

我が国における寄生虫病・熱帯病薬物治療の実際

Pharmacotherapy of parasitic and tropical diseases in Japan

丸山治彦¹ 木村幹男²

Abstract

Parasitic and tropical diseases are relatively rare in Japan. However, physicians have to realize that a patient may visit your hospital today, who is infected with a potentially fatal parasite. This review focuses on the treatment of the domestic and imported parasitic infections in Japan. Many of the drugs against parasitic diseases, especially imported protozoan diseases, have not been approved, nor have been covered by the National Health Insurance Policy. Therefore, patients who need pharmacotherapy with an unapproved drug have to be treated in one of the hospitals of the Research Group on Chemotherapy of Tropical Diseases, which imports effective drugs against major tropical diseases.

Key words: parasitic disease, tropical disease, clinical research, unapproved drug

はじめに

寄生虫感染症は、疾患の頻度として決して多いとはいえない。しかしながら、日本国内で必ず一定数は発生しており、なかには対応を誤ると致死的な疾患もある。更に、日本と世界の国々との間では、観光、ビジネス、学術調査など、種々の形での活発な人的交流があり、輸入症例の発生が続いている。2001年以降をみると、日本人海外渡航者数は年間ほぼ1,600万-1,800万人で推移しており、過去5年間の渡航先データでは、年間300万人を超える中国・韓国・米国は別格として、南アジアや東南アジアのそれぞれの国にも年間10万人以上、アフリカや中南米などの比較的マイナーな国と地域にもそれぞれ年間1万人から数万人程度の渡航者がある¹⁾。これらの地域の広い部分は熱帯・亜

熱帯に属しており、我が国では発生のない寄生虫病も多数存在する。

寄生虫病は、卒前卒後における教育のチャンスが比較的少なく、しかも治療経験のある医師が少ないために、いわゆる典型的な苦手感染症となっている。診断の遅れや見逃しが発生しやすく、疾患によっては手遅れにさえなってしまう。そうでないまでも、診断は正しくても病原体に関する知識が曖昧なことから、たとえば抗菌薬と抗ウイルス薬を取り違えて処方するような事例もある。

本稿では、最初に寄生虫病・熱帯病の概略と抗寄生虫病薬の特徴を述べる。寄生虫病・熱帯病では使用できる薬剤は限られており、使えたとしても用法用量が保険適用外ということが極めて多い。この辺りの事情を含めて、現在の我が国における寄生虫病・熱帯病の治療について

¹Haruhiko Maruyama: Department of Infectious Diseases, Division of Parasitology, Faculty of Medicine, University of Miyazaki 宮崎大学医学部感染症学講座 寄生虫学分野 ²Mikio Kimura: Department of Internal Medicine, Shin-Yamanote Hospital, Japan Anti-Tuberculosis Association 結核予防会新山手病院 内科

解説する。

1. 寄生虫病と熱帯病

1) 寄生虫の基本的事項

寄生虫とは感染性の病原体のうち真核生物のものを指している。ただし真菌類は寄生虫に含めない。寄生虫のうち単細胞性のものを原虫(protozoa)といい、多細胞性のものを蠕虫(helminth)という(原虫を微生物に含め、蠕虫だけを寄生虫とする用語法も一部にある)。原虫は、類縁関係のない種々の生物を含み、分類学的には遠く離れたものの集合体である。一方蠕虫は、すべてが我々ヒトと同じ動物(真正動物または後生動物)であり、進化的には単系統である。

2) 我が国の寄生虫病

我が国において届け出の義務がある寄生虫病は、4類感染症のエキノコックス症(包虫症)とマラリア、5類感染症の赤痢アメーバ感染症(法律上は‘アメーバ赤痢’の病名)、クリプトスポリジウム症、ジアルジア症だけである。他の寄生虫病について公的な統計は存在しないが、我が国の寄生虫病は主に経口感染であり、媒介昆虫や経皮感染によるものは少ないと考えてよい。具体的には、原虫では上述の赤痢アメーバ感染症、クリプトスポリジウム症、ジアルジア症に加えて、トキソプラズマ症、ブラストシスチス症やイソスポラ症、ザルコシスチス(肉胞子虫)症などがある。

蠕虫類では経口感染のうちでも特に食品由来のものが多く、海産魚類によるアニサキス症や日本海裂頭条虫症、淡水産甲殻類やイノシシ肉による肺吸虫症、生肉あるいは生レバーの摂取による動物由来の回虫類感染症がよく報告されている。顎口虫症や広東住血線虫症も時にみられる。エキノコックス症は食品由来ではないが経口感染である。糞線虫症は例外的に経皮感染で、南西諸島(薩南諸島と琉球諸島)で感染事例が認められる。

3) 熱帯・亜熱帯の寄生虫病

熱帯病(tropical diseases)というのは‘熱帯地方に特徴的にみられる病気’ということだが、内容

的にはほぼ感染症を意味している。しかも、具体的にはマラリア(malaria)、リーシュマニア症(leishmaniasis)、住血吸虫症(schistosomiasis)、オンコセルカ(回旋糸状虫)症(onchocerciasis)、リンパ系フィラリア症(lymphatic filariasis)、シャーガス病(Chagas disease)、アフリカ睡眠病(African trypanosomiasis)、デング(dengue)などであり、その多くが寄生虫病である。

これらの感染症のうち、マラリアやリンパ系フィラリア症はかつては我が国でも流行していたが、現在では日本国内で感染することはない。注目すべき点としては、我が国でみられる寄生虫と異なり、節足動物や軟体動物のベクターを介して感染するものが多いことである。感染を予防するには衣食住のすべてにおいて相応の注意を払わないといけない。

これら感染症は‘顧みられない熱帯病(neglected tropical diseases)’とも呼ばれる。これは、患者数が多く後遺障害などのために社会的損失が大きい疾患であるにもかかわらず、流行が貧しい国と地域に広がっていて、新薬を開発しても開発費の回収が見込めないために、製薬会社が治療薬を積極的に開発しない病気のことである。現在、世界保健機関 World Health Organization(WHO)の推進プログラムなどによって治療薬の研究開発が進められている²⁾。

2. 寄生虫病・熱帯病治療薬の特徴

1) 我が国における抗寄生虫病薬・熱帯病薬の実情

抗寄生虫病薬に関しては、現在の我が国では患者数が少なく収益が見込みにくいことから、製薬会社は薬剤の製造開発・承認申請に積極的になれないという事情がある。したがって、国内で入手可能な抗寄生虫病薬の種類は少なく、原虫疾患と蠕虫疾患それぞれで入手可能なものは数種類にすぎない。特に原虫疾患では、重症マラリアをはじめとして致命的な疾患に対して有効な薬剤の多くは国内未承認にとどまっている。また、薬剤が入手できても、保険で認められている効果効能に漏れている寄生虫病が多数ある(表1)。

表1 寄生虫病・熱帯病と治療薬のまとめ

		疾患	治療薬	備考
国内で感染あり	原虫症	赤痢アメーバ症	メトロニダゾール	
			メトロニダゾール静注薬	国内未承認
			パロモマイシン	国内未承認
		自由生活アメーバ症	アムホテリシンB	保険適用外
		アカントアメーバ角膜炎	フルコナゾール	保険適用外
			イセチオン酸プロパミジン	国内未承認
		ランブル鞭毛虫症	メトロニダゾール	
	クリプトスポリジウム症	ニタゾキサニド	国内未承認	
	トキソプラズマ症	アセチルスピラマイシン	保険適用外	
		ピリメタミン, スルファジアジン	国内未承認	
	蠕虫症	肝吸虫症	プラジカンテル	
		肝蛭症	トリクラベンダゾール	国内未承認
		横川吸虫症	プラジカンテル	
		肺吸虫症	プラジカンテル	
		日本海/広節裂頭条虫症	プラジカンテル	保険適用外
		無鉤条虫症	プラジカンテル	保険適用外
		アジア条虫症	プラジカンテル	保険適用外
		有鉤囊虫症	アルベンダゾール, プラジカンテル	保険適用外
		マンソン孤虫症	(有効な薬剤がない)	
		エキノコックス症(包虫症)	アルベンダゾール	
		回虫症*	パモ酸ピランテル	
		鉤虫症	パモ酸ピランテル	
		鞭虫症	メベンダゾール	
		蟯虫症	パモ酸ピランテル	
			メベンダゾール, アルベンダゾール	保険適用外
		糞線虫症	イベルメクチン	
		旋毛虫症	アルベンダゾール	保険適用外
動物由来の回虫類感染症	アルベンダゾール	保険適用外		
顎口虫症	アルベンダゾール	保険適用外		
広東住血線虫症	アルベンダゾール	保険適用外		
イヌ糸状虫症	(治療の必要がない)			
国内での感染なし	原虫症	マラリア	キニーネ, メフロキン	
			クロロキン	国内未承認
			プリマキン	国内未承認
			キニーネ静注薬	国内未承認
			アーテメター/ルメファントリン合剤	国内未承認
			アトバコン/プログアニル合剤	国内未承認

*国内感染では虫体排出例でもブタ回虫の可能性が高い。

(表1つづく)

(表 1 つづき)

		疾 患	治 療 薬	備 考
国内での感染なし	原虫症	アフリカトリパノソーマ症 (睡眠病)	スラミン, メラルソプロール, エフロールニチン	国内未承認
		アメリカトリパノソーマ症 (シャーガス病)	ニフルチモックス	国内未承認
		リーシュマニア症	スチボグルコン酸ナトリウム	国内未承認
		内臓リーシュマニア症	ミルテフォシン	国内未承認
	蠕虫症	住血吸虫症	プラジカンテル	保険適用外
		有鉤条虫症	ガストログラフィン, プラジカンテル	保険適用外
		リンパ系フィラリア症	ジエチルカルバマジン	
		オンコセルカ症(回旋糸状虫症)	イベルメクチン	保険適用外

