。そのうちの1例は、副作用によってエスカゾールが使えないためイベルメクチンを投与している。残りの5例はもともと抗体濃度が低く、真の感染なのか非特異的な抗体の結合なのかの判断が難しい症例である。抗体濃度に変化を認めなかった肺吸虫症1例はプラジカンテルの再投与をおこなっているが、その後のフォローアップ血清の検査はまだである。

3. 組換え抗原による幼虫移行症の虫種決定

幼虫移行症患者血清120サンプルの、ブタ回虫幼虫のES抗原(As-ES)とイヌ回虫幼虫のES抗原(Tc-ES)への結合を比較し、それぞれの血清がどちらの幼虫による感染なのかを推定した。その結果、イヌ回虫と判断されたものが64例(53.3%)、ブタ回虫と判断されたものが9例(7.5%)で、どちらも判定できないものが47例(39.2%)に達した。

そこで次にこのどちらも判定できなかった47サンプルについて、イヌ回虫とブタ回虫の組換え抗原に対する反応性を比較した。すると、組換えイヌ回虫抗原(rTcAg)への反応が強く、イヌ回虫症と判断されたものが26例、組換えブタ回虫抗原(rAs16)への反応が強く、ブタ回虫症と判断されたものが1例、どちらも判定できなかったものが20例であった。結果として、120サンプルのうち、イヌ回虫症が90症例(75.0%)、ブタ回虫症が10例(8.3%)、虫種不明が20例(16.7%)となった。

ところで、これらの結果はヒト患者血清をもちいたものであり、患者が実際に感染していたのが何の寄生虫なのか(イヌ回虫かブタ回虫か、あるいは全く別の寄生虫か)を厳密な意味で確定させることは不可能である。そこで、幼虫移行症全体の中からブタ回虫症を見分けることが可能か否かを、ブタ回虫感染ブタ血清をもちいて検討した。

ブタ回虫感染ブタ血清の、ブタ回虫幼虫のES抗原(AsLL3-ES)、イヌ回虫幼虫のES抗原(Tc-ES)、そして組換えブタ回虫抗原rAs16への結合をみた。AsLL3-ESに対しては全例陽性で、吸光度もTc-ESより高値であった。Tc-ESに対しては陰性のブタもみられた。抗rAs16抗体は、ヒトの場合と同じように吸光度は低かったが全例陽性であった(図1)。

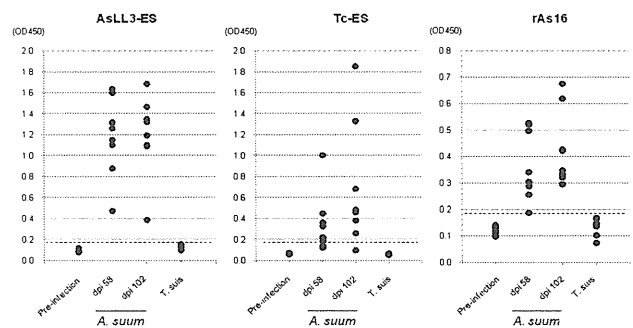


図1 ブタ回虫感染ブタ血清と組換え抗原との反応性 (dpiは感染後の日数を示す)

この抗rAs16抗体がブタ回虫特異的なエピトープを認識しているか否かを確認する目的で、ブタ血清をあらかじめイヌ回虫ES抗原(Tc-ES)と反応させて結合試験を実施した。その結果、ブタ回虫感染ブタが産生している抗rAs16抗体のrAs16への結合は、rAs16によって完全に阻害されたが、Tc-ESからは何の影響も受けないことがわかった(図2)。従ってブタ回虫感染ブタが産生している抗rAs16抗体は、イヌ回虫抗原には存在しないエピトープを認識していることが明らかとなった。

