

男/43	60	日本	Pf	ナイジェリア	赤血球感染率 3.5%	400 mg/日(day 1) →200 mg/日(day 2~3)	メフロキン塩基計 1,000 mg (day 4)	無	完治
男/56	61	日本	Pf	スーダン	意識障害, 赤血球感染率 5.0%, 血小板 1.4×10^4 , 急性腎不全(血清 Cr 3.0), 総ビリルビン 3.3	400 mg/日 (day 1~3)	メフロキン塩基計 500 mg を 2 回 (day 12)	無	完治
男/58	83	日本	Pf	セネガル またはモ ーリタニア	赤血球感染率 4.8%, 血清 Cr 6.9, PT 57.8%	200 mg を 3 回(時期不明)	キニーネ注射薬 625 mg を 2 回(時 期不明)、メフロキン塩基計 750 mg(キニーネ終了 12 時間後)	無	完治
女/34	50	日本	Pf	マダガスカル	意識障害, 赤血球感染率 12.3%, 血小板 1.8×10^4 , PT 16.5 秒, 総ビリルビン 6.1	200 mg/日(day 1) →400mg/日(day 2) →200 mg/日(day 3~4)	メフロキン塩基計 1,000 mg (day 5)	無	完治
男/69	63	日本	Pf	アフリカ	高度の疲弊, 行動異常, 血小板 1.5×10^4 , 総ビリルビン 11.2, 血清 Cr 3.8	200 mg を 1 回 (day 1)	キニーネ注射薬 500 mg を 1/4 投与 (day 1)	不明	死亡
女/33	ND	日本	Pv	ニジェール	特別な記載なし	200 mg/日(day 1) →400 mg/日(day 2) →200 mg/日(day 3~5)	なし	無	完治
男/ND	75	ナイジェ リア	Pf	ナイジェ リア	特別な記載なし	400 mg/日(day 1) →200 mg/日(day 2~4)	メフロキン塩基計 1,000 mg(day 5)	無	完治
男/37	78	ザンビア	Pf	ザンビア	総ビリルビン 4.7	400 mg/日(day 1) →200 mg/日(day 2~4)	キニーネ経口薬 1.8 g/日(day 1~ 7)	無	完治
女/78	65	日本	Pf	ケニア	意識障害, ショック, 血小板 2.3×10^4 , 赤血球感染率 8.2%	200 mg (day 1)	キニーネ注射薬計 1,250 mg 塩基 (day 1)→500 mg 塩基(day 2)、アト パコン・プログアニル合剤 3 錠(day 2)	無	完治
男/49	62	日本	Pf	インドネ シア	Hb 6.5%, 総ビリルビン 5.5, 赤血球 感染率 13%	200 mg (day 1)	アーテメター・ルメファントリン合剤 計 24 錠(day 1~3)	無	完治

Pf: 熱帯熱マラリア、Pv: 三日熱マラリア

国内未承認医薬品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 有効成分としてアーテスネートを含む抗マラリア薬である Plasmotrim 坐剤の品質確認のための簡易定量法の開発を行った。装置は蒸発光散乱検出器 (ELSD) を装備した高速液体クロマトグラフィー (HPLC) を用い、オクタデシルシリル (ODS) 化シリカゲルを担体とするハイスループット逆相系カラムを分離のために選択した。HPLC 分析は内標準法を採用し、アーテスネートと同じセスキテルペン・ラクトン過酸化物に属するアーテメーターを内標準物質として用いた。分析対象物の分離はアセトニトリルと酸を添加した水の 2 種類の溶媒を組み合わせた混合液を移動相として分離を行った。開発した分析条件におけるアーテスネート標準溶液の分析では、 $10\mu\text{g/mL}$ ~ $160\mu\text{g/mL}$ の濃度範囲で 0.9998 の相関係数を示し、良好な直線性を示した。またアーテスネートと内標準物質のピーク面積の比に基づく繰り返し注入精度 ($n=6$ 、相対標準偏差(RSD)) は 0.94%であった。Plasmotrim 坐剤中のアーテスネートの量 (平均値、 $n=3$) は表示量の 99.7%であり、有効成分は表示量通りに含まれていることが分かった。本研究の成果によって、Plasmotrim 坐剤中のアーテスネートの簡易検定が可能となった。

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使用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使用する医薬品の品質評価を行い、将来の国内承認に備える。

今年度は、マラリア治療薬である Plasmotrim 坐剤を研究対象として、有効成分であるアーテスネート及び類縁物質 (不純物) であるジヒドロアーテミシニン (分解物) ならびにアーテミシニン (合成原料) の同時分析条件の開発を行った。アーテミシニンおよびその誘導体であるアーテメーター、アーテスネート、ジヒドロアーテミシニンは UV 吸収を持たない化合物であり、UV 吸収がない化合物でも検出可能な蒸発光散乱検出器 (ELSD) を用いた高速液体クロマトグラフィー法を用いた分析条件の開発を行った。

B. 研究方法

B-1. 標準溶液を用いた各化合物の分離条件の検討

アーテスネート、アーテメーター、ジヒドロアーテミシニンの各化合物は市販試薬 (純度 98.0%以上) を購入し、標準物質として用いた。

クロマトグラフィーカラムは、逆相系カラムとしてオクタデシルシリル (ODS) 化シリカゲルカラムを選定した。KINETEX (50 mm x 2.1 mm I.D., 粒径 1.7 μm , Shimadzu GLC) を用いた。移動相としてアセトニトリルと 0.2M トリフルオロ酢酸 (TFA) の 2 液の混合液を用い、2 液の混合比を経時的に変化させるグラジエント条件 (アセトニトリルの割合: 42 v/v% (0 min) \rightarrow 45 v/v% (3 min) \rightarrow 95 v/v% (3.5 min) \rightarrow 95 v/v% (25 min) \rightarrow 42 v/v% (25.5 min) \rightarrow 42 v/v% (30 min)) を初期条件とし、Plasmotrim 坐剤の抽出物中の分析対象物質の分離を行うための最適化を行った。

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 ELSD チューブの圧力及びネブライザー温度をそれぞれ 350 kPa 及び 30 $^{\circ}\text{C}$ に設定した。また、注入量は 5 μl に設定した。カラム温度は 40 $^{\circ}\text{C}$ 、流速は 0.2 mL/min に設定した。

B-2. Plasmotrim 坐剤の前処理

Plasmotrim 坐剤は一般的な油脂基剤による固形状坐剤ではなく、レクタルカプセルという油脂製カプセル内に液状の主薬成分等を含む処方となっている(図1)。このため、カプセルを切断すると内容物が漏出する可能性があり、カプセルごと溶解し分析対象物を溶媒中に溶解させる方法を採用した。

Plasmotrim 坐剤1個をとり、100mLのメスフラスコに入れた。アセトニトリル/水(60:40)を80mL加えてカプセルが崩壊するまで十分に振とうし、さらにアセトニトリル/水(60:40)を加えて正確に100mLとした。この液2mLを正確にとり、50mLのメスフラスコに入れ、アセトニトリルを加えて正確に50mLとした。この液4mLに内標準溶液4mLを加えて試料溶液とした(40 μ g/mL)。内標準溶液は、アーテメーターをアセトニトリルに溶かし、315 μ g/mLの濃度の溶液に調製したものをを用いた。

(倫理面への配慮)

動物実験、臨床研究など倫理面への配慮を必要とする研究は行っていない。

C. 研究結果

C-1. 標準溶液を用いた各化合物の分離条件の最適化及び分析法の適格性評価

図2に本研究で初期検討に用いた分離条件により得た標準溶液のクロマトグラムを示す。本条件は、本研究班で保管対象としているセスキテルペン・ラクトン過酸化物を含むほとんどの製剤を対象とする簡易検定条件であり、リアメット錠に含まれるセスキテルペン・ラクトン過酸化物以外の抗マラリア成分であるルメファントリンも同時に定量することが可能である。有効成分のアーテスネートは約3.3分に、また内標準物質のアーテメーターは約8.1分に検出された。アーテスネートの合成原料であるアーテミシニンは約3.8分に、分解物のジヒドロアーテミシニンは約2.2分にそれぞれ溶出した。アーテスネートの合成経路及びそれぞれの化合物の化学構造を図3に示す。ジヒドロアーテミシニンはジアステレオマー(α 体及び β 体、図中で化学結合を波線で表記)があるが、本研究では分離の対象としなかった。