欧米諸国や韓国では、承認された薬剤を用いた標準治療だけでは治癒や症状の改善が期待できない場合に、人道的見地から、一定のルールのもとで未承認薬を入手できる制度、すなわち未承認薬のコンパッションネート使用(compassionate use: CU)制度または拡大アクセス制度が、公的に認められている³⁾。しかしながら我が国においてはCU制度は検討中の段階で、熱帯病に関しては、いわゆる熱帯病治療薬研究班が未承認薬へのアクセスを可能にしている。

2) 熱帯病治療薬研究班

国内に熱帯病に対する有効な治療薬がないという問題は1970年代に顕著になり、適切に治療されれば治癒するマラリアのような疾患で死者が出るような事態が続いていた。そこでこの問題に対応するために、1980年、当時の厚生省薬務局審査課が研究班を発足させて、熱帯病・寄生虫症の稀用薬の保管・供給体制を確立し、国内発生症例の対処を行うことが決定された。

その後、実施母体や名称を変えつつ30年以上にわたり研究班の活動は継続して現在に至り、2012年現在では、厚生労働科学研究費補助金・創薬基盤推進研究事業‘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’(略称:熱帯病治療薬研究班、班長:結核予防会新山手病院 木村幹男)として活動している(ただし、2013年4月からは新研究班の予定であり、詳細は未定)。現在の保有薬剤は抗マラ

リア薬をはじめとして19種類である(表2)。この研究班が保有する薬剤は熱帯病治療において欠かせないので、以下にその活動について簡単に解説する。保有薬剤や薬剤使用機関は適宜見直しているため、最新情報は研究班ホームページを参照されたい(<http://www.med.miyazaki-u.ac.jp/parasitology/orphan/index.html>)。

3) 熱帯病治療薬研究班による薬剤使用の実際

熱帯病治療薬研究班は未承認薬の供給を事業として実施しているわけではなく、あくまでも‘臨床研究’を行う研究班である。したがって、研究班が保有する薬剤の使用に関しては幾つかのルールがある。

a. 薬剤使用の適応

研究班が保有する薬剤は国内未承認薬なので、その使用は‘臨床研究の倫理指針(厚生労働省)’における‘介入研究’に位置づけられる。したがって、その使用の適否は厳格に決定されなければならない。薬剤使用が可能なのは以下のいずれかである。

(1) 当該疾患・病態に対して国内承認薬がなく、班保有の未承認薬による治療が不可欠と判断される場合。

(2) 当該疾患・病態に対する国内承認薬は存在するが、効果や副作用、国際的標準治療に照らして、班保有の未承認薬による治療の方が適切であると判断される場合。

表2 熱帯病治療薬研究班が保有する国内未承認薬

商品名	一般名	含 量	投与経路	会 社	適 応
Avloclor	リン酸クロロキン	クロロキン塩基 155 mg	経口	AstraZeneca	マラリア
Malarone	アトバコン/プログアニル合剤	アトバコン 250 mg/ 塩酸プログアニル 100 mg	経口	GlaxoSmithKline	マラリア
Riamet	アーテメター/ ルメファントリン合剤	アーテメター 20 mg/ ルメファントリン 120 mg	経口	Novartis	マラリア
Plasmotrim Rectocaps	アーテスネート	50 mg, あるいは 200 mg	坐剤	Mepha	マラリア
Quinimax (250 mg/2 mL)	グルコン酸キニーネ	キニーネ塩基 250 mg/ 2 mL アンプル	注射	Sanofi-Aventis	マラリア
Primaquine	リン酸プリマキン	プリマキン塩基 7.5 mg	経口	Durbin PLC	マラリア (三日熱, 卵形マラリアの根治療法)
Flagyl Inj.	メトロニダゾール	0.5 w/v% (100 mL)	注射	Baxter, Braun	赤痢アメーバ症
Humatin	パロモマイシン	250 mg	経口	Parke Davis	赤痢アメーバ症 (低吸収性薬剤)
Pentostam	スチボグルコン酸ナトリウム	100 mg/mL (100 mL)	注射	GlaxoSmithKline	リーシュマニア症
Impavido	ミルテフォシン	50 mg	経口	Zentaris	内臓リーシュマニア症
Egaten	トリクラベンダゾール	250 mg	経口	Novartis	肝蛭症
Germanin	スラミン	1 g/バイアル	注射	Bayer	アフリカトリパノソーマ症
Arsobal	メラルソプロール	180 mg/5 mL バイアル	注射	Specia	アフリカトリパノソーマ症
Ornidyl	エフロールニチン	200 mg/mL (100 mL)	注射	Sanofi-Aventis	アフリカトリパノソーマ症
Alinia	ニタゾキサニド	500 mg	経口	Romark	クリプトスポリジウム症 (免疫不全者)
Lampit	ニフルチモックス	120 mg	経口	Bayer	アメリカトリパノソーマ症
Sulfadiazine	スルファジアジン	500 mg	経口	Wockhardt, Streuli	トキソプラズマ症
Daraprim	ピリメタミン	25 mg	経口	GlaxoSmithKline	トキソプラズマ症
Brolen	イセチオン酸プロパミジン	0.1% (10 mL)	点眼	Sanofi-Aventis	アカントアメーバ角膜炎

表 3 熱帯病治療薬研究班の薬剤使用機関

地 域	機 関
北海道	市立釧路総合病院小児科 市立札幌病院感染症内科/消化器内科
東北	仙台市立病院内科/感染症科
関東甲信越	新潟市民病院感染症科/呼吸器科 獨協医科大学越谷病院臨床検査部 成田赤十字病院感染症科 東京大学医科学研究所・先端医療研究センター・感染症分野 国際医療研究センター戸山病院・国際疾病センター 東京都立墨東病院感染症科 東京都立駒込病院感染症科 聖路加国際病院内科感染症科 結核予防会新山手病院内科 横浜州市立市民病院感染症部
中部東海	名古屋市立東部医療センター・東市民病院感染症科
近畿	奈良県立医科大学附属病院感染症センター 京都市立病院感染症内科 大阪市立総合医療センター・感染症センター りんくう総合医療センター・市立泉佐野病院内科 神戸大学大学院医学研究科・微生物感染症学講座・感染治療学分野
中国四国	鳥取大学医学部感染制御学講座医動物学分野 愛媛大学医学部附属病院総合臨床研修センター/感染症内科
九州沖縄	福岡市立こども病院・感染症センター 長崎大学熱帯医学研究所臨床医学分野 宮崎大学医学部感染症学講座寄生虫学分野/膠原病・感染症内科 琉球大学大学院医学研究科感染病態制御学講座分子病態感染症学分野

これらの保管機関・担当者については、これからも変更の可能性があるので、常に最新情報に注意。また、すべての保管機関にすべての保管薬剤が配付されているとは限らない点にも注意。これらの機関は治療薬を扱うものであり、予防薬を扱うものではない。

(3) 当該疾患・病態に対して国内承認薬を用いたが、効果あるいは副作用の点から、班保有の未承認薬による治療が必要と判断される場合。

b. インフォームドコンセント

薬剤使用は介入研究の一環として実施されるものである以上、患者は研究協力者であり、治療は研究への参加と見なされる。したがって、治療前にインフォームドコンセントを受けることは必須であり、患者は治療に関して十分に納得している必要がある。患者の年齢が低かったり意識レベルが低下して同意書への署名が有効でない場合には、代諾者から同意を受ける。

c. 熱帯病治療医療機関

研究班が保有する国内未承認薬は班員の個人輸入によって確保している。したがって、患者を診察したどの医師でも請求すれば、研究班が薬剤を送付するというわけにはいかない。とはいえ、薬剤を個人輸入した医師がすべての症例を担当することは現実的ではないので、研究班では全国に‘薬剤使用機関’を配置して‘薬剤使用責任者’を定め、責任者の下で治療にあたることにしている。2012年7月現在の薬剤使用機関のリストは表3のとおりである。

ただし、薬剤使用機関は全国にくまなく存在しているわけではなく、患者の容態が急を要す

る場合など、薬剤使用機関への受診や転院ができないという事例もありうる。そのような場合には、例外的な人道上の措置として、研究班の承諾を得たうえで薬剤使用機関以外の医療機関で治療することもやむをえない。

d. 重篤有害事象の報告

研究班が保管し治療に用いる薬剤は、ほとんどが海外では標準的治療に用いられているものであり、安全性は高いと考えられる。しかしながら、あくまでも国内では未承認でありその使用は例外的かつ研究目的である。したがって、治療中に発生した重篤な有害事象(serious adverse event: SAE)は、直ちに研究班の担当者に報告しなければならない。なお、重篤な有害事象とは、医薬品が投与された際に起こる、あらゆる好ましくない、あるいは意図しない徴候のうち、①死に至るもの、②生命を脅かすもの、③治療のため入院または入院期間の延長が必要となるもの、④永続的または顕著な障害・機能不全に陥るもの、⑤先天異常をきたすもの、を指す。当該医薬品の投与と有害事象の因果関係は問わない。

e. 治療報告書の提出

研究班の活動目的は患者の治療だけではなく、国内症例の積み重ねによる安全性や有効性に関するデータの蓄積を含む。したがって、治療終了後は所定の様式による治療報告書の提出を求めている。様式はマラリア用とマラリア以外用に分けられており、研究班のホームページからダウンロードできる。なお、本研究班のデータが参考とされて国内承認が得られた抗寄生虫病薬・熱帯病薬で今日も使用されているものには、メベンダゾール(抗鞭虫薬)、プラジカンテル(抗吸虫薬)、アルベンダゾール(抗包虫薬)、メフロキン(抗マラリア薬)、イベルメクチン(抗糞線虫薬、抗疥癬薬)がある。

