

201409039A

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 26 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 丸山 治彦 (宮崎大学)

平成 27 年 (2015 年) 3 月

目次

I	総括研究報告		
	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	丸山 治彦	1
II	分担研究報告		
	1. 国内未承認薬の輸入・管理・供給	加藤 康幸	15
	2. 国内未承認薬の有効性と安全性の検討および適切な情報提供	木村 幹男	19
	3. 国内未承認医薬品の品質確保に関する研究	坂本 知昭	26
	4. 国内における最適なマラリアの診断および治療体制の確立	春木 宏介	31
	5. 寄生虫症の血清疫学と治療の評価	丸山 治彦	35
	6. 包虫症の適正な検査診断法及びアルベンダゾール治療に関する研究	大前 比呂思	44
	7. 熱帯寄生虫治療薬の薬効解析	太田 伸生	47
III	研究成果の刊行に関する一覧表		53
IV	研究成果の刊行物・別刷		59
	市民公開講座 パンフレット		263

I 総括研究報告

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: 国内の熱帯病・寄生虫症例に対して、国内未承認薬の有効性と安全性を評価した。2014年度の登録症例は41例でマラリアが最も多かった。薬剤別ではプリマキン錠が最も多く、ピリメタミン、スルファジアジン、アーテメター・ルメファントリン合剤が続いた。さらに西アフリカにおけるエボラ出血熱の流行に対応し、特定感染症指定医療機関においてファビピラビルの有効性と安全性を評価する臨床研究体制を整備した。抗マラリア薬では、アーテメター・ルメファントリン合剤の治療成績をまとめ、品質確保のための評価法を開発した。同合剤使用例では、重症熱帯熱マラリア10例中8例、非重症熱帯熱マラリア33例中30例が治癒した。非熱帯熱マラリア7例は全て治癒した。アーテメター・ルメファントリン合剤の品質評価では、含量の少ないアーテメターの剤内での分布が不均質となる傾向が確認された。マラリアの迅速診断キット Malaria Antigen P.f が熱帯熱マラリア疑い83例に使用され、感度、特異度、陽性、陰性的中率ともに100%であった。寄生虫症の血清疫学では、2014年も動物由来回虫類感染症と肺吸虫症が多数みられた。動物由来回虫症の多くはトキシカラ症（イヌ回虫症またはネコ回虫症）と考えられた。症例の分析により、動物由来回虫類感染症はわが国では成人男性に多い病気で、これまでの内臓型、眼型、神経型に加えて、無症候型と心臓型、消化管型、皮膚型の存在が確認された。4類感染症に指定されている包虫症のうち、主に単包虫症について免疫血清検査と画像検査の有用性と限界、初期病変に対するアルベンダゾールの治療効果を検討した。その結果、単包虫症では超音波検査とウエスタンブロッティングの併用で一次スクリーニングが可能であり、アルベンダゾールによる早期治療で治癒することが分かった。新規住血吸虫駆虫薬候補のN-89/N-251に抗トリパノソーマ効果が確認された。

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（城南病院附属クリニック・内科部長、国立感染症研究所・寄生動物部客員研究員）
- (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いる。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が、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、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、2014年の西アフリカにおける過去最大のエボラ出血熱の流行に対応するため、国内で患者が発生した場合に特定感染症指定医療機関においてファビピラビルの有効性と安全性を評価する臨床研究を実施する体制を補助金の追加交付を受けて整備する。

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し、現在の国内寄生虫症例の病像を明らかにする。

対外的な社会活動として、電子メールを用いた関係者の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および一般市民に積極的に情報・知見を提供する。

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「個人情報の保護に関する法律」等を踏まえ、対象患者の権利とプライバシーを尊重する。患者情報の取扱い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。

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。

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
アーテメター/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
イセチオン酸プロパミジン	アcantアメーバ角膜炎	点眼

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。

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
横浜州市市民病院	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. アーテメター・ルメファントリン合剤の有効性と安全性の検討

アーテメター・ルメファントリン合剤はスイス Novartis 社製造(商品名 Riamet)で、1錠がアーテメター20 mg とルメファントリン 120 mg を含む。これを2013年3月までは東京大学医科学研究所、同年4月からは国立国際医療研究センターの研究分担者が英国 John Bell & Croyden 社に注文し保管した。薬剤使用機関からの配付要請に応じて必要最小限度の供給を行なった。

本剤の使用や用法・用量は原則として主治医が決定した。ただし、研究班の関係者に相談があったときには適宜アドバイスをを行なった。効果の解析では、急性期に本剤の6回投与(1回4錠)による単独治療が行われた症例を対象とし、他剤薬併用例は除外した。副作用の解析では、上記の効果解析対象に、本剤で副作用を生じて6回投与が完遂できなかった症例も加えた。

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。治療報告書の記載が不明確な場合などには主治医に直接の問い合わせも行なった。

3. アーテメター・ルメファントリン合剤の品質評価法の開発

試験対象であるリアメット錠は研究班で保管する薬剤(Lot No XO109)を用いた。アーテメター及びルメファントリンの各化合物は市販試薬(純度98.0w/w%以上)を購入し、標準物質として用いた。近赤外ケミカルイメージングは、フーリエ変換形赤外分光器(FT/IR-6300、日本分光)にInGaAs検出器を備えた顕微局所測定装置(IRT-5000、日本分光)を接続した顕微分光システムを用いて行った。

標準物質のスペクトルは、それぞれの粉末結晶に顕微画像により焦点を合わせ、分光測定を行った。錠剤のイメージ像は錠剤表面の平滑部分に顕微画像により焦点を合わせ、分光測定を行った。標準物質から得たNIRスペクトルの帰属のために、中赤外(mid-IR)スペクトルを取得した。装置はフーリエ変換形赤外分光器(FT/IR-6300、日本分光)を用いて減衰全反射(ATR)測定法により分光測定を行った。

スペクトルの解析はFT/IR-6300 付属のソフトウェア、スペクトルマネージャ Ver.2 (日本分光製)を用いた。スペクトルは2次微分し、ルメファントリンは 4066 cm^{-1} の吸収、アーテメターは 4247 cm^{-1} の吸収の面積を自動積分法により算出し、イメージ像を作成した。

4. マラリア迅速診断キットの有用性の検討

マラリア迅速診断キット Malaria Antigen P.f (SD社) をマラリア疑いの熱性疾患患者に用い、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の場合には、さらにギムザ染色を継続して虫体検出を試みた。BinaxNow Malaria (アーリアメディカル社) も有効期限内であれば同時に使用した。

5. 寄生虫症の血清疫学と肺吸虫症および動物由来回虫症の本邦における特徴

診断のための酵素抗体法 (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。

肺吸虫症と動物由来回虫症について、検査依頼時の申込書に記載された情報に基づき、患者の年齢・性別・居住地・出身地・食歴等についてまとめた。

6. 包虫症診断キットの有効性とアルベンダゾールの効果

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国内で販売された診断キットの検定をおこなった。イムノクロマト法では、多包虫症にはADAMU AE (利用抗原 Em18)、単包虫症にADAMU CE (使用抗原 B8/1)、ウエスタンブロッティング法ではEchino IgG WB (LDBIO Diagnostics)を用いた。

