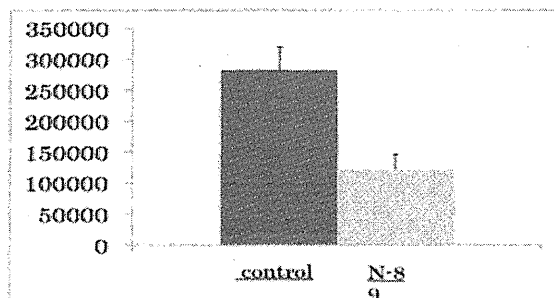


取り込ませ、虫体の蛍光強度を単位体重あたりの補正值で求めた所、N-89 投与により、蛍光シグナルが有意に低下していた(図 6)。

図 6 N-89 投与による虫のビーズ摂取阻害効果

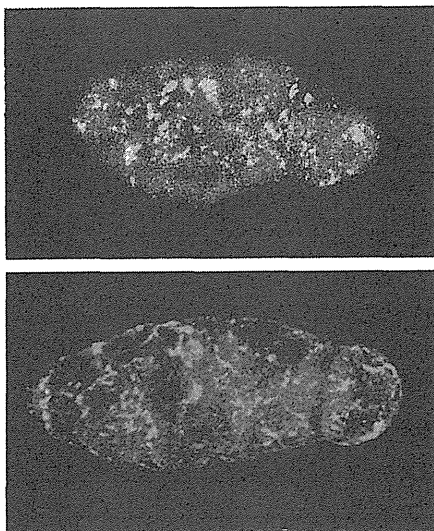


(3) N-89 投与によるマンソン住血吸虫成虫の発現タンパク質変動は、プロテオーム解析の結果、以下の現象が観察された。

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

(4) 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事が確認された(図 7)。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。

図 7 N-89 投与前(上段)と投与後(下段)シストソミューラの PE 標識 N-251 シグナルの比較



D. 考察

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。

アルテミシニン系薬剤がマラリアと住血吸虫双方に高い効果を示すことから、構造的に類似する N-89 も両者に効果があることが期待された。プラジカンテルが住血吸虫の 5 週齢以降の成虫に殺滅効果を示し、アルテミシニン系薬剤は 2-3 週齢前後の幼虫に殺虫効果を示すが、N-89 もアルテミシ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 N-89 には確認された。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。

最近の研究で、マラリア治療薬の一部はマラリアだけでなく、住血吸虫にも効果を持つ事実がわかってきた(表)。その機序としては、両者が共通して利用するヘモグロビン代謝が薬効標的と考える説がある。

表 抗住血吸虫作用を持つ抗マラリア薬

薬剤	Dose	雄虫体	雌虫体	虫体減少 (%)
対照		20.1	14.2	-
クロロキン	400mg/kg	17.3	12.7	11.7
ルメファン トリン	400mg/kg	18.0	14.0	10.5
メフロキン	400mg/kg	7.8	0	77.3*
キニン	400mg/kg	10.2	5.4	54.7*
ハロファン	400mg/kg	16.8	7.8	51.7*

* p<0.05

また、検討した ACT (メフロキン + アーテスネート) も単回投与により、感染住血吸虫はほとんど死滅した。このことは、マラリア流行地で用いられている ACT 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、流行国での服用ドース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。

N-89 は化学的に合成された物質である。Artemisinin が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。

E. 結論

住血吸虫症に対する新規薬剤候補として N-89 が従来の薬剤にはない特異的な薬効機序を持つ物質であることが考えられた。特に虫体の性成熟を阻害することは、発病予防効果としての期待が大きい。他のマラリア治療薬とともに、マラリアと住血吸虫双方に対する効果を持つ薬剤として、処方プロトコールが確立すれば、熱帯感染症の治療に大きく貢献する。合成化合物であることも考慮すると、N-89 は特効薬・プラジカンテルを補完または代替する新規治療薬としての期待が大きい。

F. 研究発表

1. 論文発表

(1) 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*, in press (E-pub in March 2011), 2011.

(2) Imai K, Koibuchi T, Kumagai T, Maeda T, Osada Y, Ohta N, Koga M, Nakamura H, Miura T, Iwamoto A, Fujita T. Cerebral schistosomiasis due to *Schistosoma haematobium* confirmed by PCR analysis of brain specimen. *J Clin Microbiol*, 49: 3703-6, 2011.

(3) 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.

(2) 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.

2. 学会発表

(1) 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

(2) 平本 晃子、佐藤 聡、森田 将之、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

(3) 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.

(4) 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ゾイ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

G. 知的財産権の出願・登録状況 米国特許取得 (20110172445)

厚生労働科学研究費補助金

(創薬基盤推進 研究事業) 総合研究報告書

国内未承認薬の品質確保に関する研究

分担研究者 坂本 知昭 国立医薬品食品衛生研究所 薬品部主任研究官

研究要旨 研究班で保管する薬剤について品質確保に必要な簡易検定法の開発を行った。平成22年度は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。平成23年度は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。平成24年度はリアメット錠の有効成分であるアーテメー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。

A. 研究目的

日本では未承認である稀少疾病用の医薬品について、それらの適用対象疾患に冒され、重篤な状態にある患者に対して安全に適用するために、研究班で輸入する未承認医薬品の“有効性及び安全性”を確保することを目的に本研究を行う。

海外ではすでに使用されているが、日本で未承認の医薬品である稀少疾病用治療薬の有効性と安全性を確保するためには、それらの医薬品の品質について検討し、一定の品質の医薬品を供給することが必要である。そこで、本研究班が輸入し、稀少疾病用治療薬として供給する医薬品の品質評価を行うとともに、適切で一定の品質をもつ医薬品を供給することを目的とする。

