

201210002B

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

平成22年度～平成24年度 総合研究報告書

研究代表者 木村 幹男

平成25(2013)年3月

目 次

I. 総合研究報告

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

木村 幹男…… 1

(資料) 国内未承認薬の有効性と安全性

木村 幹男

(資料) 国内における最適なマラリアの診断および治療体制の確立

春木 宏介

(資料) 国内未承認薬の輸入・管理・供給

三浦 聡之

古賀 道子

(資料) 新規住血吸虫症治療薬の薬効評価に関する比較研究

太田 伸生

(資料) 国内未承認薬の品質確保に関する研究

坂本 知昭

(資料) 熱帯病流行地における治療薬使用状況と問題点

大前 比呂思

(資料) 最新の治療情報の収集・解析と還元

加藤 康幸

(資料) 寄生虫症の血清疫学と治療の評価

丸山 治彦

II. 研究成果の刊行に関する一覧表

…… 67

III. 研究成果の刊行物・別刷

…… 73

I. 総合研究報告

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

研究代表者 木村 幹男 結核予防会新山手病院診療技術部・部長

研究要旨 本研究班の主要な活動として、輸入熱帯病・寄生虫症に対する国内未承認薬を導入し、それらの薬剤を臨床研究として治療に用いた。そして3年間で抗マalaria薬、抗赤痢アメーバ薬、抗トキソプラズマ薬などの使用症例を解析し、当該薬剤の有効性や安全性につき有意義な結果を得て、平成24年12月における2薬剤(アトバコン・プログアニル合剤およびパロモマイシン)の国内承認取得に大きく貢献した。他に、簡便で高感度な薬剤の品質試験法の開発、国内未承認マalaria迅速検査キットの評価、国内における寄生虫症の疫学解明、組換え抗原を用いた寄生虫症鑑別、寄生虫症の転帰の解明、アジアの流行地における治療の評価、住血吸虫感染マウスを用いた治療実験などで多くの有意義な結果を得た。研究班は、国内の当該患者に対して欧米先進国レベルの診療を提供する体制を構築・保持してきたが、これは国内で広く周知され、今や必須なものとなっている。

研究分担者

- (1) 獨協医科大学越谷病院臨床検査部・教授
春木 宏介
- (2) 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・准教授 三浦 聡之、助教 古賀
道子
- (3) 東京医科歯科大学国際環境寄生虫病学分野・
教授 太田 伸生
- (4) 国立医薬品食品衛生研究所薬品部・主任研究
官
坂本 知昭
- (5) 国立感染症研究所寄生動物部・室長
大前 比呂思
- (6) 国立国際医療研究センター国際感染症センタ
ー・医長 加藤 康幸
- (7) 宮崎大学医学部感染症学講座寄生虫学分野・
教授 丸山 治彦

A. 研究目的

観光、ビジネス、調査研究、途上国援助、留学など様々の形での国際交流が活発化している。日本人海外渡航者数は「出国日本人」として見た場合、2010年には16,637,224人、2011年には16,994,200人であったが、2012年には18,490,622

人(速報値)と増加している。これらの中には、熱帯/亜熱帯地域あるいは途上国へ出かける日本人も多く、それらの地域特有の感染症に曝露され、帰国後に国内で発病する例が増加すると予想される。また、海外から日本を訪れる人の数は「外国人入国者」として見た場合、2010年には9,443,696人、2011年には東日本大震災の影響を受けて7,135,407人に減少したが、2012年には9,173,921人(速報値)と増加した。そのため、日本に入国してから熱帯病・寄生虫症を発症する外国人への対応は益々必要となるであろう。しかるに、国内の医療機関では熱帯病の診断経験が不十分で、さらに治療薬が国内未承認薬であることも多く、適切な診療を提供できない可能性が危惧されてきた。また、国外のみならず国内でも感染しうる寄生虫症においても、治療薬の一部が国内未承認であり、同様な事態の発生が危惧される。国内におけるこれらの疾患の患者数は必ずしも多くないために、国内製薬企業は収益性の問題から薬剤の開発には消極的である。本研究班は、熱帯病・寄生虫症の治療における国内未承認薬(稀少疾病治療薬)を海外から導入し、臨床研究として適切に使用し、当該薬剤の有効性と安全性のデータを迅速にフィードバックして行く。その結果、国内において欧米

先進国と同等のレベルでの治療を提供することを目指すものである。

研究班の保管薬剤を使用した症例については、担当医師に治療報告書の提供を求めるが、治療報告書を確実に回収し、薬剤の治療効果や副作用を適切に評価する必要がある。また国内承認薬を用いた治療についても症例を詳細に検討し、本研究班の経験として蓄積して行かなければならない。当研究班が扱う治療薬剤については、最新の評価、需要、および入手可能性を絶えず把握しておく必要がある。さらに、輸入薬剤を効率良くかつ適切に使用するためには、それらの保管や供給の体制、薬剤使用機関についても、絶えず点検や見直しが必要となる。また新規薬剤の導入に際しては、日本人患者に対する安全性を確保するために品質検査を行なう必要があるが、それには最適な検査法の開発も必要となる。

熱帯病・寄生虫症に関して、国内の医療現場では診断に難渋することも多いので、全国の医療従事者を対象とした診断の支援も必要である。それには従来の標準的診断法を用いるのが基本であるが、最近進歩が著しい分子診断法や抗原診断法の開発を行うことも重要である。さらに、欧米先進国、疾患が流行する途上国、および日本における熱帯病・寄生虫症の最新の疫学状況、それらの診断や治療の最新情報を把握する必要がある。また、今後の治療の発展のためには、動物を用いた治療研究も重要である。

本研究班はこの様に多方面からの総合的研究を遂行し、国内における熱帯病・寄生虫症患者に対して、国内未承認薬の使用を含めて最適な診療が行われる体制の構築を目指すものである。

B. 研究方法

薬剤の使用および副作用

対象とする国内未承認薬は、東京大学医科学研究所の研究分担者が海外に注文し(多くは英国の薬品会社である John Bell & Croyden 社)、国内到着後に関東信越厚生局薬事監視課より輸入許可を取得し、東京大学医科学研究所薬剤部の協力を得て、同部倉庫に保管した。そして、薬剤供与の依頼に応じて必要最小限の量を発送した。今回、平成 22(2010)～24(2012)年における薬剤の輸入量、使用症例数、治療報告書の回収、重篤有害事象報告、副作用報告などを検討した。また、薬剤を安

定的に確保するための工夫、各薬剤使用機関への適切な配付についての検討を行なった。

国内未承認薬の有効性と安全性

平成 22 年度には抗マラリア薬アトバコン・プログアニル合剤(商品名 Malarone)の有効性と安全性を検討した。本薬剤は GlaxoSmithKline 社製であり、1錠にアトバコン 250 mg と塩酸プログアニル 100 mg を含む錠剤である。平成 23 年度には赤痢アメーバ症で急性期治療が終了した後に根治療法薬として用いるパロモマイシン(商品名 Humatin)の主に安全性、一部につき有効性も検討した。本薬剤は Park-Davis 社製で、1カプセルに 250 mg を含有する。平成 24 年度にはマラリア根治療法薬プリマキンについて検討した。本薬剤は Durbin PLC 社製で、1錠が 7.5 mg 塩基を含むものである。なおプリマキン使用に当たっては、副作用としての溶血性貧血がありうるので、事前に患者の赤血球 G6PD 測定を行うことを勧めている。

解析は基本的に、主治医から提出された治療報告書の記載を元にした。そこでは主治医により、有効性(著効、有効、無効、悪化、不明、その他)と転帰(全治、軽快、再発、死亡、不明)の記載がなされ、副作用については、症状、発現状況、発現までの総投与量、副作用の程度/経過/処置、薬剤との関連性に関する記載欄がある。場合により、詳細な情報を得るために主治医に直接の問い合わせも行なった。

一医療機関におけるプリマキン使用例

2007 年 4 月から 2011 年 9 月に、国立国際医療研究センター病院において、三日熱マラリアまたは卵形マラリアの根治療法として本研究班のリン酸プリマキン錠(Durbin PLC 社)が使用された日本人患者について、診療録を用いて後方視的検討を行った。マラリアの診断は、末梢血塗抹標本の鏡検に加え、PCR が補完的に用いられた。

年齢、性、体重、渡航先、原虫種、寄生原虫数、急性期治療薬、急性期治療終了からプリマキン開始までの期間、プリマキンの用量、G6PD 活性、副作用、再発の有無について検討した。

トキソプラズマ症の解析

本研究班から供与した薬剤の使用報告書のみでは症例数が少ないため、過去の文献報告や共同研究施設(防衛医科大学校病院、がん・感染症センター都立駒込病院、都立墨東病院)において治療されたトキソプラズマ症についても解析することとし

た。

後天性トキソプラズマ症のうち非 AIDS 症例としては、本研究班から薬剤の供与を受け、治療後に報告書が提出された 8 例と、本邦における既報告の 10 例について検討を行った。後天性トキソプラズマ症のうち AIDS 症例としては、本研究班から薬剤の供与を受け、治療後に報告書が提出された 1 例、共同研究施設で治療された 12 例、本邦における既報告の 5 例について検討を行った。非 AIDS 症例での調査項目のほか、CD4 陽性細胞数ならびに HIV 定量の結果も調査した。

