

## 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

分担研究者 木村 幹男

結核予防会新山手病院診療技術部長

研究要旨 抗マラリア薬アーテメター・ルメファントリン合剤による治療が行われた症例をまとめ、同薬剤の有効性と安全性を検討した。効果解析対象 50 例のうち、43 例(日本人 27 例、外国人 16 例)が熱帯熱マラリアで、うち重症の 10 例中 8 例、非重症の 33 例中 30 例が治癒した。重症で再燃を来したのは、重症度が高い症例と体重過多の症例であった。非熱帯熱マラリア 7 例(日本人 6 例、外国人 1 例)は全て治癒に至った。副作用解析対象 51 例のうち、副作用は 10 例に見られた。うち 3 例は遅発性溶血性貧血を生じたが、すべて高原虫血症の症例であった。うち 1 例で Hb 3.8 g/dL まで低下して輸血を要したが、他の 2 例は自然経過で改善が見られた。薬剤の効果を上げるための方策の検討や、遅発性溶血性貧血の発生に注意が必要であるが、わが国のマラリア診療レベルの向上のために、本剤の国内承認が望まれる。

### A. 研究目的

熱帯熱マラリアは短時間で重症化や死亡を生じる危険があり、medical emergency と見做される。また、熱帯熱マラリアに対する薬剤耐性が進んでおり、治療に難渋することも多い。重症熱帯熱マラリアの治療には伝統的にキニーネ注射薬が使われてきており、我が国でも本研究班が導入して多くの症例の救命に役立ってきたが、最近ではアーテミスニン(チンハオス)系薬であるアーテスネート注射薬の評価が高まっている。その場合、治療後に僅かに残存する原虫の殺滅のため、またアーテミスニン系薬に対する耐性獲得を防ぐため、他の抗マラリア薬を併用することが一般的である。また、非重症の熱帯熱マラリアに対しては、従来のキニーネ経口薬+ドキシサイクリン、メフロキン、あるいはアトバコン・プログアニル合剤などの他に、アーテミスニン系薬と他の薬剤との併用や、アーテミスニン系薬を含む合剤の使用が増えつつある。これらは artemisinin-based combination therapy (ACT) と呼ばれ、流行地のみならず、非流行地での輸入マラリア症例にも多く使われるようになった。

アーテミスニン系薬には 1) アーテミスニン、2) アーテスネート、3) アーテメター、4) アーテエタ

一、5) ジヒドロアーテミスニンの 5 種類があり、5) は 2) 3) 4) の活性代謝物でもある。

経口の併用 ACT としてはアーテスネートを中心とし、アモディアキン、メフロキン、あるいはスルファドキシシン・ピリメタミン、さらには抗菌薬であるテトラサイクリン、ドキシサイクリン、クリンダマイシンなどが併用されている。ACT 合剤としては、1999 年にスイスで承認されたアーテメター・ルメファントリン合剤(商品名 Riamet、Coartem)が最初のもので、流行地と先進国の両方で、主に非重症熱帯熱マラリアを対象にして多く使われてきた。また、以前に併用 ACT で使われたジヒドロアーテミスニン+ピペラキンは、最近、合剤としてヨーロッパで承認された(Eurartesim)。これらの合剤は多くのアーテミスニン系薬製剤と異なり、GMP (good manufacturing practices) 基準に適合している利点がある。

本研究班すなわち熱帯病治療薬研究班(略称)は 2002 年 11 月からアーテメター・ルメファントリン合剤を導入しているが、海外での評判の高まりとともに、わが国でも主に非重症熱帯熱マラリアを対象に使用が増えつつある。本研究班での薬剤使用は正式な治験ではなく、治療報告書の記載も厳密に規定されてはなく、そのデータの解釈に

は限界もあるが、本剤の使用症例をまとめて有効性と安全性の検討を行なうことは、今後のわが国におけるマラリア治療の進展に役立つと思われる。

## B. 研究方法

### 薬剤

アーテメター・ルメファントリン合剤はスイス Novartis 社の製造で(商品名 Riamet)、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、国内到着後に関東信越厚生局薬事監視課より輸入許可を取得し、東京大学医科学研究所あるいは国立国際医療研究センターに保管した。そして、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。

### 症例および解析

本剤の使用や用法・用量については、原則として主治医により決定された。ただし、研究班の関係者に相談があったときには、主治医に治療に関するアドバイスを行なっている。今回、2015 年 3 月までの期間に本剤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検討した。

効果の解析に当たっては、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、他の抗マラリア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。なお、複数のマラリア原虫種による混合感染については、それぞれの原虫種に該当するとした(すなわち、1 名の患者が複数の症例に該当)。

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)の記載がなされ、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など、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。

### 重症マラリアの診断

重症マラリア診断の基準としては、世界保健機関(WHO)のマラリア治療ガイドライン(第 2 版、2010 年)に準拠したが、貧血の定義に関しては英国マラリア治療ガイドライン(2007 年)の基準を当てはめた。

すなわち症状としては、意識障害/覚醒不能な昏睡、疲弊(独力での歩行や座位の保持が不可能)、摂食不能、複数回の痙攣(24 時間で 2 回超)、アシドーシス性呼吸、ショック(収縮期血圧が成人で <70 mmHg、小児で <50 mmHg)、臨床的黄疸(あるいは T-bili >3.0 mg/dL) + 他の臓器障害、異常な自然出血、肺水腫(レ線所見)が挙げられる。また検査所見では、低血糖(<40 mg/dL)、代謝性アシドーシス(血漿  $\text{HCO}_3^-$  <15 mEq/L)、貧血(Hb <8.0 g/dL)、ヘモグロビン尿、高原虫血症(non-immune では赤血球感染率 >2%あるいは原虫数 >10 万/ $\mu\text{L}$ 、semi-immune では赤血球感染率 >5%あるいは原虫数 >25 万/ $\mu\text{L}$ )、高乳酸血症(>5 mEq/L)、腎機能障害(血清 Cr >3 mg/dL)である。

### 遅発性溶血性貧血(delayed hemolysis)

元来、この副作用はアーテスネート注射薬で問題とされ、当初は報告基準が不明瞭なまま報告がなされた。本研究では Jauréguiberry らおよび Arguin による定義に準拠し、アーテメター・ルメファントリン合剤の使用開始後 7 日を過ぎて原虫が消失している 2 時点において、Hb 値の 10%を超える低下、および LDH の 10%を超える上昇が見られることとした。

### 倫理面への配慮

本研究班では厚生労働省「臨床研究に関する倫理指針」(2008 年 7 月 31 日全部改正)を遵守した薬剤使用を行なうべく、当時の研究代表者(2013 年 3 月までは木村幹男、その後は丸山治彦)の所属機関の倫理審査委員会に研究計画書を提出し、承認を取得している。それに当っては同指針に基づき、国内未承認薬使用に伴う賠償・補償責任をカバーするための臨床研究保険契約を締結した。その後これを元に、各薬剤使用機関の代表者(薬剤使用責任者)が自らの組織の倫理審査委員会での承認を取得した。

本研究班の薬剤使用に当っては、主治医が患者に対して、当該疾患の治療に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、その他について十分に説明を行い、書面にて当該薬剤の