4) 国内未承認薬に関する最近の動き

先に、我が国にはCU制度は存在しないと述べたが、未承認薬へのアクセスを求める動きは、がん患者などにおいて極めて強いものがある。したがって、厚生労働省もいわゆるドラッグラグ(drug lag)解消のための制度設計に着手した。

熱帯病に関しては、厚生労働省に設置された‘未承認薬使用問題検討会議’に、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬として、研究班から2009年に4件の希望(メトロニダゾール静注剤の剤形追加、メトロニダゾール経口剤の適応拡大、パロモマイシンの承認、アトバコン・塩酸プログアニル合剤の承認)を提出した。厚生労働省は、‘医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議’において検討の結果、上記4件のすべてについて開発企業の募集または開発要請を行った。この中でメトロニダゾール内服薬は、薬事食品衛生審議会における公知申請への妥当性に関する事前評価が終了し、2012年2月1日から、アメーバ赤痢、ランブル鞭毛虫感染症、嫌気性菌感染症に対して、薬事承認上は適応外であっても保険適用の対象となった⁴⁾。

3. 寄生虫病・熱帯病の治療各論

以下に、寄生虫病および熱帯病のうち代表的なものについて治療法を述べる。ただ、すべての疾患について網羅的に記述することはできないので、より詳しくは熱帯病治療薬研究班が出している‘寄生虫薬物治療の手引き 改訂7.0版’を参照されたい(手引きは上記研究班ホームページからダウンロードできる)。

1) 原虫疾患の治療

a. マラリア

マラリアは、アフリカ、南アジアおよび東南アジア、中南米、オセアニアなどの亜熱帯・熱帯地方から帰国して発熱を訴える患者をみたとき、必ず疑わなければならない疾患である。ヒトに感染しうるマラリア原虫は現在5種類知られている。従来より知られていた4種(熱帯熱マラリア原虫 *Plasmodium falciparum*、三日熱マラリア原虫 *P. vivax*、卵形マラリア原虫 *P. ovale*、四日熱マラリア原虫 *P. malariae*)に、*P. knowlesi* が最近加わった^{5,6)}。

病気として最も重要なのは熱帯熱マラリアである。熱帯熱マラリアは緊急対応を要する疾患であり、初診時に重症でなくても短時間で重症化しうる。マラリアの治療方針は、①熱帯熱で

ないマラリア, ②合併症のない熱帯熱マラリア, ③合併症のある熱帯熱マラリアで違っている。以下は基本的に WHO のマラリア治療ガイドライン⁷⁾を参考にしている。ただし, 我が国で承認されている抗マラリア薬は, 塩酸キニーネ末とメフロキンのみである。

a) 非熱帯熱マラリア

本来の第 1 選択薬はクロロキンだが国内未承認であり, 承認薬のメフロキン 275 mg 錠(塩基として 250 mg)が使われることも多い。用法用量の国際標準は, 大人で初回 15 mg 塩基/kg(体重 50 kg で 3 錠), 6-8 時間後に 10 mg 塩基/kg(同 2 錠)内服である。主な副作用として, めまい, 頭痛, ふらつき, 嘔気, 腹部膨満感, 胃部不快感がある。禁忌は精神疾患, 特にうつ病, 痙攣性疾患がある。

研究班で保有しているクロロキンをを用いる場合は, リン酸クロロキン 250 mg 錠(塩基として 155 mg)を, 成人では, 初回 4 錠, 6, 24, 48 時間後にそれぞれ 2 錠ずつ, 計 10 錠服用する。ただし, パプアニューギニア, インドネシアよりの帰国者ではクロロキン耐性の三日熱マラリアに感染している可能性が高いので, 塩酸キニーネ内服(ドキシサイクリン併用), ないしメフロキンが適応となる。また, 後述するアトバコン/プログアニル合剤(研究班保有)もよい成績をおさめている。

熱帯熱でないマラリアのうち, 三日熱マラリアと卵形マラリアでは休眠原虫が形成されるので, 根治療法(再発予防)が必要である。成人ではプリマキン塩基として 15-30 mg 塩基/日, 分 1, 14 日間内服する。パプアニューギニア, インドネシアなどの東南アジアにおける三日熱マラリアではプリマキン抵抗性が多く, 30 mg 塩基/日が勧められる。遺伝的 G6PD 欠損症ではプリマキン投与により重篤な溶血性貧血が生じることから, 最低限, G6PD 欠損症の頻度が高いアフリカや東南アジア出身者では, 事前に G6PD 活性の測定を行うべきである。

b) 合併症のない熱帯熱マラリア

(uncomplicated malaria)

合併症のない熱帯熱マラリアとは, 重要臓器

の機能に異常を認めない熱帯熱マラリアのことである。ただし, 血中の原虫数が多い場合, あるいは嘔吐が激しく内服ができないときには, 次項の重症マラリアの治療に準じる。

薬剤の入手可能性からすると, 我が国における第 1 選択薬は承認薬のメフロキンで, 上述の非熱帯熱マラリアに対するものと同様に処方する。欧米でよく使用されているのはキニーネ内服薬である。しかしながらキニーネは苦味が強く, 耳鳴, めまい, 嘔気などの副作用も強いために忍容性が低い⁸⁾。また単独では使用されず, ドキシサイクリンまたはクリンダマイシンと併用し, 通常は 7 日間内服する。

海外において, 合併症のない熱帯熱マラリアの治療で推奨されているのは, artemisinin-based combination therapy (ACT) である。研究班保有薬剤ではアーテメター/ルメファントリン合剤がこれに該当する。1 回 4 錠を 0, 8, 24, 36, 48, 60 時間後の計 6 回, 食事とともに内服する。

研究班ではアトバコン/プログアニル合剤を 1999 年に導入し, これまでに国内のマラリア症例に用いてきた。その結果, 合併症のない熱帯熱マラリアおよび熱帯熱でないマラリアの 50 例以上の解析の結果, 極めて高い安全性と有効性を有することがわかった^{9),10)}。アトバコン/プログアニル合剤は, 4 錠/日, 分 1 を食事とともに 3 日間服用するだけでよい。熱帯熱マラリア原虫ではメフロキン耐性の分布が広がっていることから, 可能であればアーテメター/ルメファントリン合剤ないしアトバコン/プログアニル合剤の使用が望ましいと考えられる。いずれにせよ, なるべく早く治療を開始することが重要である。

c) 合併症のある熱帯熱マラリア(重症マラリア(severe malaria))

重症マラリアは医学的緊急事態である。重症の熱帯熱マラリアに対して WHO が推奨する初期治療はアーテスネートの点滴静注だが, 我が国ではキニーネ(グルコン酸キニーネ, 研究班保有)の点滴静注で対応する。キニーネの点滴とアーテスネート坐薬(研究班保有)の併用も行

われるが、アーテスネート坐薬単独による治療は避けるべきである。

キニーネは一気に静注すると血圧が低下し死亡する恐れがあり、キニーネ 8.3mg 塩基/kg を 5%ブドウ糖あるいは生理食塩液 200-500mL に希釈し、4時間かけて点滴静注する。原虫の反応を見ながら 8-12時間ごとに繰り返す。重症度が高い場合、初回のみ倍量の 16.6mg 塩基/kg を考慮する。キニーネ注射薬投与中は、心電図(QTc 延長)、血糖(低血糖)、血圧の頻回チェックをする。禁忌は、耳鳴、視神経炎、溶血、重症筋無力症に加え、心房細動、心伝導障害、心ブロックの重症例がある。また、キニーネ単独でなく併用薬を用いる。内服可能ならドキシサイクリンまたはクリンダマイシン錠を 7 日間、内服不能ならクリンダマイシンを点滴静注する。

初期治療が終わったら経口薬を用いて治療を完了する。すなわち、感染赤血球率が 1% 未満となり経口摂取可能となれば、アトバコン/プログアニル合剤またはアーテメター/ルメファントリン合剤、あるいは塩酸キニーネ末(ドキシサイクリン併用)にスイッチする(キニーネは静注+粉末で計 7 日まで)。キニーネとメフロキンは構造が似ているので、メフロキンをを用いる場合はキニーネ点滴の最終投与終了後 12 時間以上経ってからメフロキン塩基 15mg/kg を単回服用する。

b. 腸管寄生原虫

a) 赤痢アメーバ感染症

感染症法の施行後、1999年4月から2006年12月の期間に報告された国内感染のアメーバ赤痢は 2,798 例で、この間、年間報告数は男女ともに増加傾向が認められている。2,798 例の性別は男性 2,475 例、女性 323 例で男性の方が 7 倍以上多い¹¹⁾。赤痢アメーバの感染経路は、汚染された飲食物または性行為に伴う経口感染である。症状のないキャリア(無症候性シスト排出者)が存在することが知られており、精神障害施設などでは集団感染の原因になりうる。

治療には抗菌薬の一種であるメトロニダゾールを用いる。成人にはメトロニダゾールとして

1,500mg/日、分3を10日間経口投与する。なお、症状に応じて 2,250mg/日、分3を投与する。海外では 2,250mg/日、分3を標準用量としている文献が多い¹²⁾。重症で経口投与が不可能、あるいは十分吸収が見込まれない場合は、注射用メトロニダゾール(研究班保有)を使用する。

副作用として食欲不振、嘔気、嘔吐などがある。四肢のしびれや異常感が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行う。過去に本剤に対する過敏反応を起こした患者、脳・脊髄に器質的疾患のある患者、血液疾患患者、妊娠 3 カ月以内の妊婦に対しては禁忌である。本剤はアルデヒド脱水素酵素を阻害して血中アセトアルデヒド濃度を上昇させるので、投与期間中は飲酒を避ける。