先天性トキソプラズマ症については、本研究班から薬剤の供与を受け、治療後に報告書が提出された 5 症例について検討を行った。診断根拠、症状、治療薬の選択と薬剤による有害事象の有無、治療効果について調査した。

マラリア迅速診断キットの評価

イムノクロマト法でマラリア原虫抗原を検出する迅速診断キットの評価を行った。これらは初め Entebe Malaria(Laboratorium Hepatika 社)、Malaria Ag P./Pan および Malaria Ag (両者ともに Standard Diagnostics 社)であったが、2011 年度途中から Malaria Ag P./Pan および Malaria Ag の入手が困難となり、MALARIA P. f & Pan Ag Rapid Test Kit(BIONOTE 社)へと変更とした。さらに 2012 年度には、より安定した供給が期待される BinaxNow Malaria(アリーアメディカル)に変更された。これらのキットを研究班の薬剤使用機関 25 ケ所に配布し、マラリアが疑われる発熱患者で使用し、その結果を顕微鏡法での診断結果とともに報告するよう依頼した。これらのキットの殆どは熱帯熱マラリア原虫特異的な抗原と(主に HRP2)、4 種のマラリア原虫が共通して保有する抗原を検出するもので、結果は熱帯熱マラリア、熱帯熱マラリア以外のマラリア(3 種のどれかは不明)、非マラリアのどれかとなる。

薬剤の品質評価分析法の開発

ミルテフォシン

内臓型リーシュマニア症に有用な Impavido(Zentaris 社)の品質評価に適用する分析法の開発を行った。本剤の主成分であるミルテフォシン(MF)及びその類似化合物、Tetradecyl phosphocholine(TP)、Octadecyl phosphocholine(OP)の超高速液体クロマトグラフィー/質量分析法(UHPLC/MS)を用いた高感度分析法の開発を行っ

た。

分析用標準溶液はメタノール/水(1:1)で調製した。内標準物質としてはジドデカノイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン(DGP)を用いた。カラムは Merck 社製 ZIC-HILIC カラム(2.1 mm x 150 mm, 粒径 3.5 μm)を用いた。移動相は 1%ギ酸を含むアセトニトリル/1%ギ酸を含む 10 mM 酢酸アンモニウムの混液(83:17)を、流速はアイソクラティックモードで 0.15 ml/min に設定した。質量分析条件はポジティブ ESI モードで、コーン電圧を 30eV に設定した。検出質量は、TP、MF、OP はそれぞれ m/z 380.5、m/z 408.4 及び m/z 436.4、また内標準物質として用いた DGP は m/z 622.6 を選定した。

パロモマイシン

パロモマイシンを含むアミノグリコシド系抗生物質の品質評価に適用する分析法の開発を行った。UV 吸収がない化合物でも検出可能な蒸発光散乱検出器に着目し、10 種類のアミドグリコシドの HPLC 一斉分析法の開発を行った。

パロモマイシンの他、ゲンタマイシン、トブラマイシン、カナマイシン、リンコマイシン、アブラマイシン、スペクチノマイシン、アミカシン、ネオマイシン、スペクチノマイシンを研究の対象とした。分離には 3 種類の HILIC カラム及びイオンペア試薬法による 3 種類の ODS カラムを用いたアーテメター、ルメファントリン

Riamet 錠の有効成分であるアーテメター及びルメファントリンを含むセスキテルペン・ラクトン類の一斉分析条件の開発を行った。

セスキテルペン・ラクトン類を誘導体化することなく HPLC 分析が可能な蒸発光散乱検出器(ELSD)を検出器とした。分離には 2 種類の HILIC カラム及び 4 種類の ODS カラムを用いた。検討項目としては、ELSD のネブライザーの設定温度、カラム温度、移動相、カラムの選択などである。また、Riamet 錠剤に関してはアーテメター及びルメファントリンの同時分析について検討した。

重症マラリアにおけるプロカルシトニン

感染症の重症度判定にプロカルシトニンの重要性が取り上げられており、マラリアにおいても重症度の指標になりうるかどうか検討に値する。本研究の期間に経験された重症マラリアの 1 例で、イムノクロマト法(エクルーシス試薬ブラムス PCT)を用いて経時的測定を行った。

また、実験的サルマラリア、すなわち *Macaca*

fuscata に *Plasmodium knowlesi* を 10⁹ 個静注し、7 日後にクロロキンで治療し、感染後 24 時間ごとに 60 日間採血して、上記イムノクロマト法と三菱メディエンス(株)への外注(試薬法)での測定を行った。

アーテスネート注射薬の評価

平成 24 年 8 月 19 日から 8 月 29 日の間、ホーチミンシティ熱帯病院(ベトナム国ホーチミンシティ)において、熱帯熱マラリアに対するアーテスネート注射薬の使用状況、使用効果について専門家との面談、文献検索により調査を行った。

国内における抗蠕虫薬の使用

日本医療データセンター(株)に集積された 100 万人のレセプトデータ(企業の健保組合、2010～2012 年途中まで)を対象とし、寄生蠕虫症関連の確定病名が付けられた例を拾い出して検討した。また、アニサキスなど食中毒の原因ともなる寄生虫については、食品衛生法によって届けられた食中毒事例とも比較検討した。さらに同じレセプトデータを用い、寄生蠕虫症に対し保険適応が記載されているプラジカンテル、アルベンダゾール、パモ酸ピランテル、メベンダゾール、イベルメクチンの実際の処方数を、適応となる寄生虫の診断数と比較して解析した。

寄生虫の発生動向

宮崎大学では血清抗体での診断を主とし、multiple-dot ELISA 法によるスクリーニングおよび 96-well microtiter-plate ELISA 法による精査を行なっているが、2010～2012 年における同大学での寄生虫検査の受託数、陽性症例数、患者が受診した医療機関の都道府県などを解析するとともに、その時々々の寄生虫の疫学状況や経年的変化を把握し、その要因を明らかにすることを目指した。

組換え抗原による幼虫移行症の虫種決定

幼虫移行症を生じる虫種としてはトキソカラとブタ回虫が殆どを占める。従来の血清反応ではそれぞれの ES 抗原に対する反応を見るが、これによる両者の鑑別ができない症例が多数見られる。そこで交差反応を最小限にして鑑別をおこなう方法の開発を目指した。血清は 2005 年以前に宮崎大学で保存していたもので、病歴、画像所見、生職歴などから動物由来回虫類感染と思われる症例を選び出した。組換えブタ回虫抗原 rAs16 は動物衛生研究所・辻尚利氏より、組換えトキソカラ抗原

rT. canisAg は国立感染症研究所山崎浩氏より供与を受けた。トキソカラ症とブタ回虫症の区別は、一方の抗原に対する反応(吸光度)が他方の抗原に対する反応の 2 倍以上の時に、当該寄生虫症と見做した。

寄生虫症例の転帰

宮崎大学で寄生虫検査報告書が電子化されている 2004 年以降の症例でフォローアップ依頼がなされたものにつき、治療後の転帰の調査を行った。疾患としては、①治療法は確立されているが、治療不成功例も見られる肺吸虫症、②国内承認薬であるが適応が得られていないアルベンダゾールが第一選択薬である、回虫類による幼虫移行症、③国内未承認薬のトリクラベンダゾールが使われている肝蛭症、④有効な治療薬がないとされるマンソン孤虫症を対象とした。転帰を判断する指標としては臨床症状、検査所見(画像所見を含む)、血清抗体価などを総合的に評価し、「治癒」「軽快」「変化なし」のいずれかに分類した。

東南アジアにおける抗蠕虫薬の効果

カンボジア王国保健省が、2010 年、2011 年の乾季(3～5 月)にクラチエ省で行った、集団治療を主体とするメコン住血吸虫症対策プログラムに参加し、プラジカンテルとメベンダゾールに関する効果と副作用について検討した。また、フィリピンの日本住血吸虫症浸淫地では、フィリピン共和国保健省が行う住血吸虫症対策事業として、レイテ島の Schistosomiasis Research Hospital を受診した日本住血吸虫症患者を対象に、神経症状に対するプラジカンテルの効果を検証した。

N-89 の抗住血吸虫作用

N-89 はアーテミシニンと同様に endoperoxide 構造を持ち、同様の抗マラリア原虫活性を持つことが推定されている。マンソン住血吸虫(Sm)(Puerto Rico 株)を用いて、新規合成化合物 N-89 の in vitro および in vivo 投与による抗住血吸虫作用を、殺住血吸虫作用と宿主体内の残存虫卵数の変動を指標として評価した。

In vivo 効果はマウスの実験的マンソン住血吸虫感染にて検討した。BALB/c マウスに Sm セルカリア 180 匹を経皮感染させ、感染 1～7 週の間 N-89 を 350 mg/kg でオリーブ油と共に単回の経口投与を行い、感染 8 週でマウスを解剖して回収虫体数と雌虫の産卵能とを指標に検討した。

