

B. 研究方法

1. 寄生虫症の血清疫学

当教室で受託した寄生虫症検査のなかで陽性と判定されたものについてデータをまとめるとともに、当教室だけでは診断がつかない症例に対しては他機関の専門家の意見を求め、原因虫種の同定に努めた。

寄生虫症の血清疫学研究については、ヘルシンキ宣言の精神に則り、疫学研究に関する倫理指針等の各種ガイドラインを遵守し、患者の人權を最大限尊重した。本研究課題は宮崎大学医学部医の倫理委員会の審査を受け承認されている。

2. 組換抗原による幼虫移行症の虫種決定

(1) 組換抗原

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

(2) 患者血清

患者血清は、宮崎大学医学部寄生虫学分野において 2005 年以前に診断目的で送付され-80℃に保管されていた血清で、この中から抗体検査の結果に加えて、病歴、各種画像、生食歴等から、確実に動物由来の回虫類に感染しているであろうと診断された症例を選び、連結不可能匿名化して使用した。同様にして肺吸虫症 8 例とアニサキス症 5 例の血清を対照血清としてもちいた。

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

(3) 粗抗原および組換え抗原に対する患者血清の結合

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

(イヌ回虫抗原) / 吸光度 (ブタ回虫抗原) が 2.0 以上であればトキソカラ症、吸光度 (ブタ回虫抗原) / 吸光度 (イヌ回虫抗原) が 2.0 以上であればブタ回虫症とした。

3. フォローアップ症例の解析

血清診断その他によって寄生虫感染症との診断結果がでた場合には、主治医と連絡をとりながら治療を行ない、治療効果について、臨床所見、検査成績、血清抗体濃度の推移などを総合して評価した。

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

ただし、アルベンダゾール以外によるトキソカラ・ブタ回虫症の治療については、介入をとまなう臨床研究としておこなったものではなく、副作用の出現などの理由で、主治医が通常の診療の範囲内において本研究班がまとめた「寄生虫症薬物治療の手引き」に記載の標準治療以外の治療法を選択した症例を分析したのみである。患者を複数の治療プロトコルに振り分ける等の介入は一切おこなわなかった。

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

C. 研究結果

1. 寄生虫症の血清疫学

(1) 検査受託全体の概要

2010～2012 年の総検査依頼件数は 1,216 件 (1,382 検体) で、そのうち治癒効果判定のためのフォローアップを除いた新規依頼件数は 1,025 件、そのうち寄生虫感染ありと判断した症例は 340 件で、3 年間の新規依頼症例の約 1/3 が寄生虫陽性であった。

検体の内訳は、血清が約 88%で、髄液、胸水、

その他（病理スライドや虫体）が各 3-4%であった。

検査依頼は全国 425 の医療機関から寄せられた。都道府県別にみた医療機関の分布では、大阪府、東京都、福岡県、宮崎県、鹿児島県、兵庫県、熊本県が上位を占め、これら 6 都道府県の医療機関で全体（425 医療機関）の半数を超えていた。

地域別にみると、九州からの 136 医療機関に次いで近畿からの依頼が 89 医療機関あり、近畿は首都圏の 73 医療機関を上回っていた。これは、近畿地区には寄生虫症に関して意識の高い医療従事者が多いのが原因ではないかと推測される。

(2) 寄生虫疾患発生動向

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（陈旧例含む）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（表 1、図 1）。回虫類の幼虫による幼虫移行症は、ピーク時は年間 100 症例前後あったので、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た。3 例が治癒、3 例が現在経過観察中である。