組織浸潤がみられない無症候感染あるいはメトロニダゾール治療に反応しない症例には、メトロニダゾールと作用機序が異なり、かつ低吸収性であるパロモマイシン(研究班保有)を 1,500mg/日、分3、10日間使用する。特に、精神障害施設などでの集団感染事例では、メトロニダゾールと低吸収薬の併用でシスト排出を完全に止めることが再発予防になる¹³⁾。

b) ジアルジア症(ランブル鞭毛虫症)

ジアルジア症は自覚症状を全く欠くものから重度の下痢や吸収不良、体重減少まで様々な症状を呈しうる。基本的に小腸寄生で粘膜侵入性はないが、胆道感染による胆管炎・胆嚢炎がみられることがある。感染経路は赤痢アメーバ感染と似ており、汚染された飲食物の摂取または性行為によって感染する。第1選択薬はメトロニダゾールで、成人には 750mg/日、分3を 5-7 日間経口投与する。難治性の症例にはニタゾキサニド(研究班保有)を使用する。

c) クリプトスポリジウム症

オーシストに汚染された水や食品の摂取によって感染し、健常人であれば一過性の下痢症で自然治癒する。診断した医師は届け出の義務があるが、積極的に疑って便検査をしないと糞便中に排出されるオーシストを証明することは難しいので、報告されていない症例が多数あるものと推測されている。免疫機能の低下があると

遷延化・再発を繰り返すので、免疫機能低下が考えられる場合にはランブル鞭毛虫症などとともに本症を疑って、シヨ糖浮遊法や蛍光抗体法などによってオーシストの検索を進めるべきである。

下痢に対しては対症療法で対応し、基礎疾患の治療に努める。免疫機能が改善すればクリプトスポリジウム下痢症も改善することが多い。薬剤治療を行う場合、ニタゾキサニド(研究班保有)が勧められる。

c. トキソプラズマ症

トキソプラズマは全世界に分布している。終宿主はネコだが、ネコの糞便とともに排出されるオーシストは非常に広い範囲の宿主に感染可能で、筋肉や中枢神経内で感染力のあるシストを形成する。ヒトは、ネコ糞便から直接感染するか、あるいはシストを含んだ獣肉を摂取して感染する。免疫機能が正常な成人が感染しても、ほぼ不顕性感染に終わり再感染抵抗性が得られる。問題となるのは、眼症状が出現した場合、胎児期における経胎盤感染、そして免疫不全時のトキソプラズマ脳炎である。

トキソプラズマ症の治療は、妊婦の初感染で胎児感染が不明なときはアセチルスピラマイシンを分娩まで処方する。眼症状がある場合、胎児に感染がある場合、出生児が感染している場合は、葉酸合成阻害剤のピリメタミンとスルファジアジン(両剤とも研究班保有)に加えてロイコボリンを処方する^{14,15)}。過敏症でスルファジアジンが使えないときにはクリンダマイシンを用いる。免疫不全時には、ピリメタミンとスルファジアジンによる標準的治療が困難か効果が認められない場合、ピリメタミンとアジスロマイシン、またはアトバコンとアジスロマイシンなどが用いられる¹⁶⁾。

治療薬の問題点としては、ピリメタミンとスルファジアジンがともに国内未承認であることと、アセチルスピラマイシンもクリンダマイシンもトキソプラズマ症に対しては保険適用外であることである。先天性トキソプラズマ症の治療は長期間に及び国内患者が多いので、適応拡大およびピリメタミンとスルファジアジンの国

内承認が強く望まれるところである。

2) 蠕虫疾患の治療

a. 吸虫症

吸虫類の感染症に対する薬剤は、基本的にプラジカンテルのみである。添付文書にある効果効能は肝吸虫症、肺吸虫症、横川吸虫症だけだが、住血吸虫症のすぐれた治療薬でもある。用法用量を表4にまとめた。吸虫症の中で肝蛭症だけはプラジカンテルよりもトリクラベンダゾール(研究班保有)の方が有効である。

b. 条虫症

条虫類も成虫の感染であれば基本的にプラジカンテルで治療できる(表4)。しかしながら、有鉤条虫感染症に限ってはプラジカンテルによって虫体が破壊されて六鉤幼虫が全身に散布することを恐れ、造影剤のガストログラフィンを用いた駆虫法が選択される。ガストログラフィン法では条虫は生きてまま排出され、虫体の破壊は起こらないからである。ただし、欧米では低用量(5mg/kg 単回)のプラジカンテルが有鉤条虫の駆虫に用いられている^{12,17)}。

条虫感染でやっかいなのは、ヒトが中間宿主になる場合である。具体的には有鉤嚢虫症、エキノコックス症とマンソン孤虫症である。有鉤嚢虫症には抗包虫薬のアルベンダゾールまたはプラジカンテルを用いる。エキノコックス症では外科的な包虫組織の摘出(肝部分切除)が唯一の根本的治療法であり、残遺病巣や肺転移がある場合にアルベンダゾール600mg/日、分3を28日間服薬して14日間休薬を繰り返す。一過性肝機能障害がかなり高い頻度でみられるので、服薬期間中は注意が必要である。骨髄抑制にも注意を要する。マンソン孤虫症でも虫体の外科的摘出が最善である。

c. 線虫症

線虫症は大きく3つのカテゴリに分けることができる。①ヒトの腸管に成虫が寄生する腸管線虫症、②ヒトを終宿主とするフィラリア症、そして③ヒト体内で成虫になれない幼虫が引き起こす幼虫移行症(larva migrans syndrome)である。最初のカテゴリに含まれるものには、回虫、鉤虫、蟯虫、東洋毛様線虫、鞭虫、糞線

表4 蠕虫感染症治療のまとめ

疾患		薬剤と用法用量	
吸虫疾患	横川吸虫症	プラジカンテル 50 mg/kg	単回
	肝吸虫症	プラジカンテル 20-40 mg/kg	分2, 3日間
	肺吸虫症	プラジカンテル 75 mg/kg	分3, 3日間
	住血吸虫症	プラジカンテル 40 mg/kg	分2, 2日間
	肝蛭症	トリクラベンダゾール 10 mg/kg	単回
成虫寄生	有鉤条虫	ガストログラフィン	透視下に駆虫
	無鉤条虫症	プラジカンテル 20 mg/kg	単回
	日本海/広節裂頭条虫症	プラジカンテル 10 mg/kg	単回
	その他(アジア条虫症など)	プラジカンテル 20 mg/kg	単回
条虫疾患	有鉤囊虫症	アルベンダゾール 15 mg/kg	分2, 8-30日間
		プラジカンテル 50 mg/kg	分3, 30日間
幼虫寄生	マンソン孤虫症	外科的摘出	
	エキノコックス症	外科的摘出	
線虫疾患	回虫症	パモ酸ピランテル 10 mg/kg	単回
	アニサキス症	内視鏡的摘出	
	鉤虫症	パモ酸ピランテル 10 mg/kg	単回
	鞭虫症	メベンダゾール 200 mg	分2, 3日間
	蟯虫症	メベンダゾール 100 mg	2週間隔を置いて2回
		パモ酸ピランテル 10 mg/kg	2週間隔を置いて2回
	糞線虫症	イベルメクチン 200 μg/kg	2週間隔を置いて2回
	旋毛虫症	アルベンダゾール 400 mg	分2, 5日間
	バンクロフト糸状虫症	ジエチルカルバマジン 6 mg/kg	分3, 12日間
	マレー糸状虫症	ジエチルカルバマジン 3 mg/kg	分3, 12日間
	イヌ糸状虫症	治療の必要なし	
	オンコセルカ症	イベルメクチン 150 μg/kg	3ないし6カ月ごとに繰り返す
	動物由来の回虫類感染症	アルベンダゾール 10-15 mg/kg	分3, 28日間を1-2クール
	顎口虫症	アルベンダゾール 10-15 mg/kg	分2, 3-7日間
	広東住血線虫症	アルベンダゾール 15 mg/kg	分2, 14日間

虫がある。2番目のカテゴリにはリンパ系フィラリアといわれるバンクロフト糸状虫とマレー糸状虫、そして結合組織寄生性の回旋糸状虫がある。これらには日本国内で感染することはない。最後のカテゴリには、アニサキス類、動物由来の回虫類(イヌ回虫、ネコ回虫、ブタ回虫)、顎口虫、広東住血線虫などがある。これらはほとんどが食品由来であり人獣共通感染症である。

a) 腸管線虫症

このカテゴリの寄生虫には何となく代表的な寄生虫というイメージがあるが、ヒトの腸管寄生線虫症はそれほど多いものではない。虫卵または幼虫に汚染された食品を摂取して感染する

か、汚染された手指から感染する。回虫、鉤虫、蟯虫、東洋毛様線虫には、パモ酸ピランテル(商品名コンバントリン)を内服する。蟯虫はパモ酸ピランテルに抵抗することがあり、その時はメベンダゾールまたはアルベンダゾールを用いる。海外では蟯虫症の第1選択薬はメベンダゾールまたはアルベンダゾールである¹²⁾。

注意すべきは、コンバントリンは‘すべての’蠕虫疾患に効果があると考えている医療関係者がいることである。パモ酸ピランテルが効果を発揮するのは腸管内腔に成虫が寄生している線虫症のみである。鞭虫症に対しては、パモ酸ピランテルではなくメベンダゾールを用いる。

腸管寄生線虫症で最も重要なのが糞線虫症である。理由は、この寄生虫は自家感染を起こすので、宿主の免疫機能低下によって寄生虫体数が爆発的に増え、重症糞線虫症あるいは播種性糞線虫症 (disseminated strongyloidiasis) という致命的な病態を引き起こしうるからである。