N-89 の虫体発育に及ぼす効果を検討するために、

上記と同様に感染させた BALB/c マウスの感染 5 週後に N-89 を 300 mg/kg、2 日連用でオリブオイルと共に経口投与を行い、感染 8 週でマウスを解剖して虫体を回収して、体長測定と虫体中のヘモゾイン量の測定とマウス体内の残存虫卵数を検討した。鉄代謝にかかわる酵素としてカテプシン D の酵素活性を検討した。

治療効果の評価として、N-89 投与マウスの肝臓内病変を病理組織学的に観察した。N-89 の住血吸虫への取り込みを観察するために、in vitro でシストソミューラを得て、それに N-89 と構造が類似する N-251 を PE 標識して添加し、120 分処理後の虫体への取り込みを蛍光顕微鏡にて観察した。また感染 5 週後に N-89 投与を行い、その 2 週後にマウスから成虫を回収し、虫体のタンパク質を 2 次元電気泳動パターンとして調べるとともに、トリプシン処理を行って LC-MS-MS 解析に供した。

倫理面への配慮

平成 21 年 8 月より、国内未承認薬を用いる臨床研究が「臨床研究に関する倫理指針」を完全遵守することを目指し、平成 22 年 7 月末に研究代表者が自らの機関の倫理審査委員会での承認を取得し、各薬剤使用機関ではこれを元にそれぞれの倫理審査委員会で承認を得た。実際の症例で薬剤を使用するに当たっては、研究班が作成した和文あるいは英文の薬剤使用説明書を患者に示し、所定の薬剤使用承諾書に患者の署名を得た。その後に必要な薬剤使用登録書、重篤有害事象報告書、治療報告書には患者氏名やイニシャル、生年月日の記載は求めなかった。さらに、それらの書類の保管は厳重に行ない、研究に参加している医療機関の倫理委員会が必要に応じて閲覧する場合を除き、研究班に属しない者が閲覧することは不可能となっている。

ヒト血清の使用、動物実験、国内未承認検査薬の使用に際しては、各所属機関で実施の承認を受け、ガイドラインなどを遵守した。

また、アジアでの臨床研究については、全てフィリピン共和国保健省やカンボジア王国保健省が行う住血吸虫症対策事業の一環として行われた。また、被検者の健康増進に利するよう検査結果を個別に伝えると同時に、検査結果の研究への利用については、書面で同意を得て行った。

C. 研究結果

薬剤の使用および副作用

2010 年 1 月～2012 年 12 月の期間における薬剤の使用登録書の提出は 307 例(2010 年:94 例、2011 年:105 例、2012 年:108 例、のべ数)で、年々微増しており、約 3～4 日に 1 回使用されたことになる。また、使用登録書の提出 307 例に対して、治療報告書の提出は 208 例で、報告率は 67.8%であった。

薬剤別では、マラリア治療薬に関してはのべ 152 回の薬剤投与があり、供給の 50%を占めていた。再発予防に使用されるプリマキン(Primaquine)が 63 例に使われ、年度毎では微増が見られた(2010 年:19 例、2011 年:21 例、2012 年:23 例)。他に、アーテメター・ルメファントリン合剤(Riamet)が 29 例、リン酸クロロキン(Avloclor)が 18 例に使用され、主に重症マラリアを対象とするキニーネ注射薬が 12 例、アーテスネート坐薬が 26 例に使用された。

以前から、抗マラリア薬の次には抗赤痢アメーバ薬の使用が多く、今回の 3 年間の集計でもメトロニダゾール注射薬が 30 例で使われたが、ほぼ半数はクロストリジウム・ディフィシル腸炎での使用であった。以前に使用が多かったパロモマイシンは、再発例での使用に限定する方針を取り、2010 年 19 例、2011 年 21 例であったが、2012 年には 10 例に減少していた。

抗トキソプラズマ薬のピリメタミンとスルファジアジンの使用は年々増加していた。両者は同一症例で併用されることが殆どであるが、前者は 2010 年 6 例、2011 年 11 例、2012 年 14 例で、後者はそれぞれ 6 例、9 例、13 例で使われた。

重篤有害事象報告として、ピリメタミン、スルファジアジン併用例で骨髄抑制が 2 例、原疾患による高カルシウム血症の進行が 1 例、腎機能低下が 2 例報告され、リン酸クロロキン使用例で発疹が 1 例、水様下痢が 1 例、メトロニダゾール注射薬使用例で原病の悪化による死亡が 1 例、パロモマイシン使用例で下痢が 2 例見られたが、死亡例以外は薬剤中止にて軽快している。いずれも原疾患の悪化あるいは既知の副作用と考えられ、これらの薬剤を用いた臨床研究自体を中止する必要はなかった。

国内未承認薬の有効性と安全性

アトバコン・プログアニル合剤

本薬剤の用法用量については、成人では 1 日 4 錠・3 日間投与であり、小児では体重を考慮して 1 日投与量を減量していた。成人の熱帯熱マラリア 14 例(大多数は日本人)のうち、3 例は他の治療後

に再燃を生じたものであるが、それらを含めて全例で効果が見られた。副作用は2例で報告され、うち1例では肝機能障害、白血球減少、血小板減少が報告された。成人の三日熱/卵形マラリア12例(外国人が多い。卵形は1例のみ)が本剤による治療を受けたが、全例で効果が示され、特別な副作用は見られなかった。また小児の熱帯熱マラリア2例が治療を受け、8.8 kgの小児は1日量3/4錠で3日間、12.5 kgの小児は1日量1錠で3日間の投与であったが、有効性と安全性に問題は見られなかった。

パロモマイシン

本薬剤を投与された145例を解析した。疾患としてはアメーバ性大腸炎が123例で、アメーバ性肝膿瘍が16例、両者の合併例が4例見られ、ジアルジア症も2例含まれていた。殆どは急性期治療終了後の再発予防目的であり、その効果についての判定は不可能であり、主として安全性の検討を行った。副作用は全体の2割弱に報告され、その殆どが軟便～下痢を主とする消化器症状であった。51歳男性がクロストリジウム・ディフィシル腸炎(偽膜性腸炎)を生じたが、他の抗菌薬による可能性も示唆された。59歳男性に肝機能異常が見られたが、服薬開始前にも軽度肝機能異常があり、投与中止で改善が見られた。また、47歳男性は膨疹・紅斑を生じ、本人の意思で服薬中止となった。副作用による服薬中止はこれら3例と下痢の4例、計7例(4.8%)であった。2歳と6歳の小児では副作用は見られなかった。また、HIV(+)と記載のある例と記載のない例で副作用の率に有意差は見られなかった。

無症状～軽症アメーバ性大腸炎で、便中栄養体の検出、便を用いたPCR診断、大腸生検組織での原虫確認、血清抗体上昇などから*E. dispar*でなく、赤痢アメーバ感染と判定された12例で本薬剤が投与されたが、全例が便中シストの陰性化を見た。

プリマキン

計133例の症例が対象となり、うち日本人は96例であった。マラリア原虫種としては、三日熱マラリア119例(89.5%)、卵形マラリア14例(10.5%)、不明1例(0.75%)であった(日本人で三日熱および卵形マラリアの重複感染1例があり、それぞれのマラリアとして計2回カウント)。プリマキン塩基の用法・用量については、15 mg/日・14日間が67例(50.4%)、30 mg/日・14日間が53例(39.8%)、そ

の他が14例(10.5%)で、体重当たり総量の平均は4.93 mg/kgであった。

副作用は3例で報告され、全て日本人であった。63歳女性は、15 mg/日投与の10日目に肝障害と白血球減少を生じて服薬を中止したが、中止後改善を見た。28歳男性は30 mg/日投与で6日目に心窩部痛を訴え、その後服薬を一時中止し、症状軽快後に15 mg/日に減量して再開した。また、30歳男性は30 mg/日投与にて4日目に肝障害を生じたが、服薬継続で軽快した。15 mg/日群と30 mg/日群における副作用発生率に有意差は見られなかった。

再発は7例に見られ、全て三日熱マラリアであった。用法・用量については不明な1例を除き、すべてが15 mg/日の14日間あるいは10日間(1例)の投与であった。再発例を国別で見ると、パプアニューギニアが3例で(感染者数19例で再発率15.8%)、他はインドネシア、ミャンマー、ブラジル、タイが1例ずつであった。そこで、プリマキン15 mg/日・14日間投与例に限り、非再発例と再発例とで体重当たり総量を比べると、前者の平均は3.48 mg/kg、後者は平均2.93 mg/kgで有意差が見られた。そして、体重当たり総量が3.62 mg/kgを超える例では再発が見られなかった。

一医療機関におけるプリマキン使用例

解析対象症例は18例で(男性14例、女性4例)、年齢は20～62歳、体重は46～86 kgに分布した。三日熱マラリア13例、卵形マラリアが5例であった。渡航先は、インド、パプアニューギニア、ウガンダ、インドネシア、ブラジル、ガーナなどであった。急性期治療薬は、クロロキン、メフロキンが主に使用された。

