

表2 組織寄生原虫症(含 ニューモシスチス肺炎)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
マラリア	4	0	2
トキソプラズマ網膜炎	9	7	6
トキソプラズマ髄膜炎	0	1	0
トキソプラズマ(他)	93	92	82
ニューモシスチス肺炎	425	475	702
処方薬			
メフロキン	2	0	1
キニーネ	1	0	1
ペンタミジン	37	37	46
ST合剤	1,083	1,108	1,286

また、組織寄生の寄生原虫では、トキソプラズマ症の報告が多く、100万人あたり70~90人と多くなった。赤痢アメーバ症はV類感染症に属し、全国で年間1000例近くの報告数があるが、100万人を対象としたレセプトデータの確定病名数では、トキソプラズマ症の方が、赤痢アメーバ症より多くなった(表2)。

全国の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(表3)。しかし、レセプトデータを基にすると、そのような増加傾向は認められなかった。一方、全国でのアニサキスによる食中毒年間報告数は、ほぼ100万人でのレセプトデータでの、確定病名数とほぼ同じ程度を示し、食中毒として届けられるアニサキス症は、実際の発生数と大きく異なると判断された。

表3 最近のアニサキス症発生動向 レセプトデータ(100万人)と食中毒統計(全国)の比較

	レセプト(100万人)	食中毒統計(全国)
2010年	64	29
2011年	53	35
2012年	48	71

また、超音波検査の結果、肝嚢胞が認められウエスタン・プロット法で単包虫症の初期病変と診断された5例で、rAgBによるイムノクロマト法の検出力を確認した。このキットでは、5例とも検出されなかった。

D. 考察

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日本国内では、確定病名のついた寄生蠕虫症例の数に比して、抗蠕虫薬の処方数は、総じて少ない傾向を示したが、その差はわずかであった。しかし、今回原虫症について同様な調査を行ったところ、確定病名のついた寄生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、対象疾患は、トリコモナス症以外に赤痢アメーバ症などの消化管寄生原虫症だが、処方数は、トリコモナス症と消化管寄生原虫症の合計よりも多くなった。ST合剤の処方数についても、ニューモシス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り、寄生虫症以外への処方が多いため、このような傾向を示したと思われる。

また、確定病名の記載数からは、トキソプラズマ症が多く、IV、V類に分類される寄生虫症では全国的に年間1,000例程度と最も報告数の多い赤痢アメーバ症よりも、はるかに多くなった。トキソプラズマ症については、特に診断に苦慮し、曖昧に診断名を付与する例が多いことも反映していると思われる。

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すが、レセプトデータでは、その傾向は確認されない。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よりはるかに多いと推測された。さらに、IV類に指定されるエキノコックス症では、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、単包虫症で検討したが、初期病変は検出できないことがわかった。ウエスタン・プロット法は、肝嚢胞の初期病変も検出できるが、検査にかかる費用が高く、多人数を一度に行う診断検査法には適していない。今後も、海外での情報収集にも努めながら、国内での使用状況を確認して、寄生虫症においても、国際的動向と国内での実態にあった薬剤の保険適用の拡大を図りつつ、目的に応じた適正な診断キットの選択も進めるべきと考えられた。

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原虫症の診療実態を調査・解析した。レセプトデータでの確定病名数では、トリコモナス症が最も多いが、次はトキソプラズマ症、赤痢アメーバ症と続いた。また、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よりはるかに多いと推測された。さらに、リコンビナント抗原を検出するイムノクロマト法による単包虫症診断キットでは、単包虫症の初期病変は検出できない可能性も示された。

G. 研究発表

1. 誌上発表

- 1) Kato-Hayashi N, Yasuda M, Yuasa J, Isaka S, Haruki K, Ohmae H, Osada Y, Kanazawa T, Chigusa Y. Use of cell-free circulating schistosome DNA in serum, urine, semen, and saliva to monitor a case of refractory imported schistosomiasis haematobia. *J Clin Microbiol* 51;3031-35, 2013
- 2) 大前比呂思. Today's Therapy 2014, 今日の治療指針2014版 (vol.55). 私はこう治療している。医学書院 山口徹、北原光夫、福井次矢編、その他の吸虫症(肺吸虫症、肝吸虫症、横川吸虫症、肝蛭症) pp:270-271, 2014年1月 東京
- 3) 大前比呂思 *Plasmodium* 属 マラリアの検査ウイルス, 細菌, 真菌, 寄生虫便覧 pp324-327, 検査技術協会 2014年2月 東京
- 4) 大前比呂思 鉤虫症 寄生虫薬物治療の手引き 改訂第 8.0 版 pp53-54 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」2014年3月
- 5) 杉山広, 大前比呂思, 山崎浩, 木村真也. アニサキスによる食中毒: 届出に関わる法改正とレセプトデータに基づく患者数の推計 臨床寄生虫学会 24 pp44-46, 2013年