モンゴルにおいて包虫症の中等度浸淫地とされ

るボルガン県及び高度浸淫地とされるアルハンガイ県で聞き取り調査と腹部超音波検査を行い、聞き取り調査から何らかの肝病変の既往が疑われた例と超音波検査で肝嚢胞が認められた例について、イムノクロマト法とウエスタン・ブロット法の両方を行って比較した。国立感染症研究所に検査・診断依頼があった国内での症例についてもイムノクロマト法とウエスタン・ブロット法の両方で確認した。

7. 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プエルトリコ株、抗寄生虫薬は、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。

リソソーム特異的タンパク質を検出する目的で、市販の抗ヒト LAMP1 抗体のマンソン住血吸虫 LAMP1 に対する反応性をウエスタンブロッティングで検討した。次いでシストソミューラにローダミン標識N-251とFITC標識抗LAMP1抗体を添加して共局在の有無を調べた。合成環状過酸化化合物のマラリア、住血吸虫症以外の熱帯寄生虫症に対する効果を調べるため、アフリカトリパノソーム原虫に対する殺滅効果を *in vitro* で検討した。

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 (表3)

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11例 (アーテメター・ルメファントリン合剤5例、キニーネ静注4例、キニーネ静注からアーテメター・ルメファントリン合剤へのスイッチ2例)、三日熱マラリア9例 (すべてプリマキン)、卵形マラリア3例 (すべてプリマキン)であった。

次いでトキソプラズマ症が多く、先天性4例、脳炎3例、眼炎3例、播種性2例の合計12例であった。ピリメタミンは全例に投与され、スルファジアジンは10例に投与された。

(2) 重篤有害事象

薬剤使用機関から1件の重篤有害事象報告が提出されたが、研究計画書と照らし合わせて重篤有害事象に当たらないと判断した。

薬剤	疾患名	症例数
アリマキン (n=15)	三日熱マラリア	9
	卵形マラリア	3
	ニューモシスチス肺炎	2
ピリマシ* (n=12)	トキソプラズマ症（先天性）	4
	トキソプラズマ症（脳炎）	3
	トキソプラズマ症（眼）	3
	トキソプラズマ症（播種性）	2
スルファジ*アゾン* (n=10)	トキソプラズマ症（先天性）	4
	トキソプラズマ症（眼）	3
	トキソプラズマ症（播種性）	2
	トキソプラズマ症（脳炎）	1
アーテメター・ルメファントリン合剤# (n=7)	熱帯熱マラリア	7
キニーネ（注射） (n=6)	熱帯熱マラリア	6
メロニダゾール（注射） (n=3)	赤痢アメーバ症	1
	偽膜性腸炎	1
	後腹膜膿瘍	1
トリクラベンダゾール (n=1)	肝経症	1
合計		53
* 10例で両剤併用、# 2例がキニーネ注射薬からスイッチ		

2. アーテメター・ルメファントリン合剤の有効性と安全性の検討

(1) 患者属性と疾患

2003年4月から2015年3月に本薬剤を使用し治療報告書が提出された66例の中で、効果解析が可能な症例は50例であった。熱帯熱マラリアは43例で、その中で日本人は27例、性別では男性22例、女性5例であった。外国人は16例で、性別では男性15例、女性1例であった。

三日熱マラリアは4例で、日本人3例（全て男性）、米国人1例（女性）であった。卵形マラリアは2例で、ともに日本人（男性、女性各1例）。四日熱マラリアの1例は日本人男性であったが、意識障害を生じて重症マラリアと判定された。副作用解析症例は、上記の効果解析対象50例に1例が加わった計51例であった。

(2) 薬剤の有効性

本剤による熱帯熱マラリアの治癒率は、重症例で80%、非重症例で91%、合計で88%であった。マラリアの再燃は重症の2例と非重症の3例にみ

られた。再燃を生じた重症1例の赤血球感染率は32%と高く、肝障害も生じて重症度が高かった。非重症熱帯熱マラリアで再燃を来した3例のうち2例はアトバコン・プログアニル合剤で治療された（1例は再燃後の治療は不明）。

熱帯熱マラリア以外では、三日熱マラリアの4例、卵形マラリアの2例、重症四日熱マラリアの1例は全て治癒し、三日熱/卵形マラリアでは後療法としてアリマキンが投与され、再発は報告されなかった。

(3) 薬剤の副作用

副作用解析対象51例のうち、10例で副作用が報告された。三日熱マラリアの1例以外は全て熱帯熱マラリアであった。消化器症状が4例で、うち1例は本剤を中止しメフロキンに変更された。肝障害は3例で見られ、ピーク値はいずれも服薬開始約1週間後であった。

遅発性溶血性貧血が3例で見られたが、全て重症熱帯熱マラリアであり、赤血球感染率が高い上位3例であった。他に、本剤以外の抗マラリア薬併用のために解析対象から除かれた2例において遅発性溶血性貧血が見られた。

3. アーテメター・ルメファントリン合剤の品質評価法の開発

(1) 標準物質から得たnear-IRスペクトルとケミカルイメージング取得に用いる吸収の選定

ルメファントリンから得たnear-IRスペクトルの4066 cm⁻¹の強い吸収について、mid-IRスペクトルで得られた基準振動から、3395 cm⁻¹（OH伸縮振動）と674 cm⁻¹（OH面外変角振動）の結合音と帰属でき、この吸収を錠剤表面のルメファントリンの分布測定に使用することとした。

アーテメターから得たnear-IRスペクトルのCH結合音群の中で、最も強い吸収を示した4247 cm⁻¹の吸収について、mid-IRスペクトルでは2874 cm⁻¹（CH対称性伸縮振動（-CH₃））と1374 cm⁻¹（CH対称性変角振動（-CH₃））との結合音であると帰属でき、この吸収をアーテメターの分布測定に使用することとした。

(2) リアメット錠表面の各有効成分の分布

ルメファントリンは、測定領域（1 mm x 1 mm）においてほぼ全面に分布していた。50～150 μmの

粒状物が比較的均等に分布し、400~600 μm の塊が存在していた。一方、アーテメーターは 50 μm 程度の粒状物が測定領域で点在していた。両イメージ像ともにルメファントリンが多く存在する領域ではアーテメーターの存在は少なく、2 つの有効成分が相補的に分布していると考えられた。

4. マラリア迅速診断キットの有用性

今年度における迅速診断キットの使用例は 83 例で、症例の属性は日本人が 92%であった。陽性数は合計 9 例でいずれもギムザ染色で確認された。それ以外の 74 例はマラリアではなく、不明熱、ウイルス性疾患疑いが最も多かった。

検査結果では熱帯熱マラリアが 8 例で三日熱マラリアが 1 例であった。三日熱マラリアはキットではなくギムザ染色でなされた。熱帯熱マラリアにおける感度、特異度、陽性、陰性的中率ともに 100%と良好でキットの有用性が証明された。また赤血球における原虫感染率は 0.03-16%とのばらつきがあったがすべて陽性であった。

