

病原微生物検出情報

Infectious Agents Surveillance Report (IASR)

<https://www.niid.go.jp/niid/ja/iasr.html>

月報

Vol.40 No. 3 (No.469)

2019年3月発行

国立感染症研究所
厚生労働省健康局
結核感染症課

事務局 感染研感染症疫学センター

〒162-8640 新宿区戸山1-23-1

Tel 03 (5285) 1111

(禁、無断転載)

多包性肝エキノコックス症の臨床3, 最近の日本における単包虫症例について4, 北海道のエキノコックス症診断体制6, 人体エキノコックス症に対する治療薬開発研究の現状と展望7, 家畜を介した非流行地へのエキノコックスの拡散8, エキノコックス終宿主ワクチンと駆虫薬について10, 北海道のエキノコックス症流行の歴史と行政の対策11, 駆虫薬散布によるエキノコックス終宿主対策13, 重症熱性血小板減少症候群疑似症例における陽性例と陰性例の比較14, ワクチンを2回接種していたにもかかわらず曝露により麻疹を発症した医療従事者の2例16

本誌に掲載された統計資料は、1)「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」に基づく感染症発生動向調査によって報告された、患者発生および病原体検出に関するデータ、2) 感染症に関する前記以外のデータに由来する。データは次の諸機関の協力により提供された：保健所、地方衛生研究所、厚生労働省医薬・生活衛生局、検疫所。

〈特集〉 エキノコックス症 1999～2018年

エキノコックス症はエキノコックス属 (*Echinococcus*) の条虫が引き起こす動物由来蠕虫症である。エキノコックスの発育には、成虫が寄生して有性生殖を行う終宿主と、幼虫が寄生して無性生殖を行う中間宿主が必要である。通常、ヒトは伝播に関与しないが、中間宿主と同様に、終宿主が排泄した虫卵の経口摂取により幼虫が寄生する。実質臓器 (主として肝臓) に寄生した幼虫は増殖と転移を繰り返し、適切な治療が行われなければ致死的な経過をたどる。本属の複数種が人体に感染するが、公衆衛生上は多包性エキノコックス症 (多包虫症) の原因となる多包条虫 (*E. multilocularis*, 国内分布あり) と単包性エキノコックス症 (単包虫症) の原因となる単包条虫 (*E. granulosus*, 国内分布なし) が重要である。両種によるエキノコックス症は1999年4月施行の感染症法に基づく全数把握の4類感染症であり、診断した医師は直ちに所管保健所へ届け出なければならない (届出基準は <https://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekaku-kansenshou11/01-04-04.html>)。また、2004年10月の改正感染症法施行により、ヒトへの感染源となるイヌのエキノコックス症についても診断した獣医師による届出が義務付けられた (届出基準は <https://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekaku-kansenshou11/02-03.html#07>)。

ヒトのエキノコックス症

発生状況：図1に感染症法に基づいて実施された感染症発生動向調査 (NESID) におけるヒトのエキノ

コックス症の届出状況を示した。1999年4月～2018年末までに425例が報告され (2019年1月22日現在)、届出票によれば400例 (94%) が多包虫症で、さらにその95%以上が国内流行地の北海道からの届出であった (382例)。推定感染地は、国内392例、海外1例、不明7例であった (表)。北海道届出例の性別年齢分布は、性比は1:1.1、年齢中央値は65歳 (男64歳、女67歳) で、高齢者にピークを認めた (図2)。北海道以外では10都府県から18例届出があり、内訳は、東京都5例、青森県、神奈川県、愛知県各2例、山形県、埼玉県、千葉県、福井県、三重県、大阪府、山口県各1例であった。単包虫症として届け出られた25例中15例 (60%) は届出票記載の氏名や備考から在日外国人または日系人と推定され、推定感染地は、中国、ペルー各4例、アフガニスタン、ネパール、パキスタン各2例、イラン、ウズベキスタン、シリア各1例であった (重複あり)。日本人の単包虫症10例の半数は既知有病地との接点を有して

表. 原因種別・推定感染地別エキノコックス症 (ヒト) 届出数

a) 1999年4月1日～2006年3月31日

	日本国内	その他	不明	合計
多包条虫	113	0	4	117
単包条虫	4	7	0	11

b) 2006年4月1日～2018年12月31日

	国内		海外	国内・国外不明	合計
	北海道	都道府県不明			
多包条虫	272	7	1	3	283
単包条虫	0	1	13	0	14

(感染症発生動向調査：2019年1月22日現在届出数)