2. 学会・研究会発表

- 1) 発熱で受診した生殖母体を有する輸入熱帯熱マラリアの1例 太田昭生, 高木積, 大前比呂思, 中野由美子, 藤井充 第24回日本臨床寄生虫学会

2013年6月 奈良

- 2) 旅行医学における住血吸虫症 大前比呂思, 桐木雅史, 林尚子, 千種雄一 第7回日本渡航医学会 2013年10月 東京

H. 知的財産権の出願・登録状況

特許取得	なし
実用新案登録	なし
その他	なし

熱帯寄生虫病治療薬の薬効解析

分担研究者 太田伸生
東京医科歯科大学大学院国際環境寄生虫学分野 教授

研究要旨：熱帯寄生虫病に対する治療薬開発を目指すために、新規薬剤候補物質の薬効発現機序の解析を進めた。新規合成化合物、N-89/N-251 は抗マラリア薬として開発が進んだものであるが、住血吸虫に対する効果も併せて持っており、今年度は住血吸虫に対する効果発現機序を検討した。In vitro で N-89/N-251 を添加すると、マンソン住血吸虫幼虫は 72 時間以内に死滅するが、それはマンソン住血吸虫幼虫の酸性オルガネラ、恐らくはリソソームに集積して破壊するという新規の薬効機序の所見が得られた。N-89/N-251 がマラリア原虫を障害する場合は、原虫の小胞体のカルシウム結合タンパク質に作用する事がわかっているが、住血吸虫に対する効果はそれとは異なる機序であることが考えられた。多くの抗寄生虫薬について、その薬効機序について十分な解析が進んでいない中、作用機序を物質レベルで明らかにする事で、今後の薬剤開発の重要な基礎情報となる事が期待される。

A. 研究目的

熱帯寄生虫病はわが国の国際化とともに、国民の健康問題として無視する事が出来ない状況になっている。一方で、抗寄生虫薬は開発が困難で、さらに常に薬剤耐性の出現と競合するために、疾患によっては薬剤選択に問題が生じている。このような背景下に、新規の抗寄生虫薬開発の必要性が叫ばれてきているが、合成可能な構造を持つ物質が標的分子についても明らかにされるならば、様々な分子修飾により薬剤開発促進の可能性が広がる事になる。

本研究では、現在開発中の抗寄生虫薬の薬効機序を物質レベルで解析し、抗寄生虫作用の解明を行い、今後の抗寄生虫薬開発のための情報提供を進めることを目的とした。わが国の医学生物学領域のイノベーションへの貢献も企図した。

B. 研究方法

マンソン住血吸虫

東京医科歯科大学で維持しているプエルトリコ株を用いた。今年度の研究ではマンソン住血吸虫の幼虫、シストソミユラを用いたが、これは中間宿

主貝より遊出させた有尾幼虫の尾部を機械的に離断させて作製した。

N-89/N-251

検討する抗寄生虫薬として、抗マラリア作用の他に抗住血吸虫作用が確認されている合成環状過酸化化合物 N-89 および N-251 を用いた (図 1)。

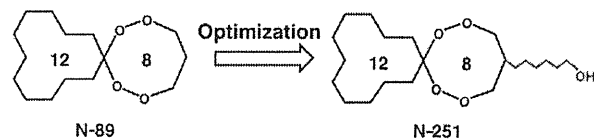


図 1 N-89 と N-251 の構造式

抗シストソミユラ作用としては in vitro で N-89/N-251 を作用させた。この化合物は水に不溶性であるため、DMSO にて溶解して用いた。対照としては DMSO 溶液を設定した。薬効の比較としてアルテミシニンを用いた。

ローダミン標識 N-251 のシストソミユラ体内動態の追跡

N-89 は構造が簡単に過ぎて標識が出来ないことから、N-251 をローダミン標識して in vitro でのシストソミユラ体内の動態を 2 時間から 16 時間の間で追跡した。

シストソミユラ体内の N-251 局在部位の観察

N-251 のシストソミューラ体内での局在部位を調べるために、蛍光標識した細胞内小器官検出試薬を共に添加し、蛍光標識の観察をした。検討したのはゴルジ装置、小胞体、ミトコンドリア、リソソームである。

N-251 作用時のシストソミューラの形態学的観察
N-251 を 50 μ M で作用させると 48 時間以内に致死効果がある事がわかっていたので、その濃度で作用させた 16 時間後の形態変化を電子顕微鏡で観察した。

「(倫理面への配慮)」

本研究はヒト及びマウス等実験動物を使用していないが、 Manson 住血吸虫の実験室内維持にはマウスが必要であり、東京医科歯科大学動物実験委員会承認を得て実施した(承認番号 0150016A)。また、本学医学部利益相反委員会にて、利益相反の該当しない旨、承認されて実施した。

C. 研究結果

N-89/N251 の抗シストソミューラ効果

N-89/N251 は *in vitro* でシストソミューラに対して $EC_{50} < 20\mu M$ と強い障害活性を示し、検討した条件下ではアルテミシニンの EC_{50} 値 174.9 μM よりも強い活性を示した(図 2)。

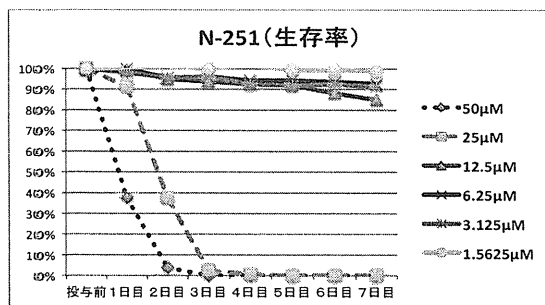


図 2 Manson 住血吸虫幼虫に対する N-251 の *in vitro* における殺滅効果

ローダミン標識 N-251 の住血吸虫シストソミューラ体内動態

N-251 を非致死量で作用させ、その後の動態をローダミン蛍光の追跡にて観察すると、作用させて 4 時間後以降では体内分布は均一ではなく、特定の部位に局在する傾向を示した。

