

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

研究代表者 丸山治彦 宮崎大学 教授

研究要旨：本研究班の主要な活動として、輸入熱帯病・寄生虫症に対する国内未承認薬を輸入して全国 31 の薬剤使用機関で使用し、計 48 人の治療に当たった。疾患別ではマラリアが 20 例と最も多く、薬剤ではメトロニダゾールとプリマキンの使用が各 10 例と最も多かった。薬剤の有効性と安全性に関しては抗マラリア薬のアースネート坐薬を検討し、初期治療として単独使用された 6 例において明らかな有効性を認めることができた。同薬剤については、蒸発光散乱検出器を装備したオクタデシルシリルシリカゲルカラムを用いた高速液体クロマトグラフィーにより、有効成分が表示量通りに含まれることを確認し、同時に坐薬中のアースネートの簡易検定法も確立した。承認薬（適応外薬）の有効性と安全性については、抗包虫薬であるアルベンダゾールの回虫類幼虫移行症 217 例に対する使用結果を検討した。その結果、治癒率 79.7%、副作用出現率は 20.3%であった。副作用のほとんどは軽い肝機能障害であったことから、有効性と安全性ともに十分と結論できた。マラリア診断におけるイムノクロマト法を用いた迅速診断キットの有用性では、使用された 60 例のうち 7 例が陽性で、ギムザ染色の結果、キットの感度、特異性ともに 100%であった。国内の寄生虫症の疫学では、血清検査では食品由来の肺吸虫症や回虫類幼虫移行症が多く、レセプト分析では臍トリコモナス症とアニサキス症が多いことが推定された。抗寄生虫薬の薬剤作用点に関する基礎研究では、同じ化合物がマラリア原虫と住血吸虫で違う薬理作用を示す可能性が形態学的に示唆された。研究結果を広く還元するため「寄生虫症薬物治療の手引き」を改訂し、冊子体を配布し電子版をウェブ上で公開した。

研究分担者

- (1) 加藤康幸（国立国際医療研究センター・国際感染症センター・医長）
- (2) 木村幹男（結核予防会新山手病院診療技術部・部長）
- (3) 坂本知昭（国立医薬品食品衛生研究所・薬品部・主任研究官）
- (4) 春木宏介（獨協医科大学越谷病院・臨床検査部教授）
- (5) 大前比呂思（国立感染症研究所・寄生動物部室長）
- (6) 太田伸生（東京医科歯科大学大学院・歯学総合研究科・国際環境寄生虫病学分野・教授）

A. 研究目的

活発な国際交流とそれにとまなう旅行形態や滞在様式の変化などにより、わが国でも熱帯病・寄

生虫症の発生リスクが高くなっており、患者発生に当たっては適切な診療を行なうことが求められている。しかしながら、通常の国内医療機関ではそれら疾患に対する臨床経験が乏しく、診断の遅れや誤診、不適切な治療などが起こりがちである。さらに、治療薬には国内未承認のものが多く、適切な治療そのものが困難である。

そこで本研究班は、前向き介入研究として、熱帯病・寄生虫症に対する国内未承認薬を海外から輸入して治療に用い、日本人における有効性と安全性を検討する。新規導入薬剤については品質試験を行なって、わが国の製剤基準に合致することを確認するとともに、より簡便で精度の高い方法の開発を行なう。これまでの研究により、いくつかの薬剤については最適な治療法をほぼ確立したが、他の未承認薬についても検討する。また国内承認薬についても、適応外疾患における最適な用法用量の確立を目指し、それらの結果を元に「寄

生虫薬物治療の手引き」を改訂して無償で公開する。

一方、適切な治療には迅速確実な診断が必須であり、専門的検査が実施可能な機関の全国的ネットワークを組織し、患者の診断を迅速かつ適切に行う。従来より主として血清診断による寄生虫症の疫学状況の解明およびマラリア迅速診断キットの検定を行ってきたが、今後も継続して例数を増やすとともに、血清診断に用いる最適な抗原の検索により、より正確な診断法を確立する。対外的な社会活動として、電子メールを用いた関係者間での情報交換や症例経験の共有などを行い、得られた知見をホームページや講習会、講演会等を用いて広く医療従事者に積極的に情報提供する。