平成22年度は、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。MF、TP 及び OP はアルキル側鎖の炭素数がそれぞれ 16、14、18 と質量が非常に近く、また化学構造上紫外部の吸収を持たないことから、一般的な分離カラムや汎用性の高い紫外部検出器を用いたクロマトグラフィー分析を行うことが困難である。そこで質量検出器及び新規の親水性分離カラムとして注目を浴びている親水性相互作用クロマトグラフィ

ー (ZIC-HILIC) カラムを選定して定性・定量分析条件の開発を行った。また、患者に適用した際の血中濃度モニタリングにも対応するため、微量分析も視野に入れて開発を行った。

平成23年度は、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。アミドグリコシド系化合物は UV 吸収がなく、紫外部吸収をもつ化合物を用いた誘導体化による LC-UV 検出又は質量分析による方法が一般に採用されることが多い。本研究では 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、親水性相互作用クロマトグラフィー (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 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。

最終年度 (平成24年度) は、リアメット錠の有効成分であるアーテメーター及びルメファントリンの同時定量条件を確立するとともに、アーテメーターを含む 4 種類のセスキテルペン・ラクトン類 (アーテミシニン、アーテスネート及びジヒドロアーテミシニン) の一斉分析条件の開発を行った。これらのセスキテルペン・ラクトン類は UV 吸収を持たない化合物であり、電気化学検出器 (ECD)、質量分析等が中心として適用されている。本研究ではセスキテルペン・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) を用いた分析法を開発した。

B. 研究方法

平成22年度は、ミルテフォシン及び類似物

質の標準物質（市販試薬、純度98.0%以上）を用い、分離条件を検討した。極性の高いこれらの化合物の分析に親水性相互作用クロマトグラフィー（HILIC）カラムを用い、移動相として1%ギ酸を含むアセトニトリル/10mM 酢酸アンモニウムの混液（83：17）を用いて分離を行った。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1,2-Didodecanoyl-sn-glycerol-3-phosphocholine (DGP) はm/z 622.6を選定した。また、MFの検出限界を評価するために、MF単独分析に適した分析条件について検討を行った

平成23年度は、パロマイシンの他、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、アプラマイシン、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。親水性相互作用クロマトグラフィー(HILIC)カラムは、Atlantis HILIC (50 mm x 4.6 mm I.D., 粒径3 µm, Waters), SeQuant ZIC-HILIC (150 mm x 4.6 mm I.D., 粒径3.5 µm, Merck), SeQuant ZIC-HILIC (150 mm x 2.1 mm I.D., 粒径3.5 µm, Merck) の3種類を用いた。移動相は、アセトニトリル及び1% のギ酸を含む150 mM 酢酸アンモニウムを使用した。溶離はグラジェントモードにて行った。ODS カラムは、CADENZA CW-C₁₈ (250 mm x 3 mm I.D., 粒径3 µm, Imtakt), CADENZA CL-C₁₈ (250 mm x 3 mm I.D., 粒径3 µm, Imtakt), Symmetry C₁₈ (150 mm x 4.6 mm I.D., 粒径5 µm, Waters) の3種類を用いた。移動相はアセトニトリル及びイオン対試薬の水溶液の混合溶液を使用した。イオン対試薬は、Trifluoroacetic Acid (TFA)、Heptafluorobutyric Acid (HFBA)、Undecafluorohexanoic Acid (PFFA-6)及びPentadecafluorooctanoic Acid (PFFA-8)を選択した。高速液体クロマトグラフィーシステムは、ELSD 検出器(ELSD-LT II、島津製作所)を接続した島津 Class VP-10 HPLC systemを用いた。検出条件は圧力及びネブライザー温度をそれぞれ350 kPa及び55 °C に設定した。

平成24年度は、蒸発光散乱検出器(ELSD)を検出器とし、クロマトグラフィーカラムは、親水性相互作用クロマトグラフィー(HILIC)カラムと逆相系カラムとしてODSカラムを選定した。HILICカラムは、BEH HILIC (50 mm x 1.0 mm I.D., 粒径1.7 µm, Waters)、

Atlantis HILIC (50 mm x 4.6 mm I.D., 粒径3 µm, Waters)を用いた。移動相は、アセトニトリルと0.2M TFAの混液(50:50 v/v%)又は同混液(70:30 v/v%)、流速は前者において0.2 ml/min、後者において0.8 ml/min)に設定した。ODS カラムは、CADENZA CW-C₁₈ (250 mm x 3 mm I.D., 粒径3 µm, Imtakt), CADENZA CL-C₁₈ (250 mm x 3 mm I.D., 粒径3 µm, Imtakt), Symmetry C₁₈ (150 mm x 4.6 mm I.D., 粒径5 µm, Waters) 及び KINETEX (50 mm x 2.1 mm I.D., 粒径1.7 µm, Shimadzu GLC) を用いた。移動相はメタノールと0.2M TFAの混液(70:30 v/v%)又はアセトニトリルと0.2M TFAの混液(80:20 v/v%) のアイソクラティック条件、又はアセトニトリルと0.2M TFAのグラジェント条件の何れかに設定した。高速液体クロマトグラフィーシステムは、ELSD 検出器(ELSD-LT II、島津製作所)を接続した島津 Class VP-10 HPLC systemを用いた。ELSD のネブライザーの設定温度、カラム温度、移動相、カラムの選択などを検討項目とした。また、リアメット錠剤に関してはアーテメーター及びビルメファントリンの同時分析について検討した。

(倫理面への配慮)