急性期治療終了からプリマキン開始までの期間の中央値は2.5日で、急性期治療と同時に開始した症例から、薬剤の供給の問題から47日後に開始した症例まで見られた。プリマキン使用前に再発を来した症例はなかった。当初から高用量(30 mg/日・14日間)を選択した9例は、パプアニューギニア、インド、インドネシア、マレーシアで感染した症例であった。副作用を呈した症例は確認されなかった。6ヶ月以上の経過観察中、17例で再発を認めなかったが、標準療法を用いたブラジル帰国後の1例で再発が見られた。

トキソプラズマ症の解析

後天性トキソプラズマ症の非AIDS症例として、

男性 9 例、女性 9 例が対象となり、年齢の中央値は 52.5 歳であった。病型はトキソプラズマ脳炎 15 例のほか、眼トキソプラズマ症 2 例、トキソプラズマ心膜炎 1 例であった。治療法としてはピリメタミン＋スルファジアジン併用が 11 例であったが、副作用が 6 例 (54.5%) にみられ、内訳は骨髄抑制 4 例、腎機能障害 3 例、低 Na 血症と悪心嘔吐が各 1 例であったが(重複可)、ほとんどは薬剤の減量や一時的な休薬をすることで、11 例中 10 例は治療完遂できた。

後天性トキソプラズマ症の AIDS 症例として、男性 15 例、女性 3 例が対象となり、年齢の中央値は 40.5 歳であった。病型は 17 例がトキソプラズマ脳炎であったが、1 例は全身性トキソプラズマ症であった。ピリメタミン＋クリンダマイシン併用は 12 例で行われたが、副作用が 5 例に認められ、内訳では皮疹 2 例、発熱、腎機能障害、骨髄抑制、食欲低下、振顫が各 1 例であり(重複可)、治療完遂は 12 例中 7 例に留まった。また、ピリメタミン＋スルファジアジン併用は 4 例で投与され、全てに副作用が見られ、内訳は皮疹 2 例、骨髄抑制と血尿が各 1 例であり、治療完遂はなかった。

先天性トキソプラズマ症では全てピリメタミン＋スルファジアジン併用であったが、投与期間はまちまちであり、効果判定も不明な症例が見られた。

マラリア迅速診断キットの評価

本キットで検査が行われたのは、2010 年には計 41 例のうちマラリア 16 例(熱帯熱マラリア 10 例)、2011 年には計 50 例のうちマラリア 18 例(熱帯熱マラリア 9 例)、2012 年には計 65 例のうちマラリア 6 例(熱帯熱マラリア 3 例)であった。したがって、3 年間でマラリア 40 例、非マラリア 116 例が検査されたが、キットにおける感度と特異度はともに 100%であり、陽性的中率と陰性的中率ともに 100%であった。

薬剤の品質評価分析法の開発

ミルテフォシン

TP、MF 及び OP の保持時間はそれぞれ、6.37 分、6.65 分及び 7.05 分で近接しているが、それぞれの特徴的な質量断片を選択的に検出することで、特異性の高い定性分析が可能であった。MF の微量分析では、検出限界は 3.6 ng/ml、定量限界は 11.5 ng/ml であった。

パロモマイシン

イオン対試薬 PFFA-8 を用いた Symmetry C18 カラムにより、10 種類のアミノグリコシド系抗生物質の一斉分析が可能となった。標準溶液の濃度範囲において、相関係数は何れも 0.998 以上を示し、良好な直線性が認められた。LLOQ は 0.15~2.15 µg/mL、LOD は 1.13~1.29 µg/mL の範囲内であった。ゲンタマイシンに関しては 5 種類の成分の定量が可能であった。

アーテメター、ルメファントリン

KINETEX カラムを用いた HPLC-ELSD 法により、アーテメター、アーテミシニン、アーテスネート、ジヒドロアーテミシニンおよびルメファントリンの一斉分析が可能となった。また、移動相としてイオン対試薬 PFFA-8 を用いることにより、リアメット錠剤中のアーテメター及びルメファントリンの同時分析を可能とした。

重症マラリアにおけるプロカルシトニン

西アフリカ数カ国へ出かけた 75 歳男性が発熱し、熱帯熱マラリアの診断確定までに数日を要し、意識障害を来して獨協大学病院に入院となった。顕微鏡法では熱帯熱マラリア原虫による感染赤血球 12%であり、プロカルシトニンが 21.53 ng/mL と高値を示し、その後に 84.0 ng/mL にまで上昇した。キニーネ注射薬とアーテスネート坐薬の投与、血漿交換を行い、末梢血で原虫は検出されなくなるとともにプロカルシトニン値も低下したが、全身状態は悪化の一途を辿り、多臓器不全で死亡された。

実験的サルマラリアでは重症化していたが、プロカルシトニンはイムノクロマト法、試薬法のいずれにおいても測定限界以下であった。

アーテスネート注射薬の評価

重症マラリアにおいて、初回 2.4 mg/kg、12 時間後 1.2 mg/kg、24 時間後 1.2 mg/kg、その後 24 時間毎に 1.2 mg/kg 投与を行い、経口摂取可能となったら経口薬(アーテメター・ルメファントリン合剤、アトバコン・プログアニル合剤、あるいはメフロキンの通常量を投与することで、優れた治療成績を収めている。アーテスネート注射薬の投与は最長 7 日間までとし、経口薬については意識障害があればメフロキンを避ける。副作用として、悪心・嘔吐、腹痛、頭痛、めまいなどがあるが、マラリアによる症状との区別は明確でない。また、上記通常量で稀に軽度の血液毒性がありうると思われ、高用量(6 mg/kg/日)を 7 日間使用して、19%

に好中球減少を認めたとする報告もある。

なお、アーテスネート注射薬として中国 Guilin 社のものが広く使われており、これは欧米の GMP 基準を満たしていないが、世界保健機関 (WHO) の GMP 基準を満たしていることが示された。ベトナムでは国営製薬企業により Guilin 社のものと同等のアーテスネート注射薬が製造され、国内で広く使われている。

国内における抗蠕虫薬の使用

日本国内での蠕虫症診断数では、蟯虫症が 2010 年 412 例、2011 年 361 例と圧倒的に多く、処方数ではパモ酸ピランテルが 2010 年 340 例、2011 年 304 例と圧倒的に多かった。しかしながら、蟯虫症、回虫症、鉤虫症の合計診断数に比べてパモ酸ピランテルの処方数は少なかった。イベルメクチンの処方数も 2010 年 123 例、2011 年 97 例と多かったが、疥癬の診断数が 2010 年 183 例、2011 年 163 例であり、殆どが疥癬に投与されていると思われた。吸虫症については診断数自体が少ないが (2010 年 7 例、2011 年 6 例)、プラジカンテル処方数は診断数より少なく、条虫症でも同様な傾向が見られた。

寄生虫症の発生動向

2007～2012 年の 6 年間ににおける寄生虫症疾患別の内訳では、過去の傾向を維持して回虫類の幼虫による幼虫移行症 (トキソカラ症、ブタ回虫症) と肺吸虫症が多数を占めた。しかしながら、肺吸虫症や顎口虫症、マンソン孤虫症、住血吸虫症 (陳旧例含む) は症例数に大きな変動がなかったのに対し、回虫類の幼虫感染症は低下傾向が顕著であった。回虫類の幼虫による幼虫移行症は、ピーク時は年間 100 症例前後あったので、約 1/3 に減少したことになる。

肝蛭症は、2010～2012 年で 8 例が診断され、このうち 6 例にトリクラベンダゾールが投与され、3 例が治癒、3 例が現在経過観察中である。他に、顎口虫症、マンソン孤虫症、住血吸虫症、アニサキス症、広節/日本海裂頭条虫症などが見られている。

組換え抗原による幼虫移行症の虫種決定

120 血清サンプルにつき、2 種類の ES 抗原に対する反応からトキソカラ症と判定されたのは 64 例 (53.3%)、ブタ回虫症とされたのは 9 例 (7.5%) で、どちらも判定されなかったのは 47 例 (39.2%) に上った。この 47 例につき、2 種類の組

換え抗原に対する反応を見ると、トキソカラ症と判定されたのが 26 例、ブタ回虫症とされたのが 1 例、どちらも判定できなかったのが 20 例であった。以上より、従来の ES 抗原を用いた方法での鑑別不能例が 39.2% (47/120) であったが、組換え抗原による方法で 16.7% (20/120) にまで減らすことができた。

寄生虫症例の転帰

肺吸虫症に対して、当研究班ではプラジカンテル 75 mg/kg・分 3、3 日間投与を推奨している。フォローアップ依頼のあった 138 症例のうち、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。変化なしの 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。

動物由来の回虫類感染症に対して、当研究班ではアルベンダゾール 15 mg/kg・分 2～3、4～8 週間投与を推奨している。フォローアップ依頼のあった 258 症例のうち、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。軽快および治癒例の中でアルベンダゾールを使用しなかったものが 24 例あるので、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 (175/222、すなわち 78.8%) であった。治癒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 12 例見られ、2 例を除いた 10 例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。イベルメクチン使用例では有効 7 例、無効 3 例であった。

肝蛭症 16 例は全てトリクラベンダゾールで治療され、軽快 1 例以外は全て治癒であった。マンソン孤虫症 20 例の転帰については、外科的摘出を受けた例で治癒が多く、プラジカンテル使用例では治癒率が劣っていた。