5. 寄生虫症の血清疫学と肺吸虫症および動物由来回虫症の本邦における特徴

(1) 寄生虫症の血清疫学

2014 年の総検査依頼症例数は 409 件で、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 307、新規検査依頼のうち 124 症例が検査の結果寄生虫疾患であると診断された。

疾患別の内訳では、これまでの傾向通り動物由来の回虫類による幼虫移行症と肺吸虫症が多数を占めた。

(2) わが国の肺吸虫症の疫学

2001 年から 2012 年までにわれわれの研究室で診断に関わった肺吸虫症 443 症例を分析対象とした。

肺吸虫症の顕著な特徴は、日本人症例では 50 代~70 代の男性に多いのに対し、外国人では 30 代と 40 代の女性が多数を占めることであった。肺吸虫症患者が多い都道府県は九州地方が上位を占めた。九州以外では、東京、神奈川、大阪と、大都市圏に多くの症例がみられた。九州の症例は日本人が多数だったが、大都市圏では外国人が 40%を超えていた。

食歴の記載があった 345 例について摂取食品をまとめたところ、外国人ではほとんど全てが淡水産のカニが原因であったのに対し、日本人では特に男性患者でイノシシ肉の摂取が淡水産のカニを大きく上回っていた。注目すべきは日本人男性でシカ肉の食歴が多かったことで、シカが肺吸虫の感染源になり得るかは現時点では不明だが、今後注意をしていく必要がある。

(3) 本邦における動物由来回虫症の特徴

1) 年齢性別分布

2001 年から 2014 年までの動物由来回虫症 883 例のうち、男性は 623 例、女性 260 例で、男性の割合が多く、年齢層では 30 代以上に多かった。動物由来回虫症(トキソカラ症あるいはブタ回虫症)は、わが国においては成人男性が主体の疾患であることが明白となった。

2) 地理的分布

患者の居住地によって分けると、九州沖縄が約半数を占め、次いで近畿、関東と続いた。しかしながら、九州地区の医療機関からはきわめて多数の検体を送付されているので、検査症例数を分母として総検体数に対する陽性率を算出した。その結果、陽性率が高いのは九州ではなく、近畿地区であった。近畿外では徳島が高く、動物由来回虫症は関西で多く見出されていることが分かった。

3) 病型

病変部位の記載により、本研究では動物由来回虫症を以下の 5 つの病型に分けて解析した。

- i) 内臓型：呼吸器症状、胸部異常陰影、肝結節影など肺または肝に病変があるもの
- ii) 眼型：ぶどう膜炎や網膜の隆起性病変など眼内に病変があるもの
- iii) 神経型：異常感覚や筋力低下、髄内腫瘍など神経症状を伴うもの
- iv) 無症候型：自覚症状を欠き、他覚的にも臓器の病変が指摘できないもの
- v) その他の病型：内臓型、眼型、神経型以外の臓器組織の症候・所見を呈するもの

各病型の内訳は、内臓型 38.6%、眼型 19.0%、神経型 12.0%、無症候型 16.9%、その他の病型 16.1%で、内臓型が全体の 4 割近くを占めた。内臓型、眼型、または神経型に分類されないその他の病型をさらに詳しくみていくと、心筋炎など心臓症状を

呈するもの、腸炎など消化管症状を訴えるもの、皮疹をみとめるものが、各 3-5%あった。

性別あるいは発生地域で病型に大きな違いがなかったが、患者の年齢別では、若年層ほど眼型が多くなる傾向が認められた。反対に年齢が上がるほど内臓型の割合が増加していた。

6. 包虫症診断キットの有効性とアルベンダゾールの効果

モンゴル国ボルガン県で 15~72 才までの 564 人に超音波検査を行い、34 例で肝嚢胞が検出された。アルハンガイ県では 14~73 才までの 472 人に超音波検査を行い、27 人で肝嚢胞を検出した。

超音波検査で肝嚢胞が検出された全員について、イムノクロマト法キットとウエスタンブロッティングによる抗体チェックを行ったところ、イムノクロマト法キットは全例陰性、ウエスタンブロッティングはボルガン県で 6 例、アルハンガイ県で 4 例が陽性であった。

ボルガン県での単純性嚢胞 5 例では、直径 2 cm 以下だった 3 例のうち 2 例でアルベンダゾール治療後に嚢胞の消失が確認された。嚢胞が消失した例ではウエスタンブロッティングの結果も治療 8 か月後には陰転した。

国立感染症研究所に検査・診断依頼があった沖縄在住の包虫症例は、イムノクロマト法陰性でウエスタンブロッティング陽性となった。この例は、摘出標本の塩基配列解析で単包虫の感染が確定された。

7. 抗マラリア薬の抗住血吸虫作用機序

(1) LAMP1 と N-251 の共局在の検討

最初に、抗ヒト LAMP1 抗体がマンソン住血吸虫の LAMP1 と反応するかをウエスタンブロッティングで検討したところ、マンソン住血吸虫 lysate に特異バンドと思われる反応が確認され、この抗体がマンソン住血吸虫にも利用可能であると判断した。

次にローダミン標識 N-251 を *in vitro* で非致死量を作用させ、FITC 標識抗ヒト LAMP1 抗体を添加してシストソミュラ体内での蛍光標識の発現を観察した。その結果、この実験条件では共局在を示す像が得られなかった。

(2) N-89/251 の他の住血原虫に対する効果

N-89/251 の熱帯寄生虫症治療への応用の可能性を調べるため、アフリカトリパノソーマ原虫 GUTat 1.1 株に対する殺虫効果を検討した。N89 の IC50 は 208nM、N-251 はその半量で原虫は殺滅され、形態的にも著しい変化が見られた。以上より同剤が少なくとも 3 種類の熱帯寄生虫病に対する治療効果を持つ可能性が示唆された。

8. 啓発活動

今年度は、一般市民向けに「台所とレストランで考える食の安全ー知って防ごうトキソプラズマ症」と題し、2015 年 3 月 22 日に吉祥寺東急インで市民公開講座（参加無料）を開催した。

演者は永宗喜三郎博士（国立感染症研究所・寄生動物部室長）、前田卓哉博士（防衛医科大学校・内科学助教）、小島俊行博士（三井記念病院・産婦人科部長）の 3 名で、話題は基礎から臨床までバランスよくカバーされた。講演会には多数の市民が参加し、活発な質疑応答がみられた。

D. 考察

＜輸入感染症対策＞

本研究班の淵源は 1980 年に発足した旧厚生省研究事業「輸入熱帯病の薬物治療法に関する研究班」で、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 年以降にはアーテメ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。本研究班が貢献したものに、アトバコン・プログアニル合剤の承認が挙げられる。これに続き、プリマキンの使用経験を論文発表し、今年度はアーテメター・ルメファントリン合剤の有効性と安全性を検討した。

アーテメター・ルメファントリン合剤は、わが国の 50 症例の分析により、改めて有効性の高い安全な薬剤であることが確認できた。ただし、熱帯熱マラリアの治療率は重症マラリアで 80%、非重症マラリアで 91%で、従来の報告より低かった。これには体重過多の 1 例が含まれており、体重に応じた投与量設定の必要性が示唆された。