使用を承諾する旨のインフォームド・コンセントを取得している。

### C. 研究結果

#### 疾患、属性

2003年4月～2015年3月の期間に本薬剤を使用した66例の治療報告書が提出されたが、効果解析対象は50例であり、その平均年齢は38歳(18～67歳)であった。熱帯熱マラリアは43例で、その中で日本人は27例であり、性別では男性22例、女性5例であったが、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例であり、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)で、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例が加わり、計51例であった。

#### 薬剤の効果

##### 熱帯熱マラリア

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(表1)。マラリアの再燃は重症の2例と非重症の3例に見られた。

表2に重症例10例の詳細を示すが、重症マラリア該当項目としては高原虫血症(赤血球感染率高値)が多かった。国籍では1例以外は日本人で

表1. アーテメター・ルメファントリン合剤による治療

マラリア原虫種		投与例数	治癒例数(%)	
熱帯熱マラリア	重症	10	8	(80)
	非重症	33*	30	(91)
	小計	43	38	(88)
三日熱マラリア		4*	4	(100)
卵形マラリア		2*	2	(100)
四日熱マラリア		1	1	(100)
計		50	45	(90)

\*混合感染2例(いずれも2種のマラリア原虫)を含む。1例目は熱帯熱+三日熱マラリアで、本剤およびプリマキンを用いて治癒した。2例目は熱帯熱+卵形マラリアで、本剤による治療を受けたが、熱帯熱マラリアが再燃した。

あり、推定感染地はインドの1例以外はアフリカであった。その中で再燃を生じた1例(21/M)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。他の再燃例(58/M)では赤血球感染率2.7%であったが、体重が83kgと多かった。また、赤血球感染率21%(19/M)、10%(39/M)の症例は治癒に至った。

非重症熱帯熱マラリアで再燃を来した3例について述べる。1例目は28歳日本人男性(66kg)で、推定感染地がウガンダ/タンザニアで、初発が熱帯熱+卵形マラリアであった(赤血球感染率0.006%)。本剤による治療後に熱帯熱マラリアの再燃が見られ、アトバコン・プログアニル合剤で治療し、後療法としてプリマキンも用いた。2例目は28歳日本人男性(65kg)で、タンザニアでの

表2. 重症熱帯熱マラリアの治療

年齢/性別	国籍	体重(kg)	推定感染地	重症マラリア該当項目	転帰
50/M	日本	ND* <sup>1</sup>	ナイジェリア	赤血球感染率 3.8%	治癒
58/M	日本	83	シエラレオネ	赤血球感染率 2.7%	再燃(アトバコン・プログアニル合剤で治癒)
54/M	モザンビーク	ND	モザンビーク	血清Cr 9.9 mg/dL	治癒
21/M	日本	62	インド	赤血球感染率 32%、T-bili 4.4 mg/dL	再燃(メフロキンで治癒)
19/M	日本	66	カメルーン	赤血球感染率 21%	治癒
18/F	日本	54	ナイジェリア	赤血球感染率 2.3%	治癒
67/M	日本	61	ギニア	赤血球感染率 2.1%	治癒
23/F	日本	37	コンゴ	赤血球感染率 7.4%	治癒
55/M	日本	63	ナイジェリア	意識障害	治癒
39/M	日本	68	コートジボワール	赤血球感染率 10%	治癒

\*<sup>1</sup>記載なし

表3. 本剤による副作用が報告された症例\*<sup>1</sup>

年齢/ 性別	国籍	体重 (kg)	副作用	発現時期* <sup>2</sup>	経過* <sup>3</sup>
37/M	ナイジェリア	73	下痢、軟便	直後	自然経過で3日目に回復
34/M	パキスタン	ND* <sup>4</sup>	嘔吐	直後	本剤を中止し、メフロキンに変更
37/M	タンザニア	ND	心窩部不快感	2日目	翌日に改善したが、転所のため長期経過は不明
58/M	日本	83	悪心・嘔吐	1日目	プリンペランを投与し、服薬終了後に改善
			肝障害	2日目	AST/ALTは3日目に120/115、6日目に122/172、8日目に88/184
30/M	ナイジェリア	98	全身倦怠感	5日目	服薬終了2日目に改善
			肝障害	7日目	AST/ALTは7日目に93/136、14日目に43/92
50/M	日本	ND	肝障害	5日目	AST/ALTは5日目に131/153、8日目に40/158
55/M	日本	63	血小板減少	22日目	血小板数は2日目 2.9万、17日目 26.5万、22日目 3.5万、26日目 20万
21/M	日本	62	遅発性溶血性貧血	9日目	Hb/LDHは8日目に5.6/945、10日目に3.8/1,400、輸血を行い、16日目に8.5/855
19/M	日本	66	遅発性溶血性貧血	16日目	Hb/LDHは8日目に11.9/511、17日目に7.2/1,238、自然経過で30日目に10.1/407
39/M	日本	68	遅発性溶血性貧血	13日目	Hb/LDHは13日目に11.1/882、19日目に6.5/1,064、自然経過で32日目に9.7/269

\*<sup>1</sup>三日熱マラリア1例(34/M)の他は、全て熱帯熱マラリア、\*<sup>2</sup>本剤服用開始後の日数、\*<sup>3</sup>AST、ALT、LDHの単位はIU/L、Hbの単位はg/dL、血小板数の単位は個/ $\mu$ L、\*<sup>4</sup>記載なし

感染であるが(赤血球感染率 0.006%)、再燃後の治療は不明である。3例目は41歳日本人男性(75 kg)で、シエラレオネでの感染であるが(赤血球感染率 0.6%)、再燃に対してはアトバコン・プログアニル合剤が用いられた。

#### 非熱帯熱マラリア

三日熱マラリアの4例、卵形マラリアの2例、四日熱マラリアの1例(重症マラリア)は全て治癒し、三日熱/卵形マラリアでは後療法としてプリマキンが投与されたが、再発は報告されていない。

#### 薬剤の副作用

副作用解析対象 51例のうち、10例(20%)で副作用が報告された。表3にそれらの詳細を示すが、三日熱マラリアの1例(34/M)以外は全て熱帯熱マラリアであった。消化器症状が4例で報告されたが、うち1例(34/M)ではそのために本剤を中止し、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。55歳男性では急性期の血小板減少が回復した後、再度減少が見られ、3.5万/ $\mu$ Lの低値を示したが、その後は自然に回復した。

遅発性溶血性貧血が3例(5.9%)で見られたが、全て表2の重症熱帯熱マラリア症例であり、赤血

球感染率では上位の3例であった。21歳日本人男性(赤血球感染率 32%)は、治療開始後8日目から10日目にかけて診断基準を満たす溶血性貧血の悪化が見られ、輸血を受けてその後は改善したが、前述の様に再燃を来した。19歳日本人男性(赤血球感染率 21%)は、8日目から17日目にかけて診断基準を満たす悪化が見られたが、自然経過で軽快した。39歳日本人男性(赤血球感染率 10%)は、13日目から19日目にかけて診断基準を満たす悪化が見られたが、その後は改善した。

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ている。1例目は27歳日本人女性(56 kg、赤血球感染率 4.5%)で、キニーネ経口薬とドキシサイクリンをそれぞれ1回投与した後に本剤の投与を行なったが、9日目から12日目にかけて診断基準を満たす溶血性貧血の悪化が見られた。2例目は29歳日本人女性(54 kg、赤血球感染率 12%)で、アーテスネート坐薬 400 mg とキニーネ注射薬をそれぞれ1回投与した後に本剤を投与したが、7日目から12日目にかけて遅発性溶血性貧血の基準を満たす悪化が見られた。

#### D. 考察

マラリア流行地でのアーテメター・ルメファントリン合剤による熱帯熱マラリア(殆どが非重症マラリア)治療については、アジアでのデータが1999年～2003年に、アフリカでのデータが2004～2005年に始めたが、治癒率は95%を超え、ときに97～100%に達している。特に、アーテメターによる迅速な原虫殺滅作用が注目され、同じように非重症熱帯熱マラリアの治療薬であるアトバコン・プログアニル合剤の評価を上回る傾向がある。

輸入マラリアについては、ヨーロッパおよびコロンビアで計165名の非重症熱帯熱マラリアに使われた報告がある。標準の6回投与におけるday 28での治癒率は119/124(96.0%)であり、忍容性は良好で、副作用とされたものは軽度～中等度で、むしろマラリアの症状と思われた。ルメファントリンは、心毒性のゆえに市場からほぼ撤退したハロファントリンと構造上類似であることから、心毒性の懸念があったが、この研究では心電図での有意な問題は見られなかった。2001～2013年のイスラエルでの非重症熱帯熱マラリアにおける後方視的研究では、治癒率がアトバコン・プログアニル合剤で86%(38/44)、アーテメター・ルメファントリン合剤では96%(24/25)と差が見られ、発熱消失時間、入院期間でも後者の方が優れていた。なお、副作用について言及はなされていない。また、ヨーロッパ複数国でのデータからは、治癒率が97%(32/33)と報告されている。

本研究における薬剤使用は正式な治験と異なり、データの解釈には限界があることを知る必要がある。すなわち、効果や副作用を検討するための検査や評価の基準が統一されていない。通常、熱帯熱マラリアでの効果判定には最低28日間の経過観察が必要とされるが、本研究ではそれが必須にはなっていない。また、副作用の観察期間も定められてはいない。しかし、本剤が国内未承認薬で特殊なものであることから、仮に治療報告書提出後に再燃や副作用と思われる症状を生じた場合には、何らかの形で研究班に報告されるであろうと思われる。

本研究での熱帯熱マラリアの治癒率は重症マラリアで80%、非重症マラリアで91%であり、従来報告されたものより低かった。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。他の国からの報告でも、体重過多の症例での治療失敗が示されている。また、空腹時服用では薬剤血中濃度の上昇が不十分なことがあるので、脂肪に富んだ食事や牛乳との服用が勧められているが、今回の再燃症例で食事との関係がどうであったのか、検討が必要である。また、アーテメター、ルメファントリンともにCYP3A4で代謝されることから、同酵素を誘導する薬剤(リファンピシン、フェニトイン、カルマバゼピン他)などを服用してなかったかどうかの検討も必要である。

今回の我々のデータで、21%や10%と高い赤血球感染率でも、本剤により治癒した症例が見られた。上述のイスラエルのグループは、30%の原虫血症でありながら本剤の使用にて治癒に至った症例を報告している。しかし、熱帯熱マラリアでの治療失敗は重症化や死亡につながる危険があるので、現段階では、この様な高い赤血球感染率の場合には、本剤による治療を勧めるべきではないと思われる。

一般的に本剤の副作用として頭痛、眩暈などの他に、食思不振、胃痛、悪心/嘔吐、下痢などの消化器症状が挙げられるが、マラリア自体の症状との区別は明確でない。今回の我々のデータでも消化器症状、肝機能障害、血小板減少が挙げられたが、後2者もマラリア自体により生ずることが多い。

マラリアには貧血を伴うことが多く、急性期での高度貧血は重症マラリアの診断基準の一つである。しかし最近、アーテスネート注射薬を使用した熱帯熱マラリアで、原虫血症が消失した2週目以降の時期に溶血性貧血が見られる症例が注目されており、遅発性溶血性貧血(delayed hemolysis)と呼ばれている。その頻度については、ヨーロッパ複数国の輸入マラリアで25例中6例(24%)、オランダ/ベルギーの症例で68例中7例(10%)と報告されている。米国CDCが行なった文献的検討では、2010～2012年に疑い例も含めて19例が報告されていた。確実例の中でHb値の最低値は4.5 g/dLであり、その症例を含めて輸血が行われた症例もあるが、最終的には全例で改善が見られ、貧血による死亡例は報告されていない。また、殆どの症例で初診時原虫数は多く、クーム

抗体陽性の症例も見られている。

近年、イタリアからアーテメター・ルメファン  
トリン合剤によるとされる遅発性溶血性貧血の  
症例が2例報告された。1例目はHIV感染者の重  
症熱帯熱マラリアで、初めにキニーネ注射薬＋ド  
キシサイクリン経口薬、その後本剤の投与を受  
け、原虫血症が消失した後も溶血性貧血の改善が  
見られず、輸血を受けている(Hb最低値はday 17  
で5.9 g/dL)。2例目は6%の赤血球感染率から重  
症熱帯熱マラリアとされた症例である。本剤のみ  
で治療が行われ、day 8およびday 22とともにHb  
6.9 g/dLにまで低下しており、輸血とステロイド  
薬投与が行われたが、最終的には回復している。

本研究では副作用解析対象51例のうち、3例  
(5.9%)に遅発性溶血性貧血(delayed hemolysis)が  
見られ、3例すべてが赤血球感染率10%を超える  
高原虫血症の症例であった。さらにこれらの確実  
例以外に、キニーネ注射薬とドキシサイクリン使  
用のために解析対象外とされた1例でも、アーテ  
メター・ルメファントリン合剤の関与が強く疑わ  
れ、さらに他の1例でも本剤の関与が疑われた。  
日本人で本剤による遅発性溶血性貧血の頻度が  
高いかどうかについては、今後の検討課題である。

最近では、欧米先進国におけるマラリア治療  
ガイドラインにおいて、非重症熱帯熱マラリアに  
対してはアトバコン・プログアニル合剤とならび、  
あるいはその上位に本剤が位置づけられている。  
したがって、欧米では報告されたデータよりはる  
かに多くの症例で使われていると思われる。また、  
特にスイスやドイツのマラリア予防ガイドライン  
では、マラリア感染リスクが高くない地域への  
旅行では予防内服でなく、スタンバイ治療が勧め  
られており、そのための抗マラリア薬としては本  
剤が勧められることが多い。

わが国でマラリア治療薬として承認されてい  
るのはキニーネ経口薬、メフロキン、アトバコ  
ン・プログアニル合剤の3種類である。このうち、  
キニーネはcinchonismなどの副作用で忍容性が低  
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となり、タイ・ミャンマーや  
タイ・カンボジア国境地域における薬剤耐性も無  
視できない。最近承認されたアトバコン・プログ  
アニル合剤は、プログアニルが腎排泄性のために  
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。このような状況からすると、わが国  
における本剤の必要性は高く、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と思われる。

## E. 結論

アーテメター・ルメファントリン合剤の効果を  
上げる方策の検討が必要で、また副作用として、  
特に高原虫血症では遅発性溶血性貧血の発症に  
注意が必要である。しかし、わが国のマラリア診  
療レベル向上のために、本剤が国内承認されるこ  
とが望まれる。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- ・ [Kimura M](#), Fujii T, Carroll B. Prioritising immunisations for travel: International and Japanese perspectives. *Travel Med Infect Dis* 12:118–128, 2014.
- ・ 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
- ・ [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.
- ・ 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>)
- ・ [木村幹男](#): マラリア(パベシア症を含む) “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.
- ・ [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.

### 2. 学会発表

- ・ [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，東京，2014年(6月)

- 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 感染者でのトキソプラズマ症治療の現状。第25回日本臨床寄生虫学会大会，東京，2014年(6月)
- 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，名古屋，2014年(7月)

G. 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

## 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：**国内未承認の抗マラリア治療薬であるリアメット錠を研究対象として、品質確保のための評価手法の開発を行った。アーテメーターとルメファントリンの合剤であるリアメット錠を対象として、有効成分の錠剤における均質性を評価した。アーテメーターとルメファントリンの含量比率は 1:6 と異なることから錠剤製造工程における有効成分の均質性に違いが生じる可能性がある。そこで錠剤を非破壊で測定可能な近赤外 (near-IR) 光などを用いた顕微分光技術 (ケミカルイメージング) を用いることにより、錠剤における 2 種類の有効成分の分散性を品質因子の 1 つとして品質基準との比較を行った。ルメファントリンは OH 伸縮振動と OH 面外変角振動の結合音、アーテメーターは CH<sub>3</sub> 由来の CH 対称性伸縮振動と CH 対称性変角振動の結合音を用いて錠剤表面のこれらの吸収の分布を比較したところ、含量の少ないアーテメーターにおいて測定領域における分布が不均質となる傾向が観察された。

### 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供給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供給する医薬品の品質評価を行うとともに、適切で一定の品質をもつ医薬品を供給することを目的とする。

今年度は、マラリア治療薬であるリアメット錠を研究対象とした。有効成分であるアーテメーターとルメファントリンの錠剤中の含量比は 1:6 であり、製造工程において混合均一性に両化合物間で相違が生じる可能性がある。そこで、錠剤表面における両化合物の錠剤中の分散性について評価を行った。分析方法として医薬品成分を非破壊、非接触で測定可能な近赤外 (near-IR) 分光法を採用した。near-IR は波数 12500 cm<sup>-1</sup>~4000 cm<sup>-1</sup>

(波長 800 nm~2500 nm) の範囲の電磁波領域を指し、主として O-H、N-H、C-H などの X-H を含む官能基に由来する基準振動の結合音及び倍音を検出する。near-IR は mid-IR と比較してエネルギーが弱いため、医薬品に用いられる多くの化合物に半透過的であり、非破壊測定が可能である。また、光ファイバプローブを用いて装置本体から離れた試料の測定ができることから、最近では製造工程内試験などに導入されている。本研究では、near-IR 領域の電磁波がもつ特性を生かした非破壊分析を導入するとともに、錠剤表面のこれらの成分の分布を評価することを目的として、顕微鏡付属局所測定用治具を赤外分光器に接続してマッピング測定を行った。

### B. 研究方法

#### B-1. 材料

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。アーテメー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。

## B-2. 装置

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。

## B-3. 測定条件

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。また、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。標準物質のスペクトル取得のための分析条件について、測定範囲、分解能、積算回数は $7500\text{ cm}^{-1}\sim 4000\text{ cm}^{-1}$ 、 $4\text{ cm}^{-1}$ 、64回にそれぞれ設定した。錠剤のイメージ像取得のための分析条件について、測定範囲、分解能、積算回数、顕微アパーチャ径及び測定点は、 $7500\text{ cm}^{-1}\sim 4000\text{ cm}^{-1}$ 、 $4\text{ cm}^{-1}$ 、256、 $50\text{ }\mu\text{m} \times 50\text{ }\mu\text{m}$ 、20点  $\times$  20点 (測定面積  $1\text{ mm}^2$ ) にそれぞれ設定した。

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。分析条件は、測定範囲、分解能、積算回数は $4000\text{ cm}^{-1}\sim 400\text{ cm}^{-1}$ 、 $4\text{ cm}^{-1}$ 、32回にそれぞれ設定した。

## B-4. スペクトル処理及びイメージ像の作成

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 $4066\text{ cm}^{-1}$ の吸収、アーテメーターは $4247\text{ cm}^{-1}$ 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。

### (倫理面での配慮)

本研究は、国内未承認薬剤の品質評価手法の開発を対象とした研究であり、個人情報、ヒト臨床試料、動物等は対象でないため、該当しない。

## C. 研究結果

### C-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スペクトルを図1に示す。 $4066\text{ cm}^{-1}$ の強い吸収 (図2) について、mid-IRスペクトルで得られた基準振動 (図3) から、 $3395\text{ cm}^{-1}$  (OH伸縮振動) と $674\text{ cm}^{-1}$  (OH面外変角振動) の結合音と帰属出来た。リアメット錠に用いられている医薬品添加物として、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、結晶セルロース及びクロスカルメロースセルロースナトリウムが用いられており、何れの化合物も化学構造中にOHを含んでいるが、ルメファントリン (図4) ではOH基に隣接して芳香環があるために、原子価角が変化するためかあるいは電子分布の関係で極性変化が起こることにより吸収がシフトし、識別できるものと推察している。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。

アーテメーターから得たnear-IRスペクトルを図5に示す。CH結合音群の中で最も強い吸収を示した $4247\text{ cm}^{-1}$ の吸収 (図6) について、mid-IRスペクトルでは、 $2874\text{ cm}^{-1}$  (CH対称性伸縮振動 (-CH<sub>3</sub>)) と $1374\text{ cm}^{-1}$  (CH対称性変角振動 (-CH<sub>3</sub>)) との結合音であると帰属した (図7)。この吸収をアーテメーターの分布測定に使用することとした。

### C-2. リアメット錠表面の各有効成分の分布

図8、9にリアメット錠表面におけるルメファントリン及びアーテメーターの分布をそれぞれ示す。ルメファントリンは、測定領域 ( $1\text{ mm} \times 1\text{ mm}$ ) においてほぼ全面に分布していた。図8では $50\text{ }\mu\text{m}\sim 150\text{ }\mu\text{m}$ の粒状物が比較的均等に分布していることが確認できたが、図9では $400\text{ }\mu\text{m}\sim 600\text{ }\mu\text{m}$ の塊が存在する様子が観察された。一方、アーテメーターについては、図8では粒状物の塊が散見されたが $50\text{ }\mu\text{m}$ 程度の粒状物が測定領域で点在したのに対し、図9では $50\text{ }\mu\text{m}$ 程度の粒状物が偏在する様子が観察された。また、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有効成分が相補的に分布しているように見受けられた。

#### D. 考察

ルメファントリンは1錠につき 50 w/w%含まれており、打錠前の混合過程において容易に混合されたと考えられるが、凝集様のイメージ像が得られており、生産時の混合工程において主薬成分の凝集塊が形成されたものと推察した。また、ルメファントリンの分布とアーテメーターの分布は独立していることから、製錠工程において打錠用顆粒物の調製は行われていない可能性が示唆された。

本研究で用いた分析条件では、添加剤由来の吸収はイメージ像の作成には選択していない。図8、9において、両有効成分ともに分布が認められていない領域については、添加剤が分布していると推察した。今回は、錠剤表面の2ヶ所の測定領域（各領域 1 mm x 1 mm）でルメファントリンとアーテメーターの分布を調べたが、測定場所における分布の違いや凝集の可能性により、測定領域によっては、見掛け上、偏在しているイメージ像を得ることもある。本研究のようにできるだけ大きい領域で分布を評価することが正確な分布を評価する上で重要であると考えられる。平成 15 年度の方担研究「稀少薬の薬剤学的試験に関わる研究」報告書では、含量均一性試験の判定値（ $\leq 15.0\%$ ）について、ルメファントリンの 3.7%に対してアーテメーターが 10.3%、含量（ルメファントリン：95.0～105%、アーテメーター：90.0～105.0%）については、ルメファントリンが表示量の 100.4%に対してアーテメーターが 93.4%であり、アーテメーターについては、品質規格は満足するものの、個々の錠剤間のばらつきや低めの含量を示す傾向が認められている。これらの結果も考慮すると、アーテメーターに対する不十分な混合など工程由来の原因あるいはアーテメーターの物性などにより、個々の錠剤中のアーテメーターの含量のばらつきや分布の不均質性につながったのではないかと推察している。

#### E. 結論

本研究により、リアメット錠における2種類の有効成分の錠剤中の均質性を評価するための分析条件を検討することができた。今後、添加剤も

含めて錠剤内部の複数の切削面における各成分分布を調べることにより、リアメット錠の製造工程に特徴的な各成分の分布特性を解析することが可能となると思われる。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

該当なし。

##### 2. 学会発表

該当なし。

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む。）

##### 1. 特許取得

該当なし。

##### 2. 実用新案登録

該当なし。

##### 3. その他

特になし。

添付資料 図表

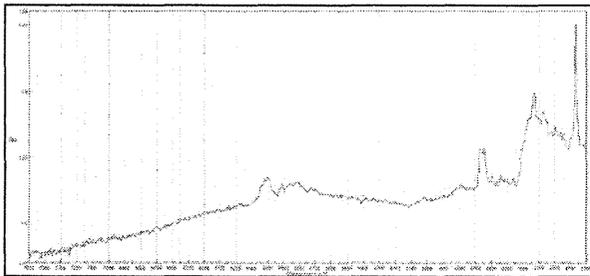


図1 ルメファントリン標準物質から得たnear-IRスペクトル

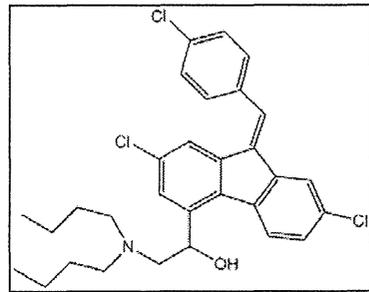


図4 ルメファントリンの化学構造

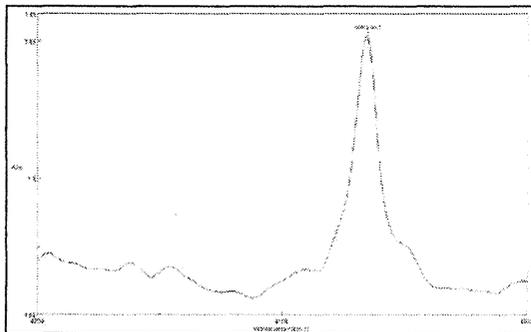


図2 ルメファントリンのnear-IRスペクトルで観察されたOH結合音由来の強い吸収 ( $4066\text{ cm}^{-1}$ )

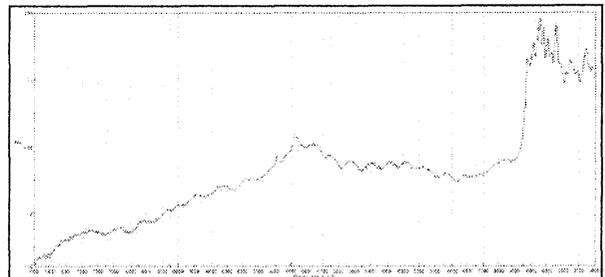


図5 アーテメーター標準物質から得たnear-IRスペクトル

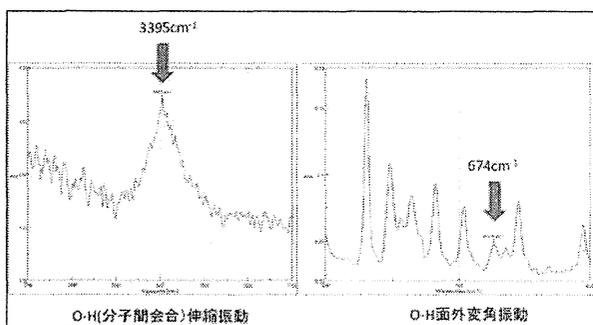


図3  $4066\text{ cm}^{-1}$ のnear-IR吸収の帰属 (OH基準振動(伸縮振動と面外変角振動))

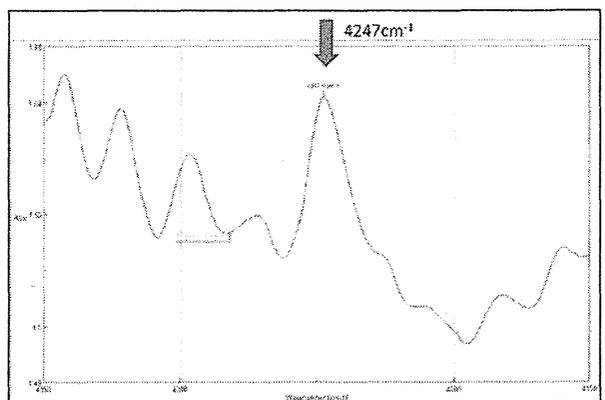


図6 アーテメーターのnear-IRスペクトルで観察されたCH結合音由来の強い吸収 ( $4247\text{ cm}^{-1}$ )

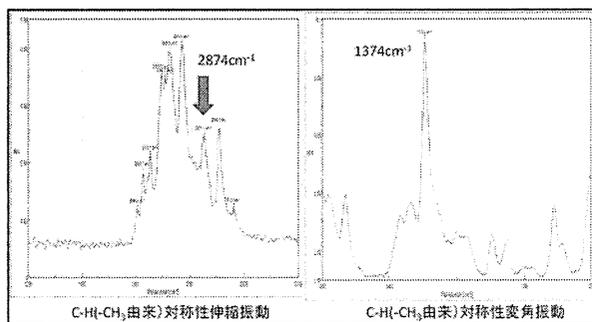


図7 4247 cm<sup>-1</sup>のnear-IR吸収の帰属  
(CH基準振動(伸縮振動と変角振動))

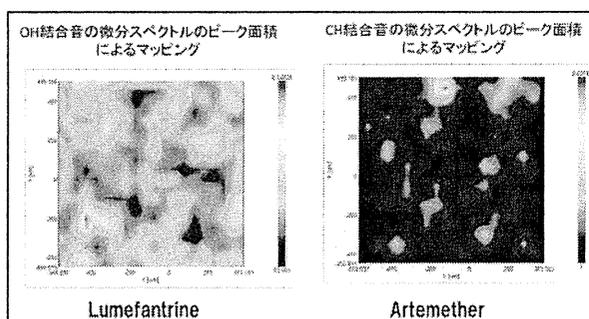


図8 リアメット錠表面におけるルメファントリン(左)と  
アーテメーター(右)の分布 (No. 1)

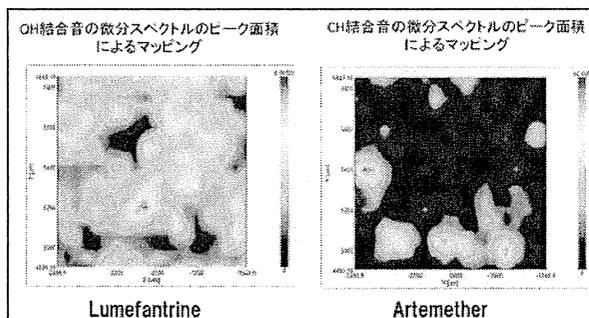


図9 リアメット錠表面におけるルメファントリン(左)と  
アーテメーター(右)の分布 (No. 2)

## 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

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 本田なつ絵 同 助教

### 研究要旨：

Rapid diagnostic test (RDT, イムノクロマト法) によるマラリア診断の有用性を検討した。本年度は Malaria Antigen P. f (SD 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。本試薬は熱帯熱マラリアのみ診断可能であり、他のマラリアにおいて、陽性反応は出ない。83 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。最終的なギムザ染色による検査結果では熱帯熱マラリアが最も多く 8 例で三日熱が 1 例であった。Malaria Antigen P. f において熱帯熱マラリア診断の感度、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。早期の体外診断薬としての認可が望まれる。

### A. 研究目的

当研究班では熱帯病診断、治療へのアクセス向上が目的の一つである。診断の遅れが致死状況をもたらす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。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が、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の熟練が必要となる。わが国ではマラリアは希少性疾患に入り年間約 60 例が報告されているに過ぎない。よって臨床経験が少ないことが大きな問題である。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しばしば報告されている。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。本研究では過去さまざまな 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。本年度は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を行い、最終的にはそのデータにより体外診断薬の

認可を得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 Malaria Antigen P. f (SD 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。昨年配布した BinaxNow Malaria (アーリアメディカル社) も期限が過ぎていない場合には使用していただき報告を受けた。なお Malaria Antigen P. f は熱帯熱マラリアの HRPII のみを検出するキットであり他のマラリアでは陰性となる。したがってギムザ染色は必ず行うこととなる。

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に極力記載せず、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83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に示すように日本人が約92%であった。

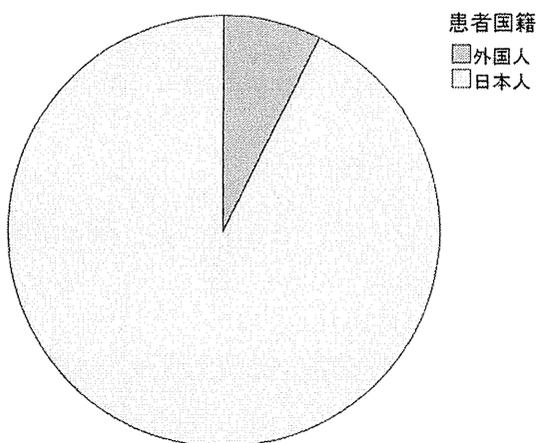


図1

国籍	
	度数
日本	76
カンガ	2
インド	1
インドネシア	1
ナイジェリア	1
パキスタン	1
中国	1
合計	83

表1

陽性数は合計9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74例は非マラリアであった。非マラリア疾患としては不明熱、ウイルス性疾患疑いが最も多かった（表1）。

疾患		
	度数	パーセント
不明熱orウイルス疾患疑い	21	25.3
スクリーニングその他	20	24.1
旅行者下痢症	12	14.5
マラリア	9	10.8
急性上気道炎	9	10.8
デング熱	6	7.2
インフルエンザ	3	3.6
麻疹	1	1.2
リウマチ性多発筋痛症	1	1.2
腸チフス、パラチフス	1	1.2
合計	83	100.0

表1

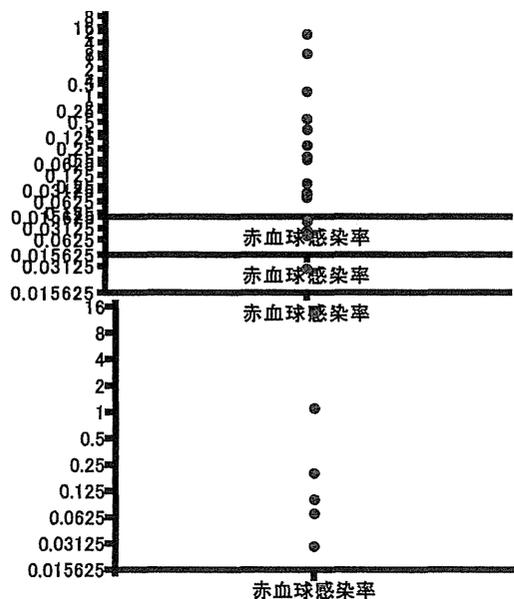
診断

検査結果では熱帯熱マラリアが最も多く8例で三日熱が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(表2)。また赤血球における原虫感染率は図2に示すように0.03-16%とのばらつきがあったがすべて陽性であった。

疾患分類とキットの結果のクロス表

疾患分類	キットの結果		合計
	陰性	陽性	
その他の疾患	74	0	74
マラリア	0	9	9
合計	74	9	83

表2



\*3症例は治療済みで0%のため上記の対数グラフには表示されない。

図 2

#### 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が専門家ではない検査技師や医師は熟練度が足らず診断に躊躇する場合が多い。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。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。今回の Malaria Antigen P. f は熱帯熱マラリアの HRPII のみを検出するキットであるが今まで同様高い感度特異度が得られた。また 16%の感染率ではプロゾーン現象も報告されなかった。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ことは以前から論じているところではある。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。とりわけ熱帯熱熱

マラリアは致死的であり、今回用いた Malaria Antigen P. f で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。今まで検討してきた Binax Malaria などの診断薬に比べ体外診断薬としての認可が得られやすいことが考えられており、まずこの Malaria Antigen P. f の体外診断薬としての認可を得、それを契機に熱帯熱マラリア以外のマラリアの診断に用いることができるキットの認可を申請していくことが考えられる。

#### 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。今回使用した現在まで感度特異度それぞれ n RDT において 100%であり今後どのキットも体外診断薬としての認可が可能であると考えられた。

#### F. 研究発表

##### 1. 著書

1 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

2 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

3 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

4 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

## 2. 論文発表

1 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  
INTERNAL MEDICINE Vol.53 1497-1503 2014

2 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

3 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

4 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

5 日谷明裕、覚雅子、春木宏介、木村幹男 マラリアに対する治療薬 臨床免疫アレルギー科学評論社 62巻4号 447-454 2014

6 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 デング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

## G. 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、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抗体の結合パターンからトキソカラ症（イヌ回虫症またはネコ回虫症）と考えられた。わが国における肺吸虫症と動物由来回虫類感染症の特徴を明らかにする目的で、2001 年以降の症例について、年齢性別分布、発生地域、病型等について分析した。肺吸虫症では、過去の報告に一致して、日本人症例は九州ないし中部地方に住む中高年男性の患者が多く、外国人症例は大都市圏の比較的若年層の女性に多かった。外国人の出身国は、中国、韓国、タイにはほぼ限られていた。動物由来回虫類感染症では抗体濃度を再精査し、診断が確定的と考えられる 883 症例を分析した。その結果、①わが国における動物由来回虫類感染症は成人男性に多い病気であり、関西地域で陽性率が高い。②好酸球増多、ぶどう膜炎、脊髄炎の鑑別診断として重要で、とくに好酸球増多を伴う肺炎では疑う必要がある。③若い年齢層で眼症状の割合が高い傾向にある。④動物由来回虫類感染症は、内臓型、眼型、神経型、無症候型と、心臓型、消化管型、皮膚型が確認された。⑤眼型と内臓型では虫体周囲炎そのものが病像を作っているのに対して、神経型、心臓型、消化管型、皮膚型では、虫体によって引き起こされた全身性免疫応答の結果、組織障害が起きている可能性が高いと考えられた。

### 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 で推移し、毎年 100 例前後を寄生虫症と診断している。

本研究では、2014 年に発生した陽性判定症例をまとめて発生動向を明らかにするとともに、症例数の多い肺吸虫症と動物由来回虫類感染症（ブタ回虫症、イヌ回虫症、またはネコ回虫症）について、過去の症例の年齢性別分布や発生地、食歴等を解析し、食品媒介性の人獣共通寄生虫症であるこれらの疾患のわが国における特徴を明らかにした。

寄生虫症の疫学研究は、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。

### B. 研究方法

#### 1. 寄生虫症の発生動向

医療機関から送付された検体を用いた抗体検査、形態学的検査により、寄生虫感染の有無を判定した。寄生虫感染であっても当教室だけでは診断がつかない症例に対しては、他機関の専門家に鑑定を依頼し、原因虫種の同定に努めた。

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（トキソカラではイヌ回

虫幼虫の分泌排泄抗原)。この中で、日本住血吸虫と広東住血線虫を除く 12 種類が multiple-dot ELISA 法でのスクリーニングに用いられた。さらに一部の症例では、96-well microtiterplate ELISA だけでなく市販のウエスタンブロットィングキットによる確定検査を実施した。糞線虫症疑いでは積極的に寒天平板培養法を実施した。

## 2. 肺吸虫症の疫学的特徴

検査依頼時の申込書に記載された情報に基づき、2001 年から 2012 年の症例について、患者の年齢・性別・居住地・出身地・食歴等についてまとめた。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。

## 3. 動物由来回虫類感染症の疫学的特徴

肺吸虫症と同様に、検査依頼時の申込書に記載された情報に基づき、2001 年から 2014 年の症例について、患者の臨床症状、居住地・年齢・性別・海外渡航歴・生食歴等についてまとめた。

肺吸虫症と違って動物由来回虫類感染症には抗体による診断に不確定性がつきまとうので、過去に陽性と報告していた 926 症例の全てについて、現在のプロトコルに基づいて抗体検査をやり直し、統一基準に基づいて抗体の陽性陰性を判定した。それに基づき、動物由来回虫類感染症として間違いない 883 症例を選び出した。患者情報の取扱いに際しては、肺吸虫症と同様に対応表を作成しない連結可能匿名化をおこなった。

## C. 研究結果

### 1. 寄生虫症の発生動向

#### (1) 検査受託全体の概要

2014 年の総検査依頼症例数は 409 件であった。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 307 で近年の傾向を引きついでいた(図 1)。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。

新規依頼分の検体の内訳では、全 334 検体中、血清が 300、胸水等その他体液が 17、糞便 10、病理スライドや画像 3、虫体が 4 検体で、例年と同じく抗体検査が主で、検査全体の 94.9%を占めていた。

図1 新規検査依頼検体数の推移

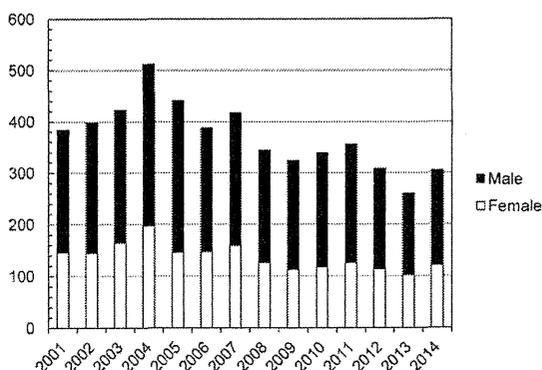


表 1 検査依頼のあった医療機関の都道府県分布 (2014 年)

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	11	2	9	島根	4	0	4
青森	0	0	0	千葉	3	0	3
秋田	2	1	2	東京	26	10	15
石川	1	0	1	徳島	5	2	3
茨城	1	1	1	栃木	6	3	2
岩手	1	0	1	鳥取	1	1	1
愛媛	0	0	0	富山	1	0	1
大分	11	3	5	長崎	4	2	3
大阪	23	6	14	長野	9	3	8
岡山	23	7	5	奈良	11	3	2
沖縄	4	3	4	新潟	1	0	1
海外	0	0	0	兵庫	13	3	10
香川	0	0	0	広島	2	0	2
鹿児島	30	15	14	福井	0	0	0
神奈川	9	3	9	福岡	36	19	19
岐阜	6	2	2	福島	4	2	1
京都	14	5	6	北海道	11	4	9
熊本	10	4	6	三重	3	1	3
群馬	9	1	4	宮城	2	0	2
高知	5	1	3	宮崎	50	10	12
埼玉	10	3	7	山形	5	1	3
佐賀	2	0	2	山口	0	0	0
滋賀	2	1	2	山梨	1	1	1
静岡	3	0	3	和歌山	2	1	2

検査依頼のあった医療機関は全国 207 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 36 件、鹿児島 30 件、東京 26 件、大阪と岡山が 23 件で(表 1)、宮崎の 50 件とこれら都府県を含めたこれら 6 都府県で、全体の 49.9%に達した。反対に、検査依頼が 1 件もなかった県は、青森、福井、愛媛、香川、山口であった。2001 年から 2014 年の累計でも東北・北海道は依頼数が少ないが、これはおそらく地理的な影響が大きいものと考えられる。

新規検査依頼が 10 件以上あった都道府県の陽

性率では、福岡が 36 例中 19 例の陽性ともっとも高く、次いで鹿児島県の 30 件中 15 件が続いた。これらの地域では、診療に当たる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。

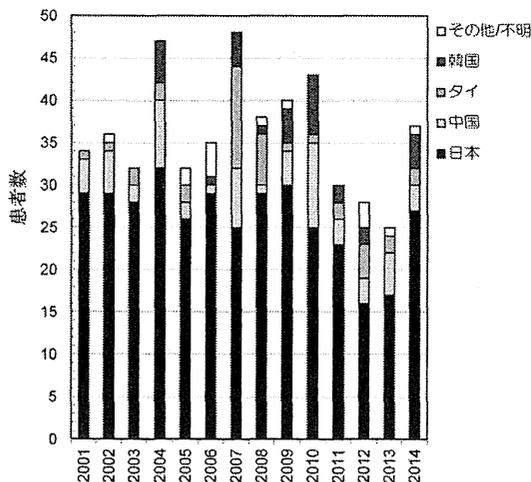
## (2) 寄生虫疾患発生動向

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 にまで減少しているが、2012 年から 2014 年まではほぼ同程度の発生症例数であり、低下傾向は下げ止まっている。

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	2010	2011	2012	2013	2014
トキソカラ症					
ブタ回虫症	48	50	34	36	36
アニサキス症	2	3	4	1	1
イヌ糸状虫症	0	0	0	1	2
顎口虫症	3	4	9	3	5
鉤虫・イヌ鉤虫症	1	1	0	0	0
マンソン孤虫症	2	4	8	3	7
有鉤囊虫・糸虫症	0	0	0	0	0
肺吸虫症	45	35	30	29	37
肝蛭症	3	2	2	1	2
住血吸虫症	3	6	6	2	3
肝吸虫症	1	3	1	4	2
糞線虫症	2	0	2	2	2
回虫症	0	0	0	2	2
日本海裂頭条虫症	4	2	0	1	1

図2 肺吸虫症の患者国籍別年次推移



2014 年の症例で特記すべきものは、糞線虫症 2 例のうち 1 例は、海外渡航歴も南西諸島居住歴もない北海道での症例であったことである。感染経路などについて精査する必要がある。

## 2. 肺吸虫症

### (1) 年齢性別分布・地理的分布

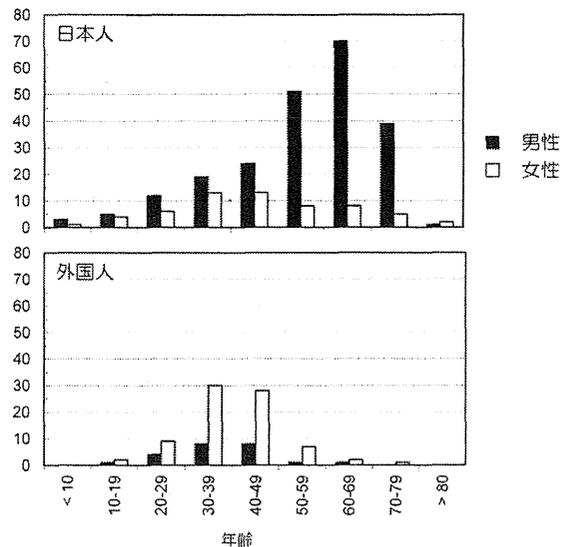
2001 年から 2012 年までにわれわれの研究室で診断に関わった肺吸虫症は総計 443 症例で、これを分析対象とした。肺吸虫症の年間症例数は 25 から 48 で、外国人症例が多く発生した年は総症例数が多くなる傾向にあった(図2 註: 図2 は 2013 年と 2014 年のデータを含むが、これ以外の分析は 2001 年から 2012 年までの 443 症例が対象)。

肺吸虫症の年齢性別分布において顕著な特徴は、日本人症例 (n=330) では 50 代~70 代の男性に多いのに対し、外国人 (n=113) では 30 代と 40 代の女性が多数を占めることであった(図3)。

肺吸虫症患者を居住地の都道府県別に分けると、患者数が多いのは、鹿児島 79 例、福岡 71 例、宮崎 56 例、大分 32 例、熊本 31 例と、九州地方が上位を占めた。九州以外では、東京 18 例、神奈川 15 例、大阪 18 例、岐阜 17 例と、大都市圏または近畿東海の山間部に多くの症例がみられた。

九州の症例は日本人が多数を占めたが (281 例中 48 例)、大都市圏では外国人が 40% を超えていた (162 例中 65 例)。外国人はほとんどがタイ・

図3 肺吸虫症患者の年齢分布推移



中国・韓国の出身で、飲食店に勤務する女性が多かった。

## (2) 食歴

肺吸虫症は典型的な人獣共通の食品由来感染症で、原因食品は加熱不十分な淡水産甲殻類（サワガニまたはモクズガニ）ないしイノシシ肉とされる。どのような食品が現代の肺吸虫症の原因になっているのかを明らかにする目的で、食歴の記載があった 345 例について摂取食品をまとめた（表 3）。

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。イノシシ肉の感染源としての重要性が改めて認識された。

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あり、19 名はシカの生肉は食べたがイノシシは食べなかったと問診に答えている。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、今後注意をする必要がある。

表 3 肺吸虫症患者の食歴（数字は患者数）

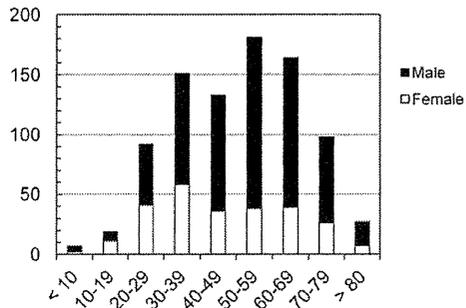
	日本人		外国人	
	男	女	男	女
淡水産カニ	60	21	16	49
生	15	8	9	22
漬	2	2	2	12
加熱	10	3	1	1
不明	33	8	4	14
イノシシ肉	116	21	0	2
生	52	7	-	0
加熱	26	9	-	0
不明	38	5	-	2
シカ肉	47	13	0	0
生	37	11	-	-
加熱	4	1	-	-
不明	6	1	-	-

## 3. 動物由来回虫症

2001 年から 2014 年までに宮崎大学医学部寄生虫学研究室で診断に関わ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、総計 926 症例であったが、これらには年代によって診断責任者が異なるものが含まれ、過去には multiple-dot ELISA 法だけで診断していたり、現在の基準からみて真の感染かどうか判断が難しい症例も含まれていた。

そこで、動物由来回虫症として間違いないと考えられる症例だけを抽出するため、陽性とされて

図4 動物由来回虫感染症の年齢性別分布



いた全てのサンプルについて、96-well microtiterplate ELISA 法によってトキソカラ幼虫分泌排泄抗原とブタ回虫成虫抗原に対する抗体を再精査し、一部はトキソカラ幼虫の分泌排泄抗原を用いたウエスタンブロットングキットも併用して、統一基準により陽性が陰性かを判定した。その結果、総計 883 症例を動物由来回虫類感染症と判断し、以下の分析に用いた。

### (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（図 4）。しかしながら、寄生虫検査依頼自体が成人男性患者に多かったことから、依頼数を分母とした陽性率を検討した。

2001 年から 2014 年までの総検査症例数は 5152 で、年代ごと陽性率が全体の陽性率（17.0%）を上回ったのは、女性では 20 代と 30 代、男性では 20 代から 60 代であった（図 5）。このことから、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、男性では 20 代から 60 代に幅広くみられ、女性では比較的若い年代に発症のピークがみられること

図5 動物由来回虫感染症の検査陽性率