糞線虫は経皮感染であり、土壌中の幼虫が皮膚から侵入する。我が国では感染イベントはほぼ南西諸島に限られているが、自家感染のサイクルによって感染後数十年も体内で糞線虫が維持される。したがって、幼少期のみを九州沖縄で過ごし、中高年になってから他の地域で発症することもあり、日本のどこでも患者に遭遇する可能性がある。説明の付かない慢性の下痢をみた場合は、必ず便寄生虫検査を実施すべきである。

治療は、イベルメクチン 200 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を 1 回、朝食 1 時間前に服用し、2 週間後に再度同量を服用する。通常は治療は 2 回投与でよいが、免疫不全状態や播種性糞線虫症の場合には、糞線虫が陰性化するまで 1-2 週間隔で 4 回以上投与する。危機的な状況においては 5-7 日間連続投与を試みてもよい。経口不能の場合には、イレウス管などより粉碎して投与する。

b) フィラリア感染症

上述したとおり、このカテゴリの寄生虫には日本国内で感染することはない。したがって、患者に遭遇するとすればすべて輸入症例である。

リンパ系フィラリア症にはジエチルカルバマジンを用いる。パンクロフト糸状虫症には 6 $\text{mg}/\text{kg}/\text{日}$ 、分 3 を 12 日間、マレー糸状虫症には強い副作用が予想されるので、半量の 3 $\text{mg}/\text{kg}/\text{日}$ 、分 3、12 日間とする。必要ならば解熱薬やステロイド薬を用いる。ジエチルカルバマジンは幼虫の殺滅効果は高いが抗成虫作用は不十分である。抗成虫薬として、ドキシサイクリン 200 $\text{mg}/\text{日}$ を 4-6 週間服用する。

オンコセルカ症 (回旋糸状虫症) には、イベルメクチンを 150 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 1 回服用を 3 ないし 6 カ月ごとに繰り返す。やはり抗成虫作用を期待してドキシサイクリン 200 $\text{mg}/\text{日}$ を 4-6 週間服用する。なお、我が国において皮下腫瘍を主訴と

するイノシシ由来のオンコセルカ症が最近報告されたが¹⁸⁾、これはヒト体内で成虫になれず、中南米やアフリカのオンコセルカ症のように失明の危険があるわけでもない。皮下腫瘍の外科的切除で治療を完了して差し支えない。

c) 幼虫移行症

ここに含まれる寄生虫は、アニサキス類、動物由来の回虫類 (イヌ回虫、ネコ回虫、ブタ回虫)、顎口虫、広東住血線虫などである。この中で多いのはアニサキス症で、年間 2,000-3,000 症例が発生していると考えられている。ただし届け出の義務がないために実数の把握はできていない。アニサキス症は、通常は内視鏡的に診断と治療が行われる。虫体は人体内では死滅するので、特に抗寄生虫病薬は用いられない。

アニサキス症について発生が多いのは、恐らく動物由来の回虫類感染症である。イヌ回虫やネコ回虫 (両者合わせてトキソカラと呼ぶ)、ブタ回虫に感染したトリの肝臓や筋肉を加熱不十分な調理で摂取して感染するものと考えられている。寄生虫の存在に気づかなければ、好酸球性肺炎としてステロイド治療がなされたりする。治療は、アルベンダゾールを 10-15 $\text{mg}/\text{kg}/\text{日}$ 、分 2-3 で 4-8 週間内服する。

顎口虫症では、アルベンダゾールを 10-15 $\text{mg}/\text{kg}/\text{日}$ 、分 2 で 3-7 日間投与する。症状の出没が繰り返される場合は 3 週間連続投与も考慮する。広東住血線虫症では虫体は自然に死滅するので基本的に対症療法で対応するが、ステロイド薬とアルベンダゾールの併用によって頭痛の期間が短縮されたという報告がある¹⁹⁾。

おわりに

今後、我が国においても未承認薬の CU 制度が整備されれば、現在アクセスの難しい各種の抗寄生虫病・熱帯病薬の入手は、今より容易になると考えられる。しかしながら当たり前はあるが、何よりもまず寄生虫病や熱帯病を疑わなければ、正しく診断して治療することはできない。慢性の下痢が続く、原因のわからない呼吸器症状が続く、末梢血好酸球数が多い、途上国出身である、熱帯～亜熱帯から帰国後に発症

した, などはいずれも寄生虫病・熱帯病を疑わせるに足る材料である. 感染症は, 細菌, ウィルス, 真菌だけが起こすのではない. 寄生虫の存在を, 常に頭の片隅に入れておいていただきたい.

■ 文 献

- 1) 日本政府観光局 JNTO 資料. (http://www.jnto.go.jp/jpn/reference/tourism_data/pdf/marketingdata_overseas_travelers0711.pdf, http://www.jnto.go.jp/jpn/reference/tourism_data/pdf/marketingdata_outband6411.pdf)
- 2) TDR, the Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases. (<http://www.who.int/tdr/en/index.html>)
- 3) 寺岡章雄, 津谷喜一郎: 未承認薬のコンパッショネート使用—日本において患者のアクセスの願いにどう応えるか— Jpn Pharmacol Ther(薬理と治療) **38**: 109-150, 2010.
- 4) 医薬品医療機器総合機構資料. (http://www.info.pmda.go.jp/kouchishinsei/k201107_02.html)
- 5) Singh B, et al: A large focus of naturally acquired *Plasmodium knowlesi* infections in human beings. Lancet **363**(9414): 1017-1024, 2004.
- 6) Cox-Singh J, et al: *Plasmodium knowlesi* malaria in humans is widely distributed and potentially life threatening. Clin Infect Dis **46**(2): 165-171, 2008.
- 7) World Health Organization: Guidelines for the treatment of malaria, 2nd ed. p13-53. 2010.
- 8) Yeka A, et al: Quinine monotherapy for treating uncomplicated malaria in the era of artemisinin-based combination therapy: an appropriate public health policy? Lancet Infect Dis **9**: 448-452, 2009.
- 9) Hitani A, et al: Efficacy and safety of atovaquone-proguanil compared with mefloquine in the treatment of nonimmune patients with uncomplicated *P.falciparum* malaria in Japan. J Infect Chemother **12**: 277-282, 2006.
- 10) Kimura M, et al: Efficacy and safety of atovaquone-proguanil in treating imported malaria in Japan: The second report from the research group. Parasitol Int **61**(3): 466-469, 2012.
- 11) 感染症情報センター. (<http://idsc.nih.go.jp/disease/En-histolytica/sokuho0744.html>)
- 12) Kappagoda S, et al: Antiparasitic Therapy(symposium on antimicrobial therapy). Mayo Clin Proc **86**(6): 561-583, 2011.
- 13) Nishise S, et al: Mass infection with *Entamoeba histolytica* in a Japanese institution for individuals with mental retardation: epidemiology and control measures. Ann Trop Med Parasitol **104**: 383-390, 2010.
- 14) Montoya JG, Liesenfeld O: Toxoplasmosis. Lancet **363**: 1965-1976, 2004.
- 15) Rorman E, et al: Congenital toxoplasmosis—prenatal aspects of *Toxoplasma gondii* infection. Reprod Toxicol **21**(4): 458-472, 2006.
- 16) AIDS 治療薬研究班. (<http://labo-med.tokyo-med.ac.jp/aidsdrugmhw/mokuji.htm>)
- 17) Garcia HH, et al: New concepts in the diagnosis and management of neurocysticercosis(*Taenia solium*). Am J Trop Med Hyg **72**(1): 3-9, 2005.
- 18) Uni S, et al: Zoonotic filariasis caused by *Onchocerca dewittei japonica* in a resident of Hiroshima Prefecture, Honshu, Japan. Parasitol Int **59**(3): 477-480, 2010.
- 19) Jitpimolmard S, et al: Albendazole therapy for eosinophilic meningitis caused by *Angiostrongylus cantonensis*. Parasitol Res **100**: 1293-1296, 2007.

特 集 寄生虫と神経系

肺吸虫症と神経系*

丸山治彦** / 名和行文***

Key Words : cerebral paragonimiasis, fresh-water crab, wild boar, zoonosis

はじめに

肺吸虫の頭蓋内寄生が世界で最初に報告されたのは日本で、1887(明治20)年、熊本医学校の 大谷周庵による26歳男性の解剖所見報告である。肺吸虫症というのは、肺吸虫属(genus *Paragonimus*)の吸虫の感染によって起こる、通常は亜急性から慢性の呼吸器感染症である。この寄生虫は名前の通りヒトやイヌ、ネコなどの哺乳類の肺に寄生する。第1中間宿主はカワニナなどの淡水巻貝、第2中間宿主はモクズガニやサワガニなどの淡水甲殻類で、ヒトは第2中間宿主を生、あるいは不完全加熱調理の状態 で摂取して感染する。野生動物だけで生活環が回っているので、病気の発生防止は寄生虫そのものの撲滅ではなく、感染予防によって達成されるべき疾

患である。

主な寄生部位は肺であるが、成虫が稀に中枢神経系あるいは他の臓器組織に迷入して思いがけない重篤な症状を呈することがある。脳肺吸虫症は、かつて肺吸虫症が西日本を中心に多数みられたときには、小児を中心として大きな問題であった。今日では稀な疾患であるとはいえ、肺吸虫症自体は毎年一定数の患者が発生しており(表1)、遭遇の可能性は皆無ではない。また、輸入感染症として発生する可能性もあるので、神経系の感染症の病原体として肺吸虫は忘れてはならない存在である。

病原体と感染経路

肺吸虫属の寄生虫は約40種が記載されているが、これまでヒトへの寄生が確認されているのは7種である。それらの地理的分布と神経系感染例の有無について表2にまとめた。日本でみられる肺吸虫症のほとんどはウエステルマン肺

表1 宮崎大学における2001年以降の診断実績(吸虫類)

寄生虫	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011
肺吸虫	37	36	32	45	30	37	46	38	38	45	35
肝蛭	1	1	8	5	6	2	3	1	1	3	2
住血吸虫	0	0	1	5	5	6	6	4	4	3	6
肝吸虫	1	3	1	1	0	0	0	0	0	1	3

* Paragonimiasis and central nervous system.

