

表 3. 先天性トキソプラズマ症例における薬剤使用状況 (n=5)

年齢	診断根拠	症状	治療	有害事象	効果
6日	児)血清 Tg-IgM	小頭症 脳室拡大	PYR + SDZ	好中球 減少	不明
1月	児)血清 Tg-IgG	脳奇形 脳出血	PYR + SDZ	なし	有効
3月	児)血清 Tg-IgG	黄斑変性	PYR + SDZ	なし	不明
1月	児)血液 Tg-PCR 母)血清 Tg-IgM	小頭症 リンパ浮腫	PYR + SDZ	なし	有効
13年	児)血清 Tg 抗体 母)血清 Tg 抗体	白質 T2 高信号 脈絡膜萎縮	PYR + SDZ	血小板 減少	有効

mg/kg, その後 24 時間毎に 1.2 mg/kg を投与する。患者が回復し、経口摂取可能になった時点で経口薬(リアメット, マラロン, メフロキン)を通常量投与して、治療終了とする。ただし、意識障害を伴う症例にはメフロキンを使用しないことが望ましい。アーテスネートの最大投与期間は 7 日間である。

(坐薬)重症熱帯熱マラリアで、治療開始時に静注アーテスネートが使用できない場合のみ、10 mg/kg を単回投与し、以後内服可能となるまで 24 時間毎に継続する(最大 7 日間まで)。

使用禁忌

妊娠 3 ヶ月以内の妊婦。

副作用

嘔気、嘔吐、胃腸障害、腹痛、頭痛、めまいが報告されているが、マラリアの症状との区別は明確でなく、かつ軽症である。アーテスネート通常用量(2~4 mg/kg/日)の使用で、軽症の血液毒性がまれに認められるが、高用量(6

mg/kg/日)を 7 日間使用した場合に、19%の症例に好中球減少を認めたと報告されている。

治療効果

アーテミスニン系薬は他の抗マラリア薬に比べて、原虫消失時間、発熱消失時間の短いことが知られている。東南アジアでの成人重症マラリアを対象とした多施設ランダム化臨床試験(South-East Asian Quinine Artesunate trial), およびアフリカでの小児重症マラリアを対象とした多施設ランダム化臨床試験において、静注アーテスネートの静注キニーネに対する優位性が証明されている。

静注薬と坐薬の比較

アーテスネート坐薬と、キニーネ静注、アーテスネート静注を直接比較した研究はないが、ベトナムにおける脳マラリア患者に対するアーテミスニン坐薬、キニーネ静注、アーテスネート静注の比較研究で、キニーネ静注に比して、アーテスネート坐薬、アーテスネート静注のいずれもが、血中のマラリア原虫を早期に排除することが示されている(それぞれ 34.5 時間, 18.9 時間, 16 時間)。この研究では、意識回復までの時間、死亡率に差はなかったが、近年の研究では、早期の原虫排除は良好な予後と関連することが示されている。また、アーテミスニン坐薬とアーテスネート坐薬では、臨床効果、忍容性ともに差がなく、吸収率は後者が高いと報告されている。

製剤の品質

現在、ベトナムではハノイにある国営製薬会社において、アーテスネート静注薬が製造され、患者に無償で提供されている。世界保健機関(WHO)の GMP 基準を満たしている。世界最大手の桂林製薬(中国)の製剤も同様で、現時点で欧米の GMP 基準を満たすものはない。

D. 考察

1) トキソプラズマ症の解析

我が国における後天性トキソプラズマ症の治療の現状

AIDS 症例における PYR+SDZ による治療は、PYR+CLDM による治療と比較して有意に高い確率で有害事象が発生する一方、非 AIDS 症例では薬剤の減量もしくは休薬により SDZ の継続治療が可能ながと明らかとなった。AIDS 症例で有害事象が発生した際には、58% の症例で薬剤の変更が必要であり、特に SDZ を CLDM もしくはアトバコン（2012 年にニューモシスティス肺炎治療薬として承認）へと変更することで治療を完遂することができていた。トキソプラズマ脳炎（AIDS 症例）299 例に対する PYR+SDZ と PYR+CLDM 群との比較試験 (Katlama, et al. Clin Infect Dis 1996) では、両者の臨床効果に差がなく、AIDS に合併したトキソプラズマ症に対しては、SDZ よりも CLDM の使用が優先されることが示唆された。また、アトバコンを含む併用療法は、第 2 相試験でトキソプラズマ脳炎に対する有用性も示唆されており (Chirgwin K, et al. Clin Infect Dis 2002)、本症へのアトバコンの適応拡大も検討する必要があると考えられた。なお、2012 年に厚生労働省は PYR, SDZ, CLDM について、医療上の有用性の高い未承認薬として、開発企業の募集または開発要請を行っており、今後の国内承認が待たれる。

我が国における先天性トキソプラズマ症の治療の現状

我が国では、先天性トキソプラズマ症の診断に統一した基準はなく、施設毎の基準をもとに診断され、投薬されている現状が明らかになっ

た。また、治療効果の判定も困難であり、診断および治療指針を作成することは、現状では非常に困難であることが示された。

2) アーテスネート注射薬の調査

WHO の治療指針はアーテスネート注射薬を重症マラリアの第一選択薬としている。キニーネ注射薬と比較した必要治療数は 13 と報告されていることから、本邦への導入を図るべきである。欧州では、熱帯感染症のサーベイランスネットワークである TropNetEurope が本研究班と同様な臨床研究として、アーテスネート注射薬を供与できる体制を 2005 年から作っている。使用されている製剤は桂林製薬のものである。これまでにキニーネ注射薬と同等以上の効果を上げているが、治療後の溶血性貧血の頻度が高いと報告されている (Zoller, et al. Emerg Infect Dis 2011)。一方、米国は陸軍感染症研究所が同製剤を独自に製造し、第 3 相試験として、疾病管理センターを通じて供給する体制を作っている。現時点では、隣国のカナダ以外の国への供給は行われていない。中国や我が国の GMP 基準を国際協調させる動向なども見きわめながら、今後、比較的入手しやすいと考えられる WHO-GMP 基準を満たした桂林製薬の製剤について、本邦への導入の可能性を図っていくことが望ましい。

E. 結論

1) トキソプラズマ症の解析

AIDS に合併する後天性トキソプラズマ症の治療の際のピリメタミンの併用薬剤には、クリンダマイシンがサルファジアジンに対して優先されるべきであると考えられた。先天性トキソプラズマ症の診断と治療については、統一した指針の作成のため、更なる検討が必要であ

ると考えられた。

2) アーテスネート注射薬の調査

現在, 本研究班が保管しているアーテスネート坐薬はキニーネ注射薬と同等か, それ以上の臨床効果が期待できる. アーテスネート静注薬は欧米 GMP 基準を満たす製剤がないことから本邦への導入は困難だが, 世界で広く使用されている中国の製剤の評価などを本研究班で進めていく必要がある。

研究発表

1. 論文発表

- ・ 加藤康幸, 狩野繁之, 大西健児. 最近の注意すべき寄生虫症. 日本内科学雑誌 2012;101:3162-7.
- ・ 小林泰一郎, 加藤康幸, 山内悠子, 氏家無限, 竹下望, 水野泰孝, 金川修造, 狩野繁之, 大曲貴夫. 日本人の三日熱マラリア・卵形マラリア症例に対するプリマキンの使用経験. 感染症学雑誌 2013;187:22-6.