酸性オルガネラへの集積と傷害作用

シストソミューラの構成細胞は合胞体であるため、ローダミンシグナルの分布状況は合胞体内の細胞小器官に集積している可能性を考え、小器官検出マーカーとの共局在を調べた。その結果、酸性小器官を検出する Lysotracker だけが共局在シグナルを呈し、N-251 はリソソームまたは酸性の細胞内小器官に集積する事が示唆された。

また、致死濃度で作用させた場合、16 時間後には Lysotracker のシグナルが消失した事から、これら酸性の細胞内小器官が破壊されている事が示唆された。

N-251 作用シストソミューラの電子顕微鏡による観察

N-251 の作用を形態的に観察するために電子顕微鏡による観察を行った。その結果、致死濃度での N-251 作用後のシストソミューラの体内は空砲化していたが外皮構造の破壊は観察されなかった。形態的にリソソームと考えられる構造物の破壊が顕著であった(図 3)。

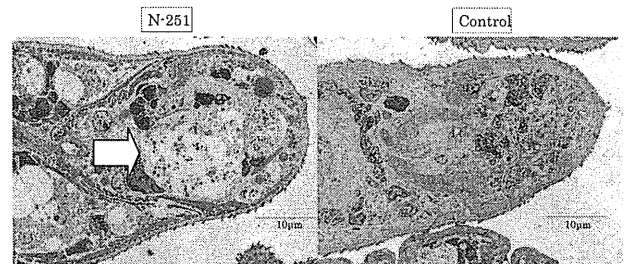


図 3 N-251 処理後のシストソミューラ内部の空胞化を伴う傷害所見(矢印部分)

D. 考察

抗マラリア薬として開発が進められている N-89/N251 は住血吸虫にも強い傷害作用を示す事が確認された。*In vitro* での検討ではアルテミシニンよりも強い作用を示したが、アルテミシニン系薬剤は薬効に鉄イオンの存在が影響するとされているため、検討した *in vitro* の条件下では N-89/N251 よりも作用が弱かったのかも知れない。

今年度の研究で明らかになった事は、N251 がシストソミューラの体内では酸性小器官に集積し、シストソミューラへの致死作用とほぼ同時にそれらの細胞内小器官(恐らくはリソソーム)の破壊が進む事である。N-89/N-251 はアルテミシニン系

薬剤と同様の抗マラリア効果を推定して開発が進められている薬剤であるが、マラリア原虫での作用標的は最近になって小胞体のカルシウム結合タンパク質である事が報告されている。今回の住血吸虫での検討では、標的分子は小胞体ではなくリソソームと思われる細胞内小器官であった。従って、N-89/N-251は抗マラリア作用と抗住血吸虫作用とを持つものの、それぞれの場合での作用機序が異なるものと思われた。

リソソームを標的とする抗寄生虫薬については明らかなものはなく、この事実が確認されるならば、新しい抗寄生虫作用としてユニークな現象であると考えた。N-251の作用後の時間経過と現れる形態変化の比較から、N-251がリソソームを傷害してシストソミユラを殺滅する可能性が考えられるが、リソソームの破壊と虫体の殺滅との因果関係のエビデンスは得られていないので、今後はこの点を証明し、今後の新しい薬剤開発戦略としていくことが期待される。

先行研究からは、N-89を作用させると雌成虫の産卵能力を強く阻害する事が観察されているので、その作用もリソソームの破壊と関係があるのか、今後の検討課題である。

E. 結論

新規の抗マラリア薬候補であるN-89/N251は抗住血吸虫作用も示すが、その薬効標的がリソソームなど酸性オルガネラである可能性が観察された。これは新規の抗住血吸虫作用機序と考えられ、またN-89/N-251が持つ抗マラリア作用の機序とも異なるものであった。これらの観察結果は、今後の抗住血吸虫薬開発の重要な情報をなすものである。

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

- (1) Kumagai T, Ohta N. Efficacy analysis of newly synthesized compounds with endoperoxide activity, N-89/N-251, on larval stage *Schistosoma mansoni*. 16th International Conference on Emerging

Infectious Diseases in the Pacific Rim. US-Japan Cooperative Medical Science Program, February 9-11, 2014, Dhaka, Bangladesh.

- (2) Seki T, Anyan WK, Kumagai T, Karasuyama H, Ohta N. Basophils seem to be possible key players in the regulation system of host responses during schistosoma infection. Forum Cheju-16, August 30-31, 2013, Seoul, Korea.