Plasmotrim 坐剤はルメファントリンを含まないこと、また初期条件により予試験を行ったところ、アーテミシニンならびにジヒドロアーテミシニンは検出されなかったため、アーテスネートとアーテメーターの2化合物の検出を

対象として溶出時間を早めるために分析条件の最適化を行った。本条件でアーテスネートは2.2分、内標準物質のアーテメーターは4.9分に溶出した。図4に標準溶液(アーテスネート:160 μ g/mL、アーテメーター:315 μ g/mL)から得たクロマトグラムを示す。移動相の組成について、アセトニトリル/0.2M TFA(50:50)のアイソクラティック条件で良好な分離性ならびに分析時間の短縮を達成することができた。内標準物質に対するアーテスネート感度比は約14倍であり、内標準物質の添加量はアーテスネートの約2倍とした。また、両化合物の分離度は3.8であった。

アーテスネート濃度10, 20, 40, 80, 160 μ g/mLの標準溶液から得たアーテスネートと内標準物質のピーク面積比-濃度プロットから得られた一次回帰式は $y=1.54x-5.87$ 、また相関係数は0.9998($n=3$)であり、良好な直線性を示した(図5)。また、アーテスネート(40 μ g/mL)とアーテメーター(315 μ g/mL)から得た両化合物のピーク面積の比(アーテスネート/アーテメーター)の相対標準偏差は0.94%であった。

C-2. Plasmotrim 坐剤中のアーテスネートの定量

Plasmotrim 坐剤(表示量200mg)のアーテスネートの定量結果($n=3$)を表1に示した。試料溶液と同濃度の標準溶液から得たアーテスネートとアーテメーターの比に対する試料溶液から得たアーテスネートとアーテメーターの比の百分率で定量値を表した。試料溶液から得たクロマトグラムを図6に示す。アーテスネートが2.1分、内標準物質のアーテメーターが4.6分に溶出し、標準溶液から得た保持時間と同様の保持時間を示した。1坐剤の定量値は試料溶液を3回測定して得た値の平均値を用いた。3坐剤の定量値は99.54%~100.02%の範囲を示し、その平均含量は99.7% \pm 0.28%であった。

D. 考察

本研究では、Plasmotrim 坐剤中のアーテスネートの簡易検定法をHPLC-ELSD法により達成することができた。本法は当初、アーテスネートなど一連のセスキテルペン・ラクトン過酸化物の一斉分析に適用できる条件を用いたが、分解物であるジヒドロアーテミシニンが予試験で検出されなかったため、分析時間を短縮するために分離条件を改良した。ただし、合成出発原料であるアーテミシニン及び分解物のジ

ヒドロアーテミシニン、両化合物とも抗マラリア作用をもつ有効成分として使用されており、混在する場合でも品質への影響は小さいものと考えられた。定量結果では、99.7%の定量結果を得ており、表示量通りのアーテスネートを含有していることが確認できた。

E. 結論

KINETEX カラムを用いた HPLC-ELSD 法により、精度の良い坐剤中アーテスネートの定量法を開発することができた。本研究により、本研究班が輸入する Plasmotrim 坐剤の簡易検定法を提案することができた。