また、本合剤は赤血球感染率の高い重症の熱帯

熱マラリアにも使用可能であったが、重症マラリアでは注射薬の使用が望ましいため、依然として重症マラリアの第1選択薬は本研究班が保管するキニーネ注射薬と考えてよい。

現在承認されている抗マラリア薬のうち、キニーネは副作用により忍容性が低下しがちであり、メフロキンは精神神経系の問題がある場合には禁忌で、インドシナ半島北部では薬剤耐性が無視できない。また、アトバコン・プログアニル合剤は一定以上の腎機能障害では使用できず、アーテメター・ルメファントリン合剤より効果が低いとする報告もある。また、一般的にアーテメター・ルメファントリン合剤は発熱消失時間が短く国際的に標準薬となっている。

以上のような状況からすると、わが国におけるアーテメター・ルメファントリン合剤の必要性は高く、国内承認されて治療選択肢が増えることは、わが国のマラリア診療レベル向上につながるであろう。本研究班としては得られたデータを公開して新規承認に寄与したいと考えている。現在、研究開発企業による臨床研究（薬物動態）が進行中との情報を得ている。

今年度新たな問題点として浮かび上がったのが、本研究班の活動とエボラ出血熱などの1類感染症診療との関係である。今年度、西アフリカにおけるエボラ出血熱の流行を受けて、特定感染症指定医療機関においてファビピラビルを使用する体制を補助金の追加交付を受けて整備した。幸いにして国内でエボラ出血熱の確定例はなかったが、本研究班で治療した熱帯熱マラリア患者のうち4名はエボラ出血熱流行地から帰国あるいは入国した旅行者であった。

エボラ出血熱の発生地はマラリア流行地でもある。エボラ出血熱疑いの場合にはマラリアの検査も必ず実施するので、1類感染症対策と本研究班の活動は密接な関わりがある。現状で、第一種感染症指定医療機関の全てが当研究班の薬剤使用機関でないことから、マラリア感染が判明してもすぐに治療できない場合が発生しうる。1類感染症を含む熱帯病診療全体をカバーする体制を構築していく必要がある。

マラリアの診断では、血液塗抹標本のギムザ染色がゴールドスタンダードであるが、イムノクロ

マト法によるRDT (rapid diagnostic test) は実施と判定が簡便で、一般外来あるいは救急外来でのマラリアの鑑別に有用である。今回用いた Malaria Antigen P.f は熱帯熱マラリアのみの診断ではあるが、熱帯熱マラリアによる死亡例を減少させるという役割を十分果たすものと思われた。

熱帯病治療薬の基礎研究では、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障害作用を示しシストソミユラ体内の酸性小器官に集積する。今年度の研究において酸性オルガネラが具体的に何であるかの同定はできなかったが、N-89/251 がアフリカトリパノソーマ症にも有効であることが動物実験で見出された。マラリア、住血吸虫症、アフリカトリパノソーマ症では流行域が重複することも多く、薬剤選択についての新しい戦略を検討することが必要と思われた。

<国内寄生虫疾患対策>

先天性トキソプラズマ症は4例で、疑い患者の問い合わせを含めると昨年よりも症例が増加しているおそれがあった。しかしながら感染症発生动向調査の対象疾患となっていないため、疫学情報には乏しい。

トキソプラズマ症の問題点として、国内のさまざまな医療機関で診断され、合併症などで薬剤使用機関への転院が困難なこともあり、薬剤使用機関外に研究班保管薬を送付する事例が比較的多いことが上げられる。幸い治療薬であるピリメタミンとスルファジアジンの開発企業が決定していることから、本研究班は積極的に治療データの解析を進め、承認に寄与していきたい。

寄生虫症血清検査では、近年の傾向を受け継ぎ、食品媒介性の人獣共通寄生虫症である肺吸虫症と動物由来の回虫類感染症が多数を占めていた。肺吸虫症の分析では、日本人症例は九州ないし中部地方の山間部に住む中高年男性に多く、外国人症例では大都市圏の比較的若年層の女性に多かった。国籍は、中国、韓国、タイにほぼ限定されていた。感染源は、外国人患者は淡水産のカニで、日本人ではイノシシ肉が多かった。さらに、「イノシシは食べていないがシカ肉は食べた」とする例が目立った。現段階ではシカ肉が感染源となり

得る証拠はないが、いわゆるジビエの衛生管理ガイドライン等の遵守が必要と考えられる。

動物由来回虫症は、欧米諸国では小児の疾患とされているが、わが国では間違いなく成人の疾患で、中年男性が患者の中心である。成人にみられる原因不明の好酸球増多、ぶどう膜炎、脊髄炎では本症も鑑別診断に上げる必要がある。

動物由来回虫症の多くの症例で生肉・生レバーの摂取歴があったことから、感染経路は屋外に散布された虫卵ではなく、回虫類に感染した動物の肉やレバーと考えられた。生肉にはトキソプラズマ感染の恐れもあることから、今年度実施したような生肉生レバーの危険性に関する啓発活動が必要であろう。

4 類感染症のエキノコックス症の早期発見と早期治療を進めるには、標準化された早期スクリーニング体制の確立が上げられる。今年度のモンゴルでの単包虫症調査により、国内で開発されたイムノクロマト診断キットでは初期病変を検出できなかったが、超音波検査スクリーニングで嚢胞を認めた例に対してWB検査を併用して早期診断が可能となった。

現在、エキノコックス症一次検診は、血清抗体検査のみで行われているが、今後は超音波検査を一次検診に組み込み、地域によっては他の成人病や消化器系悪性腫瘍の検診と組み合わせることで受診率向上をはかる試みを検討すべきであろう。

E. 結論

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することの必要性は明らかである。同時に、エボラ出血熱などの重大な輸入感染症も発熱を主訴とし、マラリア診療と交錯する場面が予想される。輸入熱帯病全体に対応できるプラットフォームの構築が急務と考えられた。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Sakamoto N, Maeda T, Mikita K, Kato Y, Yanagisawa N, Suganuma A, Imamura A, Nakamura-Uchiyama F, Miyahira Y, Kawana A,

Ohnishi K, Ajisawa A. Clinical presentation and diagnosis of toxoplasmic encephalitis in Japan. *Parasitol Int.* 63:701-4, 2014.