B. 研究方法

倫理面への配慮

世界医師会による「ヘルシンキ宣言」、わが国の「臨床研究に関する倫理指針」ならびに「個人情報保護に関する法律」等を踏まえ、対象患者の権利とプライバシーを尊重する。

未承認薬治療を用いた治療を実施する各薬剤使用機関では、主任研究者、分担研究者、または分担診療担当者のいずれかを各機関の個人情報管理者とする。本研究においては治療後のフォローアップを実施する必要があるため、匿名化は連結可能匿名化とし、被験者に新たに識別コードを付与して用いる。各薬剤使用機関の個人情報管理者が個人情報を管理する。

治療後に作製される治療報告書または同意撤回報告書には、年齢、国籍、性別、体重が記載されるが、医療機関以外のものが被験者を特定できる情報(住所・氏名・電話番号など)は記載しない。治療報告書または同意撤回報告書はすべて、匿名化後に国立国際医療研究センターへ送付される。主任研究者等が試験で得られた情報を公開する際には、被験者が特定できないように十分に配慮する。研究に携わる関係者は、個人情報保護法に基づき被験者の個人情報を厳密に保護する。

患者は、本研究班の薬剤使用に当たって当該薬剤の使用が最適であること、および起こりうる副作用などについて主治医より十分な説明を受け、納得し、当該薬剤の使用を承諾する旨のインフォー

ムド・コンセントを提出する。薬剤使用に当たっては、使用登録書を国立国際医療研究センター国際感染症対策室(データセンター)に送付した。また、重篤有害事象も同データセンターに送付した。

1. 未承認薬による熱帯病・寄生虫症の治療

対象となる薬剤(表1)は、臨床試験用として関東厚生局から薬監証明を取得し輸入した。未承認薬は、原則として国立国際医療研究センター病院薬剤部の薬品庫に保管したが、緊急性が高い、あるいは使用頻度が高いと考えられる、キニーネ注射薬、アーテメター・ルメファントリン配合錠、メトロニダゾール注射薬、プリマキン錠は、研究班の全国31の薬剤使用機関(表2)に配布した。

表1 対象とする国内未承認薬

一般名	適応症	経路
リン酸クロロキン	マラリア	経口
ア・テメター・ルメファントリン合剤	マラリア	経口
アーテスネート	マラリア	坐剤
グルコン酸キニーネ	マラリア	注射
リン酸プリマキン	三日熱、卵形マラリアの根治療法	経口
メトロニダゾール	赤痢アメーバ症	注射
スチボグルコン酸ナトリウム	リーシュマニア症	注射
ミルテフォシン	内臓リーシュマニア症	経口
トリクラベンダゾール	肝蛭症	経口
スラミン	アフリカトリパノソーマ症	注射
メラルソプロール	アフリカトリパノソーマ症	注射
エフロールニチン	アフリカトリパノソーマ症	注射
ニタゾキサニド	クリプトスポリジウム症(免疫不全者)	経口
ニフルチモックス	アメリカトリパノソーマ症	経口
スルファジアジン	トキソプラズマ症	経口
ピリメタミン	トキソプラズマ症	経口
イセチオン酸プロバミジン	アカントアメーバ角膜炎	点眼

重篤有害事象が発生した場合は、直ちに国立国際医療研究センターデータセンターに届け出ることとし、その後必要に応じて主任研究者から、全国の薬剤使用責任者に有害事象について周知した。なお、薬剤使用機関への転院が困難と考えられる

症例が発生した場合は、該当医療機関の主治医からデータセンターに提出された薬剤特殊使用申請書をもとに研究代表者または研究分担者で適応を吟味し、緊急性が高い場合などには人道上の見地から薬剤を使用することとした。治療終了後は、治療報告書をデータセンターに送付することを義務づけた。