東南アジアにおける抗蠕虫薬の効果

カンボジア、クラチエ省では、2010 年、2011 年の 3～5 月にメコン住血吸虫症浸淫地の全住民 (約 5 万人) を対象に、プラジカンテルによる集団治療が行われ、Sentinel site となっている 4 村落では、糞便検査によるモニタリングも行われた。プラジカンテル治療 (40 mg/kg の 1 回内服) を受けた 1 ヶ月後の検査でも、メコン住血吸虫卵が検出さ

れた例には、1回量：20 mg/kg×3でのプラジカンテル再治療を行った。その効果を2週間後に糞便検査(Kato-katz法)で確認したところ、全例陰性となった。また、メベンダゾール集団治療(投与量500 mgでの1回投与)後に鉤虫卵陽性であった例については、アルベンダゾールによる再治療(投与量400 mgでの1回投与)によって虫卵が陰性化した。

2010年にフィリピン、レイテ島、パロにあるSchistosomiasis Hospitalを受診し、神経症状を示して治療対象となった日本住血吸虫症患者130人では、四肢の痙攣や感覚脱失や筋痙攣といった巣症状を疑わせる所見がみられた。このような神経症状については、プラジカンテル治療(1回量：20 mg/kg×3)の3ヶ月のうちに、90%以上が消失した。また、血便や腹痛といった消化器症状についても、速やかに消失した。

N-89の抗住血吸虫作用

Smセルカリア暴露後の様々な経過時間にN-89を経口投与して効果を観察した。感染2~3週の幼虫期に対してN-89は強い殺虫効果を示した一方、感染5週以降の投与ではN-89による回収虫体数減少は全く見られなくなった。雌虫の産卵能は感染5週での投与で最も強い阻害効果があった。すなわち、N-89はマンソン住血吸虫の幼虫ステージに対しては強い殺虫効果を示す一方、成虫に対しては虫を殺滅しないものの、雌虫による産卵を強く抑制することがわかった。

N-89のマンソン住血吸虫成虫に対する強い産卵抑制効果の機序検討を試みた。第一の可能性として、虫体の性成熟が阻害される可能性を検討するために、感染5週でのN-89投与の2週後に回収した虫体の体長を測定した。その結果、雌虫、雄虫ともに体長が有意に短く、N-89投与による虫体の発育阻害が強く示唆された。虫体を鉄カーミン染色観察したところ、N-89投与マウスから回収した成虫の腸管内容が対照虫体と比較して空疎化していることが観察された。そこで、虫体のヘモゾイン量を定量したところ、特に雌成虫で有意に減少していることが確認され、N-89投与により鉄の取り込みに障害があることが推定された。一方、N-89投与マウス由来虫体と対照虫体でカテプシンD活性を比較したが、差を認めなかった。

第二の可能性として寄生虫による外部からの栄養取込みが阻害されている可能性も検討した。In

vitroで虫体に蛍光ビーズを投与して取り込ませ、虫体の蛍光強度を単位体重あたりの補正值で求めたところ、N-89投与により、蛍光シグナルが有意に低下していた。

N-89投与によるマンソン住血吸虫成虫の発現タンパク質変動は、プロテオーム解析の結果、以下の現象が観察された。

(a) 雄虫特異的な変化：レドックス関連タンパク質 (Thioredoxin, Thioredoxin peroxidase, Glutathion S-transferase) など

(b) 雌虫特異的な変化：Protein foldingに関するもの (Protein disulfide isomerase, Endoplasmic reticulum chaperones) など

及び：ATP synthesis/hydrolysis 関連タンパク質 (Similar to F1-ATPase b-subunit, 26S proteasome subunit ATPase 2) など

PE標識N-251を投与した結果、N-251は幼虫体の表面から吸収されて細胞質に蓄積することが確認された。しかし、マラリア原虫の場合に確認されたような小胞体への蓄積か否かは確認できなかった。

D. 考察

最近の3年間における輸入薬剤使用については、相変わらず抗マラリア薬の使用が多かったが、特にアーテメター・ルメファントリン合剤の増加が目立った。これについては、先進国での合併症のない熱帯熱マラリアの治療において、第一選択薬として評価が高まっていることを日本の医師も理解しているためと思われた。さらに、トキソプラズマ症治療薬の使用症例増加も目立った。これは、以前から国内における本薬剤の需要はあったが、最近、本研究班が扱っていることが知られつつあるためと考えられる。なかでも、新生児トキソプラズマ症を含む小児例が見られるようになり、妊婦マラリアの問い合わせも多くなっていた。従来、本研究班は成人における薬剤投与を中心としてきたが、今後はこの分野に詳しい小児科医や産婦人科医との密な連携も必要となるであろう。また、本疾患の治療は長期にわたり、今後薬剤の供給依頼が増えると研究班ではカバーできなくなる可能性があり、今後も研究班が臨床データを蓄積して国内承認取得を急ぐ必要がある。

抗マラリア薬アトバコン・プログアニル合剤、および抗赤痢アメーバ薬パロモマイシンについて

は、それらの有効性と安全性に特別な問題はないと思われた。前者においては、他の治療が不成功に終わった後に本剤を使用して治癒に至った例もあり、優れた薬剤と思われた。後者については、再発予防としての効果の判定は不可能であったが、無症状～軽症アメーバ性大腸炎での使用で全例シスト陰性化が見られ、この病型の治療薬として優れた薬剤と思われた。両薬剤に共通することとして、副作用として報告されたものについては、原疾患による可能性、投与前からの問題などの可能性などから、真の副作用とは考えにくいことも多かった。パロモマイシンの副作用については、下痢～軟便を主とする消化器症状が殆どを占めたが、これは海外での報告から既知のことであり、特にわが国における使用に問題があるとは思えなかった。

以前の研究班では 1982～1993 年の三日熱マラリア症例を解析し、プリマキン標準療法(15 mg 塩基/日・14 日間)後の再発はパプアニューギニアでの感染例に多く、インドでの感染例は少ないことを示した。今回の検討でも標準療法後の再発例としてパプアニューギニアでの感染例が目立ったが、感染国のみならず、体重当りの総投与量が少ないことも再発に関係することが示された。このことは、プリマキン 30 mg/日・14 日間の高用量が主流となりつつある中で、体重が少ない場合には必ずしも高用量を必要としないことを意味する。我々のデータでは、感染国別の体重当り総投与量を示すには至らなかったが、今後も症例を蓄積することで、より詳細な基準の確立を目指したい。副作用は 3 例で報告され、特に高用量で多いとは言えなかった。インドネシアなどでのデータからは、マラリア予防に 30 mg/日を長期間服用しても、特に副作用が問題とはならないと述べられており、三日熱マラリアの根治療法でも一律に 30 mg/日を投与する動きもある。しかし、高用量では稀な副作用の可能性も否定できず、上記の様に体重当り総量を決めることも有意義と思われる。

後天性トキソプラズマ症の治療薬選択に当たっては副作用による忍容性の問題を重視する必要がある。非 AIDS 症例では、ピリメタミン+スルファジアジン併用で副作用が生じて、減量や一時的休薬などで治療完遂可能なことが多いが、AIDS 症例では多く選択されるピリメタミン+クリンダマイシン併用でも副作用による治療変更が多く、ピ

リメタミン+スルファジアジン併用ではさらに悪く、治療完遂が期待できないと思われた。先天性トキソプラズマ症では年齢や症状所見が多様であり、診断根拠、投与期間、効果判定基準も不明確であった。今後、簡単ではないがトキソプラズマ症に対する適切な治療ガイドラインの作成を目指し、本研究班でさらなる症例の集積・検討を行う必要がある。

重症マラリアにおけるアーテスネート注射薬は即効性に優れ、特に重症度が高い場合にキニーネ注射薬よりも効果が期待される。世界中で使われている製剤の殆どは中国 Guilin 社製であるが、欧米での GMP 基準を満たさないことから副作用の懸念があったが、先進国においても徐々に使用例が蓄積され、ヨーロッパの輸入感染症ネットワークである TropNetEurop における使用でも、今のところ特に副作用が問題となっていない。米国でもその価値を認めたことから Walter Reed Army Institute において製造を開始し、“研究的使用”として国内およびカナダで使用を開始している。本研究班では以前からアーテスネート坐薬(スイス Mepha 社)を導入してきたが、それが入手困難になるとの情報もあり、アーテスネート注射薬の導入を検討すべき時期に来ている。

当研究班が扱う薬剤は国内の製剤基準を満たしているかどうか、不明な部分もある。今回の3年間で抗リーシュマニア薬ミルテフォシン、抗赤痢アメーバ薬パロモマイシン、抗マラリア薬アーテメターおよびルメファントリンにつき、当該物質および類似物質の簡易分析法を確立できた。ミルテフォシンについては、親水性相互作用クロマトグラフィーカラムを接続した超高速液体クロマトグラフィー(UHPLC)/質量分析法を用いて特徴的な質量断片を検出することにより、溶出時間が近接する側鎖の炭素数が2つずつ異なる類似物質の定性的識別及び定量的分析を行うことが可能となった。また、パロモマイシンを含む10種類のアミノグリコシド系抗生物質の同時分析法の開発では、汎用性の高い分析システムを用いた簡易検定法を提案することができた。さらに、アーテメター等セスキテルペン・ラクトン類の同時分析条件を開発するとともに、Riamet錠中のアーテメター及びルメファントリンの同時分析法の開発を行い、濃度比一定のままで両者の同時分析を行うことを可能とした。これにより分析時間が短縮されるなど、リ