F. 研究発表

1. 論文発表
該当なし
2. 学会発表
該当なし

G. 知的財産権の出願・登録状況 特になし

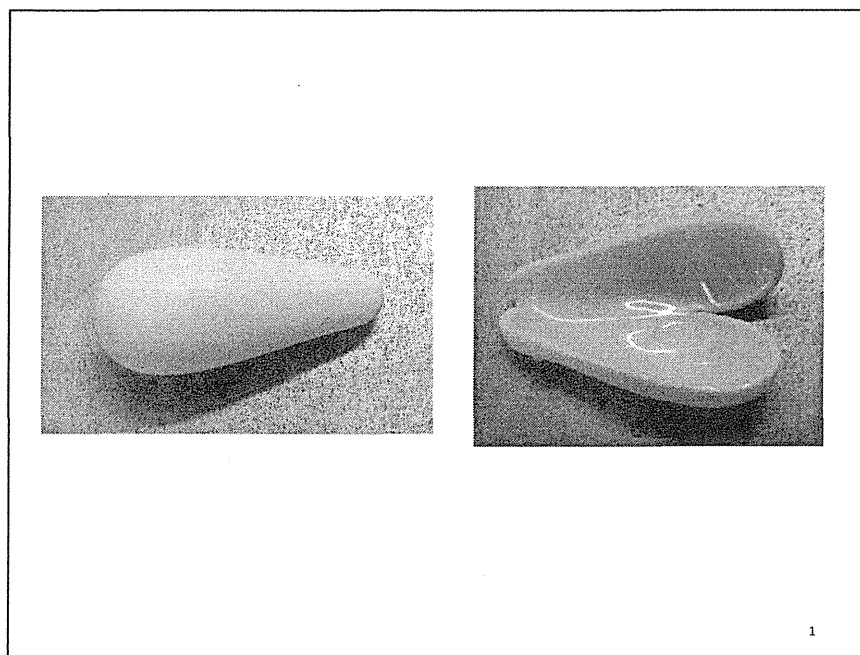


図1 Plasmotrim 坐剤（レクタカプセル）の外観と断面

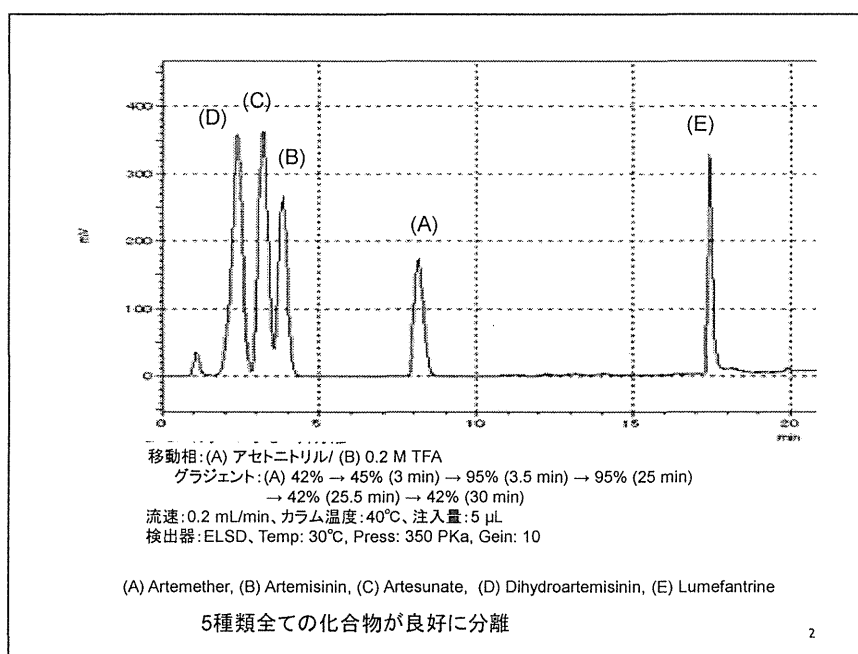


図2 本研究で初期検討に用いた分離条件によるセスキテルペン・ラク톤過酸化物及びルメファントリン標準溶液のクロマトグラム

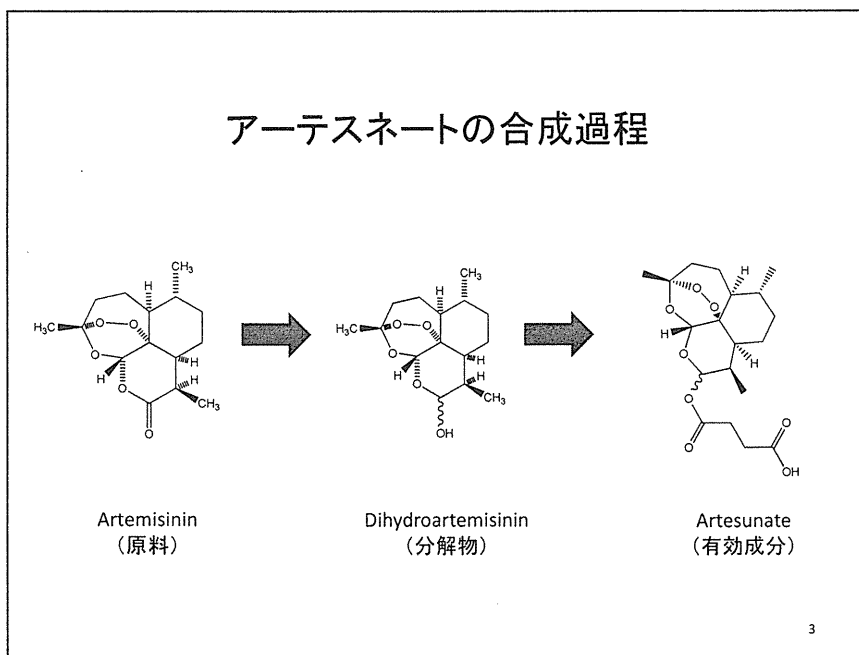


図3 アーテスネートの合成経路

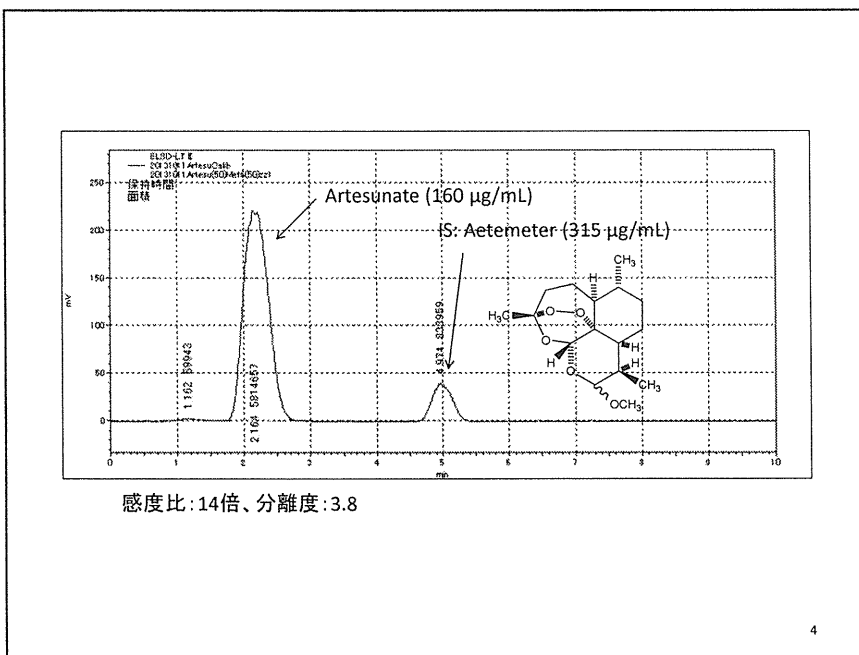


図4 改良条件におけるアーテスネートとアーテメーターの標準溶液から得たクロマトグラム

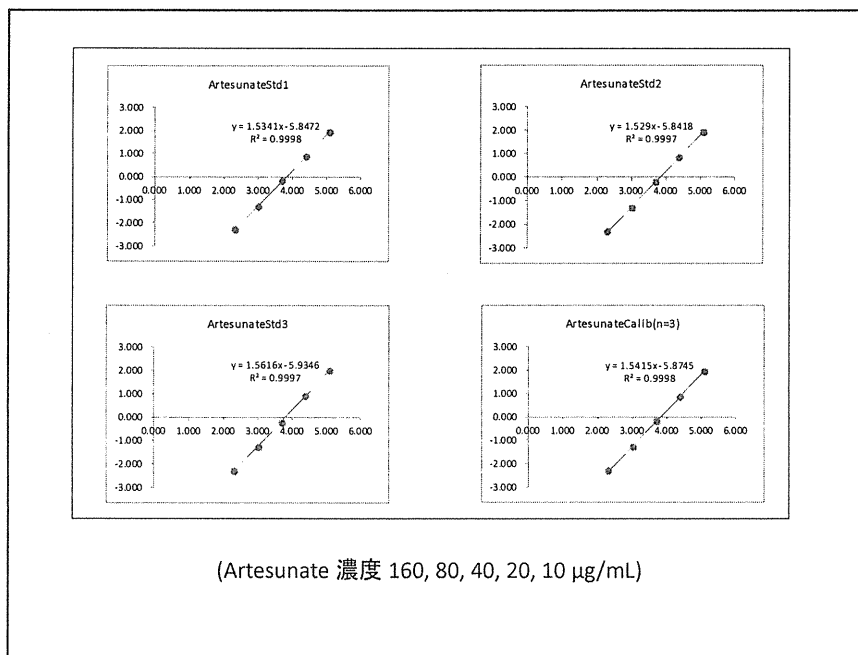


図5 アーテスネートと内標準物質のピーク面積比と濃度の相関図

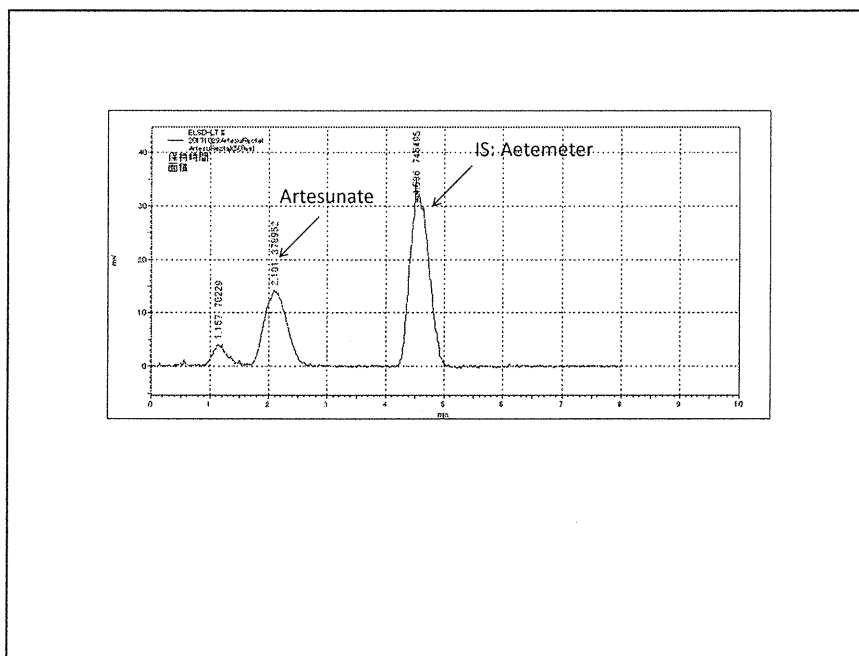


図6 試料溶液 (Plasmotrim 坐剤内容物の抽出物) から得たクロマトグラム

表1 Plasmotrim 坐剤（表示量 200mg）のアーテスネートの定量結果（n=3）

(1)

rt (min)	面積値											
	Artesunate Std (40 µg/mL)			No.1			No.2			No.3		
Sample Artesunate 2.19	546153	535164	556535	607414	613204	612213	607414	613204	612213	719307	741730	728079
IS Artemether 4.79	667150	654104	679543	748234	752601	750234	748234	752601	750234	883862	908046	890013
ln[Sample area/IS area]	0.819	0.818	0.819	0.812	0.815	0.816	0.812	0.815	0.816	0.814	0.817	0.818
平均値	0.819			0.814			0.814			0.816		
標準偏差	0.000			0.002			0.002			0.002		
含量 (%)				99.463			99.463			99.712		