動物を用いた研究を行っておらず、配慮すべき事項は特になし。

C. 研究結果

平成22年度の研究成果として、各化合物の混合溶液から得たUPLC/MS全イオンクロマトグラム(左図)及び選択イオンスペクトル(右図)を図1に示した。右図の全イオンスペクトルより、TP、MF及びOPの保持時間は、本分析条件でそれぞれ、6.37分、6.65分及び7.05分であった。全イオンスペクトルでは、保持時間が近接しているが、左図のように、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、保持時間が近接していても特異性の高い定性分析が可能であった。最小濃度水準を除いた4水準で一次回帰式及び相関係数(R²)を求めると、MF、TP及びOPでそれぞれ $y=0.1566x+0.2738$, $R^2=0.9999$, $y=0.1446x-0.4091$, $R^2=0.9982$, 及び $y=0.1424x+0.3881$, $R^2=1.0000$ となり、優れた直線性を示した。また4水準から得た各化合物のピーク面積と内標準物質のピーク面積の比のRSD(併行精度)は7.32%、7.00%、7.45%であり、優れた再現精度を示した。ミルテフォシンを対象とした微量分析では、検出限界3.6 ng/ml、定量限界11.5 ng/mlを達

成した。ミルテフォシンの代表的な濃度 - ピーク面積比相関を図2にした。

平成23年度の研究成果として、Pentadecafluoro octanoic acid (PFFA-8) をイオン対試薬としてSymmetry ODSカラムを用いることにより、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(図3)。

ゲンタマイシンを除く9種類のアミノグリコシドに関して、それぞれの標準溶液から得た各化合物のピーク面積および濃度の対数値との相関から求めた直線性、定量限界(LLOQ)、検出限界(LOD)および相対標準偏差(RSD)を表1に示した。ゲンタマイシンは標準物質中に少なくとも5種類の構成成分を含むことから、別途検討を行った。

パロモマイシンに関しては0.001~0.5 mg/mLの濃度範囲で、良好な線形性(対数による一次回帰式及び相関係数(r^2)は、それぞれ、 $\ln(y) = 1.014\ln(x) + 11.817$ 及び0.9985であった。LLOQ及びLODはそれぞれ2.067 µg/mL、1.271 µg/mLであり、また24 µg/mL濃度の標準溶液から求めたRSDは0.21%であった(図4(代表例))。

その他のアミノグリコシド系化合物に関しても、使用し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(表1)。

この条件下で得られたゲンタマイシンのクロマトグラムでは5つのピークが検出された(図5)。これらのピークに関して超高速液体クロマトグラフィー/質量分析計(UHPLC/MS)で検討したところ、Sisomicin及びゲンタマイシンC1a, C2, C1およびC2aであることが文献との比較で明らかとなった。

これらの5成分の濃度と面積値に関する一次回帰式はいずれも優れた直線性を示し、定量分析を可能とした。組成比はそれぞれ、面積百分率比で3.13, 12.75, 26.76, 36.92 および20.45%であった。

平成24年度の研究成果として、ELSDを検出器とするHPLC法で、ELSDのネブライザー温度の影響、アーテメーターの定量性に対するカラム温度の影響、ジヒドロアーテミシニンの測定条件、分離カラムの選定などの検討結果、KINETEXカラムを用いることにより、アーテメーター及びルメファントリンを含めた5種類の化合物の一斉分析を可能とし、その定量性、再現性も良好である分析条件を設定することができた。クロマトグラムを図6に示す。

また、リアメット錠剤中の2種類の主薬成分の同時定量法の開発に関しては、移動相としてイオン対試薬PFFA-8を用いることにより、ネブライザー内でのアーテメーターの揮発を抑制し、検出感度を向上させることで、ルメファントリンとの同時分析を可能とした。アーテメーター及びルメファントリンのクロマトグラムを図7に、検出限界と定量限界を表2に示す。

D. 考察

平成22年度の研究によって、HILICカラムを用いたミルテフォシンの検出法を開発することができた。また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・定量的分析を行うことが可能であった。

平成23年度の研究によって、ODSカラムを用いたイオンペア法を用いた10種類のアミノグリコシド系抗生物質の一斉分析法を開発することができた。

平成24年度の研究によって、検出器のネブライザーの温度、カラム温度、サンプル調製用溶媒、移動相、カラムの種類などを適切に調整することにより5種類の化合物の同時分析条件の開発を可能とした。

E. 結論

本研究により、研究班で保管する薬剤の品質確保のための簡易検定法を開発することができた。本研究の継続により、研究班で適用する稀少疾病治療薬の品質を確保することに貢献し、これらの治療薬を服用する必要がある国民(患者)の健康と福祉に貢献することができると考えられる。

F. 研究発表

1. 論文発表

該当なし

2. 学会発表

1. 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)

G. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

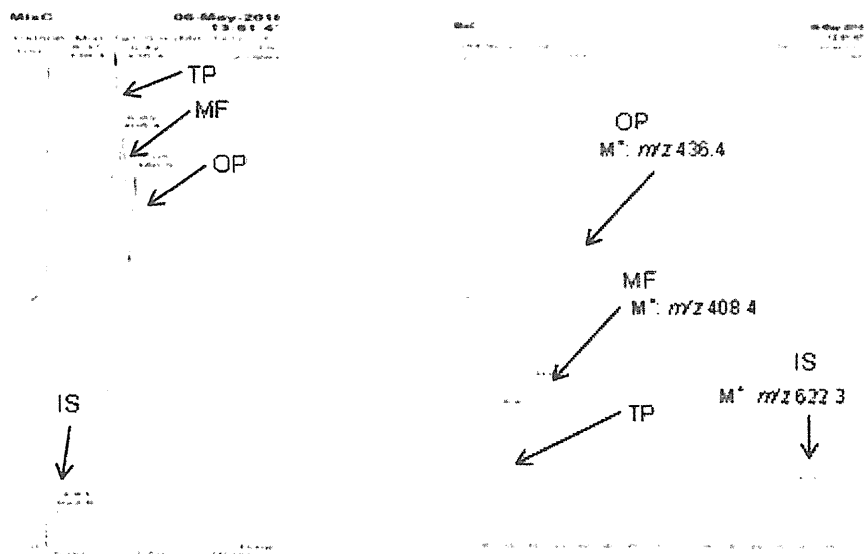


図1 HILIC カラムによる TP, MF, OP 及び内標準物質 (IS) の全イオンクロマトグラム (左) と質量スペクトル (右)