表2 薬剤使用機関リスト

薬剤使用機関	薬剤使用責任者
市立釧路総合病院	足立 憲昭
市立札幌病院	永坂 敦
岩手県立中央病院	武内 健一
仙台市立病院	神田 暁郎
獨協医科大学越谷病院	春木 宏介
成田赤十字病院	野口 博史
東京大学医科学研究所附属病院	古賀 道子
国立国際医療研究センター	加藤 康幸
都立墨東病院	大西 健児
がん・感染症センター都立駒込病院	菅沼 明彦
聖路加国際病院	古川 恵一
結核予防会新山手病院	木村 幹男
三井記念病院	小島 俊行
横浜市立市民病院	立川 夏夫
新潟市民病院	塚田 弘樹
富山大学附属病院	山本 善裕
長野県立須坂病院	山崎 善隆
浜松医療センター	矢野 邦夫
名古屋市立東部医療センター	長谷川 千尋
京都市立病院	清水 恒広
大阪市立総合医療センター	後藤 哲志
りんくう総合医療センター	玉置 俊治
神戸大学医学部附属病院	岩田 健太郎
奈良県立医科大学附属病院	三笠 桂一
鳥取大学医学部附属病院	千酌 浩樹
広島大学病院	大毛 宏喜
愛媛大学医学部附属病院	高田 清式
九州大学病院	下野 信行
長崎大学病院	森本 浩之輔
宮崎大学医学部附属病院	岡山 昭彦
琉球大学医学部附属病院	健山 正男

2. アーテスネート坐薬の品質検定と簡易測定法の開発

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。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とし、アーテスネート坐薬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。

アーテスネート坐薬は一般的な油脂基剤による固形状坐剤ではなく、レクター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。

3. アーテスネート坐薬の有効性と安全性の検討 薬剤

アーテスネート坐薬は、1 個が 50 mg（小児用）あるいは 200 mg（成人用）を含む。今回、2003～2013 年にアーテスネート坐薬を使用したマラリア症例で、治療報告書が提出されたものを解析対象とした。

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

重症マラリアの基準は、2007 年に発行された英国マラリア治療ガイドラインに則り、意識障害あるいは痙攣、腎不全、代謝性アシドーシス、低血糖、肺水腫あるいは ARDS、重症貧血、自然出血/DIC、ショック、ヘモグロビン尿（G6PD 欠損なし）、黄疸、高原虫血症のいずれかを生じた場合とした。

4. マラリア迅速診断キットの有用性の検討

研究班に参加している 31 の薬剤使用機関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、ギムザ染色と同時に用いて鑑別診断

を行った。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、形態学的な虫体の発見を試みた。

5. 寄生虫症の血清疫学とアルベンダゾールの有効性と安全性の検討

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プロットキット（LDBIO社、フランス）による確定検査を実施した。陽性症例について、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。

トキソカラ症に対して当研究班が推奨するアルベンダゾールの効果を検討する目的で、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、薬剤の有効性や副作用について連結可能匿名化処理後に分析した。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わなかった。

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総合的に判断し、回復（治癒・軽快）、非回復（変化なし）のいずれかとした。

6. レセプト分析による寄生虫症発生動向の把握

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（中部地方の企業の健保組合、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た。さらに、寄生原虫症に対して保険適用が収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、実際の処方数を診断数と比較した。蠕虫症については、食中毒届出区分が精緻になったのを受け、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。

7. エキノコックス診断キットの検定

蠕虫症で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について、最近国内で販売された診断キットの検定をおこなった。検体は、多包虫症との鑑別が問題となる単包虫症の浸淫地であるモンゴルで得られた血液で、超音波検査で肝嚢胞が認められ、かつウエスタン・プロット法で感染が確認されたものを用いた。血液の採取には書面によりインフォームド・コンセントを受けた。

8. 抗マラリア薬の抗住血吸虫作用機序

マンソン住血吸虫は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。マンソン住血吸虫の幼虫（シストソミユラ）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。検討する抗寄生虫薬として、抗マラリア作用と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。

化合物のシストソミユラ体内での動態を探るため、N-251をローダミン標識し体内の動態を2時間から16時間の間で追跡した。次いでN-251のシストソミユラ体内での局在部位を調べるため、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。

C. 研究結果

1. 未承認薬による熱帯病・寄生虫症の治療

(1) 症例登録状況

2013年度の登録症例を表3にまとめた。疾患でもっとも多かったのはマラリアで、熱帯熱マラリアが13例（アーテメター・ルメファントリン合剤7例、キニーネ静注4例、アーテスネート坐薬1名、アーテスネート坐薬とキニーネ静注の併用1例）、三日熱マラリア3例（すべてプリマキン）、四日熱マラリア1例（アーテメター・ルメファントリン合剤）、卵形マラリア3例（クロロキンとプリマキン1例、プリマキンのみ2例）であった。皮膚リーシュマニア症はいずれも外国人で、出身国（シリア、スリランカ）での感染と考えられた。