- 2) Tanizaki R, Kato Y, Iwagami M, Kutsuna S, Ujiie M, Takeshita N, Hayakawa K, Kanagawa S, Kano S, Ohmagari N. Performance of rapid diagnostic tests for *Plasmodium ovale* malaria in Japanese travellers. *Trop Med Health* 42:149-53, 2014.
- 3) 忽那賢志, 小林泰一郎, 加藤康幸, 藤谷好弘, 馬渡桃子, 氏家無限, 竹下望, 早川佳代子, 金川修造, 水野泰孝, 狩野繁之, 大曲貴夫. アーテメター・ルメファントリン合剤の日本人における使用経験. *感染症誌* 88:833-839, 2014.
- 4) 加藤康幸. マラリア. *日本小児科医学会報* 33:28-31, 2014.
- 5) 加藤康幸. 馬肉に関連した消化管ザルコシステイス症. *Medical Technology* 42:974, 2014.
- 6) 四津里英, 加藤康幸. 海外渡航に伴うなじみのない皮膚疾患. *Monthly Book Derma* 228:65-70, 2015. Kimura M, Fujii T, Carroll B. Prioritising immunisations for travel: International and Japanese perspectives. *Travel Med Infect Dis* 12:118-128, 2014.
- 7) 日谷明裕, 党雅子, 春木宏介, 木村幹男: 「解説」マラリアに対する治療薬. *臨床免疫・アレルギー科* 62:447-454, 2014
- 8) 木村幹男, 加藤康幸, 古賀道子, 菊地正, 清水少一, 丸山治彦: アーテスネート坐薬の有効性と安全性 - 熱帯病治療薬研究班のデータから. *日本臨床寄生虫学会誌 Clinical Parasitology* 25:46-49, 2014.
- 9) Shimizu S, Kikuchi T, Koga M, Kato Y, Matsuoka H, Maruyama H, Kimura M: Optimal primaquine use for radical cure of *Plasmodium vivax* and *Plasmodium ovale* malaria in Japanese travelers - a retrospective analysis. *Travel Med Infect Dis* (<http://dx.doi.org/10.1016/j.tmaid.2014.11.005>)
- 10) 木村幹男: マラリア(バベシア症を含む)“今日の治療指針 2015”(監修: 山口徹、北原光夫、総編集: 福井次矢、高木誠、小室一成) p264-266, 2015.
- 11) 木村幹男, 丸山治彦: 67. 抗原虫薬・抗蠕虫薬. *治療薬ハンドブック 2015.じほう*, p1372-1376,

- 2015.
- 12) Nakajima A, Yazawa J, Sugiki D, Mizuguchi M, Sagara H, Fujisiro M, Sibazaki M, Hitani A, To M, Haruki K: Clinical Utility of Procalcitonin as a Marker of Sepsis : A Potential Predictor of Causative Pathogens. *Int Med.* 53: 1497-1503, 2014
- 13) 叶一乃、柴田明佳、近藤陽一、中原英臣、近藤陽平、島村明花、覚雅子、日谷明裕、春木宏介、松本哲哉：グラム陽性菌とグラム陰性菌にみられる塩化メチルロザリニンに対する感受性について 新渡戸文化短期大学臨床検査学研究 所雑誌 1 巻 1 号 63-67 2014
- 14) 島村明花、稲垣あかり、矢澤淳子、飯草正実、永野栄子、山本芳尚、柴崎光衛、覚雅子、春木宏介：慢性中耳炎患者の耳漏から検出された *Arcanobacterium haemolyticum* の一例 埼臨技会誌 61 巻 3 号 253-256 2014
- 15) 山本芳尚、稲垣あかり、島村明花、矢澤淳子、飯草正実、永野栄子、柴崎光衛、春木宏介：電撃性紫斑と DIC を伴った *Capnosytopage canimorsus* による敗血症の一例 埼臨技会誌 61 巻 4 号 270-275 2014
- 16) 日谷明裕、山谷和花、覚雅子、叶一乃、本田なつ絵、高崎智彦、春木宏介： Dengue 熱罹患後にうつ状態が遷延化し脱毛を伴った 1 例 感染症学雑誌 89 巻 2 号 279-282 2015
- 17) 春木宏介：原虫 マラリア *Plasmodium* spp 微生物検査 イエローページ(増刊号) 医学書院 東京 2014 1430-1434
- 18) 春木宏介：5.海外渡航者用ワクチン(トラベラーズワクチン) 3)狂犬病ワクチン 渡辺彰、尾内一信 編 そこが知りたい！成人病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
- 19) 春木宏介：原虫症・寄生虫病治療薬 小松康宏、渡邊裕司 編 Pocket Drugs 2014 医学書院 東京 2014 938-945
- 20) 春木宏介：4.抗原虫薬 1)抗原虫薬の種類と使い方は？ 八木哲也 編 抗菌薬・抗微生物薬の選び方・使い方 Q&A スッキリわかる使い分けのコツとポイント 文光堂 東京 2014 283-290
- 21) Nagayasu E, Yoshida A, Hombu A, Horii Y, Maruyama H: Paragonimiasis in Japan: A Twelve-year Retrospective Case Review (2001-2012). *Intern Med.* 54 (2): 179-186, 2015
- 22) Kodama M, Akaki M, Tanaka H, Maruyama H, Nagayasu E, Yokouchi T, Arimura Y, Kataoka H: Cutaneous paragonimiasis due to triploid *Paragonimus westermani* presenting as a non-migratory subcutaneous nodule: a case report. *J Med Case Rep.* 8: 346. doi: 10.1186/1752-1947-8-346, 2014
- 23) Uni S, Fukuda M, Otsuka Y, Hiramatsu N, Yokobayashi K, Takahashi H, Murata S, Kusatake K, Morita E, Maruyama H, Hasegawa H, Shiwaku K, Ramli R, Azirun MS, Takaoka H: New zoonotic cases of *Onchocerca dewittei japonica* (Nematoda: Onchocercidae) in Honshu, Japan. *Parasit Vectors.* 8 : 59, 2015
- 24) 釜井莉佳、松尾加代子、後藤判友、高島康弘、吉田彩子、丸山治彦、平健介、赤尾信明：牛におけるトキンカラ属回虫およびブタ回虫幼虫に対する抗体保有状況調査 日本獣医寄生虫学会誌 13: 1-6, 2014
- 25) 吉田彩子、丸山治彦：人獣共通感染症としての動物由来回虫症 日本獣医寄生虫学会誌 13: 21-26, 2014
- 26) Hino A, Tanaka T, Takaishi M, Fujii Y, Palomares-Rius JE, Hasegawa K, Maruyama H, Kikuchi T: Karyotype and reproduction mode of the rodent parasite *Strongyloides venezuelensis*. *Parasitology* 141: 1736-1745, 2014
- 27) Tanaka R, Hino A, Tsai IJ, Palomares-Rius JE, Yoshida A, Ogura Y, Hayashi T, Maruyama H, Kikuchi T: Assessment of helminth biodiversity in wild rats using 18S rDNA based metagenomics. *PloS One* 9: e110769 DOI: 10.1371/journal.pone.0110769, 2014
- 28) Kajitani R, Toshimoto K, Noguchi H, Toyoda A, Ogura Y, Okuno M, Yabana M, Harada M, Nagayasu E, Maruyama H, Kohara Y, Fujiyama A, Hayashi T, Itoh T: Efficient *de novo* assembly of highly heterozygous genomes from whole-genome shotgun short reads. *Genome Research* 24 (8): 1384-1395, 2014