含量 (%) 99.546
標準偏差 0.144
相対標準偏差 (%) 0.144

(2)

rt (min)	面積値											
	Artesunate Std (40 µg/mL)			No.1			No.2			No.3		
Sample Artesunate 2.04	376987	362811	375560	378952	374284	386353	396571	373465	390131	387165	384859	369113
IS Artemether 4.51	740130	718213	705909	745495	712872	764606	759239	735516	765237	749388	738513	735715
Sample area/IS area	0.509	0.505	0.532	0.508	0.525	0.505	0.522	0.508	0.510	0.517	0.521	0.502
平均値	0.516			0.513			0.513			0.513		
標準偏差	0.014			0.011			0.008			0.010		
含量 (%)				99.491			99.571			99.544		

含量 (%) 99.535
標準偏差 0.041
相対標準偏差 (%) 0.041

(3)

rt (min)	面積値											
	Artesunate Std (40 µg/mL)			No.1			No.2			No.3		
Sample Artesunate 2.04	382745	393044	399081	398653	407877	402256	400256	396904	412099	415322	407494	419180
IS Artemether 4.51	716350	753434	767774	758875	772734	769392	749993	772490	780479	792555	792780	778164
Sample area/IS area	0.534	0.522	0.520	0.525	0.528	0.523	0.534	0.514	0.528	0.524	0.514	0.539
平均値	0.525			0.525			0.525			0.526		
標準偏差	0.008			0.003			0.010			0.012		
含量 (%)				100.014			99.983			100.061		

含量 (%) 100.019
標準偏差 0.039
相対標準偏差 (%) 0.039

3錠中の平均含量: 99.7 (%)
標準偏差: 0.276
相対標準偏差 (%): 0.277

マラリアの診断および治療に関する探索的研究

分担研究者 春木 宏介 臨床検査部 教授

研究協力者 日谷 明裕 同 講師

研究要旨：イムノクロマト法によるマラリア診断の有用性の検討をした。研究班に参加し治療薬を保管している 31 施設にマラリア診断キット BinaxNow Malaria(アーリアメディカル社)を配布、マラリアを疑う熱性疾患患者に用いて鑑別診断を行った。本年は 60 例のイムノクロマトを使用したマラリア診断の報告が寄せられた。検査の陽性数は合計 7 例であった。ギムザ染色で確認の上マラリアと診断された以外の 53 例は非マラリアであった。非マラリア疾患としては呼吸器疾患が最も多かった。熱帯熱マラリアが最も多く 4 例で三日熱が 2 例であった。Binax Malaria において感度、特異度、陽性、陰性的中率ともに 100%と良好でこれらのキットの有用性が証明された。イムノクロマト法は簡便であるため、一般外来あるいは救急外来でのキットの導入は海外帰国者のマラリアの鑑別に有用であり、早期診断による治療あるいは専門機関への早期転送による重症化の予防に寄与する。早期の体外診断薬としての認可が望まれる。

A. 研究目的

マラリアの診断において致命的結果を招く熱帯熱マラリアの治療にはまず診断を確定することから始まる。一方、腸チフスやデング熱といった他の熱帯由来の輸入発熱性疾患との鑑別も海外帰国者の診療において重要となる。マラリアの診断にはギムザ染色が必要かつ不可欠であることは周知の事柄である。一方ギムザ染色でマラリア、特に低い原虫血症の場合には技師あるいは医師にとって、熟練が必要となる。わが国のようにマラリアが常在しない国においては臨床経験が少なく物理的に研鑽をつむことは難しい。これが我が国において診断治療の遅れから不幸な転機をとる熱帯熱マラリア症例が後を絶たない原因となっている。この意味でイムノクロマト法すなわち Rapid diagnostic test(RDT)は簡便で精度が高く信頼できる検査法として考えられる。本研究では過去 RDT を用いてマラリアの診断を行いその感度特異度の

データを収集してきた。本年度も解析に必要な症例を収集するため昨年度に引き続きデータを収集することが目的である。

B. 研究方法

イムノクロマト

研究班に参加し治療薬を保管している 31 施設にマラリア診断キット BinaxNow Malaria (アーリアメディカル社)を配布、マラリアを疑う熱性疾患患者に用いて鑑別診断を行った。同時にギムザ染色も行った。ギムザ染色陰性でキット陽性となった場合には、さらにギムザ染色を継続しておこない虫体発見を試みた。

倫理面への配慮

研究対象者に対する人権擁護上の配慮としては名前など個人情報情報は極力記載せず、性別、年齢、渡航場所、診断名に限定した。研究方法による研究対象者に対する不利益、危険性の排除や説明と

同意（インフォームド・コンセント）を行った。

C. 研究結果

報告症例数

本年は 60 例のイムノクロマトを使用したマラリア診断の報告が寄せられた。症例の属性は図 1、表 1 に示すように日本人が約 80%であった。

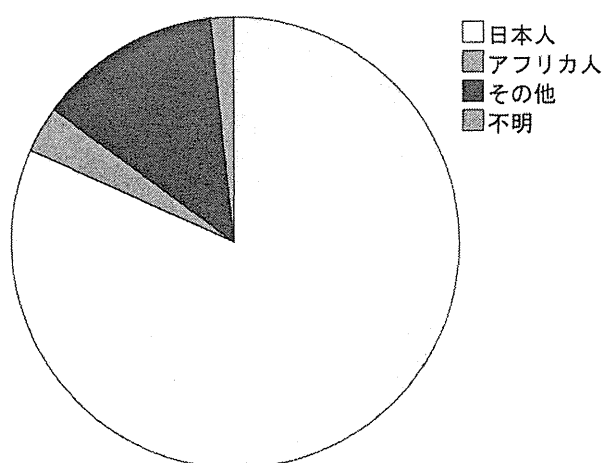


図 1

国籍		度数	パーセント
有効	日本人	49	81.7
	アフリカ人	2	3.3
	その他	8	13.3
	不明	1	1.7
	合計	60	100.0

表 1

また男女比は図 2、表 2 に示すようにほぼ同数であった。

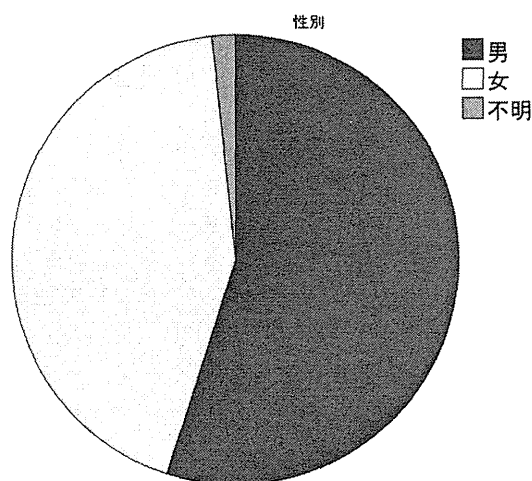


図 2

性別		度数	パーセント
有効	男	33	55.0
	女	26	43.3
	不明	1	1.7
	合計	60	100.0

表 2

検査の陽性数は合計 7 例であった。ギムザ染色で確認の上マラリアと診断された以外の 53 例は非マラリアであった。非マラリア疾患としては呼吸器疾患が最も多かった（図 3、表 3）。

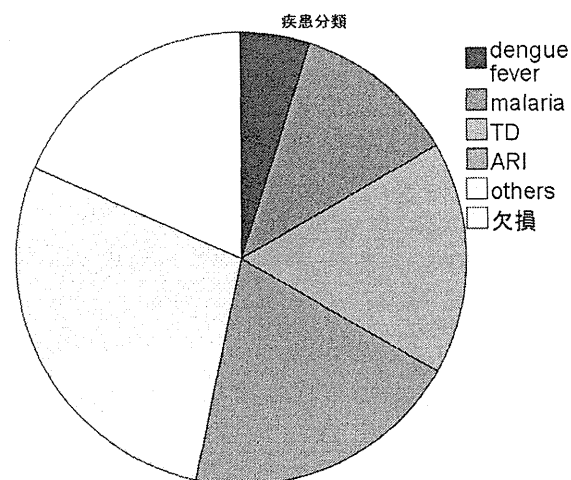


図 3

疾患分類

		度数	パーセント
有効	dengue fever	3	5.0
	malaria	7	11.7
	TD	10	16.7
	ARI	12	20.0
	others	17	28.3
	合計	49	81.7
欠損値	missing value	11	18.3
合計		60	100.0