表 1 に記載の寄生虫疾患以外では、2010 年にイノシシ由来のオンコセルカ症が 1 例、2012 年に 2 例の寄生虫妄想があった。

表 1 宮崎大学医学部寄生虫学における寄生虫症診断実績

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

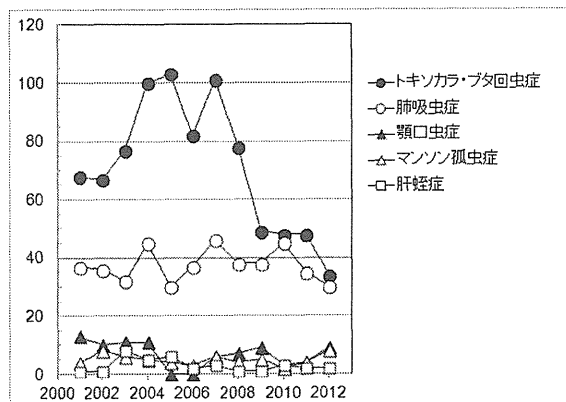


図 1 宮崎大学医学部寄生虫学における寄生虫症診断実績

2. 組換え抗原による幼虫移行症の虫種決定

(1) 組換え抗原の特異性

動物由来の回虫類による感染症の原因虫種は、トキソカラあるいはブタ回虫であると推定される。一般的にこれら 2 種を鑑別するには、それぞれの幼虫の分泌排泄抗原（ES 抗原）を用いるのがよいとされている。しかしながら、宮崎大学医学部寄生虫学に保存されている幼虫移行症患者血清とこれら抗原の反応性を調べると、どちらの抗原にも同程度に結合し、単純な結合反応では鑑別できない検体が多数みられた（図 2）。

抗体検査によっていずれの虫種か鑑別できない原因は交差反応にあると考えられたので、最初に、ES 抗原と組換え抗原の交差反応性の比較を、幼虫移行症、肺吸虫症、およびアニサキス症の患者血清を用いておこなった。なお、予備的な検討の結果、組換え抗原はブタ回虫が rAs16、トキソカラでは rT. canis Ag (rTc) を用いた。

ブタ回虫またはトキソカラの幼虫の ES 抗原（それぞれ AsLL3-ES と Tc-ES）と組換え抗原（As16 および rTc）の幼虫移行症、肺吸虫症、およびアニサキス症の患者血清との結合を酵素抗体法で調べた結果は図 3 の通りであった。ES 抗原では肺吸虫症やアニサキス症患者の血清にも有意に結合したが、組換え抗原ではこのような擬陽性の結合が消失していた。

ただし、組換え抗原では全体的に吸光度が低く、偽陰性となる率も高かった。したがって、組換え抗原 rAs16 および rTc は、単純に ES 抗原に取って代わるものではなく、特異性を生かして病原体診断に利用する方が適切と考えられた。

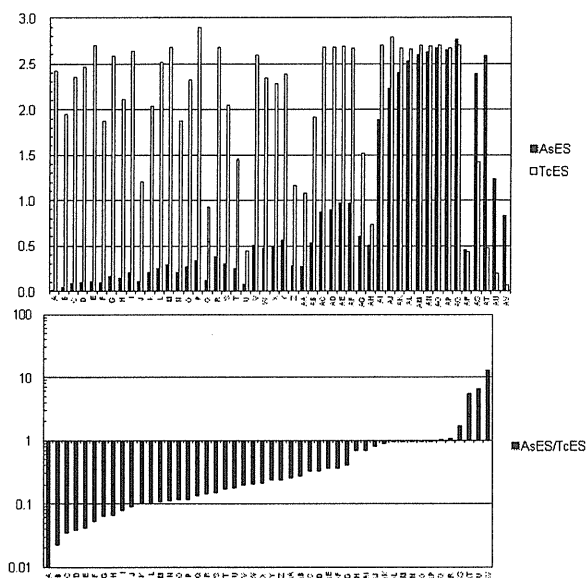


図2 幼虫移行症患者のES抗原に対する結合性
 上段は吸光度、下段は吸光度の比を示す。比が1.0より小さい血清はトキソカラES抗原に強く結合し、比が1.0より大きなものはブタ回虫ES抗原により強く結合したことを示す。同程度に結合した鑑別不能例は1.0周辺の値をとる。

(2) 組換抗原による虫種鑑別

組換抗原によって病原体の鑑別が可能かどうかを検討するために、動物由来の回虫類による幼虫移行症患者血清120サンプルについて、ES抗原と組換抗原への結合性を比較した。

最初に、患者血清をブタ回虫幼虫のES抗原(AsLL3-ES)ならびにトキソカラ幼虫のES抗原(Tc-ES)への結合を比較し、それぞれの血清がどちらの幼虫による感染なのかを推定した。その結果、トキソカラ抗原に2倍以上の吸高度を示しトキソカラ症と判断されたものが64サン