- (3) 山邊将史、熊谷 貴、下河原理江子、関 丈典、斤惠淑、太田伸生 環状過酸化化合物N-89及びN-251のマンソン住血吸虫シストソミユラに対する *in vitro* の薬効解析 第83回日本寄生虫学会大会、2014年3月27-28日、松山市

H. 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

Ⅲ 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レイアウト（参考）

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
<u>木村幹男</u> 、 <u>丸山治彦</u>	抗原虫薬・抗蠕虫薬	堀正二、菅野健太郎、門脇孝、乾賢一、林昌洋	治療薬ハンドブック 2014	じほう	東京	2014	1383-1387
<u>春木宏介</u>	原虫病・寄生虫病治療薬	小松康宏、渡邊裕司	Pocket Drugs 2014	医学書院	東京	2014	938-945
<u>春木宏介</u>	5.海外渡航者用ワクチン(トラベラーズワクチン)	渡邊彰、尾内一	そこが知りたい!成人の予防接種パーフェクト・ガイド	診断と治療社	東京	2014	54-57,200,218
<u>大前比呂思</u>	その他の吸虫症(肺吸虫症,肝吸虫症,横川吸虫症,肝蛭症)	山口徹、北原光夫、福井次矢	今日の治療指針 2014 版 (vol.55).	医学書院	東京	2014	270-271
<u>大前比呂思</u>	<i>Plasmodium</i> 属マラリアの検査	検査技術協会	ウイルス、細菌、真菌、寄生虫便覧	検査技術協会	東京	2014	324-327

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
加藤康幸	脳マラリア	日本臨床	26	888-891	2013
加藤康幸	マラリアの臨床	バムサジャーナル	26	36-39	2014
木村幹男、清水少一	第13回国際旅行医学会議におけるトピックス(1) -マラリア-	モダンフィジシャン	33(11)	1455-1457	2013
清水少一、木村幹男	第13回国際旅行医学会議におけるトピックス(2) -マラリアを除く感染症-	モダンフィジシャン	33(12)	1587-1589	2013
Kikuchi T, Koga M, Shimizu S, Miura T, Maruyama H, Kimura M	Efficacy and safety of paromomycin for treating amebiasis in Japan.	Parasitology International	62(6)	497-501	2013
Kimura M, Fujii T, Carroll B	Prioritising immunisations for travel: International and Japanese perspectives.	Travel Med Infect Dis	12	118-128	2014
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 (別冊)	61(8)	671-678	2013
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であった卵形マラリアの1例	臨床病理 (別冊)	61(1)	32-37	2013
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
水口真理、落合亜貴子、党雅子、日谷明裕、相良博典、春木宏介	医療ケア関連肺炎に関する前向き疫学調査	Dokkyo Journal of Medical Sciences	40(2)	79-85	2013
El-Malky MA, Maruyama H, Al-Harhi SA, El-Beshbishi SN, Ohtan	The role of B-cells in immunity against adult <i>Strongyloides venezuelensis</i>	Parasites and Vectors	6	148	2013
Nagayasu E, Ishikawa SA, Taketani S, Chakraborty G, Yoshida A, Inagaki Y, Maruyama H	Identification of a Bacteria-Like Ferrocyclase in <i>Strongyloides venezuelensis</i> , an Animal Parasitic Nematode.	PLOS ONE	8(3)	e58458	2013
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
丸山治彦、大前比呂恵	吸虫症	別冊日本臨床 神経症候群(第2版)		907-911	2013

吉松裕介、中鉢正太郎、杉山広、富岡枝里、堀尾穰治、佐藤美奈子、松崎達、寺嶋毅、丸山治彦	在日ミャンマー人のヒロクチ肺吸虫症の1例	Clinical Parasitology	24	106-108	2013
Kato-Hayashi N, Yasuda M, Yuasa J, Isaka S, Haruki K, <u>Ohmae H</u> , Osada Y, Kanazawa T, Chigusa Y.	Use of cell-free schistosome DNA in serum, urine, semen, and saliva to monitor a case of refractory imported schistosomiasis haematobia.	J Clin Microbiol	51	3435-3438	2013
杉山広、 <u>大前比呂思</u> 、山崎浩、木村真也	アニサキスによる食中毒：届出に関わる法改正とレセプトデータに基づく患者数の推計	Clinical Parasitology	24	44-46	2013

IV 研究成果の刊行物・別刷

67 抗原虫薬・抗蠕虫薬

2014 Update

- マラリアの治療および予防を適応として、アトバコン・プログアニル塩酸塩「マラロン」が発売 ▶ p1389
- 腸管アメーバ症を適応として、パロモマイシン硫酸塩「アメパロモ」が発売 ▶ p1391

治療薬使用のポイント

- ▶ 原虫症・蠕虫症の正確な診断や適切な治療のため、専門機関への相談や患者紹介をためらうべきでない
- ▶ 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、それらの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://trop-parasit.jp>)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(改訂第8.0版を準備中)。

治療薬の分類

本稿では抗寄生虫薬を抗マラリア薬(表1)、抗マラリア薬以外の抗原虫薬

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	マラリア, 特に熱帯熱マラリア(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)	マラリア, 特に熱帯熱マラリア(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
アトバコン/ プログアニル 配合錠	マラロン (250mg/ 100mg)	マラリア, 特に熱帯熱マラリア(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)	マラリア, 特に熱帯熱マラリア(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

* : 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

(表2), 抗蠕虫薬(表3)に大別して述べる。

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, アジスロマイシン(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2 主な抗原虫薬(抗マラリア薬を除く)