表 3

診断

検査結果では熱帯熱マラリアが最も多く4例で三日熱が2例であった。Binax Malariaにおいて感度、特異度、陽性、陰性的中率ともに100%と良好でこれらのキットの有用性が証明された(図3)。

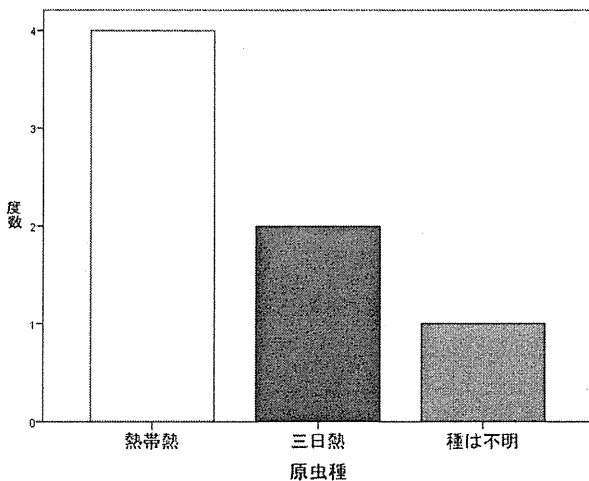


図 4

原虫種

		度数	パーセント
有効	熱帯熱	4	6.7
	三日熱	2	3.3
	種は不明	1	1.7
	合計	7	11.7

表 4

疾患分類と検査キット結果のクロス表

疾患分類		検査キット結果		合計
		陰性	陽性	
その他の疾患		52	0	52
マラリア		0	6	6
合計		52	6	58

表 5

D. 考察

マラリアの診断方法としてはギムザ染色が必須である。専門家ではない検査技師や医師は熟練度が不足し診断に躊躇する機会が多い。特に種の鑑別は至難の業である。また少数寄生の場合の判断も困難である。抗原を検出するイムノクロマト法(RDT:rapid diagnostic test)としてはマラリア原虫のpLDH(plasmodium lactate dehydrogenase)やHRP(Histidine Rich Protein), Aldolase等を検出するものがあり簡易に行うことができることが特徴である。反応時間は10分であり外来でも可能である。これらのうちHRPを検出するものは感度が高く少数寄生でも検出することができる。アメリカのFDAで認可されているBinaxNow Malariaの検討を行ったが偽陰性、偽陽性は認められず、またプロゾーン現象も報告されなかった。BinaxNow Malariaは熱帯熱マラリアのHRPとその他のマラリアのAldolaseを検出するものである。現在マラリアのRDTはわが国ではいまだに体外診断薬としては認可されておらず研究用試薬である。保険請求もできない。イムノクロマト法は簡便であるため、一般外来あるいは救急外来でのキットの導入は海外帰国者のマラリアの鑑別に有用であり、早期診断による治療あるいは専門機関への早期転送による重症化の予防に寄与する。早期の体外診断薬としての認可が望まれる。

E. 結論

本研究班では RDT(イムノクロマト法)について研究を進めてきた。現在まで感度特異度それぞれ 100%であり今後体外診断薬としての認可が望まれる。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 党雅子、矢沢淳子、日谷明裕、相良博典、叶一乃、春木宏介
当院において肺非結核性抗酸菌症と診断された患者の臨床的・細菌学的特徴
臨床病理 61 : 8, 671-678, 2013

2. 日谷明裕、大槻和花、高谷周、党雅子、春木宏介
形態学的な診断が困難あった卵形マラリアの 1 例
臨床病理 61 : 1, 32-37, 2013

3. 日谷明裕、党雅子、叶一乃、大槻和花、木村幹男、春木宏介
ドイツ熱帯医学国際保健協会・マラリア予防ガイドライン (2012年4月の状況)
日本渡航医学会誌 (別冊) . 2013

2. 学会発表

1. 日谷明裕、党雅子、叶一乃、春木宏介. 診断に苦慮した、多発皮膚潰瘍と発熱を呈したパプアニューギニア帰りの一例 第 60 回日本臨床検査医学会学術集会 2013 年 10 月 31 日~11 月 3 日 神戸

2. 党雅子、日谷明裕、叶一乃、貫田宗男、春木宏介 : 旅行者下痢症に関する臨床的因子について 第 87 回日本感染症学会学術講演会 2013 年 6 月 5 日~6 日 横浜

3. 大槻和花、日谷明裕、党雅子、叶一乃、春木宏介 : 当院渡航外来を受診した旅行者下痢症の下痢原性大腸菌検出に寄与する要因の検討 第 87 回日本感染症学会学術講演会 2013 年 6 月 5 日~6 日 横浜

4. 春木宏介 : 海外渡航者の感染症と検査 4. 寄生虫感染症(シンポジウム 5) 第 25 回日本臨床微生物学会 2014 年 2 月 1 日~2 日 名古屋

5. 永野栄子、岡本友紀、飯草正実、矢澤淳子、島村明花、貴田あかり、山本芳尚、党雅子、吉田敦、春木宏介 : 皮膚膿瘍より *Deinococcus radiodurans* が分離された一例 第 25 回日本臨床微生物学会 2014 年 2 月 1 日~2 日 名古屋

6. 島村明花、貴田あかり、矢澤淳子、飯草正実、永野栄子、岡本友紀、山本芳尚、日谷明裕、党雅子、吉田敦、菱沼昭、春木宏介 : *Actinomyces turicensis* が検出された先天性耳瘻孔の一症例 第 25 回日本臨床微生物学会 2014 年 2 月 1 日~2 日 名古屋

7. 飯草正実、鈴木弘倫、岡本友紀、永野栄子、矢澤淳子、島村明花、貴田あかり、山本芳尚、日谷明裕、吉田敦、菱沼昭、春木宏介 : *Mycobacterium mageritense* による頸部膿瘍の一例 第 25 回日本臨床微生物学会 2014 年 2 月 1 日~2 日 名古屋

8. 小林義正、飯草正実、永野栄子、鈴木伸志、岡村彰子、多田則子、春木宏介：当院のインフルエンザ罹患状況と予防投与について 第 29 回日本環境感染学会 2014 年 2 月 14 日～15 日 東京

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

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 教授

研究要旨：宮崎大学医学部寄生虫学で施行した血清診断では、2013 年においても動物由来回虫類感染症が多数みられ、これらの多くはトキソカラ（イヌ回虫またはネコ回虫）症と考えられた。トキソカラ症は典型的な食品由来人獣寄生虫疾患であるが、食品由来感染症は家族内で症例が集積することがある。2013 年には、家族で海外旅行（韓国）に行った際に生肉・生レバーを摂取してトキソカラに感染したと考えられた症例が複数あった。国内では牛のレバーを生食用として販売・提供することが禁止されているため、海外での摂取に及んだと考えられ、海外における感染への注意喚起が必要と考えられた。また、2004 年から 2012 年の症例 254 例に基づいて、アルベンダゾールのトキソカラ症ないしブタ回虫症に対する有効性と安全性を検討した。その結果、アルベンダゾール使用例は他剤使用例よりも治癒率が高い傾向にあり（ $p=0.06$ ）、アルベンダゾールの単独使用例 217 例では、治癒 173 例、効果なし 44 例であった（治癒率 79.7%）。副作用出現率は 20.3%であり、ほとんどが軽度の肝機能障害であった。アルベンダゾールが有効であった症例と無効例の間には、年齢、性別、病型などについて有意の違いは認められなかった。

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。近年の総検体数は年間 300～400 前後で推移し、毎年 100 例弱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、トキソカラ症（イヌ回虫症またはネコ回虫症）やブタ回虫症などの、動物由来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。また、どちらも食品由来の人獣共通寄生虫疾患で、肺吸虫症はイノシシや淡水産のカニというやや特殊な食品が原因だが、回虫類感染症はトリや牛のような一般的な食品により感染する。

われわれは、診断に関わった寄生虫疾患の発生動向を分析するとともに、トキソカラ症およびブタ回虫症の症例を分析し、感染者の特徴や感染リスクについて評価した。また、治療後のフォロー