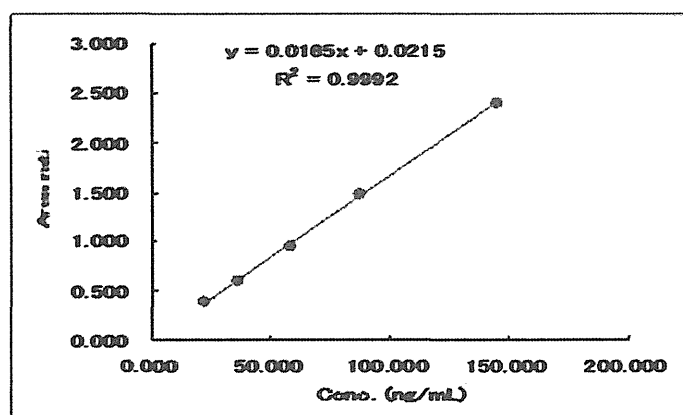


図2 ミルテフォシン標準溶液から得た濃度 - ピーク面積比の相関

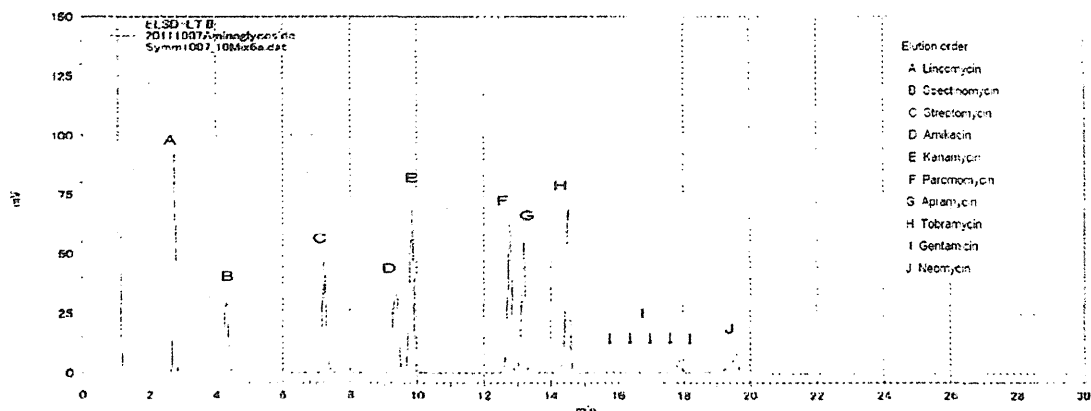


図3 Symmetry C18 (150 mm x 4.6mm I.D., 5 μ m particle size) カラムによる10種類のアミノグリコシド類混合溶液のクロマトグラム

表1 アミノグリコシド類の定量性

Aminoglycoside	Linear range [$\mu\text{g/ml}$]	Slope a	Intercept b	r^2	LLOQ [$\mu\text{g/ml}$]	LOD [$\mu\text{g/ml}$]	RSD* (%)
1 Paromomycin	0.001 - 0.5	1.014	11.817	0.9985	2.067	1.271	0.21
2 Apramycin	0.005 - 1.0	0.974	12.324	0.9987	2.013	1.260	0.33
3 Lincomycin	0.004 - 1.0	1.061	13.606	0.9981	2.152	1.288	0.42
4 Streptomycin	0.004 - 1.0	0.981	13.408	0.9992	1.516	1.147	0.34
5 Kanamycin	0.004 - 1.0	0.933	13.942	0.9986	1.934	1.243	0.15
6 Spectinomycin	0.019 - 1.67	0.994	11.101	0.9994	1.532	1.151	0.20
7 Amikacin	0.012 - 1.67	0.982	11.657	0.9987	1.859	1.227	0.16
8 Tebramycin	0.019 - 1.67	1.013	11.954	0.9994	1.456	1.132	0.31
9 Neomycin	0.031 - 1.0	1.011	13.001	0.9997	1.060	1.200	0.02

* 繰り返しデータ (n = 5) の再現性

50 $\mu\text{g/ml}$: アフラマイシン, 31 $\mu\text{g/ml}$: ネオマイシン, 28 $\mu\text{g/ml}$: カナマイシン, トブラマイシン,
24 $\mu\text{g/ml}$: ハロモマイシン, 22 $\mu\text{g/ml}$: リンコマイシン, ストレプトマイシン, スペクチノマイシン, アミカシン
Linearity: Lower Quantitation Limit (LLOQ) Detectability (LOD) Repeatability (RSD)