一般名	商品名 (単位)	疾患	用法・用量 (成人を基本)	備考
メトロニダゾール	フラジール (250mg)	赤痢アメーバ症, ジアルジア症(ランブル鞭毛虫症)	赤痢アメーバ症: 1,500mg/日・1日3回, 10日間(症状に応じて2,250mg/日・1日3回) ジアルジア症: 750mg/日・1日3回, 5~7日間	欧米ではジアルジア症に2gを1日1回, 3日間服用も行われる
メトロニダゾール注*	Flagyl Inj. (500mg/バッグ)	赤痢アメーバ症(経口投与不能例)	500mgを8時間ごと, 7日間が標準	筆者らにより, 重症例での優れた効果が示された
チニダゾール	ハイシジン (200mgおよび500mg)	赤痢アメーバ症, ジアルジア症	赤痢アメーバ症: 1,200mg/日・1日3回, 7日間(大腸炎), あるいは2,000mg/日・1日3回, 7日間(肝膿瘍) ジアルジア症: 400mg/日・1日2回, 7日間	欧米ではジアルジア症に2gの単回服用も行われる
パロモマイシン	アメパラモ (250mg)	腸管アメーバ症	1,500mg/日・1日3回, 10日間	効果の判定が難しい
スルファジアジン*	Sulfadiazine (500mg)	トキソプラズマ症	エイズ患者の脳炎: スルファジアジン4~6g/日・1日4回, ピリメタミン初日200mg/日・1日2回, その後50~75mg/日の併用で, 症状が軽快してからも4~6週間	ロイコボリンを併用
ピリメタミン*	Daraprim (25mg)			
nitazoxanide*	Alinia (500mg)	クリプトスポリジウム症(免疫不全者)	1~2g/日・1日2回, 14日間	難治性のジアルジア症にも使われる
sodium stibogluconate*	Pentostam (100mg/mL)	リーシュマニア症	内臓型, 粘膜皮膚型: 20mg/kgを1日1回静注あるいは筋注, 28日間 皮膚型: 10~20mg/kgを1日1回局注, 静注, あるいは筋注, 10日間(あるいはそれ以上)	内臓型では薬剤耐性が問題になりつつある
miltefosine*	Impavido (50mg)	リーシュマニア症(内臓型)	100mg/日・1日2回, 28日間	エイズ患者では長期の服用が必要

*: 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(疾患には保険適応となっていないものも含む)

治療薬の使用にあたって

- ・国内医療機関の多くは寄生虫症の診療に慣れていない。状況により速やかに専門家に相談したり, 患者の移送を考慮する
- ・熱帯病治療薬研究班(略称)が導入している国内未承認薬の使用も考慮する
- ・熱帯熱マラリアは経口投与で治療することが多いが, 重症例などには非経口

表3 主な抗蠕虫薬

一般名	商品名 (単位)	疾患	用法・用量 (成人を基本)	備考
パモ酸ピ ランテル	コンバントリ ン(100mg)	回虫症, 蟯虫 症, 鉤虫症, 東 洋毛様線虫症	10 mg/kgの単回服用	空腹時服用や 下剤の必要は なし
メベンダゾ ール	メベンダゾ ール(100mg)	鞭虫症, 旋毛虫 症	鞭虫症: 200mg/日・1日2 回, 3日間 旋毛虫症: 5mg/kg/日・1 日3回, 5~7日間	ほかに回虫症, 鉤虫症, パモ酸 ピランテルに抵 抗性の蟯虫症 にも効果あり
イベルメク チン	ストロメクト ール(3mg)	糞線虫症, オン コセルカ症(回 旋糸状虫症)	糞線虫症: 200 μ g/kgを空 腹時に単回服用し, 2週間 後に同量を繰り返す オンコセルカ症: 150 μ g/ kgの単回服用	疥癬(本項の対 象ではない)に も使われる
プラジカン テル	ビルトリシ ド(600mg)	肺吸虫症, 肝吸 虫症, 横川吸虫 症, 住血吸虫症, 条虫症(有鉤囊 虫症を含む), マンソン孤虫症	肺吸虫症: 75mg/kg/日・1 日3回, 3日間 肝吸虫症: 20~40mg/kg/ 日・1日2回, 3日間 住血吸虫症: 40mg/kg/日・ 1日2回, 2日間	有鉤囊虫症で はステロイド 薬を併用する
アルベン ダゾール	エスカゾ ール(200mg)	エキノコックス 症(包虫症), 有 鉤囊虫症, 幼虫 移行症(イヌ回 虫, ブタ回虫, ネ コ回虫, 顎口虫)	エキノコックス症: 600mg/ 日・1日3回, 28日間投薬/ 14日間休薬を繰り返す 有鉤囊虫症: 15mg/kg/日 (最大量800mg/日)・1日2 回, 8~30日間 顎口虫症: 10~15mg/kg/ 日・1日2回, 3~7日間	有鉤囊虫症で はステロイド 薬を併用する
triclabend- azole*	Egaten (250mg)	肝蛭症	10mg/kgを食直後に単回服 用, 重症例では20mg/kg/ 日・1日2回(食直後), 1日	本研究班におけ る使用で, 優れた 効果がみられて いる(未発表)
ジエチルカ ルパマジン	スパトニン (50mg)	リンパ系糸状虫 症	バンクロフト糸状虫症: 6mg/kg/日 マレー糸状虫症: 3mg/kg/日 いずれも1日3回, 12日間	オンコセルカ症 には本薬剤を用 いず, イベルメ クチンを用いる