アメット錠の品質検定作業の効率化に貢献するものと考えられた。一部の薬剤については血中濃度モニターを視野におき、微量分析法も確立した。これにより、当該薬剤の品質確保がより保証されることが期待される。

適切な治療の開始前には適切な診断が必須であり、特にマラリアでは緊急性が求められることから、古典的ではあるが今でも gold standard である顕微鏡法に加えて、抗原検出による迅速診断法に期待が寄せられている。顕微鏡診断の経験が乏しい医療機関を受診した場合には、特に重要となる。今回用いたキットは主に、熱帯熱マラリア原虫特異抗原と 4 種のマラリア原虫が共通して保有する抗原とを検出するもので、診断上の価値が高いことが示された。顕微鏡法での検査がすぐにはできない場合など、救命に役立つと言っても過言ではない。国内未承認の治療薬のみならず、このような診断薬についても国内で承認されることが望まれる。なお、重症熱帯熱マラリアの 1 例でプロカルシトニンの経時的測定がなされ、重症度判定に有用と思われたが、今後の臨床例の蓄積が必要である。

寄生虫血清診断の結果から、動物由来回虫類感染症が減少していた。その原因は明らかでないが、肺吸虫症、顎口虫症、マンソン孤虫症などに減少が見られていないので、寄生虫症全体の減少とは考えられず、生レバー喫食による腸管出血性大腸菌感染症などが世間を賑わし、それらの食品に対する警戒感が高まったことによる可能性が考えられる。

今回、寄生虫症フォローアップ依頼症例から転帰の検討を行ったが、これは長期間にわたり数多くの血清診断を行ってきた宮崎大学の教室の特徴を生かしたものであり、貴重なデータと思われる。特に、動物由来回虫類感染症におけるアルベンダゾールは、わが国では保険適応が得られていないことから、国内症例での有効性を検討することは、将来適応拡大を考えるときに重要な資料となる。同薬剤の有効率は 78.8% であり、プラジカンテルによる肺吸虫症の治癒率 86.2%、トリクラベンダゾールによる肝蛭症の有効率 100% に比べると劣るとは言え、治療に難渋することの多い動物由来回虫類感染症において、最も信頼に足る薬剤であることが示された。また、アルベンダゾール無効の動物由来回虫類感染症でイベルメクチンを、摘出

不可能のマンソン孤虫症にプラジカンテルを試す価値があることが示唆された。

動物由来回虫類による幼虫移行症は、砂場などに混入した回虫成熟卵を経口摂取したり、トリやウシの肉やレバーを食して感染する疾患で、肝、肺、脊髄、眼、筋肉、消化管、腎などの深部の臓器や組織に移行し、重大な病変を引き起こす。なかでもトキソカラ(イヌ回虫、ネコ回虫)、ブタ回虫の幼虫移行症が多いが、血清学的に両者の区別は困難なことが多い。今回、両者の組換え抗原への反応性を見ることにより、従来 ES 抗原を用いた方法よりも虫種決定困難例が少なくなるとの結果が得られた。それにより、両者の疾患の感染経路や治療法などがより明らかとなり、この分野の臨床に大きく寄与できると期待される

カンボジアでのメコン住血吸虫症患者につき、現地で集団治療に用いられているプラジカンテルの単回投与では治療不成功例が見られたが、総量を増やした 2~3 回投与により虫卵は陰性化した。また、フィリピンの日本住血吸虫症患者の神経症状についても、同じプラジカンテルの投与量にて速やかな改善が見られた。これらから、現時点で本薬剤に対する耐性出現を危惧する状況ではないと思われた。なお、カンボジアでのメベンダゾール集団治療後に鉤虫卵陽性であった者にアルベンダゾールを投与したところ、虫卵陰性が確認され、ベンズイミダゾール系薬に対する耐性も特に考える必要はないと思われた。

100 万人のレセプトデータからは、蠕虫症としては蟯虫症が圧倒的に多く、そのためにパモ酸ピランテルの使用も多かったが、これはわが国における抗蠕虫薬の特殊性を反映している。すなわち、欧米においては、回虫症、鉤虫症、蟯虫症にはアルベンダゾールあるいはメベンダゾールが第一選択薬とされ、パモ酸ピランテルは第二選択薬に扱われることが多いが、わが国ではこれら 3 種の線虫症に対して適応を有するのはパモ酸ピランテルのみである。わが国ではメベンダゾールは鞭虫症のみ、アルベンダゾールは包虫症のみ、プラジカンテルは肺吸虫症、肝吸虫症、横川吸虫症には適応となっているが、世界的に重要な吸虫症である住血吸虫症、種々の条虫症には適応でない。このような世界標準からの逸脱を解消することは急務と考えられる。

住血吸虫症治療薬としてプラジカンテルが高い

効果と安全性を示すことから、過去 30 年以上に亘って唯一の選択薬剤として用いられてきた。しかし、プラジカンテル耐性株の出現が疑われる事態になり、今日では代替薬または補完薬の確保は急務である。抗マラリア作用が注目されている N-89 は、アーテミスニン系薬と同様に endoperoxide 構造を有するが、化学的に合成された物質である。アーテミスニンは薬草からの抽出物質であることから、安定的な供給は原材料の供給に左右される。この点を考えると、合成化合物は薬剤供給に安定性が期待されることが大きなメリットであり、今後のこの分野に大きな貢献となることが期待される。N-89 もアーテミスニン系薬剤と同様の幼虫殺滅効果を示した他に、5 週齢の幼若成虫期に投与すると経口的な栄養摂取ができなくなり、それ以降の性成熟ができず、産卵ができなくなる効果が確認された。慢性住血吸虫症の病態発現機序が宿主体内の残存虫卵に対する肉芽腫性炎症反応に依ることを考えると、N-89 が産卵抑制をした事実は、N-89 の発病予防効果に優れることが考えられた。マラリア流行地で用いられている ACT (artemisinin-based combination therapy) は、期せずして同時に住血吸虫病治療にも効果を持っている可能性がある。しかし一方で、N-89 を含むこの種の薬剤のマラリアと住血吸虫に対する至適薬用量が異なる場合、流行国での服用量をどちらに合わせるべきかが十分に検討されなくてはならない。

このように、平成 22~24 年度の 3 年間ににおいて多くの有意義なデータが出され、本研究班のデータを元に、平成 24 年 12 月に抗マラリア薬アトバコン・プログアニル合剤と抗赤痢アメーバ症治療薬パロモマイシンの国内承認された。前者はマラリアの治療のみならず予防も対象として平成 25 年 2 月に発売が開始され、後者は平成 25 年 4 月の発売が見込まれている。今後の研究班も、熱帯病・寄生虫症の分野における必要な薬剤の国内承認取得に向けて、データの収集と適切な解析を続けて行く必要がある。

E. 結論

国内で熱帯病・寄生虫症の最適な診療を行なうために必要な種々の方面からの研究を行ない、有意義な成果を挙げつつあり、国際化の時代における日本国民の健康保持に寄与するものと期待され

る。実際的には、抗マラリア薬アトバコン・プログアニル合剤(治療および予防を対象)、抗赤痢アメーバ症治療薬パロモマイシンの国内承認に大きく貢献した。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 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;61:466-469.
- Kinoshita A, Yamada, H, Kotaki H, Kimura M. Effects of anti-malarial drugs on the electrocardiographic QT interval modelled in the isolated perfused guinea pig heart system. *Malaria J* 2010;9:318.
- Furuta T, Kimura M, Watanabe N. Elevated levels of vascular endothelial growth factor (VEGF) and soluble vascular endothelial growth factor receptor (VEGFR)-2 in human malaria. *Am J Trop Med Hyg* 2010;82:136-139.
- 木村幹男, 丸山治彦, 古賀道子, 菊地正, 清水少一, 三浦聡之. 熱帯病治療薬研究班(略称)の最近の動向. *日本渡航医学会誌* 2011;5:1-6.
- 木村幹男, 狩野繁之. 脳マラリア. *Neuroinfection* 2010;15:108-116.
- 木村幹男, 丸山治彦, 三浦聡之. 熱帯病・寄生虫症に対する研究班保管国内未承認薬. *Medical Practice* 2010;27:1565-1568.
- 木村幹男. 原虫と寄生虫感染症. *脳マラリア.* *Clinical Neuroscience* 2010;28:319-321.
- 党雅子、貫田宗男、叶一乃、春木宏介: 旅行者下痢症に関するアンケート調査. *日本渡航医学会学術集会誌 Vol.5 No.1* 34-39, 2011
- 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* 2012;23:92-95.
- 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* 2012;23:67-69.
- 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* 2013;61:32-37.