- 29) 菊地泰生、丸山治彦：動物が動植物に入り込む！自由生活から寄生生活への進化モデル：糞線虫（細胞進化の証人たち：細胞進化モデル生物図鑑第12回）細胞工学33(10), 1086-1087, 2014
- 30) Kato-Hayashi N, Leonardo LR, Arevalo NL, Tagum MN, Apin J, Agsolid LM, Chua JC, Villacorte EA, Kirinoki M, Kikuchi M, Ohmae H, Haruki K, Chigusa Y: Detection of active schistosome infection by cell-free circulating DNA of *Schistosoma japonicum* in highly endemic areas in Sorsogon Province, the Philippines. Acta Trop. 141 (Pt B): 178-183, 2015
- 31) Oki M, Asai S, Saito-Nakano Y, Nakayama T, Tanaka Y, Tachibana H, Ohmae H, Miyachi H: A case of quadruple malaria infection imported from Mozambique to Japan. Am J Trop Med Hyg. 90: 1098-1101, 2014
- 32) Tung NH, Suzuki M, Uto T, Morinaga O, Kwofie KD, Ammah N, Koram KA, Aboagye F, Edoh D, Yamashita T, Yamaguchi Y, Setsu T, Yamaoka S, Ohta N, Shoyama Y: Anti-trypanosoma activity of diarylheptanoids isolated from the bark of *Alnus japonica*. Am J Chin Med, 42:1245-60, 2014.
2. 学会発表
- 1) 加藤康幸：蚊が媒介する感染症：マラリア・黄熱・デング熱等。第13回日本旅行医学会大会 2014年4月、東京
- 2) 天羽清子, 今井一男, 三木田馨, 藤川康則, 光野典子, 白野倫徳, 後藤哲志, 前田卓哉, 加藤康幸, 外川正生：LAMP法で診断し治療介入をおこなった皮膚リーシュマニア症の小児例。第88回日本感染症学会学術講演会, 2014年6月、福岡市
- 3) 忽那賢志, 小林泰一郎, 加藤康幸, 藤谷好弘, 馬渡桃子, 氏家無限, 竹下望, 早川佳代子, 金川修造, 水野泰孝, 狩野繁之, 大曲貴夫：Nineteen malaria cases treated with artemether/lumefantrine in Japanese travelers. 第88回日本感染症学会学術講演会, 2014年6月、福岡市
- 4) 上村悠, 忽那賢志, 塩沢綾子, 的野多加志, 藤谷好弘, 馬渡桃子, 竹下望, 早川佳代子, 金川修造, 加藤康幸, 狩野繁之, 大曲貴夫：診断に複数回のギムザ染色を要した四日熱マラリアの2例。第88回日本感染症学会学術講演会, 2014年6月、福岡市
- 5) 馬渡桃子, 小林鉄郎, 杉原淳, 早川佳代子, 藤谷好弘, 忽那賢志, 竹下望, 金川修造, 加藤康幸, 大曲貴夫：Sequential change in IgG to the filarial crude antigens of the patient with loiasis. 第88回日本感染症学会学術講演会, 2014年6月、福岡市
- 6) 木村幹男, 加藤康幸, 古賀道子, 菊地正, 清水少一, 丸山治彦：アーテスネート坐薬の有効性と安全性 - 熱帯病治療薬研究班のデータから。第25回日本臨床寄生虫学会大会, 2014年6月、東京
- 7) 三木田馨, 前田卓哉, 川名明彦, 古賀道子, 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, 非HIV感染者でのトキシプラズマ症治療の現状。第25回日本臨床寄生虫学会大会, 2014年6月、東京
- 8) 木村幹男：特別講演。渡航医学における優先度の考え方 - マラリアを含む感染症を中心に。第18回日本渡航医学会学術集会, 2014年7月、名古屋
- 9) 吉田彩子, 茂野佐弓, 相原茉里, 早田弥生, 本川和幸, 野中成晃, 丸山治彦：肉用牛における抗動物由来回虫抗体および抗トキシプラズマ抗体の保有状況 第8回蠕虫研究会, 2014年9月、札幌市
- 10) 野中成晃, 早田弥生, 吉田彩子, 丸山治彦, 三澤尚明, 堀井洋一郎：鶏の犬・猫・豚回虫感染に対する抗体検査法の検討 第8回蠕虫研究会, 2014年9月、札幌市
- 11) Hombu A, Yoshida A, Nagayasu E, Kuroki M, Nonaka N, Maruyama H: Assessment on Efficacy and Safety of Albendazole for Ascarid Infections 第8回蠕虫研究会, 2014年9月、札幌市
- 12) 吉田彩子, 黒木美香, 野中成晃, 丸山治彦：人獣共通感染症としての動物由来回虫症：日本における発生状況と傾向 第157回日本獣医学会学術集会, 2014年9月、札幌市
- 13) 早田弥生, 吉田彩子, 丸山治彦, 三澤尚明, 堀井洋一郎, 野中成晃：鶏における犬・猫・豚回虫感染検査法の検討 第157回日本獣医学会学術集会, 2014年9月、札幌市

- 14) 中垣しおり、吉田彩子、菊地泰生、丸山治彦：ブタ回虫新規 C-type レクチン遺伝子の cDNA クローニングと発現解析 第 67 回日本寄生虫学会南日本支部大会・第 64 回日本衛生動物学会南日本支部大会合同大会、2014 年 11 月、那覇市
- 15) 菊地泰生、田中龍聖、日野明紀菜、吉田彩子、長安英治、丸山治彦：次世代 DNA シーケンサを用いたメタゲノム解析による野生ラットの腸管寄生虫相分析 第 67 回日本寄生虫学会南日本支部大会・第 64 回日本衛生動物学会南日本支部大会合同大会、2014 年 11 月、那覇市
- 16) Maruyama H, Kikuchi T, Tsai JI, Hayashi T, Ito T, Viney M, Berriman M: Adaptation Strategy of Nematode to Parasitic Mode of Life; Genome Analysis of *Strongyloides venezuelensis*. *Expanding Frontiers of Genome Science II*, 2015 年 1 月、東京
- 17) 吉田彩子、中垣しおり、菊地泰生、丸山治彦：ブタ回虫新規 C-type レクチン遺伝子の cDNA クローニングと発現解析 第 84 回日本寄生虫学会大会、2015 年 3 月、三鷹市
- 18) Nguyen THY, Wang Z, Sasaguchi K, Nishimura M, Maruyama H, Nonaka N, Yoshida A : Study on detection of *Ascaris suum* larval contamination in meat products by real-time PCR system 第 84 回日本寄生虫学会大会、2015 年 3 月、三鷹市
- 19) Khin Myo Aye, 長安英治, 丸山治彦: Development of luciferase immunoprecipitation system (LIPS) for serodiagnosis of parasitic diseases. 第 84 回日本寄生虫学会大会、2015 年 3 月、三鷹市
- 20) Nagayasu E, Myo Pa Pa Thet Hnin Htwe Aung, Hino A, Wa Win Htike, Maruyama H: Prevalence and genetic diversity of *Strongyloides stercoralis* in Lower Myanmar.: 第 84 回日本寄生虫学会大会、2015 年 3 月、三鷹市
- 21) Maeda Y, Palomares-Rius JE, Karim N, Nakatake A, Nagayasu E, Hino A, Kikuchi T, Maruyama H: Secretome analysis of *Strongyloides venezuelensis* identified soluble and insoluble proteins related to parasitism of the nematode. 第 84 回日本寄生虫学会大会、2015 年 3 月、三鷹市
- 22) 田中龍聖、日野明紀菜、Tsai Isheng J, Palomares-Rius JE, 吉田彩子、小椋義俊、林哲也、丸山治彦、菊地泰生：Assessment of helminth biodiversity in wild rats using 18S rDNA based metagenomics 第 84 回日本寄生虫学会大会、2015 年 3 月、三鷹市
- 23) Ohmae H: Monitoring of schistosomiasis control programmes using serological tests in Southeast Asian countries. Informal meeting of World Health Organization on diagnostic methods of schistosomiasis in low transmission areas. Geneva, Feb. 7, 2015.
- 24) 大前比呂思：世界的な感染症対策の動向とアジア、静岡大学合同シンポジウム 感染症パンデミックと東アジア 2015 年 2 月、静岡市
- 25) Yamabe M, Kumagai T, Shimogawara R, Ichimura K, Seki T, Kim HS, Ohta N: Efficacy and target of endoperoxide N-89 and N-251 against larval stage *Schistosoma mansoni*. ICORA XIII, August 2014, Mexico City.
- 26) 山邊将史、熊谷貴、下河原理江子、市村浩一郎、金恵淑、太田伸生：マンソン住血吸虫シストソミユラの酸性オルガネラ内における N-251 の標的因子の探索 第 84 回日本寄生虫学会大会、2015 年 3 月、三鷹市