スチボグルコン酸ナトリウムの局注により治療し良好な経過を得た。肝蛭症のうち 1 例はインドネシアでの感染と考えられた。

2014 年 3 月 31 日までに治療報告書が提出された 40 例のうち、治療後に病名変更となった 4 例を除いた 36 例における薬剤の有効性は、有効または著効が 35 例、不明 1 例であった。

表 3 登録症例（薬剤毎）2013 年 4 月～2014 年 3 月

薬剤	疾患名	症例数
メトロニダゾール	赤痢アメーバ症	5
	偽膜性腸炎	5
アリマト	ニューモシスチス	4
	肺炎	
	三日熱マラリア	3
	卵形マラリア	3
アーテメター・ルメファントリン合剤	熱帯熱マラリア	7
	四日熱マラリア	1
ピリメタミン*	トキソプラズマ症	5
	急性脳炎	2
スルファジアジン*	トキソプラズマ症	5
	急性脳炎	2
キニーネ（注射）	熱帯熱マラリア	5
	急性脳症	1
トリクラヘンダゾール	肝蛭症	2
スチボグルコン酸ナトリウム	皮膚リーシュマニア症	2
イソキサゾール	アトミック角膜炎	2
アーテスネート（坐薬）	熱帯熱マラリア	2 [#]
アリマト	卵形マラリア	1
合計		48

* 全例で両剤併用，# 1 例がキニーネ注射薬と併用

(2) 重篤有害事象

薬剤使用機関から 4 件の重篤有害事象報告が提出され、3 件について重篤有害事象と認定した。内訳は、死亡 2 件（ピリメタミン＋スルファジアジン、メトロニダゾール）、呼吸不全 1 件（キニーネ）で、いずれも薬剤との明らかな因果関係はないと判断された。ピリメタミン＋スルファジアジンを使用された症例は、最終的に病理解剖でネグレリアによるアメーバ性髄膜脳炎と診断された。メトロニダゾールが使用された偽膜性腸炎の症例は薬剤使用時にショックを合併していた。また、

キニーネが使用され、人工呼吸を要する呼吸不全が発現した熱帯熱マラリア症例は腎不全を合併していた。

2. アーテスネート坐薬の検定

(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

本研究で初期検討に用いた分離条件は、研究班で保管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。ジヒドロアーテミシニンはジアステレオマーがあるが、本研究では分離の対象としなかった。

アーテスネート坐薬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ターの 2 化合物の検出を対象として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ターは 4.9 分に溶出した。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 µg/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。また、アーテスネート (40µg/mL) とアーテメター (315µg/mL) から得た両化合物のピーク面積の比 (アーテスネート / アーテメター) の相対標準偏差は 0.94% であった。

(2) 坐薬中のアーテスネートの定量

アーテスネート坐薬（表示量 200mg）のアーテスネートを定量した。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ると、3 坐剤の定量値は 99.54%～100.02%の範囲を示し、平均含量は 99.7%±0.28%であった。

3. アーテスネート坐薬の有効性と安全性の検討

(1) 患者属性と疾患

計 23 例の解析対象症例のうち、日本国籍は 17 例、外国籍は 6 例（セネガル、オーストラリア、ガーナ、インドネシア、ナイジェリア、ザンビア各 1 例）であった。平均年齢（範囲）は全体では 39.4 歳（8～78）で、日本人では 44.0 歳（20～78）であった。性別は全体では男性 17 例、女性 6 例で、日本人では男性 11 例、女性 6 例であった。

マラリア原虫種は、全体で熱帯熱マラリア 20 例（87.0%）、三日熱マラリア 3 例（13.0%）、日本人で熱帯熱マラリア 15 例（88.2%）、三日熱マラリア 2 例（11.8%）であった。感染地は、熱帯熱マラリアはアフリカ 17 例（85.0%）、インドネシア 3 例（15.0%）、三日熱マラリアは、パプアニューギニア、“東南アジア”、ニジェールが各 1 例ずつであった。

(2) 薬剤使用

アーテスネート坐薬の用量には、単回使用例、複数回使用例など様々なケースが見られた。23 例中 22 例で他薬剤との併用が行われ、併用薬としてはメフロキンが 14 例、キニーネ注射薬が 5 例、アーテメター・ルメファントリン合剤が 4 例、キニーネ経口薬、アトバコン・プログアニル合剤、ドキシサイクリン、アーテスネート注射薬が各 1 例であった（複数の併用例あり）（表 4）。