図1. 年別エキノコックス症届出数 (ヒト), 1999*～2018年

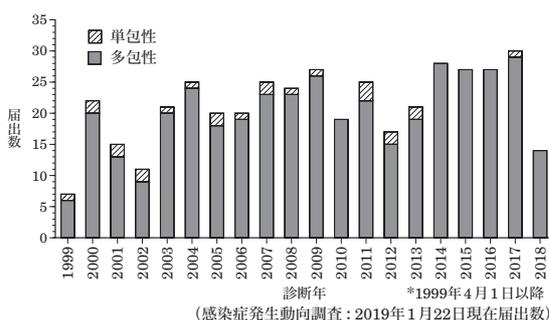
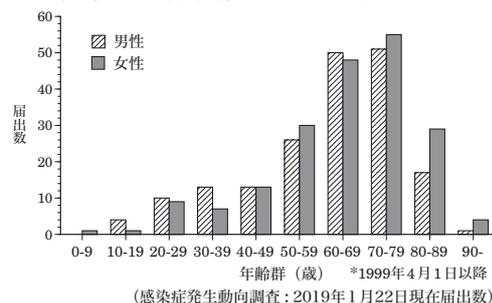


図2. 多包性エキノコックス症の性別・年齢群別届出数 (ヒト, 北海道届出分), 1999*～2018年



(2ページにつづく)

(特集つづき)

いた。残る半数のうち4例は推定感染地が日本国内、1例は感染都道府県不明であった(前ページ表)。国内感染例4例は北海道からの報告だが、実際の原因種が単包条虫かどうかは不明である。

臨床: 臓器に形成された嚢胞の成長は緩慢で、嚢胞が小さい間は無症状に経過するため、検診を受けなければ感染には気づきにくい。自覚症状は長期間(数年～10数年)を経た後に出現する。NESID届出票の「症状」欄に選択肢が示されるようになった2006年4月以降の届出の297例に限れば、「肝臓の画像異常所見」が最も多く208例(70%)、次いで「その他(肝機能障害など)」56例(19%)、「肝腫大」38例(13%)、「腹痛」37例(12%)などが続いた(重複あり)(本号3&4ページ)。

検査診断: 425例のNESID届出票の記載によれば、画像診断は237例(56%)、ELISA法またはウェスタンブロット法による血清抗体の検出は336例(79%)で実施されていた(重複あり)(本号6ページ)。生検または手術材料からの病原体検出は157例(37%)で行われていた(重複あり)。なお、本症の血清診断は臨床検査会社で引き受け可能なところもあるが、多包虫抗原を用いて単包虫症を検査して「陰性」と判定した例が散発的に発生している。依頼に際しては検査内容の詳細を確認する必要がある。単包虫症を疑った場合、国立感染症研究所において対応可能である。

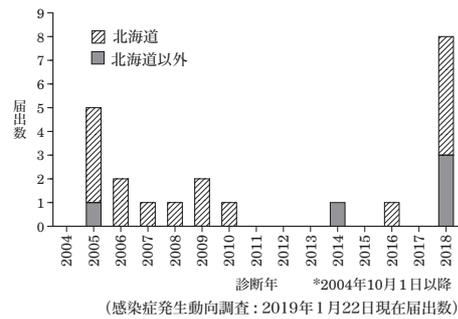
治療: 多包虫症の場合、現在も病巣の完全摘除のみが根治的治療法で、病巣が浸潤拡大する前の早期診断が重要視される。病巣遺残例や切除不能例に対してはアルベンダゾールを用いた薬物療法が行われるが、効果が一定しない。寄生虫独自のエネルギー代謝に着目した化学療法剤の新規開発が進んでいる(本号7ページ)。孤立性病巣が多い単包虫症では、通常は嚢胞の外科的切除やPAIR(Puncture, Aspiration, Injection, Re-aspiration: 嚢胞への薬剤の注入と再吸引)、あるいはアルベンダゾールの投与による治療が行われ、多包虫症と比べ良好な予後が期待できる(本号3&4ページ)。

イヌのエキノコックス症

発生状況: 2018年までのNESID届出数は22例であった(図3)。2018年の届出数増加は疫学調査での感染例検出による。届出票に記載はないが、すべて多包条虫感染と考えられる。内訳は北海道17例、北海道以外5例(埼玉県1例、愛知県4例)であった。届出22例中、16例は動物病院受診個体(全例北海道)、残り6例は自治体動物管理関係事業所等への収容個体であった(北海道1例と北海道以外5例)(本号8ページ)。