*: 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
(疾患には保険適応となっていないものも含む)

投与を行う

- 抗蠕虫薬のプラジカンテルは吸虫や条虫の駆虫薬として幅広く使用されるが, 虫種により用法・用量が異なったり, 適応外使用となることもあるので注意が必要
- 抗寄生虫薬には, 妊婦や小児での安全性が確立されていないものも多い

適応外の使用

- わが国で対象疾患が保険適応となっていない例として、赤痢アメーバ症、ジアルジア症に対するチニダゾール、回虫症、鉤虫症、蟯虫症、旋毛虫症に対するメベンドazole、条虫症に対するプラジカンテル、有鉤嚢虫症や幼虫移行症に対するアルベンダゾール、オンコセルカ症に対するイベルメクチンなどが挙げられる
- 前述の「治療薬の分類」で挙げた各種抗菌薬を抗寄生虫薬として使用する場合は、適応外使用となる

服薬指導

- 熱帯熱マラリアは命にかかわる危険のある病気です。経口薬で治療する場合、指示どおりに薬を飲まなければなりません。もしも吐いてしまったときには、ただちに担当医師にご相談ください
- メトロニダゾールあるいはチニダゾール服用中にアルコール類を飲むと、気分不良となることがありますので、絶対に飲まないでください
- トキソプラズマ症の治療は長くかかることがあります。自己判断で服薬をやめることのないようにしてください

Topics

- 熱帯熱マラリアの重症例の治療では、欧米先進国でもアーテミスニン誘導体である artesunate 注射剤の使用が増えつつあり、安全性の懸念も小さくなりつつある
- 2012年2月、メトロニダゾール経口薬の適応が赤痢アメーバ症、ジアルジア症、嫌気性菌感染症などに拡大されたが、さらに、2013年2月にはマラリアの治療および予防を適応としてアトバコン・プログアニル塩酸塩(マラロン)が、2013年4月には腸管アメーバ症を適応としてパロモマイシン硫酸塩(アメパロモ)が発売開始となった。これらにより、わが国の寄生虫症診療における大きな進歩が期待される。さらに2013年7月にメトロニダゾール注射薬の承認申請が出されており、2014年における承認・販売開始が期待されている

(木村 幹男, 丸山 治彦)

特徴

- 原虫病・寄生虫病治療薬の特徴としては本邦においてその利用頻度が少なく、需要が少ないということがいえる。すなわち入手には時間がかかる場合が多いということである。
- 緊急性を要する熱帯熱マラリア症例に対するキニーネ使用において問題が生じる場合がある。キニーネについては「国内未承認薬の使用も含めた熱帯病・寄生虫の最適な診療体制の確立」に関する研究班から入手可能であるので積極的に連絡を取り薬剤を入手すべきである。
(<http://www.med.miyazaki-u.ac.jp/parasitology/orphan/index.html>)
- 疾患においては実際に薬効がある場合においても保険適用がなく、投与量も異なる場合も多く注意が必要である。又疾患自体が本邦において存在せず、輸入症例も数年に1度あるかないような疾患については薬剤自体が認可されていないものも多い。これら薬剤についても上記研究班において入手可能のものもある。

種類と作用機序

- 原虫病・寄生虫病はその病原体によって原虫、蠕虫に大別されるが原虫では消化管寄生のものとその他の組織に寄生するもの、蠕虫においては線虫、吸虫、条虫に分けられる。又その寄生部位もそれぞれ異なることが多く種類をひとまとめにすることは難しい。よって作用機序についても抗菌薬、抗真菌薬のように作用部位が似通ったものは少ない。
- 抗マラリア薬であるキニーネを例にとった場合、キニーネはキニジンと光学異性体があり塩酸塩、硫酸塩、グルコン酸塩等が知られている。キニジンにも抗マラリア薬があることが知られている。作用機序としてはクロロキンと同様にヘム代謝阻害による毒性をもつ代謝産物ヘモゾインの蓄積によると考えられている。原虫のステージに対しては分裂体に対する作用が全てのヒトマラリアにある一方、生殖母体に対しては熱帯熱マラリア以外にのみ効果があるとされている¹⁾。
- イベルメクチンはGABA阻害薬である。その他抗真菌薬に多くみられるアゾール系の薬剤も多くは消化管原虫に作用する。同じく抗真菌薬であるアムホテリシンBは組織内に寄生するリーシュマニアに対して適応がある。

使用上の注意

- 前述のように保険適用外の使用が多いことから有害事象が発生した場合には医薬品作用被害救済制度の補償が得られない場合も想定されるため注意が必要である。上記研究班では独自に保険に加入することで対応している。
- 他薬剤と併用する場合にはそれぞれの添付文書を参考に注意すべきである。ヘム合成阻害剤であるアルベンダゾールはデキタメタゾンとの同時投与で血中濃度が上昇する。

上昇することが知られている。又、抗マラリア薬のメフロキンはCaチャンネルブロッカー等との併用でQT延長がみられるため注意する¹⁾。

- ・メニネ使用時の低血糖はしばしばみられるため頻回の血糖チェックが必要となる。

同効薬・類似薬の使い分け

- ・個人輸入あるいは海外で購入した原虫病・寄生虫病治療薬を用いる場合、counterfeit medicine (カンターフェイトメディスン：薬剤含有量が記載通りではない品質の劣った薬剤)である場合も多く、又、有効期限の記載が不十分のこともしばしばみられるため注意が必要である。