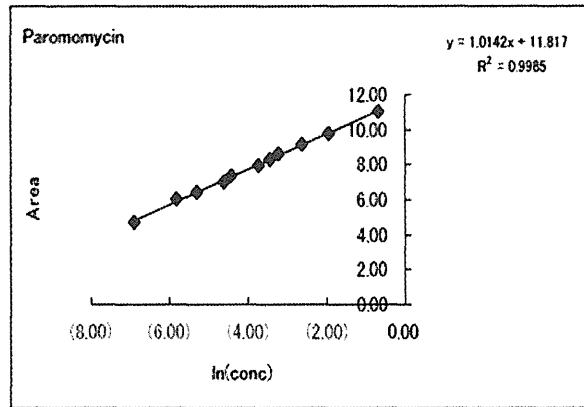


図4 パロモマイシン標準溶液から得たln(濃度) - ln(ピーク面積)の相関

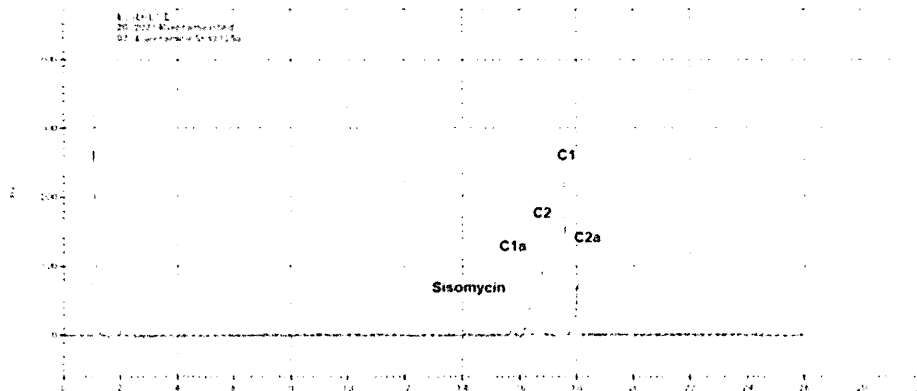


図5 Symmetry C18 (150 mm x 4.6mm I.D., 5 μm particle size) カラムによるゲンタマイシンのクロマトグラム

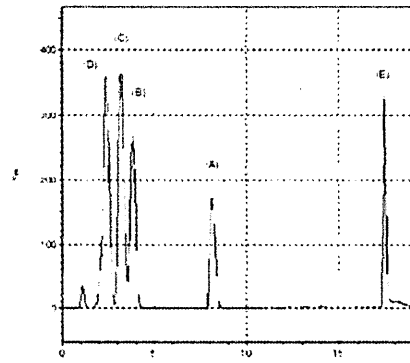


図 6 KINETEX (50 mm x 2.1 mm I.D., 1.7 μ m particle size) による
 (A) Artemether, (B) Artemisinin, (C) Artesunate, (D) Dihydroartemisinin,
 (E) Lumefantrine 混合溶液のクロマトグラム

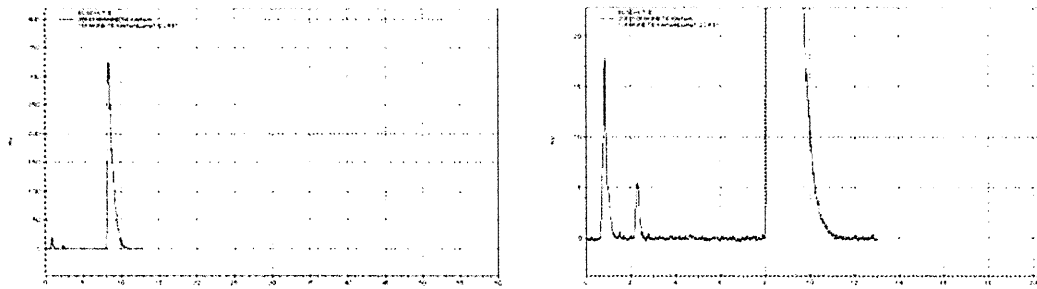


図 7 KINETEX (50 mm x 2.1 mm I.D., 1.7 μ m particle size) カラムによる
 アーテメターとルメファントリンの同時分析
 アーテメター: 2.37 min, area (64551)
 ルメファントリン: 8.47 min, area (14739933)

表 2 アーテメター及びルメファントリンの検出限界と定量限界

	Artemether rt: 2.34 min		Lumefantrine rt: 8.25 min	
	濃度 (mg/mL)		濃度 (mg/mL)	
	120	60	400	120
	ln(Conc.)		ln(Conc.)	
	4.79	4.09	5.99	4.79
1	11.675	10.672	15.598	13.272
2	11.703	10.623	15.577	13.257
3	11.694	10.606	15.595	13.272
4	11.701	10.617	15.601	13.266
5	11.693	10.663	15.588	13.275
Average	11.693	10.636	15.592	13.268
σ	0.011	0.029	0.010	0.007
CV (%)	0.095	0.276	0.061	0.054
Detection limit (3σ)	0.033	0.088	0.029	0.021
Quantitation limit (10σ)	0.111	0.294	0.096	0.072
	μ g/mL	μ g/mL	μ g/mL	μ g/mL
Detection limit (3σ)	1.03	1.09	1.03	1.02
Quantitation limit (10σ)	1.12	1.34	1.10	1.07

熱帯病流行地における治療薬使用状況と問題点に関する研究

研究分担者

大前比呂思

国立感染症研究所・寄生動物部

室長

研究要旨 IV類感染症のエキノコックス症を除き、感染症法に基づく届け出や食中毒事例の届け出などで、日本国内における寄生蠕虫症の実態は把握することは難しい。また、日本国内で認められた寄生蠕虫症での駆虫剤の保険適応は、国際的な標準的使用法と必ずしも一致しない。そこで、約 100 万人のレセプトデータの解析を中心に、日本国内における寄生蠕虫症の診療実態を、診断病名と処方薬の面から調査した。国内での寄生蠕虫症診療での対象疾患では蟯虫症が多かった。使用薬剤ではパモ酸ピランテルが殆どで、国際的には消化管寄生線虫の一次選択薬とされるアルベンダゾールやメベンダゾールの処方例は少なかった。また、吸虫症や条虫症の多くに治療効果が認められるプラジカンテルの国内処方数は、極めて限られていた。

プラジカンテルは、世界的には住血吸虫症の治療を中心に広く使われているが、最近、感受性低下の疑われる住血吸虫株の存在が、アフリカを中心に幾つかの国で報告されている。アジアでも、標準的な 40mg/kg 1 回投与方法では、メコン住血吸虫症で集団治療の効果が得にくくなり、神経型日本住血吸虫症の症状改善が明らかではないといった報告がされるなど、プラジカンテルの治療効果が疑われる例がある。一方、日本国内での横川吸虫や肝吸虫、肺吸虫といった他の吸虫に対するプラジカンテルの投与量は、総じて住血吸虫に対する投与量よりも多く、2, 3 回に分けて服用される場合が殆どである。そこで、総投与量を増やした、1 日投与量 20mg/kg での 2～3 回投与でのプラジカンテル治療の効果を、東南アジアの住血吸虫症浸淫地で調べた。この服用法であれば、1 回投与方法で効果が確認されなかったカンボジアのメコン住血吸虫症の例で虫卵の陰性化が確認され、フィリピンでの日本住血吸虫症の神経症状改善も速やかに進んだ。また、カンボジアでのメベンダゾール集団治療（投与量 500mg での 1 回投与）後に、鉤虫卵陽性となった例について、アルベンダゾールによる再治療（投与量 400mg での 1 回投与）を行ったところ、虫卵の陰性化が確認された。現在、東南アジアにおけるプラジカンテルやベンズイミダゾール系薬剤に耐性ないし抵抗性の寄生蠕虫株の存在は否定的で、少なくとも、これらの抗寄生蠕虫薬の臨床的有用性に制限を加えるようなものではないと判断された。今後は、日本国内でも、国際標準に即した、ベンズイミダゾール系薬剤やプラジカンテルの適応拡大が、検討されるべきと考える。