臨床: エキノコックスの成虫は終宿主(イヌやキツネ)の小腸粘膜に小鉤と吸盤で固着するので、多数が寄生すれば、粘血便や水様性下痢を起こすことがあるが(特に感染初期)、一般に無症状である。届出22例中、何らかの消化器症状を認めたのは4例であった。

図3. 年別エキノコックス症届出数(イヌ), 2004*~2018年



検査診断: NESID届出22例中、虫卵または糞便PCR法による遺伝子検出は17例、ELISA法による抗原検出は10例、顕微鏡検査による虫卵検出は8例で実施されていた(重複あり)。エキノコックス虫卵の形態学的特徴は近縁条虫種と共通するので、虫卵検出時はPCR法による分子同定が必須である。また、ELISA法では非特異反応による偽陽性が生じうるので、駆虫薬投与後に再検査を行い、結果の陰転を確認しなければならない。

治療: 終宿主の治療にはブラジクアンテルが用いられる。他の条虫類との混合感染がなければ、標準的な投与量で100%の駆虫効果が期待できる。ただし、ブラジクアンテルには殺虫卵作用がなく、投与後の糞便はヒトへの感染源となりうるので、糞便の廃棄には十分な注意を要する(本号10ページ)。

エキノコックス症の予防と対策

ヒトを含む中間宿主を対象としたワクチンとして虫卵組換え抗原(EG95)が作製され、ヒツジを用いた検証が行われているが、実用化には至っていない。したがって、虫卵を摂取しないことが唯一の予防法であり、北海道では種々の感染経路を想定して対策が講じられている(本号11ページ)。生活環境中の虫卵数低減を目的に、野生キツネに対する駆虫薬散布が試みられ(本号13ページ)、飼育犬への駆虫薬の予防的投与も検討されている。終宿主ワクチンの開発も始まっている(本号10ページ)。これらに加え、北海道では早期発見・早期治療の観点から血清診断による住民検診が行われ、その精度をより高めるべく改良が重ねられている(本号6ページ)。

本誌における前回のエキノコックス症特集時(IASR 20: 1-2, 1999)、すでに本州への伝播は懸念されていたが、土着感染した動物は未確認であった。しかし、現在は愛知県の一部地域から継続的に感染犬が発見され、北海道外でも感染源が存在する可能性を留意すべきである。本州以南の都府県ではエキノコックス症は依然稀であるが、居住歴・旅行歴など、より詳細な患者情報の把握に努めて症例の感染源を追求するとともに、宿主候補動物を対象とした全国的なサーベイランス体制の構築が必要である(本号8ページ)。

＜特集関連情報＞

多包性肝エキノコックス症の臨床

病態と診断

1. 病 態

患者は北海道に多く、キツネの生息地域（北半球のみで、北米、ドイツ、フランス、スイス、ロシアなどの寒冷地帯）に多発する。多包性エキノコックス症（多包虫症）は終宿主のキツネ、イヌなどの小腸に寄生する多包条虫の排泄虫卵を中間宿主となるヒトが偶然に経口摂取し、主に肝臓において、幼虫の細胞が塊状の硬い腫瘍性の病巣を形成する疾患である。ヒトからヒトへの感染はない。

1936年に北海道の礼文島出身の患者に国内初の肝手術が北海道大学で行われ、1965年に道東地区の根室市から患者2名が発見された以降¹⁾、現在までに感染の危険性は北海道全域に広がり、最近、2005年に埼玉県、2014年と2018年には愛知県知多半島の野犬から多包条虫が検出された。

エキノコックス症の病態は、病巣の増大速度が遅い以外は肝臓の悪性腫瘍と同様の病態を示し、世界保健機関（WHO）によれば、放置すると約90%以上が致死経過をたどる。病期は3つに分けられ、潜伏期は、感染後数年～10数年で、病巣も小さく、肝機能も正常に経過するが、超音波エコー、CTで病巣を検出でき、血清検査でも陽性になる。切除により治癒できる。進行期は5年～10数年で、肝腫大に伴う上腹部の膨満・不快感、肝障害を呈する。すでに巨大な病巣を形成し、肺・脳・骨などにも転移していることもある。10歳以下の小児でも進行例の報告がある²⁾。適切な治療がなければ、末期に移行し、重度の肝障害、嚢胞が感染し敗血症となり死亡する。