アップ症例で、治療や副作用について記載のある症例を分析し、治療薬であるアルベンダゾールの有効性と安全性について検討を加えた。これは、現在アルベンダゾールは線虫感染症への保険適用がないため、データをまとめることによって将来の保険適用へ道筋を付けるためである。

B. 研究方法

1. 寄生虫症の血清疫学と回虫類による幼虫移行症の症例分析

(1) 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。

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

(2) 酵素抗体法による感染寄生虫の決定

酵素抗体法 (ELISA) に用いる寄生虫抗原は、14 種類の寄生虫 (ウエステルマン肺吸虫、宮崎肺吸虫、肝蛭、肝吸虫、マンソン孤虫、有鉤囊虫、イヌ糸状虫、イヌ回虫、ブタ回虫、アニサキス、顎口虫、糞線虫、日本住血吸虫、広東住血線虫) の粗抽出抗原を使用した。ただしイヌ回虫については、幼虫の分泌排泄 (ES) も使用し、さらに一部の症例ではプレート ELISA だけでなく市販のウエスタンブロッティングキット (LDBIO 社、フランス) による確定検査を実施した。

(3) トキソカラ症分析

検査依頼時の申込み書に記載された情報に基づき、患者の居住地・年齢・性別・海外渡航歴・生食歴等についてまとめた。患者情報のまとめに際しては対応表を作成しない連結可能匿名化をおこなった。

2. 回虫類による幼虫移行症治療におけるアルベンダゾールの有効性と安全性の検討

われわれは、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、治療効果についてできるだけフォローアップをおこない、臨床所見、検査成績、血清抗体濃度の推移などを総合して転帰をまとめている。

今回は、当研究班が推奨する治療プロトコルで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の幼虫移行症について、転帰や副作用等について、2004 年から 2012 年までにフォローアップの抗体検査依頼があった 254 例について、フォローアップ時の検査申込み書に記載された情報を基に、薬剤の有効性や副作用について検討した。ただし、本研究では、患者をアルベンダゾール治療群とそれ以外の駆虫薬による治療群に振り分けるなどの介入は一切おこなっていない。

治療効果の有無については、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、回復 (治癒・軽快)、非回復 (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

2013 年の総検査依頼症例数は 310 件で、総検体数は 339 検体であった。治癒効果判定のためのフォローアップなどを除くと、新規診断依頼症例数は 266 で、そのうち 81 症例が寄生虫疾患であると診断された。

検査依頼のあった医療機関は全国 177 機関に広がっており、宮崎県以外で依頼件数の多い都道府県は、福岡 32 件、大阪 31 件、岡山 24 件であり、宮崎を含めたこれら 4 県で全体の 41% に達した。反対に、検査依頼が 1 件もなかった県には、青森、岩手、秋田、石川、富山、島根、鳥取など、東北・北陸・山陰が多かった。検体の陽性率では東京都が 17 例中 14 例の陽性ともっとも高く、医師が寄生虫疾患に比較的慣れていることがうかがわれた (表 1)。

新規依頼分の検体の内訳では、全 292 検体中、血清が 252、胸水等その他体液が 28、糞便 5、病理スライドや画像 4、虫体が 3 検体であった。つまり抗体検査が検査全体の 95.9% を占めていた。

表 1 検査依頼のあった医療機関の都道府県分布

都道府県	依頼件数	陽性件数	医療機関数	都道府県	依頼件数	陽性件数	医療機関数
愛知	8	1	7	島根	0	0	0
青森	0	0	0	千葉	3	0	2
秋田	0	0	0	東京	17	4	14
石川	0	0	0	徳島	2	2	2
茨城	3	1	2	栃木	1	0	1
岩手	0	0	0	鳥取	0	0	0
愛媛	3	0	2	富山	0	0	0
大分	9	4	6	長崎	4	0	2
大阪	31	7	17	長野	5	2	5
岡山	24	6	6	奈良	7	3	2
沖縄	1	0	1	新潟	3	1	2
海外	0	0	0	兵庫	22	8	13
香川	0	0	0	広島	9	2	4
鹿児島	19	8	14	福井	0	0	0
神奈川	11	2	6	福岡	32	5	18
岐阜	6	2	3	福島	3	0	3
京都	3	0	3	北海道	6	2	6
熊本	13	5	5	三重	0	0	0
群馬	6	5	4	宮城	1	0	1
高知	2	1	1	宮崎	40	6	13
埼玉	4	1	2	山形	1	0	1
佐賀	0	0	0	山口	2	0	2
滋賀	1	0	1	山梨	1	0	1
静岡	6	2	4	和歌山	1	1	1

(2) 寄生虫疾患発生動向

疾患別の内訳では、これまでの傾向通り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、両疾患ともに前年と同程度の発生であった(表2)。回虫類の幼虫による幼虫移行症は、ピーク時は年間100症例前後であったので、当時と比べると約1/3にまで減少したことになるが、このまま減少傾向が続くか否かはまだ判断できない。

表2 宮崎大学医学部における寄生虫症検査結果

寄生虫症	2009	2010	2011	2012	2013
トキソカラ症	49	48	48	34	35
ブタ回虫症					
アニサキス症	2	2	3	4	1
イヌ糸状虫症	0	0	0	0	1
顎口虫症	9	3	4	9	3
鉤虫・イヌ鉤虫症	1	1	1	0	0
マンソン孤虫症	5	2	4	8	3
有鉤囊虫・糸虫症	1	0	0	0	0
肺吸虫症	38	45	35	30	29
肝蛭症	1	3	2	2	1
住血吸虫症	4	3	6	6	2
肝吸虫症	0	1	3	1	4
糞線虫症	0	2	0	2	2
回虫症	0	0	0	0	2
日本海裂頭条虫症	0	4	2	0	1

(3) トキソカラ症・ブタ回虫症の症例分析

2013年にトキソカラ症/ブタ回虫症と診断された症例37例の平均年齢は53.3歳(26~79歳)で、男性30例に対し女性7例と、これまでの傾向通り中高年男性に多い疾患といえた。

生食歴に記載があったのは30例で、このうち11例は生肉ないし生レバーの摂取歴が記載されていた。しかも2013年で特徴的だったのは、これら生肉の摂取が海外(韓国)で、しかも家族内感染が目立ったことである。以下に具体的な症例を述べる。

① 28歳女性(兵庫県)

嘔吐と下痢が続き、ノロウイルス感染と診断された。腹部CTを実施したところ、肺にいくつもの異常陰影があった。韓国に行く事が多く、生肉を好み、牛、トリレバーなどをよく摂取していた。抗トキソカラ抗体陽性。

② 37歳女性(岡山県)

平成25年5月の健診で胸部異常陰影を指摘された。5月と6月のCT検査では、陰影の消失と新た

な陰影の出現がみられた。軽い動作でも息切れするようになっていた。最近家族で韓国に行き、生レバーと生せんまいを食べた。配偶者(40才)に自覚症状はなかったが、抗体検査で抗トキソカラ抗体陽性であった。

③ 40歳才男性(神奈川県)

平成25年5月中旬に、末梢血好酸球が増加していると指摘された。好酸球は69%と著明であり肝臓には多発性腫瘍がみられた。1月に韓国で牛のレバ刺しを食べていた。配偶者(41歳)も末梢好酸球増多あり。夫婦共に抗トキソカラ抗体陽性。

④ 33才男性(兵庫県)

平成25年5月15日の職場健康診断で胸部の異常陰影を指摘された。生肉をよく食べる。父親と思われる男性(67歳)も末梢血白血球数が増加。叔父と思われる男性(65歳、月に一度は韓国に行き牛生肉、肝臓、内臓を食べる)にも胸部異常陰影と末梢血白血球数の増加があった。

2. 回虫類による幼虫移行症治療におけるアルベンダゾールの有効性と安全性の検討

2004年から2012年までにフォローアップの抗体検査依頼があったトキソカラ症・ブタ回虫症254例について、フォローアップ時の検査申込み書に記載された情報を基に、使用薬剤、転帰、副作用について検討した。