(3) 薬剤の副作用と効果

副作用あるいはその可能性は 5 例で報告され、全て日本人であった。これらの中で 4 例に肝機能障害が記載されていた。また、29 歳日本人女性患者では、治療終了後に黒水熱と思われる状態が発生したと記載されていた。

上述の通り本薬剤はほとんどの場合併用で用いられ、単独で用いられたのは三日熱マラリアの 1

例に過ぎなかった。今回、最終的には併用であるが、初めの数日間はアーテスネート坐薬の単独使用で、その間の治療効果を評価できる例が 6 例あり（熱帯熱マラリア 5 例、三日熱マラリア 1 例）、熱帯熱マラリア症例の中で重症マラリアの基準を満たしたのは 4 例だった。これらの転帰は全例“完治”であった（表 4）。

表 4 アーテスネート坐薬の使用症例

性/年齢	国籍	原虫種	本薬剤の用量 (治療病日)	他の抗マラリア薬	転帰
男/22	日本	Pf	計 6 回投与 (day 2 以降)	キニーネ注、メフロキン	完治
女/20	日本	Pf	400mg (day1) 200mg (day2-5)	メフロキン	完治
男/49	日本	Pf	400mg (day 1) 200mg (day 2-5)	メフロキン	完治
男/33	日本	Pf	800mg (day 1)	アーテメター/ルメファントリン	完治
男/53	日本	Pf	200mg (day 1)	アーテスネート注、アーテメター/ルメファントリン	完治
女/35	日本	Pf	400mg (day 5) 200mg (day 6-9)	メフロキン	完治
女/29	日本	Pf	400mg (day 1)	キニーネ注、アーテメター/ルメファントリン	完治
男/08	セネガル	Pf	200mg day 3) 100mg (day 4-7)	メフロキン	完治
男/31	オーストラリア	Pv	400 mg (day 1) 200 mg (day 2-5)	メフロキン	未確認
男/23	日本	Pv	400mg (day 2) 200mg (day 3-6)	メフロキン	全治
男/46	インドネシア	Pf	400mg (day 1) 200mg (day 2-6)	ドキシサイクリン	全治
男/20	日本	Pf	400mg(day 1) 200 mg(day 2-5)	メフロキン	完治
男/43	日本	Pf	400mg (day 1) 200mg (day 2-3)	メフロキン	完治
男/56	日本	Pf	400mg (day 1-3)	メフロキン	完治
男/58	日本	Pf	200 mg を 3 回 (時期不明)	キニーネ注、メフロキン	完治
女/34	日本	Pf	200mg(day 1) 400mg(day 2) 200 mg(day 3-4)	メフロキン	完治
男/69	日本	Pf	200mg (day 1)	キニーネ注射薬	死亡
女/33	日本	Pv	200 mg(day 1) 400 mg(day 2) 200 mg(day 3-5)	なし	完治
男/ND	ナイジェリア	Pf	400 mg(day 1) 200 mg(day 2-4)	メフロキン	完治
男/37	ザンビア	Pf	400 mg(day 1) 200 mg(day 2-4)	キニーネ経口薬	完治
女/78	日本	Pf	200 mg (day 1)	キニーネ注射薬、アトバコン・プログアニル合剤	完治
男/49	日本	Pf	200 mg (day 1)	アーテメター・ルメファントリン合剤	完治

Pf: 熱帯熱マラリア原虫、Pv:三日熱マラリア原虫

4. マラリア迅速診断キットの有用性

2013 年は、60 例のイムノクロマト迅速診断キットの使用報告があった。症例の属性は、日本人が約 80% で、男女比はほぼ同数であった。

検査の陽性数は合計 7 例で、これらはギムザ染色で確認の上マラリアと診断された。これ以外の 53 例は非マラリアで、呼吸器疾患が最も多かった。原虫種では熱帯熱マラリア原虫が最も多く 4 例で、三日熱が 2 例、1 例は虫種不明であった。以上より、Binax Malaria は、感度、特異度、陽性、陰性的中率ともに 100% と良好で、迅速診断キットとしての有用性が証明された。

5. 寄生虫症の血清疫学とアルベンダゾールの有効性と安全性の検討

(1) 寄生虫症の血清疫学

2013 年の総検査依頼症例数は 310 件で、総検体数は 339 検体、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。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。