- Imai K, Koibuchi T, Kumagai T, Maeda T, Osada Y, Ohta N, Koga M, Nakamura H, Miura T, Iwamoto A, & Fujii T. Cerebral schistosomiasis due to *Schistosoma haematobium* confirmed by PCR analysis of brain specimen. *J Clin Microbiol.* 49,3703-3706 (2011).
- Taniguchi T, Kumagai T, Shimogawara R, Ichinose R, Hiramoto A, Sato A, Morita M, Nojima M, Kim HS, Wataya Y, Ohta N. Schistosomicidal and antifecundity effects of oral treatment of synthetic endoperoxide N-89. *Parasitol Int*, 60:231-6, 2011.
- El-Malky MA, Lu SH, El-Beshbishi SN, Saundy NS, Ohta N. Effect of Mirazid in *Schistosoma japonicum*-infected mice: parasitological and pathological assessment. *Parasitol Res.* 112:373-7, 2013.
- Okumura-Noji K, Miura Y, Lu R, Asai K, Ohta N, Brindley PJ, Yokoyama S. CD-36-related protein in *Schistosoma japonicum*: candidate mediator of selective cholesteryl ester uptake from high-density lipoprotein for egg maturation. *FASEB J*, 27:1236-44, 2013.
- Kumagai T, Furusugima-Shimogawara R, Ohmae H, Wang TP, Lu S, Chen R, Wen L, Ohta N. : Detection of early and single infections of *Schistosoma japonicum* in the intermediate snail, *Oncomelania hupensis* by PCR and loop-mediated isothermal amplification (LAMP) assay. *Am J Trop Med Hyg.* 83:542-548, 2010
- Kirinoki M, Chigusa Y, Ohmae H, Sinuon M, Socheat D, Matsumoto J, Kitikoon V, Matsuda H.: Efficacy of sodium metaperiodate (SMP)-ELISA for the serodiagnosis of schistosomiasis mekongi. *Southeast Asian J Trop Med Public Health.* 42: 25-33, 2011
- 大前比呂思, 千種雄一, 桐木雅史, Muth Sinuon, Duong Socheat 住血吸虫症に対するプラジカンテル投与方法に関する考察—1回投与か分割複数回投与か— *Clinical Parasitology* 22; 54-58, 2011
- 大前比呂思 輸入寄生虫病 *日本獣医学会雑誌* 2012;65:101-105
- 大前比呂思 食品媒介寄生虫症 —旅行医学における本症— *防菌防黴雑誌* 2012;40: 649-656.
- 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.
- 加藤康幸, 狩野繁之. 感染症サーベイランス—その役割と展望—それぞれの医療機関が果たす役割 *医療機関*. *臨床と微生物* 2012;38:317-20.
- 加藤康幸. 新たに4類感染症に追加されたチクングニア熱. *Medical Technology* 2012;39:647-8.
- 丸山治彦: 腹部症状 (腹痛、下痢、下血など) (寄生虫の標的臓器別症状からすすめる実地診療—疑い、問診・診断から治療まで—) *Medical Practice* 27: 1496-1550, 2010
- 丸山治彦: 寄生虫疾患の各種診断法と漏らさないための検査システムの提案 *Clinical Parasitology* 22: 24-39, 2011
- 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
- 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 *日本臨床* 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
- Yoshida A, Nagayasu E, Nishimaki A, Sawaguchi A, Yanagawa S, Maruyama H. : Transcripts analysis of infective larvae of an intestinal nematode, *Strongyloides venezuelensis* *Parasitol Int* 60: 75-83, 2010
- Sakata-Yanagimoto M, Sakai T, Maruyama H, Nakagami-Yamaguchi E, Kumano K, Kuroakwa M, Ogawa S, Yasutomo K, Chiba S: Notch2 signaling is required for proper mast cell distribution and mucosal immunity in the

- intestine. *Blood* 117: 128-134, 2010
- Yoshida A, Nagayasu E, Horii Y, Maruyama H: A novel C-type lectin identified by EST analysis in tissue migratory larvae of *Ascaris suum*. *Parasitol Res.* 110: 1583-1586, 2012.
 - 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.* 62: 57-65, 2013.
 - Nagayasu E, Ishikawa SA, Taketani S, Chakraborty G, Yoshida A, Inagaki Y, Maruyama H: Identification of a bacteria-like ferrochelatase in *Strongyloides venezuelensis*, an animal parasitic nematode. *PLoS One* 8 (3): e58458, 2013.
 - Uni S, Boda T, Daisaku K, Ikura Y, Maruyama H, Hasegawa H, Fukuda M, Takaoka H, Bain O: Zoonotic filariasis caused by *Onchocerca dewittei japonica* in a resident of Hiroshima Prefecture, Honshu, Japan, *Parasitol Int* 59: 477-480, 2010
 - 宮腰淑子、関谷可奈子、佐藤晶、五十嵐修一、山崎元義、丸山治彦: 好酸球性髄膜炎を呈したドロレス顎口虫症の1例 *Clinical Parasitol* 21: 73-76, 2010
 - Izumikawa K, Kohno Y, Izumikawa K, Hara K, Hayashi H, Maruyama H, Kohno S: Eosinophilic pneumonia due to visceral larva migrans possibly caused by *Ascaris suum*: a case report and review of recent literatures. *Jpn J Infect Dis.* 64 (5): 428-32. 2011
 - Yamazaki H, Yamaguchi K, Iwase T, Niki T, Kusunose K, Tomita N, Taketani Y, Yamada H, Soeki T, Wakatsuki T, Fukunaga Y, Nakanishi H, Maruyama H, Matsuoka H, Sata M: A patient who developed toe necrosis due to poor blood circulation after an interdigital tick bite. *Journal of Cardiology Cases* 4, e106-e109, 2011
2. 学会発表
- 木村幹男, 古賀道子, 菊地 正, 清水少一, 三浦 聡之: 熱帯病治療薬研究班(略称)におけるパロモマイシンの使用経験. 第 61 回日本感染症学会東日本地方会学術集会・第 59 回日本化学療法学会東日本支部総会 合同大会. 東京, 2012 年(10 月)
 - 大西健児, 木村幹男, 細川直登: わが国における赤痢アメーバ症, ジアルジア症に対するメトロニダゾール経口投与の現状. 第 86 回日本感染症学会総会・学術講演会. 長崎, 2012 年(4 月)
 - Kikuchi, T., Shimizu, S., Koga, M., Miura, T., Maruyama, H., Kimura, M.: Efficacy and safety of atovaquone-proguanil in treating imported malaria in Japan: second report from the research group. 9th Asia Pacific Travel Health Conference (with 5th Regional Meeting of the International Society of Travel Medicine). Singapore, 2012(May).
 - 木村幹男, 三浦聡之: 熱帯病治療薬研究班(略称)におけるアトバコン/プログアニル合剤の使用経験. 第 60 回日本感染症学会東日本地方会学術集会・第 58 回日本化学療法学会東日本支部総会 合同大会, 山形, 2011 年(10 月)
 - 木村幹男, 丸山治彦, 三浦聡之: 熱帯病治療薬研究班(略称)の今後の役割. 第 15 回日本渡航医学会学術集会, 札幌, 2011 年(7 月)
 - Haruki K, Miura T, Maruyama H, Kimura M. Reviewing activities of our research group that introduces unlicensed medicines for tropical and parasitic diseases. 8th Asia-Pacific Travel Health Conference, Nara, 2010 (October).
 - Kinoshita A, Yamada H, Kotaki H, Kimura M. Effects of antimalarial drugs on the electrocardiographic QT interval modeled in the isolated perfused guinea pig heart system. 8th Asia-Pacific Travel Health Conference, Nara, 2010 (October).
 - 田里大輔, 健山正男, 宮城一也, 原永修作, 比嘉太, 春木宏介, 藤田次郎: Malaria Ag キットで治療経過を確認しえた三日熱マラリアの 2 例, 第 60 回日本化学療法学会学術集会, 長崎, 2012 年 4 月 26 日-27 日
 - 加藤康幸, 新藤琢磨, 山元佳, 杉原淳, 柳川泰昭, 氏家無限, 竹下望, 高崎仁, 金川修造, 大

