

総括研究報告書

1. 研究開発課題名：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
2. 研究開発代表者：丸山 治彦（宮崎大学医学部）
3. 研究開発の成果

全国 31 の医療機関において国内未承認薬を用いた熱帯病・寄生虫症を治療する体制を確立した。登録症例数は 124 で、マラリアが最も多く（熱帯熱マラリア 33 例、三日熱マラリア 21 例、卵形マラリア 7 例、四日熱マラリア 1 例）、次がトキソプラズマ症 33 例であった。使用薬剤と関係のあると考えられた重篤有害事象はピリメタミンによる好中球減少症 2 件があったが、いずれも休薬により速やかに回復した。使用薬剤は症例数順に、プリマキン 34 例、ピリメタミン 33 例、スルファジアジン 30 例、アーテメター・ルメファンリン合剤 22 例、キニーネ注射薬 18 例、メトロニダゾール 13 例、トリクラベンダゾール 6 例、イセチオン酸プロパミジン 3 例、アーテスネート坐薬 2 例、スチボグルコン酸ナトリウム 2 例、ニタゾキサニドとクロロキンが各 1 例であった。

未承認薬を用いた治療実績を基に、プリマキン、アーテスネート座剤、アーテメター・ルメファンリン合剤、トリクラベンダゾール、ピリメタミンとスルファジアジンの有効性と安全性を評価し、いずれも優れた薬剤であることを確認した。本研究班のデータが参考にされて研究期間内に承認ないし発売された抗寄生虫薬には、パロモマイシン、メトロニダゾール静注薬、プリマキンがあった。

マラリアの迅速診断キットでは、総症例数 278 例に Binax NOW と SD キットを使用した。SD の感度と特異度は 80% と 100%、Binax の感度と特異度は 93.3% と 100% で、研究班の実データでは Binax キットの方が高感度で、「流行地からの帰国後に発熱して受診」のような場合にマラリアの除外に役立つことが明らかとなった。

寄生虫症の血清疫学では寄生虫症と診断された症例は 301 例であった。疾患で多いのは動物由来の回虫類感染症と肺吸虫で、近年の傾向として動物由来の回虫類による幼虫移行症が大きく減少した。2001 年以降の症例を対象にした後ろ向き研究により、1) 日本人の肺吸虫症ではイノシシ肉によるとみられる感染が多く一部シカ肉が疑われる症例があること、2) 動物由来の回虫類感染症はわが国では成人男性に多い疾患で、おそらくは生肉・生レバーの摂取によって感染していること、を明らかにした。抗蠕虫薬の保険適用外使用の検討では、アルベンダゾール単独投与例 254 例の分析で、本薬剤が動物由来の回虫類感染症に対し有効かつ安全性であることを明らかにした。

レセプト分析による国内寄生虫症の動向推定により、メトロニダゾールが投与された件数は、2012 年以降は大幅な増加傾向を示したが、この間の全国の届け出数は大幅な増加はなく、5 類感染症として報告される赤痢アメーバ症例数は実際の患者数よりもかなり小さいことが示唆された。

アルテミシニン系薬剤と合成環状過酸化化合物・N-89、N-251 について、それぞれの薬効機序解析を進めた。N-89/251 とアルテスネートの両者に幼虫に対する殺虫活性と成虫に対する産卵抑制効果が確認できた。アルテミシニン系薬剤と N-89/251 が、マラリアと住血吸虫双方にほぼ同様の作用機序を示すことから、今後は合成コストが比較的安い N-89/251 が治療薬として代替可能であることを示した。

対外的情報発信として、市民公開講座「台所とレストランで考える食の安全 知って防ごう トキソプラズマ症」（2015 年 3 月、武蔵野市）、全国の医療機関等の医師を対象とした輸入感染症講習会（2015 年 9 月、国立国際医療研究センター）を実施した。「寄生虫症薬物治療の手引き」の改訂 8.0 版を 2014 年 4 月に、改訂 9.0 版を 2016 年 3 月に発行、配布、ウェブ掲載した。

4. その他

なし