検査依頼のあった医療機関は全国 177 機関に広がり、宮崎県以外で依頼件数の多い都道府県は、福岡、大阪、岡山で、宮崎を含めたこれら 4 県で全体の 41% に達した。検査依頼が 1 件もなかった県には、東北・北陸・山陰地方が多かった。

表 5 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

(2) 寄生虫疾患発生動向

疾患別の内訳では、回虫類の幼虫（トキソカラないしブタ回虫）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 5）。

回虫類の幼虫による幼虫移行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。生食歴の記載があったのは 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。2013 年で特徴的だったのは、これら生肉の摂取が海外（韓国）という例が複数あったことであり、そのうち 2 例は家族が同時に感染したと考えられた。

(3) 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）と非回復に分けると、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% であり、アルベンダゾールによる治療が優れている傾向がみとめられた（ $p=0.06$ ）。

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。

6. レセプト分析による寄生虫症発生動向の把握

日本国内での寄生原診療では、膾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かった。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た（表6）。

表6 消化管・泌尿生殖器寄生原虫症の記載と処方数

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症	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

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人だった。赤痢アメーバ症は全国で年間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かった（表7）。

表7 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

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

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。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8）。

表8 アニサキス症発生動向（100万人のレセプトデータと全国と食中毒統計の比較

	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

7. エキノコックス診断キットの検定

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モンゴル人症例5例で、rAgBによるイムノクロマト法の検出力を確認した。その結果、このキットでは5例とも陰性という結果であった。

8. 抗マラリア薬の抗住血吸虫作用機序

N-89/N251は*in vitro*でシストソミユラに対してEC50<20μMと強い傷害活性を示し、検討した条件下ではアルテミシニンのEC50値174.9μMよりも強い活性を示した。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。

シストソミユ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ところ、致死濃度でのN-251作用後のシストソミユラの体内は空胞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1）。

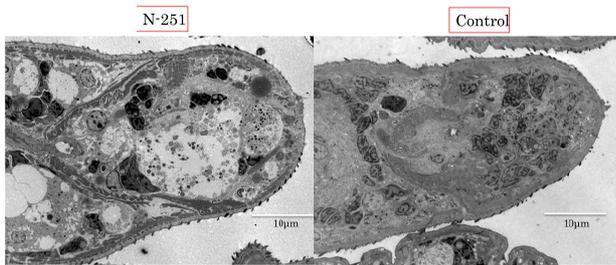


図1 N-251 処理後のシストソミウラ内部の空胞化を伴う傷害所見

D. 考察

本研究班の前身は 1980 年に発足し、初期の頃は特に抗マラリア薬に焦点を絞り、重症マラリアの治療薬としてキニーネ注射薬を導入し、多くの症例で救命に貢献してきた。1999 年以降にはアテスネート坐薬も導入し、重症マラリアにおける第二選択薬として位置づけている。マラリア以外の疾患のデータも整備され、抗糞線虫薬のイベルメクチンの承認や、抗赤痢アメーバ薬のパロモマイシンの承認、およびメトロニダゾールの赤痢アメーバ症への適応拡大等につながってきた。抗マラリア薬ではアトバコン・プログアニル合剤も承認を得ることができた。

2013 年度に本研究班が輸入した薬剤によって治療された熱帯病・寄生虫症ではマラリアが最も多く、20 例に研究班保管薬剤が使用された。とくに脳症や急性腎不全を来した重症マラリアでは注射薬の使用が望ましいため、本研究班が保管するキニーネ注射薬はわが国におけるマラリア治療において欠かせない薬剤となっている。

一方で、経口薬のアテメター・ルメファントリン合剤は、アトバコン・プログアニル合剤や実績のあるメフロキン錠との差異化が難しかった。アテメター・ルメファントリン合剤の原虫消失時間が速い特性を考慮し、重症マラリアの中でも原虫寄生率が比較的低い症例について、キニーネ注射薬の代替として使用することは考えられるであろう。このような考え方は、今年度に公表した「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）に反映されている。

アテスネート坐薬については、今年度の研究結果で表示量通りのアテスネートを含有していることが確認でき、治療例の分析では初期治療における有効性が示された。このうち 2 例は重症

度の高い症例であったことから、心伝導障害のためにキニーネ注射薬を使用できない症例や、キニーネ注射薬がすぐには入手可能でない場合、あるいは重症マラリアでも比較的重症度が低い場合などに使用価値があると思われる。