2. 学会発表

- ・ 三木田馨, 阪本直也, 前田卓哉, 中村(内山)ふくみ, 氏家無限, 林栄治, 加藤康幸, 川名明彦, 大西健児, 味澤篤. 後天性免疫不全症候群におけるトキソプラズマ脳炎の多施設解析. 第86回日本感染症学会学術講演会, 長崎, 2012年(4月).
- ・ 阪本直也, 三木田馨, 前田卓哉, 中村(内山)ふくみ, 菅沼明彦, 今村顕史, 川名明彦, 加藤康幸, 大西健児, 味澤篤. 後天性免疫不全症候群におけるトキソプラズマ脳炎の多施設解析. 第53回日本熱帯医学会大会, 帯広, 2012年(9月).

- ・ 杉原淳, 柳川泰昭, 氏家無限, 竹下望, 加藤康幸, 金川修造, 大曲貴夫. パプアニューギニアから帰国後に発熱を認めた53歳女性. 第53回日本熱帯医学会大会, 帯広, 2012年(9月).

- ・ 谷崎隆太郎, 忽那賢志, 氏家無限, 竹下望, 加藤康幸, 金川修造, 大曲貴夫, 狩野繁之. A case of *Plasmodium ovale* malaria with negative rapid diagnostic test for malaria - A review of *Plasmodium ovale* malaria at our hospital -. 第53回日本熱帯医学会大会, 帯広, 2012年(9月).

- ・ Kato Y, Izumiya H, Kobayashi T, Yamauchi Y, Shindo T, Sugihara J, Yanagawa Y, Yamamoto K, Ujiie M, Takeshita N, Ohmagari N, Kanagawa S. Microbial etiology of travelers' diarrhea: Experience of a travel clinic in Tokyo. 第61回米国熱帯医学会大会, アトランタ, 2012年(11月).

- ・ 前田卓哉, 三木田馨, 阪本直也, 加藤康幸, 小野岳史, 中村(内山)ふくみ, 浅井隆志, 古賀道子, 丸山治彦, 宮平靖, 川名明彦, 大西健児, 味澤篤, 木村幹男. 我が国におけるトキソプラズマ症の現状と問題点. 第82回日本寄生虫学会大会, 東京, 2013年(3月).

G. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む.)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

寄生虫症の血清疫学と治療の評価

研究分担者 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、2012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。ところが、肺吸虫症は前年並みの症例数であったのに対し、回虫類の幼虫感染症は低下傾向が顕著であった。「寄生虫症薬物治療の手引き」に標準治療として掲載している抗寄生虫（蠕虫）病薬の効果を検証するため、2004年以降にフォローアップの依頼があった症例について、血清抗体濃度の低下や臨床症状の改善を指標として治療効果を検討した。その結果、肝蛭症にトリクラベンダゾールは有効かつ安全であること、肺吸虫症では胸水貯留例でプラジカンテルに抵抗することがあること、手術不能のマンソン孤虫症にプラジカンテルを試す価値はあること、アルベンダゾールが無効な動物由来回虫症にイベルメクチンを試みる価値は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 400 前後で推移し、毎年 100 例ほどを寄生虫症と診断している。

陽性判定症例の多くを占めるのは、イヌ回虫症やブタ回虫症などの回虫類感染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、好酸球増多をとまなう胸部異常陰影という共通する所見をもつ。これらの疾患は抗体検査以外の方法では診断が困難であることから、われわれの活動がなければ「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、経過観察ないしステロイド治療の対象となっていた可能性が高い。今後とも抗体検査を継続し、このような疾患がわが国で見られるということを各方面に発信していく必要がある。

われわれは、寄生虫検査報告書において、主治医に「寄生虫症薬物治療の手引き」に沿った治療法を紹介するとともに、抗体濃度のフォローをおこなって治癒判定を実施することを勧めている。そのようなフォローアップ症例の検査申込書には、使用された薬剤の種類と用量、投

与後の臨床経過等が記載されており、使用薬剤の用法用量がわが国の寄生虫疾患に対して有効か否かを判断する重要な資料である。

そこで、検査報告書が電子化されている 2004 年以降の症例分について、治療後の転帰についての調査を実施した。対象疾患は、症例数の多い肺吸虫症とイヌ回虫症やブタ回虫症などの回虫類感染症、未承認薬を用いた治療がおこなわれている肝蛭症、および有効な治療薬がないとされるマンソン孤虫症である。とくに回虫類感染症では、第一選択薬のアルベンダゾール以外による治療の有効性についても検討を加えた。

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. フォローアップ症例の解析

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、血清抗体濃度の推移などを総合して評価した。

今回分析の対象とする疾患は、①治療法は確立されているが治療不成功例も存在する肺吸虫症、②治療プロトコルが確立されておらず適応外薬のアルベンダゾールが第一選択薬として使用される回虫類による幼虫移行症、③国内未承認薬による治療がおこなわれている肝蛭症（過去の報告症例に新規症例を加えた）、および④有効な治療薬がないとされるマンソン孤虫症である。とくに回虫類感染症では、第一選択薬のアルベンダゾール以外の薬剤による治療の有効性についても検討を加えた。

ただし、アルベンダゾール以外による治療については、介入をとまなう臨床研究としておこなったものではなく、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「寄生虫症薬物治療の手引き」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。

治療効果の有無に関しては、症状や臨床検査データ、画像所見の改善ないし消失、血清抗体濃度の低下などから、治癒・軽快・変化なしのいずれかとした。

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

2012年の総検体数は407で、依頼症例数では381件であった。治癒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313件で、そのうち96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、東京、大阪、福岡で、宮崎を含めたこれら4県で全体の40%近くに達した。反対に検査依頼が1件もなかったのは青森、岩手、秋田、山梨、香川であった。

新規依頼分の検体の内訳では、全334検体中、

血清が296、胸水が12、髄液13、その他病理スライドや虫体が13検体であった。すなわち、抗体検査依頼は96.1%であった。

(2) 寄生虫疾患発生動向

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が、肺吸虫症は前年並みの症例数であったのに対し、回虫類の幼虫感染症は低下傾向が顕著であった（表1）。回虫類の幼虫による幼虫移行症は、ピーク時は年間100症例前後であったので、約1/3にまで減少したことになる。

2012年は肝蛭症と診断されたものが3症例あり、トリクラベンダゾールを投与、1例が治癒、2例が経過観察中である。

その他の疾患では顎口虫症、マンソン孤虫症、住血吸虫症（陳旧例含む）が例年通りの症例数であった。

表1 宮崎大学医学部寄生虫学における寄生虫症診断実績

寄生虫疾患名	2007年	2008年	2009年	2010年	2011年	2012年
トキソカラ・ブタ回虫症	101	78	49	48	48	34
アニサキス症	6	3	2	2	3	4
顎口虫症	6	7	9	3	4	9
鉤虫症	1	0	1	1	1	0
マンソン孤虫症	6	4	5	2	4	8
肺吸虫症	46	38	38	45	35	30
肝蛭症	3	1	1	3	2	3
住血吸虫症	6	4	4	3	6	6
肝吸虫症	0	0	0	1	3	1
糞線虫症	1	2	0	2	0	2
広節・日本頭糸虫症	1	1	0	4	2	0
その他	0	0	0	0	2	2