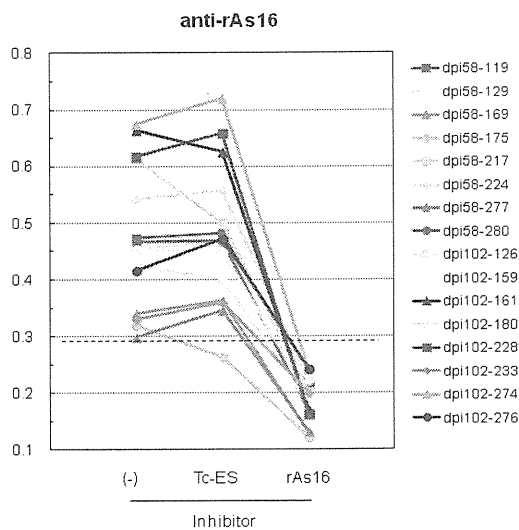


図 2 ブタ回虫感染ブタ血清と rAs16 との結合におけるトキソカラ抗原と rAs16 の阻害効果

D. 考察

当教室で実施している寄生虫病血清診断の結果陽性と判定される症例の大多数は、食品媒介性の人獣共通寄生虫症である。具体的には肺吸虫症とイヌ回虫やブタ回虫による内臓幼虫移行症で、両者で全体の 80%を超えている。

2011 年の寄生虫疾患の発生動向は基本的に近年の傾向を引き継いでいるが、肝吸虫症 4 例の発生が目を引いた。3 例は外国で感染した可能性が高いが、1 例は現在までに海外渡航歴が確認されておらず、国内感染の可能性が高い。さらに 2012 年に入ってから、肝膿瘍の死亡例で陳旧性の肝吸虫感染がみとめられた症例が発生した。国内の肝吸虫発生は以前に比べると激減しているとはいえ、継続して注意が必要な疾患であるといえる。

現行の血清診断では、抗原として虫体粗抗原と一部分泌排泄抗原 (ES 抗原) を用いているが、抗原の供給が安定しておらず品質が一定の抗原を大量に準備することができないこと、ならびに抗体陽性と判定される場合でも、原因虫種が何なのか確定できない場合があることが、問題点として指摘される。

以上のような問題点を解決するために、われわれは組換え抗原をもちいた検査システムの構築を進めている。組換えタンパク質であれば一定の品質の抗原を大量に準備することが可能であり、用いるタンパク質を注意深く選ぶことで、真の感染のみを検出する系を確立することも可

能だからである。

前年度までの研究において、ブタ回虫の体内移行幼虫の cDNA ライブラリから得られた As16 と組換えイヌ回虫抗原 rTcAg の組み合わせで感染虫種を絞れる見通しが付いており、実際に患者血清 120 サンプルについて組換え抗原による虫種鑑別を実施したところ、どうしても鑑別できなかったサンプル数を 20 (16.7%) までに抑えることが可能となった。

ただし、臨床サンプルをもちいた検討では真の原因虫種は確定できないので、感染実験によって検査の感度と特異性を確認する必要がある。通常はマウスやラットなどの小動物で検討するが、今回われわれはブタをもちいることにした。これは、ブタはヒトの回虫とごく近縁のブタ回虫の宿主になり得ることから、回虫類に対する免疫生理学的にヒトとブタは類似している可能性が高いかと考えたからである。

ブタ血清をもちいたアッセイにより、ブタ回虫感染ブタが産生している抗 rAs16 抗体は、イヌ回虫には存在しないエピトープを認識していることが明らかとなり、rAs16 による血清診断が合理的であることを意味している。今後、イヌ回虫感染ブタが産生する抗 rTcAg 抗体がブタ回虫には存在しないエピトープを認識していることを明らかにできれば、このふたつの組換え抗原を使った検査システムにより虫種鑑別が可能であると証明できる。すでにブタをもちいた感染実験が進行中であり、今後の成果が期待できる。

E. 結論

食品媒介性人獣共通寄生虫症の疫学と治療、組換え抗原による診断システムについて検討した。幼虫移行症と肺吸虫症の発生が多数を占めていた。ブタ回虫の体内移行期に発現している ES 抗原の組換えタンパク質 As16 とイヌ回虫の組換え抗原 rTcAg の組み合わせで、幼虫移行症診断システムの開発が可能であることが示された。

F. 研究発表

著書

- 丸山治彦：幼虫移行症（イヌ糸状虫症、動物由来の回虫症、顎口虫症、旋尾線虫症を含む）（今日の治療指針 2012、山口徹、北原光