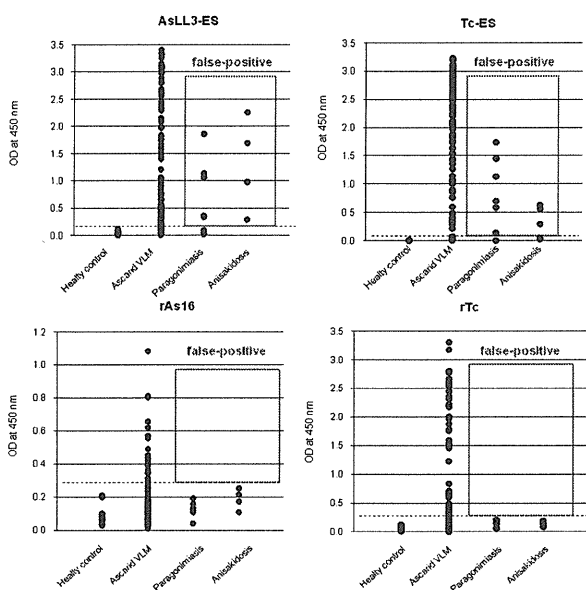


図3 各種寄生虫症患者血清とES抗原および組換抗原への結合性

プル例(53.3%)、ブタ回虫症と判断されたものが9サンプル(7.5%)で、どちらも判定できないものは47サンプル(39.2%)に達した。

そこで次に、このどちらも判定できなかった47サンプルについて、トキソカラとブタ回虫の組換え抗原に対する反応性を比較した。すると、組換えトキソカラ抗原(rTc)への反応が強く、トキソカラ症と判断されたものが26サンプル、組換えブタ回虫抗原(rAs16)への反応が強く、ブタ回虫症と判断されたものが1サンプル、どちらも判定できなかったものが20サンプルであった。

以上により、組換え抗原を用いることにより、39.2%(47/120)であった鑑別不能例を16.7%(20/120)まで下げることができた。

3. フォローアップ症例の解析

分析の対象は、2004年以降にフォローアップ依頼があった症例のうち、①治療法は確立されているが治療不成功例も存在する肺吸虫症、②適応外薬のアルベンダゾールが第一選択薬として使用される回虫類による幼虫移行症、③国内未承認薬による治療がおこなわれている肝蛭症、および④有効な治療薬がないとされるマンソン孤虫症である。

(1) 肺吸虫症

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

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

(2) 動物由来回虫類感染症

当研究班では、動物由来の回虫類感染症に対してアルベンダゾール15mg/kg、分2~3、4~8

週間を推奨している。フォローアップ依頼のあった 258 症例のうち、抗体価の低下や胸部異常陰影の改善などにより治癒と判定されたものは 172 例 (66.6%)、軽快 27 例 (10.5%)、変化なしが 59 例 (22.9%) であった。

表 2 プラジカンテル投与に反応しなかった肺吸虫症

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

抗体濃度や臨床症状に変化のなかった症例のうち、アルベンダゾール無効例と考えられたのが 47 症例あり、そのうちの 5 例は肝機能障害により、1 例は貧血の出現により薬剤を中止していた。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 例である。したがって、有効率は 175/222 すなわち 78.8%であった。

アルベンダゾール以外の薬剤を使用して動物由来の回虫類感染症が治癒したのは 12 例あった (表 3)。アルベンダゾールによる肝障害によって薬剤の変更を余儀なくされた 2 例以外では、最初からパモ酸ピランテル、ジエチルカルバマジン、イベルメクチンが選択されていた。

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

(3) 肝蛭症

肝蛭症についてはすでに有効性と安全性が確立されているが、あらためて 2004 年以降のフォローアップ症例を検討すると、表 4 の通り、プラジカンテル無効例に対してもきわめて高い有効性を示していることが明らかであった。

副作用についてもフォローアップ時の申込書に特に記載がなく、有効性と安全性が確立されたと判断できる。

表 3 アルベンダゾール以外の薬剤により治療された動物由来回虫類感染症

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

(4) マンソン孤虫症

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

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

表 4 肝蛭症に対するトリクラベンダゾールの効果

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

表5 マンソン孤虫症に対する治療のまとめ

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

プラジカンテルに頼らざるを得なかった12症例では、半数の6症例で抗体濃度に変化がなく、治療に成功したとは判断できなかったが、逆に半数はなんらかの効果があつたことがわかつた。