2. 診 断

血清診断：マスキリングでは北海道立衛生研究所で確立されたELISA法を、精査として多包条虫幼虫の抽出粗抗原を用いたWestern blot法を用い、この

患者陽性率は90%以上である³⁾。原頭節より等電点電気泳動法によって分画精製された分子量18,000の抗原(Em18)を用いた旭川医科大学寄生虫学教室で作成されたWestern blot法もあり、90%以上の陽性率を持っている。

画像診断：超音波エコー、CTでは石灰化を伴う充実性・嚢胞性病変が描出されることが多い。造影されない腫瘍性病変として描出されることもあり、非感染地区では、胆管細胞癌との鑑別が困難で、抗がん剤治療を受けてしまうこともある。

MRIではT2強調でhigh intensity周囲にlow intensityを伴う腫瘍性病変が特異的である。MRI所見からType1：多発小嚢胞のみで充実部分無し、Type2：多発小嚢胞に充実部分を伴う、Type3：充実部分に大きな嚢胞変性と多発小嚢胞を伴う、Type4：充実部分のみで嚢胞部分無し、Type5：大きな嚢胞のみで充実部分なしの5タイプに分類し、Type2+3が8割以上を占める⁴⁾。

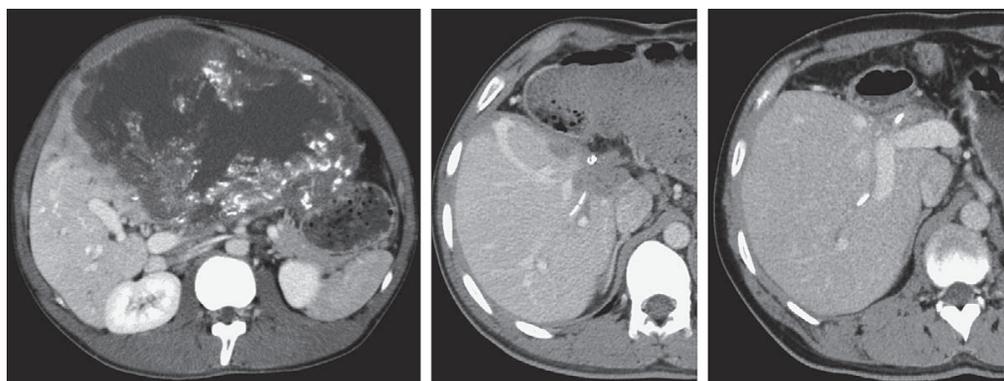
病理組織診断：壁の断面は、内側から胚層、多数のエオジン好性クチクラ層、granulomatous reactionを認め、palisading granulomaを形成する肉芽層を認める。人間は中間宿主であり、成虫、卵は認めないが、原頭節は認められる。

検診体制：早期発見のために、北海道では、1966年から自治体での住民検診が始まり、1972年からは道内の検診体制が確立されていった。現在、札幌市では、各保健センターで小学生以上の市民を対象に、無料で検診(ELISA法による血液検査：1次検診)を行い、感染の疑いがあれば、道が委託している医療機関で2次検診：Western blot法による血液検査、超音波エコー、CTによる画像診断を受ける。感染症法が1999年4月に施行され、全数報告対象(4類感染症)である。

治 療

1. 肝切除

肝切除が第一選択の治療法であり、完全摘除により根治する。北海道大学からの報告では、完全切除群は、



手術前

手術後1年

手術後9年

図. 集学的治療症例：減量切除+アルベンダゾール内服

10年生存率, 20年生存率は98.9%で, 病巣遺残した切除(減量切除群)では, 術後にアルベンダゾール投与を併用することにより10年, 20年生存率はそれぞれ97.1%, 61.9%であった。姑息処置群では, 10年, 15年生存率は50.0%, 33.3%であった⁵⁾。