A 研究目的

寄生蠕虫症に関する日本国内での公的報告は、感染症法に基づく届け出及び食中毒事例の届け出によるものに限られており、IV類感染症に分類されるエキノコックス症を除き、実態を把握

することは難しい。そこで、約 100 万人のレセプトデータ解析を行い、日本国内における寄生蠕虫症の診療実態を調査・解析することを目指した。また、日本国内での寄生蠕虫薬の保険適応は、国際標準とは必ずしも合致せず、Essential Drug

List (WHO) に記載されているプラジカンテルやベンズイミダゾール系薬剤 (メベンダゾール、アルベンダゾール) が投与されることは少ない。そこで、これらの薬剤の日本国内での適正な使用拡大の参考になるように、集団治療などで、プラジカンテルやベンズイミダゾール系薬剤が投与されることが多い東南アジアの国々で、これらの薬剤の効果や副作用に関する情報を収集することとした。

B. 研究方法

日本国内での調査では、日本医療データセンター (株式会社) 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) を対象とし、寄生蠕虫症関連の確定病名がついている例を拾いだして検討した。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, メベンダゾールなどについて、実際の処方数を治療効果が広く認められている寄生虫症の診断数と比較して解析した。

また、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、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。

なお、海外での臨床研究は、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. 結果

日本国内での寄生蠕虫症診療では、圧倒的に蠕虫症が多かった、使用薬剤ではパモ酸ピランテルが大半であったが、蠕虫症、回虫症、鉤虫症の患者総数は、パモ酸ピランテル処方例の数よりも多くなかった。また、食中毒届出例でみると、アニサキス症は、最近急増傾向を示しているが、レセプト調査では、アニサキス症と診断された例は、最近 3 年間で横ばいだった。もっとも、100 万人を対象としたレセプト調査での診断数から推定すると、アニサキス症の食中毒としての届け出は、実態の発生の 10% 程度である可能性も指摘される。吸虫症や条虫症については、レセプト調査では、毎年診断された例自体 10 例程度だが、プラジカンテルの処方数は、さらに少なかった。

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 (40mg/kg での 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: 20mg/kg X 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 500mg での 1 回投与) 後に、鉤虫卵陽性となった例について、アルベンダゾールによる再治療 (投与量 400mg 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 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：20mg/kg X 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。

D. 考察

日本国内における寄生蠕虫症に対する主たる保険適応は、パモ酸ピランテルが蟯虫症、回虫症、鉤虫症などの線虫症、プラジカンテルが、肝吸虫症、肺吸虫症、横川吸虫症といった吸虫症（ただし、住血吸虫は収載されず）と、2種類の駆虫剤が複数の蠕虫症に適応がある。また、アルベンダゾールはエキノコックス症（包虫症）、イベルメクチンは糞線虫症、メベンダゾールは鞭虫症といった寄生蠕虫症に各々保険適応が認められている。国内では、蟯虫症を中心に、線虫症には専らパモ酸ピランテルが処方されていると考えられが、最近、パモ酸ピランテルで複数回治療しても、駆虫できなかった蟯虫症や鉤虫症の例が報告されている。消化管寄生線虫への効果は、アルベンダゾール、メベンダゾール、パモ酸ピランテルの順であることは、途上国で行われた集団治療の現場からの報告からも明らかである。今後は、日本国内においても、消化管寄生線虫症に対するベンズイミダゾール系薬剤の使用適応の拡大を考えた方がよいと思われる。

カンボジア、クラチエ省のメコン住血虫症浸淫地では、プラジカンテルによる集団治療プログラムでの投与法は、1995年の開始以来、40mg/kgの1回内服で変わっていない。メコン住血吸虫の感染は、メコン川の岩が露出し、岩に張り付いて生息する媒介貝との接触が濃厚となる渇水期に集中しておこる。その時期は、再感染の機会も多いので、1ヶ月以内のプラジカンテル治療歴がありながら、Sentinel siteで確認された虫卵陽性者についても、プラジカンテルの治療効果が不十

分だったのか、再感染したのか、判断することは難しい。いずれにしろ、投与量を増やした3分服法では、全例で良好な治療効果が認められた。

また、フィリピンの日本住血吸虫症浸淫地での治療でも、総投与量を増やしたプラジカンテルの3分服法により、神経症状の速やかな消失がみられた。従来、神経型住血吸虫症は、住血吸虫症の臨床型としては稀とされ、プラジカンテル治療（40mg/kgでの1回内服）だけでは治癒しないことも多い、比較的難治な住血吸虫症例として認識されてきた。

神経型の住血吸虫症の原因となる中枢神経の病変は、脳の静脈系にできた虫卵結節が中心とされる。プラジカンテルは、住血吸虫成虫に対し、Caチャンネルを介して成虫の筋麻痺を起こし、虫体の排泄を促すが、それ以外に、成熟卵に対して生体内で孵化させる働きもある。神経型住血吸虫に対するプラジカンテルの治療効果も、中枢神経の巣症状の原因となる虫卵結節からの成熟虫卵排泄による可能性が高い。しかし、石灰化した虫卵に対しては、プラジカンテルは治療効果が無い。プラジカンテル治療に対し難治であった中国での神経型日本住血吸虫症と、今回のフィリピンでの治療結果の違いは、プラジカンテルの投与量の違いよりも、中枢神経内の虫卵が石灰化していたか否かという治療開始時期の違いによるところが大きいかもしれない。