D. 考察

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

2010～2012年の寄生虫疾患の発生動向は、基本的に過去の傾向を引き継いでいるが、動物由来の回虫類感染症が著しい低下傾向を示していた。その原因は必ずしも明らかでないが、肺吸虫症や顎口虫症、あるいはマンソン孤虫症には低下傾向がみられないことから、寄生虫疾患全体が減少傾向にあるとは考えられない。近年、生肉あるいは生レバーの摂取が原因と考えられる病原性大腸菌による死亡事例が世間で注目され、牛肉やレバーの生食に対して警戒感が出てきたことが要因として考えられるかも知れない。

抗寄生虫薬の効果については、肺吸虫症に対

するプラジカンテル、肝蛭症に対するトリクラベンダゾールの有効性と安全性はすでに確立されたと考えてよい。また、用法用量も適切と考えられる。

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

E. 結論

わが国の寄生感染症では、依然として肺吸虫症と回虫類の幼虫による幼虫移行症が重要であつた。肝蛭症にトリクラベンダゾールは有効かつ安全であること、肺吸虫症では胸水貯留例で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、アルベンダゾール無効の動物由来回虫症にイベルメクチンを試みる価値はあることが明らかとなつた。

F. 研究発表

総説

1. 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* 27: 1565-1568, 2010
2. 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
3. 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
4. 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 5(1): 1-6, 2011
5. 丸山治彦、木村幹夫：我が国における寄生虫病・熱帯病薬物治療の実際 *日本臨牀* 70(12): 2205-2217, 2012
6. 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
- 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

原著論文

- 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.

症例報告

- Uni S, Boda T, Daisaku K, Ikura Y, Maruyama H, Hasegawa H, Fukuda M, Takaoka H, Bain O: Zoonotic filariasis caused by *Onchocerca dewitiei 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

学会発表

- 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 immunodiagnostic 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
8. 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）
 9. 吉田彩子、長安英治、堀井洋一郎、丸山治彦：ファ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
 10. 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
 11. 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
 12. 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
 13. 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
 14. 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
 15. 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
 16. 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
 17. Nagayasu E, Ishikawa S, Taketani S, Chakraborty G, Yoshida A, Inagaki, Y, Maruyama H: Bacteria-like ferrocyclase in animal parasitic nematodes. The 11th Awaji International Forum on Infection and Immunity (September 11-14, 2012, Awaji, Japan.
 18. Yoshida A, Nejsum P, Skallerup P, Thamsborg SM, Maruyama H: Serological diagnosis of Ascarid Visceral Larva Migrants with recombinant antigens. ESCCAP Toxocara 2012, October 3-5, 2012, Budapest, Hungary
 19. 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
 20. 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
 21. 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
 22. 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
 23. 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.

- | | |
|---|--|
| <p>24. 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</p> <p>25. 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</p> | <p>G. 知的財産権の出願・登録状況</p> <p>1. 特許取得
なし</p> <p>2. 実用新案特許
なし</p> <p>3. その他
なし</p> |
|---|--|

II. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
木村幹男	消化器・泌尿生殖器寄生の原虫症	山口徹, 北原光夫, 福井次矢 総編集	今日の治療指針 2013年版	医学書院	東京	2013	254-256
木村幹男, 丸山治彦	抗原虫薬・抗蠕虫薬	高久史磨 監修	治療薬ハンドブック 2013	じほう	東京	2013	1342-1346
大前比呂思, 千種雄一	肝住血吸虫症	井廻道夫 編	肝・胆道系症候群 (第2版) 肝臓編 (上)	日本臨床社	大阪	2010	98-102
大前比呂思	肝原虫症(マラリア、トキソプラズマ)	井廻道夫 編	肝・胆道系症候群 (第2版) 肝臓編 (上)	日本臨床社	大阪	2010	120-126
大前比呂思, 千種雄一	肝外胆道寄生虫症	井廻道夫 編	肝・胆道系症候群 (第2版) 肝臓編 (下)	日本臨床社	大阪	2011	489-496
大前比呂思	住血吸虫症	山口徹, 北原光夫, 福井次矢 編	今日の治療指針 2013	医学書院	東京	2013	265-266
MacDonald S, Kato Y, Wilder-Smith A.	Eastern Asia	Peterson E, Chen LH, Schlagenhauf P	Infectious diseases: a geographic guide	Wiley-Blackwell	UK	2011	139-154