** Haruhiko MARUYAMA, M.D.: 宮崎大学医学部感染症学講座寄生虫学分野[〒889-1692 宮崎県宮崎市清武町木原5200]; Department of Infectious Diseases, Division of Parasitology, Faculty of Medicine, University of Miyazaki, Miyazaki 889-1692, Japan.

*** Yukifumi NAWA, M.D., Ph.D.: コンケン大学医学部研究支援部門; Faculty of Medicine, Khon Kaen University, Khon Kaen, Thailand.

表2 ヒトの病原体として知られている肺吸虫種とその分布

種名	分布地域	CNS寄生症例
<i>P. westermani</i>	アジア全域	あり
<i>P. skrjabini</i> *	東アジア(日本, 中国)	あり
<i>P. heterotremus</i>	東南アジア	?
<i>P. kelikotti</i>	北米	?
<i>P. mexicanus</i>	中南米	あり
<i>P. africanus</i>	アフリカ	あり
<i>P. uterobilateralis</i>	アフリカ	?

* *P. miyazakii* を含む。

吸虫 (*P. westermani*) の感染であるが、宮崎肺吸虫 (*P. miyazakii*) 感染例も確認されている(ちなみに宮崎肺吸虫の宮崎は高名な寄生虫学者・宮崎一郎の名に因んだものであり、地名の宮崎とは関係ない)。最近の分子系統学的研究から、宮崎肺吸虫は中国大陸に分布するスクリヤビン肺吸虫 (*P. skrjabini*) の亜種あるいは種内変異と看做されるようになったり。ここでは慣例に従って、国内の宮崎肺吸虫/スクリヤビン肺吸虫症は宮崎肺吸虫として記述する。宮崎肺吸虫はウエステルマン肺吸虫と比べてヒトに適合していないようで、ときに成虫になれないまま皮下組織などを移動して幼虫移行症 (larva migrans syndrome) を起こす。

ヒトへの感染性の有無にかかわらず、すべて

の肺吸虫は淡水産の巻貝、特にカワナナの仲間を第1中間宿主、淡水産の甲殻類(サワガニ、モクズガニの仲間やザリガニなど)を第2中間宿主、そして哺乳類、特にネコ科の動物を終宿主として生活環を維持している(図1)。

ヒトが第2中間宿主のサワガニ、モクズガニやザリガニなどを加熱不十分な調理法で摂食すると、その中に潜んでいる肺吸虫の感染型の幼虫(メタセルカリアといわれる)が人体内に取り込まれて感染が成立する。日本では、ウエステルマン肺吸虫は主にモクズガニに、宮崎肺吸虫は主にサワガニに寄生しているが、この区別はさほど厳密ではない。韓国ではザリガニが主な感染経路として知られている。中国で有名な「上海蟹」は日本のモクズガニときわめて近縁で、やはりウエステルマン肺吸虫の主要な感染源である。

近年、韓国や中国、タイなどの肺吸虫流行地から日本に移住した人々の間で、日本のモクズガニやサワガニを、キムチ漬け、老酒漬け、醤油漬けで食べたり、塩漬けを細かく砕いて青パパイヤサラダに混ぜて食べたりするなど、それぞれの国の伝統的な調理法で摂取して肺吸虫に感染するケースが散見されるようになってきている²³⁾。めずらしい例では、カリフォルニアのすしレストランで提供された、輸入サワガニが原因のウエステルマン肺吸虫症白人症例の報告

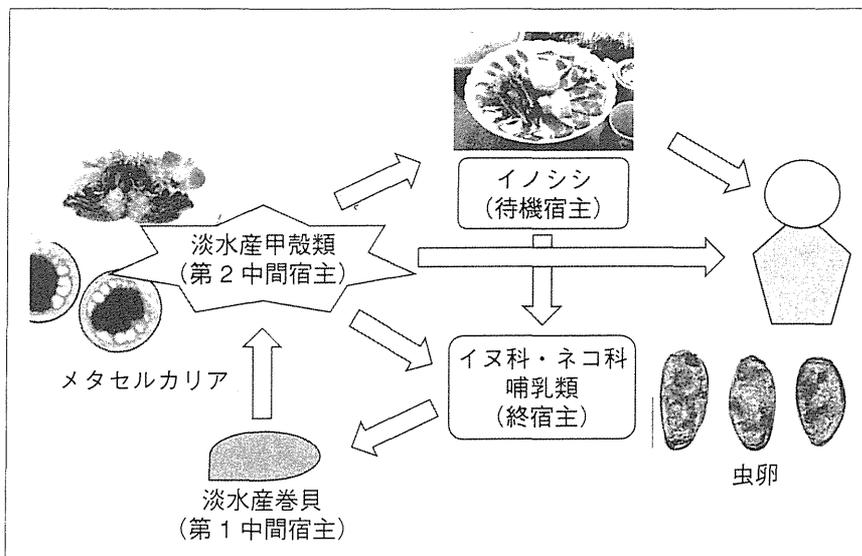


図1 肺吸虫類の生活環

ヒトは第2中間宿主の甲殻類か待機宿主のイノシシを摂取して感染する。第1中間宿主の貝を生食しても感染することはない。

もある⁴⁾。このような例では、会食により複数名が同時に感染することが多いので、特に外国人の症例に遭遇した場合は会食の有無を聞いて、状況に応じて家族友人などの追跡調査をする必要がある。

また、最近の米国からの報告によると、ミズーリ州で2006～2010年の間に野外キャンプやカーヌー旅行を行った10～31歳の若年者9例にケリコット肺吸虫症が発生した⁵⁾。ここで感染の契機としてあげられてるのは、「勇気試し」、「酔った勢い」、「サバイバルスキルの見せつけ」などである。わが国でも過去に「酔った勢い」などの事例が発生していることから、淡水産の魚類や甲殻類を生で口にするると種々の感染の危険があるということを家庭や学校などで教えていく必要がある。

これらの第2中間宿主の生食による感染とは別に、西日本、特に九州の山間部ではイノシシ肉を刺身で食べてウエステルマン肺吸虫に感染した症例が多くみられており、日本特有の感染経路として知られている⁶⁾。肺吸虫にとってイノシシは好適な宿主ではないため、イノシシがモクズガニやサワガニを食べると、肺吸虫の幼虫は宿主イノシシの体内で成虫になれないまま、筋肉内で幼虫ないし幼弱成虫の形で長期間にわたりとどまっている。これをヒトが食べることで感染が起こる。つまり肺吸虫症は、典型的な食品由来の人獣共通寄生虫感染症といえることができる。

おそらく食習慣に起因すると考えられるが、日本人患者の多くは中高年男性である。しかしながら、外国人症例では30～40歳代の女性であることが多い(図2)。これまでに報告されている外国人症例の多くはアジア出身者であるか²⁾³⁾⁶⁾、カメルーンやナイジェリアを中心としたアフリカ^{7)～9)}、あるいは中南米ではペルー、ベネズエラ、エクアドル、メキシコに肺吸虫症例がある。今後、アジア以外にこれらの国と地方出身の患者が発生する可能性はあろう。

体内移行経路と中枢神経系感染

淡水産甲殻類あるいはイノシシ肉の摂取によってヒトに経口摂取された感染型幼虫(メタセルカリア)は特異な経路を通過して肺に到達する。すな

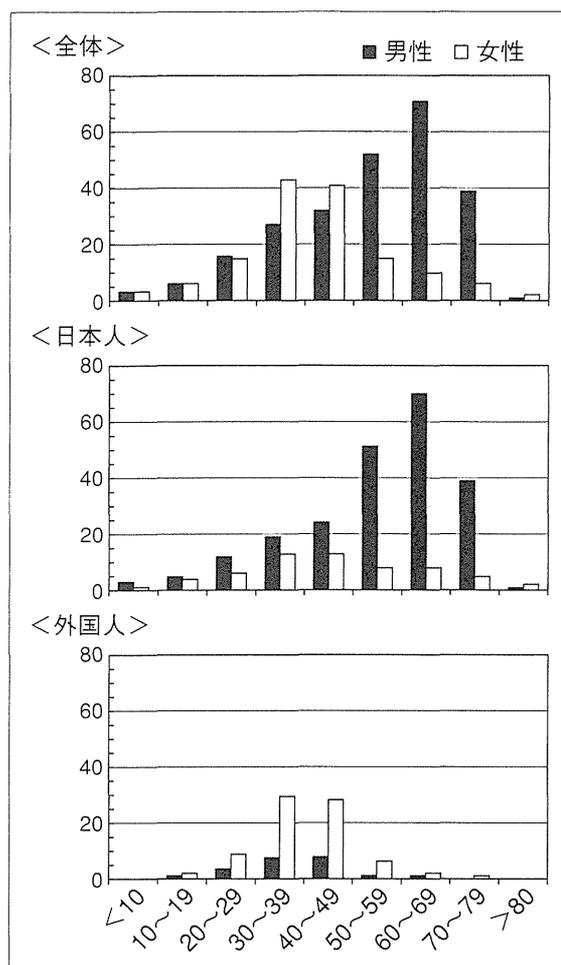


図2 わが国における肺吸虫症の年齢・性別分布(1986～2008)

宮崎大学医学部寄生虫学で診断にかかわった肺吸虫症例。わが国では基本的に成人男性の病気である。日本人と外国人(中国・韓国・タイ)で年齢性別分布が大きく異なることに注意。