E. 結論

レセプトデータの解析を中心に、日本国内における寄生蠕虫症の診療実態を調査・解析した。国内での寄生蠕虫症診療では蟯虫症が多く、使用薬剤でもパモ酸ピランテルが多かった。プラジカンテルは、吸虫症や条虫症の多くに治療効果が認められる薬剤だが、国内での処方数は限られていた。国内の蟯虫症や鉤虫症治療でも、パモ酸ピランテ

ルは、従来から治療失敗例の報告はあり、今後は、集団治療でも安全性が確立され、国際標準に即した、ベンズイミダゾール系薬剤やプラジカンテルの適応が拡大されるべきであろう。

プラジカンテルに対する感受性低下は、メコン住血吸虫症では確認されず、日本国内で一般的となっている、プラジカンテルの投与量と投与方法であれば、アジアの住血吸虫症で、治療に失敗することは考えにくい。また、世界的に腸管寄生線虫の集団治療に第1選択となることが多いベンズイミダゾール系薬剤のうち、アルベンダゾールの効果の方が、メベンダゾールの効果にまさる可能性が示された。い。

F. 研究発表

1 論文発表

- (1) Kumagai T, Furusgima-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
- (2) 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
- (3) 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

- (4) 大前比呂思 輸入寄生虫
日本獣医学会雑誌 2012;65 : 101-105
 - (5) 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.
- ### 2 書籍・総説
- (1) 大前比呂思, 千種雄一. : 肝住血吸虫症 p. 98-102. 肝・胆道系症候群 (第2版) 肝臓編 (上) 井廻道夫 編集. 日本臨床社, 大阪, 2010
 - (2) 大前比呂思 : 肝原虫症(マラリアとトキソプラズマ) p. 120-126. 肝・胆道系症候群 (第2版) 肝臓編 (上) 井廻道夫 編集. 日本臨床社, 大阪, 2010
 - (3) 大前比呂思, 千種雄一. : 肝外胆道寄生虫症 p. 489-496, 肝・胆道系症候群 (第2版) 肝臓外胆道編 井廻道夫 編集 日本臨床社, 大阪, 2011
 - (4) 大前比呂思 : プラジカンテル, メベンダゾール, アルベンダゾール, トリクラベンダゾール. *Medical Practice.* 27: 1549-1554. 2010
 - (5) 大前比呂思 *Today' s Therapy* 2012 鞭虫症 243-244, 今日の治療指針 (2012年版) 医学書院 2012年1月
 - (6) 大前比呂思. *Today' s Therapy* 2013, 住血吸虫症 265-266, 今日の治療指針 (2013年版) 医学書院 2013年
- ### 3 学会発表
- (1) 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

(2) Ohmae H. Newly found endemic foci of

Asian schistosomiasis,

11th International Workshop of Regional

Network on Asian schistosomiasis+,

Shemuriap, Cambodia, October. 2011.

(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 +

Hanoi, Vietnam, October 2012.

G. 知的所有権の取得状況

なし

最新の治療情報の収集・解析と還元

研究分担者 加藤 康幸（国立国際医療研究センター 国際感染症対策室医長）

研究要旨 本研究班が保管するプリマキン、抗トキソプラズマ薬について解析を行った。プリマキンの標準量（15 mg/日）と高用量（30 mg/日）で副作用に差は認められなかった。三日熱マラリアでは推定感染地に関わらず、プリマキンの高用量の使用が推奨される。AIDS 合併のトキソプラズマ症におけるピリメタミンの併用薬には、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関する指針作成のため、更なる検討が必要である。重症マラリアの第一選択薬であるアーテスネート注射薬を我が国へ導入するよう検討していく必要がある。

A. 研究目的

薬剤使用症例の解析

抗トキソプラズマ薬や三日熱・卵形マラリアに使用されるプリマキンは本研究班保管薬剤の中でも使用されるが症例が比較的多い。これらの薬剤使用経験について解析を行って、薬剤情報を十分に提供する必要がある。

アーテスネート注射薬の調査

重症マラリアの治療薬として、国際的に標準となりつつあるアーテスネート静注薬を本邦に導入することを検討する必要がある、薬剤情報を調査する。

B. 研究方法

薬剤使用症例の解析

1. リン酸プリマキン使用症例

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。年齢、性別、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。

2. トキソプラズマ症例

本研究班に提出された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した。非AIDS症例（研究班登録8例、本邦における既報告10例）、AIDS症例（研究班登録1例、共同研究施設12例、本邦既報告の5例）、先天症例（研究班登録5例）について、年齢、性別、病型、基礎疾患のほか、初回投与薬剤とその有害事象の有無、ならびに初回治療薬での治療完遂率について調査した。

アーテスネート注射薬の調査

2012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)において、アーテスネートの熱帯熱マラリアに対する使用状況、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。

C. 研究結果

薬剤使用症例の解析

1 リン酸プリマキン使用症例

解析対象は18例で(男性14例,女性4例),表1,2のようにまとめられた。

表1. 成人日本人マラリア患者におけるプリマキン使用例の背景 (n=18)

性別	男/女	14/4
年齢(中央値)	25 (20-62)	
体重(kg)	62.25 (46-86)	
推定感染地	インド	4
	パプアニューギニア, ウガンダ	3
	インドネシア, ブラジル, ガーナ	2
	マレーシア, 仏領ギアナ	1
原虫種	<i>P. vivax</i>	13
	<i>P. ovale</i>	5
寄生原虫数(μL)	7,315 (50-32,000)	
急性期治療薬	クロロキン	9
	メフロキン	7
	アーテメター・ル	1

	メファントリン合剤	
	アトバコン・プログアニル合剤	1

表2. 成人日本人マラリア患者におけるプリマキン使用例の治療内容 (n=18)

急性期治療終了からプリマキン開始までの日数(中央値)	2.5 (-2*-47)	
用量	30 mg/日	9
	15 mg/日	9
使用日数	14	18
G6PD 活性	検査を実施した16例ですべて正常範囲	
副反応	0	
再発	1	

*2症例でクロロキンとプリマキンが同時に使用された。

2 トキソプラズマ症例

2.1 後天性トキソプラズマ症(非AIDS症例)

対象は男性9例,女性9例であり,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。有害事象は11例中6例(54.5%)にみられたが,ほとんどは薬剤の減量や一時的な休薬をすることで,初期治療を完遂できた。

2.2 後天性トキソプラズマ症(AIDS症例)

表 3. 後天性トキソプラズマ症例 (AIDS) における薬剤使用状況 (n=18)

第一治療選択		有害事象		完遂率
		あり	なし	
PYR (n=16)	+CLDM (n=12)	5*/12	7/12	7/12
	+SDZ (n=4)	4**/4	0/4	0/4
ST 合剤単剤 (n=2)		0/2	2/2	0/2

有害事象の内訳(重複を許す);*(1)皮疹 2 例, (2) 発熱 1 例, (3)腎機能障害 1 例, (4)骨髄抑制 1 例, (5)食欲低下 1 例, (6)振戦 1 例. **(1)皮疹 2 例, (2)骨髄抑制 1 例, (3)血尿.

対象は男性 15 例, 女性 3 例であり, 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. CD4 陽性細胞数の中央値は 25.5/ μ L であり, HIV 定量の中央値は 180,000 copies/mL であった. 薬剤の有害事象は 9 例 (50.0%) に認められ, 半数を超える症例で治療薬の変更が必要であった (表 3).

2.3 先天性トキソプラズマ症

表 4 のようにまとめられた.

上記のプリマキン, 抗トキソプラズマ薬 (ピリメタミン, スルファジアジン) について, 研究班ホームページ薬剤情報の改訂原稿を作成した.

アーテスネート注射薬の調査

用法・用量: (静注) 重症熱帯熱マラリアに用いる. 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 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.

表 4. 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

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: アーテミシ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. 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

薬剤使用症例の解析

1. リン酸プリマキン使用症例

15 mg/日・14日間が標準療法とされるが、東南アジアやパプアニューギニアなどの三日熱マラリアに対して標準量のプリマキンを用いても再発を繰り返すことが多く、同地域で感染した三日熱マラリアに対して、再発率を減らすために高用量(30 mg/日・14日間)のプリマキン投与が推奨されてきた。

現在までに、インド、アフガニスタン、ブラジルなど世界中で、標準量のプリマキンを投与した後に再発する症例が報告されている。今回、我々が経験したブラジルでの再発率は6.5-14%と報告されている。再発率に影響する因子として、各地域における原虫株のプリマキン感受性の他に、原虫寄生率、患者体重などが指摘されている。

嘔気や腹痛といった消化器系の副作用は用量依存性とされ、消化器症状は食後内服により軽減し、30 mg/日までは忍容可能と考えられている。また、高用量でより重篤な溶血発作を引き起こしやすいG6PD欠損症患者は、日本人では0.1-0.5%と非常にまれであり、あっても軽症または中等症であることが知られている。実際に今回の自験例でも、これらの副作用を呈した患者は見られなかった。今後も症例を集積し、安全性を確認する必要がある。

2. トキソプラズマ症の解析

2.1, 2.2 後天性トキソプラズマ症

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の継続治療が可能となったことが明らかとなった。

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。

2.3 先天性トキソプラズマ症

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。

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おり、本邦への導入を図るべきである。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

日本人におけるプリマキンの副作用は、高用量でもまれであると考えられた。我が国においても、三日熱マラリアの根治療法として、高用量のプリマキンが推奨されるべきである。

AIDS に合併する後天性トキソプラズマ症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。

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

- 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, 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.
- MacDonald S, Kato Y, Wilder-Smith A. Eastern Asia: 139-154. Infectious diseases: a geographic guide. Wiley, 2011.
- 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.
- ### 2. 学会発表
- 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) ふうみ, 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) ふうみ, 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

分担研究者 丸山治彦 宮崎大学医学部 教授

研究要旨 宮崎大学医学部寄生虫学で 2010～2012 年に施行した血清診断では、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が、回虫類の幼虫感染症には減少傾向がみとめられた。肺吸虫症、顎口虫症、マンソン孤虫症では、症例数に大きな変化はなかった。回虫類感染症では組換え抗原を用いることにより、抗体検査の診断精度を高めることができた。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、研究班が推奨している治療法の効果を検討したところ、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、アルベンダゾールは動物由来回虫症に対して概ね有効で、無効例には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、抗体検査をしなければ「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る可能性が高い。今後も抗体検査を続け、診断に寄与することは本研究の大きな目的のひとつである。

抗体検査は、現時点では寄生虫虫体の粗抽出物あるいは分泌排泄抗原を用いているが、交差反応が無視できず、抗原の供給が不安定で品質にばらつきがある。したがって、診断の安定化と標準化を図り、大規模試験の実施によって寄生虫症血清診断の保険適用を目指すためにも、組換え抗原からなる検査システムを確立する。

さらにわれわれは、検査依頼に対する回答書である寄生虫検査報告書において、主治医に本研究班がまとめた「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いる。国内承認薬の使用について研究班は治療報告書の提出を求めているので、フォローアップ症例の検査申込書は、抗寄生虫薬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、申込書ベースで治療後の転帰についての調査を実施し、われわれが推奨している治療プロトコルの妥当性を検討した。対象疾患は、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（2004 年以降のフォロー症例）、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による治療の有効性についても検討を加えた。