主要の脈管: 肝動脈, 門脈, 肝静脈, 胆管がある肝門部に浸潤がある場合, 肝門部胆管癌と, ほぼ同様の術式が選択される。周辺臓器: 下大静脈, 横隔膜, 胃, 十二指腸, 大腸, 腎臓などに浸潤する場合, 合併切除を必要とする。その切除可能性の評価は施設間で異なる場合があり, 多数例を経験している施設での治療が重要である。病巣遺残例には, 術後併用療法としてアルベンダゾールの投与を生存期間中, 投与し続ける必要があり, 病態に応じた胆管ドレナージ: 経皮経肝胆道ドレナージ(Percutaneous Transhepatic Biliary Drainage: PTBD), 内視鏡的経鼻胆管ドレナージ(Endoscopic Nasobiliary Drainage: ENBD)など interventional procedures を適宜行う必要がある。90%以上の病巣を減量する肝切除は術後にアルベンダゾール投与を併用し, 完全切除と有意差の無い成績が得られる⁵⁾。

症例: 16歳男性。腹部膨満を主訴に来院した。病巣は, 肝左葉中心に右葉前区域に及んでいた。肝左3区域切除を行ったが, グリソンに沿った病巣が遺残したため, 胆管ドレナージチューブを留置した(前ページ図)。術後はアルベンダゾールを投与し, 9年経過した現在, 遺残病巣はCTで検出できないほど縮小し, 再燃なく生存中である。

2. 薬物療法

非切除例, 切除後の病巣遺残例は, 生存期間中投与し, 完全切除例でも術後1年間投与を行う。アルベンダゾール200mg錠を1日3錠, 分3, 28日間服薬し, 14日休薬を繰り返す(40kg体重では2錠分)のが一般的な投与方法であるが, アルベンダゾール最大投与量: 600~800mg/連日で70%が有効と判定されたとの報告もある⁶⁾。

参考文献

- 1) Uchino J, et al., In Alveolar echinococcosis of the liver, pp. 137-149, 1993
- 2) Yoshida T, et al., J Hepatobiliary Pancreat Sci 17: 152-157, 2010
- 3) 青木貴徳ら, 日消雑 103: 955-960, 2006
- 4) Kodama Y, et al., Radiology 228: 172-177, 2003
- 5) Kawamura N, et al., J Am Coll Surg 212: 804-812, 2011
- 6) 佐藤直樹ら, 診療と新薬 32: 1053-1063, 1995

北海道大学大学院医学研究院
消化器外科学教室 I (第一外科)
神山俊哉

<特集関連情報>

最近の日本における単包虫症例について

単包虫症の起因虫種について

ヒトの単包虫症 (cystic hydatidosis, cystic echinococcosis, unilocular hydatidosis) はイヌ科動物を終宿主とする包条虫の1種である単包条虫 (*Echinococcus granulosus*) の幼虫寄生に起因する疾患とされ, 症例の記載もそのように行われていた。しかし, 最近になりミトコンドリア遺伝子解析を基にした系統分類の視点から, 幼虫がヒトに単包性の病巣を形成する包条虫 (*Echinococcus* spp.) には *E. granulosus sensu stricto* (世界的に分布, 終宿主はイヌ, 中間宿主はヒツジ, ヤギ, ウシ), *E. oligarthra* (中南米に分布, 終宿主は野生のネコ科動物, 中間宿主は齧歯類のアグーチ), *E. ortleppi* (世界的に分布, 終宿主はイヌ, 中間宿主はウシ), *E. canadensis* 遺伝子型 G6/G7 (世界的に分布, 終宿主はイヌ, 中間宿主はブタ, ラクダ, ウシ, ヤギ, ヒツジ), *E. canadensis* 遺伝子型 G8 (北極周辺に分布, 終宿主はオオカミ, 中間宿主はヘラジカ, オオジカ), *E. canadensis* 遺伝子型 G10 (北極周辺に分布, 終宿主はオオカミ, イヌ, 中間宿主はヘラジカ, トナカイ, オオジカ) の種類があると考えられるようになった¹⁾。この中では *E. granulosus sensu stricto* がヒト単包虫症の原因種として 9割近くを占め, *E. canadensis* 遺伝子型 G6/G7 が約 1割でそれに次いでいると考えられている²⁾。この分類方法はわが国の臨床現場にも浸透し始めているが, 一般的な医療機関では遺伝子の解析を行うことが困難であり, 依然として従来の表記が用いられることもある。また, 上記の種とヒトにおける病態との関係が明らかにされていないことから, ヒト単包虫症の原因種として, 種複合体 (*E. granulosus* complex) や広義の単包条虫 (*E. granulosus sensu lato*) と一括して表記されることもある²⁾。