わち、メタセルカリアは小腸で脱嚢し、脱嚢した幼虫は消化管から腹腔内へ出て腹壁の結合組織や筋肉内に入り込む。およそ2週間ほど筋肉内に滞在して再度腹腔に戻り、そこから次に肝臓/横隔膜を通過して胸腔に入る。そこから肺の胸膜を破って肺実質へ侵入し最終的に成熟する。体内移行では肺吸虫は各種の蛋白分解酵素などを分泌しながら組織中を進んでいくが、これらの酵素には強い抗原性があり、強力な抗体産生と虫体周囲への好酸球の浸潤を惹起する¹⁰⁾¹¹⁾。

このように複雑な体内移行経路のために、移行経路の途中で、皮下、腹腔内、腹壁、肝臓、横隔膜などさまざまな部位で激しい好酸球性炎症を起こすことがある。中枢神経系への侵入経

路は必ずしも確定していないが、動物実験の結果や臨床症例の画像所見、すなわち肺吸虫による中枢神経系病変の部位は大脳半球の後半部temporal, parietal, occipital areasに多く、脳幹、小脳、脊髄などへの迷入例は稀であることなどから推測して、体内移行の途中に腹腔から血行性に脊髄腔へ入り頭蓋内に入る経路、または縦隔の軟部組織を上行して頸静脈に沿って頭蓋腔へ入る経路が推測されている¹²⁾¹³⁾。小脳を含む後頭蓋窩への迷入がみられないことから、頸静脈内を上行して横洞内を経て脳実質へ入るという経路も推定されている¹⁴⁾。稀とはいえ脊髄周囲の虫体によって発症することがある¹⁵⁾¹⁶⁾。

臨床症状

前項で述べたような体内移行経路を持つことから、肺吸虫の感染ではさまざまな臓器組織で異物に対する炎症反応が惹起され、それにより病変が形成されることが理解できる。炎症は好酸球を中心としているが、慢性化・遷延化すると好酸球の反応は減弱していく。最初期の前駆症状とも呼ぶべきものにはメタセルカリアの脱囊と小腸脱出に伴う腹痛と下痢があり、次いで移動性の皮下腫瘍を経験する場合がある。もちろんこれらは必発というわけではなく、むしろ症状を欠くか気づかないことの方が多い。はっきりとした移動性の皮下腫瘍は寄生虫疾患を疑わせる所見であり、この段階で生検により診断がつく例もある¹⁷⁾。

肺吸虫症の典型的な臨床症状は当然のことながら呼吸器症状であり、典型的には慢性の咳嗽と「鉄錆色」と表現される血液を混じた茶褐色の喀痰が持続する。国内の患者は中高年の男性に多いためか、末梢血好酸球増多があっても見過ごされ、肺結核や肺癌の疑いで検査を進められることが少なくない。肺吸虫が肺実質に侵入せず胸膜腔に滞留しているときには胸水貯留や気胸のみがみられ、労作時呼吸困難や胸痛が出現する。胸水中や気管支肺胞洗浄液中には多数の好酸球を認める。ただし、細菌性その他の肺病変と比べると、肺吸虫症による肺実質病変や胸水貯留では、画像所見の割には自覚症状が軽い傾向にある³⁾。さらにはまったく自覚症状を欠く

場合もあり、このような例では定期健康診断による胸部異常陰影や末梢血好酸球増多が診断のきっかけとなる。好酸球優位、すなわちTh2優位の免疫応答では抗炎症性サイトカインの産生が優位になるからとも考えられている。

肺吸虫の中枢神経系への迷入では、その時期、迷入部位、虫体数などさまざまな要因が絡むために症状は多様であり、肺吸虫感染に固有の症状はない。急性期には髄膜炎症状を呈し、出血性病変による症状を初発症状として本症がみつけられることもある¹⁸⁾¹⁹⁾。亜急性期から慢性期には頭痛、視覚異常、嘔吐、けいれん、麻痺など、脳膿瘍や脳腫瘍あるいは脳梗塞、出血に似た症状で緩徐に発症し、進行性とされる。呼吸器症状や急性期神経系症状がないままに経過して、突然にけいれん発作や意識消失発作などで発症する陳旧感染例もあるので、注意が必要である。

脳肺吸虫症の特徴として、はっきりとした理由は不明であるが、患者は子供や若年層の男性に多いことが知られている。かつてのわが国のウエステルマン肺吸虫による脳肺吸虫の報告では30歳以下が圧倒的に多く、特に10歳以下の小児が40～60%を占めていた²⁰⁾²¹⁾。メキシコ肺吸虫の報告でも5～8歳(3症例)の小児であり²²⁾、最近の報告でも、中国におけるスクリヤビン肺吸虫の頭蓋内寄生の報告で、患者の年齢分布は5～13歳(6症例)であった²³⁾。同報告でも男女比が2:1と男児に多く、脳肺吸虫症はやはり若年層男性に多いことがうかがえる。

したがって、以上の諸報告から考えると、わが国において最近脳肺吸虫症の発生をみないのは単に小児から若年者の感染事例が少ないためであり(図2)、運が悪ければいつでも脳肺吸虫症は発生するということは十分に考えられる。

画像

他のすべての感染症と同様に、肺吸虫症でも症状から疾患を想定して必要な検査を進めることで診断に到達する。しかしながら、実は肺吸虫症の診断におけるもっとも重要なポイントは、「肺吸虫症を含めた寄生虫疾患が鑑別診断のリストに入っているか」ということである。これにおいて他にはないとまでいってよい。つまり、寄

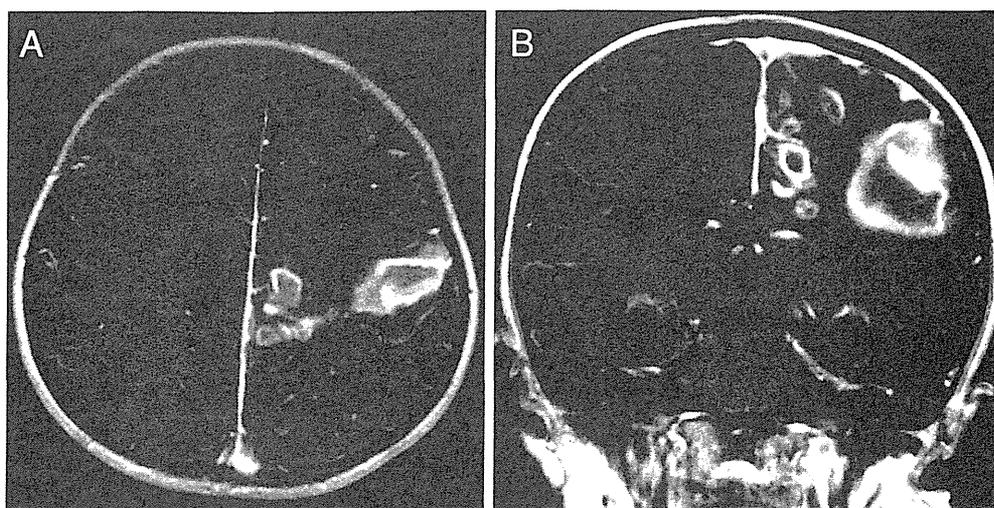


図3 頭蓋内血腫で発症した小児脳肺吸虫症の頭部MRI

頭痛，悪心，嘔吐によって発症し頭蓋内血腫が見出された9歳男児症例．Aは初診時の頭蓋内血腫の所見．Bは保存的治療によって1カ月が経過した段階，リング状に増強される集塊が認められる．（文献²⁶より許可を得て転載）

生虫疾患の可能性に思いが至れば，脳肺吸虫症を含め肺吸虫症の診断は比較的スムーズに行えるが，思いつかなければ適切な診断と治療に至ることは困難である．

現実には，典型的な肺病変を有する肺吸虫症の症例であっても診断がつかないまま経過する事例は少なくなく，抗生剤に反応しない肺炎として各種検査が繰り返されたり，あるいは肺癌の疑いのまま経過観察されていたりなどの例がある．まして近年，国内発生が稀な脳肺吸虫症であれば想定することは難しいと考えられる．さらに注意しなければならない点として，呼吸器症状を合併しない中枢神経系迷入症例も多く，日本および中国の報告によれば，肺病変を伴わない脳肺吸虫症は30～70%に達する^{19)～21)}．このような場合，中枢病変のみから肺吸虫症を疑わなければならないことになる．

中枢神経系の肺吸虫症において髄膜刺激症状やけいれん発作，麻痺などで発症すれば，受診後早期にCTやMRIなどの画像検査が実施されると考えられる．脳肺吸虫症の画像上の一般的な特徴としては，浮腫を伴うリング影の集合体（ぶどうの房様あるいは石けん泡様と表現される）とされるが，必ずしも典型的な画像所見を呈するものではなく，さまざまな程度 of 出血がもっとも多かったとする報告もある（図3）^{24)～26)}．基本的に画像所見のみから肺吸虫症と診断できるこ

とはおよそ不可能で，後述の抗体検査などの組み合わせによって診断がつけられる．

因に肺病変においては，肺吸虫が脳実質に到達する際に組織を分解しつつ進んでいった痕がmigration track（虫道）として捉えられ，診断的価値が高いとされる²⁷⁾．これは，胸膜から侵入して移動した痕が索状の癍痕ないし空洞を形成し，虫体の存在する結節に繋がるというものであり，解像度の高い連続CTスライスで見つけることができる（図4）．頭部MRIにおいても同様に，脳実質にtunnel signとして虫道を捉えたとする報告がある²³⁾．

診 断

診断において肺吸虫症を思いつくことが重要ではあるが，肺吸虫症は頻繁の低い疾患であり，九州の山間部などを除いて，いつも頭に入れておくというのは現実的ではない．したがって，先ほどのポイントの焦点を絞れば，「局所または末梢血の好酸球増多に遭遇したときに肺吸虫症を含めた寄生虫疾患が鑑別診断のリストに入っているか」ということになる．