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
<u>Kimura M</u> , <u>Koga M</u> , <u>Kikuchi T</u> , <u>Miura T</u> , <u>Maruyama H</u> .	Efficacy and safety of atovaquone-proguanil in treating imported malaria in Japan: The second report from the research group.	Parasitol Int	61	466-469	2012
Kinoshita A, Yamada, H, Kotaki H, <u>Kimura M</u> .	Effects of anti-malarial drugs on the electrocardiographic QT interval modelled in the isolated perfused guinea pig heart system.	Malaria J	9	318	2010
Furuta T, <u>Kimura M</u> , 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	82	136-139	2010
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	5(1)	1-6	2011
木村幹男, 狩野繁之	脳マラリア	Neuroinfection	15(1)	108-116	2010
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	27(9)	1565-1568	2010
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	日本渡航医学会誌	5(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	23(1)	92-95	2012
大槻和花, 日谷明裕, 金田光正, 党雅子, 春木宏介	病院薬剤師として服薬指導を行ったアフリカ帰り卵形マラリアの一例	Clinical Parasitology	23(1)	67-69	2012
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	60(1)	32-37	2013
Imai K, Koibuchi T, Kumagai T, Maeda T, Osada Y, Ohta N, <u>Koga M</u> , Nakamura H, <u>Miura T</u> , Iwamoto A, & Fujii T	Cerebral schistosomiasis due to <i>Schistosoma haematobium</i> confirmed by PCR analysis of brain specimen.	J Clin Microbiol	49(10)	3703-3706	2011
El-Malky MA, Lu SH, El-Beshbishi SN, Saundy NS, <u>Ohta N</u> .	Effect of Mirazid in <i>Schistosoma japonicum</i> -infected mice: parasitological and pathological assessment.	Parasitol Res	112	373-377	2013

Okumura-Noji K, Miura Y, Lu R, Asai K, <u>Ohta N</u> , Brindley PJ, Yokoyama S.	CD-36-related protein in <i>Schistosoma japonicum</i> : candidate mediator of selective cholesteryl ester uptake from high-density lipoprotein for egg maturation.	FASEB J	27	1236-1244	2013
Taniguchi T, Kumagai T, Shimogawara R, Ichinose R, Hiramoto A, Sato A, Morita M, Nojima M, Kim HS, Wataya Y, <u>Ohta N</u> .	Schistosomicidal and antifecundity effects of oral treatment of synthetic endoperoxide N-89.	Parasitol Int	60	231-236	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法に関する考察 - 1回投与か分割複数投与か-	Clinical Parasitology	22	54-58	2011
Yamasaki H, <u>Ohmae H</u> , Kuramochi T.	Complete mitochondrial genomes of <i>Diplogonoporus balaenopterae</i> and <i>D. grandis</i> (Cestoda: Diphyllbothriidae) and clarification of their taxonomic relationships.	Parasitol Int	61	260-266	2012
大前比呂思	輸入寄生虫病	日本獣医学会雑誌	65	101-105	2012
大前比呂思	食品媒介寄生虫症-総論・旅行医学における本症-	防菌防黴雑誌	40	649-656	2012
小林泰一郎, 加藤康幸, 山内悠子, 氏家無限, 竹下望, 水野泰孝, 金川修造, 狩野繁之, 大曲貴夫	日本人の三日熱マラリア・卵形マラリア症例に対するプリマキンの使用経験	感染症学雑誌	87	22-26	2013
加藤康幸, 狩野繁之, 大西健児	最近の注意すべき寄生虫症	日本内科学雑誌	101	3162-3167	2012
Yoshida A, Nagayasu E, Nishimaki A, Sawaguchi A, Yanagawa S, <u>Maruyama H</u>	Transcripts analysis of infective larvae of an intestinal nematode, <i>Strongyloides venezuelensis</i>	Parasitol Int	60	75-83	2010
Sakata-Yanagimoto M, Sakai T, <u>Maruyama H</u> , 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