わが国における現状

次ページ表に筆者が検索し得た範囲内で, 学会発表抄録あるいは論文で2010年以後に単包虫症として, 日本で初報告された症例を示す(医学中央雑誌およびPubMedを利用し, 症例を発見した年や診断した年ではなく, 当該症例を初報告した年で検索した。2010年以降に報告された症例であっても, 2010年より前にその症例が既に報告されていると判断される症例は除外した。また, 複数の論文や学会等で報告されていても同一患者と判断される場合は1症例とした)。

次ページ表によれば年齢別では中年に多く, 男女差はなく, 病巣存在部位は肝が圧倒的に多かった。わが国では1880年代から単包虫症の報告があり, 海外感染のみならず国内感染と推測される症例も存在したと考えられている³⁾。しかし, 今回の結果では全例が外国人患者で, かつ単包虫症の常在地と考えられる地域を

表. 2010年以後に日本で単包虫症として初報告された症例

症例	年齢 性別	推定感染地 報告年	病変部位	主治療法	包虫症の診断根拠	備考	ABZ ¹⁾ 投与	文献
1	40歳 男性	シリア 2012	肝	肝切除	原頭節を検出、 包虫に特徴的な組織構造を 確認	シリア人		5, 6
2	13歳 女性	アフガニスタン 2014	肝	PAIR ²⁾	原頭節を検出	アフガニスタン人 遺伝子解析で <i>E. granulosus sensu stricto</i>	+	7, 8
3	52歳 女性	中国 2014	肝	肝切除	原頭節を検出、 包虫に特徴的な組織構造を 確認	中国人		9, 10
4	42歳 男性	ネパール 2014	心、肝(?)	病巣切除	原頭節を検出	ネパール人 遺伝子解析で <i>E. ortleppi</i>		2, 11, 12, 13
5	23歳 女性	ネパール 2014	肝	病巣切除、 肝・胆嚢合併切除	原頭節を検出、 包虫に特徴的な組織構造を 確認	ネパール人 遺伝子解析で <i>E. granulosus sensu stricto</i>	+	14
6	37歳 男性	トルコ 2017	肝	肝切除	原頭節を検出、 包虫に特徴的な組織構造を 確認	トルコ人 遺伝子解析で <i>E. granulosus</i> に一致 ³⁾		15
7	30代 男性	アフガニスタン 2018	肝	肝切除	原頭節を検出、 包虫に特徴的な組織構造を 確認	アフガニスタン人 遺伝子解析で 単包虫症に一致 ⁴⁾		16, 17

¹⁾アルベンダゾール ²⁾Puncture, Aspiration, Injection, Re-aspiration

³⁾原文では『Gene analysis also demonstrated *Echinococcus granulosus*.』と記載されている

⁴⁾原文では『遺伝子診断にて単包虫症の確定診断に至った¹⁶⁾、遺伝子検索で肝単包虫症と診断した¹⁷⁾』と記載されている

有する国の出身であった。また、単包虫は感染から発症あるいは病巣が画像検査で検出されるまで発育するには、数カ月～数年の長期間を要すると推測されている。これらのことから、表に示した全例は海外で感染したと推定された。現在は日本国内で単包虫症に罹患する機会はないかあるいは感染の可能性があってもそれは低いと考えられる。

診断については、全例において画像検査あるいは手術所見で肉眼的に嚢胞性病巣が認められ、その病巣から原頭節を分離あるいは(および)病巣組織において包虫に特異的な構造を観察することで、単包虫症と診断されていると判断された。さらに7例中5例(症例2, 4, 5, 6, 7)で遺伝子検査が行われ、診断確定に寄与していた。

治療では外科的な切除が6例と最も多い治療法であったが、1例(症例2)がPAIR(Puncture, Aspiration, Injection, Re-aspiration)法で治療を受けていた。なお、切除術あるいはPAIR法と併用してアルベンダゾールを経口投与した症例が2例(症例2と5)あったが、それ以外の症例ではアルベンダゾールについての記載がなく、手術にアルベンダゾールを併用した症例の存在については症例5を除き不明であった。

症例4は労作時呼吸困難(単包虫による心タンポナーデ)を、症例5は激しい右季肋部痛と発熱を主訴に受診した結果、また症例2は検診で蛋白尿を、症例7は入国時の検査で肝機能障害と腎機能障害を指摘され受診した結果、それぞれ画像検査を含めた諸検査で単包