2. フォローアップ症例の解析

2012年度は本研究班の最終年度であることから、検査報告書が電子化されている2004年以降の症例について、治療後の転帰の調査を実施した。分析の対象としたのは、①治療法は確立されているが治療不成功例も存在する肺吸虫症、②適応外薬のアルベンダゾールが第一選択薬として使用される回虫類による幼虫移行症、③国内未承認薬による治療がおこなわれている肝蛭症、および④有効な治療薬がないとされるマンソン孤虫症である。

(1) 肺吸虫症

当研究班では、肺吸虫症に対してプラジカンテル 75mg/kg、分 3、3 日間を推奨している。フォローアップ依頼のあった 138 症例のうち、抗体価の低下や胸部異常陰影の改善などにより治癒と判定されたものは 119 例 (86.2%)、軽快 12 例 (8.7%)、変化なしが 7 例 (5.1%) であった。

プラジカンテル投与により症状等が改善しなかった 7 症例を詳しくみると、用量不足または再感染が疑われる 2 例を除いて、いずれも大量の胸水貯留があったか、著しい慢性例であったかのいずれかであった (表 2)。したがって、薬剤に反応しなかった理由は、おそらく虫体周囲の炎症性変化が強く薬剤が虫体に到達しないことが原因であろうと推測された。

表 2 プラジカンテル投与に反応しなかった肺吸虫症

年	性別	年齢	居住地	参考事項
2004	F	32	熊本	用量不足疑い
2005	F	40	新潟	タイ人、時々帰国 再感染疑い
2006	M	58	鹿児島	慢性膿胸
2007	M	28	大阪	胸水貯留 治療前の抗体濃度高値
2011	M	50	熊本	胸水貯留
2012	M	45	福岡	治療前の抗体濃度高値
2012	M	32	神奈川	胸水貯留

(2) 動物由来回虫類感染症

当研究班では、動物由来の回虫類感染症に対してアルベンダゾール 15mg/kg、分 2~3、4~8 週間を推奨している。フォローアップ依頼のあった 258 症例のうち、抗体価の低下や胸部異常陰影の改善などにより治癒と判定されたものは 172 例 (66.6%)、軽快 27 例 (10.5%)、変化なしが 59 例 (22.9%) であった。

抗体濃度や臨床症状に変化のなかった症例のうち、アルベンダゾール無効例と考えられたのが 47 症例あり、そのうちの 5 例は肝機能障害により、1 例は貧血の出現により薬剤を中止していた。治癒および軽快例の中でアルベンダゾール以外の薬剤を使用したものが 24 例あったので、アルベンダゾール単独での治療成功例は軽快を含めて 175 例である。したがって、有効率は 175/222 すなわち 78.8% であった。

アルベンダゾール以外の薬剤を使用して動物由来の回虫類感染症を治療したのは 12 例あった

(表 3)。アルベンダゾールによる肝障害によって薬剤の変更を余儀なくされたもの 2 例以外では、最初からパモ酸ピランテル、ジエチルカルバマジン、イベルメクチンが選択されていた。

アルベンダゾール無効例に対してイベルメクチンが有効であった例が見られたことから (表 3)、イベルメクチン使用例を検索した。その結果、使用例 10 のうち有効 7 例、無効 3 例であった。

表 3 アルベンダゾール以外の薬剤により治療された動物由来回虫類感染症

年	性別	年齢	居住地	使用薬剤
2004	M	44	兵庫	アルベンダゾールにより肝障害、メベンダゾール
2005	M	89	東京	パモ酸ピランテル
2005	M	57	岐阜	ジエチルカルバマジンとステロイドの併用
2006	F	62	兵庫	アルベンダゾールで肝障害、イベルメクチン
2006	F	40	福岡	ジエチルカルバマジンとステロイドの併用、さらにアルベンダゾール
2006	M	29	大阪	パモ酸ピランテル
2007	F	31	宮崎	アルベンダゾールで抗体価下がりイベルメクチン
2007	M	60	京都	イベルメクチン
2008	F	53	福岡	イベルメクチン
2008	M	60	滋賀	イベルメクチン
2009	F	74	宮崎	アルベンダゾール無効にてイベルメクチン
2010	F	52	大分	イベルメクチン

(3) 肝蛭症

肝蛭症についてはすでに有効性と安全性が確立されているが、あらためて 2004 年以降のフォローアップ症例を検討すると、表 4 の通り、きわめて高い有効率を示していることが明らかであった。副作用についてもフォローアップ時の申込書に記載がなく、有効性と安全性が確立されたと判断できる。

(4) マンソン孤虫症

マンソン孤虫症の治療は虫体の外科的摘出によるしかないが、虫体が身体深部に存在して手術ができない場合にはプラジカンテルが使用されることがある。

臨床症状ないし抗体濃度の推移によって感染が終息したか否かをみると、やはり手術による治療が確実であることがわかる (表 5)。

プラジカンテルに頼らざるを得なかった 12 症例では、半数の 6 症例で抗体濃度に変化がなく、

治療できていないことを示している。しかしながら逆に言えば半数はなんらかの効果があったことになる。

表4 肝蛭症に対するトリクラベンダゾールの効果

年	性別	年齢	居住地	転帰	特記事項
2004	F	63	大分	治癒	
2004	M	82	熊本	治癒	
2005	M	68	大分	治癒	
2005	F	65	鹿児島	治癒	
2005	M	66	長崎	治癒	
2005	F	72	大分	治癒	ブラジカンテル無効
2005	F	56	島根	治癒	
2006	F	61	長野	治癒	
2006	M	77	島根	治癒	
2006	M	78	長崎	軽快	
2006	F	63	大分	治癒	
2006	M	79	京都	治癒	
2007	M	77	大分	治癒	
2007	M	49	東京	治癒	
2010	F	6	ネパール	治癒	
2012	M	24	東京	治癒	

表5 マンソン孤虫症に対する治療のまとめ

年	性別	年齢	居住地	治療	転帰
2004	M	39	熊本	ブラジカンテル	軽快
2004	M	72	鹿児島	ブラジカンテル	変化なし
2005	M	55	鹿児島	ブラジカンテル	軽快
2005	M	39	大分	ブラジカンテル	軽快
2005	F	67	熊本	外科的摘出	治癒
2006	F	35	大阪	外科的摘出+ブラジカンテル	変化なし
2007	F	73	愛知	外科的摘出	治癒
2007	F	34	鹿児島	ブラジカンテル	変化なし
2007	M	67	東京	外科的摘出+ブラジカンテル	変化なし
2007	M	75	鹿児島	ブラジカンテル	変化なし
2008	M	42	愛知	ブラジカンテル	治癒
2008	F	69	新潟	外科的摘出	治癒
2008	F	56	佐賀	外科的摘出+ブラジカンテル	治癒
2008	M	58	兵庫	ブラジカンテル	治癒
2008	M	59	大阪	外科的摘出	治癒
2010	F	48	愛媛	外科的摘出	治癒
2011	M	62	山形	ブラジカンテル	軽快
2011	F	61	福岡	外科的摘出	治癒
2011	M	76	高知	外科的摘出	治癒
2012	F	78	大阪	ブラジカンテル	変化なし