マラリア以外の原虫疾患で今後とくに研究を進めるべきと考えられるのは、トキソプラズマ症である。輸入症例が少なく、国内のさまざまな医療機関の幅広い診療科で鑑別診断に上がる。診断と治療に関するガイドラインの策定が強く望まれる。また、合併症などで薬剤使用機関への転院が困難なことも多く、本研究班だけで対応するのは難しい。ピリメタミンとスルファジアジンは開発企業が決定したため、承認作業が今後進むことが期待されるので、本研究班によるデータが活用されるよう治療成績の確実な収集が求められている。

マラリアの診断では、ギムザ染色がゴールド・スタンダードであることは論を俟たないが、専門家ではない検査技師や医師が形態学的診断に躊躇する機会が多いことから、補助診断法としての抗原検出迅速診断キットの臨床現場への早期の導入が望ましい。本研究で用いたキットはアメリカ FDA が認可している BinaxNow Malaria であり、わが国でも体外診断試薬として承認されるよう、データを早期にまとめる必要がある。

一方、エキノコックス症でリコンビナント抗原を用いて抗体を検出するイムノクロマトキット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・ブロット法は、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、多検体を一度に検査することは難しい。今後は、国内での目的に応じた適正な診断キットの研究開発を進めるべきと考えられた。

国内の寄生虫疾患の発生動向は、宮崎大学医学部寄生虫学で実施している寄生虫症血清検査の結果と、100 万人のレセプトデータの分析である程度把握することができた。

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、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）ないしブタ回虫による内臓幼虫移行症が多数を

占めた。症例の発生動向自体に大きな変化はなかったが、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。牛の生レバー提供が2012年に禁止されたのは、腸管出血性大腸菌感染症を防ぐためであり、一般市民に生食に対する十分な注意喚起が必要と考えられた。

動物由来の回虫類感染症に対しては、本研究班はアルベンダゾールの使用を推奨している。動物由来の回虫類感染症254症例の分析では、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では、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り、動物由来の回虫類感染症に対する十分に有効かつ安全な薬剤であると考えられた。

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少ない傾向を示したが、その差はわずかであった。しかし、原虫症についてみると、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。これは、抗原虫薬であるメトロニダゾールやST合剤には細菌感染にも保険適用があり、寄生虫症以外への処方が多いためであろうと考えられた。

確定病名の記載数では腔トリコモナス症が最も多く、またトキソプラズマ症も赤痢アメーバ症より多いという結果になった。これは、トキソプラズマ症の確定診断が難しく、曖昧な根拠で診断名を付与する例が多いことが反映していると思われる。

また、食中毒の原因寄生虫としてアニサキスは最近急増する傾向を示しているが、レセプトデータでは増加傾向が確認できず、全国の届出数と約100万人の病名記載数が同じくらい(どちらも年間数十例)という結果が得られた。このことから、食中毒として届出がなされているのは、全体の1%程度であろうと推測された。

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。今年度の研究では、N251がシス

トソミウラの体内では酸性小器官(恐らくはリソソーム)に集積し、シストソミウラへの致死作用とほぼ同時にそれらの細胞内小器官の破壊が進む事が明らかになった。リソソームを標的とする抗寄生虫薬は存在していないが、寄生虫のオルガネラが宿主と異なった性質を持つことは十分考えられるので、今後の新しい薬剤開発戦略として有望であることが期待される。

E. 結論

新しい体制の下で、国内未承認薬による熱帯病・寄生虫症の治療、寄生虫症の発生動向の把握、迅速診断キットの使用、新規治療薬開発のための基礎研究を推進し、わが国における輸入熱帯病・寄生虫症の診断治療体制を整備することができた。今後さらに研究を進め、保健面から日本国民が地球的規模で活躍できる環境を整えていくことが必要である。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 加藤康幸: 脳マラリア. 日本臨床 26:888-891, 2013
- 2) 加藤康幸: マラリアの臨床. パムサジャーナル 26:36-39, 2014
- 3) 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 33:1455-1457, 2013
- 4) 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 33:1587-1589, 2013
- 5) 木村幹男, 丸山治彦: 抗原虫薬・抗蠕虫薬. 治療薬ハンドブック 2014. じほう, p1383 抗蠕虫薬, 2014.
- 6) Kikuchi T, Koga M, Shimizu S, Miura T, Maruyama H, Kimura M: Efficacy and safety of paromomycin for treating amebiasis in Japan. Parasitol Int 62:497-501, 2013.
- 7) Kimura M, Fujii T, Carroll B: Prioritising immunisations for travel: International and Japanese perspectives. Travel Med Infect Dis (2013), <http://dx.doi.org/10.1016/j.tmaid.2013.11.007>.