虫症が疑われるに至った。症例3と6は他疾患(症例3は子宮頸癌術前検査、症例6は急性虫垂炎)で受診した際に、画像検査で肝に異常陰影を認めたことが単包虫症が疑われる契機となり、また症例1は肺の検査で撮影したCTで肝に異常陰影がみられたことが診断の端緒となっていた。症例4と5は単包虫症の自覚症状がみられた患者であったが、症例1, 2, 3, 6, 7はいずれも単包虫症による自覚症状がなく、偶然に画像検査で病巣が発見された症例と考えられた。このことから、単包虫症の発見に至る経路で画像検査の果たす役割が大きいことが分かる。さらにこの事実は画像検査においては、目的とした部位や疾患以外の所見にも注意を払うことの重要性を示している。

感染症法で単包虫症はエキノコックス症として4類感染症に指定され、診断した医師には直ちに届け出ることが義務づけられている。感染症法に基づく2010年、2011年、2012年、2013年、2014年、2015年、2016年のわが国の単包虫症届出数はそれぞれ0, 3, 2, 2, 0, 0, 0である⁴⁾。この届出数と表に示した各年の症例数が一致しない理由として、表は初回報告年が2010年以後の症例を示したものであり、診断した年別の症例提示ではないこと、担当医が単包虫症の届出は行っても学会や論文で症例報告を行わないことなどが考えられる。

参考文献

- 1) Nakao M, et al., Int J Parasitol 43: 1017-1029, 2013
- 2) 森嶋康之ら, Clin Parasitol 25: 99-101, 2014

- 3) 土井陸雄ら, 日公衛誌 50: 1066-1078, 2003
- 4) 国立感染症研究所, 感染症発生動向調査年別報告数一覧 (全数把握 四類)
https://www.niid.go.jp/niid/ja/survei/2085-idwr/ydata/7310-report-ja2016-20.html
- 5) 保田智彦ら, 日本肝胆膵外科学会学術集会プログラム・抄録集24回: 416, 2012
- 6) Yasuda T, *et al.*, Case Rep Med: 271256, 2013
- 7) 朽方豊夢ら, 日児誌 116: 462, 2012
- 8) 朽方豊夢, 小児診療 77: 553-556, 2014
- 9) 井口恵理子ら, 肝臓 54 (Suppl. 3): A856, 2013
- 10) 畑 諒祐ら, 医学検査 63: 69-73, 2014
- 11) 伊藤慎八ら, 日本心臓病学会学術集会抄録62回: O-093, 2014
- 12) 岡澤佑樹ら, Cardiovasc Anesthe 18 (Suppl): 285, 2014
- 13) 田川 弘ら, 日本医学放射線学会秋季臨床大会抄録集50回: S707, 2014
- 14) 田中照久ら, Clin Parasitol 25: 95-98, 2014
- 15) Kanomata H, *et al.*, J Hepatobiliary Pancreat Sci 24 (S1): A190, 2017
- 16) 森田慎一ら, 日本臨床寄生虫学会大会プログラム講演要旨28回: 39, 2017
- 17) 長谷川 剛ら, 日臨細胞誌 57 (Suppl. 1): 200, 2018
東京都保健医療公社
荏原病院
大西健児

<特集関連情報>

北海道のエキノコックス症診断体制

1. はじめに

日本, とりわけ北海道で問題となるのは, 主に多包虫 *Echinococcus multilocularis* の感染による多包性エキノコックス症 (多包虫症) である。本症は, 4類感染症に分類されており, 診断した医師による届出が義務づけられている。北海道における感染症法施行以前からの患者数は2017年12月末現在で累積747名に達している。近年, ヒトへの感染源となる虫卵を排出する感染キツネは北海道全域に分布している。2001年度以降をみても, 年平均20名の新規患者が発生しており, 決して過去の風土病ではない。放置すれば死に至ることもあり, 外科的切除が唯一の根治的治療法である本症では早期発見が肝要であるため, 血清診断は身体への負担が小さい検出法として欠かせない。

2. ヒトの多包虫症血清診断

2-1. 血清学的検査法の変遷

本症の血清学的検査法は, 皮内反応, 補体結合反応, 間接赤血球凝集反応および免疫電気泳動法などを経て, 1983年にスクリーニング試験法としてELISA

法, そして1987年に確認試験法としてウェスタン・ブロットニング (WB) 法を導入し, 今に至っている。それら2つの手法は, コトナラット等を実験感染・増殖させた幼虫組織より抽出した“粗抗原”を用いており, いずれも北海道立衛生研究所 (道衛研) において開発された。