使用薬剤では、アルベンダゾール単独が217例、アルベンダゾールとイベルメクチンなど他の抗線虫薬の併用が15例、アルベンダゾール以外の抗線虫薬が17例、投薬なしが5例であった。

臨床症状や画像所見、フォローアップの抗体濃度などから回復(治癒ないし軽快)と非回復に分けてみたところ、アルベンダゾール単独例での回復率は79.7%、アルベンダゾールと他の抗線虫薬が53.3%、アルベンダゾール以外の抗線虫薬が58.9%であった。アルベンダゾール単独と他の抗線虫薬による治療の回復率に統計学的な有意差はなかったが、アルベンダゾールによる治療が優れている傾向はみとめられた。

アルベンダゾール単独による治療で副作用の記載があったのは217例中44症例(20.3%)であった。そのうち39例は肝機能障害であり、残りは、貧血、嘔気・嘔吐、胃痛等であった。

アルベンダゾール単独による治療例で、回復した群と回復しなかった群に病型の違いがあるか、あるいは年齢性別分布に差がないか検討したが、いずれも有意の差は認められなかった(表3、図1)。

表3 アルベンダゾール有効例と無効例の病型

症候	回復群	非回復群
好酸球増多のみ	31	9
好酸球増多と胸部・肝の異常陰影	81	20
好酸球増多と他症候	12	3
脊髄炎	25	4
眼症状	23	8
その他	1	0

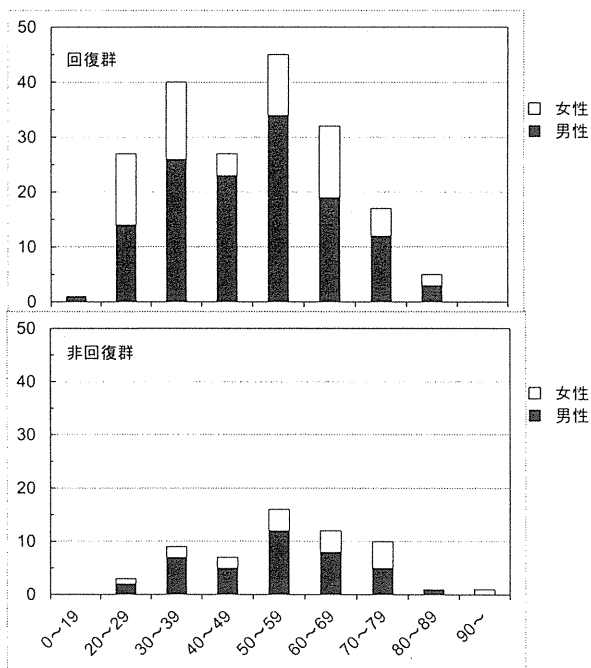


図1 アルベンダゾール単独治療後の回復群と非回復群の年齢性別分布

D. 考察

当教室で実施している寄生虫症血清検査で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トキソカラ（イヌ回虫またはネコ回虫）やブタ回虫による内臓幼虫移行症が多数を占める。とくに動物由来の回虫類幼虫による幼虫移行症は、原因食品の多くが牛やトリなど一般的な食品であると考えられることから、発生動向、感染経路等について詳細な検討が必要である。

幼虫移行症は2012年が34例、2013年が37例で、発生数自体には大きな違いはない。しかしながら、2013年の大きな特徴として、韓国で牛生肉ないし生レバーを摂取して発症したと考えられる症例が複数あったことが挙げられる。

渡航歴に韓国があり生肉摂取をしてトキソカラ症に感染したと考えられる症例はこれまでも見られたが、2013年のように家族発症という例は少なかった。これは、2012年に牛のレバーを生食用として販売・提供することが禁止されたため、禁止されていない海外での摂取に及んだことが原因ではないかと考えられる。そもそも牛の生レバー提供禁止は、死亡のおそれがある腸管出血性大腸菌感染症を防ぐためのものであり、一般市民に対する十分な注意喚起が必要と考えられた。

抗寄生虫薬の国内未承認薬あるいは適応外薬のわが国における有効性と安全性の検討は、当研究班の重要な研究課題である。動物由来の回虫類感染症に対しては、研究班はアルベンダゾール（エスカゾール 200 mg錠:GSK）を10~15 mg/kg/日（分2~3）を4~8週間という処方推奨している（寄生虫症薬物治療の手引き 2014、改訂第8.0版、2014年3月発刊）。当該薬剤の幼虫移行症に対する使用は保険適用外なので、有効性と安全性に関するエビデンスを蓄積する必要がある。

当研究室に抗体のフォローアップ依頼があった254症例について検討したところ、アルベンダゾール使用例は他剤使用例よりも治癒率が高い傾向にあり（ $p=0.06$ ）、アルベンダゾールの単独使用例217例では、治癒173例、効果なし44例（治癒率79.7%）、副作用出現率は20.3%であった。副作用はほとんどが軽度の肝機能障害であったことから、アルベンダゾールは十分に有効かつ安全な薬剤で、動物由来の回虫類感染症に対する現時点で最も信頼できる薬剤であると考えられた。

E. 結論

トキソカラ症に海外でしたと考えられる症例が多発したことにより、海外での生肉・生レバー摂取に対して、一般市民へ危険性の周知が必要と考えられた。アルベンダゾールは動物由来の回虫類幼虫移行症に対して有効かつ安全な薬剤であると考えられた。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) El-Malky MA, Maruyama H, Al-Harathi SA, El-Beshbishi SN, Ohta N: The role of B-cells in immunity against adult *Strongyloides venezuelensis*. Parasit Vectors. 6: 148. doi: 10.1186/1756-3305-6-148, 2013.
- 2) 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
- 2) Kikuchi T, Koga M, Shimizu S, Miura T, Maruyama H, Kimura M: Efficacy and safety of paromomycin for treating amebiasis in Japan. Parasitol Int. 62 (6): 497-501, 2013
- 3) 丸山治彦、大前比呂思：吸虫症 別冊日本臨床神経症候群（第2版）907-911. 2013年12月30日
- 4) 本部エミ、吉田彩子、長安英治、黒木美香、丸山治彦：動物由来回虫症に対するアルベンダゾールの有効性の検討 Clinical Parasitology 24, 91-93, 2013

2. 学会発表

- 1) 本部エミ、吉田彩子、長安英治、黒木美香、丸山治彦：動物由来回虫症に対するアルベンダゾールの有効性の検討 第24回日本臨床寄生虫学会学術大会、2013年6月15日、奈良市
- 2) 長安英治、吉田彩子、本部エミ、黒木美香、丸山治彦：寄生虫症血清診断から見た肺吸虫症の最近の動向 第24回日本臨床寄生虫学会学術大会、2013年6月15日、奈良市
- 3) Yoshida A, Poulsen CS, Skallerup P, Maruyama H, Thamsborg SM, Nejsum P : Migratory pattern of *Toxocara cati* and *Toxocara canis* in pigs. 24th International Conference of the WAAVP, 25-29 August, 2013, Perth
- 4) Yoshida A, Skallerup P, Poulsen CS, Nejsum P, Maruyama H, Thamsborg SM : Migratory pattern of *Toxocara cati* and *Toxocara canis* in pigs as a model for human infection. Forum Cheju 16, 30-31 August, 2013, Seoul
- 5) Poulsen CS, Yoshida A, Skallerup P, Maruyama H,

Thamsborg SM, Nejsum P : Migratory pattern of *Toxocara cati* and *Toxocara canis* in pigs. 8th European Congress on Tropical Medicine and International Health, 10-13 September, 2013, Copenhagen