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

II 分担研究報告

国内未承認薬の輸入・管理・供給

分担研究者 加藤 康幸 国立国際医療研究センター 国際感染症対策室医長

研究要旨：熱帯病・寄生虫症の症例に対して、未承認薬（国外では標準薬として使用されている薬剤）の有効性と安全性を評価する臨床研究を実施した。2014年4月から2015年3月までに41症例が登録された。疾患別ではマラリアが最も多く（23症例）、次いでトキソプラズマ症（12症例）、赤痢アメーバ症および肝蛭症（各1症例）であった。薬剤別では、プリマキン錠が最も多く（15症例）、次いでピリメタミン（12症例）、スルファジアジン（10症例）、アーテメター・ルメファントリン合剤（7症例）であった。治療成績報告書が回収された33症例における薬剤の有効性は、すべて著効または有効であった。薬剤と明らかな因果関係のある重篤有害事象を認めなかった。トキソプラズマ症は薬剤使用機関への転院が困難な症例も発生していることから、このような状況における倫理審査などが課題と考えられた。未承認薬の安定確保に努めるとともに、薬剤使用方法に関する情報を収集した。また、西アフリカにおける過去最大のエボラ出血熱の流行に対応し、国内で患者が発生した場合に特定感染症指定医療機関において、ファビピラビルの有効性と安全性を評価する臨床研究体制を整備した。

A. 研究目的

熱帯病・寄生虫症に対する治療薬のうち、国外では標準薬となっているが、国内未承認であるものについて、多施設臨床試験を実施し、治療効果と安全性を評価した。本分担研究では、データセンターとして、症例登録や治療報告の管理を行うほか、中央薬剤保管機関として、未承認薬の輸入から保管・供給までを担当した。

B. 研究方法

対象となる薬剤（表1）は、研究分担者が輸入し、臨床試験用として関東厚生局から薬監証明を取得した。輸入した未承認薬は、国立国際医療研究センター病院薬剤部の協力を得て、同部薬品庫に適切に保管した。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、プリマキン錠については、常備薬として薬剤使用機関（表2：全国31施設）に事前配布した。ほかの薬剤については、対象症例が発生した際に薬剤使用機関に送付することとした。なお、

メトロニダゾール注射薬は2014年7月に承認販売されるようになってからは、対象薬から外した。

薬剤使用機関の分担診療責任者は、患者に説明し、文書による同意を得て、薬剤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）に送付することとした。重篤有害事象が発生した場合には、直ちにデータセンターに届け出ることとした。治療後4週間経過観察後に提出される治療報告書により、薬剤の有効性と安全性を評価した。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には、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薬剤を使用できることとした。

また、2014年に明らかとなった西アフリカにおける過去最大のエボラ出血熱の流行に対応するため、国内で患者が発生した場合に、特定感染症指定医療機関において、ファビピラビルの有効性と安全性を評価する臨床研究を実施する体制を補助金の追加交付を受けて整備した。

(倫理面への配慮)

臨床研究における倫理指針に従い、原則として、事前に院内倫理委員会において審査・承認を受けた薬剤使用機関において、対象薬剤を使用できることとした。薬剤使用にあたっては、十分な説明の上で同意を得ることとし、説明・同意文書を整備した。データセンターに送付される使用登録書、治療報告書は、患者を特定する個人情報が含まれないようにし、施錠されたキャビネット内で保管した。臨床研究保険に加入し、研究上生じた健康被害に対応できるようにした。

C. 研究結果

1) 症例登録状況

2015年3月31日時点での登録症例を表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11例(アーテメター・ルメファントリン合剤5例、キニーネ静注4例、キニーネ静注からアーテメター・ルメファントリン合剤へのスイッチ2例)、三日熱マラリア9例(すべてプリマキン)、卵形マラリア3例(すべてプリマキン)であった。

次いで、トキソプラズマ症が多く、先天性4例、脳炎3例、眼炎3例、播種性2例の合計12例であった。ピリメタミンは全例に投与されたが、スルファジアジンは10例に投与された。メトロニダゾール注射薬が承認販売されたことを反映し、赤痢アメーバ症例は1例しか登録されなかった。

2015年3月31日現在で治療報告書が提出された34例のうち、治療後に病名変更となった1例を除いた33例における薬剤の有効性は、すべて有効または著効であった。

2) 重篤有害事象

薬剤使用機関から1件の重篤有害事象報告が提出されたが、研究計画書と照らし合わせて重篤有害事象に当たらないと判断した。

3) 薬剤情報の提供

研究班が保管する薬剤の使用法などに関する情報を提供するため、専用ホームページを開設し、情報の更新を図った。また、トキソプラズマ症の診断・治療を解説した手引きを作成した。8月に当センターの研究協力者をペルー・カヤタノ大学に

派遣し、皮膚・粘膜リーシュマニア症などの南米に多い熱帯病・寄生虫症の情報収集を行った。

薬剤	疾患名	症例数
プリマキン (n=15)	三日熱マラリア	9
	卵形マラリア	3
	ニューモシスチス肺炎	2
ピリメタミン* (n=12)	トキソプラズマ症(先天性)	4
	トキソプラズマ症(脳炎)	3
	トキソプラズマ症(眼)	3
	トキソプラズマ症(播種性)	2
スルファジアジン* (n=10)	トキソプラズマ症(先天性)	4
	トキソプラズマ症(眼)	3
	トキソプラズマ症(播種性)	2
	トキソプラズマ症(脳炎)	1
アーテメター・ルメファントリン合剤# (n=7)	熱帯熱マラリア	7
キニーネ(注射) (n=6)	熱帯熱マラリア	6
メトロニダゾール(注射) (n=3)	赤痢アメーバ症	1
	偽膜性腸炎	1
	後腹膜膿瘍	1
トリクラベンダゾール (n=1)	肝蛭症	1
合計		53
*10例で両剤併用、#2例がキニーネ注射薬からスイッチ		

D. 考察

疾患別ではマラリアが最も多く、23症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。西アフリカにおけるエボラ出血熱の流行地から帰国あるいは入国した旅

行者熱帯熱マラリアも4例含まれており、一類感染症対策と本研究班は密接な関わりがあると言える。

経口抗マラリア薬のアーテメター・ルメファントリン合剤は、マラロン配合錠やメフロキン錠よりも発熱消失時間が短く、国際的に標準薬となっていることから、本研究班から必要性の高い未承認薬として国に要望書を昨年度提出した。これに基づき、ノバルティス・ファーマ社に対して国から開発要請がなされた。すでに開発に着手したという情報がある。アーテスネート坐薬については、昨年引き続き入手が難しい状況となっており、2015年3月31日現在で研究班に在庫はない。

先天性トキソプラズマ症は4例で疑い患者の問い合わせを含めると昨年よりも症例が増加している可能性がある。しかし、感染症発生動向調査の対象疾患となっていないため、疫学情報に乏しい。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。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。

偽膜性腸炎、後腹膜膿瘍（各1例）とニューモシスチス肺炎（2例）は熱帯病・寄生虫症でないため対象疾患から外されているが、承認薬が使用できない場合には例外的に研究班の保管する薬剤の使用を認めることとしている。それぞれメトロニダゾール、プリマキンが分担診療責任医師と研究代表者を含む薬剤保管事務局の判断のもと使用された。ニューモシスチス肺炎については、すべて後天性免疫不全症候群の合併症であった。同疾患でのプリマキンの評価について、エイズ治療薬研究班との役割分担が課題と考えられる。

トキソプラズマ症は輸入症例が少なく、国内のさまざまな医療機関で診断される。合併症などで薬剤使用機関への転院が困難なこともあり、薬剤使用機関外に研究班保管薬を送付する事例が5件発生した。内訳は、赤痢アメーバ症（1例）、トキソプラズマ症（4例）であった。トキソプラズマ症の3例については、データセンターの医師が薬剤使用方法、症例登録手順を主治医に説明するなどして薬剤の適正使用を図り、院内倫理委員会で審査を受けるよう指導し、承認を受けた。メトロニダゾール注射薬が承認販売されたため、今後

はトキソプラズマ症への対応がほとんどになると予想される。

現行の研究計画書にある研究代表者と分担者で薬剤使用の可否を判断するのは倫理指針上も問題が生じる可能性があるため、薬剤使用機関外で薬剤を使用する場合においても、自施設で速やかに倫理審査を受けることを原則とすることとした。なお、臨床研究における倫理指針は、人を対象とする医学系研究における倫理指針に統合された。この新指針によれば、本研究にはモニタリングと必要に応じた監査体制の整備が要請される。今後も適正な臨床研究の実施に努めていく必要がある。

ファビピラビル（新興・再興インフルエンザに対して条件付承認済）は、動物実験においてエボラウイルスに対して曝露後発症防止効果のあることが示されている。世界保健機関は、エボラ出血熱患者に対する未承認薬の投与を倫理的に許容されると判断し、2014年12月には、ギニアにおいて本剤を評価する臨床試験が開始された。本剤の他にモノクローナル抗体などの未承認薬も欧米ではコンパッションエート使用制度を通じて、投与されており、同様な体制の整備がわが国の今後の課題と考える。

E. 結論

熱帯病・寄生虫症の症例に対して、未承認薬の有効性と安全性を評価する研究を実施した。本年度は41症例が登録された。マラリア症例が最も多く、昨年度より増加していた。次いでトキソプラズマ症が多く、今後の動向が注目される。治療成績報告書の提出された33例について、すべて著効または有効との結果を得た。薬剤との明らかな因果関係を認める重篤有害事象を認めなかった。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Shimizu S, Kikuchi T, Koga M, Kato Y, Matsuoka H, Maruyama H, Kimura M. Optimal primaquine use for radical cure of Plasmodium vivax and Plasmodium ovale malaria in Japanese travelers -

- A retrospective analysis. *Travel Med Infect Dis.* 2014 [Epub ahead of print]
- 2) Sakamoto N, Maeda T, Mikita K, Kato Y, Yanagisawa N, Suganuma A, Imamura A, Nakamura-Uchiyama F, Miyahira Y, Kawana A, Ohnishi K, Ajisawa A. Clinical presentation and diagnosis of toxoplasmic encephalitis in Japan. *Parasitol Int.* 63:701-4, 2014.
 - 3) Tanizaki R, Kato Y, Iwagami M, Kutsuna S, Ujiie M, Takeshita N, Hayakawa K, Kanagawa S, Kano S, Ohmagari N. Performance of rapid diagnostic tests for *Plasmodium ovale* malaria in Japanese travellers. *Trop Med Health* 42:149-53, 2014.
 - 4) 忽那賢志, 小林泰一郎, 加藤康幸, 藤谷好弘, 馬渡桃子, 氏家無限, 竹下望, 早川佳代子, 金川修造, 水野泰孝, 狩野繁之, 大曲貴夫. アーテメター・ルメファントリン合剤の日本人における使用経験. *感染症誌* 88:833-839, 2014.
 - 5) 加藤康幸. マラリア. *日本小児科医会報* 33:28-31, 2014.
 - 6) 加藤康幸. 馬肉に関連した消化管ザルコシスティス症. *Medical Technology* 42:974, 2014.
 - 7) 四津里英, 加藤康幸. 海外渡航に伴うなじみのない皮膚疾患. *Monthly Book Derma* 228:65-70, 2015.
2. 学会発表
- 1) 加藤康幸. 蚊が媒介する感染症：マラリア・黄熱・デング熱等. 第13回日本旅行医学会大会, 東京, (2014.4)
 - 2) 天羽清子, 今井一男, 三木田馨, 藤川康則, 光野典子, 白野倫徳, 後藤哲志, 前田卓哉, 加藤康幸, 外川正生. LAMP法で診断し治療介入をおこなった皮膚リーシュマニア症の小児例. 第88回日本感染症学会学術講演会, 福岡, (2014.6)
 - 3) 忽那賢志, 小林泰一郎, 加藤康幸, 藤谷好弘, 馬渡桃子, 氏家無限, 竹下望, 早川佳代子, 金川修造, 水野泰孝, 狩野繁之, 大曲貴夫. Nineteen malaria cases treated with artemether/lumefantrine in Japanese travelers. 第88回日本感染症学会学術講演会, 福岡, (2014.6)
 - 4) 上村悠, 忽那賢志, 塩沢綾子, 的野多加志, 藤谷好弘, 馬渡桃子, 竹下望, 早川佳代子, 金川修造, 加藤康幸, 狩野繁之, 大曲貴夫. 診断に複数回のギムザ染色を要した四日熱マラリアの2例. 第88回日本感染症学会学術講演会, 福岡, (2014.6)
 - 5) 馬渡桃子, 小林鉄郎, 杉原淳, 早川佳代子, 藤谷好弘, 忽那賢志, 竹下望, 金川修造, 加藤康幸, 大曲貴夫. Sequential change in IgG to the filarial crude antigens of the patient with loiasis. 第88回日本感染症学会学術講演会, 福岡, (2014.6)