- 8) 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
 - 9) 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
 - 10) 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
 - 11) El-Malky MA, Maruyama H, Al-Harthi 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.
 - 12) Nagayasu E, Ishikawa SA, Taketani S, Chakraborty G, Yoshida A, Inagaki Y, Maruyama H: Identification of a Bacteria-Like Ferroxidase in *Strongyloides venezuelensis*, an Animal Parasitic Nematode. PLOS ONE 8 (3): e58458, 2013
 - 13) 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
 - 14) 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
 - 15) 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
 - 16) 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
 - 17) 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
 - 18) 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
 - 19) 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
 - 20) 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 Clinical Parasitology 24: 1, 44-46, 2013
2. 学会発表
- 1) 古川恵太郎, 早川佳代子, 谷崎隆太郎, 忽那賢志, 氏家無限, 竹下望, 狩野繁之, 金川修造, 加藤康幸, 大曲貴夫：アーテメター/ルメファントリン合剤投与後に熱帯熱マラリアの再燃を認めた1例 第87回日本感染症学会学術講演会, 横浜, (2013.6)
 - 2) 藤川祐子, 増淵雄, 加藤康幸, 鹿児島崇, 山崎善隆：骨髄に血球貪食像を認めた三日熱マラリアの一例. 第87回日本感染症学会学術講演会, 横浜, (2013.6)
 - 3) 藤谷好弘, 早川佳代子, 加藤康幸, 竹下望, 忽那賢志, 馬渡桃子, 小林鉄郎, 金川修造, 狩野繁之, 大曲貴夫：マラリア予防内服終了後に発症した卵形マラリアの2例. 第17回日本渡航医学会学術集会, 新宿, (2013.7)
 - 4) 加藤康幸：マラリアの予防内服と臨床. 第24回トラベラーズワクチンフォーラム研修会, 新宿, (2013.9)
 - 5) 三木田馨, 前田卓哉, 阪本直也, 柳澤如樹, 菅沼明彦, 今村顕史, 川名明彦, 加藤康幸, 丸山治彦, 大西健児, 味澤篤, 木村幹男：本邦におけるトキソプラズマ症治療薬の安全性, 効果に対する解析. 第83回日本寄生虫学会大会, 松山, (2014.3)
 - 6) Kutsuna S, Hayakawa K, Kato Y, Fujiya Y, Mawatari M, Takeshita N, Kanagawa S, Ohmagari N: A comparison of clinical characteristics and laboratory findings of common fevers acquired by returning travelers: An 8-year report from a large

- travel clinic in Japan. 2013 ID Week, San Francisco, USA (2013.10)
- 7) Shimizu S, Kikuchi T, Koga M, Maruyama H, Kimura M: Primaquine use as the anti-malarial relapse drug in Japan – Possible relevance of body weight-adjusted doses to the drug efficacy. 13th Conference of the International Society of Travel Medicine. Maastricht, 2013 (May).
 - 8) 木村幹男, 古賀道子, 菊地 正, 清水少一, 三浦聡之, 丸山治彦: 熱帯病治療薬研究班(略称)の3年間(平成22~24年度). 第62回日本感染症学会東日本学術集会/第60回日本化学療法学会東日本支部総会・合同大会, 東京 2013年(10~11月)
 - 9) 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
 - 10) 党雅子, 日谷明裕, 叶一乃, 貴田宗男, 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
 - 11) 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
 - 12) 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
 - 13) 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
 - 14) 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
 - 15) 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
 - 16) 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
 - 17) 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
 - 18) 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
 - 19) 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
 - 20) 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
 - 21) 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
 - 22) 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
 - 23) 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

- 24) 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
- 25) 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
- 26) 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
- 27) 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
- 28) 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
- 29) 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
- 30) 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.
- 31) 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 schistosome infection. Forum Cheju-16, August 30-31, 2013, Seoul, Korea.
- 32) 山邊将史、熊谷 貴、下河原理江子、関 文典、斤恵淑、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ュラに対する *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

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし