

# 寄生虫症薬物治療の手引き

— 2020 —

改訂第 10.2 版

日本医療研究開発機構

新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業  
「わが国における熱帯病・寄生虫症の最適な診断治療予防体制の構築」  
(略称:熱帯病治療薬研究班)

## 改訂第 10.0 版刊行に際して

略称「熱帯病治療薬研究班」の起源は 1980 年に発足した厚生省研究事業「熱帯病の薬物治療法に関する研究」班である。そこでは、熱帯熱マラリアの治療に必要な国内未承認薬など研究班が扱う輸入薬剤の適正使用のために、1983 年に「輸入寄生虫病薬物治療の手引き（初版）」を作成し、研究班員や関係者に配布された。やがてこの手引きの存在は広く国内の医療関係者に知られるようになり、研究班員や関係者だけでなく、感染症に対応する臨床現場に広く配布されることになった。

2003 年には、厚生科学研究費補助金・創薬等ヒューマンサイエンス研究事業「熱帯病に対するオーファンドラッグ開発研究」班が改訂第 5 版を刊行した。この改訂では、輸入寄生虫症に限らず、国内の新興・再興寄生虫症も対象として、研究班以外の専門家にも執筆を依頼した。冊子の名称も「寄生虫症薬物治療の手引き」に改め、体裁も臨床現場の希望を容れて B5 サイズとした。さらに、このときからは電子版(PDF ファイル)を作成して研究班ホームページに掲載し、自由にダウンロードできるようにした。また、電子版は執筆者による修正や改訂などに小回りがきく利点があり、実際に小規模改訂を数回行なった。

改訂第 5 版から 3 年を経た段階で、2007 年 1 月、当時の厚生科学研究費補助金・創薬等ヒューマンサイエンス研究事業「熱帯病・寄生虫症に対する稀少疾病治療薬の輸入・保管・治療体制の開発研究」班が改訂第 6.0 版を発行した。そこでは従来の執筆者の大幅な見直しを行い、今後、我が国の熱帯病・寄生虫症の臨床対応の中心となるべき世代の方々を中心に選んだ。

2007 年 4 月には、厚生労働科学研究費補助金・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疾病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」班が発足し、その最後にあたる 2010 年 3 月には改訂 7.0 版を発行した。その後、2010 年 4 月には厚生労働省科学研究費補助金・創薬基盤推進研究事業「国内未承認薬の使用も含めた熱帯病・寄生虫症の最適な診療体制の確立」班が発足したが、この 3 年間には改訂版を発行することはできず、2013 年 4 月からの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」の 1 年目の終了間際、すなわち 2014 年 3 月に改訂 8.0 版を発行した。この 3 年間の最後の年には、研究班の委託元が厚生労働省から日本医療研究開発機構 (AMED) に変わったが、まさにその最後の年に改訂 9.0 版を発行した。2016 年 4 月からは現在の研究班であるが、3 年間の終わり近くとなった現在、改訂 10.0 版の発行に漕ぎつけた。今回の改訂では、約半分の疾患において著者の交替が行われた。

若い世代の方々を含め、広く全国の医療従事者がこの冊子を活用して頂き、我が国において高いレベルの熱帯病・寄生虫症診療が行われることを切に望むものである。

2019 年 3 月

# 目 次

	執筆者名	頁
<b>I. 原虫症</b>		
1.	マラリア	加藤 康幸 ..... 1
2.	赤痢アメーバ症	古賀 道子 ..... 8
3.	アcantアアメーバ角膜炎	井上 幸次 ..... 13
4.	ジアルジア症 (ランブル鞭毛虫症)	所 正治 ..... 15
5.	クリプトスポリジウム症	所 正治 ..... 17
6.	トリコモナス類による感染症	所 正治 ..... 20
7.	アフリカトリパノソーマ症 (睡眠病)	木村 幹男 ..... 24
8.	アメリカトリパノソーマ症 (シャーガス病)	前田 卓哉 ..... 27
9.	リーシュマニア症	前田 卓哉 ..... 30
10.	トキソプラズマ症	中村(内山) ふくみ ..... 33
<b>II. 真菌症</b>		
1.	ニューモシスチス肺炎	健山 正男 ..... 37
<b>III. 吸虫症</b>		
1.	住血吸虫症	太田 伸生 ..... 41
2.	肝吸虫症	千種 雄一 ..... 44
3.	肝蛭症	中村(内山) ふくみ ..... 46
4.	横川吸虫症 (異型吸虫症を含む)	千種 雄一 ..... 48
5.	肺吸虫症	丸山 治彦 ..... 49
<b>IV. 条虫症</b>		
1.	有鉤条虫症/有鉤囊虫症	大西 健児 ..... 51
2.	日本海裂頭条虫症およびその他の腸管寄生条虫症	大西 健児 ..... 54
3.	マンソン孤虫症	丸山 治彦 ..... 57
4.	エキノコックス症 (包虫症)	永坂 敦 ..... 59
<b>V. 線虫症</b>		
1.	回虫症	吉川 正英 ..... 61
2.	鉤虫症	濱田 篤郎 ..... 63
3.	鞭虫症	春木 宏介 ..... 65
4.	蟯虫症	新井 明治 ..... 67
5.	糞線虫症	平田 哲生 ..... 69
6.	旋毛虫症	西山 利正 ..... 71

7.	リンパ系フィラリア（糸状虫）症	木村 英作 .....	73
8.	オンコセルカ症（回旋糸状虫症）	木村 英作 .....	76
9.	その他の糸状虫症（ロア糸状虫症など）	濱野 真二郎 .....	79
10.	イヌ糸状虫症	濱野 真二郎 .....	82
11.	動物由来回虫による幼虫移行症	吉川 正英 .....	83
12.	顎口虫症	丸山 治彦 .....	86

## VI. 外部寄生虫症

1.	疥癬	石井 則久 .....	88
2.	ハエ症	夏秋 優 .....	93

附1.	研究班の沿革	丸山 治彦 .....	95
附2.	感染症法と熱帯病・寄生虫症	木村 幹男 .....	99
附3.	国内未承認薬の検定と品質基準	坂本 知昭 .....	100

執筆者一覧表（初出順）

氏名	所属	住所
加藤 康幸	国際医療福祉大学医学部 感染症学	〒286-8686 千葉県成田市公津の杜 4-2
古賀 道子	東京大学医科学研究所附属病院 感染免疫内科	〒108-8639 東京都港区白金台 4-6-1
井上 幸次	鳥取大学医学部 視覚病態学	〒683-8504 鳥取県米子市西町 36-1
所 正治	金沢大学先進予防医学研究センター 寄生虫感染症制御学	〒920-8640 石川県金沢市宝町 13-1
木村 幹男	結核予防会新山手病院 内科	〒189-0021 東京都東村山市諏訪町 3-6-1
前田 卓哉	埼玉医科大学医学部 臨床検査医学	〒350-0495 埼玉県入間郡毛呂山町毛呂本郷 38
中村（内山） ふくみ	東京都保健医療公社荏原病院 感染症内科	〒145-0065 東京都大田区東雪谷 4-5-10
健山 正男	琉球大学医学部附属病院 第一内科	〒903-0215 沖縄県中頭郡西原町字上原 207
太田 伸生	鈴鹿医療科学大学保健衛生学部医療栄養学	〒510-0293 三重県鈴鹿市岸岡町 1001-1
千種 雄一	獨協医科大学医学部 熱帯病寄生虫病学講座	〒321-0293 栃木県下都賀郡壬生町北小林 880
丸山 治彦	宮崎大学医学部感染症学講座 寄生虫学分野	〒889-1692 宮崎県宮崎市清武町木原 5200
大西 健児	鈴鹿医療科学大学 看護学部	〒513-8670 三重県鈴鹿市南玉垣町 3500 番地
永坂 敦	市立札幌病院消化器内科	〒060-8604 札幌市中央区北 11 条西 13 丁目 1-1
吉川 正英	奈良県立医科大学 病原体感染防御医学	〒634-8521 奈良県橿原市四条町 840
濱田 篤郎	東京医科大学病院 渡航者医療センター	〒160-0023 東京都新宿区西新宿 6-7-1
春木 宏介	獨協医科大学埼玉医療センター 臨床検査部	〒343-8555 埼玉県越谷市南越谷 2-1-50
新井 明治	香川大学医学部 国際医動物学講座	〒761-0793 香川県木田郡三木町池戸 1750-1
平田 哲生	琉球大学医学部附属病院 診療情報管理センター	〒903-0215 沖縄県中頭郡西原町字上原 207
西山 利正	関西医科大学 衛生・公衆衛生学講座	〒573-1010 大阪府枚方市新町 2-5-1
木村 英作	長崎大学 熱帯医学・グローバルヘルス研究科	〒852-8523 長崎県長崎市坂本 1-12-4
濱野 真二郎	長崎大学熱帯医学研究所 寄生虫学分野	〒852-8523 長崎県長崎市坂本 1-12-4
石井 則久	国立療養所多磨全生園	〒189-8550 東京都東村山市青葉町 4-1-1
夏秋 優	兵庫医科大学 皮膚科学	〒663-8501 兵庫県西宮市武庫川町 1-1
坂本 知昭	国立医薬品食品衛生研究所 薬品部	〒210-9501 神奈川県川崎市川崎区殿町 3-25-26

## 疾患編（項目 I～VI）

### 注意

本手引きでの用法・用量は健常成人を基本としています。したがって、小児、妊産婦、基礎疾患を有する場合などについては、他の資料も参考にして適切な治療を行なうよう、心がけて下さい。

## I-1 マラリア Malaria

### 概要

マラリアは、メスのハマダラカの刺咬により感染する原虫性疾患である。熱帯熱マラリア（原虫は *Plasmodium falciparum*）、三日熱マラリア（*P. vivax*）、卵形マラリア（*P. ovale*）、四日熱マラリア（*P. malariae*）の 4 種類がある。近年はこれに東南アジアのサルマラリア原虫（*P. knowlesi*）感染症を加えて、5 種類とすることもある。

世界保健機関（WHO）によれば、2017 年には 2 億 1,900 万人がマラリアに罹患し、43 万 5,000 人が死亡した。患者の 92% はサハラ以南アフリカで発生しており、死亡の 61% は 5 歳未満の小児である。渡航者におけるマラリア（輸入マラリア）もサハラ以南アフリカ（とくに西アフリカ）での感染が最も多く、年間数万人の患者が発生しているとも推定されている。わが国の感染症発生動向調査では、2000 年の 154 名をピークに漸減傾向で、最近では年間 60 名前後の届出（4 類感染症）がある。20～30 歳代の男性に多く、約 70% が熱帯熱マラリアの症例である。2006～2017 年に少なくとも 5 名の死亡が報告されている（当研究班のデータ）。移民の多い欧米では流行地に帰省する旅行者（VFR: visiting friends and relatives）に患者が目立つが、本邦では、学生及び教育関係者、国際協力従事者に患者が多いことが指摘されている。

マラリア原虫はハマダラカの唾液腺からスポロゾイトとして体内に侵入し、肝細胞に取り込まれる。7～14 日を経て、分裂小体が血中に放出されて赤血球に侵入する。赤血球内では栄養体、分裂体と推移し、放出された分裂小体が新しい赤血球に侵入してこのサイクルを繰り返す（赤血球内サイクル）。1 サイクルで原虫数は 8～32 倍ずつ増えていき、発熱などの症状が出現する。このサイクルに要する時間は 24 時間（*P. knowlesi*）、48 時間（*P. falciparum*、*P. vivax*、*P. ovale*）、72 時間（*P. malariae*）とさまざまで、周期的な発熱の原因となる。*P. vivax* および *P. ovale* は網状赤血球などの幼若赤血球のみに侵入するため原虫数は増えにくい。が、*P. falciparum* は成熟赤血球にも侵入するので、原虫寄生率が 30% を超えることもある。この他に三日熱、および卵形マラリアでは、肝細胞に休眠原虫（ヒプノゾイト）が形成され、1～数ヶ月、場合により 1 年以上経ってから再発を生じることがある。赤血球内サイクルをしばらく繰り返すと、雌雄のある生殖母体が形成される。これは、ハマダラカの体内で受精し、スポロゾイトが形成されるため、流行地では感染源として重要である。

熱帯熱マラリアは死亡するリスクのある緊急性の高い疾患である。重症マラリアでみられる脳症などの臓器不全は、感染赤血球が細小血管を閉塞する（sequestration）ためと考えられるが、詳細な機序は明らかでない。

### 症状・徴候

体温は通常 39°C 以上を示す。三日熱、卵形マラリアでは 48 時間毎、四日熱マラリアで

は 72 時間毎の周期的発熱が見られるが、いずれも病初期では明らかでないこともある。次いで、頭痛、悪寒・戦慄、悪心・嘔吐が見られることが多い。VFR においては、マラリアにある程度免疫があるため (semi-immune)、典型的な症状を示さないことがある。発熱とともにマラリアの三徴とされる貧血と脾腫は、急性のマラリア患者においては明らかでないことが多い。

重症マラリアの症状・徴候として、意識障害、疲憊（ひはい）、頻呼吸、痙攣、黄疸、ショック、出血傾向、貧血、ヘモグロビン尿などがあげられる。

一般血液検査所見では、血小板減少とビリルビン増加（重症例では直接＞間接）の診断価値が高い。貧血は必ずしも認めない。白血球数は正常範囲のことが多いが、重症例では高値を示すことがある。生化学検査では AST, ALT, LDH の増加、総コレステロールの減少などが高率にみられる。CRP や PCT は一般に高値を示す。意識障害、頻呼吸、乏尿などのみられる重症患者では、低血糖や代謝性アシドーシス、高乳酸血症、クレアチニン上昇を認めることが多い。

### 重症マラリアの症例定義

WHO では、以下の臨床的特徴、または検査所見のうち、1 つ以上に合致するマラリア症例を重症マラリアと定義している。通常は、熱帯熱マラリアに合併するが、三日熱マラリア、ヒト *P. knowlesi* 感染症においてもみられることがある。この症例定義は、医療資源に乏しく小児マラリアが多い途上国での重症者スクリーニングを目的にしており、マラリアの予後と必ずしも関連しない項目も含まれる。英国・ドイツなどの治療指針では、疲憊、黄疸、高原虫寄生率を重症マラリアの症例定義に含めておらず、一方で重症貧血の閾値を  $Hb < 8$  g/dl と高めに設定している。予後と強い相関が見られるのは、意識障害、急性呼吸促迫症候群 (ARDS)、急性腎障害などの臓器不全である。また、妊婦、高齢者では致死率が一般に高いことにも注意する。

### 臨床的特徴

- 意識障害、昏睡
- 疲憊（脱力）
- 哺乳不良
- 痙攣
- 頻呼吸
- ショック (algid malaria)
- 黄疸（他の臓器不全の兆候を伴う）
- ヘモグロビン尿
- 出血傾向

- 肺水腫（胸部X線所見による）

#### 検査所見

- 低血糖
- 代謝性アシドーシス ( $\text{HCO}_3^- < 15 \text{ mEq/l}$ )
- 重症貧血 ( $\text{Hb} < 5 \text{ g/dl}$ )
- ヘモグロビン尿
- 高原虫寄生率 ( $> 2\% \div 100,000/\mu\text{l}$ )
- 高乳酸血症 ( $> 5 \text{ mEq/l}$ )
- 腎障害（血清クレアチニン  $> 3.0 \text{ mg/dl}$ ）

#### 検査・診断

マラリアの診断は末梢血塗抹ギムザ染色標本の鏡検により行う。厚層塗抹標本を用いる方が感度は良いが、日本国内の日常診療では一般的でない。このため、薄層塗抹標本を丹念に観察するのもよい。原虫が検出されたら、形態学的特徴から4種の原虫の鑑別を行なう。熱帯熱マラリア原虫であるか否かの鑑別には、感染赤血球の大きさ（三日熱では感染赤血球が非感染赤血球より大きい）、原虫の形態（熱帯熱では赤血球辺縁部に環状体のみ認めることが多い）、シュフナー斑点の有無（熱帯熱、四日熱、*P. knowlesi* ではなし）などが参考となる。重症度と治療経過の判定のために原虫数（寄生率）を算定する。

マラリアを否定するには慎重でなければならない。熱帯熱マラリアでは、赤血球内サイクルの前半部分（約24時間）しか末梢血中出现しないため、通常は12～24時間毎に3回連続の検査が必要である。経験の乏しい医療機関では、熱帯病治療薬研究班の薬剤使用機関などの専門家に相談することが望ましい。

補助的診断法として、迅速抗原検出キット（研究用試薬）がある。*P. falciparum* の histidine-rich protein 2 (HRP2) や4種のマラリア原虫に共通するLDH、アルドラーゼを検出するもので、これらを組み合わせることで熱帯熱と非熱帯熱を区別できる試薬もある。実験室レベルでは、PCR法が原虫種や混合感染の有無の確認に役立つ。

#### 治療方針

治療薬の選択にあたり、合併症のない熱帯熱マラリア、重症マラリア、非熱帯熱マラリアに分けて考えるのが一般的である。わが国では、1975年にクロロキン、2010年にファンシダールが販売中止となり、2018年12月現在、わが国で承認販売されている抗マラリア薬は、キニーネ塩酸塩水和物、メフロキン塩酸塩、アトバコン・プログアニル塩酸塩、プリマキンリン酸塩、アルテメテル・ルメファントリン配合錠の5種類である。さらに、熱帯病治療薬研究班がグルコン酸キニーネ注射薬を臨床試験用として輸入・管理している。臨床試験の対象となるのは、1) 重症マラリアに相当する患者、2) 経口薬が使用できない患者に限

られる。

治療の効果判定は、原虫消失、および発熱などの臨床症状の改善をもって行う。原虫消失は、末梢血塗抹標本により判定する。最終的に治癒する場合でも、治療開始後 24～36 時間では原虫寄生率が一過性に増加することがあるため、効果判定に注意が必要である。あらゆるステージの原虫に効果があるアーテミスニン系薬（国内承認薬ではアルテメテル）において、最も原虫消失時間が短い。

小児では、体重から使用量を算定する（抗マラリア薬の含量は歴史的に塩基表示されることが多いので注意する）。妊婦で安全性が確かめられているのは、キニーネ、クロロキンであり、妊娠初期から使用できる（ただし、キニーネ塩酸塩水和物は添付文書上、妊婦には禁忌となっている）。妊娠中後期にアーテミスニン系薬とメフロキンが安全であることを示すエビデンスも近年蓄積されつつある。

治療後に再び発熱が生じ、原虫を末梢血中に認めた場合には、その原因を検討する。熱帯熱マラリアでは治療開始 15 日目以降に生じる場合がほとんどで、赤血球内サイクルに残存した原虫が再び増殖することによる（再燃 recrudescence）。この場合、薬剤耐性の関与は少ないため、初回治療に用いた抗マラリア薬が有効なことが多い。三日熱マラリアにおいては、ヒプノゾイトから新たに赤血球内サイクルが開始される再発 relapse と再燃を区別することはしばしば困難である。

なお、予防内服を行っていたマラリア患者では、治療薬は予防に使われていた薬剤を避けることが一般的である。

### 1. 合併症のない熱帯熱マラリア

- ① アルテメテル・ルメファントリン配合錠（リアメット配合錠：ノバルティスファーマ）  
成人には、1 回 4 錠を 1 日 2 回、3 日間食後に経口投与する。詳細は添付文書を参照する。小児には体重に応じて、以下の投与量を 1 日 2 回・計 6 回食後に経口投与する。

体重	アルテメテル/ルメファントリン	リアメット配合錠
5~15 kg	20 mg/120 mg	1 錠
15~25 kg	40 mg/240 mg	2 錠
25~35 kg	60 mg/360 mg	3 錠
≥35 kg	80 mg/480 mg	4 錠

詳細は添付文書を参照する。

- ② アトバコン・プログアニル塩酸塩（マラロン配合錠/マラロン小児用配合錠：GSK）  
成人には、1 日 1 回マラロン配合錠 4 錠を 3 日間、食後に経口投与する。  
小児には体重に応じて、以下の投与量を 1 日 1 回・3 日間、食後に経口投与する。

体重	アトバコン/プログアニル塩酸塩	マラロン小児用配合錠
5~8 kg	125 mg/50 mg	2 錠
9~10 kg	187.5 mg/75 mg	3 錠
11~20 kg	250 mg/100 mg	4 錠
21~30 kg	500 mg/200 mg	8 錠
31~40 kg	750 mg/300 mg	12 錠
≥40 kg	1000 mg/400 mg	16 錠

詳細は添付文書を参照する。

③ メフロキン塩酸塩（メファキン「ヒサミツ」錠 275：久光）

成人には、初回 750 mg 塩基（3 錠）、6~24 時間後に 500 mg 塩基（2 錠）を経口投与する

タイ国境地帯では *P. falciparum* のメフロキン耐性が報告されているため、同地で感染したと推定される患者には使用を避ける。詳細は添付文書を参照する。

④ キニーネ塩酸塩水和物（塩酸キニーネ「ホエイ」：マイラン）

成人には、1 回 500 mg を 1 日 3 回、7 日間経口投与する。詳細は添付文書を参照する。

ドキシサイクリン 1 回 100 mg を 1 日 2 回、またはクリンダマイシン 1 回 600 mg を 1 日 3 回 7 日間併用する（保険適応外）。

## 2. 重症マラリア

わが国では承認された抗マラリア薬の注射剤がないため、熱帯病治療薬研究班の薬剤使用機関に紹介し、グルコン酸キニーネ注射薬の臨床試験に参加することが望ましい。転院に時間を要する場合には、経口抗マラリア薬の投与を優先する（合併症のない熱帯熱マラリアを参照）。

WHO の治療指針では、アーテスネート注射薬をキニーネ注射薬より優れた薬剤として流行地における投与を強く推奨している。しかし、2018 年 12 月現在、欧米先進国で承認されたアーテスネート注射薬はなく、日本国内では入手が困難である。

① グルコン酸キニーネ注射薬（Quinimax 注：研究班保管薬で薬剤使用機関に常備）

通常は、キニーネ塩基として 8 mg/kg（グルコン酸キニーネとして 10 mg/kg）を 8 時間毎に 4 時間以上かけて点滴投与する。ローディング（初回倍量投与：16 mg 塩基/kg）が一般に推奨されるが、キニーネ、またはメフロキンがすでに投与されている場合には行わない。急性腎不全や肝不全を合併している患者で 48 時間を超えて使用する場合には、投与間隔を 12 時間毎にする。血液透析・濾過を実施する場合でも、投与量を減らさなくてよい。

Quinimax 注射薬はシンコナルカロイドの混合剤（96.1%キニーネ，2.5%キニジン，0.68%シンコニン，0.67%シンコニジン）である．成分量は塩基表示（250 mg/2 ml）されている．患者体重を15で除した数値が1回投与量（ml）にほぼ等しい（体重60 kgの場合4 ml）．体重別の1回投与量（キニーネ塩基として8 mg/kg）を下記の表に示した．

体重 (kg)	キニーネ塩基用量 (mg)	Quinimax 用量 (mL)
25 - 39	200 - 320	2
40 - 54	320 - 450	3
55 - 69	450 - 560	4
70 - 84	560 - 680	5
85 - 99	680 - 810	6

キニーネの副反応は，シンコニズム（耳鳴，高音性難聴，嘔気，めまい），低血糖（インスリン分泌促進による），低血圧（4 mg/kg/h を超える速度で投与される場合に生じやすい），QT 延長などの不整脈が代表的である．とくに高齢者や心疾患がある患者では，循環モニターが必要である．

原虫寄生率が十分に減少し（<1%が目安），経口摂取が可能であれば，いずれかの経口薬（合併症のない熱帯熱マラリアを参照）に変更する．キニーネ塩酸塩水和物にスイッチする場合には，注射薬と経口薬を合わせた投与期間が7日間になるようにする．併用するテトラサイクリン系薬，またはクリンダマイシンは経口薬にスイッチしてから開始して，計7日間投与する．なお，治療前に意識障害が認められた場合には，マラリア後神経学的症候群（post-malaria neurological syndrome）の発症リスクが高いため，メフロキンは避けることが望ましい．

### 支持療法

重症敗血症（severe sepsis）として，集中治療室で管理されることが望ましい．キニーネ投与中は低血糖が起こりやすいことに留意する．急性腎障害を合併し乏尿を認める場合は血液浄化療法を速やかに導入する．原虫寄生率が著しく高い（>30%）症例における交換輸血の効果は，最近は否定的な論調となっている．マラリアでショックを来すことはまれであり，そのような場合には細菌感染症の合併も考慮し，抗菌薬を併用する．

### 3. 非熱帯熱マラリアの急性期治療

諸外国では，安価で安全性の高いクロロキンが第一選択薬となっている．わが国では，1975年に製造・販売中止となった経緯があり，現在は使用できない．クロロキン耐性三日熱マラリアは，大洋州やペルーを中心に報告されている．わが国で承認されている抗マラリア薬はいずれも非熱帯熱マラリアにも有効である．

- ① アルテメテル・ルメファントリン（リアメット配合錠：ノバルティスファーマ）
- ② アトバコン・プログアニル塩酸塩（マラロン配合錠：GSK）  
合併症のない熱帯熱マラリアを参照。
- ③ メフロキン塩酸塩（メファキン「ヒサミツ」錠 275：久光）  
合併症のない熱帯熱マラリアを参照。熱帯熱マラリアの治療より少ない体重 1 kg あたり 15 mg の投与量でよいとする報告がある。

なお、エリテマトーデスの治療薬として 2015 年に承認されたヒドロキシクロロキン硫酸塩（プラケニル錠 200 mg：サノフィ）は抗マラリア作用を有するが、マラリアの治療には推奨されない。

#### 4. 三日熱・卵形マラリアにおける根治療法

三日熱および卵形マラリアにおいて、ヒプノゾイトに効果がある薬剤を投与して、再発を防ぐことを根治療法と呼ぶ。8-アミノキノリン薬のプリマキンが広く使用されている。G6PD 欠損症の患者では、溶血発作の生じる可能性があるため、プリマキンは使用禁忌となっている。このため、薬剤投与前に G6PD 活性を測定することが望ましい。測定にあたっては、獨協医科大学埼玉医療センター臨床検査部などに相談する。一般に日本人における G6PD 欠損症患者の割合は約 0.1%と低いが、サハラ以南アフリカでは 20%を超える地域もある。

- ① リン酸プリマキン（プリマキン錠 15 mg 「サノフィ」：サノフィ）  
通常、成人には、30 mg 塩基を 1 日 1 回食後に 14 日間投与する。また、通常、小児には 0.5 mg/kg（最大 30 mg）を 1 日 1 回食後に 14 日間投与する。急性期の発熱発作が消失次第、速やかに開始する。詳細は添付文書を参照する。

プリマキンに感受性が低下している三日熱マラリア原虫は大洋州、東南・南アジア、南米などからも報告があるため、特に熱帯・亜熱帯地域で感染した場合には、1 日 30 mg（0.5 mg/kg）塩基・14 日間の投与が推奨されるようになった。卵形マラリア原虫については、プリマキン感受性の低下は稀なため、英国などのガイドラインでは 1 日 15 mg（0.25 mg/kg）塩基・14 日間の投与を推奨している。

G6PD 欠損患者には禁忌であるが、軽度から中等度の活性低下の場合には、慎重に投与が可能なことがある。熱帯病治療薬研究班の薬剤使用機関などの専門家に相談する。なお、2018 年に米国では、単回投与でプリマキンと同等の効果が得られるタフェノキンが承認された。

## I-2 赤痢アメーバ症 Amebiasis

### 概要

赤痢アメーバ *Entamoeba histolyca* を病原体とする感染症を赤痢アメーバ症と総称する。世界的な疫学からは、*E. histolyca* は、赤痢菌や腸管組織侵襲性大腸菌と並び、致死的な重症小児下痢症を引き起こす病原体の1つである。我が国では、流行地域への渡航・移住による感染、同性間性交渉による感染が知られており、いずれも集団感染を引き起こす。なお、国内 HIV 感染者の初診時検査にて、21%が血清抗赤痢アメーバ抗体陽性であると報告されている。

赤痢アメーバは嚢子(シスト)と栄養体(トロフォゾイト)の二つの形態をとり、嚢子は感染者の糞便とともに排出され、長期にわたり環境中に生存しうる。ヒトに経口摂取された嚢子は小腸にて脱嚢を経て、栄養体になる。栄養体は偽足により腸管内での運動が可能であり、蛋白分解酵素により組織を融解し、腸管に潰瘍性病変を形成する。また、組織に侵入した栄養体は血行性に移行し、腸管外病変を形成することがある。栄養体は便中にも排泄されるが、体外に排出されると短時間で死滅する。

*E. histolyca* の病原性は主に3種類あり、宿主細胞死をもたらすこと、炎症惹起すること、組織侵入することである。栄養体は炎症性サイトカインを分泌し、マクロファージを遊走させてマトリックスメタロプロテアーゼ(MMPs)を分泌し、組織侵入することが明らかになってきた。

病型は腸管アメーバ症と腸管外アメーバ症に大別され、前者では下痢・腹痛・血便などの症状を認め、後者では最も多いのが肝膿瘍であり、発熱・右季肋部痛を呈する。

重症度に関連する因子として、糖尿病やアルコール中毒、悪性腫瘍および抗腫瘍治療、妊娠、ステロイド剤投与、免疫不全状態などが知られている。

なお、ヒトには3種の *Entamoeba* 属が感染するが、*E. histolyca* が病原性を持ち、*E. moshkovskii* も稀に病原性を持つとの報告もあるが、*E. dispar* は病原性を持たない。感染頻度では *E. histolyca* は1割程度で、他は病原性のない *Entamoeba* 属という報告もある。この3種を顕微鏡的に判別することは難しく、現時点ではPCR法による判別しかないが、PCR法は一部の研究室で行われているにすぎない。

予防に関しては、現時点で有効なワクチンは存在しない。

赤痢アメーバ症の国内感染報告数で2015年以降でやや減少に転じたものの、約800件/年に達している。ここ10年間の統計では2割が国外感染で、8割が国内感染であり、男女比では約9割が男性である。

赤痢アメーバ症は「アメーバ赤痢」として感染症法に基づく全数把握の5類感染症疾患であり、診断した医師は診断後7日以内に保健所へ届出する。他の性感染症(HIV、梅毒、

HBV、HCV、HAV、淋菌クラミジアなど）を合併している可能性もあるので、患者への説明（同意）後、それらを検査するのが望ましい。近年、潜伏性赤痢アメーバ持続感染者（無症候キャリア）が増えており、将来、侵襲性アメーバ赤痢を発症する可能性がある。その場合、感染症法での届出は不要だが、治療の対象となる。

## 症状・徴候

*E. histolyca* 感染の多くは潜伏性赤痢アメーバ持続感染者（無症候キャリア）であり、そのうち 10～20%が発症する。

### (1) アメーバ性大腸炎 amebic colitis

栄養体が腸管内に侵入して粘膜に潰瘍性病変を形成し、イチゴゼリー状粘血便・水様便・軟便・腹痛・体重減少をきたす。潜伏期は 2～4 週、もしくは数年に及ぶこともある。急性発症のこともあれば、炎症性腸疾患のように慢性腸炎に似た経過のこともある。長期に止痢剤を使用することで、中毒性巨大結腸症に至ることも知られている。慢性の経過を経て、肉芽腫からなるアメーバ腫と呼ばれる腫瘤性病変が形成されることもある。

### (2) アメーバ性肝膿瘍 amebic liver abscess

腸管から侵入した栄養体が門脈系を介して肝臓へ移行し、肝膿瘍を形成する。典型的には発熱、右季肋部痛を生じるが、初期には熱源不明の発熱のみを主訴に来院することも多い。下痢や血便は少なく、便潜血検査でも陰性のことが多く、左方移動を伴った白血球増多、CRP 上昇、胆道系酵素上昇を認めるが、好酸球は増加しない。画像検査では、アメーバ性の肝膿瘍は細菌性の肝膿瘍と比較して巨大で、境界鮮明・内部が均一などの特徴があるが、実際には両者の鑑別が難しいこともある。胸部 X 線では右横隔膜挙上・胸水が見られることもある。膿瘍穿刺で得られた膿汁は無臭でアンチョビペースト状の外観で、膿汁中には栄養体が存在するが、検鏡による検出率は必ずしも高くない。一部の施設では、膿汁を検体とした PCR 法が行われている。一般に治療反応性が良く、予後は良好であるが、膿瘍が破裂した場合は致死的なこともある。男性が女性の 10 倍以上多い。

### (3) 他の臓器病変

脳膿瘍、肺膿瘍、心外膜炎、皮下膿瘍などの報告があり、これらは大腸炎または肝膿瘍に併発することもある。

## 検査・診断

かなり以前の海外渡航歴でも感染に関係することがあり、また、性感染症の既往歴も重要な情報であり、問診が有用である。

### (1) 糞便や大腸粘膜組織の顕微鏡検査

原虫（嚢子もしくは栄養体）が検出されれば確定診断となるが、糞便検査の感度は 60%以下で、3 回以上の検査が勧められており、加えて形態的に非病原性で治療不要の *E. dispar* との鑑別は付かない。アメーバ肝膿瘍などの腸管外病変では、感度がさらに低下する。そのため、以下のような複数の検査を組み合わせることで確定診断を得る。

#### (2) 大腸内視鏡検査

上行結腸や虫垂に病変が限局することもある一方、全結腸に広がり、穿孔や腹膜炎・中毒性巨大結腸症のような致死性腸炎を起こすこともある。典型的には多発する潰瘍性病変を認めるが、初期は小さなアフタ様の所見で、経過と共に癒合し、タコイボ様の隆起を有する深い潰瘍となる。潰瘍性大腸炎との鑑別が難しいこともあるが、潰瘍性病変部位からの生検で、壊死組織とともに PAS 染色で染まる栄養体が認められれば、診断が確定する。

#### (3) 血清抗体検査

*E. histolytica* と *E. dispar* の鑑別には、血清中の *E. histolytica* 抗体を検出する「血清抗赤痢アメーバ抗体検査」が有用であったが、2017 年末の試薬製造中止に伴い、2018 年 11 月時点でも検査不可能となっている。

#### (4) *E. histolytica* 抗原検出法

欧米などの先進国では、糞便中「*E. histolytica* 抗原検出法」が臨床的に用いられ、直接検鏡を大きく上回る感度と特異度を持つことが知られている。2017 年にはイムノクロマトグラフィ法による検査 (*E. HISTOLYTICA* QUIK CHEK, TechLab) が、アメリカ食品安全局で認可になったことから、ベッドサイドで可能なほど簡便、かつ非常に高い感度で診断されるようになっている。しかし、2019 年 11 月時点で国内未認可である。

#### (5) PCR 法

便や腸液を用いた PCR 法による種の同定がゴールドスタンダードであるが、現時点では、一部の施設で行われているのみである。(株)SRL が便中赤痢アメーバ DNA 定性検査を受注しているが、保険適用外である(2019 年 11 月時点)。

### 治療方針

治療薬剤として、大腸炎や肝膿瘍などの治療に用いる組織移行の良い薬剤と、腸管内薬剤濃度が保たれ便中嚢子の排出を止める luminal agent の 2 種類がある。前者には、メトロニダゾール・チニダゾール・オルニダゾール等のニトロイミダゾール系薬剤の他、デヒドロエメチン・クロロキン等がある。後者には、パロモマイシン・ヨードキノール・ジロキサニド等がある。国内承認薬としては、メトロニダゾール（注射薬、経口薬）・チニダゾール・パロモマイシンが使用可能である。

#### (1) 無症候キャリア

症状がなく、便中から *E. histolyca* 嚢子が検出される場合は下記①の治療が必要である。ただし、便中へモグロビン陽性の場合は大腸炎を疑い大腸内視鏡を施行し、腸管アメーバ症の有無を確認する。

嚢子が検出されても PCR 法などで *E. dispar* と判断された場合は治療不要である。

服薬完了後、便検査にて、嚢子陰性化を確認する。パロモマイシンは腸管からはほとんど吸収されないが、腎機能障害、高齢者や腸疾患のある患者は注意する。

① パロモマイシン(アメパロモ 250 mg カプセル：ファイザー)

1,500 mg/日、分3、10日間

(2) 腸管アメーバ症

メトロニダゾールが第一選択薬である。壊死性大腸炎や大腸穿孔が疑われる場合、静注用メトロニダゾールの投与及び開腹手術の適応を検討する。

成人は通常下記の①で加療するが、内服開始数日後より食思不振、嘔気などの消化器症状の副作用頻度が高く、ドンペリドン(30 mg/日・分3)などを併用し、10日間完遂する。①で治療後に、シスト排出が長期に続く場合、もしくは再燃時には、2,250 mg/日に増量して再度加療する。ただし、四肢の痺れ・異常感覚など末梢神経炎の副作用が出現したら、使用を中止する。この他、無菌性髄膜炎・急性膵炎の副作用報告もある。内服ができない重症例では③を使用する。

メトロニダゾールはジスルフィラム様作用を有す為、内服中と内服終了後3日まではアルコール摂取を控えるように患者に指示する。過去に本剤による過敏反応を起こした患者、脳・脊髄に器質的疾患のある患者、血液疾患患者、妊娠3ヶ月以内の妊婦では禁忌である。

メトロニダゾールが何らかの理由で使えない場合、②を検討する。構造、作用機序ともにメトロニダゾールに類似し、ジスルフィラム様作用を有する点に注意する。また、適応はトリコモナス症に限られており、赤痢アメーバ症は保険適応外である。

① メトロニダゾール (フラジール 250 mg 内服錠:塩野義、他)

1,500 mg/日、分3、10日間

難治症もしくは再燃時 2,250 mg/日、分3、10日間

② チニダゾール(チニダゾール「F」200 mg・500 mg 錠：富士製薬)

1,200 mg/日、分3、7日間 (保険適応外)

③ メトロニダゾール注 (アネメトロ 500 mg 注：ファイザー)

1回 500 mg の点滴静注、8時間毎、7日間

難治症または重症の場合、初回 1,000 mg その後、6時間おきに 500 mg

治療効果判定のため、治療終了1~2週後に糞便検査を行い、アメーバ原虫の陰性化を確認する。上記による治療の後に、再発予防及び、残存した嚢子の殺滅を目的として、パ

ロモマイシンによる後療法が推奨されている。用法及び用量は無症候キャリアの場合と同様である。

### (3) アメーバ性肝膿瘍

腸管外アメーバ症で頻度の高いアメーバ性肝膿瘍の治療について記す。腸管アメーバ症と同様、①-③を用いて加療する。

細菌性肝膿瘍と異なり、膿瘍のドレナージは原則不要であるが、以下に示す状態ではドレナージも考慮する。穿刺により十分な排膿が得られれば、持続的なカテーテル留置の必要はない。

- 1) 上記薬物療法を開始後 72 時間以上たっても季肋部痛、発熱などの症状が持続する場合
- 2) 膿瘍径が 5～10 cm 以上で破裂の危険がある、もしくは左葉にあり、心膜腔へ穿破する危険性が高い場合

肝膿瘍は治療終了後も数カ月から数年にかけて画像上残存するので、画像検査は治療効果判定には不向きである。再発予防・嚢子の根絶目的にパロモマイシンを追加することもあるが、賛否両論がある。

### I-3 アカントアメーバ角膜炎 *Acanthamoeba keratitis*

#### 概要

アカントアメーバは土壌・水中をはじめ自然界に広く生息するアメーバであり、栄養体 (trophozoite) とシスト (cyst) の2種類の細胞形態を示す。

アカントアメーバ角膜炎は、外傷に伴って角膜にアメーバが感染して生じるきわめてまれな疾患であったが、近年、アカントアメーバで汚染されたコンタクトレンズを装用することで感染をおこす患者が増加し、問題となっている。

シストになると耐乾性、耐熱性、耐薬品性となり、これがアカントアメーバ角膜炎の治療を困難にしている。

アカントアメーバによる脳炎を起こす事例が報告されているが、角膜炎から脳炎に進展した事例は報告されていない。また、眼内炎に進展したという事例の報告もない。

#### 症状・徴候

アカントアメーバは水道水からも検出され、コンタクトレンズ装用者がレンズケアを行う水場に存在する。現在コンタクトレンズの主流となっている頻回交換型のコンタクトレンズは、昼間使用して夜はずしてコンタクトレンズ保存液 (コンタクトレンズケア用品) につけておき、翌日また装用する。このコンタクトレンズ保存液の主流となっている MPS (multipurpose solution) は消毒効果を合わせ持っているが、アカントアメーバに対する効果は非常に弱く、装用者がコンタクトレンズのケアを正しくおこなわない場合、多数のアカントアメーバがこの保存液内で増殖し、コンタクトレンズを介して角膜に感染することがある。

感染を起こすと、患者は視力低下・充血・流涙などを訴えるが、特に痛みが強いのがアカントアメーバ角膜炎の特徴である。角膜中央部表層から感染を生じ、徐々に周辺へと拡大するが、感染の進行はきわめて緩徐でありながら、経過中、炎症反応は一貫して高度であることも一つの特徴である。

#### 検査・診断

所見の特徴として、初期 (感染から1か月以内の時期) は角膜上皮・上皮下混濁を認め、角膜周囲に強い充血を生じ、時に角膜ヘルペスの所見に類似した偽樹枝状角膜炎を呈する。この時期に、角膜周辺から中央へ向かう神経に沿って認められる線状の浸潤を認め、放射状角膜神経炎 (radial keratoneuritis) と言われている。これはアカントアメーバ角膜炎に非常に特徴的な所見であり、早期診断をおこなうにあたってきわめて有用である。完成期に至ると、角膜中央の輪状浸潤、円板状浸潤の状態となり、著しい視力低下となる。

アカントアメーバの存在を証明することが、治療にあたって重要であり、角膜を擦過

して、塗抹検鏡と培養をおこなう。塗抹検鏡はグラム染色、ギムザ染色、パパニコロー染色など種々の染色法でアメーバシストを検出できるが、ファンギフローラ Y<sup>®</sup>染色を用いるとシストが蛍光色を発するので、見つけやすい。

## 治療方針

アカントアメーバに対する特効薬はなく、その点アカントアメーバ角膜炎の治療を困難にしている。日本眼感染症学会が作成した感染性角膜炎診療ガイドラインでは、3者併用療法が推奨されている。これは1)病巣搔爬と、2)抗アメーバ作用のある薬剤の局所投与と、3)抗真菌薬の全身投与を組み合わせる方法である。この中で主となるのは病巣搔爬であり、角膜の感染病巣を週2~3回削り取る治療をおこなう。搔爬を行わざるを得ないことが、とりもなおさずよい治療薬がないことを示している。

局所の点眼薬として使用するものについては、大きく分けて抗真菌薬と消毒薬に分けられる。抗真菌薬は栄養体には効果があるが、シストには効きにくいという大きな欠点がある。一方消毒薬は、深達性がありかつ強力なものを使用すると角膜の組織が破壊されるため、弱いものしか使用できないという欠点がある。

抗真菌点眼薬として市販のものはピマリシン点眼(5%)とピマリシン眼軟膏(1%)のみである。他の抗真菌薬は静注用製剤を生理食塩水に溶解し、点眼薬を自家作成して使用する。具体的には0.2%フルコナゾール点眼、0.05~0.1%ミコナゾール点眼、1%ボリコナゾール点眼などである。これらは30分に1回あるいは1時間に1回の頻回点眼をおこなう。

消毒薬としてはビグアニド系消毒薬が使用されており、グルコン酸クロルヘキシジンやポリヘキサメチレン・ビグアニド(PHMB: polyhexamethylene biguanide)を0.02%~0.05%の濃度にして点眼する。これらも30分に1回あるいは1時間に1回の頻回点眼をおこなう。前者はマスキン<sup>®</sup>、ステリクロン<sup>®</sup>W液などを使用できるが、後者はプールの消毒薬などから調整する必要がある。

抗寄生虫薬として、0.1%プロパミジンイセチオン酸塩点眼薬があり(国内未承認)、欧米では1時間に1回などの点眼として使用されている。

抗真菌薬の全身投与も3者併用療法の一環として行われているが、あくまで補助的なものにすぎない。

上記のような治療に抵抗する事例については、治療的角膜移植術をおこなって、病巣を取り去る必要がある。

## I-4 ジアルジア症(ランブル鞭毛虫症) Giardiasis

### 概要

ジアルジア症は病原性腸管寄生原虫であるジアルジア（ランブル鞭毛虫、*Giardia intestinalis*、syn. *G. lamblia*、*G. duodenalis*）による小腸及び胆道系の感染症である。

ジアルジアは2分裂により増殖する栄養型と、外部環境に耐性を持つ感染性嚢子の形態を取り、糞便中に排出された嚢子の経口摂取により感染する。したがって感染経路としては、食品媒介感染（氷、野菜、サラダなど）、水系感染（水道水、河川水など）、また性行為を含む手指などを介した接触感染が起こりうる。

本原虫は途上国から先進国まで世界中に分布する。特に途上国の小児ではしばしば10%以上の陽性率をみる常在の原虫であり、先進国においても米国では年間1万件以上が報告され、原虫感染症としては最多である。国内では、輸入感染症、特に旅行者下痢症の原因原虫として重要だが、国内感染例も少なくなく、感染症法の5類全数把握届出疾患として例年100件前後（IDWR: 2017年60件）が報告されている。

### 症状・徴候

感染者の多くが無症候性嚢子排出者となる。旅行者下痢症などで嚢子摂取後に発症する場合の潜伏期間は1~3週間だが、無症候性感染の場合の発症までの期間は一定しない。発症すると泥状・水様の下痢（しばしば脂肪性）、腹痛、鼓腸、げっぷ・放屁（強い硫化水素臭）、悪心・嘔吐を示す。ジアルジアの栄養型は上部小腸で腸上皮細胞に付着して腸管腔に留まるため、組織への浸潤はなく、したがって血便や高熱は通常認めない。また時に総胆管へ侵入し、胆管・胆嚢炎をみる。

下痢症状は通常1~2週間で自然治癒するが、一部は慢性感染に移行し、腸管上皮微絨毛の平坦化、吸収不良に起因する慢性の脂肪便、乳糖不耐症、体重減少などの原因となる。また、低 $\gamma$ グロブリン血症や分泌型IgA欠損症患者での重篤感染が報告されているが、AIDSでの重症化は知られていない。

### 検査・診断

便、十二指腸液、胆汁の直接顕微鏡検査により、活発に運動する栄養型を検出可能である。また集嚢子法が有効であり、長径10~14 $\mu\text{m}$ の楕円形の嚢子をみることができる。糞便塗抹によるヨード染色・コーン染色・ギムザ染色などでは、洋梨型の栄養型に4対8本の鞭毛と左右対称な2核・核小体及び中心小体が、また嚢子に4つの核・核小体、長軸方向に伸びる縦線維、鉤状の曲刺などの内部構造が認められる。

嚢子特異的蛍光抗体法や便中抗原検出のためのキットが各種発売されているが、診断薬としては未承認である。血清抗体検査は通常実施されない。

ヒトから検出されるジアルジアはすべて *G. intestinalis* だが、PCR シークエンスによる遺伝子レベルでの解析\*によって assemblage A～H の 8 遺伝子型が同定可能である。ヒトからは主に A と B が検出され、他の遺伝子型は各々他の脊椎動物に特異的な遺伝子型と考えられている。また、ヒトを含む幅広い脊椎動物に感染する assemblage B は著しい多型を示し、多くの亜型が同定可能なため、人獣共通感染の可能性評価やヒト-ヒト間感染経路の推定などの感染源調査に利用可能である。

\*金沢大学寄生虫感染症制御学教室 <http://www.parasitology.jp/>

## 治療方針

メトロニダゾール内服（5～7 日間）が効果的であり、唯一保険適用のある治療である。チニダゾール 2 g の単回服用は海外でよく使用されている。薬剤耐性が報告されているため、治療効果が認められない場合には即座に代替薬（アルベンダゾール、ニタゾキサニド、パロモマイシン等）に変更する。また、低  $\gamma$  グロブリン血症や分泌型 IgA 低下症をとまなう免疫不全が背景にある場合には、しばしば難治性となるため、1 クールの治療を最長期間で実施し、治療後のモニタリングが必須である。

- ① メトロニダゾール（フラジール 250 mg 錠：塩野義製薬、他）  
750 mg/日、分 3（小児では 15 mg/kg/日）、5～7 日間  
妊娠 3 カ月までの妊婦、脳・脊髄の器質的疾患、血液疾患の既往では禁忌
- ② チニダゾール（チニダゾール「F」200 mg・500 mg 錠：富士製薬）  
2 g（小児では 50 mg/kg）単回服用（保険適用外）
- ③ アルベンダゾール（エスカゾール 200 mg 錠：GSK）  
400 mg/日（小児では 10 mg/kg/日）、分 1、5 日間（保険適用外）
- ④ パロモマイシン（アメパロモ 250 mg カプセル：ファイザー）  
1.5 g/日（25～35 mg/kg/日）、分 3、5～10 日間（保険適用外）
- ⑤ ニタゾキサニド（Alinia 500 mg 錠）（国内未承認）  
1 g/日（小児では 200～400 mg/日）、分 2、3 日間

## I-5 クリプトスポリジウム症 Cryptosporidiosis

### 概要

病原体は従来、アピコンプレックス門コクシジア亜綱に分類されてきたが、近年の分子分類では昆虫寄生のグレガリナ類に近縁とされ、クリプトスポリジウム属のみが所属する新たな分類群のアピコンプレックス門グレガリノモルフェア綱が立てられた。クリプトスポリジウム属 (*Cryptosporidium* spp.) には、主にヒトに感染する *C. hominis* や、ヒトを含む幅広いほ乳類を宿主としうる人獣共通感染タイプの *C. parvum* をはじめとする約 26 種 (遺伝子型としては約 40 種) が報告されてきたが、ヒトから検出されるのはその一部である。ヒトに感染性のあるクリプトスポリジウムとしては、上記 2 種がヒト症例の 95% 以上を占める他、鳥類を宿主とする *C. meleagridis* が AIDS 患者などでしばしば見いだされ、*C. felis* (ネコ)、*C. canis* (イヌ)、*C. suis* (ブタ)、*C. muris* (齧歯類)、*C. andersoni* (ウシ) などのヒト感染 (大部分が免疫不全に伴う偶発感染と途上国の小児症例) が孤発例として報告されている。

クリプトスポリジウムは環境耐性のオーシストの経口摂取により感染する。外部での成熟期間を必要とするコクシジア類 [サイクロスポーラ、戦争シストイソスポーラ (旧戦争イソスポーラ) など] と異なり、クリプトスポリジウムのオーシストは排泄直後から感染性を有するため、性行為などでの直接的なヒト-ヒト間での糞口感染のリスクがある。また、オーシストは塩素殺菌などで不活化できず、数個 (おそらく 1 個でも) の摂取によっても感染が成立するため、療養施設等での糞便の不適切処理による集団感染や、水道・プール等を介した水系感染によるアウトブレイクが世界中から報告されてきた。

本原虫は先進国から途上国まで世界中に分布し、米国、イギリスなどのサーベイランスでは例年数千件のクリプトスポリジウム症が報告されている。また、途上国での実数は不明だが、AIDS での日和見感染が広範に認められることから、その常在は明らかである。一方、国内でのクリプトスポリジウム症の報告件数は例年 100 件以下 (IDWR:2017 年 19 件) に留まり、通常検査に含まれないことから見逃されている可能性が危惧される。免疫不全に伴う抗菌薬不応性の遷延する下痢症では、本原虫を念頭に鑑別診断を進めるべきである。

強力な感染性と有効な治療薬が存在しないことから、クリプトスポリジウムは「CDC のバイオテロリズム対策に関する勧告」に取り上げられ、国内でも四種特定病原体に指定されている。また、クリプトスポリジウム症は感染症法の五類届出疾患 (全数把握) であり、免疫不全にともなう日和見感染症として、AIDS 診断の指標疾患にも指定されている。

### 症状・徴候

経口摂取されたクリプトスポリジウムは、胃酸・胆汁酸の連続刺激によりオーシストをハッチさせ、小腸腔に放出されたスポロゾイトが、腸粘膜上皮細胞の刷子縁の微絨毛内に

侵入することで感染を成立させ、増殖を開始する。潜伏期間はオーシストの摂取後 5～10 日ほどであり、1 日 10 L を超えることもある激しい水様性下痢、腹痛、悪心・嘔吐、倦怠感をみる。脱水はしばしば高度であり、発熱は時に見られるが高熱となることは少なく、通常、血便は認めない。健常人では通常 10 日～2 週間ほどで自然治癒をみるが、免疫不全症例（先天性免疫不全、AIDS、抗癌剤治療時、臓器移植後等）では下痢の再発を繰り返し、著しい体重減少をみる。そのほか、胆管・胆嚢炎、膵炎、気管支炎・肺炎等の腸管外症状が報告されている。

本症の慢性化・重症化例では患者の免疫学的背景の確認が必須である。また逆に、先天性免疫不全症（高 IgM 症候群を含む低  $\gamma$  グロブリン血症等）の根治を目的とした骨髄移植や抗癌剤治療など、免疫低下状態が想定される場合には、事前スクリーニングにおいて本原虫の有無を確認しておく必要がある。

## 検査・診断

水様性の下痢便には大量のオーシストが排出されており、直径 5  $\mu\text{m}$  と小型だが、ショ糖（遠心）浮遊法、抗酸染色法による顕微鏡的検査で検出することができる。また、十二指腸液、喀痰及び肺胞洗浄液からの検出例もある。病理検査では生検材料を用いた組織標本で、腸粘膜上皮の刷子縁に寄生するドーム状のメロントを検出できることがある。オーシスト特異的免疫蛍光抗体、便中抗原検出のためのキットが各種発売されているが、診断薬としては未承認である。一方、血清抗体検査は通常実施されていない。PCR による検出では、形態的にはオーシストを検出できない低レベル感染の診断が可能であり、また種鑑別も可能だが、専門の研究室\*へのコンサルトが必要である。

なお、クリプトスポリジウムのオーシストには通常の消毒がほぼ無効なため、検査室における糞便材料、汚染機材等はすべて感染性材料として取扱い、煮沸、可能であればオートクレーブ処理が望ましい。またクリプトスポリジウムは特定病原体（四種病原体等）に指定されているため、所持・移送・取り扱い等に法令に従った手続きを要する。このため、検査室等で診断された場合には、残余糞便等を可及的速やかに不活化するのが望ましい。

\*金沢大学寄生虫感染症制御学教室 <http://parasitology.jp/index.html>

## 治療方針

ニタゾキサニドが唯一健常人における下痢症状の期間短縮に有効とされるが、免疫不全における治療効果にはエビデンスがない。パロモマイシン、アジスロマイシンも同様である。このため、脱水・栄養補正をベースとした対症療法が基本となる。免疫不全症例では、原疾患の治療（AIDS における ART や先天性免疫不全における骨髄移植等）が効果的であり、通常 CD4 陽性 T 細胞数が 200/ $\mu\text{L}$  以上では、クリプトスポリジウムは速やかに消失する。

- ① ニタゾキサニド (Alinia 500 mg 錠) (国内未承認)  
1~2 g/日、分 2、14 日間 (健常者では 3 日間)
- ② パロモマイシン (アメパロモ 250 mg カプセル : ファイザー) (保険適用外)  
1.5~2.25 g/日 (25~35 mg/kg/日)、分 3、14 日間  
アジスロマイシン (ジスロマック 600 mg 錠 : ファイザー) (保険適用外)  
600 mg/日、分 1、14 日間 両者の併用

## I-6 トリコモナス類による感染症 Trichomonads-related infections

ヒトに感染するトリコモナス類（トリコモナス目 *Trichomonadida*）の原虫としては、トリコモナス属の膣トリコモナス、口腔トリコモナス、腸トリコモナスと別属に分類される二核アメーバが知られる。このうち病原性を示すのは膣トリコモナスと二核アメーバであり、そのほかは非病原性原虫と考えられている。

### (1)膣トリコモナス症 Vaginal trichomoniasis

#### 概要

膣トリコモナス症は、ヒトを宿主とするトリコモナス属の唯一の病原性原虫である膣トリコモナス (*Trichomonas vaginalis*) による感染症である。トリコモナス属原虫はその生活環において二分裂によって増殖する栄養型のみをとり、環境耐性の嚢子を形成しない。このため感染は基本的にヒト-ヒト間の接触感染（主に性行為感染）だが、タオル、公衆浴場の浴槽、イスなどの接触感染媒介物を介した感染もありうる。また、トリコモナス感染妊婦では出産時に 2～17%の頻度で新生児への経膣感染が起こりうる。膣トリコモナスの感染部位は男女の泌尿生殖器が主だが、咽頭・扁桃炎や胸水、膿胸穿刺液などから膣トリコモナス原虫が検出される異所寄生もある。

世界では、年間約 1 億 4,000 万件の膣トリコモナス症が新規に発生しているものと推定され、非ウイルス性では最多の性感染症である。国内では 1998 年以降、膣トリコモナス症は性感染症定点調査に含まれておらず、流行状況が不明だが、サーベイランス最終年度の 1997 年の約 600 定点での報告では、性器クラミジア感染症 15,840 件、淋病様疾患 8,572 件、尖圭コンジローム 5,959 件に対して膣トリコモナス症は 2,412 件だった。近年のレセプト情報では、毎年およそ 14 万件の治療が主に生殖年齢の女性を対象に実施されており、国内では最多の寄生虫病である。

#### 症状・徴候

感染者の約 70%は無症候性だが、女性では尿道炎、バルトリン腺炎、膣炎のほか子宮頸管や卵管に感染して骨盤内炎症性疾患の原因となる。男性では尿道炎、前立腺炎や精管炎をみる。通常、感染機会から数日～10 日前後の潜伏期を経て、悪臭の強い膿性・泡沫状黄緑色の帯下や尿道分泌物の増加、外陰部不快感（痒痒感、灼熱痛）、性器の潰瘍性病変、排尿痛、性交痛、射精痛、排尿障害などで発症をみる。膣トリコモナスには株による病原性の違いがあり、またホルモンバランスなどの生理状態による膣内環境の違いによって虫体の増殖率が変化するため、経過中の症状の軽重は著しく多様である。

未治療の場合、女性では年余にわたる慢性感染の経過をとりうる。一方、男性では自然

治癒例が少なくなく、発症自体が稀であり、自覚症状があるとしても軽微な排尿時違和感をみる程度である。トリコモナス感染患者は感染源となり、また、感染妊婦では炎症性刺激による早産や上記の新生児への経膣感染のリスクがあり、さらに膣粘膜びらんは HIV などの他の性感染症に対する感染感受性を高めるため、たとえ無症候性であっても膣トリコモナス感染は積極的に治療すべきである。

## 検査・診断

膣壁や子宮頸部にみられる多数の発赤や点状出血斑はイチゴ様所見（strawberry appearance）と呼ばれ、膣トリコモナス感染の膣炎に特徴的な徴候だが、確定診断は病原体の検出による。なお、膣トリコモナス症では 15～28%にクラミジアが、また約 10%に淋菌の重複感染が認められるため、膣トリコモナス症に対する診断・治療と同時に、網羅的なスクリーニング検査による各種性感染症の確実な同定と個別治療を実施する。

トリコモナス原虫の検出には、尿道分泌物、膣分泌物（帯下）、尿沈渣のほか、異所寄生の場合には、喀痰、肺胞洗浄液、胸水、膿瘍穿刺液などを検体として使用し、以下の検査が実施可能である。

- ①新鮮サンプルの直接鏡検：鞭毛、波動膜により動き回る紡錘形の栄養型の運動を検出。
- ②塗抹染色標本（ギムザ染色など）：トリコモナス類の形態による種同定が可能。
- ③培養検査：受託検査が利用可能（判定までは 2 日～1 週間程度）。
- ④PCR 検出：研究用試薬（保険適用外）として検査が提供されている。

## 治療方針

ニトロイミダゾール系薬剤の内服を基本とし、ときに膣錠の併用が治療に用いられる。耐性が報告され再発のリスクがあるほか、再感染も起こりうるため、治療終了時および一定期間後の再検査は必須である。ピンポン感染予防のため、性的パートナーとの同時治療が望ましい。

ニトロイミダゾール系薬剤は変異原性が指摘されているため、妊娠 3 ヶ月以内の妊婦への投与は原則禁忌とされるが、投薬による有益性が危険性を上回ると判断される場合には投与可能である。

- ① メトロニダゾール（フラジール 250 mg 錠：塩野義製薬、他）  
500 mg/日、分 2、10 日間
- ② メトロニダゾール膣錠（フラジール膣錠 250 mg：塩野義製薬、他）  
250 mg/日、分 1、10～14 日間
- ③ チニダゾール（チニダゾール「F」200 mg 錠：富士製薬）  
400 mg/日、分 2、7 日間

④ チニダゾール (チニダゾール「F」500 mg 錠：富士製薬)

2 g 単回投与

(2)二核アメーバ症 Dientamoebiasis

**概要**

二核アメーバ (*Dientamoeba fragilis*) は従来はアメーバ類に分類されてきたが、近年の分子分類によってトリコモナス類に再分類された大腸寄生の腸管寄生原虫である。

長年非病原性原虫とみなされてきたが、最近の症例および疫学研究によって下痢症の原因として注目され、二核アメーバ症 (dientamoebiasis) の原因原虫とされるようになった。従来見過ごされてきた理由は、診断が極めて難しいことにあると考えられる。本原虫は基本的に栄養型のみが糞便中に検出されるが、運動性がほとんどないために直接法での検出は極めて困難である。また糞便容器等で採取し一定時間が経過すると、栄養型は容易に崩壊するため、新鮮便の塗抹検体を適切に固定してギムザ染色などで可視化する必要がある。

当初の臨床および疫学研究はこのギムザ染色による評価によって実施されていたが、ジアルジアを上回る高度の蔓延、さらに、感染時の下痢の発症率がジアルジアよりも高い可能性が示唆され、さらに近年の分子疫学調査によってオーストラリアなどの先進国でも同様の観察がなされるに至り、本原虫の病原性が注目されるようになった。国内での検出報告は蛋白漏出性胃腸症に本原虫を検出した 1 例があるのみであり、今後、原因不明下痢症の鑑別診断として検討していく必要がある。

**症状・徴候**

ジアルジアと同様に無症候性感染がみられる。一旦発症すると 70%以上で下痢、腹痛を認めるが、嘔気・嘔吐や発熱は 10%以下である。感染者の 30%以上が 2 週間以上の慢性感染に移行したとする報告もある。

**検査・診断**

研究を目的とした糞便検体のギムザ染色・PCR 試験を実施している専門機関\*へのコンサルテーションが必要。

\*金沢大学寄生虫感染症制御学教室 <http://parasitology.jp/index.html>

**治療方針**

世界的にも症例数は限られており、以下のいずれの治療もその有効性は証明されていない。報告による有効率はいずれも 80~100%だが、メトロニダゾールでは治療失敗例が比較

的多い。そのほかテトラサイクリン系抗菌薬が有効との報告もある。いずれの治療でも、一旦完治をみても再発が少なくない。治療終了時および一定期間後のモニタリングが必須である。

- ① ヨードキノール (Yodoxin oral 650m g) (国内未承認)  
1.95 g/日、分3、20日間
- ② パロモマイシン (アメパロモ 250 mg カプセル：ファイザー) (保険適用外)  
1.5～2.25 g/日 (25～35 mg/kg/日)、分3、7日間
- ③ メトロニダゾール (フラジール 250 mg 錠：塩野義製薬、他) (保険適用外)  
1.5～2.25 g/日、分3、10日間

## I-7 アフリカトリパノソーマ症(睡眠病) African trypanosomiasis (Sleeping sickness)

### 概要

ヒトに本疾患を起こすのはトリパノソーマ原虫である *Trypanosoma brucei gambiense* と *Trypanosoma brucei rhodesiense* であり、いずれもツェツェバエにより媒介され、前者はガンビアトリパノソーマ症(西アフリカ型)、後者はローデシアトリパノソーマ症(東アフリカ型)の原因となる。保虫宿主は前者ではヒト、後者では家畜、野生動物などの種々の哺乳類である。ツェツェバエの体内ではエピマスチゴート型で増殖するが、発育終末トリポマスチゴート型となってヒトや他の哺乳類に感染し、それらの哺乳類の体内ではトリポマスチゴート型で増殖する。病期はⅠ期(早期)とⅡ期(後期)に分かれるが、Ⅱ期では中枢神経系病変を生じて治療は難渋し、予後は不良である。ガンビア型に比べてローデシア型の方が急速に進行し、重症度も高い。

地理的には、ガンビア型はサハラ以南アフリカの西～中央部、ローデシア型は同東部に分布するが、ウガンダでは両者がみられる。本疾患の非流行地への輸入例はほぼ毎年の様に報告がなされており、2001年には12例が報告されたが、その多くはタンザニアのゲームパークで感染したローデシア型である。

### 症状・徴候

ツェツェバエによる刺咬の5～15日後に、当該部位に皮膚病変が出現し、直径2～5cmとなるが、有痛性、限局性で硬結を有し、赤黒い盛り上がりを示す(chancere)。しかし、chancereはガンビア型では見られないことも多い。刺咬後、ガンビア型では数週～数ヶ月経過して、ローデシア型では1～4週経過して全身症状が出現する。発熱は高頻度であり、しばしば間欠的に生じるが、この時期には頸部リンパ節腫脹がみられることが多い。その他、脾腫、発疹、掻痒、浮腫(主に顔面)がみられることもある。Ⅱ期には多彩な中枢神経系症状が出現し、最終的に昏睡から死亡に至る。全経過はガンビア型では数ヶ月～数年と長い、ローデシア型では数週～数ヶ月と短く、中枢神経系症状の出現前に死亡することも多い。

一般検査では赤沈亢進、貧血、血小板減少、高ガンマグロブリン血症がみられる。さらに、ローデシア型では凝固異常、DIC、肝機能異常がみられることもある。血清や髄液のIgM濃度が増加し(特にガンビア型)、髄液ではさらに単核球、蛋白が増えるが、透明なことが多い。

旅行者では流行地住民よりもchancere、下痢、肝機能障害、黄疸などが多く、睡眠異常などが少ないなど、両者での違いも念頭におく必要がある。旅行者では発病初期の発熱だけの時期に、血液標本で診断された症例も多い。

## 検査・診断

予後の悪いローデシア型でも早期に診断することにより、殆どの例で治癒が可能であるので、発熱のみの症例でも疑いがあれば積極的に診断を試みる。また、II期に進展しているかどうかの判定は、治療上非常に重要である。

I期では血液あるいはリンパ節穿刺液の生鮮標本を作成し、運動性を有する本原虫を検出する。血液での確認のためには、厚層塗抹標本をギムザ染色して検鏡する。また遠心操作による原虫の濃縮については、ヘマトクリット管で遠沈して buffy coat を観察する方法がある。この場合、マラリア原虫の様にアクリジン・オレンジ色素で染色して蛍光顕微鏡で観察すると、検出感度がより高くなる。ローデシア型では原虫が多いので検出しやすいが、ガンビア型では少ないので数日間検査を繰り返す必要もある。リンパ節穿刺液の検査はガンビア型で有用である。また、chancre の穿刺液では最も早期に診断できることがあり、骨髓穿刺液でも診断できることがある。

II期では血液やリンパ節穿刺液での検出は困難となり、髄液での検出となるが、遠心沈渣の生鮮標本、あるいはギムザ染色塗抹標本を用いる。

ガンビア型とローデシア型の病原体は形態的に区別不可能であり、血清抗体、PCR 法などで区別されるが、検査できる場所は一部の専門機関に限られている。

## 治療方針

感染地域、可能ならば上記検査で型を推定し、さらに病期を決定して治療薬剤を選択する。ペンタミジンイセチオン酸塩以外の薬剤は全体的に副作用が強く、スラミンでは発熱、発疹、消化器症状など、エフロルニチンでは貧血、消化器症状、痙攣などがあるが、メラルソプロールは最も毒性が強く、2～10%に脳症が生じ、そのうち 50%近くが死亡するとされる。

ペンタミジンを除くこれらの薬剤は、メーカーから世界保健機関 (WHO) の Neglected Tropical Diseases コントロール部門を介して、無償供与されている。

### ガンビア型

#### a) I期

- ① ペンタミジンイセチオン酸塩 (ベナンボックス 300 mg 注：サノフィ)

4 mg/kg (最大 200 mg) を 1 日 1 回、筋注あるいは点滴静注、7 日間 (保険適用外)

#### b) II期

- ① エフロルニチン (国内未承認薬)

1 回 200 mg/kg の点滴静注を 1 日 2 回、7 日間

ニフルチモックス (国内未承認薬)

15 mg/kg/日、分 3 (経口)、10 日間 両者の併用

無効の場合には下記メラルソプロールを試みるが、重篤な副作用には十分注意する。  
新規経口薬フェキシニダゾールはガンビア型に有効とされるが、既に重篤な中枢神経症状  
が出現している例では治療失敗が多い。

#### ローデシア型

##### a) I 期

###### ① スラミン（国内未承認薬）

初めに 5 mg/kg の試験的静注を行い、その後 20 mg/kg（最大 1 g）の静注を週 1 回、  
計 5 週間

スラミンの入手が遅れる場合、上記ペンタミジンで治療開始し、入手可能になったらス  
ラミンに変更することも行われる。

##### b) II 期

###### ① メラルソプロール（国内未承認薬）

2.2 mg/kg/日、緩徐に静注、10 日間。髄液細胞増多があるときなど、プレドニゾロ  
ン 1 mg/kg/日（最大 40 mg）の併用

重篤な副作用には十分注意すること。

## I-8 アメリカトリパノソーマ症(シャーガス病)

### American trypanosomiasis (Chagas disease)

#### 概要

アメリカトリパノソーマ症はクルーズトリパノソーマ (*Trypanosoma cruzi*) の感染によって引き起こされる人獣共通感染症で、古典的概念では吸血性のカメムシであるサシガメにより媒介される疾患である。本来、*T. cruzi* を媒介するサシガメの生息地域である中南米に局限して発生するため、我が国を含めた非流行国では疾病対策が行われない「顧みられない熱帯病」(Neglected Tropical Disease: NTD) の一つであった。しかしながら、母子感染や輸血/臓器移植感染による非サシガメ媒介性シャーガス病が知られるようになり、我が国でも2012年に母子感染による先天性患者の発生が報告された。近年、*T. cruzi* の媒介昆虫になりうるオオサシガメの大量発生が中国で報告されるなど、本来の非発生国における流行について懸念が高まっている。シャーガス病はもはや中南米に局限した疾病ではなく、我が国を含め世界的な対策を要する国際感染症として捉える必要がある。

シャーガス病は感染症法に指定されておらず、これまで正確な国内での患者の発生状況や感染率に関する調査は行われていない。我が国に潜在性に拡大する可能性が示唆される母子感染や輸血感染を封じ込めるためには、より一層の体制整備が求められている。

#### 症状・徴候

急性期症状は感染後の1週間後からみられる。サシガメ刺咬部位の腫脹である Romaña 徴候(片側性眼瞼腫脹)は有名であるが、*T. cruzi* の感染の証拠にはならず、感染者でもこの徴候を認めないことも多い。急性症状としては発熱、全身性リンパ節腫脹、脾腫など非特異的な症状が一過性にみられるほか、症例によっては急性心筋炎を生じて予後不良となる場合がある。急性期の症状が寛解したあとは長期にわたり無症状で経過し、慢性合併症による症状を引き起こす。慢性期の症状は心臓合併症が有名であり、その他、食道もしくは腸管拡張(巨大結腸症)がある。

心臓合併症は心筋収縮力の低下、刺激伝導障害および不整脈による労作時の息切れ、動悸など多彩な症状を引き起こし、アダムス・ストークス症候群や心室瘤のほか、重篤な不整脈により突然死することもある。我が国では、特に中高年者で発症するため、多くの症例で高血圧症などに併発する心不全、原因不明の不整脈として見逃されている症例も多いと思われる。流行地での居住歴があり、本症が否定できない場合には、積極的に抗体検査を実施する必要がある。

食道の拡張は嚥下障害を引き起こし、巨大結腸症は慢性的に便秘を生じる。腹部X線などで結腸の拡張が見られた際にも、本症の鑑別のために、まずは居住地の問診が必要である。

## 検査・診断

### 1. 免疫学的診断法

スクリーニング検査として抗体検査が極めて有効である。国内では研究用試薬として、ELISA 法による抗体価の測定キット、ならびにイムノクロマト法による迅速診断キットが入手可能である。特に無症状の慢性期患者には抗体検査が有効であり、本検査で陽性であった場合には、末梢血の培養検査ならびに PCR 検査による病原体の同定を試みる。

### 2. 寄生虫学的診断法

急性期に限り、患者血液のギムザ染色による原虫の直接検出が可能である。しかしながら、慢性期には血中の原虫数は著明に減少するため、NNN/LIT 培地による培養検査のほか、PCR 法による遺伝子検出を繰り返し試みる必要がある。外因診断法(xenodiagnosis)は患者血液を未感染のサシガメに吸血させ、糞中のトリパノソーマを検出する方法であり、感染浸淫地では簡便かつ高感度な検査であるが、国内での実施は困難である。

### 3. その他の検査結果

本疾患に特異的な検査所見はなく、慢性期には血液検査で異常を認めないことが多い。心臓合併症のスクリーニングのために、ホルター心電図、心臓超音波および血中の脳性ナトリウム利尿ペプチド(BNP)は必須の検査である。

## 治療方針

早期の薬物治療により、慢性期合併症の発症を抑止し、致死率を低下させることができる。一方、感染期間の長期化は治療効果を低下させ、薬物治療に伴う有害事象の発生率を高める。薬物治療については、進行した心臓合併症をもつ慢性期シャーガス病患者に対する効果は否定されたが(BENEFIT trial; Morillo CA, et al. *N Engl J Med* 2015, 373.), (1) 50 歳未満であること、(2) 心臓合併症があっても軽度であること、を満たしていれば積極的に行うべきであるとされている(Cardoso CS, et al. *PLoS Negl Trop Dis* 2018, 12, e0006814.)。

有効性のある薬剤として、ニフルチモックスおよびベンズニダゾールがある。前者は急性期のみには効果があるとされ、後者は慢性感染症にも有効性が報告されている。特にベンズニダゾールを小児期に使用した場合は、ほぼ 100%の治療効果があるとされるが、50 歳をこえる症例には高い有害事象が報告されており、投薬には注意が必要である。ニフルチモックスの副作用には、振戦、不眠、食欲不振、体重減少、神経炎、貧血が報告されている。ベンズニダゾールは忍容性が高い薬剤といわれるが、骨髄抑制、皮疹、肝障害などが報告されている。また、特に注意が必要な有害事象として末梢神経炎が挙げられ、ベンズニダゾールの総投与量が 18 g を超えると顕著に出現するとされる。投与を中断しても症状は進行するため、しびれ等の症状が出現した場合には、すみやかに投与を中止する。いずれの薬剤も WHO から供給を受けることが可能であるが、入手には時間を要する。

- ① ニフルチモックス(国内未承認)  
8~10 mg/kg/日 (小児では 15 mg/kg/日に増量も可能) 分3 1~4 ヶ月間
- ② ベンズニダゾール(国内未承認)  
5~10 mg/kg/日 分2 1~2 ヶ月間

## I-9 リーシュマニア症 Leishmaniasis

### 概要

リーシュマニア症は 20 種を超える *Leishmania* 属原虫の慢性感染症であり、感染した原虫種によりさまざまな病態を呈する疾患である。今なお、世界で年間 70 万人から 100 万人を超える新規患者が発生し、2 万人から 3 万人が死亡している。不安定な世界情勢のため、流行地を離れて診断される症例が海外で増加しており、我が国でも注意が必要な寄生虫疾患である。リーシュマニア症は 3 つの病型に分類される。カラ・アザールとよばれ、最も重篤な「内臓型」、患者数をもっとも多い「皮膚型」、そして粘膜の破壊性変化をきたす「粘膜・皮膚型」、である。この他、内臓型リーシュマニア症への不完全な治療後に皮膚に生じる「カラアザール後皮膚リーシュマニア症(Post kala-azar dermal leishmaniasis, PKDL)」は、新たな内臓型リーシュマニア症の感染源になりうる重要な病態である。いずれもサシチョウバエが媒介し、予防薬やワクチン接種による感染予防策は確立されていない。

2006 年に深在性真菌症治療薬であるリポゾーム化アンホテリシン B (アンビゾーム点滴静注用：大日本住友製薬) にリーシュマニア症への効能が追加され、一部の症例で国内承認薬による治療が可能となった。しかしながら、治療方針の決定には正確な病原体の同定が必要であるにも関わらず、国内では十分な検査体制は確立されておらず、一部の研究機関でのみ検査の実施が可能である。

### 症状・徴候

1) 内臓型・・・*Leishmania donovani*, *L. infantum* が原因となる。世界で年間 50,000 人から 90,000 人の新規患者が発生しており、その 90%以上は、ブラジル、エチオピア、インド、ケニア、ソマリア、南スーダンおよびスーダンで発生している。臓器マクロファージに原虫が感染する慢性感染症であり、発熱、体重減少、肝脾腫、汎血球減少、リンパ節腫脹をきたし、適切に治療されなければ致命的経過をたどる。HIV 感染症を合併する症例では治療に抵抗し、致死率が高まることが知られており、抗レトロウイルス薬による HIV 感染症のコントロールも重要である。

2) 皮膚型・・・*L. tropica*, *L. major*, *L. aethiopic*a (以上、旧大陸型)、*L. mexicana*, *L. amazonensis*, *L. venezuelensis*, *L. braziilensis*, *L. guyanensis*, *L. panamensis*, *L. peruvia*, *L. infantum* (以上、新大陸型) が原因となる。年間の患者発生数は 600,000 人から 1,000,000 人と報告され、その 90%以上はアフガニスタン、アルジェリア、ブラジル、コロンビア、イラン、シリアで発生している。虫刺部から拡大する丘疹は、拡大とともにその中心に潰瘍が形成され、数年の経過で最終的に癬痕を残して自然治癒する。細菌などの混合感染を生じない限り病変は無痛の

であり、周囲にリンパ節腫脹を伴うことがある。皮膚型ではすべての症例に治療が必要ではなく、皮膚病変が顔面および関節に生じた症例のほか、粘膜病変への拡大の可能性がある症例(新大陸型)、免疫不全者など再発の可能性が高い症例において、積極的な薬物治療が必要となる。

3) 粘膜・皮膚型・・・*L. braziliensis*, *L. panamensis*, *L. guyanensis*, *L. amazonensis* など主に新大陸に分布する原虫が原因となる。その 90%以上はボリビア、ブラジル、エチオピア、ペルーで発生している。無治療で経過すると、上咽頭の粘膜組織を進行性に破壊し、嚥下・咀嚼機能を低下させることから、本型には内臓型と同様に全身的な薬物治療が必須である。

4) PKDL・・・内臓型リーシュマニア症に対する治療が不完全な場合に生じる病型であり、四肢・軀幹に生じるさまざまな皮膚病変が特徴的である。内臓リーシュマニア症の治療後6ヶ月から1年後に生じることが多く、その発生率は5～10%と考えられている。このPKDLはさらなる内臓リーシュマニア症の潜在的な感染源になることが知られている。

## 検査・診断

### 1) 寄生虫学的診断

病変部位を直接採取し、顕微鏡的に原虫を検出することで診断する。内臓リーシュマニア症では、骨髄・肝臓・リンパ節が検査対象となる。皮膚・粘膜病変では、潰瘍性病変の辺縁部に対して生検を行うとよい。同時に Novy-MacNeal-Nicolle (NNN) 培地による分離培養も試みるべきであるが、皮膚・粘膜病変では細菌の混入リスクが高く、分離は困難なことが多い。

### 2) 血清学的診断

内臓型リーシュマニア症の診断に活用でき、ELISA 法による特異抗体検出キットが研究試薬として国内で入手可能である(保険適応外)。しかしながら、HIV 患者においては抗体価が低く偽陰性となる可能性があるほか、活動性の病変かどうかを判定できないため、血清学的診断は補助的診断にとどまる。

### 3) 遺伝子学的診断

形態診断に不慣れな国内においては、遺伝子診断がもっとも確実な診断方法となる。内臓型では骨髄・肝臓・末梢血から病原体遺伝子の検出を試みる。一方、皮膚・粘膜病変では滅菌綿棒による擦過物から遺伝子を検出することが可能であり、PCR 法や LAMP 法による検出法が確立している。リーシュマニア属原虫の検出には、一般的に 18S rRNA を標的とした PCR/LAMP 法を用いることが多く、高い検出感度が報告されている。一方、治療法を選択するには感染している原虫種を正確に同定することが必要であり、この場合には、*cytb* 遺伝子のシーケンス解析を合わせて行うことで、正確な原虫種の同定が可能となる。いずれも、

一部の大学研究室で実施が可能である。

## 治療方針

病型、感染地域のほか、感染した原虫の種類により治療方針は細かく分類される。国内ではリボゾーム化アムホテリシン B(アムビゾーム点滴静注用：大日本住友製薬)が保険承認されていることから、まずは本薬剤の使用を考慮すべきである。

### A 内臓型

免疫能の正常な患者に対して 1)を、免疫不全者では 2)を用いる。本薬剤での治療が困難な場合には、さらに 3), 4)による治療を考慮する。

- 1) アムビゾーム 2.5 mg/kg(力価) を 1 日 1 回点滴静注 1～5 日目の連日, 14 日目及び 21 日目にそれぞれ投与。「保険収載」
- 2) アムビゾーム 4.0 mg/kg(力価) を 1 日 1 回点滴静注 1～5 日目の連日, 10 日目, 17 日目, 24 日目, 31 日目及び 38 日目にそれぞれ投与。「保険収載」
- 3) スチボグルコン酸ナトリウム (治療用として個人輸入が可能, 商品名 ; Pentostam) 20 mg/kg 1 日 1 回筋注もしくは静注 28 日間。
- 4) ミルテホシン (治療用として個人輸入が可能, 商品名 ; Impavido) 1 回 50 mg を 1 日 2 回から 3 回内服 28 日間。

### B 皮膚型

薬剤の全身投与(経口・経静脈) および局所投与のほか、凍結療法(クライオセラピー)などが組み合わせられることがある。全身投与の際には、国内では保険承認薬であるアムビゾームが優先される。

#### ① 全身投与

- 1) アムビゾーム 2.5 mg/kg(力価) を 1 日 1 回点滴静注 6 日間。「保険収載」
- 2) スチボグルコン酸ナトリウム 20 mg/kg 1 日 1 回筋注もしくは静注 10～20 日間。
- 3) ミルテホシン 1 回 50 mg を 1 日 2 回から 3 回内服 28 日間。

#### ② 局所投与

スチボグルコン酸ナトリウム 1～3 mL を病変部に局所注射 週に 2 回、4 週間

### C 粘膜・皮膚型

- 1) アムビゾーム 2.5 mg/kg(力価) を 1 日 1 回点滴静注 1～5 日目の連日, 14 日目及び 21 日目にそれぞれ投与。「保険収載」
- 2) スチボグルコン酸ナトリウム 20 mg/kg 1 日 1 回筋注もしくは静注 28 日間。
- 3) ミルテホシン 1 回 50 mg を 1 日 2 回から 3 回内服 28 日間。

## I-10 トキソプラズマ症 Toxoplasmosis

### 概要

トキソプラズマ原虫 (*Toxoplasma gondii*) はネコを終宿主とする細胞内寄生原虫で、ヒトを含む哺乳類、鳥類などの恒温動物を中間宿主とする。ヒトへの感染経路は、①ネコの糞便中に排泄されたオーシストの経口摂取、②トキソプラズマ原虫に感染した中間宿主（ブタ、ヒツジ、ウマ、ウシなど）の筋肉を生、あるいは調理不完全な状態で経口摂取、③経胎盤感染（妊婦が①または②の経路で感染し、胎児に感染する）、④臓器移植（トキソプラズマ原虫に感染したドナーから提供された臓器を介して）が知られている。多くの患者は②の経路でトキソプラズマ原虫に感染すると考えられている。

病型は先天性トキソプラズマ症と後天性トキソプラズマ症に分けられる。診断は免疫診断やPCR法による。治療はサルファ剤とピリメタミンが中心であるが、日本国内では未承認であり、代替薬としてST合剤やアトバコンが用いられている。免疫不全者に対する予防投与も行われる。

### 症状・徴候・検査・診断

#### (1) 先天性トキソプラズマ症

妊婦がトキソプラズマ原虫に感染すると、経胎盤的に胎児に感染して先天性トキソプラズマ症を生じることがある。妊娠初期の感染では胎児への感染率は低いものの、感染が成立した場合には重篤な症状を示す。一方、妊娠後期の感染では胎児への感染率は高いが、症状が軽微であることが知られている。先天性トキソプラズマ症の症状は、水頭症、脈絡網膜炎、脳内石灰化の古典的3徴が知られているが、精神運動障害、リンパ節腫脹、肝機能障害、黄疸、貧血、血小板減少など様々である。特に妊娠後期に感染した場合、症状の発現時期は新生児期だけでなく、小児期以降に顕在化することもある。

小島らは、先天性トキソプラズマ症の診断基準を以下のように述べている。

1. 臍帯血トキソプラズマ IgM 抗体陽性
2. トキソプラズマ IgG 抗体の臍帯血/分娩時母体比が4以上
3. 臍帯血や胎盤からトキソプラズマの遺伝子が検出される：PCR等による検索
4. 臍帯血や胎盤からトキソプラズマが分離・培養される
5. 胎盤あるいは死産児、新生児死亡例で、病理学的にトキソプラズマの嚢子等が検鏡される

先天性トキソプラズマ症が起こらないよう、妊娠中の感染予防や、感染が判明した場

合の治療が重要である。2017年5月、母子感染に対する母子保健体制構築と医療技術開発のための研究班より「トキソプラズマ妊娠管理マニュアル」が公表されたので、参照されたい。また、2018年7月に「先天性トキソプラズマ症の発症抑制」を適応として、スピラマイシンの製造販売が承認された。

## (2) 後天性トキソプラズマ症

### a. 急性感染

免疫能が正常な子供や成人(妊婦を含む)がトキソプラズマ原虫に初感染した場合、大多数は無症状で経過する。約10%が伝染性単核球症様症状(発熱、倦怠感、リンパ節腫脹、肝酵素の上昇など)を示し、EBウイルス・サイトメガロウイルス・HIV感染との鑑別が必要である。免疫正常者でも、まれに心筋炎、多発性筋炎、肺炎、脳炎などの臓器障害を呈する(重症播種型)。

急性感染の診断は、IgG抗体とIgM抗体の測定結果により行う。トキソプラズマ特異的IgG抗体は感染後1~2週間以内に出現し、6~8週でピークとなる。その後は漸減するが終生検出される。一方、トキソプラズマ特異的IgM抗体は1週間以内に出現し、数か月で減少すると言われている。ところが数年にわたり陽性が持続するとの報告があり、1回の検査でIgM抗体が陽性であっても初感染と断定してはならない。必ずペア血清で評価する必要がある。またIgG抗体のavidity(結合力)を測定することで、急性期か慢性期かを判別することができる。

### b. トキソプラズマ脳炎

免疫不全者では体内に潜伏感染していたトキソプラズマが再活性化し、臓器障害を引き起こす。例えばトキソプラズマIgG抗体陽性のHIV感染者では、CD4陽性リンパ球数が100/μL以下で予防投与を受けていない場合、約30%の確率でトキソプラズマ原虫の再燃が見られる。また、HIV感染症以外で免疫不全状態にある患者が脈絡網膜炎、肺炎、ARDSやショックを伴う多臓器障害を示すこともある。

トキソプラズマ脳炎の症状は意識変容・意識障害、けいれん、神経巣症状、視力障害などである。髄膜刺激症状はまれで、脳内に単発あるいは多発性膿瘍を形成する。頭部造影CT・MRI検査で病変は周囲に浮腫を伴う腫瘤として認められ、内部は低吸収域でリング状あるいは不整形に造影効果をもつ壁を有する。

診断は髄液からの原虫遺伝子の検出による。原虫の遺伝子が検出されれば診断的価値があるが、感度が低く(偽陰性が約40%程度)、原虫遺伝子が陰性であっても感染を否定することはできない。AIDS患者でトキソプラズマ脳炎との鑑別が必要な疾患は、脳原発悪性リンパ腫、進行性多巣性白質脳症(progressive multifocal leukoencephalopathy: PML)、サイトメガロウイルス脳室炎・脳炎、クリプトコッカス・アスペルギルス・ノ

カルジア・細菌性膿瘍、結核腫などである。

### (3) 眼トキソプラズマ症

初感染、先天性、再燃のいずれの病型にも出現する。視力障害、眼痛、羞明などの症状を呈する。網膜の白斑や硝子体の炎症所見が見られる。眼トキソプラズマ症の診断には、診断に慣れた眼科医の診察が一番である。硝子体液や前房水から原虫遺伝子が検出されれば診断に有用である。

### (4) 特殊検査について

トキソプラズマ DNA PCR 検査は千葉大学大学院・感染生体防御学、(株)ジェネティックラボで実施している。トキソプラズマ IgG 抗体の avidity は(株)第一岸本臨床検査センター、(株)エスアールエル、(株)ビーエムエル（測定は北里大塚バイオメディカルアッセイ研究所）で実施している。トキソプラズマ IgG avidity 検査は体外診断薬としての認可はなく、保険収載はされていない。また本検査は標準化されておらず、検査機関や測定方法によって基準値は異なる。（トキソプラズマ妊娠管理マニュアルより）

## 治療方針

Montoya らの総説（Lancet 363: 1965-76, 2004）を引用・改変し表にまとめた。

表中のピリメタミン、スルファジアジンは研究班保管薬、クリンダマイシン、ST 合剤、クラリスロマイシン、アトバコン、アジスロマイシン、ジアフェニルスルホン は保険適応外である。

## 予防

トキソプラズマ IgG 抗体陽性で CD4 陽性リンパ球数が 100/ $\mu$ L 以下の HIV 感染者には、1 次予防として ST 合剤 2 錠/日を投与する。トキソプラズマ脳炎治療後の 2 次予防にはピリメタミン 25~75 mg/日、スルファジアジン 4.0~6.0 g/日、分 4、ロイコボリン 10~25 mg/日を CD4 陽性リンパ球数 200/ $\mu$ L 以上が 6 ヶ月間維持するまで投与する。

また臓器移植（心臓・肺・腎臓など）のドナーがトキソプラズマ原虫に感染していると、レシピエントにトキソプラズマ原虫を移行させる可能性があるため、術前に両者のトキソプラズマ IgG 抗体を調べておく必要がある。トキソプラズマ IgG 陽性のドナー・IgG 陰性のレシピエントの組み合わせでは、移植後の免疫抑制に伴うトキソプラズマ再燃のリスクが高い。このようなケースでは前述の 1 次予防の対象となる。

表 トキソプラズマ症の治療

	薬剤	投与量	治療期間
急性感染	治療は推奨されない <sup>a</sup>		
妊婦の初感染 (胎児感染なし)	スピラマイシン	3g/日、分3	分娩または胎児感染の判明まで
妊婦の初感染 (胎児感染あり)	ピリメタミン スルファジアジン ロイコボリン	最初の2日間 100mg/日、分2、その後 50mg/日 最初の2日間 75mg/kg/日 (最大 4g/日)、分2、その後 100mg/kg/日 (最大 4g/日)、分2 5~20mg/日	分娩まで 分娩まで ピリメタミン中止後 1週まで継続
先天性トキソプラズマ症 (出生児)	ピリメタミン スルファジアジン ロイコボリン プレドニゾロン	最初の2日間 2mg/kg/日、その後 2~6ヶ月間 1mg/kg/日、その後同量を月・水・金 100mg/kg/日、分2 10mg/日、週3回 1mg/kg/日、分2	1年間 ピリメタミン中止後 1週まで継続 症状が軽快するまで
眼トキソプラズマ症 (成人)	ピリメタミン スルファジアジン ロイコボリン プレドニゾロン	初日 200mg/日、分2、その後 50~75mg/日 1~1.5g/日 5~20mg/日、週3回 1mg/kg/日、分2	症状軽快後 1~2週まで ピリメタミン中止後 1週まで継続 症状が軽快するまで
トキソプラズマ脳炎 (AIDS患者 <sup>b</sup> )	<標準治療> ピリメタミン ロイコボリン スルファジアジンまたは クリンダマイシン <代替療法> ST合剤 ピリメタミン ロイコボリンに加え 以下の1つ 1) クラリスロマイシン 2) アトバコン 3) アジスロマイシン 4) ダブソン	初日 200mg/日、分2、その後 50~75mg/日 10~20mg/日 (最大 50mg/日) 4.0~6.0g/日、分4 2,400mg/日、分4 (注射は最大 4,800mg/日) トリメトプリムとして 10mg/kg/日、分2 初日 200mg/日、分2、その後 50~75mg/日 10~20mg/日 (最大 50mg/日) 2g/日、分2 3,000mg/日、分4 1,200~1,500mg/日 100mg/日	症状軽快後 4~6週 ピリメタミン中止後 1週まで継続 症状軽快後 4~6週 ピリメタミン中止後 1週まで継続

<sup>a</sup>:症状が遷延するときや重症播種型の場合、成人眼トキソプラズマ症に準じた治療を行う。<sup>b</sup>: CD4 数 200/μL 以上が6ヶ月間維持するまで、2次予防としてピリメタミン 25~75mg/日、スルファジアジン 4.0~6.0g/日、分4、ロイコボリン 10~25mg/日を投与する。

## II-1 ニューモシスチス肺炎 *Pneumocystis pneumonia*

### 概要

ニューモシスチス肺炎 (*Pneumocystis pneumonia* : PCP) は、真菌に分類される *Pneumocystis jirovecii* を病原微生物とする日和見感染症である。*Pneumocystis* 属には幾つかの種が知られており、リボゾーム RNA や遺伝子配列の相同性などの解析により、従来ヒトの病原体と思われていた *Pneumocystis carinii* はラットに感染するものであることが判明し、ヒトの病原体はそれと異なるものであることが明らかとなった。多くは肺炎として発症するが、まれに皮膚病変を形成することが知られている。

我が国では、2017年までの日本国籍 AIDS 患者累計 (7,587 件) における合併症の頻度としては、ニューモシスチス肺炎 (54.8%) が最も多い (平成 29 年エイズ発生動向年報)。

本症の危険因子として、AIDS 患者では CD4 陽性リンパ球数が 200 個/ $\mu$ L 未満に低下した場合に発症率が高まるとされる。非 HIV 患者では、造血幹細胞および臓器移植後 (25%)、血液悪性疾患 (30%)、プレドニゾン換算 20 mg/日以上を 1 ヶ月服用するなど、感染防御能の低下した患者に多い。また、免疫抑制薬投与、生物学的製剤の使用などが発症リスクとなるが、稀に細胞性免疫能が正常でも発症することが報告されている。

### 症状・徴候

本症の基本病態は、病原微生物に対する宿主の過剰免疫反応である。感染防御能の著しい低下をきたした HIV 患者では病原体への生体反応が乏しいことから、発症は 1~3 ヶ月におよぶ慢性型となる。微熱、乾性咳嗽、体重減少を長期間認めた後に労作時呼吸困難に気づき受診するケースが多い。また、口腔・食道カンジダ症を高率に合併する。一方、非 HIV 患者の場合は急性の経過をとり、より重症となる場合がある。

聴診では副雑音を認めず、胸部 X 線/CT の典型的な所見は、両側中~下肺野優位に濃淡のあるびまん性すりガラス状陰影を認め、CD4 陽性リンパ球数が極度に減少した症例では嚢胞性病変を認めることがある。ペンタミジン吸入による PCP 予防投与中に発症した患者では、上肺野にも陰影を認める。

### 検査・診断

PCP 発症の危険因子を有し、発症のための予防策が行われていない患者では、PCP を常に鑑別に置くことが重要である。

血液検査では  $\beta$ -D グルカン、KL-6、LDH の上昇を認めることが多い。特に HIV 患者での血中  $\beta$ -D グルカン値の上昇は、感度 (92%)・特異度 (86%) とともに高い。カットオフ値は

31.1~80 pg/mL 以上と報告により幅がある (PMID 17426225, 21690628)。しかしカンジダ症の合併率も高く、その場合の血中  $\beta$ -D グルカン値上昇の陽性的中率は 60%前後であり、偽陽性に注意をする。

確定診断のためには誘発喀痰、または可能な限り気管支肺胞洗浄液などを用いて病原体を証明する必要がある。HIV 患者では病原体量が多く検出されやすい (喀痰で 60%、BAL にて 90%)。グロコット染色にて病原体の嚢子や栄養体を確認する。ギムザ染色、Diff-Quik 染色では栄養体や嚢子の内部を染色できる。

一方、非 HIV 患者では菌量が少ないことが多く、その場合 PCR 法 (保険適用外) が有用とされるが、定着か発症かの鑑別は総合的に行う必要がある。

### 治療方針

非 HIV 患者では急性の経過を取るため、疑診の段階から治療を開始する。治療期間は AIDS 患者では 21 日間とする。非 HIV 患者では 14 日間を推奨するガイドラインが多いが、コンセンサスの得られたエビデンスは少なく、重症例では 14~21 日間投与も検討する。

### 治療

原則として①を用いる。経口不可な患者や腸管からの吸収障害がある場合は、②を用いる。

① ST 合剤経口 (バクタ、スルファメトキサゾール 400 mg/トリメトプリム 80 mg 錠 : 塩野義など)

15~20 mg/kg/日 (トリメトプリム換算) 分 3

② ST 合剤注射 (バクトラミン注、スルファメトキサゾール 400 mg/トリメトプリム 80 mg アンプル : 中外)

15~20 mg/kg/日 (トリメトプリム換算) 分 3 1 アンプルあたり 125 mL の 5%ブドウ糖液に溶解し、1~2 時間かけて点滴静注

HIV 患者では ST 合剤の副作用 (発熱、皮疹など) を高率に生じる。有害事象が生じた場合の代替薬として、中等症以上では③を選択する。軽症患者では④の選択も可能である。

③ ペンタミジン (ベナンボックス注 300 mg バイアル : サノフィ)

1 回 3~4 mg/kg 1 日 1 回 1~2 時間かけて点滴静注

④ アトバコン (サムチレール内用懸濁液 750 mg/5 mL : GSK)

1,500 mg/日、分 2 食後

HIV 患者で  $\text{PaO}_2 < 70 \text{ mmHg}$  もしくは  $\text{AaDO}_2 > 35 \text{ mmHg}$  の重症例では、⑤を併用する。

非 HIV 患者における併用効果は証明されていないが、重症患者では考慮する。

⑤ プレドニゾロン(プレドニン 5 mg 錠：塩野義ほか)

80 mg/日・分 2 より開始して、6 日目と 11 日目に半減 症状に応じて早期に減量・中止も可。重症例ではパルス療法を考慮する。

発症予防および治療後の再発予防

HIV 感染症で CD4 陽性リンパ球数が 200/ $\mu$ L 未満の場合や、非 HIV 患者では前述した感染防御能の低下が予測される場合に行う。なお感染が判明した乳児は、1 ヶ月から PCP 予防として ST 合剤を服用する。6 ヶ月で CD4 陽性リンパ球数が正常範囲なら、中止も可能である。

非 HIV 患者における発症および再発予防については、悪性腫瘍（造血幹細胞移植含む）および臓器移植後ではそれぞれのガイドラインで推奨されている。The Cochrane Library に掲載された RCT を中心としたメタアナライシスによると、非 HIV 患者においても 6%以上の PCP 発症リスクが高い群では、PCP の発症予防効果があることが示された (PMID: 25269391)。また免疫抑制薬投与、生物学的製剤の使用患者では、使用薬剤または疾患毎に開始適応基準がガイドラインに記載されている。プレドニゾロン服用での発症リスクについては、前述の危険因子を参照。

2 次予防の終了については、HIV 患者では combination antiretroviral therapy (cART) により、HIV-1 RNA が検出限界以下を 3 ヶ月以上維持でき、かつ CD4 陽性リンパ球数の 200 個/ $\mu$ L 以上が 3 カ月持続を確認できれば終了とする。CD4 陽性リンパ球数が再度 200 個/ $\mu$ L 未満となったら、予防手段を再開する。非 HIV 患者については個別のガイドライン等において、使用薬剤毎に中止時期などが記載されている。

下記のいずれかを用いる。

① ST 合剤経口(バクタ 400 mg/80 mg 錠：塩野義など)

1 錠/日、分 1、連日

② ペンタミジン (ベナンボックス注 300 mg バイアル：サノフィ)

1 回 300 mg+蒸留水 20 mL の吸入、2~4 週毎

③ アトバコン(サムチレール内用懸濁液 750 mg/5 mL：GSK)

1,500 mg/日、分 1、食後

その他の注意点

・人工呼吸器管理：呼吸不全が重度である場合導入せざるを得ないが、気胸の合併率が高

いことに注意する。

- ・AIDS 患者の場合，予後の改善のために，PCP 治療から 2 週間以内に cART の開始が望ましく、早めにエイズ専門医と連携を取る。
- ・ST 合剤での副作用が皮疹のみであれば、脱感作療法で再投与が可能になることも多いので専門医と相談する。プロトコールに従えば、脱感作の成功率は 70%以上である。
- ・PCP ではヒト-ヒト感染が知られており、院内感染を防ぐために他の免疫不全患者との同室入院は避ける。
- ・ペンタミジン吸入では超音波ネブライザーを用い、ペンタミジン 300 mg を蒸留水 40 ml で溶解し、1 回 20 mL を 20 分以上かけて 2 回吸入させる。気道刺激性が強いので事前に気管支拡張薬（ベネトリンなど）を吸入させる。また上肺野を含む肺全体に浸達させるために体位を変えながら行なう。本剤による刺激で咳嗽が強いので、投与前に肺結核を除外しておくことが重要である。

### III-1 住血吸虫症 Schistosomiasis

#### 概要

住血吸虫症は血管内に寄生する住血吸虫が原因となる熱帯感染症であり、ヒトに寄生するのは、中国とフィリピンで流行する日本住血吸虫 *Schistosoma japonicum*、ラオス・カンボジアの国境付近のメコン川流域で流行するメコン住血吸虫 *S. mekongi*、アフリカ大陸全域とブラジルで流行するマンソン住血吸虫 *S. mansoni*、アフリカとアラビア半島南部等で流行するビルハルツ住血吸虫 *S. haematobium* などである。最近では、フランスのコルシカ島でもビルハルツ住血吸虫症の流行フォーカスが明らかになっている。住血吸虫感染症は淡水産巻貝を中間宿主として必要とするが、ヒト寄生の住血吸虫はそれぞれに異なった中間宿主貝が介在し、それから遊出するセルカリア（有尾幼虫）が直接ヒトに経皮感染する。アジアで流行する 2 種の住血吸虫感染症は、ヒト以外の哺乳動物にも感染する人獣共通感染症であり、疾病対策を著しく困難なものにしている。

日本国内でも、日本住血吸虫症流行地が数カ所に存在したが、今日ではその全てで流行は終息し、1977 年以降は国内感染症例は発生していない。しかし旧流行地である山梨県甲府盆地では今なお、中間宿主貝であるミヤイリガイの生息地が残っている。

今日、国内の医療機関で遭遇する住血吸虫症は陳旧性症例か、海外からの輸入症例に限られる。陳旧性症例とは国内旧流行地住民の古い感染の遺残であったり、第二次世界大戦中にアジア各地の流行地での兵役中に感染したものであるが、国内流行地の実質的流行終息から 40 年、第二次大戦後 70 年以上経った状況から、該当する方の高齢化が進み、遭遇することも稀になっている。輸入症例の大半はアフリカの流行地へ渡航歴のある人であり、特に東アフリカで湖沼、河川など自然水と接触した人にマンソン住血吸虫やビルハルツ住血吸虫感染が見つかることがある。また、近年の外国からの訪日者の増加により、インバウンド外国人による持ち込み症例も考えられるが、実態は把握できていない。

#### 症状・徴候

住血吸虫の虫種に関わらず、セルカリアが経皮的に侵入する際に湿疹様皮膚病変（セルカリア皮膚炎）が見られる。強い掻痒感を伴う湿疹が数日から 2 週間程度持続する。感染が起こる場所によって、水田皮膚炎や Swimmer's itch などの呼び名もある。ただし、水田皮膚炎は鳥の住血吸虫のセルカリアが原因で起こることもあり、今日でも発生の可能性はある。ただし、その場合は人体内で成虫に生育することはない。

セルカリアによる侵入後 5 週間後で成虫に発育して、血管内で産卵を開始する。虫卵は短径でも 50  $\mu\text{m}$  以上あるため、毛細血管で塞栓して急性、慢性の肉芽腫性炎症の原因とな

る。これが住血吸虫症の本態である。成虫の寄生部位によって病変が見られる臓器が異なる。日本住血吸虫、マンソン住血吸虫、メコン住血吸虫は成虫が肝門脈・腸間膜静脈系に寄生するので腸管住血吸虫症 *Intestinal schistosomiasis* と呼び、ビルハルツ住血吸虫は骨盤内静脈に寄生して膀胱病変が前面に出るので、尿路系住血吸虫症と呼ばれたが、最近では女性生殖器への影響も明らかになり、尿路生殖系住血吸虫症 *Urogenital schistosomiasis* と呼ばれるようになった。

腸管住血吸虫症は発熱、下痢、下血、全身倦怠、体重減少、黄疸などを伴う。慢性期には肝線維症、門脈圧亢進、脾腫などがみられ、進行すると腹水貯留や食道静脈瘤などを合併する。小児の感染では発育障害がおこる。尿路生殖系住血吸虫症では膀胱壁の炎症のために血尿、排尿障害が起こるのに加えて、子宮や膣の炎症のために不妊の原因にもなる。

その他の併発症状として、ビルハルツ住血吸虫感染は膀胱がんの発症リスクが高く、日本住血吸虫感染では直腸がんのリスクとなることがよく知られている。さらに、日本住血吸虫感染におけるてんかんや脳波異常、マンソン住血吸虫感染における肺性心などがある。

#### 検査・診断

今日、国内の医療機関で対応する住血吸虫症の大半は輸入症例であるので、問診で住血吸虫症流行地への渡航歴または生活歴の有無を確認する。確定診断は虫卵の確認によって行う。腸管住血吸虫症では糞便中に虫卵が、尿路生殖系住血吸虫症では尿中に虫卵が現れるが、感度はあまり高くないため、本症を疑った場合は検査を繰り返すことが重要である。高 IgE 血症や好酸球増多などの血液所見は、輸入症例の場合は必発ではない。

補助診断としては血清中の抗体検出も有用である。しかし、住血吸虫感染では治療後の抗体残存期間については確定しておらず、感染既往の確認はできるが、駆虫の適応か否かの判断根拠にはならない。また、ビルハルツ住血吸虫とメコン住血吸虫の診断用抗原は国内では入手が困難であり、前者はマンソン住血吸虫抗原を、後者は日本住血吸虫抗原を用いざるを得ないため、偽陰性が起こる可能性は否定できない。また、日本国内で日本住血吸虫とマンソン住血吸虫を維持する研究機関は独協医科大学だけとなっており、今後の診断用抗原の供給体制が継続できるか否かは不明な状況である。その代替検査法として PCR 法や LAMP 法による診断法の開発が試みられているが、未だ研究段階である。

駆虫の適応は成虫が生存していることが前提である。糞便や尿中に虫卵が出現した場合は問題ないが、生検試料中に虫卵が認められた場合は、それが生存していることの判断を行わなければならない。生検試料の生標本を顕微鏡で観察して虫卵内部の幼虫の動きが確認できれば確実であるが、染色標本での判定は不可能である。一般に人体内での住血吸虫の生存期間は約 5 年と考えられており、10 年以上流行地への渡航歴がない場合は陳旧性病

変である可能性が高く、駆虫適応にはならない。

腸管住血吸虫症で肝線維症に進展すると、超音波検査で特徴的な漁網状パターンを示すことがあり、これはウイルス性肝障害との鑑別や、肝臓病変進行度の判断材料になる。

## 治療方針

検便や検尿で虫卵が検出された場合や、生検で生虫卵が確認されれば駆虫をおこなう。しかし、生存成虫の確認が取れないものの、抗体価が強陽性であるなど状況証拠として成虫の生存が強く疑われる場合は、状況が許す場合に限って診断的治療を考える余地はある。肝線維症や門脈圧亢進症など慢性の併発症や、セルカリア皮膚炎などの湿疹病変に対しては適宜対症療法をおこなう。

### ① プラジカンテル（ビルトリシド 600 mg 錠：バイエル）

40 mg/kg/日、分2、2日間（保険適用外）

上記用量でほぼ完全な駆虫効果が得られるが、効果は成虫に対してだけみられるので、感染時期が推定できる場合は成虫に発育する4～5週以降に治療する。副作用としては稀に軽度の消化器症状がみられる。同剤は使用開始後ほぼ40年になり、その間単一の治療薬として用いられてきた。その結果、プラジカンテル耐性住血吸虫の報告も散見されるようになったが、国内での治療に問題になった事例はない。

リファンピシン服用者には禁忌であるほか、クロロキンとの併用ではプラジカンテルの血中濃度が低下する場合があるので注意する。妊婦への安全性は確立されていない。授乳中の服用も原則避けるべきである。

住血吸虫症の予防のためのワクチン開発が進まないため、マラリアの場合のような予防薬服用を考える動きもある。特にプラジカンテルは幼若虫に効果が弱いため、予防効果は乏しい。その一方、マラリア治療薬であるアーテミスニン系薬剤が住血吸虫の幼若虫に強い効果があることがわかっており、アルテメテルで高い予防効果があったとする野外調査研究がある。しかし、アーテミスニン系薬剤の住血吸虫成虫に対する効果は十分にわかっていない。これらはあくまでも研究段階であり、臨床的に実用化されたプロトコールではない。

日本国内に住血吸虫の中間宿主貝生息地が残っていることから、輸入症例による国内の二次感染の可能性も論じられるが、地理分布が異なる住血吸虫と中間宿主貝とでは発育が正常には進まないため、問題にはならない。

## III-2 肝吸虫症 Clonorchiasis

### 概要

肝吸虫 *Clonorchis sinensis* による感染は、筋肉に感染幼虫（メタセルカリア）が寄生している終宿主のコイ科の淡水魚、特にモツゴ等の魚類を刺身または不完全調理で喫食することで起こる。極東からアジアに広く分布し、嘗ては本邦でも感染がみられたが、近年では国内感染は激減している。本症は人獣共通感染症で、イヌ、ネコ、ネズミ等の幅広い動物に感染がみられる。

肝吸虫症の主流行地は中国、韓国、ロシア、ベトナム等で、現在でも 1,500～2,000 万人の感染者がみられる。これらの地域での居住歴ないし旅行歴がある場合には、感染の危険性があると考えられる。また、本虫感染による発癌性が指摘されている事は特記すべき事項である。

一方、タイ北部・東北部及びカンボジア、ラオス、マレーシアには、本虫と近縁のタイ肝吸虫 *Opisthorchis viverrini* が分布している。感染経路、臨床症状や経過は肝吸虫と同様であり、発癌性についても同様である。

### 症状・徴候

本症の病態発現機序は、成虫の胆管内寄生により胆汁うっ滞を惹起することであり、無症状のものから重篤な肝障害・肝硬変までの、幅広い感染強度と時間経過に応じた臨床像を呈する。虫体からは種々の活性を持つ抗原物質が分泌されるが、主病態は慢性炎症による組織破壊と考えられる。尚、International Agency for Research on Cancer（IARC：国際がん研究機関）の Monographs Programme on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans では、タイ肝吸虫及び肝吸虫は胆管細胞癌に対する“発癌リスクあり（グループ1）”に分類されている。

### 検査・診断

糞便検査により虫卵を検出できれば確定診断になる。本虫の一日の産卵数は約 7,000 個と多くないので、集卵法（ホルマリン・エーテル法等）を用いる必要がある。併せて十二指腸液の検査を行えば、検出感度が上昇する。

逆行性膵胆管造影・CT 画像・超音波画像で肝内胆管拡張像・異常像を認めるが、確定診断は上記の虫卵検出である。併せて問診で、旅行歴・食歴、免疫学的補助診断も参考になる。

### 治療方針

本症は、肝硬変・胆管細胞癌への移行の危険性があるので、早期診断・早期治療が重要で、

プラジカンテルで治療する。添付文書の禁忌・併用禁忌・副作用等に注意して投与する。

① プラジカンテル（ビルトリシド 600 mg 錠=バイエル）

20～40 mg/kg/日、分 2、3 日間、または 75 mg/kg/日、分 3、1 日間。

### III-3 肝蛭症 Fascioliasis

#### 概要

肝蛭 *Fasciola* spp. はウシやヒツジの胆管内に寄生する大型の寄生虫で、ヒトにも寄生する人獣共通寄生虫である。食用となる水生植物（セリ、ミョウガ、クレソンなど）や牧草に付着している感染幼虫（メタセルカリア）を経口摂取することで感染する。原因となる肝蛭は、ヨーロッパ・オーストラリアには *F. hepatica* が、アジア・アフリカには *F. gigantica* が分布し、両者のハイブリッド型の報告もあるが、臨床症状に違いはない。日本国内の患者発生は年間数例程度で、比較的小規模なウシ飼育農家の家族や周辺住民が感染している。海外で感染源となる水生植物を摂取して感染した症例や、流行地から来日した外国人症例が散見され、輸入感染症としても認識する必要がある。

#### 症状・徴候

ヒト体内に摂取されたメタセルカリアは十二指腸で脱囊し、腸管壁を穿孔して腹腔内へ移行する。その後、肝臓表面から肝実質を移行して胆管に到達し、成虫に発育する。症状・徴候と検査・診断は肝蛭の移行経路に関係し、Hepatic phase と Biliary phase に分けて整理すると良い。

##### (1) Hepatic phase

感染後 2～4 ヶ月の急性期で、幼虫の肝実質移行に伴う炎症、膿瘍形成がその病態である。発熱、上腹部痛、右季肋部痛、嘔気、倦怠感などが見られる。無症状で経過する症例もある。

##### (2) Biliary phase

感染後 4 ヶ月以上経過した慢性期で、胆管に寄生した虫体による閉塞・炎症がその病態である。上腹部痛、右季肋部痛が主となる。

##### (3) 異所寄生

皮膚、肺、心臓、脳、筋肉、尿路系組織、眼など、肝胆道系外臓器への移行例が報告されている。

#### 検査・診断

##### (1) Hepatic phase

この時期の検査所見としては、血液検査で炎症反応の上昇、ALP の上昇が見られ、腹部超音波・CT 画像では肝膿瘍の所見を呈する。しかし、肝蛭症では末梢血好酸球数の著明な上昇を伴うことが多く、細菌性肝膿瘍、アメーバ性肝膿瘍との鑑別点となる。検診で偶然に肝占拠性病変 (SOL) が発見されて経過を観察された症例では、病変の進展が画像で捉えられている。

この時期は幼虫の肝実質移行期であり、虫卵検査では診断できない。肝蛭に対する抗体を検出する免疫診断が有用である。

## (2) Biliary phase

Hepatic phase で見られる所見に加え、胆道閉塞を示唆する総ビリルビン上昇がみられ、胆石嵌頓、胆管炎、胆嚢炎との鑑別を要する。内視鏡的逆行性胆管膵管造影(ERCP)で虫体欠損像が観察された症例や、直接虫体が摘出された症例の報告もある。

この時期では便や十二指腸ゾンデ、内視鏡で採取した胆汁中に検出された虫卵で診断できることもある。しかし、肝蛭はヒト体内で成虫に発育しにくいこともあり、診断はやはり免疫診断によることが多い。

## (3) 異所寄生

生検、免疫診断による。

## 治療方針

プラジカンテル(保険適応外)は無効例が多く、WHOは第一選択としてトリクラベンダゾールの内服を推奨している。

### ① トリクラベンダゾール (Egaten、250 mg 錠：国内未承認)

10 mg/kg 食直後に単回服用(重症例では20 mg/kg、分2、食直後)

乳児、妊婦に対する安全性は確立されていないので、原則として投与を避ける。これまでに重篤な副作用の報告はないが、腹部不快感、一過性肝機能障害などが報告されている。服用後数時間から数日にかけて、虫体の死滅による一時的な抗原の大量放出のために、蕁麻疹などのアレルギー症状が見られることがあり、その場合は抗ヒスタミン薬、ステロイド薬などで対処する。

### III-4 横川吸虫症(異型吸虫症を含む) *Metagonimiasis* (incl. *Heterophyidiasis*)

#### 概要

横川吸虫 *Metagonimus yokogawai* は、日本を含むアジア諸国(中国、韓国、インドネシアなど)に分布する。

横川吸虫の感染幼虫(メタセルカリア)はアユ、シラウオ、ウグイ、コイなどの鱗(うろこ)に寄生しており、これらの淡水産魚類を生食または不完全調理で喫食する事により感染する。本邦における主な感染源は、東日本ではシラウオ(の踊り食い)、西日本ではアユ(刺身、“背ごし”という新鮮なアユの内臓を取り除き、そのままぶつ切りにして酢味噌で食べる郷土料理)である。感染幼虫(メタセルカリア)がヒトに経口摂取されると、小腸上部で発育し、約1週間で1~1.5 mmの成虫となって産卵を開始する。少数寄生の場合は殆ど無症状なので、健康診断の糞便検査で偶然発見される事が少なくない。

異形吸虫 *Heterophyes heterophyes* は、横川吸虫と近縁の消化管寄生吸虫で、ボラなどの汽水産の魚類に寄生している。異形吸虫はナイルデルタ地域に分布しており、本邦では異形吸虫の亜種である有害異形吸虫 *Heterophyes heterophyes nocens* が瀬戸内海や太平洋沿岸に分布している。ボラ・メダナ・ハゼ等の汽水産魚類に寄生がみられ、成虫は1 mm前後の小型吸虫でヒトの小腸に寄生している。この他にも腸管寄生微小吸虫症 *minute intestinal fluke diseases* と総称され、ヒト消化管に寄生して下痢の原因となる一群の小型の吸虫がアジア諸国に分布している。

糞便虫卵検査で検出される横川吸虫卵類似吸虫卵は、形態から種の区別がつけ難く、臨床的には異形吸虫類感染症として一括して扱われることもある。

#### 症状・徴候

横川吸虫等の小型吸虫感染症では、少数感染では無症状のことが多く、多数感染すると持続的な下痢や慢性腹痛の原因となり、タンパク漏出性腸症を呈することもある。

#### 検査・診断

臨床現場では糞便虫卵検査を行い、虫卵が検出されれば診断できるが、虫種の正確な確定診断には、駆虫して回収した虫体を形態学的に検査する必要がある。虫卵検査では、1虫体あたりの産卵数が少ないので、直接塗抹法では検出できない事があり、集卵法(ホルマリン・エーテル法)を行うことが望ましい。海外渡航歴や渡航先、淡水魚の生食歴等の問診が原因虫鑑別の参考となる。

#### 治療方針

プラジカンテルで治療する。添付文書の禁忌・併用禁忌・副作用等に注意して投与する。

#### ① プラジカンテル(ビルトリシド 600 mg錠=バイエル)

40~50 mg/kgの単回服用、塩類下剤を併用する。

### III-5 肺吸虫症 Paragonimiasis

#### 概要

肺吸虫にはいくつかの種類があって世界各地に分布しているが、わが国で遭遇する原因虫種はウエステルマン肺吸虫 *Paragonimus westermani* または宮崎肺吸虫 *P. skrjyabini miyazakii* で、ときに輸入感染症としてヒロクチ肺吸虫 *P. heterotremus* がみられる。ヒロクチ肺吸虫はインドシナ半島の山岳地帯に分布し、タイやベトナムなどの人体症例の原因になっている。

日本国内における感染源は、ウエステルマン肺吸虫では第 2 中間宿主のモクズガニまたはサワガニ、あるいは待機宿主のイノシシ肉である。最近、ニホンシカもウエステルマン肺吸虫の待機宿主になり得ることが示され、シカ刺しも感染源として注目されている。宮崎肺吸虫は、第 2 中間宿主のサワガニによって感染する。

宮崎大学で抗体検査によって診断される肺吸虫症の動向では、日本人症例が漸減傾向にある一方で、外国人症例は緩やかな増加傾向を示している。外国人の出身国は、タイ、中国、韓国がほとんどを占めるが、近年はフィリピンなど多様化の傾向をみとめる。

#### 症状・症候

病態の基本は虫体周囲の好酸球性炎症で、虫体がどこに存在するかで症状が決まってくる。大きくは、胸部症状と胸部以外の症状に分けられる。いずれも、通常著明な末梢血好酸球増多をとまなう。

##### [胸部肺吸虫症]

肺吸虫の最終寄生部位は肺実質であり、ほとんどの肺吸虫症は胸部症状で気づかれる。発熱や全身倦怠感が出現し、胸膜炎による胸痛、背部痛、胸水貯留による労作時呼吸困難が起こりうる。肺実質での病変は、慢性の咳嗽、喀痰、血痰等を引き起こす。自覚症状で多いのは咳嗽や痰、血痰である。

##### [肺外肺吸虫症]

肺吸虫は、肺に到達する前に小腸内から腹腔に出て腹壁筋内に侵入して発育し、再び腹腔に現れ、横隔膜を通り抜けて胸腔に入る。この体内移行の過程で肺以外に迷入し、皮下組織、肝臓、腎臓、腸間膜、横隔膜、縦隔など、さまざまな臓器組織で炎症を起こす。虫体が脳に迷入した場合は、頭痛、嘔吐、けいれん、麻痺など脳腫瘍に似た症状を呈する。わが国ではごくめずらしい病型だが、広東住血線虫症(好酸球性髄膜脳炎)との鑑別に上げる必要がある。

#### 検査・診断

胸部症状と末梢血好酸球増多があり、胸部画像検査と血清抗体検査で診断がつく例がほ

とんどである。胸部異常陰影で多いのは胸水貯留と気胸で、両方みられることもある。肺吸虫症では時に大量の胸水貯留がみられるが、量が多い割に症状に乏しい。肺野の陰影は、浸潤影、結節影、腫瘤影がある。空洞は数%にみとめられる。

肺吸虫症の確定診断は、本来は虫卵または虫体の証明である。胸部症状がある場合には、胸水や喀痰、気管支肺胞洗浄液に虫卵がないか、確認すべきである。皮下腫瘤からは虫体が摘出されることがあり、確定診断となる。虫卵または虫体が得られた場合には遺伝子検査による虫種確定が可能である。ただし、ホルマリン固定ではゲノム DNA が破壊されるので、エタノールで固定すべきである

肺吸虫感染は強力に抗体応答を誘導する。症状が出現するのは感染してから早くとも 1 ヶ月後であり、抗体産生には十分な時間があるために、抗体検査で見逃すことはないと考えてよい。エスアールエルのスクリーニング検査でも肺吸虫に関しては信頼性は高い。ただし、抗体検査で虫種は決定できない。

肺吸虫症の特徴として、ときに家族内発症や友人グループ内の発症、あるいは小規模な集団感染がみられている。患者と同様の食歴を持つ家族や友人には、自覚症状の有無にかかわらず、受診して検査を受けるよう勧めるべきである。

## 治療方針

治療薬はプラジカンテルのみである。重症度、虫種（ウエステルマン肺吸虫、宮崎肺吸虫、ヒロクチ肺吸虫）に関わらず、治療法は同一である。

### ① プラジカンテル（ビルトリシド 600 mg 錠、バイエル）

75 mg/kg/日、分3、3日間

（体重 60 kg であれば 1 回 2.5 錠、1 日 3 回 注：本剤は 1 錠に並行する 3 本の割線があり、プラジカンテル 150 mg を含有する 4 個の錠片に分割できる）

添付文書には 20 mg/kg/日、分2、投与として、厳しく用量を守るように書かれているが、20 mg/kg/日では不十分な可能性がある。75 mg/kg/日でも副作用はほとんどない。胸水貯留がある例では、投薬前に胸水をできる限り除いておいた方がよい。服薬後、最初に自覚症状、画像所見および末梢好酸球数が改善する。抗体価の低下は緩やかだが、治療 3~4 ヶ月後をめどに抗体価をチェックするのが望ましい。

## IV-1 有鉤条虫症 Taeniasis solium/有鉤囊虫症 Cysticercosis cellulosae

### 概要

#### 1) 有鉤条虫症

有鉤条虫症は有鉤条虫の成虫感染症である。有鉤条虫の成虫はヒトの腸管に寄生する大型の条虫で、その幼虫を有鉤囊虫という。有鉤囊虫はブタに寄生する。ヒトがこの有鉤囊虫を保有している豚肉を生、あるいは加熱不十分な状態で食べると、有鉤囊虫はヒトの小腸腔内で有鉤条虫の成虫に発育する。最近は、有鉤条虫の日本国内感染例の報告はないが、世界的には豚肉を食べる習慣のある地域で発生している。

#### 2) 有鉤囊虫症

通常、ヒトは有鉤条虫の終宿主、ブタが中間宿主である。しかし、ヒトは豚と同じく中間宿主となり、有鉤囊虫が感染することもある。ヒトが有鉤条虫の成熟卵を飲食物などとともに経口的に摂取すると、腸管腔内で六鉤幼虫が虫卵から出て腸管壁に侵入し、血流によって身体の各部に運ばれ有鉤囊虫に発育する。また、ヒトの小腸腔内に寄生している有鉤条虫から虫卵が小腸腔内に出て、上記と同様の経路で有鉤囊虫となる経路もある（自家感染という）。有鉤囊虫症は世界的に重要な寄生虫症の1つで、我が国でも少数ながら海外で感染した患者や、稀に国内で感染したと推測される患者が存在する。

### 症状・徴候

#### 1) 有鉤条虫症

有鉤条虫は大型の条虫であるが、症状は軽微である。下痢、軽度の腹痛、食欲不振などの症状がみられることがあるが、片節が排出される際の不快感や、片節が排泄されたことによる精神的恐怖感以外に症状がないことも多い。

#### 2) 有鉤囊虫症

有鉤囊虫形成部位として、脳、筋肉、皮下組織が代表的であるが、心臓、眼など様々な部位に囊虫が形成される。囊虫が形成される部位により、様々な症状がみられる。脳に囊虫を形成すれば痙攣、意識障害、四肢麻痺、視野障害などの症状がみられ、筋肉や皮下組織に囊虫を形成すれば、局所の小腫瘤として触知することがある。

### 検査・診断

#### 1) 有鉤条虫症

自然排出した片節や駆虫された虫体を観察して診断する。無鉤条虫との鑑別が必要で、有鉤条虫の片節の子宮分枝数は左右側ともに10前後であるが、無鉤条虫の片節では子宮分枝数が各側ともに20以上であること、無鉤条虫の片節は厚くて活発に運動するが、有鉤条虫の片節は厚さが薄く、動きも不活発であることなどが鑑別点として重要である。なお、

有鉤条虫卵と無鉤条虫卵は光学顕微鏡では区別ができないので、虫卵検査結果で確定診断することはできない。

## 2) 有鉤囊虫症

臨床症状から確定診断はできない。画像検査（CT、MRI）に血清抗体検査を併用して診断する。病巣が形成されてから長期間経過して囊虫が死滅した陳旧性病巣と、病巣が形成されてから時間が経過しておらず、囊虫が生存している非陳旧性病巣に大別することができる。脳有鉤囊虫症の画像検査では、初期は病巣周囲に浮腫を伴わず造影効果も明らかでないが、時間の経過とともに囊虫壁が厚くなり、造影効果や周囲に浮腫が観察される。陳旧性の病巣では石灰化がみられる。

病理検査も重要で、摘出した病巣の病理検査で診断できる。脳腫瘍を疑われて摘出された病巣の病理検査で、有鉤囊虫症と診断されることがある。さらに、摘出した病巣の遺伝子検査が行われることもある。

血清抗体検査や遺伝子検査については、地元の大学医学部の寄生虫学教室や医動物学教室、あるいは国立感染症研究所寄生動物部に依頼すれば、実施していただけるか、あるいは検査実施機関を紹介していただける。

## 治療方針

### 1) 有鉤条虫症

虫卵を保有する成熟した片節が腸管腔内で破壊されると、片節から虫卵が腸管腔内に出て、上記の自家感染を起す可能性がある。治療ではこの自家感染を防止するために、虫体を破壊せずに駆虫することが望ましいと考えられているが、それを裏付ける証拠はない。虫体を破壊せずに駆虫する方法として、ガストログラフィンを使用する方法がある。しかし、欧米をはじめ海外ではプラジカンテルの経口投与を勧めている。プラジカンテルを使用した場合は、虫体を破壊する可能性があるため、下剤を併用して虫体や虫卵を体外に排出させることが望ましいと考えられる。

#### ① プラジカンテル（ビルトリシド 600 mg錠：バイエル）を使用する駆虫法

- ・駆虫前日：低残渣食や大腸検査食あるいはそれに準じる食事とし、夜に下剤を投与[例：20時頃にクエン酸マグネシウム 34 g（マグコロール P 1 包）を 150 ml の水に溶かして服用し、さらに 21 時頃にセンノシド 24 mg（プルセニド 2 錠など）を 500 ml の水とともに内服]。
- ・駆虫当日：朝食は中止し、午前中にプラジカンテル(10 mg/kg、保険適用外)を 1 回服用し、その 2 時間後にクエン酸マグネシウム 34 g（マグコロール P 1 包）を 300 ml の水に溶かして内服

② ガストログラフィンを使用する駆虫法（この方法は患者の苦痛が大きい）

- ・駆虫前日：上記のプラジカンテルによる駆虫方法と同じ。
- ・駆虫当日：朝食は止める。十二指腸ゾンデを経鼻あるいは経口的に挿入し、十二指腸水平脚に留置する。次いでガストログラフィン（保険適用外）300 ml を注入する。X線透視で観察すると、腸管腔内を虫体が下降していく様子が観察できる。虫体の下降がみられなければ、ガストログラフィンを100 ml 追加する。虫体の下降がみられない場合でも、総量500～600 ml 前後で止めておく（患者が気付かない状況下で、治療前に既に自然排虫している場合もあるので注意する）。虫体の下降がみられれば十二指腸ゾンデを抜去し、トイレで排便させると虫体が排出される。

2) 有鉤囊虫症

有鉤囊虫症の治療は陳旧性と非陳旧性病巣によって異なる。陳旧性病巣では虫体が死滅していることから、抗寄生虫薬投与の適応はないと考えられる。非陳旧性病巣を有する患者に対しては、抗寄生虫薬の投与を勧める考えと、抗寄生虫薬は不要とする考えがある。抗寄生虫薬を使用する場合は、アルベンダゾールが使用されている。抗寄生虫薬を脳の有鉤囊虫症患者に投与した際に、変性した虫体の周囲に炎症反応が生じ、頭痛、眩暈、その他の頭蓋内圧亢進症状などが出現することがある。そのような反応に対応するため、上記の抗寄生虫薬を投与する際には入院とし、ステロイド剤を併用する。

① アルベンダゾール（エスカゾール 200 mg 錠：GSK）

15 mg/kg/日（最大量 800 mg/日）、分2、8～30 日間（投与期間は症例により異なる。保険適用外）

ステロイド剤

① プレドニゾロン（プレドニン 5 mg 錠：武田、旭化成など、プレドニゾロン 5 mg 錠：塩野義）

1 mg/kg/日、5～10 日間、その後漸減

あるいは

② デキサメタゾン（デカドロン 0.5 mg 錠：日医工）

②-1) 0.1 mg/kg/日、5～10 日間、その後漸減

②-2) 0.1 mg/kg/日、28 日間、その後漸減

②-2)は①あるいは②-1)よりも効果があるとする考えがある。

脳有鉤囊虫症で痙攣があれば、抗痙攣薬を投与する。水頭症があれば、必要に応じて脳室－腹腔シャント術などの外科的処置を行う。

## IV-2 日本海裂頭条虫症およびその他の腸管寄生条虫症

### Diphyllobothriasis nihonkaiense and other intestinal tapeworm diseases

#### 概要

##### 腸管に寄生する条虫

ヒトを終宿主とする腸管寄生条虫で日本で経験するものとして、日本海裂頭条虫 (*Diphyllobothrium nihonkaiense*)、クジラ複殖門条虫 (*Diplogonoporus balaenopterae*)、太平洋裂頭条虫 (*Diphyllobothrium pacificum*)、イルカ裂頭条虫 (*Diphyllobothrium stemmacephalum*)、マンソン裂頭条虫 (*Spirometra erinaceieuropaei*)、無鉤条虫 (*Taenia saginata*)、アジア条虫 (*Taenia asiatica*)、瓜実条虫 (*Dipylidium caninum*) などが知られている。上記の条虫のうち代表的なものとして、日本海裂頭条虫、クジラ複殖門条虫、無鉤条虫、瓜実条虫が挙げられる。

日本海裂頭条虫は大型の条虫で、頭節には吸盤や鉤はなく縦に一对の吸溝がある。本条虫は我が国の主要な寄生虫の1つで、日常の臨床現場において圧倒的に遭遇頻度が高い条虫である。クジラ複殖門条虫は大複殖門条虫と呼ばれていた大型の条虫で、成虫は2組の雌雄生殖器を持つ片節が連鎖した特徴的な外観を呈する。無鉤条虫は大型の条虫で、頭節に4個の吸盤があるが鉤がないところが有鉤条虫と異なる。世界的にはウシの飼育が盛んな地域で感染者が多いが、現在の日本で報告される症例のほぼ全例は海外感染例である。瓜実条虫は成熟片節が瓜実状を呈する条虫で、ヒトから分離される場合のその体長は15～40 cm位である。本条虫感染は成人例よりも小児例が多い。

##### 代表的な条虫の中間宿主とヒトへの感染経路

日本海裂頭条虫の幼虫はサクラマス、カラフトマス、シロザケに寄生しており、ヒトは幼虫が寄生したこれらの魚を生あるいは加熱不十分な状態で摂取することで感染し、成虫は小腸腔に寄生する。しかし、その生活史については不明な部分が多い。

クジラ複殖門条虫の幼虫は、日本近海産のカタクチイワシ、アジ等の小型魚類に寄生すると推測されている。終宿主はヒゲクジラ類である。ヒトは、幼虫が寄生したこれらの魚を生あるいは加熱不十分な状態で摂取することで感染し、成虫は小腸腔に寄生する。

無鉤条虫はウシが中間宿主で、ヒトは幼虫が寄生した生あるいは加熱不十分な牛肉の経口摂取で感染し、成虫は小腸腔に寄生する。

瓜実条虫はイヌやネコが終宿主で、その幼虫はノミあるいはハジラミに寄生している。ヒトは、幼虫が寄生しているノミやハジラミを偶発的に経口摂取することで感染し、小腸腔で成虫に発育する。

## 症状・徴候

上記の諸条虫がヒトの消化管に寄生した場合に、それぞれの条虫に特異的な症状はない。下痢、腹痛、腹部膨満感などの消化管症状がみられることがあるが、片節が肛門から排出されることによる不安感、不快感、恐怖感が主症状となる場合が多い。肛門から片節や片節連鎖を排泄し驚いて受診する症例が多い。

## 検査・診断

感染者が持参した、あるいは治療で駆虫した片節や片節連鎖を確認して診断する。最近では虫体の遺伝子解析で虫種の確定が行われる症例が多くなっている。特に無鉤条虫とアジア条虫は外見上区別不能で、遺伝子検査結果で確定診断されている。便の虫卵検査で条虫卵を検出すれば、条虫の感染を知ることができるが、虫卵の肉眼的な観察では一部を除き虫種の確定は困難である。

## 治療方針

上記の条虫症はその種類によらず以下に示す治療が行われる。

① 抗寄生虫薬を使用する駆虫法〔抗寄生虫薬としてプラジカンテル（ビルトリシド 600 mg 錠：バイエル）を使用する（但し保険適用外）。下剤を併用すると虫体回収が容易で、駆虫効果判定としての頭節有無確認が行いやすい。〕

- ・駆虫前日：低残渣食や大腸検査食あるいはそれに準じる食事とし、夜に下剤を投与[例：20時頃にクエン酸マグネシウム 34 g（マグコロール P 1 包）を 150 mL の水に溶かして服用し、さらに 21 時頃にセンノシド 24 mg（プルセニド 2 錠など）を 500 mL の水とともに内服]。
- ・駆虫当日：朝食は中止し、午前中にプラジカンテル(10 mg/kg、保険適用外)を 1 回服用し、その 2 時間後にクエン酸マグネシウム 34 g（マグコロール P 1 包）を 300 mL の水に溶かして内服

② ガストログラフィンを使用する駆虫法（この方法は患者の苦痛が大きいことや放射線被曝の観点から、有鉤条虫症以外には第一選択の治療法とはならない。第一選択は上記のプラジカンテル投与である）

- ・駆虫前日：上記のプラジカンテルによる駆虫方法と同じ。
- ・駆虫当日：朝食は中止する。十二指腸ゾンデを経鼻あるいは経口的に挿入し、十二指腸水平脚に留置する。次いでガストログラフィン（保険適用外）300 mL を注入する。X線透視で観察すると、腸管腔内を虫体が下降していく様子が観察できる。虫体の下降がみられなければ、ガストログラフィンを 100 mL ずつ追加する。虫体の下降がみられない場合

でも、総量 500～600 mL 前後で止めておく（患者が気付かない状況下で、治療前に既に自然排虫した後の場合もあるので注意する）。虫体の下降がみられれば十二指腸ゾンデを抜き、トイレで排便させると虫体が排出される。

## IV-3 マンソン孤虫症 Sparganosis

### 概要

孤虫 *sparganum* とは、裂頭条虫のプレロセルコイドであって成虫が不明のものをいう。マンソン孤虫は、すでにマンソン裂頭条虫のプレロセルコイドであることが分かっているが、長年慣れ親しんだ「マンソン孤虫」という名称が現在も広く使われている。

マンソン裂頭条虫による人体症例（孤虫症）はアジアに多く、中でも日本や中国、朝鮮半島で多く報告されている。マンソン裂頭条虫には *Spirometra erinaceieuropaei* と *S. decipiens* の 2 種があるとする説が韓国の研究者から提出されているが、未だ確定的ではない。いずれにせよ、マンソン裂頭条虫は陸上の裂頭条虫であり、成虫はイヌ科やネコ科の動物の腸管内に寄生する。ヒトへの感染は、プレロセルコイドを持つ第一中間宿主のケンミジンコ類の偶発的摂取、あるいはプレロセルコイドを持つ第二中間宿主・待機宿主のカエル、ヘビ、鳥類、イノシシなど哺乳類の生食により起こる。

宮崎大学で抗体検査等によって診断されるマンソン孤虫症は年間数例程度で、2001 年以降の累積症例数は 80 例を超える。多くは中高年に見られ、特に男性に多い。

### 症状・症候

プレロセルコイドの寄生部位は腹部、胸部、大腿部などが多い。もっとも特徴的な症状は移動性の皮下腫瘍である。腫瘍は発赤や掻痒、痛みなどもなう場合もあるし、ない場合もある。十年以上放置していた皮下腫瘍が増大し、摘出したところ内部に虫体をみとめたという症例もある。

寄生部位が皮下であれば臨床的に大きな問題にはならないが、虫体が胸腔内に迷入して激しい好酸球性の胸膜炎を起こしたり、頭蓋内に侵入してけいれん発作や半身麻痺を起こすことが知られている。眼内の寄生も比較的多いとされる。皮下をはじめとする腫瘍（とくに移動性）をみとめた際には、本疾患を鑑別にあげる必要がある。末梢血好酸球増多はみられないことの方が多い。

### 検査・診断

腫瘍に対しては摘出を積極的に考慮する。部位により生検ができないときには、抗体により判断する。また、生食歴を詳しく聴取する。虫体（プレロセルコイド）は、肉眼的には白い紐状で、長さは数 cm からさらに長いこともある。遺伝子検査のためには、虫体はホルマリンではなくエタノールで固定する。

なお、マンソン孤虫と顎口虫は生活史が似ており、重複感染の報告もある。そのため、皮膚爬行疹や皮下腫瘍があって抗体検査をする場合には、両者について調べるべきである。

## 治療方針

原則として外科的に摘出する。残存虫体の可能性を考慮し、念のために術後にプラジカンテルを投与する。胸腔迷入や手術が困難な部位に寄生した場合には、プラジカンテルによる内服治療を試みるが、過去の症例からはプラジカンテル単独での治療成功率は50%程度と考えられている。治療後は血清抗体の推移を追い、摘出した虫体以外には寄生していなかったかどうかを確認する。

① プラジカンテル（ビルトリシド 600 mg 錠：バイエル）（保険適用外）

75 mg/kg/日、分3、3日間

安全性、副作用などについては、住血吸虫症の項を参照のこと。

## 付) 芽殖孤虫症

芽殖孤虫症 proliferating sparganosis は、芽殖孤虫 *Sparganum proliferum* によって引き起こされるきわめて稀で、しかし致命的な寄生虫症である。東京で1904年に世界で最初の症例が発見され、翌年、東京大学の飯島魁によって記載命名された。それ以来わが国を含むアジア、北米、中南米で散発的な発生があり、これまでに疑い例を含め20例前後の人体症例が報告されている。正真正銘の孤虫で、マンソン裂頭条虫と近縁の成虫不明の裂頭条虫のプレロセルコイドである。

芽殖孤虫症の症状はきわめて特異であり、「ワサビの根のよう」と表現される虫体が皮下をはじめとした体内各臓器で増殖し、皮下や内部臓器に多発性の腫瘤を形成して組織を破壊し、細菌感染や出血をともなって致命的な転帰をとる。外科的摘出以外に治療法はない。

## IV-4 エキノコックス症(包虫症) Echinococcosis (hydatid disease)

### 概要

エキノコックスは汚染された食品、土壌、水の中の寄生虫卵を摂取することにより感染し、腸管内で孵化した幼虫が肝臓に寄生することで引き起こされる。多包虫症と単包虫症があり、日本では多包虫症を認め北海道に分布する。単包虫症は南アフリカ、南米、中央アジアに多く、我が国固有の感染例はなく輸入感染症である。感染後数年で嚢胞病変となり、徐々に増大して後に圧迫症状をきたす。多包虫は北半球に分布し、10 数年かけて肝臓に微細嚢胞を形成し、浸潤性に増大して腫瘍様に発育する。最近では毎年 20 数例の発生を認めるが、ほとんど北海道からの報告である。しかし 2015 年には 25 例の報告のうち、道外報告 4 例を認め、さらに 2016 年 2 月には、愛知県からエキノコックスに感染したイヌが報告されるなど、本州への広がりが懸念される。幸い 2016 年では、27 例の報告の全例が北海道での発生である。

### 症状・徴候

単包虫症は肝嚢胞による圧迫症状が主体である。多包虫症は約 5～15 年間の無症状期を経て、肝腫大、腹痛、閉塞性黄疸が出現し、肝肺瘻孔や病巣感染、胆管炎を併発する。肝以外の臓器では肺に約 10%、脳・脾に約 1%の頻度で病変を認める。肺・脾病変は症状が乏しいが、脳病巣では急速な脳圧亢進をきたし、緊急摘出を要する。

### 検査・診断

**1. 画像診断** 単包虫症は孤立性の嚢胞として描出され、70%が肝臓に、残りは肺に病巣を形成する。多包虫症は充実性部分や嚢胞成分また石灰化を伴うなど、多彩な像を呈する。充実成分と石灰化を伴う嚢胞性病変があり、北海道居住歴があれば次の血清診断に進む。  
**2. 血清診断** 単包虫症に対する一般血清診断はまだ行われていない。包虫症としての血清診断の報告があり、今後の臨床応用が期待される。多包虫症に対しては ELISA 法とウェスタンブロット (WB) 法が臨床で使われている。まず 1 次検査として ELISA 法を行ない、陽性例に対し WB 法で確認する。なお、これらの血清検査は通常の外注検査では取り扱っておらず、北海道臨床衛生検査技師会立衛生検査所あるいは北海道道立衛生研究所に直接申し込む必要がある。

### 治療方針

単包虫、多包虫症ともに外科的切除が第一選択である。多包虫症では外科的切除後アルベンダゾールを 2 年間投与することが全例に推奨されている。切除適応外あるいは切除後の病巣残存の可能性のある症例には、以下の薬物治療を行う。

① アルベンダゾール（エスカゾール 200 mg 錠：GSK）

600 mg/日、分3 28日間連続投与し、14日間休薬する。これを繰り返す。

単包虫症ではアルベンダゾール単独での治癒例が報告されている。多包虫症では薬物のみの完治は困難で、病巣の縮小が目標となる。薬剤のみの治療での投与期間に関しては、未だ定まっていない。

## V-1 回虫症 Ascariasis

### 概要

回虫 *Ascaris lumbricoides* の成虫は通常ヒト小腸に寄生する。体長は、おおよそ雌 30 cm、雄 20 cm で、体幅はそれぞれ 5 mm、4 mm である。少数の成虫が寄生してもほぼ無症状、あるいは時に腹痛・下痢・食思不振を呈する程度であるが、多数寄生では腸閉塞を起こすことがある。また、少数寄生の場合でも、胆道や膵管、虫垂に迷入することがあり、激しい腹痛の原因となることがある。ヒトへの感染は、土壤中に存在する幼虫形成卵（幼虫を内蔵した虫卵）が手に付着したり、野菜などの食物を介して経口摂取されることで成立する。嚥下された虫卵は小腸で孵化し、幼虫が現れ血流に入り、肝臓、さらに心臓を経て、肺に達し、数日滞在して発育する。その後、経気管支的に咽頭へ移行したのち、嚥下されて小腸へ達し、感染後 2~3 カ月で成虫になる。雌成虫は 1 日に約 20 万個もの虫卵を排出する。なお、虫卵は感染性を持つまでに土壤中で一定期間発育し、幼虫形成卵となる必要があり、感染者から排出直後の虫卵に感染性はない。1950 年代頃までは日本国内での回虫感染率が 60% 以上にも達していたが、衛生思想の普及や化学肥料の導入、さらに集団駆虫の実施などにより、近年では感染率が 0.01% 以下に減少している。しかし、有機農薬野菜や輸入食品を介する国内感染例が稀ながら今も存在する。世界的には、アジアなどの発展途上国を中心に約 10 億人の感染者がおり、日本への移住者の感染例、また海外で感染して帰国後に発見された日本人例も報告されている。

### 症状・徴候

多数の虫卵が感染した場合は、幼虫の肺移行による肺炎（Loeffler 症候群）、成虫の小腸寄生による下痢や腹痛等の腹部症状がおこる。多数の成虫が腸管内で塊状となり、腸閉塞をおこすこともある。かつては排便時の成虫排出や、口からの吐出もよく見かけられた。また、成虫は時に胆道や膵管に迷入し、急性腹症様の症状を呈することがある。近年は少数感染が多いため、無症状で経過することも多い。排便時の成虫排出や口からの吐出も稀にあるが、最近の報告例の診断の契機としては、人間ドックの検便で虫卵が検出される場合、消化管の通常（カプセル、バルーン小腸）内視鏡検査で成虫を発見する機会が多い。

### 検査・診断

診断には糞便検査（直接塗抹法や厚層塗抹法）で虫卵を検出するが、排出された成虫（体長 20~30 cm の乳白色紐状）の鑑定で診断されることも多い。なお、雄成虫のみの感染あるいは未成熟の雌の寄生では虫卵を検出できない。また、雌成虫のみの感染では不受精卵が検出される。

## 治療方針

回虫の感染者は無症状であっても治療を行う。薬剤としてはピランテルパモ酸塩が第 1 選択薬で、90%以上の治療効果がある。メベンダゾールやアルベンダゾールも有効である（保険適用外）。胆管や膵管に迷入した症例では、内視鏡的摘出術や外科処置を併用する。糞便検査で虫卵を確認した症例については、治療後 1 カ月に再検査を行い、効果を判定する。

### ① ピランテルパモ酸塩（コンバントリン 100 mg 錠：佐藤製薬）

10 mg/kg 単回服用

食事に関係なく服用でき、下剤を併用する必要もない。小児用に 10%ドライシロップがある。副作用はほとんど認められない。妊婦への安全性は確立されていない。

### ② メベンダゾール（メベンダゾール 100 mg 錠：ヤンセンファーマ）

200 mg/日 分 2（朝夕）3 日間（保険適用外）

体重が 20 kg 以下の小児には半量とする。副作用はほとんど認めないが、稀に胃腸症状（悪心、腹痛）、めまい、頭痛をおこすことがある。催奇性があるため、妊婦には投与しない。また乳汁に移行性があるため、授乳中は投与しない。

### ③ アルベンダゾール（エスカゾール 200 mg 錠：GSK）

400 mg、単回投与（保険適用外）

単回投与であれば副作用はほとんどないが、肝機能障害、胃腸症状（悪心、腹痛）、頭痛などが時にみられる。催奇性があるため、妊婦には投与しない。小児への安全性は確立されていない。

## V-2 鉤虫症 Hookworm infections

### 概要

鉤虫 (hookworm) の腸管寄生により、鉄欠乏性貧血などの症状をおこす疾患である。

鉤虫のうちヒトに寄生するのは、ズビニ鉤虫 *Ancylostoma duodenale* とアメリカ鉤虫 *Necator americanus* で、前者は温帯地域、後者は熱帯・亜熱帯地域を中心に流行している。日本国内での感染者は極めて少なくなったが、世界的には開発途上国を中心に 5 億人以上の感染者が存在し、日本からの渡航者が流行国滞在中に感染することもある。

鉤虫の感染経路には経口感染と経皮感染がある。前者はズビニ鉤虫に多く、幼虫の付着した野菜などの摂取により感染する。後者はアメリカ鉤虫に多く、土壌中の幼虫が手足の皮膚から侵入して感染する。ヒトの体内に侵入した幼虫は、肺を循環した後に、小腸に到達して成虫となる。成虫は長さ 1 cm の紐状の虫体で、小腸粘膜に咬着して吸血するとともに、虫卵を糞便中に排泄する。幼虫が感染してから成虫になるまでには約 2 ヶ月を要する。

ヒト以外の動物を固有宿主とするブラジル鉤虫やイヌ鉤虫がヒトに感染することもある。土壌中の幼虫が手足の皮膚から経皮感染し、皮膚の中を移動する。ただし、ヒトの体内では成虫に発育せず、数ヶ月で死滅する。熱帯・亜熱帯地域に多く、現地で感染した日本からの渡航者の事例も報告されている。

### 症状・徴候

ズビニ鉤虫やアメリカ鉤虫の少数感染では無症状であるが、多数感染すると症状が出現する。鉤虫の症状には、幼虫の移行による症状と、小腸に寄生する成虫による症状の二種類がある。

幼虫が経皮感染した場合は、侵入部位に点状皮膚炎がみられることがある。また、幼虫が肺を移行する過程で肺炎様の症状 (Loeffler 症候群) を呈することもある。成虫は小腸粘膜に咬着して吸血するため、多数が寄生すると鉄欠乏性貧血や低タンパク血症をおこす。貧血の程度はズビニ鉤虫寄生の方がアメリカ鉤虫より強い。小児が繰り返し感染すると発達障害をおこすこともある。下痢、腹痛などの腸炎症状は初感染時にみられることがあるが、一般的には稀である。

ブラジル鉤虫やイヌ鉤虫の感染では、幼虫が皮膚の中を移動するために皮膚爬行症 (creeping eruption) をおこす。

### 検査・診断

診断には糞便検査で虫卵を検出する。鉤虫は産卵数が少ないため、糞便検査としては厚層塗抹法や集卵法 (飽和食塩水浮遊法) を用いる。幼虫感染後に虫卵が産下されるまでには約 2 カ月を要する。虫卵ではズビニ鉤虫とアメリカ鉤虫の鑑別はできず、虫卵の培養後に見られる幼虫の形態で判断するが、治療上は両者の鑑別は必要ない。

ブラジル鉤虫やイヌ鉤虫の感染では成虫にまで発育しないため、虫卵検査での診断は不可能である。診断には患部の皮膚を生検し、病理標本中に幼虫を同定する方法をとる。た

だし、皮膚からの幼虫検出は困難なことが多く、血清中の抗体検出で診断するのが一般的である。

## 治療方針

ズビニ鉤虫やアメリカ鉤虫の治療には下記の薬剤が有効である。世界的にはアルベンダゾールが第一選択薬になるが、日本では鉤虫症の治療にはピランテルパモ酸塩のみが保険適用になっている。貧血のある症例では鉄剤の投与を行う。治療効果については、約1カ月後に糞便検査を行って虫卵の消失で判定する。

- ① ピランテルパモ酸塩（コンバントリン 100 mg 錠 10%ドライシロップ：ファイザー）  
10 mg/kg 単回投与

副作用はほとんど認めないが、軽い胃腸症状や頭痛などをおこすことがある。2歳未満の小児には慎重投与。妊婦への安全性は確立されていない。米国 CDC では3日間の投与を推奨している。

- ② アルベンダゾール（エスカゾール 200 mg 錠：GSK）（保険適用外）  
400 mg 単回投与

単回投与では副作用はほとんど認めないが、胃腸症状、頭痛、肝障害などをおこすことがある。催奇性があるため妊婦には使用しない。小児の安全性は確立されていない。

- ③ メベンダゾール（メベンダゾール 100 mg 錠：ヤンセンファーマ）（保険適用外）  
200 mg/日 分2（朝夕）3日間投与

体重が20 kg以下の小児には半量とする。副作用はほとんど認めないが、軽い胃腸症状や頭痛などをおこすことがある。催奇性があるため妊婦には使用しない。

ブラジル鉤虫やイヌ鉤虫では、皮膚から幼虫を摘出するのが最も確実な治療法である。しかし、そのまま放置しても数カ月の経過で自然治癒することが多い。また、保険適用外であるが、アルベンダゾール（15 mg/kg/日、分2、7日間）やイベルメクチンの投与が有効との報告がある。

## V-3 鞭虫症 Trichuriasis

### 概要

鞭虫症は線虫類の *Trichuris trichiura* の感染によっておこる。英語では whipworm と言われる。世界では 6～10 億人が感染していると推定されている。開発途上国に多い土壌媒介性の寄生虫であり、Neglected Tropical Disease の一つである。鞭虫は主として回盲部から結腸の粘膜に頭部を刺入させ吸血する。成虫の大きさは約 4 cm で頭部が細く尾部が太いため、鞭のように見えることからこの名前が付いた。感染は、虫卵に汚染された食物、(野菜など) を経口摂取することで成立する。予防方法、個人的には流行地域での生の食材を避けること、熱を加えた調理を適切に行うこと、公衆衛生的には保虫者の糞便を適切に処理すること、すなわち衛生環境の整備である。

### 症状・徴候

少数寄生では無症状のこともあるが、多数寄生すると異食症、腹痛、下痢、下血、貧血をきたす。寄生率が高く下痢が頻回に起こる場合では、直腸脱を引き起こすこともある。

### 検査・診断

一對の成虫で一日、1 g 当たりの糞便中に約 200 個産卵するため、顕微鏡で岐阜提灯型の卵を確認することで診断が可能である。検査方法として、多数寄生の場合には生理的食塩水を用いた直接塗抹法で検出可能であるが、少数寄生の場合、虫卵が重いことを利用したホルマリンエーテル法などの遠心沈殿法による集卵を行う。虫卵は長径 40～50  $\mu\text{m}$ 、短径 23  $\mu\text{m}$  である。両端に蓋を有する特徴があり、虫卵の大きさが似通っている横川吸虫卵や肝吸虫卵との鑑別は容易である。また、偶然に大腸内視鏡検査で虫体を検出することもある。

### 治療方針

駆虫薬ではメベンダゾールが保険適応を有し、第一選択薬となる。アルベンダゾール (エスカゾール、保険適応外) も有効である。重症例では、投与量の増加や投与期間の延長で対応する。途上国でしばしば行われている 1 回投与では、50% の治癒率といわれている。治療後 1 か月で便検査を行い、陰性を確認すべきである。妊婦ではメベンダゾール、アルベンダゾールともに禁忌とされ、イベルメクチンでは治療による有益性が薬剤による危険性を上回る場合にのみ用いる。授乳中の女性にはこれら 3 種の薬剤を可能な限り避けるべきであるが、投与の必要性が非常に高い場合には、一時的にでも授乳を中止する。

### 軽症例

- ① メベンダゾール (メベンダゾール 100 mg錠 : ヤンセン)  
200 mg/日 分 2、3 日間

- ② アルベンダゾール（エスカゾール 200 mg錠：GSK）  
400 mg/日 分1、3日間、保険適応外

重症例

- ① メベンダゾール（メベンダゾール 100 mg錠：ヤンセン）  
200 mg/日 分2、5～7日間
- ② アルベンダゾール（エスカゾール 200 mg錠：GSK）  
400 mg/日 分1、5～7日間、保険適応外
- ③ イベルメクチン（スロトメクトール 3 mg錠：マルホ）  
0.2～0.4 mg/kg/日 分1、5～7日間、保険適応外

## V-4 蟯虫症 Enterobiasis

### 概要

蟯虫 (*Enterobius vermicularis*) は世界中に分布しており、成虫は雌 8~13 mm × 0.4 mm、雄 2~5 mm × 0.15 mm で、主として盲腸に寄生する。中間宿主を必要とせず、ヒトとヒトの間で感染が繰り返される。学校保健安全法に基づいて実施されてきた蟯虫卵検査では、東京都内で 1959 年に 20%を超えていた陽性率が 2014 年には 0.08%まで低下し、この状況を受けて 2016 年 4 月から蟯虫卵検査は必須項目から除外された。しかし現在でも蟯虫症患者数は年間 28,000 人と推定され、国内で最も多い寄生蠕虫症と考えられる。

蟯虫の雌成虫は夜間に腸管を下降して肛門外へ出て、肛門周囲の皮膚上に虫卵を産みつける。この時肛門周囲に強い痒みを生じ、搔くことで手指や爪の間、下着や寝具に虫卵が付着し、生活環境に散布される。手指に付着した虫卵、あるいは居住環境中に落下した虫卵を塵埃とともに経口摂取することで感染することから、家族内感染や再感染が起りやすい。

### 症状・徴候

多くの場合は無症状であるが、有症例では肛門周囲の搔痒感を訴え、不眠、注意力散漫、精神不安定などの症状がみられることがあるほか、肛門周囲の搔破により細菌の二次感染も生じ得る。盲腸に寄生している成虫の虫垂迷入による虫垂炎や、女性の場合では肛門外に出た雌成虫が膣・子宮・卵管・腹腔へ迷入することもある。

### 検査・診断

蟯虫は腸管内で産卵しないため、糞便検査で虫卵は検出されない。早朝に肛門周囲に産卵するため、起床直後の用便前にセロハンテープを肛門周囲に押しつけ、顕微鏡で虫卵を検出する。蟯虫卵は大きさ 50 × 25 μm で形態は左右非対称の「柿の種」状である。検出率向上のため、肛門検査は複数日連続して実施することが望ましい。

蟯虫卵検査が学校健診での必須項目から除外された結果、大手製造元による肛門検査用セロハンテープの製造・供給が中止され、検査会社での検査継続が困難となっているが、文房具である透明なセロハンテープを用いることで肛門検査は可能である。顕微鏡がない場合には（対応の可否について事前に確認したうえで）検体の検鏡を検査会社等に依頼する。

### 治療方針

同居家族など生活空間を共有する感染者がいたり、生活環境中に多くの虫卵が存在すると容易に再感染が生じる。再感染のリスクを低減するために、同居家族など生活空間を共有する全員の検査・治療を一斉に行うとともに、掃除の徹底と手指や爪、下着やシーツを清潔に保つよう指導することが重要である。

駆虫薬は成虫には有効であるが幼虫には無効であることから、初回治療時点での幼虫が成虫となる2週間後に再度同じ処方を繰り返すことで治療効果を高める。

- ① ピランテルパモ酸塩（コンバントリン錠 100 mg、ドライシロップ 100 mg：佐藤製薬）

10 mg/kg を単回服用し、2週間後に再度服用

妊婦あるいは2歳未満の乳・小児に対する安全性は確立していないので、投与に際しては慎重に判断する。上記治療により虫卵が一時的に陰性化しても再発を繰り返し、ピランテルパモ酸塩での治療が困難な症例では、メベンダゾールの処方を試みる。

- ② メベンダゾール（メベンダゾール錠 100 mg：ヤンセンファーマ）

100 mg を単回服用し、2週間後に再度服用（保険適用外）

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には禁忌。授乳中の婦人には投与しないことが望ましいが、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させる。本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある場合は原則禁忌であるが、特に必要とする場合は慎重に投与する。シメチジンとの併用で本剤の血中濃度上昇の報告あり。メトロニダゾールとの併用で中毒性表皮壊死症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）があらわれたとの報告がある。

## V-5 糞線虫症 Strongyloidiasis

### 概要

糞線虫症は、糞線虫 *Strongyloides stercoralis* による消化管寄生虫感染症である。本虫はアフリカ、アジア、および南アメリカの熱帯・亜熱帯に広く分布し、全世界的には約 5,000 万～1 億人の保虫者がいると推定されている。わが国の浸淫地は沖縄・奄美地方で、他の地域での保虫者のほとんどはこれらの浸淫地の出身者であり、海外よりの輸入感染は稀である。沖縄県には今なお約 2 万人の糞線虫感染者が存在すると推定されているが、ほぼ全例が 60 歳以上である。また、沖縄県と鹿児島県の一部を含む南西諸島は、成人 T 細胞性白血病・リンパ腫(ATLL)の原因であるヒト T 細胞白血病ウイルス 1 型 (HTLV-1) の浸淫地でもあり、糞線虫との重複感染がしばしば認められ、問題となっている。沖縄での調査では、HTLV-1 感染者における糞線虫感染率は HTLV-1 陰性者の約 2 倍であった。また、イベルメクチンによる治療においても、HTLV-1 との重複感染がある場合は駆虫率が低い結果であった。さらに、重症例の約 8 割が HTLV-1 抗体陽性者、あるいは ATLL からの発症であった。このように、HTLV-1 感染者においては糞線虫に対する免疫反応が低下していると推測され、注意が必要である。

本虫の生活史であるが、感染型幼虫であるフィラリア (F) 型幼虫は汚染された土壌より経皮感染後、血管やリンパ管に入り、心臓を経由して肺に達し、気管をさかのぼり嚥下され、食道・胃を経由して最終的に十二指腸に達して成虫となる。そこで産卵し、孵化したラブリチス (R) 型幼虫は便とともに体外に排出される。以上が通常糞線虫の生活史であるが、本虫には自家感染という特殊な経路がある。これは、R 型幼虫が体外に排泄される前に F 型幼虫となり、腸管もしくは肛門周囲の皮膚より再感染するという経路である。この自家感染のため、感染者は長期にわたり糞線虫に感染した状態となる。

### 症状・徴候

初感染の場合には侵入部位の皮膚に発赤を認め、肺や咽頭通過の際には咳嗽や咽頭痛などを訴える場合があるが、気付かない場合が多い。慢性化して少数寄生の場合は無症状に経過する。自家感染の増強により感染虫体が多くなると、過剰感染状態となり、腹鳴、腹痛、腹部膨満感、下痢、吸収不良などの消化器症状を呈してくる。更に、HTLV-1 との重複感染者やステロイド剤使用者では高度の過剰感染状態となり、大量の腸管内の細菌が虫体とともに血中に移行し、敗血症、化膿性髄膜炎、細菌性肺炎などの重篤な合併症がみられる場合がある (播種性糞線虫症)。

臨床検査値に関しては通常好酸球、IgE 値の上昇を認めるが、重症例、HTLV-1 重複感染者においては上昇しない場合が多いため、注意が必要である。播種性糞線虫症においては白血球、CRP が高値を示し、血液、喀痰、髄液培養よりグラム陰性桿菌などが検出される

場合がある。

画像所見に関しては、重症例では腹部レントゲンにてイレウス像、消化管造影では十二指腸から上部小腸の狭窄、狭小化、浮腫などを認める。十二指腸内視鏡では粘膜の浮腫、発赤、白色絨毛、管腔の狭窄などの所見を呈し、生検にて糞線虫の雌成虫を認める。播種性糞線虫症においては、胸部レントゲンにて肺炎像、ARDSの所見を呈する場合もある。

## 検査・診断

基本的には便から虫体（R型幼虫）を証明することで診断する。重症例では喀痰、胃十二指腸液、腹水などからも検出されるようになる。検出方法としては普通寒天平板培地法が最も優れているが、1回のみでは検出できない場合もあり、複数回の検査を行うことが望ましい。直接塗抹法、ホルマリン・エーテル遠心沈殿法は感度が低く、少数寄生の場合には検出できないことが多い。その他、内視鏡下の生検で診断される場合もある。

## 治療方針

イベルメクチンが第一選択である。アルベンダゾールもある程度効果があるが、安全性、有効性ともにイベルメクチンに明らかに劣る。

### ① イベルメクチン（ストロメクトール 3 mg 錠：マルホ）

0.2 mg/kg/日（右下表参照）、1日1回、朝食1時間前に服用。2週間後に再度同量を服用。

通常は糞線虫の自家感染を考慮して、治療は2回投与を原則とする。しかし、免疫不全状態、過剰感染状態、および再発時には、糞線虫が陰性化するまで1～2週間隔で4回以上投与する。また、肺病変を呈する場合には糞便、喀痰より糞線虫が消失するまで（通常7～14日間程度）連続投与を行う。イレウスなどで経口投与不能の場合には、イレウス管などより粉碎して投与する。

播種性糞線虫症においては、駆虫のみでは敗血症、肺炎、髄膜炎は治癒しないため、腸内細菌をターゲットにした抗菌薬を必ず併用する。

駆虫率は98%と高い。副作用は重篤なものはなく、時に悪心・嘔吐、軽度の肝障害を認める場合がある。尚、妊婦、体重15 kg未満の小児に対する安全性は確立されておらず、これらの患者に対する投与は極力避ける。

体重(kg)	3 mg 錠数
15～24	1 錠
25～35	2 錠
36～50	3 錠
51～65	4 錠
66～79	5 錠
80～	約 0.2 mg/kg

## V-6 旋毛虫症 Trichinellosis

### 概要

ヒトの旋毛虫症の原因は *Trichinella spiralis* と考えられてきた。しかし、近年の研究によれば *T. spiralis* のほかに、*T. nativa* など種名をもつ 8 種と *Trichinella* T6 など種名未決定の 3 種が加わり、計 12 種が原因とされる。わが国にはこのうち *T. nativa* と *Trichinella* T9 の 2 種が分布する。旋毛虫は本来、小形のげっ歯類（ハツカネズミ、アカネズミ、ヒメネズミなど）が終宿主となり、これらの共食いにより生活史を形成している。

感染動物の筋肉内に存在する被囊幼虫（感染幼虫）が摂食されて 3～5 日ほど経つと成虫となり、宿主の小腸上皮内に進入し、交尾の後、卵胎生のため新生幼虫を小腸粘膜内に産出する。新生幼虫は血管やリンパ管内に移行し、宿主の大循環に入った後、最終的に筋肉内に移行して被囊し、次の宿主に食されて生活史が完成する。従って旋毛虫の終宿主は中間宿主でもあり、ヒトへの感染では幼虫移行症を引き起こす。

実際にヒトへの感染はネズミを直接摂食することではなく、欧米ではブタ肉、特に自家製のソーセージや生ハムなどによる感染が主である。日本ではクマ肉の刺身（ルイベなど）による集団感染が報告されている。

成虫の雌は体長 3～4 mm × 体幅 60～70 μm、雄は 1.4～1.6 mm × 40～60 μm と小さく、新生幼虫は 100 μm × 6 μm である。

### 症状・徴候

感染初期（成虫寄生期）：ヒトが感染幼虫を食して 1～2 週間の中の症状である。成虫が小腸粘膜内に穿入し、幼虫産出までの時期である。悪心、嘔吐、下痢（ときに粘血便）、腹痛、発熱が見られる。

幼虫移行期：感染後 2～6 週の中の幼虫が筋肉へ運ばれる時期である（急性期）。高熱と筋肉痛が主症状である。主に横隔膜、咽頭・喉頭筋、舌筋、肋間筋、咬筋二腓腹筋のように絶えず運動する骨格筋など、活動性の高い筋肉に被囊幼虫が集積する傾向にある。食物摂食時に咬筋や舌筋の疼痛を生じたり、呼吸時の疼痛により呼吸障害が見られることもある。その他、発疹や顔面とくに眼瞼の浮腫が著明である。さらに心筋にも入り、心筋炎をきたすことがある。この時期に筋肉 1g 中 1,000 隻を超えると、心筋障害や呼吸麻痺などで死亡することがある。

幼虫被囊期：感染後 3 週以降で、幼虫が筋肉内で被囊寄生する時期である。筋肉内幼虫はやがて宿主側からできた囊胞で包まれ、筋肉痛は軽減するが、筋肉の萎縮は続く。ただし心筋に入った幼虫は被囊しない。重症の場合は貧血、全身浮腫により衰弱する。さらに、急性心不全や肺炎を起こして死亡することがある。

## 検査・診断

本虫は特異な生活史をもち、検便では虫卵や幼虫は検出できない。従って、問診と補助診断が重要である。

問診では、摂取した食物の聴取が診断の決め手となる。さらに特徴ある発熱、筋肉痛など自覚症に注目し、初診時の血液検査で、著明な末梢血の白血球数増多、血液像の好酸球増多(20～80%)および血清総 IgE 値上昇、血液生化学検査で CPK、AST、LDH などの高値、血液免疫学的検査で CRP の上昇などが認められる。

免疫検査としてゲル内沈降反応、ELISA 法などによる特異抗体検出が行われる。確定診断法は、筋肉生検組織の圧平標本を染色鏡検し、幼虫を証明することである。

## 治療方針

従来、本症の治療にはメベンダゾールが用いられてきた。しかしながらメベンダゾールは血中移行性が低く、筋肉内の幼虫には効果が弱いとされている。そのため近年、アルベンダゾールが使用される多い。また、治療中に死滅した虫体が吸収され、抗原となってアレルギー反応を引き起こすことが報告されている。そのような重症例ではステロイド剤(プレドニゾロンなど)を併用することが推奨される。

- ① アルベンダゾール (エスカゾール 200 mg錠：グラクソ・スミスクライン) (保険適用外)

400 mg/日、分2、5日間

副反応として、肝機能障害や貧血、顆粒球減少、消化器症状(悪心、腹痛など)、頭痛などが報告されている。催奇性があるため、妊婦には投与は禁忌である。

- ② メベンダゾール (メベンダゾール 100 mg錠：ヤンセンファーマ) (保険適用外)

5 mg/kg/日、分3、5～7日間

体重20 kg以下の小児では適宜減量する。副反応としては、稀に消化器症状(悪心、嘔吐、など)、めまい、頭痛をおこすことがある。妊婦には禁忌である。

## V-7 リンパ系フィラリア(糸状虫)症 Lymphatic filariasis

### 概要

様々な種類の蚊によって媒介されるフィラリア（糸状虫）の中で、成虫がリンパ系に寄生するものをリンパ系フィラリアといい、3種類がある。バンクロフト糸状虫は世界的に広く分布し、総感染者数の90%を占める。他の二つ、マレー糸状虫とチモール糸状虫は東南アジアやインドに分布し、特に後者は東チモールとその周辺の島々だけに限られる。フィラリア雌成虫（体長約6～10 cm）は多数のミクロフィラリア（Mf：体長220～260 μm）を産出するが、Mfは昼間には肺に集積しており、夜間にのみ末梢血中に出現する。例外的に太平洋の島国には、Mfが昼間出現性を示すバンクロフト糸状虫がある。Mfは媒介蚊の吸血時間に合わせて末梢血中に出現するのである。

2000年以降、WHOを中心とする世界的なリンパ系フィラリア症制圧計画（GPELF）が進行中で、流行地住民の年1回集団治療が実施されており、これまでに世界73の流行国のうち、アジアではカンボジア、スリランカ、タイ、ベトナムなど、アフリカではエジプト、トーゴを含む計14ヵ国で制圧が完了した（2018年10月時点）。さらに7か国で完了に向けた最終作業に入っている。GPELF開始前に1億2,000万人と推定された感染者数は着実に減少しており、過去13年間に9,600万人以上の感染が阻止あるいは治癒されたと推定されている。しかし、計画開始前に約4,000万人であった慢性疾患（陰嚢水腫とリンパ浮腫/象皮病）の有病者数は、現在でも3,600万人と高いレベルを維持している。

日本国内のフィラリア感染は1970年台に消滅し、現在では少数の輸入例を見るのみである。愛知医大で受け付けたフィラリア症診断依頼件数は5年間で67例あり、そのうち抗体陽性者は6例（日本人2名）、抗原陽性者4例、Mf陽性者は1例であった（2015年の報告）。

### 症状・徴候

フィラリア成虫は血管内皮細胞成長因子（VEGF）を分泌しており、寄生リンパ管は大きく拡張してリンパ液の還流障害が起きる。バンクロフト糸状虫では鼠径部や腎周囲のリンパ系に寄生することが多いため、主に下肢のリンパ浮腫、陰嚢水腫（精巣漿膜腔にリンパ液貯留）、乳糜尿（鬱滞したリンパ液が尿路に漏出）等がみられる。マレー糸状虫では成虫の寄生部位が末梢リンパ系に多いとされ、浮腫は下腿部に限局し、陰嚢水腫、乳糜尿はみられない。浮腫に細菌感染が起きると蜂窩織炎を起こし、悪寒を伴う熱発作がみられ、これが繰り返されることにより浮腫の肥大化、さらには四肢や陰嚢皮膚の象皮病に発展する。熱発作は治療や自然死による成虫の破潰によっても生じ、リンパ管・節炎の他、睾丸炎、副睾丸炎などとして認められることもある。なお、Mfは通常無害だが、Mfに対するアレルギー反応として熱帯性肺好酸球増多症（tropical pulmonary eosinophilia: TPA）が起きることがある。

## 検査・診断

夜間 10 時以降に指尖血を得て、血液塗抹標本を作製し、ギムザ染色を行って Mf を発見すれば、形態学的に種の同定が可能である。ただし、軽度の感染では検出感度が低い。免疫診断として抗体検出のほかに、抗原検出用のラピッドテスト(商品名：BinaxNow® Filariasis)があり、10 分間で結果を判定できる。これは感度・特異性共に高く、夜間採血の必要もない。最近ではさらに改良された Aleret™ Filariasis Test Strip (FTS) が用いられ、WHO も採用している。抗原検出用キットには Tropbio Og4C3 Filariasis Antigen ELISA もある。また、マレー糸状虫とチモール糸状虫の抗体検出キットとして Brugia Rapid test がある（両種に共用）。虫種不明あるいは混合感染の可能性がある場合は、PCR 法などの遺伝子診断が有用である。特殊な診断として超音波診断装置を用い、陰嚢内の拡張したリンパ管内で活発に運動する成虫を *filaria dance sign* として検出する方法もある。

TPA の診断には喘息様症状、胸部 X 線でのびまん性粒状陰影、著明な好酸球増加、IgE 増加、フィラリア抗体陽性で血中 Mf は陰性などの所見に加え、フィラリア治療薬 (DEC) に良く反応することなどが参考になる。

## 治療方針

ジエチルカルバマジン (DEC) が第一選択薬である。長年使用されているが薬剤耐性の報告は無い。副作用としては、薬剤自体による各種胃腸症状、眠気など、治療により傷害された、または死んだ寄生虫が関与する発熱、頭痛、筋肉・関節痛、リンパ管・節炎、辜丸炎、浮腫などがある。また、マレー糸状虫では副作用がより強く出るとされており、投与量をバンクロフト糸状虫の半量とすることもある。

DEC は Mf に対し著効を示すが、成虫に対する効果は十分でない。このため殺成虫を目的としてドキシサイクリン治療が行われることがある。これはリンパ系フィラリアの細胞内に共生している *Wolbachia* というリケッチアをターゲットとする治療法で、高い抗成虫効果が得られる（オンコセルカ症も参照）。

なお、リンパ浮腫/象皮病に対しては増悪因子である細菌感染に留意しつつ、圧迫、リンパドレナージ、運動療法、スキンケアなどを行う。リンパ管と静脈の吻合術も行われる。乳糜尿には低脂肪食を基本とし、必要に応じてポビドンヨードや硝酸銀溶液の腎盂内注入療法を実施する。状況により、腎周囲リンパ管遮断術が行われることもある。

**<DEC 使用の注意>** オンコセルカ症（後出）や西および中央アフリカの森林地帯に分布するロア糸状虫症では、特に寄生虫数の多い感染者において DEC により生命にかかわる強い副作用（脳症など）が出ることもある。アフリカからの患者では DEC 使用前に、これらのフィラリアの重複感染の有無を確認することが必要である。原則的に、全てのオンコセルカ感染者および、血中の Mf 数  $\geq 8,000/\text{mL}$  のロア糸状虫感染者では DEC を使用しない

(CDC, 2017)。特にロア糸状虫症ではさらに慎重な処方もある(後出のロア糸状虫症参照)。

#### バンクロフト糸状虫症

- ① ジエチルカルバマジン (スパトニン 50 mg 錠：田辺三菱)  
6 mg/kg/日、分3、12日間 (添付文書の用法・用量とは異なることに注意)

#### マレー糸状虫症

- ① ジエチルカルバマジン (スパトニン 50 mg 錠：田辺三菱)  
3 mg/kg/日、分3、12日間  
強い副作用が予想されるので上記の半量。必要ならば解熱剤やステロイドを用いる。  
[なお WHO による制圧計画 GPELF(年1回投与)では、バンクロフト糸状虫の治療と区別せず、DEC 6 mg/kg/日を使用している。]

両種のフィラリアが関与する熱帯性肺好酸球増多症(TPE)の治療においては、DEC 6 mg/kg/日 14~21日間の長期投与が推奨されている(CDC, 2018)。

DECは妊婦への投与ができない。また抗成虫作用が弱いという弱点が有り、殺成虫剤が強く求められていた。近年ドキシサイクリンの抗成虫作用が注目されているが、長期間の治療を要するので、輸入症例など個別の患者で用いられることがある。

- ① ドキシサイクリン (ビブラマイシン 50 mg・100 mg 錠：ファイザー)  
200 mg/日、4~6週間 (保険適用外)  
殺成虫率はおおよそ80%と報告されている。

## V-8 オンコセルカ症(回旋糸状虫症) Onchocerciasis

### 概要

オンコセルカ(回旋糸状虫)は、吸血性のブユによって媒介されるフィラリア(糸状虫)の1種である。雌成虫の体長が40cmにも達する大きな寄生虫(雄成虫はわずか3cm)で、成虫は結合織に包まれた皮下結節(オンコセルカ腫瘍 onchocercoma)を形成しその中に寄生している。産出されたマイクロフィラリア(Mf:体長290 $\mu$ m)は腫瘍を出て皮下を移動する。サハラ以南のアフリカ(31カ国)と、中東のイエメン、南アメリカのベネズエラ、ブラジルに分布するが、患者の99%はアフリカにみられる。流行地がブユの繁殖する流れの速い河川の流域であること、Mfの眼侵入による失明が多いことにより、河川盲目症(river blindness)として知られている。本症の総感染者数は2,500万人、視力障害者80万人、失明者は約30万人と推定された(2013, CDC)。アフリカでは1995~2015年に African Programme for Onchocerciasis Control (APOC) が実施され、イベルメクチン(IVM)を用いた年1回集団治療により大きな成果をあげたが、IVMは抗成虫作用が弱く、雌成虫は~15年も生存するため、長年にわたる治療・対策が実施されても伝搬を阻止するのが困難であった。同時に、IVMに対する薬剤耐性の出現が懸念されている。中南米では年2回の徹底したIVM集団治療で大きな成功を収めた。

過去5年間、国内における患者報告は見当たらない(2018年10月、医中誌)。最近国内では、日本で発見された *Onchocerca dewittei japonica* という新種のオンコセルカ症が注目されている。痛みを伴う皮下腫瘍が特徴で、2019年までに12例の報告があり、腫瘍摘出後の病理切片中に虫体が偶然発見されている。本来イノシシの寄生虫が、ブユの吸血時にヒトに侵入することによって生じた人獣共通感染症である。なお、虫種の確認には遺伝子診断が必要である。

### 症状・徴候

Mfは皮膚を移動し、様々な場所に皮膚症状をおこす(特に死んだMfが強い炎症反応を惹起する)。皮膚病変としては、急性・慢性の丘疹、苔癬化、萎縮、脱色素斑(leopard skin)、弾力を失った鼠径部皮膚のたるみ(hanging groin)などがみられ、患者は強い皮膚搔痒に悩まされる。成虫は頭部、肩甲部、腸骨稜など様々な部位に数百に及ぶ皮下腫瘍(径1~5cm程度)を形成するが、腫瘍自体には疼痛などの目立つ症状は無い。

眼球に侵入したMfは前眼房内で運動するのがみられ、さらに深く侵入して死んだMfが引き起こす強い炎症により、角膜混濁や虹彩網様体炎をおこす。重症者では網脈絡膜炎、視神経の炎症による失明が起きる。ヒトが自己防御のために産生する抗オンコセルカ抗体の中に、ヒト網膜と交差反応性を示すものが存在し、この自己免疫反応が眼病変に関与すると考えられている。さらに、オンコセルカ感染者では様々なてんかん症状(欠伸~強直

間代性瘧) が発生することが知られており、眼症状同様、自己免疫が関与している。

## 検査・診断

皮膚に寄生する Mf を発見し、その種類を同定する検皮法 (skin snip test) が一般的である。肩甲部、腸骨稜、下肢などの皮膚を用い、針先を利用してテント状に持ち上げ、メスで皮膚小片(径 3 mm)を切り取る。眼科用の corneoscleral punch をもちいて皮膚片を得る方法もある。検出感度を上げるためには、6 個の皮膚片を採取するのが望ましいとされる (CDC)。皮膚片を生理食塩水に数時間 (できれば 8~24 時間) 浸すと生きた Mf が遊出するので、スライドグラスに採り、乾燥、メタノール固定、ギムザ染色後に顕微鏡観察する。しかし遊出しない Mf が少なくないため、この方法は感度が低い。皮膚片を用いて PCR 法を行えば感度の上昇に役立つ。皮下腫瘤を摘出して成虫を検出する場合もある。また細隙灯顕微鏡により、前眼房内で運動する Mf を発見できる。免疫診断としては Ov16 抗原を用いて IgG4 抗体を検出する ELISA が用いられる。最近では同じ系をイムノクロマトグラフィーで測定する迅速診断キットもある (Onchocerciasis IgG4 Rapid Test, Abbott)。また、オンコセルカの種類を確定するために遺伝子診断が必要となることもある。

## 治療方針

IVM が選択薬である。アフリカなどの大きな流行地では伝搬を阻止するために、流行地住民の年 1 回集団治療が実施されている。抗 Mf 作用が強いので皮膚症状 (特に強い搔痒など) や眼症状の予防・改善には有効であるが、抗成虫効果が弱いので治療期間が長引く。輸入症例など個別の治療では治療回数を増やし、短期間の効果的な治療をめざすことが多い。

近年、成虫駆除の目的でドキシサイクリン治療がしばしば行われる。オンコセルカの細胞内にはその生存や雌成虫による胚形成に重要な役割を果たすリケッチア (*Wolbachia*) が共生しており、これが殺リケッチア効果のあるドキシサイクリンによって破壊されると、オンコセルカは死ぬかあるいは不妊化する。これには長期治療を要するが、60%以上の成虫が駆除され、80~90%の雌が不妊化するとされる (CDC)。なお、ドキシサイクリンは Mf には無効なので、IVM 治療と併用する必要がある。

西・中央アフリカでは、別種ロア糸状虫がオンコセルカと重複感染している地域がある。ロア糸状虫の感染者に IVM を投与すると、致死的な脳症が起きる可能性があるので、注意を要する (リンパ系フィラリア症を参照)。

フィラリア症治療によく用いられるジエチルカルバマジン (DEC) はオンコセルカ治療において、マゾッティ反応 Mazzotti reaction といわれる強い副作用 (発熱、蕁麻疹、頻脈、血圧低下など) を惹起する可能性があるので使用しない。また、DEC は角膜、網脈絡膜、視神経などの病変を悪化させる。

- ① イベルメクチン（ストロメクトール 3 mg 錠：マルホ）  
150  $\mu\text{g}/\text{kg}$  の単回服用。3、4 あるいは 6 ヶ月ごとに繰り返す。（保険適用外）  
副作用による眼障害を考慮し、治療前に眼内 Mf 検査を実施する。状況によりステロイド剤が併用される。
- ② ドキシサイクリン（ビブラマイシン 50 mg・100 mg 錠：ファイザー）  
200 mg/日、分 1、6 週間（保険適用外）  
イベルメクチン治療の 1 週間後に開始する（CDC, 2014）

## V-9 その他の糸状虫症(ロア糸状虫など) Other filarial infections (incl. Loiasis)

ヒトに寄生する糸状虫としては、リンパ系糸状虫症やオンコセルカ症の原因となる糸状虫の他に、ロア糸状虫 (*Loa loa*)や *Mansonella* 属糸状虫 3種が知られている。旅行者が糸状虫に感染した場合、免疫を有する流行地住民とは異なる症状、治療効果、副作用を呈することがある。

### 1. ロア糸状虫症 loiasis

中央および西アフリカの森林地帯に分布し、2,000～3,000万人が同地域に居住している。アブ類 (*Chrysops* 属) が媒介する。成虫は皮下や結膜下を移動するため、しばしば移動中の成虫 (~70 mm) が観察される。著しい好酸球増多と共に、掻痒ならびに前腕から末梢に Calabar swelling と呼ばれる再発性の血管性浮腫 (非圧痕性浮腫) を呈する。最も重篤な症状は、虫が中枢神経系に侵入した際に引き起こされる。診断は日中に末梢血中に出現する有鞘マイクロフィラリア (Mf) の検出による。移動中の成虫を外科的に摘出できれば、診断と同時に単数寄生の場合は根治療法となる。なおロア糸状虫に *Wolbachia* は共生していない。

治療にはジエチルカルバマジン (DEC)、イベルメクチン (IVM)、アルベンダゾール (ALB) が用いられる。DEC は強力な抗成虫・抗 Mf 作用を、IVM は抗 Mf 作用のみを有し、ALB は両作用ともに弱い。前二者による治療では、Mf の死滅に関連する重篤なアレルギー作用 (中枢神経障害) を引き起こすことがある。DEC で血中 Mf 数 2,000/ml 以上、IVM で 8,000/ml 以上の場合に強い副作用が認められるとされるが、DEC では 700/ml でも起きた例がある。血中 Mf 数が 30,000/ml を超える場合は患者が死亡する可能性がある。Mf が非常に多い時には、アフレスシスによる Mf の除去も行われる。発熱、頭痛、血管性浮腫、掻痒など一般の副作用には、ステロイド薬や抗ヒスタミン薬が併用される。状況により様々な治療法 (薬剤の種類と投与量及び薬剤の組み合わせ) が用いられている。ここでは Boussinesq (J Travel Med. 2012, 19: 140-3) の提案を紹介する。

#### ① 患者の Mf 数 < 2,000/ml の場合、

ジエチルカルバマジン (スパトニン 50 mg 錠: 田辺三菱) を初回に 3 あるいは 6 mg/日 (分 2~3)、翌日より投与量を毎日倍増させ、7~8 日かけて約 400 mg/日 (分 2~3 のまま) とし、以後 2~3 週間継続する。経過を観察し、必要があれば上記のコースを繰り返す。なお、Mf 陰性の場合、初回 50 mg/日より開始する。

#### ② Mf 数 2,000~8,000/ml の場合、

イベルメクチン (ストロメクトール 3 mg 錠: マルホ) を 150 µg/kg で 1 回投与する。

これを1~3か月間隔で繰り返す。Mf数<2,000となった場合は、上述のDEC治療を考慮してもよい。

③ Mf数>30,000/mlの場合、

アルベンダゾール（エスカゾール 200 mg錠：GSK）を400 mg/日・分2で21日間投与する。これとは別に、①のDEC治療が奏功しない場合には、③を試みる。

④ Mf数8,000~30,000/mlの場合、副作用に細心の注意を払いつつ、②あるいは③を試みる。③を試みた場合は、6か月時点でMf数の60%減少を目安に、②に切り替える。

## 2. 常在糸状虫症（*Mansonella perstans* 感染症）

アフリカ、中南米、西インド諸島に分布する。ヌカカ類（*Culicoides* 属）が媒介する。成虫は腹腔や胸腔、時には皮下に寄生する。Mfは無鞘であり、昼夜の区別なく末梢血中に出現する。一般に無症状であるが、ロア糸状虫症で認められる Calabar swelling と鑑別を要する一過性の皮膚腫脹、発疹、腹痛、関節痛、胸膜炎、心膜炎、内分泌障害、神経精神症状など多彩な症状がみられることがある。これらは旅行者など、非流行地からの感染者において特に顕著とされている。治療は困難で、確立された方法はない。この寄生虫には *Wolbachia* が共生しており、ドキシサイクリンが有効と報告されている。

① メベンダゾール（メベンダゾール 100 mg錠：ヤンセン）200 mg/日、分2（保険適用外）  
ジェチルカルバマジン 400 mg/日、分2を21日間併用、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には禁忌である。

② ドキシサイクリン（ピブライマイシン 50・100 mg錠：ファイザー）200 mg/日、6週間

## 3. *M. streptocerca* 感染症

中央および西アフリカの森林地域に分布し、ヌカカ類（*Culicoides* 属）が媒介する。成虫、Mf共に胸肩部の皮膚に寄生している。皮膚の掻痒や脱色素斑、丘疹が主な症状で、眼症状はない。診断は、skin snip 法にて採取した皮膚片中に無鞘のMfを検出・同定することによる。治療はIVMによる。DECも有効とされるが、本糸状虫の流行地ではロア糸状虫やオンコセルカの混合感染がありうるので、安全を期して現地では使われていない。

① イベルメクチン（ストロメクトール 3 mg錠：マルホ）  
150 µg/kg の単回服用（保険適用外）

## 4. オザード糸状虫症（*M. ozzardi* 感染症）

中南米に分布し、西インド諸島ではヌカカ類（*Culicoides* 属）、アマゾン地域などではブユ類（*Simulium* 属）が媒介する。成虫は胸腔や腹腔に寄生する。病害性はほとんどないが、

頭痛、関節痛、皮膚症状などがみられることがある。最近、角膜病変の存在が確認された。Mfは無鞘で、昼夜の区別なく末梢血中に出現する。診断は血液中にMfを検出し、形態あるいはPCRで同定することによる。IVMが有効で、抗Mf効果が1年間持続することから、抗成虫効果もあると考えられる。

- ① イベルメクチン（ストロメクトール 3 mg 錠：マルホ）  
150 µg/kg の単回服用（保険適用外）

## V-10 イヌ糸状虫症 *Dirofilariasis*

### 概要

イヌ糸状虫 (*Dirofilaria immitis*) は、イヌ科動物を終宿主とする蚊媒介性のフィラリアである。イヌでは肺動脈あるいは右心室に寄生する成虫 (体長♂ 12~20 cm、♀ 25~30 cm) が循環障害の原因となり、次第に様々な症状が引き起こされる。イヌ科のほかにネコ科の動物なども終宿主になりうる。ヒトはたまたま媒介蚊を通して感染する場合があるが、通常イヌ糸状虫はヒトの体内では成熟できない。2002年までに本邦では280例が報告されており、幼虫の肺内寄生が圧倒的に多く254例、肺外寄生は26例である。肺外では皮下にやや多く、その他、心血管系、内臓、眼に報告されている。国内では、媒介蚊の棲息しやすい温暖な地方に症例が多い。現在でもイヌの感染率は高いので、定期的にイヌの駆虫を行う必要がある。

ヨーロッパでは *Dirofilaria repens* という種類のイヌ糸状虫が多く、多数のヒト症例が報告されている。寄生部位は眼や皮膚で、腫瘍を形成する。日本における動物由来の糸状虫症はイヌのフィラリアに限るものではなく、ある種のオンコセルカによる皮膚腫瘍の症例も報告されている。

### 症状・徴候

イヌ糸状虫の幼虫が肺動脈に塞栓する結果、肉芽腫を形成することが多い。ほとんどは無症状であるが、咳嗽、(血)痰、胸痛、発熱、胸水貯留などがみられることがある。本邦におけるイヌ糸状虫症の問題点は、肺の肉芽腫が肺癌と誤診される例が非常に多いことにある。皮下寄生の場合は腫瘍として認められる。

### 検査・診断

健康診断などで胸部に異常陰影を発見され、悪性腫瘍の疑いで肺切除を受け、その後病理診断で寄生虫感染と判明する事例が圧倒的に多い。異常陰影として銭型陰影が多いが、概ね直径3 cmを超える大きなものではなく、石灰化も見られない。イヌのフィラリアは人体内で成虫にまで発育できないので、ミクロフィラリアは見つからない。様々な免疫診断法が報告されており、糸状虫感染を疑う参考になるが、確実性に欠ける。肉芽腫の中に虫体が発見された場合には、形態観察、遺伝子診断などにより虫種の同定を行なう。術中の迅速診断により、イヌ糸状虫が確認されることもある。

### 治療方針

基本的に治療の必要は無いが、確実な診断法がないので、悪性腫瘍が疑われれば外科的処置が取られることが多い。近年、胸腔鏡下肺切除術が行われるようになり、患者の負担が軽減されるようになった。

## V-11 動物由来回虫による幼虫移行症

### Larva migrans due to ascarid nematodes of animals

#### 概要

ヒトが動物由来の回虫の幼虫包蔵卵や幼虫を経口摂取することで感染する。ヒトは好適宿主ではないため、幼虫はヒト体内で成虫にはならず体内を移動し、幼虫移行症 larva migrans を起こす。イヌ回虫 *Toxocara (T.) canis* およびネコ回虫 *T. cati* の幼虫による移行症であるトキソカラ症はその代表である。ブタ回虫 *Ascaris suum* やアライグマ回虫 *Baylisascaris procyonis* も幼虫移行症の原因となる。幼虫移行症の範疇には多くの寄生虫症（イヌ糸状虫症、顎口虫症、アニサキス症、動物由来の鉤虫症、マンソン孤虫症、有鉤囊虫症、エキノコックス症など）が含まれるが、一般に幼虫移行症というと、動物由来の回虫の幼虫による疾患を指すことが多い。主な病変の部位により、内臓幼虫移行症、皮膚幼虫移行症、眼・中枢神経幼虫移行症という病名がつけられることもある。

初めにトキソカラ症について説明し、次にイヌやネコ以外の動物由来回虫による幼虫移行症について述べる。

#### トキソカラ症 Toxocariasis

##### 感染経路

イヌおよびネコ回虫の幼虫による移行症であり、幼虫包蔵卵あるいは幼虫を摂取することにより感染が成立する。虫卵がヒトに摂取される状況としては、ペットとの接触による被毛付着虫卵の取り込み、イヌやネコの便とともに排泄された虫卵で汚染された砂場での遊びや野菜類への付着、などが考えられる。欧米の小児例では異味症/土食症を有することが多い。また、我が国で留意すべき感染経路として、ウシやニワトリ等が幼虫包蔵卵を取り込み、それら待機宿主のレバーや不完全加熱肉の摂取により、幼虫がヒトに感染する経路がある。日本ではこの経路による感染例が多く、トキソカラ症は食物媒介性感染症として認識すべき疾患でもある。発症患者の家で飼育しているニワトリの肝にイヌ回虫幼虫が証明された事例や、ウシ生レバーを食した家族が複数で感染した事例も報告されている。飲食店におけるウシ・ブタの生肝や生のブタ肉の提供は禁止されたが、ニワトリや狩猟で得た動物の生肝・生肉摂取も危険である。

##### 症状・徴候

肺や肝臓へ移行の内臓型、眼や中枢神経へ移行の眼・中枢神経型に大別されるが、ときに皮膚症状（蕁麻疹・慢性湿疹など諸型）が中心になることもある。しかし、実際には感染があっても無症状であるか、倦怠感・腹痛・頭痛・咳などを一時的に認めた後に自然治癒し、気づかれないことが多い。このような無症状あるいは軽症例でも、肺や肝臓に病変が証明されることがある。内臓型典型例では、発熱、倦怠感、咳嗽などの症状に加え、血液検査では著明な末梢血好酸球増多と IgE 上昇、画像検査では肝や肺に多発性小結節性病変像

を呈する。肺小結節病変の位置が時間経過とともに変化し、存在していた病変の消失や別の部位に新しく病変が出現することなどが観察されれば、幼虫移行症を疑う大きな根拠となる。病変は病理学的には好酸球性肉芽腫である。経過中に皮膚症状がみられたり、胸水貯留や心膜炎を起こす例もある。陳旧例では、症状や血液検査異常が無いケースもある。眼・中枢神経型では、単数あるいは少数の幼虫移行でも視覚障害や痙攣等の神経症状を起こし得る。ブドウ膜炎・硝子体炎・脊髄炎として現われることもある。網膜腫瘍・脳腫瘍との鑑別は重要である。最近、肺や肝病変を伴い、さらに脊髄炎症状も伴った症例も報告されている。非定型例では、関節リウマチ類似関節炎症状、血球貪食症候群、ネフローゼ症候群の出現例の報告もあり、トキシカラ症の病像は多彩である。

## 検査・診断

幼虫移行症では感染幼虫がヒト体内で成虫にならないので、便虫卵検査は役に立たない。確定診断は生検組織内の虫体確認であるが、その確率は低く、免疫血清学的検査が重要である。とくに幼虫排泄分泌抗原 (larval excretory-secretory antigen : 幼虫 ES 抗原) を用いた診断が有用である。眼型では血清抗体価陰性であっても、眼房水や硝子体液中に抗体が検出されることがある。臨床症状、画像所見、好酸球増多や免疫診断など血液検査成績、それに生肉や生肝の食歴やペット飼育歴などの問診の情報をあわせて、総合的に診断することが重要である。血清診断については、一次スクリーニング検査は SRL 社が、また詳しい検査は国立感染症研究所寄生動物部、宮崎大学医学部寄生虫学教室などが行っている。

## 治療方針

有症状例および無症状でも高抗体価、好酸球著増例は治療対象と考えられる。ベンズイミダゾール系薬剤が有効で、他にジエチルカルバマジン、イベルメクチンの使用例もある。虫体崩壊に伴うアレルギー反応の抑止には、ステロイド薬の併用を行う。

### ① アルベンダゾール (エスカゾール 200 mg 錠 : GSK)

10~15 mg/kg/日 (最大 800 mg/日)、分 2~3、4 週間 (保険適用外)

一過性肝障害や骨髄抑制がみられることがあり、服薬中は注意が必要である。

28 日間投与で効果不十分のときは、14 日間の休薬期間を設け、反復投与を考慮する。

## イヌやネコ以外の動物由来回虫による幼虫移行症

### 概要

比較的報告例数の多いブタ回虫幼虫移行症では、症状はトキシカラ症と類似し、病像による感染幼虫種の推定は不可能であるが、幼虫 ES 抗原を用いた血清診断により、トキシカラ症と鑑別できる可能性がある。また、国内ではいまのところアライグマ回虫によるヒトの幼虫移行症の発生は無いが、北米~中南米では問題となっている。この幼虫はトキシカラ幼虫 (0.5 mm 以下) に比べて大きく 2 mm 近くにもなり、組織障害性も強い。感染アライ

グマの排泄した便内の虫卵は3~4週間で感染幼虫包蔵卵となる。ヒトや動物に摂取されると、眼や中枢神経系に侵入する傾向があり、ヒトの致死例も報告されている。日本でもペットとして飼育されていたアライグマの野生化が問題になっており、注意が必要である。感染が疑われた場合、直ちにあるいはできるだけ早期にアルベンダゾール投与を行うと有効である可能性がある。眼・中枢神経症状出現後の駆虫薬投与は、症状悪化や重い後遺症を残す可能性もあり、慎重を要す。

また中南米には、幼虫がヒトの頭頸部・鼻咽頭部・耳道・歯槽・仙尾部などの主に軟部組織に寄生して膿瘍を形成する、*Lagochilascaris minor* (和名なし) による幼虫移行症がある。成虫は全長が雌 15 mm、雄 9 mm、幅 0.1 mm 程度で、野生のネコおよびイヌ科肉食動物が終宿主と考えられている。終宿主の便とともに虫卵が環境中に排泄され、げっ歯類をはじめとする野生小動物が感染し、主に皮下軟部組織や筋肉に幼虫は移行する。この中間宿主を終宿主が捕食して感染環が維持されると推測されている。ヒトは、中間宿主の不完全調理肉の経口摂取により感染すると思われる。病変は、頭頸部・口鼻腔に多く報告されているが、中枢神経・眼球および肺へも移行する。病巣部で成虫・幼虫・虫卵の各段階が発見されることがあり、自家感染サイクルの存在が示唆される。頸部例では小膿瘍が何か月間も治癒せず次第に大きくなり、径 5~12 cm の腫瘤となって瘻孔を生じることもある。骨破壊性もあり、乳様突起、仙骨・腰椎破壊も報告されている。中枢神経移行例では頭痛・意識障害を伴い、約 3 ヶ月の経過で死亡した症例があり、大脳・小脳にびまん性組織壊死が観察され、脳実質や脳槽に虫体が認められている。稀に内臓移行もあり、両肺に 2~5 mm の小病変を多数認めた例では、4 期幼虫・成虫・虫卵が観察されている。

### 症状・徴候、検査・診断

肝臓あるいは肺の多発性結節性病変例や眼・中枢神経系移行例などの典型例では、動物由来の回虫幼虫移行症を疑うのは比較的容易かも知れないが、非典型的症例では、鑑別診断として幼虫移行症の着想に至らぬこともあると考えられる。それゆえ、既知の確立された疾病に合致せず、好酸球増加や血清 IgE 増加を伴う例では本症も念頭に置き、生食歴やペット飼育歴、渡航歴などの詳細な問診情報の聴取とともに、血清診断を試みるのが肝要である。

### 治療方針

トキシカラ症の項を参照。

## V-12 顎口虫症 Gnathostomiasis

### 概要

人体寄生が報告されている顎口虫は、有棘顎口虫 *Gnathostoma spinigerum*、剛棘顎口虫 *G. hispidum*、日本顎口虫 *G. nipponicum*、ドロレス顎口虫 *G. doloresi*、二核顎口虫 *G. binucleatum* の5種である。日本国内での感染は、ドロレス顎口虫または日本顎口虫による。

食品由来の人獣共通寄生虫疾患で、魚類や爬虫類、両生類を生で食べる習慣のある日本やタイ、中国、韓国、ベトナム、ラオスなどがアジアの主要な流行地である。近年では中南米やアフリカでの発生も報告されている。わが国では、川魚の刺身やマムシの生食が原因として比較的多い。国内患者は中高年の男性が多数を占める。

### 症状・症候

顎口虫の成虫は野生の雑食動物の胃壁、あるいは食道壁に寄生している。淡水のケンミジンコを第1中間宿主、小型淡水魚やカエルを第2中間宿主とし、第2中間宿主の中で感染性の強い第3期幼虫となる。顎口虫にとってヒトは一種の待機宿主であり、ヒトは淡水魚やカエル、ヘビ等を刺身やマリネなどの十分に加熱しない調理法で摂取して感染する。

症状として最も頻繁に見られるのは、皮膚の線状爬行疹 *creeping eruption* や移動性皮下腫瘤である。有棘顎口虫と二核顎口虫は深部皮下組織に迷入するため、移動性皮下腫瘤型の病変が多く、治療しないと数年にわたって出没を繰り返す。稀に中枢神経系や眼球などに迷入し、重篤な症状を呈することがある。理由は不明だが、死亡や失明などの重篤例はもっぱらタイから報告されている。幸いわが国では重篤な症例の報告はない。

ドロレス顎口虫や日本顎口虫の感染では、浅部皮下組織を移動する線状爬行疹が多い。無治療で2~3ヶ月以内に自然治癒することもあれば、経過が年余におよぶ症例もある。また、幼虫の体内移行の結果、消化管に漿膜側から侵入して炎症性のイレウスを起こしうる。この場合、粘膜下の虫体周囲に好酸球を主体とした炎症性腫瘤が形成される。

### 検査・診断

ほとんどの症例で好酸球増多が見られるので、移動性の皮膚病変に好酸球増多を伴う場合には、まず本症を疑う。しかしながら、皮下腫瘤や爬行疹が出現しない顎口虫症もあり、逆に爬行疹はあっても好酸球増多のない場合もある。どちらかの症状を認めたときには積極的に顎口虫症を疑って、問診や検査を進める。

確定診断は病変部位から虫体を検出することである。生検組織から虫体を剖出できた場合、あるいは病理組織切片で虫体の腸管断面が見えた場合には、頭球鉤の数や形態、あるいは腸管上皮細胞の形態や核数により顎口虫の種を鑑別できる。遺伝子検査による虫種の鑑別も可能である。

虫体の直接証明が困難な場合は、抗体検査によって診断する。血清抗体は感染後4週間くらいで検出可能になるので、ペア血清で抗体の陽転や抗体濃度の上昇が認められれば診断的価値は高い。治療後の効果判定にも抗体濃度の推移は用いられる。抗体では種の同定

はできない。

顎口虫症は感染源が限られている。問診で居住地、淡水魚、両棲類、爬虫類の生食歴を聞き出すことは診断上重要である。国内ではホタルイカ生食による旋尾線虫症、動物由来の鉤虫の幼虫による皮膚線状爬行疹、非寄生虫性の線状疹との鑑別を要する。

なお、 Manson 孤虫と顎口虫は生活史が似ており、重複感染の報告もある。皮膚爬行疹や皮下腫瘍があつて抗体検査をする場合には、両者について調べる。

### 治療方針

もっとも確実な治療は、診断の確定を兼ねた虫体摘出である。薬物による治療法は確立されていないが、ベンズイミダゾール系薬で比較的組織分布のよいアルベンダゾールを用いる。一般的に予後は良好だが、中枢神経系への迷入では致死率は 8~25%に達し、生存者の 30%には長期の後遺障害が残るとされる。

- ① アルベンダゾール (エスカゾール錠 200 mg、グラクソ・スミスクライン) (保険適用外)  
10~15 mg/kg/日 (最大 800 mg/日)、分 2、21 日間

## VI-1 疥癬 Scabies

### 概要

日本皮膚科学会から「疥癬診療ガイドライン」(第3版、2015年)が発表されている。

疥癬は掻痒の強い皮疹を形成する疾患で、ダニの一種であるヒゼンダニ(疥癬虫、*Sarcoptes scabiei* var. *hominis*)が皮膚へ寄生することで発症する。

ヒゼンダニの大きさは雌成虫で体長400 $\mu$ m、体幅325 $\mu$ m、ほぼ卵形状である。雄は雌の約6割の大きさである。卵→幼虫→若虫→成虫と不完全変態し、約10~14日で成熟する。幼虫、若虫、雄成虫はヒトの皮膚表面を歩き回っていたり、あるいは皮膚角質層内に穴を掘って潜っていたり、毛包内に隠れていたりとするため、居場所を特定するのは難しい。皮表を歩き回っている雄は雌と交尾する。交尾後の雌成虫は角質層内にトンネルを掘り進みながら、寿命が尽きるまで4~6週間にわたって、1日2~4個ずつ産卵しながら移動する。ヒゼンダニは乾燥に弱く、皮膚から離れるとおおむね2~3時間以内に死ぬ。なお、イヌやネコなどの動物の疥癬も知られており、偶発的な感染でヒトにも皮膚疾患をおこすが、種特異性が高いためヒトの皮膚内で繁殖しない。

感染経路は肌と肌の直接接触が主体である。感染後、約1~2か月の無症状の潜伏期間(高齢者では数か月のことあり)において皮疹などの臨床症状が現れる。潜伏期間にはヒゼンダニの数も少ないので、他の人へ感染させる可能性は低い。通常疥癬と角化型疥癬(後述)の間では感染力および感染拡大様式が大きく異なる。通常疥癬では一人の患者に寄生するヒゼンダニの数は少なく、宿主から離れたヒゼンダニは時間とともに感染力が低下する。そのため通常疥癬患者から感染が成立する状況としては、同衾する、患者が使用した寝具を使用する、長時間手を繋ぐなど、濃密な接触の場合に限られ、短時間の接触や衣類・リネン等の媒介物を介して感染することは少ないと考えられる。通常の社会生活で、数時間並んで座った程度では感染する可能性はほとんどない。角化型疥癬では多数のヒゼンダニが患者の皮膚角質層内に存在するため、直接的な接触の他、剥がれた角質層が飛散・付着することにより、肌と肌の直接接触を介さずに感染が成立することがある。そのため見舞客など短時間の接触や、直接接触なしにリネンなどの間接的接触を介して感染が拡大し、集団感染を引き起こすことがある。施設内の職員を介する感染もある。角化型疥癬では、被感染者は一時に多数のヒゼンダニに感染するため、潜伏期間が4~5日に短縮することもある。

従来、疥癬は性感染症の一つとして認識されていたが、近年我が国では病院、老人ホーム、養護施設などで集団発生の事例が増加し、疥癬は医療および介護関係者の間で深刻な問題となっている。また、保育所や幼稚園などでの流行も報告されている。

患者数の把握は困難であるが、衛生状態が良くなく、経済状態が不安定な国や地域では患者数が多い。日本では年間10万人以上の患者がいると考えられている。世界的には年間1~2億人の患者がいると考えられている。

## 症状・徴候

病型には、通常の疥癬（通常疥癬）と角化型疥癬（痂皮型疥癬）がある。臨床症状が異なり、ヒゼンダニの寄生数にも差がある（約5匹と100万～200万匹）。

通常疥癬に特徴的な皮疹は疥癬トンネル（小隆起性で白っぽく見え、曲がりくねった線状疹）である。雌のヒゼンダニが角質層の中にトンネルを作り、1日に0.3mm程度掘り進み、長さは5mm程度である。トンネルは白く乱反射し曲がりくねっている。ダーモスコープを用いればトンネルの先端部に顎体部と前二対の足が黒褐色で、その後方に続くほぼ透明な卵形状の胸腹部をもったダニが透けて見える。トンネルは手首の屈側、手掌尺側、指、指間、肘、足、アキレス腱部などに認められる。その他、丘疹、小水疱、痂皮、小結節などもみられる。陰囊部には疥癬トンネルの他に小結節を認めることがある。また、下腹部や背部、腋窩などにも丘疹を認めることもある。なお、高齢者では上記の丘疹や結節などの他、非典型的な皮疹がみられる。

激しい痒みがあり、夜間に増強し、睡眠を妨げられる程である。ただし、高齢者などでは瘙癢の訴えの少ない場合もある。

角化型疥癬は、桁違いに多数のヒゼンダニが感染した重症型の疥癬である。患部は肥厚した灰白色～帯黄白色の角質増殖と痂皮に覆われた状態になり、亀裂も生じる。患者から剥がれ落ちた鱗屑や痂皮には多数のヒゼンダニがいるので、集団発生の元になる。角化型疥癬患者には運動機能低下・障害、あるいは免疫学的異常など種々の基礎疾患があり、ステロイド薬の内服・注射などの全身投与や外用なども重症化の一因となる。角化型疥癬では爪なども侵され、瘙癢は不定で治療に抵抗性である。全身に疥癬の皮疹があるが、ステロイド外用をした部位のみに皮疹が出ることもある。

## 検査・診断

ヒゼンダニ検出には顕微鏡検査とダーモスコピー検査がある。

**顕微鏡検査**：疥癬トンネル、新鮮な丘疹、結節などから、①眼科用ハサミで切除する、②刃の鈍なメスで引っ搔く、③小さなピンセットでこそぎ取る、④ルーペを使用して消毒した針でヒゼンダニを取り出す、などにより検体を採取する。角質層が肥厚している場合は、眼科用ハサミやピンセット等で角質層を採取する。検体は真菌検査と同じ要領で観察する。ヒゼンダニの虫体、体部、足（脚）、虫卵、虫卵の抜け殻などを検出したら、疥癬と診断できる。疥癬を疑われる皮疹であっても、顕微鏡検査でヒゼンダニを検出できるのは10%から70%と幅があるので、複数部位を頻回に検査する必要がある。

**ダーモスコピー検査**：疥癬トンネルを見つけ、その先端をダーモスコープで観察し、ヒゼンダニを確認した場合にも、疥癬と診断してよい。

**血液学的検査**：血液検査で診断を確定することはできない。ダニ感染による好酸球増多、IgE高値は一定しない。ヒゼンダニに対する特異的IgE検査は開発されていない。

診断は①臨床症状、②顕微鏡検査やダーモスコピー検査などでヒゼンダニ検出、③疫学的流行状況、の3項目を勘案して診断するが、ヒゼンダニを検出できれば確定診断となる。

強い瘙癢を伴う疑わしい皮疹がある場合には、早期に皮膚科専門医に診察を依頼する。

検査が陰性であっても癢痒や皮膚症状が収まらなければ、再度間隔をおいて複数部位を検査する。

一人の患者が見つかったら、患者の家族や同一場所で寝泊りした人など、無症状者も診察する。また、集団発生時は角化型疥癬患者など当該施設の感染源を特定すること、感染の機会があった入所者・スタッフの検査を行うことが必要となる。通常疥癬患者とは皮膚の直接接触を避ければ感染の心配はないので、他の人へ感染予防のための隔離は必要ないが、角化型疥癬患者は患者の同意を得て、人権に配慮して1~2週間程度個室管理とし、処置をする場合は感染予防に努める。

## 治療方針

現在、保険適用となっている外用薬はフェノトリンローション（スミスリンローション5%：クラシエ）とイオウ薬である。クロタミトンは保険適用にはなっていないが、保険審査上では認められている。γ-BHCは残留性有機汚染物質 POPs に関するストックホルム条約により入手困難となり、また有害作用もあり、使用してはいけない。

外用薬は頸部から下の皮疹の無い部位も含めて全身に塗布する。乳幼児、高齢者、角化型疥癬患者では、顔面、頭部も含めて全身に塗布する。皮疹の無い部位、特に耳後部、指間部、外陰部、臀部なども塗り残さないようにする。角化型疥癬等の角化性皮疹や爪の病変は、角質層を十分に除去、爪切りなどの治療を併せて行う。

内服薬で保険適用になっているのはイベルメクチン(ストロメクトール3 mg錠：MSD = マルホ)である。薬理作用は、無脊椎動物の神経・筋細胞に存在するグルタミン酸作動性クロライドイオンチャンネルに、選択的かつ高い親和性をもって結合し、ヒゼンダニを麻痺させて駆虫活性を発現すると考えられている。オンコセルカ症、糞線虫症にも効果が示されている。なお、神経や筋ができていない卵には無効である。

癢痒については抗ヒスタミン薬の内服を行う。ただし、第一世代抗ヒスタミン薬は抗コリン作用があるため、前立腺肥大症や緑内障、てんかんの患者等には使用しない。

- ① フェノトリンローション（スミスリンローション5%：クラシエ）：除虫菊の有効成分であるピレスロイド系薬剤の1つである。海外で頻用されているペルメトリンも同じピレスロイド系である。アタマジラミ症治療などに市販されているスミスリンシャンプーは0.4%であるが、本薬は5%である。フェノトリンには殺卵効果は無いので、1週間隔で少なくとも2回、皮疹の無い部位も含めて外用を行う。1回量は30gで、塗布後12時間以上経過した後に入浴、シャワーなどで洗浄除去する。なお、清拭でもよい。副作用は少ないが、塗布後一時的に癢痒や皮疹の悪化、皮膚の乾燥が起こることがある。小児、妊婦、産婦、授乳婦への安全性は確立していない（使用経験が少ない）。使用する場合には、患者や家族などに十分説明して使用する。
- ② イオウ薬：疥癬に保険適用あり。5~10%の沈降イオウ軟膏やチアントールがあり、塗布後、24時間で洗い流し、5日間繰り返す。毒性は低く、妊婦、幼児でも使用できる

が、臭気と皮膚刺激性がある。イオウ入浴剤はイオウかぶれ、皮脂欠乏性皮膚炎を起こしやすい。

- ③ クロタミトン（オイラックスクリーム：日新製薬）：クロタミトンは疥癬に対して保険適用外であるが、保険審査上では容認されている。クロタミトンは、塗布後 24 時間で洗い流し、5 日間繰り返し返せば良いとされているが、実際には 10～14 日の塗布が必要である。頻回に使用して子供にメトヘモグロビン血症を誘発したとの報告もあるので、連用には注意が必要である。
- ④ 安息香酸ベンジル：試薬として手に入る薬剤として、安息香酸ベンジルがある。使用濃度は 6～35%で、ローション（用時調製）として使用される。塗布後 24 時間で洗い流し、2～3 日間繰り返し 4～5 日休薬、または隔日で 3 回などさまざまな方法がある。刺激感が強く、眼に入ると結膜炎を起こし、中枢神経障害の副作用も報告されているため、顔面・頸部の外用には慎重を要する。安息香酸ベンジルは院内製剤であり、有効性及び安全性について検討がなされていないため、治療する場合は患者（または代諾者）からインフォームドコンセントを文書で取得し、医師の責任のもとに処方する。
- ⑤ イベルメクチン（ストロメクトール 3 mg 錠：MSD＝マルホ）：200 µg/kg を空腹時に 1 回、水で内服投与する（たとえば、体重 60 kg の患者では、ストロメクトール錠を 4 錠内服する）。卵には無効なので、卵から幼虫になる日数（2～4 日間）を考慮して 1 週間後（2 週間後ではない）に顕微鏡検査などでヒゼンダニを検出するか、新たに疥癬に合致する臨床症状が認められる場合は、再度イベルメクチンを同量投与する。

高齢者は一般に肝・腎・心機能が低下しており、合併症を有し、もしくは他剤併用も多く、安全性が確立されていないため注意して投与する。体重 15 kg 未満の小児に対しては、安全性は確立されていない。妊婦または妊娠している可能性のある婦人には、動物実験で催奇形性が認められており、ヒトでの安全性は確立されていないため、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与する。また、イベルメクチン投与中は母乳中への移行が報告されているため、授乳を中止させる。副作用として肝機能障害や黄疸、血小板減少などがあらわれることがあるので、観察を十分に行う。内服初期に一過性に瘙痒が増悪することがあるが、これはヒゼンダニが多数死滅したためと考えられている。

治療薬の推奨は、体重 15 kg 以上の場合にはフェノトリン外用かイベルメクチン内服である。体重 15 kg 未満の小児と妊婦、授乳婦にはフェノトリン外用である（患者、家族、保護者に十分説明を行う）。なお授乳婦では、フェノトリン外用時は少なくとも 1 週間は授乳を中止する。

外用療法と内服療法を併用する場合があるが、特に角化型疥癬では両者を使用すべきである。理由として、治療期間を短縮し、抵抗性（耐性）ヒゼンダニの出現予防のためであ

る。

治療を行い、1～2週間隔で2回連続してヒゼンダニを検出できない場合に治癒とする。しかし、数か月後に再発・再燃する例もあるので、治癒判定後も約半年間は注意するように、患者に説明する。ヒゼンダニが駆除された後も、発疹や瘙痒は3か月～1年の長期間にわたり残る場合があるが、不必要な疥癬治療は行わない。

ヒゼンダニはヒトの皮膚から離れると短時間で死滅し、16℃以下では動かず、乾燥に弱い。従って、通常疥癬であれば患者を特に隔離する必要はなく、集団発生ではない限り、病室内の殺ダニ剤散布は必要がない。しかし角化型疥癬の場合は、鱗屑や痂皮が散布され、それらにヒゼンダニが多数検出されることから、隔離室内の殺虫剤散布（ピレスロイド系など）が必要である。

今後、診療のみならず感染予防などについて、また医療関係者に限らず患者、一般市民に対しても啓発が望まれる。

## VI-2 ハエ症 Myiasis

### 概要

ハエ症はハエ幼虫症、あるいは蠅蛆症とも呼ばれ、ハエの幼虫がヒトに寄生することによって生じる。真性ハエ症と偶発性ハエ症に分けられ、前者は生きたヒトの皮膚組織内に幼虫が寄生して成長するもので、後者は皮膚、鼻腔や喉頭、外耳道、消化管などに幼虫が偶然に侵入して寄生するものである。

真性ハエ症の原因となるハエは日本国内には生息しないが、海外旅行から帰国後に発症する例が増加している。問題となる主な種は中南米に生息するヒトヒフバエ *Dermatobia hominis* と、アフリカに生息するヒトクイバエ *Cordylobia anthoropophaga* であるが、アメリカヒフヤドリニクバエ *Wohlfahrtia vigil* や同属の *W. magnifica* も稀ながら真性ハエ症を起こすことが知られている。その他、ウマバエ *Gasterophilus intestinalis*、ウシバエ *Hypoderma bovis* なども皮膚寄生することがある。

ヒトヒフバエは吸血性のカやハエなどの腹部に産卵し、それらの昆虫がヒトの皮膚で吸血する際に孵化した幼虫が皮膚に侵入して寄生する。そして 6~12 週間後に成熟して皮膚から脱落し、土中で蛹化して成虫になる、という特異な生活環を有する。

ヒトクイバエは糞尿で汚染された砂地に雌が産卵し、孵化した幼虫がヒトの皮膚から侵入して、寄生する。そして約 2 週間で皮膚から脱落して蛹化し、成虫になる。

偶発ハエ症は皮膚腫瘍や皮膚潰瘍、外傷部などにハエが産卵する（あるいは幼虫を産み付ける）ことによって生じ、クロバエ科、ニクバエ科、イエバエ科のハエ類が原因となる。近年、医療施設内で高齢者の褥瘡や皮膚潰瘍部などにウジが発見される例が増加している。

### 症状・徴候

#### 1) 真性ハエ症

##### a) せつ様ハエ症 Furuncular myiasis

ヒトヒフバエによる寄生の場合、寄生部位の皮膚に丘疹を生じ、次第に増大して結節を形成する。皮疹の中央部の侵入口から滲出液が排出され、「せつ」（いわゆる「おでき」）に類似した外観を呈する。自覚症状は初期には認めないが、次第に痒みや疼痛を伴うようになる。好発部位は主に頭部、顔面、上肢などの露出部である。ヒトクイバエによる寄生では皮疹は足底、臀部、陰部などに好発し、上記と同様の丘疹、結節を認める。アメリカヒフヤドリニクバエは主に幼児に寄生し、多数の丘疹、膿瘍状の皮疹を形成する。

##### b) 遊走性ハエ症 Migratory myiasis

ウマバエやウシバエの幼虫が寄生した場合は、痒みや疼痛を伴う発赤や線状の皮疹が出現し、不規則に移動するのが特徴である。

#### 2) 偶発ハエ症

皮膚悪性腫瘍、褥瘡や手術後の皮膚潰瘍、外傷部などで、悪臭を放つような病変がある場合に生じやすく、多数のハエ幼虫（ウジ）が認められる。寝たきりの高齢者や、認知症で徘徊した高齢者などの皮膚潰瘍部に生じることもある。

なお、無菌状態で飼育されたヒロズキンバエの幼虫を、重症の虚血性足潰瘍や糖尿病性壊疽の部位に置いて壊死組織の除去を行うマゴットセラピーは、医療行為として意図的に生じさせたハエ症である。

## 検査・診断

真性皮膚ハエ症の場合は、まず海外滞在歴の有無とその地域を確認し、皮膚の症状から原因を推定する。そして外科的に幼虫を摘出し、同定することで診断が確定する。

偶発ハエ症は、病変部にウジを発見すれば診断確定できる。

## 治療方針

治療の基本は、幼虫を摘出、あるいは除去することである。真性皮膚ハエ症では、局所麻酔下での外科的摘出が確実な方法である。手軽な対処法として寄生部位の皮膚をワセリンなどで密閉する方法があり、通常 3～24 時間で幼虫が出てくるとされる。その他、局所麻酔薬のリドカインを局所注射する方法、1%イベルメクチンを外用する方法などにより、幼虫を除去しやすくするとされる。ただし、皮膚内で幼虫が死んだままになると、異物反応による炎症を生じる可能性がある。

内服薬としてはイベルメクチンが有効とされており、今後は症例によっては用いられる機会が多くなると思われる。ただし、現在の日本の医療制度ではハエ症に対して保険は適用されない。

イベルメクチンは各種の寄生虫疾患に応用されており、副作用の少ない薬剤であるが、神経障害のある人、妊娠、授乳中の婦人、5歳以下あるいは体重 15 kg 以下の小児には使えない。

- ① イベルメクチン（ストロメクトール錠 3 mg 錠：MSD = マルホ）  
200 µg/kg 単回投与（保険適用外）

附 1. 研究班の沿革

附 2. 感染症法と熱帯病・寄生虫症

附 3. 国内未承認薬の検定と品質基準

## 附 1. 研究班の沿革

### 【草創期】

我が国の国際化が急速に進むにつれて、輸入感染症が重要な問題となり、昭和 55 年には厚生省薬務局審査課（当時）を中心に、輸入熱帯病に対する治療対応について検討がなされた。その結果、同年から厚生省研究事業として、東大医科研の田中寛教授（当時）を代表研究者とする「輸入熱帯病の薬物治療法に関する研究」班が発足した。ここでは、熱帯病でもあり寄生虫症でもあるマラリアに対する治療薬を中心とした国内未承認薬を輸入し、それらを用いた治療体制の確立へ向けた研究が始まった。

以来、この研究班は、母体となる事業名や研究課題名などの変遷はあるものの、40 年近くに亘って存続してきている（表 1）。研究班が導入した国内未承認薬の中から、研究班の治療実績なども参考として、これまでに多くの薬剤が保険適用薬として国内承認されている。また、これらの導入薬剤については昭和 55 年の発足当初から、国立衛生試験所（現 国立医薬品食品衛生研究所）薬品部において薬剤試験を実施し、我が国の医薬品製造基準に適合することを確かめている。

### 【拡大期】

昭和 63 年度からは平成 15 年度までの長期間、東京慈恵会医科大学・大友弘士が研究代表者として活動を続け、研究班の存在は全国的に周知されることとなった。この時期に、特にヨーロッパの熱帯医学や旅行医学に関する専門機関との交流を開始し、海外での熱帯病・寄生虫症の治療薬使用法や副作用、あるいは新規開発された薬剤に関する情報を入手できる関係ができた。それにより、保管薬剤の見直しや複数の薬剤の新規導入が行われ、国内における当該疾患の診療レベルの向上がもたらされた。

この時期に新規導入された薬剤は、アトバコン・プログアニル合剤、アーテメター・ルメファントリン合剤（後に国内承認薬となり、アーテメターは“アルテメテル”と表記されることになる）、メトロニダゾール注射薬、アフリカトリパノソーマ症（睡眠病）の 3 薬剤など、特にその後重要性が明らかとなるものが含まれる。研究班ではこれらの薬剤による適切な治療の手助けのため、「寄生虫症薬物治療の手引き」を発行し、関係者に広く無償配布を行い、ほぼ 3 年毎に改訂を重ねてきた。

### 【体制整備期】

#### 1. 電子化と同意書等

平成 16 年～平成 18 年度には、研究代表者の宮崎大学・名和行文、薬剤輸入担当の国立感染症研究所・木村幹男、薬剤保管・供給・治療報告書回収を担当する東大医科研・中村哲也の 3 名が中心となる体制を確立した。近年の IT 化に合わせて、研究班ホームページの開設および充実を図るとともに、薬剤使用者メーリングリストを開設して、保管薬剤の効率的な使用を目指した。特に、「寄生虫症薬物治療の手引き」を電子化して、一般医療従事者も研究

班ホームページからダウンロードできるようにし、その内容も必要に応じて随時更新を行なった。上記メーリングリストは、症例の診断・治療についての相談を受けたときに、顕微鏡写真や CT 写真などの画像所見も添付して検討を行うことにも役立っている。

さらにこの時期、研究対象者（患者）の権利を確実に保障するため、インフォームドコンセントを取得する手順などが整備された。

平成 19 年～平成 21 年度には、研究代表者が結核予防会新山手病院・木村幹男で、宮崎大学・丸山治彦、東大医科研・小田原隆、後に三浦聡之、を加えた 3 人体制となった。特にこの時期には、全国的に感染症が独立した専門分野として認識され、その一部として熱帯病・寄生虫症にも取り組む医療機関が増えたことから、研究班への関心が高まり、薬剤使用機関としての登録の依頼も寄せられた。

厚生労働省が我が国におけるいわゆるドラッグ・ラグを解消するために、平成 21 年に行なった第 1 回の「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬の要望募集」（平成 21 年 6 月 18 日～8 月 17 日）において、本研究班は、①アトバコン・プログアニル合剤、②パロモマイシン、③メトロニダゾール注射薬につき、いずれも国内承認の要望、④メトロニダゾール経口薬の適応拡大の要望の計 4 件を提出した。

## 2. 臨床研究に関する倫理指針への対応

平成 22 年～平成 24 年度の 3 年間においては、前の 3 年間と同様に結核予防会新山手病院・木村幹男、宮崎大学・丸山治彦、東大医科研・初め三浦聡之、その後古賀道子、の 3 名が中心となって活動を行なった。ここでは、国内未承認薬使用に伴う健康被害をカバーしうる臨床研究保険を契約した。また、厚生労働省「臨床研究に関する倫理指針」を遵守した研究計画書を作成し、まずは研究代表者の所属機関の倫理審査委員会での承認を得てから、当時全国 25 ヶ所の薬剤使用機関でも同じ内容で倫理審査委員会での承認を得て、薬剤を使用する体制を確立した。さらに、大学病院医療情報ネットワーク (UMIN) の臨床試験に登録した。

この時期、上記「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」において 4 件の要望が全て採択された。特に①②については研究班の治療報告書のデータが国内唯一のものと思われることから、それらのデータ解析と英文論文化に取り組み、いずれも平成 24 年 12 月に製造承認が得られた。なお、上記④については平成 24 年 2 月にメーカーが提出した公知申請が認められ、長年の願いであった適応拡大が実現した。上記③については、本研究班が既に平成 19 年度研究報告書でその効果と安全性について報告し、英文論文としても発表していたが、他の組織が中心となって国内で嫌気性菌感染症での治験データを得て、それらを元にメーカーが平成 25 年 7 月に製造承認の申請を行なっている。なお、平成 23 年の第 2 回目の「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬の要望募集」（平成 23 年 8 月 2 日～平成 23 年 9 月 30 日）では、日本熱帯医学会と日本感染症教育研究会がプリマキンの国内承認の要望を提出し、それが採択された。国内でのデータは本研究班のものが唯一であるので、関係者がデータをまとめ、国際誌に発表した。

### 3. 人を対象とする医学系研究に関する倫理指針・臨床研究法への対応

平成 25 年度から、「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」班と名称をあらため、研究者代表者が宮崎大学・丸山治彦、薬剤保管機関が国立国際医療研究センター・加藤康幸にそれぞれ交替し、活動の中心は丸山治彦、加藤康幸（平成 30 年度からは忽那賢志）、木村幹男の 3 名に移った。平成 25 年度と 26 年度は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の指定研究だったが、日本医療研究開発機構（AMED）の発足にともない、平成 27 年度からは AMED 新興医療技術実用化総合研究事業に移行した。平成 28 年度からの 3 年間は、AMED 新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業の公募研究である。

この時期には、従来は通常の個人輸入だった未承認薬の輸入が「研究用」としての輸入になり、薬事法上の問題点が回避された。また、薬剤使用機関が近くにないために薬剤へのアクセスが不可能となる事態を避けるため、薬剤使用機関 30 ヶ所以上に増やした。

大きな変更点として、従来は単一の研究実施計画書のもとに、マラリア、赤痢アメーバ症、トキソプラズマ症、アフリカ睡眠病などの 10 疾患をまとめて扱っていたのを、疾患ごとに分けた新規研究実施計画を平成 29 年 7 月に開始したことがあげられる。これは人を対象とする医学系研究に関する倫理指針に対応するとともに、平成 30 年 4 月の臨床研究法の施行を見据えた処置であった。ただし、承認された研究計画はマラリアに対するキニーネ注射薬とトキソプラズマ症に対するピリメタミン・スルファジアジン併用療法のみ止まっており（平成 30 年 12 月時点）、多くの疾患が脱落している。取扱いできなくなった疾患に対する研究計画の立ち上げが、今後に残された大きな課題である。

未承認薬に関する動きでは、平成 26 年度に加藤が資料を取りまとめて第 3 回「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬の要望募集」（平成 25 年 8 月 1 日～平成 27 年 6 月 30 日）に研究班としてアーテメター・ルメファントリン配合錠に関する研究開発の要望を提出した。その結果、平成 28 年 6 月には第 2 回で要望を提出したプリマキン錠が、平成 29 年 3 月にはアルテメテル・ルメファントリン配合錠が相次いで承認、発売された。これにより、主要な経口抗マラリア薬がほぼ出揃い、重症マラリア以外のマラリアは、一般の感染症内科が扱うことも可能な疾患となった。

抗マラリア薬以外では、トキソプラズマ症において、感染妊婦から胎児への感染を抑制する目的でスピラマイシンが平成 30 年 7 月に発売となった。トキソプラズマ症では平成 23 年の「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬の要望募集」で、日本感染症学会が抗トキソプラズマ薬のスルファジアジンとピリメタミンの国内承認の要望を提出しており、近々、本研究班におけるデータをまとめる必要がある。

表 熱帯病治療薬研究班(略称)の略年表

年度	事業名	課題名	代表者	国内承認・発売
昭和 55 年 ～ 昭和 62 年	厚生省研究事業	輸入熱帯病の薬物治療に関する研究	田中寛 (東大医科研)	昭和 62～63 年 チアベンダゾール(糞線虫症) スルファドキシシ・ピリメタミン合剤(マラリア) メベンダゾール(鞭虫症) ブラジカンテル(吸虫症) アルベンダゾール(包虫症)  平成 13 年 メフロキン(マラリア) 平成 14 年 イベルメクチン(糞線虫症)  平成 18 年 イベルメクチン(疥癬に適用拡大)  平成 24 年 メトロニダゾール(アメーバ赤痢その他に適用拡大) 平成 25 年 アトバコン・プログアニル合剤(マラリア) パロモマイシン(腸管アメーバ症) 平成 26 年 メトロニダゾール注射薬(アメーバ赤痢、嫌気性菌感染症) 平成 28 年 プリマキン(マラリア) 平成 29 年 アルテメテル・ルメファントリン合剤(マラリア)
昭和 63 年 ～ 平成 4 年	厚生省 新薬開発研究事業	熱帯病治療薬の開発研究	大友弘士 (慈恵医大)	
平成 5 年 ～ 平成 9 年	厚生省 オーフアンドラッグ研究事業			
平成 10 年 ～ 平成 12 年	創薬等ヒューマンサイエンス総合研究事業	輸入熱帯病・寄生虫症に対するオーファン ドラッグの臨床評価に関する研究		
平成 13 年 ～ 平成 15 年	厚生労働科学研究費 創薬等ヒューマンサイエンス総合研究事業	熱帯病に対するオーファン ドラッグ開発研究		
平成 16 年 ～ 平成 17 年		熱帯病・寄生虫症に対する希少疾病治療薬の輸入・保管・治療体制の開発研究	名和行文 (宮崎大)	
平成 18 年	厚生労働科学研究費 政策創薬総合研究事業			
平成 19 年 ～ 平成 21 年		輸入熱帯病・寄生虫症に対する希少疾病治療薬を用いた最適な治療法の確立に関する研究	木村幹男 (結核予防会新山手病院)	
平成 22 年 ～ 平成 24 年	厚生労働科学研究費 創薬基盤推進研究事業	国内未承認薬の使用も含めた熱帯病・寄生虫症の最適な診療体制の確立		
平成 25 年 ～ 平成 26 年	厚生労働科学研究費 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	丸山治彦 (宮崎大)	
平成 27 年	日本医療研究開発機構医療技術実用化総合研究事業			
平成 28 年 ～ 平成 30 年	日本医療研究開発機構 新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業			
平成 31 年 ～		わが国における熱帯病・寄生虫症の最適な診断治療予防体制の構築		

## 附2. 感染症法と熱帯病・寄生虫症

1999年に「感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律(感染症法)」が施行されてから約20年が経過した。この間にも、2001年の米国同時多発テロにおける炭疽、2003年の重症急性呼吸器症候群(SARS)、2009年には新型インフルエンザ(A/H1N1pdm)、2012年には中東呼吸器症候群(MERS)が発生するなど、感染症をとりまく環境は変化が著しい。感染症法もその変化を取り込み、幾度かの改正を重ねてきた。

感染症法では、まん延防止のために行政対応が必要な感染症を、その性格に応じて一類から五類に分類している。寄生虫症で対象となる疾患は、施行当初からアメーバ赤痢(赤痢アメーバ症)、エキノコックス症、クリプトスポリジウム症、ジアルジア症、マラリアの5疾患のみであり、四類または五類感染症に指定されている(表)。わが国における寄生虫症の罹患率は明らかでないが、これら5疾患については感染症法に基づいた医師の届出により、発生状況が把握されている。国立感染症研究所がまとめている患者報告数は、アメーバ赤痢を除いてこの10年間ほとんど変化がないか、漸減傾向である。しかし、これらの報告は微生物診断に基づくため、特にクリプトスポリジウム症、ジアルジア症については報告もれの多いことも予想される。

感染症法による一類感染症(痘そうを除く)、二類感染症(結核を除く)、三類感染症(腸管出血性大腸菌感染症を除く)、四類感染症の多くは輸入感染症で、熱帯病に分類される疾患が多い。日本からも多くの人々が世界の隅々にまで行く時代となったので、それらの疾患への臨床対応などを確立しておく必要がある。特に、ラッサ熱などのウイルス性出血熱ではマラリアとの鑑別が重要であり、マラリアを適切に診断して治療する体制を国内で整備しておくことは、ウイルス性出血熱などの的確な診断にも重要なことである。

表 感染症法による感染症の類型と指定されている寄生虫症

類型	性格	寄生虫症	届出
一類、二類感染症	感染力および罹患した場合の重篤性などから総合的に見た危険度が極めて高い(1類)、あるいは高い(2類)感染症	該当なし	直ちに
三類感染症	感染力および罹患した場合の重篤性などから総合的に見た危険度は高くないが、特定の職業を介した集団発生などの危険がある感染症	該当なし	直ちに
四類感染症	ヒトからヒトへの感染は殆どないが、動物、飲食物や水道/温泉などを介した発生の危険がある感染症	エキノコックス症、マラリア	直ちに
五類感染症	感染症発生動向調査を行い、その情報を提供・公開することなどで、発生や拡大を防止すべき感染症	アメーバ赤痢(赤痢アメーバ症)、クリプトスポリジウム症、ジアルジア症	7日以内

### 附 3. 国内未承認薬の検定と品質基準

#### 概 要

一般に、諸外国で承認・流通しているが、わが国において承認を得ていない医薬品のことを総称して「未承認薬」と呼んでいる。最近では、難治性疾患に対して、これらの未承認薬を施用・服用するケースも見られている。これらの未承認薬の多くは、海外で承認され、流通国でその有効性及び安全性について確認されているが、日本国内の基準による検証はなされておらず、わが国で承認される医薬品の品質基準を十分に満足していないことが懸念されることがある。また、未承認薬の個人輸入で入手した医薬品の中から“にせ薬”が検出された例もあり、流通品に関する品質の確保は服用する患者の安全性を確保するためにも重要な問題である。

この研究班では、供給する薬剤について、品質を確認するために薬剤の検定や品質評価法の開発を行っている。諸外国で承認・流通されている“医薬品”であることから、わが国で要求されている品質基準に適合することの確認を中心に行っている。

#### 未承認薬の品質基準とその確保

医薬品の製品品質は、開発時の設計品質に基づいた適切な製造品質により達成される。医薬品の品質試験では適切な製品品質が確保されていることを確認するため、開発段階で得られた医薬品の特性ならびに重要品質パラメータの変化を適切に検出できる項目及び試験方法を設定しなければならない。例えば、製造工程が異なることで、不純物の種類やそれらの混在比率が変化することもあることから、理想的には検証された製造工程及び品質管理に基づいて製造元で行っている出荷試験（承認規格試験、規格及び試験方法）と同じ試験項目を用いた検定の実施が望ましい。しかしながら、第三者試験機関においてはこれらの情報を入手することは困難であることも多い。このような場合の品質確保のあり方については、まだ議論の余地が残されているが、研究班においては、製造会社からの「規格及び試験方法」に関する情報が入手できた場合を除き、各国薬局方または文献等を参考に、わが国の基準（日本薬局方）と照らし合わせて、新たに「規格及び試験方法」を開発整備することによって対応している。

一般に、承認医薬品は当該国における承認と製造所の査察（GMP 適合性調査、ただし制度のある場合）を受けている。しかしながら、承認・流通国における医薬品の品質基準に対する考え方は必ずしも一律とは思われないこともあり、当該国における品質基準からしてわが国で必要と思われる検定・確認項目を追加している。

#### 流通医薬品の品質と不正医薬品

工場より出荷された製品が流通の過程または保管の状態において、分解等が起こることにより品質の劣化が生じることもある。特に温度や光については、医薬品の品質を劣化させる因子の代表的な例であるが、主薬成分の分解により有効性が保持できなくなるばかりでなく、生じた分解物により副作用などを生じる危険性もあるために注意を要する。研究

班で輸入する医薬品においては、これらの可能性も考慮した品質検定を行っている。

わが国では重大な社会問題には至っていないが、諸外国においては安い医薬品の供給や不当な利益を目的として、“にせ薬”などの不正医薬品（Counterfeit medicine）が流通することがあり、国際的な問題となっている。世界保健機構（WHO）を中心とした世界規模での対策が行われているが、製造会社においても、出荷製品の追跡ができるように対策を講じるなど、出荷後の物流管理を行っている。これらの不正医薬品問題は、製薬企業に経済的影響を与えるばかりでなく、その製剤の有効性ならびに服用する患者の安全性にもかかわる重大な問題である。

不正医薬品として、正式な承認を受けていない同薬効異製品またはコピー製品（偽ブランド製品）などがあるが（何れも有効成分は含まれている）、中には有効成分が適切に含まれていないものもあり、期待される治療効果が得られずに患者が死亡したケースも発生している。このような不正医薬品の中には、正規医薬品と同様に市場に流通しているものもあることから、研究班で輸入・供給する医薬品については、これらの問題にも十分に対応できるような識別法の開発も検討している。

#### 研究班における輸入薬剤の品質基準及び検定について

品質基準及び規格設定項目については、国内未承認薬に含まれる有効成分の化学的特性及び製造・流通の背景に応じて適時設定しているが、有効成分が確実に、かつ適量（表示量と同等量）含まれていることを確認するために、確認試験ならびに定量試験は必須実施項目として挙げられる。

確認試験では、有効成分の化学構造に関するスペクトル解析や化学反応による官能基の識別など、製剤の表示成分との同一性の確認が可能な試験方法として、赤外吸収スペクトル（IR）測定法、紫外可視吸光度（UV-Vis）測定法などの分光学的測定法、クロマトグラフィー及び呈色反応を用いた試験法を、また、定量試験では有効成分の含量を測定するために、主としてクロマトグラフィーを用いた試験法の開発整備を行っている。その他の重要な検定項目として、化学的に不安定で分解物を生じやすい有効成分または不純物を多く含む製剤については、純度試験として特異的に個々の不純物等を定量的に測定可能なクロマトグラフィーによる試験法を開発整備している。

#### 医薬品製造・流通のグローバル化と最近の医薬品品質保証の国際動向

医薬品製造におけるコスト削減と生産効率を高めるために、原材料を含めた医薬品製造のグローバル化が加速しており、わが国を取り巻く品質保証の環境は変化しつつある。現行の「医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令（以下、GMP省令）」は、2004年12月に施行されたものであり、既に15年経過しようとしている。その間、GMPを取り巻く環境において、三極医薬品規制調和会議（ICH）品質分野のガイドラインであるICH Q9（品質リスクマネジメント（QRM））の通知（2006年9月）、ICH Q10（医薬品品質システム（PQS））の通知（2010年2月）、そしてGMP施行通知の改訂（2013年8月）があり、また、わが国は、国際的なGMPの協力に関する枠組みである「医薬品査

察協定および医薬品査察共同スキーム（Pharmaceutical Inspection Convention and Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme: PIC/S）」に加盟した（2014年7月）。PIC/Sは、査察当局間の非公式な協力の枠組みであり、“医薬品分野における調和されたGMP基準及び査察当局の品質システムの国際的な開発、実施及び保守”を目標としている。PIC/S加盟に伴い、わが国においても国際基準のGMPに準拠した製造及び品質管理体制の構築が求められている。わが国におけるGMP（J-GMP）へのPIC/S GMPの取り込みに関する研究が行われ、国内の現状を踏まえた国際整合化に向けたGMP省令案が、厚生労働行政推進調査事業「医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業「GMP, QMS, GCTPガイドラインの国際整合化に関する研究（研究代表者：櫻井信豪（医薬品医療機器総合機構）」における研究成果物として厚生労働省へ提出された。現在、GMP省令改正に向けて作業が進められている。

改正GMP省令案では、2017年1月にPIC/S GMPガイドラインにPQSが導入されたことを踏まえて全面的にPQSを取り入れた内容となっており、最新の国際標準を有する改定案を策定している。GMP省令改正案の具体的な内容として、PQSに関する事項の追加のほか、承認書遵守の徹底、GMP施行通知（2013年8月30日付）に追加したPIC/S GMPガイドラインにおける重要項目、品質保証（Quality Assurance: QA）業務担当の設置、製造販売業者への連絡・連携、設備共用に関する規定、そしてデータ・インテグリティ（データの完全性の確保）などに関する事項が盛り込まれている。承認書遵守の徹底に関する事項については、2016年に行われた製造販売承認書と製造所の製造実態の相違に関する一斉点検で、厚生労働大臣により承認を得た医薬品のうち、約7割において相違が発見されたことから、製造業者の責任ある関与をGMP省令に明示するために盛り込んだものである。これらの相違において品質に関する重要な問題の発生は確認されていないが、承認書に記載された製造方法、規格及び試験方法の逸脱を重く受け止めた結果である。これらの相違の中には、外部試験検査機関における試験方法の変更も多く含まれており、外部委託に関する条文ならびに製造販売業者への連絡や連携の強化を目的とした取り決めを行うことを明記し、品質に関する情報や薬事制度に係る情報について双方向のアクセスを達成するための連絡・連携の実施を促すことを期待した。外部委託については、外部委託業者の管理に関する条文の新設を提案している。

最近、様々な業界でデータの捏造などについて話題となることがあるが、製薬業界においてもこのような事案へ対応策が必要とされ、GMP業務における文書及び記録に関する完全性の確保に関する条文も提案された。データ・インテグリティ（文書及び記録の完全性の確保）はGMP活動の基本的な概念であるが、PIC/Sにおいても、DRAFT PIC/S GOOD PRACTICES FOR DATA MANAGEMENT AND INTEGRITY IN REGULATED GMP/GDP ENVIRONMENTS（Good Documentation Practices (GDocPs)）としてガイドライン案が示されており、PIC/S加盟国であるわが国においても国際標準として取り込みに向けて議論が進められるべき事項の1つであると言える。

一方、わが国における医薬品の基準書である「日本薬局方」においても国際調和が進められ、品質リスクマネジメント、不純物規格の考え方、意図的混入有害物質の管理などに

関する考え方が盛り込まれた。

本研究班では、これらの品質保証に関する国際動向ならびに日本薬局方における国際調和の流れを考慮した品質基準の設定を行い、研究班で輸入する国内未承認薬の品質確保に努めている。研究班で輸入する国内未承認薬を承認した、または製造した国や地域が、日米欧三極医薬品規制調和会議 (ICH) などの品質分野で検討されている国際的合意に基づく品質保証の概念を積極的に導入している国や地域、また PIC/S 加盟国であれば、その国内未承認薬の品質は一定以上の水準が確保されていると見なすことができる。

本研究班では、国内未承認薬の品質確保に関する研究として、最新の分析技術を取り入れた国内未承認薬の品質評価手法の開発も行っている。例えば、錠剤等の固形医薬品を非破壊で迅速に定性・定量的に分析可能な近赤外分光(NIR)分析法を中心として、ラマン分光法、赤外分光法ならびにこれらの顕微分光技術 (イメージング、マッピング) などの積極的な導入を進めている。分光法及び顕微分光法を用いることで、有効成分ならびに添加剤の化学情報、さらには製造工程に特徴的な分布情報などを解析することが可能であり、1回の分析で多くの品質情報を得ることができる。通常、医薬品の検定は破壊検査であり、検定に際して相当数の検体が必要であるが、非破壊で検査が可能であれば、少ない検体量で複数の検定項目を実施することも可能となる。本研究班で輸入する薬剤などの国内未承認薬の品質確認のための手法の1つとして、これらの高度分析機器・技術を積極的に導入し、具体的な適用手法を提案する研究も行っている。

## おわりに

研究班では、輸入対象となる医薬品の製造及び流通に関する情報を収集し、適切な品質評価が実施できるように品質基準の設定に関するデシジョンツリー (新規輸入製剤における品質確保の基準とそのあり方に関する提案例) を作成している。医薬品の品質保証に関する国際的な動向として、ICH 参加国や PIC/S 加盟国での製造・流通の実績などに応じて、対象医薬品の品質に関する有効性及び安全性のリスクの評価を行い、リスクの少ない場合には簡易検定による品質評価を実施する検定体制を導入した。これらの簡易検定では品質評価項目として実施が必須と考えられる項目を中心として、剤形などに応じた評価項目の設定を行っている。前述したような非破壊評価技術など、新規の高度分析手法の導入も検討しており、承認当時に設定された分析手法による評価結果と比べて新たな品質特性が得られることもある。これらの研究成果を積極的に公表することによって、より高い品質の達成にも貢献できるものと期待している。

## 寄生虫薬物治療の手引き 改訂 10.2 版

2020 年 8 月 5 日発行

日本医療研究開発機構

新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業

「わが国における熱帯病・寄生虫症の最適な診断治療予防体制の構築」

(略称:熱帯病治療薬研究班)

編集担当:丸山 治彦(研究開発代表者)、木村 幹男(元研究開発分担者)、小山 佳祐(元研究協力者)

研究班ホームページ

本手引きは下記の研究班ホームページ上に掲載されており、今後、必要に応じて改訂版が発行されるときにも、その研究班ホームページ上に掲載される。

<https://www.nettai.org>