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。

2012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、動物由来の回虫類感染症が著しい低下傾向を示していた。その原因は明らかでないが、肺吸虫症や顎口虫症、あるいはマンソン孤虫症には低下傾向がみられないことから、寄生虫疾患全体が減少傾向にあるとは考えられない。近年、病原性大腸菌などによる死亡事例が世間で注目され、牛肉やレバーの生食に対して警戒感が出てきたことが要因として考えられるかも知れない。

抗寄生虫薬の効果については、肺吸虫症に対するブラジカンテル、肝蛭症に対するトリクラベンダゾールの有効性と安全性はすでに確立されたと考えてよい。また、用法用量も適切と考えられる。

一方で動物由来の回虫類感染症に対するアルベンダゾールの効果は有効率78.8%であった。これはブラジカンテルやトリクラベンダゾールほどの数字ではないが、薬物動態などを考慮すると、動物由来の回虫類感染症に対する現時点で最も信頼できる薬剤であると考えられる。イベルメクチンについてはまだ症例数が少ないので、今後もデータを蓄積する必要がある。しかしながら、アルベンダゾール無効例に対しては積極的に使用してよいであろう。

E. 結論

わが国の寄生感染症では、依然として肺吸虫症と回虫類の幼虫による幼虫移行症が重要であった。肝蛭症にトリクラベンダゾールは有効かつ安全であること、肺吸虫症では胸水貯留例でブラジカンテルに抵抗することがあること、手術不能のマンソン孤虫症にブラジカンテル、アルベンダゾール無効の動物由来回虫症にイベルメクチンを試みる価値はあることが明らかとなった。

F. 研究発表

総説

1. 吉田彩子、長安英治、丸山治彦：動物由来回虫類感染症のわが国における最近の動向 *Clinical Parasitology* 23: 105-108, 2012
2. 丸山治彦、木村幹夫：我が国における寄生虫病・熱帯病薬物治療の実際 *日本臨床* 70 (12): 2205-2217, 2012
3. 丸山治彦、名和行文：肺吸虫症と神経系 *神経内科* 77 (3): 259-266, 2012
4. 丸山治彦：小児にみられる吸虫症 *小児科臨床* 65 (3): 384-390, 2012

原著論文

1. Kimura M, Koga M, Kikuchi T, Miura T, Maruyama H: Efficacy and safety of atovaquone-proguanil in treating imported malaria in Japan: the second report from the research group. *Parasitol Int.* 2012, 61(3): 466-469.
2. Nagayasu E, Ishikawa SA, Taketani S, Chakraborty G, Yoshida A, Inagaki Y, Maruyama H: Identification of a bacteria-like ferrocyclase in *Strongyloides venezuelensis*, an animal parasitic nematode. *PLoS One*, 2013, 8 (3): e58458.
3. Nagayasu E, Ogura Y, Itoh T, Yoshida A, Chakraborty G, Hayashi T, Maruyama H: Transcriptomic analysis of four developmental stages of *Strongyloides venezuelensis*. *Parasitol Int.* 2013, 62 (1): 57-65.

学会発表

1. 吉田彩子、辻尚利、山崎浩、丸山治彦：組換えタンパク質抗原を用いたブタ回虫症とトキソカラ症の血清診断 第 82 回日本寄生虫学会大会、2013 年 3 月 29-31 日、東京
2. 長安英治、小椋義俊、伊藤武彦、吉田彩子、林哲也、丸山治彦：ベネズエラ糞線虫第 3 期幼虫の発育再開時における遺伝子発現解析 第 82 回日本寄生虫学会大会、2013 年 3 月 29-31 日、東京
3. Nagayasu E, Ogura Y, Ito T, Yoshida I, Chakraborty G, Hayashi T, Maruyama H: Genome and transcriptome analysis of *Strongyloides*

venezuelensis, an animal parasitic nematode. *International Symposium on Genome Science "Expanding Frontiers of Genome Science (2013.1)*, Tokyo, Japan.

4. 吉田彩子、辻尚利、山崎浩、丸山治彦：ブタ回虫症血清診断抗原候補分子としてのリコンビナント As16 の有用性 第 65 回日本寄生虫学会南支部大会・第 62 回日本衛生動物学会南支部大会 合同大会、2012 年 11 月 10-11 日、長崎市
5. 長安英治、小椋義俊、伊藤武彦、吉田彩子、林哲也、丸山治彦：ゲノム概要配列が未知の寄生虫研究における次世代型シーケンサの活用法. 第 10 回日本寄生虫学会東日本支部会、第 10 回分子寄生虫マラリアフォーラム合同大会 (2012.10) , 前橋市
6. 長安英治、丸山治彦：ゲノム/トランスクリプトーム情報に基づく動物寄生関連遺伝子の検索. 第 10 回日本寄生虫学会東日本支部会、第 10 回分子寄生虫マラリアフォーラム合同大会 (2012.10) , 前橋市
7. Yoshida A, Nejsun P, Skallerup P, Thamsborg SM, Maruyama H: Serological diagnosis of Ascarid Visceral Larva Migrans with recombinant antigens. *ESCCAP Toxocara 2012*, 3-5 October 2012, Budapest
8. Yoshida A, Poulsen CS, Skallerup P, Maruyama H, Thamsborg SM, Nejsun P: Migratory pattern of *Toxocara cati* and *Toxocara canis* in pigs. *ESCCAP Toxocara 2012*, 3-5 October 2012, Budapest
9. Nagayasu E, Ishikawa S, Taketani S, Chakraborty G, Yoshida A, Inagaki Y, Maruyama H: Bacteria-like ferrocyclase in animal parasitic nematodes. *The 11th Awaji International Forum on Infection and Immunity (2012.9)*, Awaji, Japan.

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案特許
なし
3. その他
なし

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ
木村幹男	消化器・泌尿生殖器寄生原虫症	山口徹, 北原光夫, 福井次矢 総編集	今日の治療指針 2013年版	医学書院	東京	2013	254-256
木村幹男, 丸山治彦	抗原虫薬・抗蠕虫薬	高久史麿 監修	治療薬ハンドブック 2013	じほう	東京	2013	1342-1346
春木宏介	感染症・寄生虫疾患 原虫感染症 マラリア	門脇孝	内科学	西村書店	東京	2012	1880-1883
春木宏介	寄生虫感染症	吉田隆	新機能抗体開発ハンドブック	エヌ・ティー・エス	東京	2012	520-524
大前比呂思	住血吸虫症	山口徹, 北原光夫, 福井次矢編	今日の治療指針 2013版	医学書院	東京	2013	265-266

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Kimura M, Koga M, Kikuchi T, Miura T, Maruyama H.	Efficacy and safety of atovaquone-proguanil in treating imported malaria in Japan: The second report from the research group.	Parasitol Int	61	466-469	2012
日谷明裕、大槻和花、高谷周、党雅子、春木宏介	形態的な診断が困難であった卵形マラリアの1例	臨床病理	61(1)	32-37	2013
日谷明裕、大槻和花、党雅子、春木宏介	帰国後診療機関を訪れた線虫症の一例	Clinical parasitology	23(1)	92-95	2012
大槻和花、日谷明裕、金田光正、党雅子、春木宏介	病院薬剤師として服薬指導を行ったアフリカ帰り卵形マラリアの一例	Clinical parasitology	23(1)	67-69	2012
春木宏介	マラリアの最近の話題と院内伝播の危険性について	INFECTION CONTROL	21(8)	84(834)-86(836)	2012
El-Malky MA, Lu SH, El-Beshbishi SN, Saundy NS, Ohta N.	Effect of Mirazid in <i>Schistosoma japonicum</i> -infected mice: parasitological and pathological assessment.	Parasitol Res	112	373-377	2013
Okumura-Noji K, Miura Y, Lu R, Asai K, Ohta N, Brindley PJ, Yokoyama S.	CD-36-related protein in <i>Schistosoma japonicum</i> : candidate mediator of selective cholesteryl ester uptake from high-density lipoprotein for egg maturation.	FASEB J	27	1236-1244	2013
Yamasaki H, Ohmae H, Kuramochi T.	Complete mitochondrial genomes of <i>Diplogonoporus balaenopterae</i> and <i>Diplogonoporus grandis</i> (Cestoda: Diphyllbothriidae) and clarification of their taxonomic relationships.	Parasitol Int	61	260-266	2012
大前比呂思	輸入寄生虫病	日本獣医学会雑誌	65	101-105	2012
大前比呂思	食品媒介寄生虫症 —総論・旅行医学における本症—	防菌防黴雑誌	40	649-656	2012
小林泰一郎、加藤康幸、山内悠子、氏家無限、竹下望、水野泰孝、金川修造、狩野繁之、大曲貴夫	日本人の三日熱マラリア・卵形マラリア症例に対するプリマキンの使用経験	感染症学雑誌	187	22-26	2013

加藤康幸, 狩野繁之, 大西健児	最近の注意すべき寄生虫症	日本内科学 雑誌	101	3162- 3167	2012
Nagayasu E, Ishikawa SA, Taketani S, Chakraborty G, Yoshida A, Inagaki Y, <u>Maruyama</u> H	Identification of a bacteria-like ferrochelatase in <i>Strongyloides</i> <i>venezuelensis</i> , an animal parasitic nematode.	PLoS One	8 (3)	e58458	2013
Nagayasu E, Ogura Y, Itoh T, Yoshida A, Chakraborty G, Hayashi T, <u>Maruyama H</u>	Transcriptomic analysis of four developmental stages of <i>Strongyloides</i> <i>venezuelensis</i> .	Parasitol Int	62 (1)	57-65	2013
吉田彩子、長安英治、 丸山治彦	動物由来回虫類感染症のわが国におけ る最近の動向	Clinical Parasitology	23 (1)	105- 108	2012
丸山治彦、木村幹男	我が国における寄生虫病・熱帯病薬物 治療の実際	日本臨牀	70 (12)	2205- 2217	2012
丸山治彦、名和行文	肺吸虫症と神経系	神経内科	77 (3)	259- 266	2012
丸山治彦	小児にみられる吸虫症	小児科臨床	65 (3)	384- 390	2012

IV. 研究成果の刊行物・別刷

3回 6か月, 以後1回10mg 週3回 1歳まで (保外)

3. 年長児の活動期トキソプラズマ性網脈絡膜炎

④ 処方例 1) + 2) を症状消失後1-2週まで. 3) はピリメタミン終了1週間まで. 4) は通常1-2週間 (炎症消失後すみやかに漸減中止).

- 1) Daraprim 錠 (ピリメタミン 25 mg) 1回 1 mg/kg (最大 50 mg) 1日2回 2日間, 以後1日1 mg/kg (最大 25 mg) (保外) 国内未承認
- 2) Sulfadiazine 錠 (スルファジアジン 500 mg) 100 mg/kg 分2 (保外) 国内未承認
- 3) ロイコボリン錠 (5 mg) 1回 10-20 mg 週3回 (保外)
- 4) プレドニゾロン錠 1 mg/kg (1日最大 40 mg) 分2

※ピリメタミン, スルファジアジン, アトバコンは厚生労働省エイズ治療薬研究班保管薬. 前2者は「国内未承認薬の使用も含めた熱帯病・寄生虫病の最適な診療体制の確立」に関する研究班 (<http://www.med.miyazaki-u.ac.jp/parasitology/orphan/index.html>) も保管.

消化管・泌尿生殖器寄生原虫症 intestinal and urogenital protozoan diseases

木村幹男 結核予防会新山手病院内科・診療技術部長 (東京)

ジアルジア症 (ランブル鞭毛虫症)

病態と診断

① 病態

病原体はランブル鞭毛虫 (*Giardia lamblia*, または *G. intestinalis*) で世界中に分布しており, 先進国では熱帯・亜熱帯地域への旅行者での感染が多い. しかし, 国内でも施設内感染や男性同性愛者間での感染がみられる. 感染症法で5類感染症に指定されており, 届け出が必要である. 糞便中に排泄された嚢子 (シスト) に汚染された水や食品の摂取, 手あるいは食器を介して感染する. 潜伏期間は1-2週間が多い. 消化管内で嚢子から栄養体が生じ, それが病原性を有して下痢を生ずるが, 栄養体が時間をかけて腸管を下行すると (普通便のときなど) 嚢子となる. 便は軟便から脂肪便, 高度の水様下痢まで幅広いが, 発熱や血便は通常みられない. 悪心, 食欲不振, 倦怠なども生じ, 無治療では長期化する傾向があり, 胆道系への侵入により胆管炎や胆嚢炎を生じることもある. また, 免疫不全者ではしばしば難治性となる. 一方, 無症状嚢子排泄者も多

くみられる.

② 診断

診断には, 便の直接塗抹標本にて栄養体または嚢子を検出するが, 集嚢子法により検出率が高くなる. また, 十二指腸液の検査や同部位の粘膜生検で診断が得られることもある. 国内未承認ではあるが, 便中抗原検出キットが発売されている.

治療方針

治療は原則として有症者を対象とするが, 無症状者でも集団生活者や食品を扱う者などでは治療することが望ましい. 第1選択薬はニトロイミダゾール系薬であり, なかでもメトロニダゾール (フラジール) が頻用されるが, 海外では半減期が長いチニダゾール (ハイシジン) も使われる. 無効例では, アルベンダゾール (エスカゾール), パロモマイシン (Humatin), そのほかが使われることもある.

④ 処方例 下記のいずれかを用いる.

- 1) フラジール内服錠 (250 mg) 3錠 分3 5-7日間 ④
- 2) ハイシジン錠 (200・500 mg) 1回 2g 単回投与 (保外)
- 3) エスカゾール錠 (200 mg) 2錠 分1 5日間 (保外)
- 4) Humatin カプセル (250 mg)* 6カプセル 分3 5-10日間 (保外) 国内未発売 (研究班でも対象疾患外)

クリプトスポリジウム症

病態と診断

① 病態

病原体はクリプトスポリジウム (*Cryptosporidium* spp.) で, 熱帯・亜熱帯地域への旅行で感染するほか, 国内でも水道水やプール水の汚染による集団発生がみられている. 感染症法で5類感染症に指定されており, 届け出が必要である. 糞便中に排泄されたオーシストの経口摂取により感染するが, オーシストは消化管内で脱嚢してスポロゾイトが放出され, これが小腸上皮細胞の微絨毛に侵入して病原性を発揮する. 潜伏期間は5-10日程度とされる.

軟便-水様便とさまざまな程度の下痢を生じ, 腹部膨満感, 腹痛, 悪心・嘔吐などを伴うこともあるが, 発熱や血便は通常みられない. まれには胆道系, 呼吸器系に侵入して重篤となることもある. 健康者では通常自然治癒するが, 免疫不全者では慢性化や再発を生じ, 脱水, 衰弱をきたして死亡することもある.

㉔ 診断

診断には糞便中のオーシストを検出するが、直接塗抹標本では見逃しがちであり、集嚢子法（遠心沈殿法、シヨ糖浮遊法）にて濃縮し、抗酸染色や蛍光抗体染色を行うことが勧められる。

治療方針

健常者では自然治癒が期待できるので、脱水などの対症療法を主とする。AIDSではHAART、先天性免疫不全では骨髄移植などにより、免疫機能改善を目指す。それにより投薬なしで軽快することが多い。薬剤としてはニタゾキサニド (Alinia)、パロモマイシン (Humatin) などが使われる。以下の治療はAIDSなどの免疫不全者を対象とするが、状況によってはさらに長期間使わざるを得ないこともある。

㉕ 処方例 下記のいずれかを用いる。

- 1) Alinia錠 (500 mg)* 2-4錠 分2 14日間
(保外) 国内未発売
- 2) Humatinカプセル (250 mg)* 6-8カプセル 分3-4 14日間 (保外) 国内未発売 (研究班でも対象疾患外)

㉖ イソスポーラ症およびサイクロスポーラ症**病態と診断****㉗ 病態**

病原体は戦争イソスポーラ (*Isospora belli*) とサイクロスポーラ (*Cyclospora cayentanensis*) であり、両者ともに熱帯・亜熱帯地域で多い。先進国では、それらの流行地への旅行者における感染が問題となり、後者では輸入食品による集団発生が生じたこともある。潜伏期間は1週間前後で、下痢が主な症状であり、免疫正常者では自然治癒が期待されるが、免疫不全者では長期化や重症化が生じやすい。また、胆道病変もありうる。イソスポーラ症はAIDS指標疾患となっている。病態はクリプトスポリジウム症に類似するが、便中に排泄される未成熟オーシスト自体には感染性がなく、外界で成熟オーシストになると感染性を有する点が異なる。

㉘ 診断

診断には便を直接に、あるいは集嚢子法で濃縮して顕微鏡検査を行い、オーシストを検出する。なお、蛍光顕微鏡でUV励起すればオーシスト壁が蛍光を発するので、診断に役立つ。

治療方針

ST合剤が用いられるが、免疫不全者では下記の高用量のほうが望ましい。しかもAIDS患者では再発が多いことから、治療終了後も、バクタ2錠の週3回服用による再発予防が勧められている。

㉙ 処方例

バクタ配合錠 (スルファメトキサゾール 400 mg・トリメトプリム 80 mg) 4-8錠 分4 7-10日間 (保外) ㉚

㉚ 膣トリコモナス症**病態と診断****㉛ 病態**

病原体は膣トリコモナス (*Trichomonas vaginalis*) で、ほとんどが性行為による感染であるが、下着、タオル、手指などを介した感染もありうる。潜伏期間は1-4週間で、膣、子宮頸管、尿路への感染が生じ、悪臭の強い泡沫状の帯下の増加、外陰部の痒痒感や灼熱感、刺激感などを示す。男性では尿道、前立腺、膀胱などの感染が起こるが、無症状のことが多い。

㉜ 診断

診断には、膣分泌物、膣上皮擦過物、尿沈渣などの直接顕微鏡検査を行い、活発に運動する特徴的な形態の原虫を検出する。あるいは、固定後にギムザ染色を行ってもよい。

治療方針

膣錠は局所症状の改善に優れるが、膣以外の部位の感染を伴うことが多いので、全身投与が主体となる。“ピンポン感染”を防ぐために、相手の男性が無症状であっても、両者の同時治療を行う必要がある。治療にはメトロニダゾール (フラジール) が多く用いられるが、まれに耐性のこともあり、チニダゾール (ハイシジン) が有効なこともある。

1. 全身療法

㉝ 処方例 下記のいずれかを用いる。

- 1) フラジール内服錠 (250 mg) 2錠 分2 10日間 ㉞

欧米では8錠の単回投与、あるいは4錠、分2、7日間。

- 2) ハイシジン錠 (200 mg) 2錠 分2 7日間、
あるいはハイシジン錠 2gの単回投与

2. 局所療法

㉞ 処方例 下記のいずれかを用いる。

- 1) フラジール膣錠 (250 mg) 1回1錠 1日1回 膣内挿入 10-14日間 ㉟
- 2) ハイシジン膣錠 (200 mg) 1回1錠 1日1回 膣内挿入 7日間

本項の疾患に対しては、国内承認薬の保険適用外使用や国内未承認薬の使用が必要となることが多い。文中の*印の薬剤は熱帯病治療薬研究班(略称、<http://www.med.miyazaki-u.ac.jp/parasitology/orphan/index.html>)が保管しているが、その場合

でも, 研究班の基準で対象疾患外のこともある。

リーシュマニア症

leishmaniasis

上里 博 琉球大学教授・皮膚科学

4

原虫・寄生虫

リーシュマニア症は, サシチョウバエによって媒介されるリーシュマニア原虫感染で起こる人獣共通感染症である。世界 88 か国に患者は分布し, 約 35 億人が感染の危機にさらされている。日本では媒介昆虫が生息していないため, 輸入感染症として問題になるので, 本症を疑ったら渡航歴や国外での生活歴を聴取する。

リーシュマニア症の病型は皮膚型, 粘膜皮膚型, 内臓型に分類されている。それらの臨床症状の相違は, リーシュマニア原虫種の違いや宿主の免疫反応によるものとされている。ヒトに病原性のある原虫は約 20 種以上あり, 各原虫は発症地域の国 (中南米, アフリカ, 中央アジア, 中東など) や臨床病型と相関する。原虫種の同定は治療方針 (局注, 筋注, 静注などの投与ルートや投与期間, 投与量などの決定) や予後の推定 (皮膚型, 皮膚病変から粘膜皮膚型や内臓型への移行など) にかかわるのできわめて重要である。

皮膚型リーシュマニア症

病態と診断

病態

皮膚型の原因原虫は, 旧大陸では主に *Leishmania (Leishmania) major*, *L. (L.) tropica*, *L. (L.) aethiopica* などによる。なお, *Viannia* 亜属は新大陸だけに分布し, 旧大陸にはない。南米などの新大陸では *L. (L.) mexicana*, *L. (L.) amazonensis*, *Leishmania (Viannia) braziliensis*, *L. (V.) peruviana* などが主な原虫種である。皮膚型の 90% がアフガニスタン, ブラジル, イラン, ペルー, サウジアラビア, シリアで発症している。

皮膚型の好発部位は刺入される露出部である。病変は当初丘疹で, その後漸次増大し, 中心が潰瘍化する。この病変は数か月から数年継続し, 潰瘍の大きいものは 5-6 cm に達する難治性潰瘍を形成する。通常, 潰瘍は自然治癒するが, 顔面などの露出部では醜悪な瘢痕を, 関節部では拘縮を生じるため QOL を低下させ日常生活に多大な影響を及ぼす。また, 原因原虫が *L. (V.) braziliensis* による場合は長期間症状が持続して, 粘膜皮膚型 (鼻咽頭・口腔粘膜に病変を生じる) に移行する例もある。

診断

潰瘍辺縁の組織液を採取し, ギムザ染色を行って虫体を直接観察する。組織液あるいは皮膚生検組織の採取と同時に, 原虫の培養も行う。病変組織を用いた PCR 検査で, 原虫 DNA の検出, 種の同定を行う。

治療方針

スチボグルコン酸ナトリウム (Pentostam : 5 価アンチモン製剤) を局注, 筋注, あるいはミルテフォシン (Impavido) の内服を行う。両剤はわが国では未承認薬であり, 「国内未承認薬の使用も含めた熱帯病・寄生虫症の最適な診療体制の確立」に関する研究班から無償供与が可能である (<http://www.med.miyazaki-u.ac.jp/parasitology/orphan/index.html>)。

処方例) 下記のいずれかを用いる。

- 1) Pentostam 注 1 回 10-20 mg/kg 1 日 1 回 局注, 筋注, あるいは静注 10 日間 (保外) 国内未承認

L. (V.) braziliensis などの原虫以外では, 単発ないし結節性病変であれば 100-300 mg の局注を 1 日 1 回, 必要ならば 1-2 日の間隔で 20 回行う。

- 2) アムピゾーム注 1 回 2.5 mg/kg 1 日 1 回 点滴静注 1-5 日間の連日と 14 日目, 21 日に 1 回追加投与

内臓型リーシュマニア症

病態と診断

病態

内臓型リーシュマニア症は, バングラデシュ, インド, ネパール, スーダンでは *Leishmania (Leishmania) donovani*, 地中海地域では *L. (L.) infantum*, ブラジルでは *L. (L.) infantum/chagasi* の感染によって発症する。感染後, 発熱, 悪寒, 食思不振, 全身倦怠などで発症し, リンパ節腫大, 肝脾腫, 汎血球減少症, 体重減少などの全身症状が起こる。無治療例では致死的になる。*Leishmania (L.) donovani* による内臓型治療後の 10-60% に, post-kala-azar dermal leishmaniasis (PKDL) がみられる。PKDL は治療後約半年から 2-3 年を経過して, 顔面, 四肢, 体幹に紅斑, 丘疹, 小結節などの皮疹が出現する。

診断

骨髓, リンパ節, 肝臓あるいは脾臓穿刺により組織液を採取後, ギムザ染色を行い, 虫体を直接検鏡し原虫を確認すれば, 確定できる。同時に, 培養や PCR 検査を行う。しかし, 内臓穿刺は出血などのリスクがある。血清学的検査として ELISA 法, 直

67 抗原虫薬・抗蠕虫薬

治療薬使用のポイント

- 原虫症・蠕虫症の正確な診断に基づき、適切な治療薬を選択する
- 保険適応外での使用や国内未承認薬(希少疾病治療薬)の使用が必要となることもあり、その際には患者・家族への十分な説明を行い、同意を得ること
- 熱帯熱マラリアでは短期間で死の転帰をとる危険があるため、細心の注意が必要

基本知識

寄生虫は単細胞の原虫と多細胞の蠕虫に大別される。人体病害性の観点から重要な原虫としてマラリア、赤痢アメーバ、ジアルジア(ランブル鞭毛虫)、クリプトスポリジウム、トキソプラズマ、リーシュマニア、トリパノソーマなどがある。また重要な蠕虫として回虫、鉤虫、鞭虫、糞線虫などの線虫類、肺吸虫、肝吸虫、住血吸虫などの吸虫類、無鉤条虫、有鉤条虫、包虫などの条虫類がある。このように人体寄生虫は多岐にわたっており、それぞれに対する最適な治療薬は異なっている。また、多くの原虫は栄養型と嚢子のステージ変化があり、蠕虫でも虫卵→幼虫→成虫と発育ステージを経るが、特定のステージにしか効果を示さない薬剤もある。なお、広義の寄生虫には昆虫やダニなどの衛生動物も含まれるが、本項では対象としない。

抗原虫薬には国内未承認薬が多いが、重要な薬剤のほとんどは、筆者らが関係する熱帯病治療薬研究班(略称)(<http://www.med.miyazaki-u.ac.jp/parasitology/orphan/index.html>)が希少疾病治療薬として国内に導入している。また、同研究班は「寄生虫症薬物治療の手引き」(改訂第7.0版, 2010年)を発行し、その電子版を研究班ホームページに掲載している。

治療薬の分類

抗寄生虫薬は抗マラリア薬(表1)、抗マラリア薬以外の抗原虫薬(表2)、抗蠕虫薬(表3)に大別される。

いわゆる抗寄生虫薬以外の薬剤でも、ドキシサイクリン、クリンダマイシン(いずれも熱帯熱マラリアでキニーネとの併用)、アセチルスピラマイシン、クラリスロマイシン(いずれもトキソプラズマ症で単独あるいは併用)などが寄生虫症治療に使われることがある。

表1 主な抗マラリア薬

一般名	商品名 (単位)	疾患	用法・用量 (成人を基本)	備考
chloroquine*	Avloclor (155mg 塩基)	三日熱・卵形・四日熱マラリア(急性期)	chloroquine塩基として 初回10mg/kg, 6, 24, 48時間後にそれぞれ 5mg/kg	熱帯熱マラリアでは薬剤耐性のため、ほとんど使われない。三日熱マラリアでも耐性が出現している
primaquine*	Primaquine (7.5mg 塩基)	三日熱・卵形マラリア(休眠原虫に対する根治療法)	primaquine塩基として 15mg/日, 14日間。耐性が予想される三日熱マラリアでは30mg/日, 14日間	G6PD欠損では禁忌
キニーネ末	塩酸キニーネ	主に熱帯熱マラリア(非重症例)	キニーネ塩基として 1.5~1.8g/日・1日3回, 5~7日間(主にドキシサイクリンとの併用)	副作用のために忍容性は低い
メフロキン	メファキン 「ヒサミツ」 (275mg 錠 =250mg 塩基)	主に熱帯熱マラリア(非重症例)	メフロキン塩基として 15~25mg/kg(分2~3) であるが, 25mg/kgが望ましい	タイ・ミャンマーあるいはタイ・カンボジア国境地帯の熱帯熱マラリアでは薬剤耐性の問題。副作用として精神神経症状
atovaquone/ proguanil合剤*	Malarone (250mg/ 100mg)	主に熱帯熱マラリア(非重症例)	4錠を1日1回, 3日間	欧米では治療のみならず, 予防にも評価が高い
artemether/ lumefantrine合剤*	Riamet (20mg/ 120mg)	主に熱帯熱マラリア(非重症例)	4錠を0, 8, 24, 36, 48, 60時間後に投与	欧米では治療薬としての評価が高い
キニーネ注*	Quinimax (250mg 塩基/2mL)	主に熱帯熱マラリア(重症例)	キニーネ塩基として1回量 8.3mg/kgを200~500mL の5%ブドウ糖液あるいは 生理食塩液に希釈し, 4時 間かけての点滴静注を8~ 12時間ごとに繰り返す	重症度が高い場合, 初回のみ倍量 (loading dose)を用いることがある
artesunate坐薬*	Plasmotrim Rectocaps (200mg)	主に熱帯熱マラリア(重症例)に対する初期治療	1日目200mgを2回, 2~ 5日目それぞれ200mg/日 を直腸内投与	上記のキニーネ注射薬が使用不可能なときに, 緊急避難的に使用

* : 国内未承認薬であるが, 熱帯病治療薬研究班(略称)が国内導入

表2 主な抗原虫薬(抗マラリア薬を除く)

一般名	商品名 (単位)	疾患	用法・用量 (成人を基本)	備考
メトロニダゾール	フラジール (250mg)	赤痢アメーバ症, ジアルジア症(ランプル鞭毛虫症)	赤痢アメーバ症: 1,500mg/日・1日3回, 10日間(症状に応じて2,250mg/日・1日3回) ジアルジア症: 750mg/日・1日3回, 5~7日間	欧米ではジアルジア症に2gを1日1回, 3日間服用も行われる
メトロニダゾール注*	Flagyl Inj. (500mg/バッグ)	赤痢アメーバ症(経口投与不能例)	500mgを8時間ごと, 7日間が標準	筆者らにより, 重症例での優れた効果が示された
チニダゾール	ハイシジン (200mgおよび500mg)	赤痢アメーバ症, ジアルジア症	赤痢アメーバ症: 1,200mg/日・1日3回, 7日間(大腸炎), あるいは2,000mg/日・1日3回, 7日間(肝膿瘍) ジアルジア症: 400mg/日・1日2回, 7日間	欧米ではジアルジア症に2gの単回服用も行われる
paromomycin*	Humatin (250mg)	赤痢アメーバ症(嚢子保有者)	1,500mg/日・1日3回, 10日間が標準	効果の判定が難しい
スルファジアジン*	Sulfadiazine (500mg)	トキソプラズマ症	エイズ患者の脳炎: スルファジアジン4~6g/日・1日4回, ピリメタミン初日200mg/日・1日2回, その後50~75mg/日の併用で, 症状が軽快してからも4~6週間	ロイコボリンを併用
ピリメタミン*	Daraprim (25mg)			
nitazoxanide*	Alinia (500mg)	クリプトスポリジウム症(免疫不全者)	1~2g/日・1日2回, 14日間	難治性のジアルジア症にも使われる
sodium stibogluconate*	Pentostam (100mg/mL)	リーシュマニア症	内臓型, 粘膜皮膚型: 20mg/kgを1日1回静注あるいは筋注, 28日間 皮膚型: 10~20mg/kgを1日1回局注, 静注, あるいは筋注, 10日間(あるいはそれ以上)	内臓型では薬剤耐性が問題になりつつある
miltefosine*	Impavido (50mg)	リーシュマニア症(内臓型)	100mg/日・1日2回, 28日間	エイズ患者では長期の服用が必要

*: 国内未承認薬であるが, 熱帯病治療薬研究班(略称)が国内導入(疾患には保険適応となっていないものも含む)

治療薬の使用にあたって

・国内医療機関の多くは寄生虫症の診療に慣れていない。状況により速やかに

表3 主な抗蠕虫薬

一般名	商品名 (単位)	疾患	用法・用量 (成人を基本)	備考
パモ酸ピ ランテル	コンバントリ ン(100mg)	回虫症, 蟯虫 症, 鉤虫症, 東 洋毛様線虫症	10 mg/kgの単回服用	空腹時服用や 下剤の必要は なし
メベンダゾ ール	メベンダゾー ル(100mg)	鞭虫症, 旋毛虫 症	鞭虫症: 200mg/日・1日2 回, 3日間 旋毛虫症: 5mg/kg/日・1 日3回, 5~7日間	ほかに回虫症, 鉤虫症, パモ酸 ピランテルに抵 抗性の蟯虫症 にも効果あり
イベルメク チン	ストロメクト ール(3mg)	糞線虫症, オン コセルカ症(回 旋糸状虫症)	糞線虫症: 200 μ g/kgを空 腹時に単回服用し, 2週間 後に同量を繰り返す オンコセルカ症: 150 μ g/ kgの単回服用	疥癬(本項の対 象ではない)に も効果あり
プラジカン テル	ビルトリシ ド(600mg)	肺吸虫症, 肝吸 虫症, 横川吸虫 症, 住血吸虫症, 条虫症(有鉤囊 虫症を含む), マンソン孤虫症	肺吸虫症: 75mg/kg/日・1 日3回, 3日間 肝吸虫症: 20~40mg/kg/ 日・1日2回, 3日間 住血吸虫症: 40mg/kg/日・ 1日2回, 2日間	有鉤囊虫症で はステロイド 薬を併用する
アルベン ダゾール	エスカゾー ル(200mg)	エキノコックス 症(包虫症), 有 鉤囊虫症, 幼虫 移行症(イヌ回 虫, ブタ回虫, ネ コ回虫, 顎口虫)	エキノコックス症: 600mg/ 日・1日3回, 28日間投薬/ 14日間休薬を繰り返す 有鉤囊虫症: 15mg/kg/日 (最大量800mg/日)・1日2 回, 8~30日間 顎口虫症: 10~15mg/kg/ 日・1日2回, 3~7日間	有鉤囊虫症で はステロイド 薬を併用する
triclabend- azole*	Egaten (250mg)	肝蛭症	10mg/kgを食直後に単回服 用, 重症例では20mg/kg/ 日・1日2回(食直後), 1日	本研究班におけ る使用で, 優れた 効果がみられて いる(未発表)
ジエチルカ ルバマジン	スパトニン (50mg)	リンパ系糸状虫 症	バンクロフト糸状虫症: 6mg/kg/日 マレー糸状虫症: 3mg/kg/日 いずれも1日3回, 12日間	オンコセルカ症 には本薬剤を用 いず, イベルメ クチンを用いる

*: 国内未承認薬であるが, 熱帯病治療薬研究班(略称)が国内導入
(疾患には保険適応となっていないものも含む)

専門家に相談したり, 患者の移送を考慮する

- 熱帯病治療薬研究班(略称)が導入している国内未承認薬の使用も考慮する
- 熱帯熱マラリアは通常経口投与で治療するが, 重症例には非経口投与を行う