Uni S, Boda T, Daisaku K, Ikura Y, <u>Maruyama H</u> , Hasegawa H, Fukuda M, Takaoka H, Bain O	Zoonotic filariasis caused by <i>Onchocerca dewittei japonica</i> in a resident of Hiroshima Prefecture, Honshu, Japan	Parasitol Int	59	477-480	2010
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
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 Parasitology	21	73-76	2010
Izumikawa K, Kohno Y, Izumikawa K, Hara K, Hayashi H, <u>Maruyama H</u> , Kohno S	Eosinophilic pneumonia due to visceral larva migrans possibly caused by <i>Ascaris suum</i> : a case report and review of recent literatures	Jpn J Infect Dis	64	428-432	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, <u>Maruyama H</u> , Matsuoka H, Sata M	A patient who developed toe necrosis due to poor blood circulation after an interdigital tick bite	J Cardiol Cases	4	e106-e109	2011
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
Yoshida A, Nagayasu E, Horii Y, <u>Maruyama H</u>	A novel C-type lectin identified by EST analysis in tissue migratory larvae of <i>Ascaris suum</i>	Parasitol Res	110	1583-1586	2012
Nagayasu E, Ishikawa SA, Taketani S, Chakraborty G, Yoshida A, Inagaki Y, <u>Maruyama H</u>	Identification of a bacteria-like ferrochelataase in <i>Strongyloides venezuelensis</i> , an animal parasitic nematode.	PLoS One	8 (3)	e58458	2013
Nagayasu E, Ogura Y, Itoh T, Yoshida A, Chakraborty G, Hayashi T, <u>Maruyama H</u>	Transcriptomic analysis of four developmental stages of <i>Strongyloides venezuelensis</i> .	Parasitol Int	62 (1)	57-65	2013
吉田彩子、長安英治、丸山治彦	動物由来回虫類感染症のわが国における最近の動向	Clinical Parasitology	23 (1)	105-108	2012

丸山治彦、木村幹男	我が国における寄生虫病・熱帯病薬物治療の実際	日本臨牀	70 (12)	2205-2217	2012
丸山治彦、名和行文	肺吸虫症と神経系	神経内科	77 (3)	259-266	2012
丸山治彦	小児にみられる吸虫症	小児科臨床	65 (3)	384-390	2012

III. 研究成果の刊行物・別刷

3回 6か月, 以後1回10mg 週3回 1歳まで (保外)

3. 年長児の活動期トキソプラズマ性網脈絡膜炎

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

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

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

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

木村幹男 結核予防会新山手病院内科・診療技術部長 (東京)

1 ジアルジア症 (ランブル鞭毛虫症)

病態と診断

A 病態

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

くみられる。

B 診断

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

治療方針

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

〔R〕処方例〕下記のいずれかを用いる。

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

II クリプトスポリジウム症

病態と診断

A 病態

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

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

㉔ 診断

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

㉕ 治療方針

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

㉖ 処方例 下記のいずれかを用いる。

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

㉗ イソスポーラ症およびサイクロスポーラ症**㉘ 病態と診断****㉙ 病態**

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

㉚ 診断

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

㉛ 治療方針

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

㉜ 処方例

バクタ配合錠 (スルファメトキサゾール 40 mg・トリメトプリム 80 mg) 4-8錠 分4 7-10日間 (保外) ㉝

㉞ 膣トリコモナス症**㉟ 病態と診断****㊱ 病態**

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

㊲ 診断

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

㊳ 治療方針

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

1. 全身療法

㊴ 処方例 下記のいずれかを用いる。

- 1) フラジール内服錠 (250 mg) 2錠 分2 10日間 ㊵

欧米では8錠の単回投与、あるいは4錠、分7日間。

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

2. 局所療法

㊴ 処方例 下記のいずれかを用いる。

- 1) フラジール膣錠 (250 mg) 1回1錠 1日1回 膣内挿入 10-14日間 ㊶
- 2) ハイシジン膣錠 (200 mg) 1回1錠 1日1回 膣内挿入 7日間

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

でも, 研究班の基準で対象疾患外のこともある。

リーシュマニア症

leishmaniasis

上里 博 琉球大学教授・皮膚科学

4

原虫・寄生虫

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

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

I 皮膚型リーシュマニア症

病態と診断

A 病態

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

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

B 診断

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

治療方針

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

〔処方例〕 下記のいずれかを用いる。

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

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

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

II 内臓型リーシュマニア症

病態と診断

A 病態

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

B 診断

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

67 抗原虫薬・抗蠕虫薬

治療薬使用のポイント

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

基本知識

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

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

治療薬の分類

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

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

表1 主な抗マラリア薬

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

* : 国内未承認薬であるが, 熱帯病治療薬研究班(略称)が国内導入