ガイドラインでの位置付け

- ・原虫病・寄生虫病治療薬の多くは国内における疾患が対象であることが少ないため国内におけるガイドラインはない場合もあり、海外でのガイドラインに従うことも多い。しかしながらその投与量は海外のものでは多い場合もあり、量や回数を調整することが必要な場合もある²⁾。

エビデンス

- ・多くの原虫病・寄生虫病治療薬は古くからあるものを除いて海外での治験結果によるものが多く。

文献

1) A. Abdi, et al: Handbook of Drugs for Tropical Parasitic Infections, 2nd ed. Taylor & Francis, 1995

2) 日本文学サイエンス振興財団政策創薬総合研究事業「輸入熱帯病・寄生虫症に対する稀少薬剤治療薬を用いた最適な治療法による医療対応の確立に関する研究」班 編集：寄生虫症薬の治療の手引き 2010. 2010

(春木宏介)

原虫症治療薬—マラリア治療薬

キニーネ塩酸塩水和物 (quinine hydrochloride)

塩酸キニーネ (マイラン) 錠 1g ¥132.2

〔適応〕 マラリア

〔用法〕 1回0.5g, 3回/日

〔禁忌〕 妊婦・妊娠可能性 (重大) 黒水熱, 黒内障, 血小板減少性紫斑病, 無難症, 溶血性尿毒症症候群

▶ 治療戦略

選び方・使い方 合併症を有する重症の熱帯熱マラリアが適応となる。有害作用は低血糖に注意。又いわゆるシンコナ中毒, 黄視等に注意。ヘム生合成阻害による毒性を持つ代謝産物ヘモゾインの蓄積によると考えられている。原虫のステージに対しては分裂体に対する作用が全てのヒトマラリアにある一方, 生殖母体に対しては熱帯熱マラリア以外にのみ効果があるとされている。キニーネは弱塩基である。血液脳関門を通過し血清濃度の4-7%の濃度となる。血中半減期は11時間

メフロキン塩酸塩 (mefloquine hydrochloride)

メファキン (久光) 錠 275mg ¥827.9

〔適応〕 マラリア

〔用法〕〔治療〕体重に応じ, 825-1,100mg, 2回に分服。(30kg以上45kg未満: 初回550mg, 6-8時間後に275mg, 45kg以上: 初回550mg, 6-8時間後に550mg)。感染地(メフロキン耐性のマラリア流行地域)及び症状によって, 体重に応じ, 1,100-1,650mg, 2-3回に分服。(30kg以上45kg未満: 初回825mg, 6-8時間後に275mg, 45kg以上60kg未満: 初回825mg, 6-8時間後に550mg, 60kg以上: 初回825mg, 6-8時間後に550mg, 更に6-8時間後に275mg)〔予防〕体重に応じ, 206.25-275mg, マラリア流行地域到着1週間前より開始。1週間間隔(同じ曜日)で投与, 流行地域を離れた後4週間継続, 流行地域の再入が短期でも同様に4週間継続。(30kg以上45kg未満: 206.25mg, 45kg以上: 275mg)

〔注意〕 予防に用いる場合, 現地のマラリア汚染状況も踏まえ, 慎重に検討

〔禁忌〕 キニーネ等の類似化合物に対する過敏症歴, 低出生体重児, 新生児, 乳児, 妊婦・妊娠可能性, てんかん又は既往, 精神病又は既往 (併用) キニーネ及び類似化合物(キニジン, クロロキン), ハロファントリン (重大) 皮膚粘膜眼症候群, 幻覚, 呼吸困難, (外国) 中毒性表皮壊死症, 痙攣, 錯乱, 妄想, 肺炎, 肝炎, 循環不全, 心ブロック, 脳症 (重大) (外国・類薬) 呼吸抑制, 循環不全, ショック, 痙攣, ミオパシー, 視野欠損, 網膜障害

▶ 治療戦略

選び方・使い方 マラリア原虫の分裂体, 生殖母体に効果を示す。適応は合併症のない熱帯熱マラリア及びその他のマラリアである。マラリアの予防内服としても用いられる。有害作用としてうつ等の精神神経症状や平衡感覚障害, 心伝導障害等が知られており, パイロットやスキューバダイビングを行う旅行者には使用すべきではない。痙攣の既往のある患者や降圧剤との併用に注意。妊婦で

確奇形等は認められていない。予防内服、自己によるスタンバイ治療*については論議がある（*スタンバイ治療：外国で近隣にしかるべき医療機関がない場合、自己診断で抗マラリア薬を治療量服用する）。タイ-カンボジア国境、タイ-ミャンマー国境及びアフリカの一部で耐性が見られる

アトバコン・プログアニル塩酸塩
atovaquone・proguanil hydrochloride

劇

授乳禁

マラロン (gsk) 配合錠 1錠 ¥484.3

適応 マラリア（本剤を予防目的で使用した場合、保険給付されない）

用法〔治療〕成人：1日1回4錠，3日間，食後。小児：11-20kg：1日1回1錠，21-30kg：1日1回2錠，31-40kg：1日1回3錠，40kg以上：1日1回4錠。いずれも3日間，食後〔予防〕成人及び40kgを超える小児：1日1回1錠，マラリア流行地域到着24-48時間前より開始し，流行地域滞在中及び流行地域を離れた後7日間，毎日食後

禁忌 (予防目的の場合) 重度腎障害 (重大) 皮膚粘膜眼症候群，多形紅斑，重度肝機能障害，肝炎，胆汁うっ滞，アナフィラキシー，汎血球減少症

原虫症治療薬—トリコモナス治療薬

メトロニダゾール (metronidazole)

妊婦禁

フラジール (塩野義) 錠 250mg ¥35.8 錠 250mg ¥38 妊婦禁は内服のみ

適応 ①トリコモナス症（腔トリコモナスによる感染症） ②嫌気性菌感染症による次の疾患：深在性皮膚感染症，外傷・熱傷及び手術創等の二次感染，骨髄炎，肺炎，肺膿瘍，骨盤内炎症性疾患，腹膜炎，腹腔内膿瘍，肝膿瘍，脳膿瘍 ③感染性腸炎（偽膜性大腸炎を含む） ④細菌性腔症 ⑤次におけるヘリコバクター・ピロリ感染症：胃潰瘍，十二指腸潰瘍，胃MALTリンパ腫，特発性血小板減少性紫斑病，早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃，ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎 ⑥アメーバ赤痢 ⑦ランブル鞭毛虫感染症 ⑧①トリコモナス腔炎 ②細菌性腔症

用法 錠①1クールとして1回250mg，2回/日，10日間 ②1回500mg，3-4回/日 ③1回250mg，4回/日。又は1回500mg，3回/日，10-14日間 ④1回250mg，3回/日。又は1回500mg，2回/日，7日間 ⑤アモキシシリン水和物，クラリスロマイシン及びPPI併用による除菌治療が不成功の場合：1回250mg，アモキシシリン水和物1回750mg及びPPIの3剤同時，2回/日，7日間 ⑥1回500mg，3回/日，10日間。症状に応じて1回750mg，3回/日 ⑦1回250mg，3回/日，5-7日間 錠①1クールとして1日1回250mg，10-14日間，腔内挿入 ②1日1回250mg，7-10日間，腔内挿入

禁忌 (錠のみ) 脳，脊髄に器質的疾患（脳膿瘍の患者を除く），妊婦（3か月以内） (重大) (錠のみ) 末梢神経・中枢神経障害，無菌性髄膜炎，中毒性表皮壊死剥離症，皮膚粘膜眼症候群，急性膵炎，白血球・好中球減少

注意 授乳中止



原虫病・寄生虫病

原虫症治療薬…トリコモナス治療薬

▶ 治療戦略

選び方・使い方 アメーバ赤痢やランブル鞭毛虫感染症（ジアルシア症）が適応となる。有害作用はジスルフィラム様作用，抗酒剤作用が出現するためアルコール飲用は避ける。ワルファリンの効果を増強する。また妊婦，血液疾患，器質的中枢神経疾患には禁忌

チニダゾール (tinidazole)

ハイシジン (富士) **錠** 200 mg ¥44.7 500 mg ¥121.6 **腔剤** 200 mg 1個 ¥512

〔適応〕 **錠** トリコモナス症（腔トリコモナスによる感染症） **腔剤** トリコモナス腔炎

〔用法〕 **錠** (200 mg) 1クールとして1回200 mg，2回/日，7日間。又は2,000 mg 1回も可。(500 mg) 1回2,000 mg。投薬終了後，腔トリコモナスを検出した場合は，投薬終了時より少なくとも1週間ぐらいの間隔を置いて再投与 **腔剤** 1クールとして1日1回200 mg，7日間腔内挿入，投薬終了後，腔トリコモナスを検出した場合，少なくとも約1週間の間隔で再投与

〔禁忌〕 **錠** 血液疾患，脳，脊髄に器質的疾患，妊婦（3か月以内）・妊娠可能性

注意 **錠** 授乳中止

▶ 治療戦略

選び方・使い方 アメーバ赤痢やランブル鞭毛虫感染症（ジアルシア症）が適応となる。有害作用はジスルフィラム様作用，抗酒剤作用が出現するためアルコール飲用は避ける。ワルファリンの効果を増強する。また妊婦，血液疾患，器質的中枢神経疾患には禁忌

寄生虫症治療薬—吸虫症治療薬

プラジカンテル (praziquantel)

ビルトリシド (バイエル) **錠** 600 mg ¥1234.9

〔適応〕 ①肝吸虫症，肺吸虫症 ②横川吸虫症

〔用法〕 ①1回20 mg/kg，2回/日，2日間 ②1回20 mg/kg，1-2回/日，1日投与

〔禁忌〕 有鉤囊虫（条虫）症 **併禁** リファンピシン

注意 投与当日及びその後72時間は授乳中止

▶ 治療戦略

選び方・使い方 吸虫類（住血吸虫，肝吸虫等）の感染症に適応がある。ラットでの催奇形が報告されており妊婦には禁。有害作用としてはめまい，頭痛，消化器症状。光を避けて保存する。フェニトイン，カルバマゼピン，デキサメタゾンの併用で血中濃度が半減するとの報告あり

Evidence 住血吸虫では75-95%の治癒率。近年アフリカでプラジカンテル耐性の住血吸虫が報告されている