- 6) 茂野佐弓、相原茉里、早田弥生、吉田彩子、本川和幸、三澤尚明、堀井洋一郎、野中成晃、丸山治彦：肉用牛における動物由来回虫に対する抗体保有率の検討 第66回日本寄生虫学会南支部大会・第63回日本衛生動物学会南支部大会 合同大会、2013年11月2-3日、由布市
- 7) 本部エミ、吉田彩子、長安英治、黒木美香、堀井洋一郎、丸山治彦：動物由来回虫症に対するアルベンダゾールの有効性と安全性 第66回日本寄生虫学会南支部大会・第63回日本衛生動物学会南支部大会 合同大会、2013年11月2-3日、由布市
- 8) 吉田彩子、早田弥生、茂野佐弓、相原茉里、本川和幸、堀井洋一郎、野中成晃、丸山治彦：肉用牛及び肉鶏における動物由来回虫に対する抗体保有率の検討 第83回日本寄生虫学会大会、2014年3月27-28日、松山市
- 9) Hombu A, Yoshida A, Nagayasu E, Kuroki M, Maruyama H : Assessment on Effectiveness and Safety of Albendazole for Ascarid Infections. 第83回日本寄生虫学会大会、2014年3月27-28日、松山市
- 10) 丸山治彦：食肉由来の人獣共通寄生虫疾患牛臨床寄生虫研究会 2013年10月5日、宮崎市
- 11) 丸山治彦：寄生虫疾患の臨床検査 第3回一般検査研究班研修会・宮崎県臨床検査技師会 2014年1月26日、宮崎市
(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金 医療技術実用化総合研究事業
「わが国における熱帯病・寄生虫症の最適な診断治療体制の構築」
平成 25 年度分担報告書

レセプトデータに基づく寄生虫症診療実態の把握と
寄生蠕虫症診断キットの検証

分担研究者	大前比呂思	国立感染症研究所・寄生動物部	室長
研究協力者	山崎 浩	国立感染症研究所・寄生動物部	室長
研究協力者	杉山 広	国立感染症研究所・寄生動物部	主任研究官

研究要旨：従来国内で認可されてきた抗原虫薬、抗蠕虫薬の保険適用は、国際標準に必ずしも合致していなかったが、最近、幾つか抗原虫薬で保険適用が認められ、利用状況の変化が注視される。しかし、現在、日本国内で届け出義務のある寄生虫症は、感染症法のIV、V類感染症、食中毒事例などに限られ、届けられた寄生虫症例のみで、国内の寄生虫症診療実態を把握するのは難しい。そこで、2010年度から行っている約100万人のレセプトデータの解析による蠕虫症の実態調査に、今回は原虫症の実態調査も加えて分析した。2010年から12年までの分析で、報告された蠕虫症数と抗蠕虫薬の処方数との間には、大きな違いはみられなかった。一方、原虫症においては、報告された原虫症数と抗原虫薬の処方数との間には、大きな違いがみられた。メトロニダゾールを例にとると、対象疾患では、トリコモナス症以外に赤痢アメーバ症が多かったが、処方数は、トリコモナス症と赤痢アメーバ症などの消化管寄生原虫症の合計よりも多くなった。また、ST合剤の処方数も、ニューモシチス肺炎と組織寄生性原虫症の合計数よりも多かった。メトロニダゾールもST合剤も複数の細菌感染に保険適用があるので、寄生虫症以外への処方が多く、2013年以降予測される寄生虫症での保険適用拡大による診療状況の変化が、処方数の比較では把握できない可能性もある。また、確定病名の記載数からは、トキソプラズマ症が多く、感染症法でIV、V類に分類される寄生虫症で全国的に年間1000例程度と最も報告数の多い赤痢アメーバ症の、1.5倍から3倍程度となった。また、蠕虫症については、食中毒の届け出データからみると、食中毒の原因寄生蠕虫として、アニサキスは最近急増する傾向を示したが、レセプトデータからは、その傾向は確認されなかった。一方、レセプトデータから推定される全国でのアニサキス症の発生数は、食中毒での届け出数の30～50倍とも推計された。さらに、IV類に指定される寄生蠕虫症、エキノコックス症では、国内発症がみられる多包虫症との鑑別が問題となる単包虫症について、市販のリコンビナント抗原を検出するイムノクロマト法の有用性を検討した。ウエスタン・ブロット法で検出される肝嚢胞の初期病変で検証したところ、陰性を示し初期病変を検出できない可能性が示された。

A. 研究目的

従来、日本国内での使用が認可されてきた抗原虫薬、抗蠕虫薬の保険適用は、国際標準に必ずしも合致したものではなかった。最近、公知申請を積極的に進めることで、メトロニダゾールやパロモマイシンによる赤痢アメーバ症治療やアトバコン・プログアニル合剤によるマラリア治療など、原虫症を中心に、国際的に広く認知された治療薬による、日本国内での寄生虫症の保険診療の幅が

広がっている。これらの薬剤の保険適用拡大により、国内の寄生虫症診療状況がどのように変化するか、注意してモニタリングしていく必要があるが、現在、日本国内で届け出義務のある、感染症法のIV、V類感染症、食中毒事例などで報告された寄生虫症のみで、国内での寄生虫症診療の実態を把握することは難しい。そこで、2010年度から行っていた約100万人のレセプトデータの解析による蠕虫症の実態調査に加え、原虫症の実態調査も行うこととした。まず、2010年から12年までの

記載・報告された確定病名と処方数などから、原虫症の診断・治療について基礎的データを得ることを目指した。

また、蠕虫症については、現在の食中毒届け出数と実際の発生数との比較を、レセプトデータからの推定で行うこととした。さらに、蠕虫症では、IV類感染症として唯一感染症法での届け出が義務付けられているエキノコックス症で、国内発症がみられる多包虫症との鑑別が問題となる単包虫症について、診断キットの有用性を検討することとした。

B. 研究方法

株式会社日本医療データセンターに集積された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、寄生原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、寄生原虫症（含ニューモシスチス肺炎）に対し保険適用が記載されているスルファメトキサゾール・トリメトプリム、メトロニダゾール、チニダゾール、ペンタミジン、メフロキン、パロモマイシンなどについて、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。

日本国内における寄生原虫症に対する主たる保険適用では、スルファメトキサゾール・トリメトプリムとペンタミジンがニューモシスチス肺炎、メトロニダゾールとチニダゾールがトリコモナス症、メフロキンとキニーネがマラリアに認められていた。2012年までの最近の公知申請の結果、メトロニダゾールが赤痢アメーバ症とジアルジア症に、パロモマイシンが赤痢アメーバ症（腸管）に使用可能となった。一方、スルファメトキサゾール・トリメトプリムやメトロニダゾールには、他に様々な細菌感染症にも保険適用がある。また、アセチルスピラマイシンの保険適用は、ブドウ球菌感染や梅毒トレポネーマなどの細菌感染に限られ、トキソプラズマ症に対する保険適用はない。

また、蠕虫症については、食中毒に届け出区分が変わり精緻になったのをうけ、アニサキス症をモデルにレセプトデータと食中毒の届け出を2010年から12年までで比較した。さらに、蠕虫症では、唯一感染症法での届け出が義務付けられているエ

キノコックス症で、国内発症がみられる多包虫症との鑑別が問題となる単包虫症について、リコンビナント抗原を用い最近国内で販売されたイムノクロマト法によるキットの検証を中心に行った。モンゴルの単包虫症浸淫地で、超音波検査の結果、肝嚢胞が認められウェスタン・ブロット法で感染が確認された例で、rAgBによるイムノクロマト法の検出力を確認した。このキットの検証では、血液の採取が必要になるので、被検者には、書面によりインフォームド・コンセントを受けた。

C. 研究結果

日本国内での寄生原虫症診療では、臈トリコモナス症が多く、使用薬剤でもメトロニダゾールが多くなった（表1）。しかしながら、メトロニダゾールの処方数は、トリコモナス症、赤痢アメーバ症、ジアルジア症、消化管原虫症の患者総数よりも、はるかに多かった。また、最近では赤痢アメーバ症が増加する傾向が見られる。

表1 消化管・泌尿生殖器寄生原虫症の記載と処方数（100万人のレセプトデータ）

病名	2010年	2011年	2012年
赤痢アメーバ症	31	43	62
トリコモナス症	1,346	1,302	940
ジアルジア症	0	0	1
クリプトスポリジウム	0	1	0
消化管原虫症	7	8	5
処方薬			
メトロニダゾール	2,112	2,999	2,322
チニダゾール	150	149	120
パロモマイシン	-	-	-
ST合剤	1,083	1,108	1,286