- 曲貴夫, 狩野繁之, 春木宏介: マラリア原虫迅速抗原検出キットのわが国の渡航者を対象とした臨床性能試験. 第 27 回日本感染症学会学術集会, 長崎, 2012 年 4 月 25 日-26 日
- 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, 東京, 第 23 回日本臨床寄生虫学会大会. 東京, 2012 年 6 月 23 日
 - 大槻和花, 日谷明裕, 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. 第 23 回日本臨床寄生虫学会大会, 東京, 2012 年 6 月 23 日
 - 日谷明裕, 大槻和花, 党雅子, 春木宏介: デング熱罹患後に心身症と思われる症状が遷延化した一例, 第 16 回日本渡航医学会学術集会. 大阪, 2012 年 7 月 21 日
 - 党雅子, 日谷明裕, 叶一乃, 貫田宗男, 春木宏介: 旅行者下痢症の発症因子に関する研究. 第 3 回国際観光医療学会学術集会, 宇都宮, 2012 年 10 月 20~21 日
 - 日谷明裕, 党雅子, 叶一乃, 兵頭明夫, 春木宏介: メディカルツーリズムに伴う耐性菌輸入に関する問題点. 第 3 回国際観光医療学会学術集会, 宇都宮, 2012 年 10 月 21 日
 - 谷口斎恵, 熊谷貴, 下河原理江子, 平本晃子, 佐藤聡, 金恵淑, 綿矢有佑, 太田伸生 合成環状化合物 N-89 投与によるマンソン住血吸虫のヘモグロビン代謝への影響 第 79 回日本寄生虫学会大会, 2010 年 5 月, 旭川市
 - 平本晃子, 佐藤聡, 森田將之, 綿矢有佑, 熊谷貴, 下河原理江子, 谷口斎恵, 太田伸生, 金恵淑 環状過酸化化合物 N-89 投与時のマンソン住血吸虫プロテオーム解析 同上
 - Taniguchi T, Kumagai T, Shimogawara R, Hiramoto A, Sato A, Kim HS, Wataya Y, Ohta N. Anti-schistosomal effects of N-89, a newly synthesized compound with end-peroxide structure. ICOPA XII, August, 2010, Melbourne.
 - 谷口斎恵, 熊谷貴, 下河原理江子, 平本晃子, 佐藤聡, 金恵淑, 綿矢有佑, 太田伸生 合成環状過酸化化合物 N-89 投与によるマンソン住血吸虫体内へのヘモグロビン蓄積量に与える影響について 第 80 回日本寄生虫学会大会, 2011 年 7 月, 東京
 - 坂本知昭, 渡邊英俊, 香取典子, 奥田晴宏, ELSD を検出器とした HPLC による抗マラリア薬 Artemether および関連化合物の一斉分析, 日本薬学会第 133 年会, 横浜 (2013.3)
 - Ohmae H, Morishima Y, Yamasaki H, Kironoki M, Chigusa H. Screening and monitoring of helminthiasis in Japan – a comparison of schistosomiasis and echinococcosis – 12th International Workshop of Regional Network Asian Schistosomiasis +. October 2012, Hanoi, Vietnam
 - Ohmae H, Kirinoki M, Suniko LS, Boldeero NP, Viacorte EA, Solon AA, Leonard LR, Leshem E, Chigusa Y. Surveys on newly found endemic foci in Southeast Asian countries 2. The 45th Japan-US Joint Conference on Parasitic Diseases. Tokyo, Japan January 10–11, 2011
 - Ohmae H. Newly found endemic foci of Asian schistosomiasis, 11th International Workshop of Regional Network on Asian schistosomiasis+,
 - 加藤康幸. 一類感染症への対応を視野に入れた輸入マラリアの臨床研究. 第 85 回日本感染症学会学術講演会, 東京, 2011 年(4 月)
 - 水野泰孝, 加藤康幸, 竹下望, 氏家無限, 金川修造, 工藤宏一郎, 狩野繁之. 最近 5 年間の輸入マラリア 50 例の検討. 第 85 回日本感染症学会学術講演会, 東京, 2011 年(4 月)
 - 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, 工藤宏一郎. リン酸プリマキンの日本人 18 例に対する使用経験-標準療法後に再発したブラジル帰国後の三日熱マラリアの 1 例を含めて-. 第 60 回日本感染症学会東日本地方会学術集会, 山形, 2011 年(10 月)
 - 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)
 - 長安英治, 伊藤武彦, 小椋義俊, 吉田彩子, 林哲也, 丸山治彦, ベネズエラ糞線虫のゲノム・トランスクリプトーム解析, 第 79 回日本寄生虫学会大会, 2010 年 5 月 20-21 日, 旭川市
 - 吉田彩子, 長安英治, 堀井洋一郎, 丸山治彦. ブタ回虫肺移行期幼虫 cDNA ライブラリーの解析から得られた新規 C-type レクチン, 第 79 回日本寄生虫学会大会, 2010 年 5 月 20-21 日, 旭川市
 - Maruyama H, Yoshida A, Nagayasu E: Not only Fish: Japanese Delicacies and Eosinophilia. 8th Asia-Pacific Travel Health Conference, Nara, Japan, October 20-23, 2010
 - Yoshida A, Nagayasu E, Horii Y, Tsuji N, Yamasaki H, Maruyama H: Serological diagnosis of visceral larva migrans with recombinant antigens from *Toxocara* and *Ascaris*. 8th Asia-Pacific Travel Health Conference, Nara, Japan, October 20-23, 2010
 - Nagayasu E, Yoshida A, Maruyama H: A bioinformatics approach to identify immuno-diagnostic antigens for strongyloidiasis, 8th Asia-Pacific Travel Health Conference, Nara, Japan, October 20-23, 2010
 - 吉田彩子, 堀井洋一郎, 丸山治彦: ブタ回虫症血清診断用抗原候補分子のフェージディスプレイ法を用いた網羅的検索 第 63 回日本寄生虫学会南日本支部大会・第 60 回日本衛生動物学会南日本支部大会, 2010 年 11 月 6-7 日, 鹿児島市
 - Nagayasu E, Yoshida A, Maruyama H: Large-scale gene expression analysis of different developmental stages of *Strongyloides venezuelensis*, a rodent intestinal nematode. 10th Awaji International Forum on Infection and Immunity, Sep. 7-10, 2010, Awaji Yumebutai International Conference Center, Awaji, Japan
 - 吉田彩子, 長安英治, 丸山治彦: 幼虫移行症の診断における局所液の有用性第 63 回日本寄生虫学会南日本支部大会・第 60 回日本衛生動物学会南日本支部大会 (鹿児島市)
 - 吉田彩子, 長安英治, 堀井洋一郎, 丸山治彦: フェージディスプレイ法を用いたブタ回虫症血清診断用抗原候補分子の検索, 第 80 回日本寄生虫学会大会, 2011 年 7 月 16-17 日, 東京
 - 長安英治, 伊藤武彦, 小椋義俊, 吉田彩子, 林哲也, 丸山治彦, ベネズエラ糞線虫のゲノム・トランスクリプトーム解析, 第 80 回日本寄生虫学会大会, 2011 年 7 月 16-17 日, 東京
 - Chakraborty G, Nagayasu E, Yoshida A, Maruyama H: Development of Loop-mediated isothermal amplification (LAMP) method for rapid and sensitive detection of *Strongyloides*, XIII International Congress of Bacteriology and Applied Microbiology, September 6-10, 2011, Sapporo, Japan
 - Nagayasu E, Ogura Y, Ito T, Yoshida A, Chakraborty G, Hayashi T, Maruyama H: Transcriptome sequencing of *S. venezuelensis*, an animal parasitic nematode. XIII International Congress of Bacteriology

- and Applied Microbiology, September 6-10, 2011, Sapporo, Japan
- Maruyama H: Genome and transcriptome analysis of *Strongyloides venezuelensis*, an intestinal nematode of rats. (Symposium: What Makes Worms Parasitic? - Understanding the Molecular Basis for Parasitism), XIII International Congress of Bacteriology and Applied Microbiology, September 6-10, 2011, Sapporo, Japan
 - 長安英治、石川奏太、竹谷茂、稲垣裕司、吉田彩子、丸山治彦: 糞線虫の持つ細菌様フェロケラターゼ遺伝子の同定. 第 81 回日本寄生虫学会大会、2012 年 3 月 23-24 日、西宮市
 - 佐藤拓海、長安英治、吉田彩子、丸山治彦: 発育過程における腸管寄生線虫の消化機能の変化. 第 81 回日本寄生虫学会大会、2012 年 3 月 23-24 日、西宮市
 - 吉田彩子、P. Nejsum, S.M. Thamsborg、辻尚利、丸山治彦: ブタ回虫症血清診断候補分子としてのリコンビナント As16 の有用性. 第 81 回日本寄生虫学会大会、2012 年 3 月 23-24 日、西宮市
 - Nagayasu E, Ishikawa S, Taketani S, Chakraborty G, Yoshida A, Inagaki, Y, Maruyama H: Bacteria-like ferrochelatase in animal parasitic nematodes. The 11th Awaji International Forum on Infection and Immunity (September 11-14, 2012, Awaji, Japan.
 - Yoshida A, Nejsum P, Skallerup P, Thamsborg SM, Maruyama H: Serological diagnosis of Ascarid Visceral Larva Migrans with recombinant antigens. ESCCAP Toxocara 2012, October 3-5, 2012, Budapest, Hungary
 - Yoshida A, Poulsen CS, Skallerup P, Maruyama H, Thamsborg SM, Nejsum P: Migratory pattern of *Toxocara cati* and *Toxocara canis* in pigs. ESCCAP Toxocara 2012, October 3-5, 2012, Budapest, Hungary
 - 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 年 10 月 12-13 日、前橋市
 - 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 年 10 月 12-13 日、前橋市
 - 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
 - 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, Jan 9-10, 2013, Tokyo, Japan.
 - 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
 - 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
-
- G. 知的財産権の取得状況**
1. 特許取得
 - 太田 伸生 米国特許取得(20110172445)
 2. 実用新案登録
 - なし
 3. その他
 - なし