好酸球増多は多くの原虫を除く寄生虫（蠕虫という）の感染症で見られ，診断の手がかりになっている．肺病変を伴う末梢血好酸球増多がある，あるいは神経症状を伴って髄液中に多数の好酸球を認めるなどの症例に遭遇したときに，原因

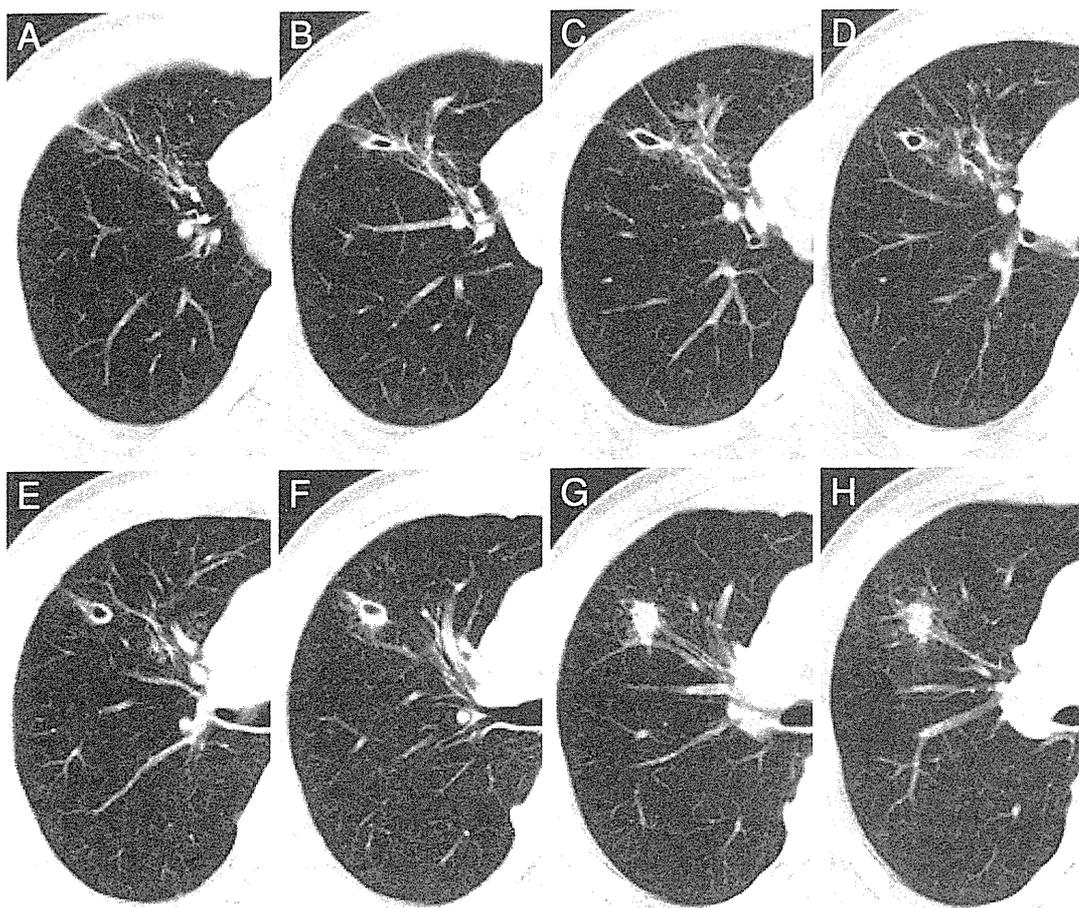


図4 肺吸虫症で見られる虫道(migration track)

ウエステルマン肺吸虫症における肺の連続CT画像。A~Hの順に、胸膜から索状影が一見気管支を思わせる空洞につながり、結節影へと続いていることがわかる。これは胸膜から虫体が侵入して実質に至った痕と考えられる(宮崎大学病院症例)。

寄生虫が何であるかはおき、とにかく寄生虫感染症を疑うことが重要である。好酸球増多を伴う両肺の浸潤影を認めた症例で、好酸球性肺炎との診断のもとに長期間ステロイドの投与を受けていた例などがあるので注意したい。脳肺吸虫症のほかにも髄液中に好酸球増多がみられる場合に考慮する必要があるのは、有鉤囊虫症、顎口虫症、広東住血線虫症である。

好酸球増多によって寄生虫疾患を疑ったとき最初に行うべきことは虫体や虫卵の検索である。肺吸虫症では、肺に成虫が寄生している場合でも虫体そのものが喀出されることはほとんどないが、虫卵が喀痰や胸水中、あるいは気管支肺胞洗浄液に見出されることがあるので、これが検出できれば確定診断となる。糞便からの検出率は高くないが試みる価値は十分にある。

次に、虫体や虫卵の検出と同時に施行すべき

なのは、血清ならびに髄液や胸水など局所液の抗体検査である。抗体検査はあくまで補助診断法であるとはいえ、特に肺吸虫症においては検出感度、特異性ともに実用レベルに達しており、非常に有効である。肺吸虫はきわめて抗原性の高い抗原を分泌・排泄するので、感染は強い抗体産生をひき起こす。好酸球増多があるということはすでに免疫応答が惹起されているということなので、肺吸虫感染が存在すれば、抗体も作られていると考えてよい。最近の国内の肺吸虫症例の多くは少数の虫体寄生による軽症例のため虫卵検出率は必ずしも高くなく、抗体検査のみで診断がなされ治療されている症例が多い。

中枢神経系感染では、髄液中からの抗体検出を試みるほうがより早期に、かつ鋭敏な結果が得られることがあり、血清と髄液を同時に検査することが望ましい。問題となるのは陳旧性の

脳肺吸虫症で、虫体が死滅してから長い年月が経っているので、ほとんどの場合に好酸球増多もなく、血清や髄液の抗体は陰性になっている。頭部単純X線撮影やCTで石灰化を伴う多房性の石けん泡様所見が特徴的とされるが、必ずしもすべての症例でこのような特徴的画像所見がみられるわけではない。結局は脳腫瘍疑いで手術した病変の病理組織に肺吸虫卵が発見されて肺吸虫症と診断されている。

酵素抗体法(ELISA)を用いた寄生虫疾患抗体スクリーニング検査は、民間検査機関の(株)エスアールエルで実施されている。対象項目にウエステルマン肺吸虫と宮崎肺吸虫が含まれるので、肺吸虫症の診断には大いに役に立つ。難点は現在のところ保険適用外検査となっていることである。宮崎大学医学部・感染症学講座・寄生虫学分野でも同様の検査を実施しており、(株)エスアールエルがカバーしていない住血吸虫症や広東住血線虫症にも対応している(検査依頼窓口 URL : <http://www.miyazaki-med.ac.jp/parasitology/detail.htm>)。

抗体検査はまた、血清中の特異抗体濃度を半定量的に検討できるので、治療効果判定の指標として用いることができる。ELISAによる肺吸虫症の診断や治療効果判定は、宮崎大学や国立感染症研究所をはじめ、国内の複数の大学や研究機関で実施可能である。

肺吸虫症の診断において、抗体検出やCT, MRIなどの画像検査など、各種検査の必要性とその重要性はいうまでもないが、肺吸虫症に限らず多くの食品媒介寄生虫症では、居住地や感染源となる食材(肺吸虫症の場合には、モクズガニ、サワガニなどの淡水産のカニやイノシシ肉)の生食歴の有無など、問診から得られる情報が非常に重要である。特に慢性感染で、血清抗体が検出されないような場合には問診情報が診断の重要な鍵となる。

治 療

プラジカンテル(商品名:ビルトリシド®; バイエル)が第一選択薬である。具体的な処方は、プラジカンテルを75mg/kg/日、分3で3日間となる。添付文書では40mg/kg/日、分2,2日間

投与と指示されているが、韓国での用量治験結果や国内での治療経験から75mg/kg/日が推奨されている²⁸⁾。大量胸水貯留例では、投薬前に胸水をできる限り除去しておくことが望ましい。

副作用は少ないが、時に発熱、腹部不快感、悪心、下痢、頭痛などがみられる。妊婦への安全性は確立されていないため、妊娠4カ月未満の妊婦への投与は避ける。肝蛭症の治療薬として海外で広く用いられているトリクラベンダゾールは、アフリカや南米の肺吸虫症に有効との報告があるが、わが国やフィリピンでの治療試行の結果ではウエステルマン肺吸虫に対する効果は不確実である。

服薬後に、急性期であれば虫体の死滅による多量の抗原放出により一過性に末梢好酸球値が上昇したあと、次第に正常化していく。これと並行して、画像所見の改善がみられ、時間をかけて特異抗体が消失していく。治療後3~4カ月後に再度抗体検査を実施して抗体濃度の低下を確認しておくのがよい。

おわりに

宮崎大学医学部寄生虫学教室では、1986年から寄生虫疾患に対する抗体検査を受託しており、特に2000年以降は有料化に伴って全国の医療機関からの検査依頼を受けている。最初に表1に示したとおり、われわれが診断に関与した肺吸虫症の症例数は年間30~40例であり、他の医療機関で診断・治療された症例をあわせても年間100症例には達しないのではないかと考えられる。脳肺吸虫症に遭遇する可能性はごく低いものであろう。

しかしながら、肺吸虫症の発生が続く限りは、たとえ低い確率であっても常に脳肺吸虫症発生の可能性があるということである。また、外国人の輸入症例という可能性もある。さらに、急性例の発生こそ知られていないが、肺吸虫症は1970年代頃まではかなりの流行がみられた。胸部所見に異常のない陈旧例が見逃されている可能性は否定できない。肺吸虫症は早期に診断できればビルトリシド®による治療がきわめて有効な疾患である。少なくとも急性例を見落とすことがないようにしたい。