2-2. 北海道の検査体制

行政試験: 上記の血清学的検査法を基盤として, 北海道では世界でも類をみない一般住民対象のマススクリーニングシステムを構築した。すなわち, ELISA法で一次スクリーニングを行い, “疑陽性”または“陽性”判定となった者に対してWB法と超音波検査等の画像診断による確認検査 (二次検診) を実施する体制を整え, 患者の検出に努めている。2001年度以降, 一次スクリーニングから二次検診受検対象者として選別された割合は平均0.15%で, マススクリーニングとして非常に良好な状態を保っている。

一般依頼検査: 行政試験とは別に, ELISA法・WB法による検査を一般依頼検査 (有料, 検査法は任意選択) としても常時実施している。依頼に際しては, 道衛研ホームページに掲載の記事「エキノコックス」にて詳細を確認願いたい。

2-3. ELISA法

ELISA法では, 陽性コントロール血清で観測した値 (吸光度) を「1」とした場合の各検体の相対値をELISA値と定義する。判定基準はELISA値0~0.50を陰性, 0.51~0.99を疑陽性, 1.00以上を陽性とする。行政試験の一次スクリーニングでは, ELISA値0.51以上を二次検診の対象者とする。

本法の感度は, 約96%と見積もられている。世界保健機関 (WHO) のマニュアルには, 世界で行われている多包虫症検出用の各種ELISA試験の感度も, 使用する抗原は異なるが概ね90~100%であることが記されている。特異性については, WHOのマニュアルにも“一般にとっても高い”と記されているのみだが, 経験上, 他の寄生虫感染による交差反応や, 細菌・ウイルス感染などによる非特異的免疫応答, 自然抗体などの影響を受けると思われ, 道衛研においても, 偽陽性となるケースを稀に経験している。

2-4. WB法

WB法の主たる診断マーカーは分子量18kDaの抗原で, 多包虫に対して非常に特異性が高い。この反応を検出した場合, ほとんどの症例で26~28kDaおよび7~8kDaのブロードバンドも同時に検出され, 典型的な陽性 (Type-A) とみなす。一方, 稀にこの18kDaバンドが出現しない患者もいる。2001~2006年度に新規登録された患者について行った追跡調査では, 道衛研で検出した患者81名のうち, 5名 (6.2%) が18kDa陰性であった。これらの非典型的な患者は, Type-B (26~28kDa+7~8kDa) またはType-C (26~28kDa

のみ)として検出された。また、同じく2001～2006年度の期間に、道衛研で検査した中に“血清学的に陰性”と判定された患者が2名いた。このことから、現行法の感度は97.6% (81/83)と見積もられている。一方、特異性に関して言えば、Type-Aであった場合、これまでの経験上、ほぼ患者であることを疑って間違いはない。それに対してType-BやType-Cの場合は、交差反応の場合もあるので注意を要する。特に7～8kDaの抗原は単包虫症(後述)診断に用いられるAgB関連抗原であり、単包虫症患者の反応性も高い。

3. 診断における留意点と取り組み

大半の患者が北海道の検査体制の中で陽性検出されていることは大きな成果である。ただし、いくつか留意点もある。2つの検査法は実験感染させたコトナットの病巣から調製した“粗抗原”を用いているため、エキノコックス関連の多くの抗原抗体反応を同時に確認できる利点がある反面、抗原のロット間差や他種との交差反応の影響を受ける場合がある。近年、これらの課題を克服するため、感度と特異性に優れた遺伝子組換え蛋白質抗原を探索する試みが国内外の研究グループによってなされている。加えて道衛研では、糖鎖抗原についての研究も進めてきた。手法としては、世界的にも中心はELISA法とWB法であるが、イムノクロマト法による簡易診断法を確立する試みもなされている。

また、多包虫症以外に日本で問題となるものとしては単包虫 *E. granulosus* の感染が引き起こす単包性エキノコックス症(単包虫症)がある。ただし、現在、国内では単包虫症の流行は確認できず、大半は海外居住歴や渡航歴のある人の輸入症例と考えられ、発生は非常に散発的である。道衛研が行う検査は多包虫由来の抗原を使用するものであるため、あらかじめ海外居住歴等の情報がある場合には、検査の際に注意を払っている。

いずれにせよ現状の血清診断は、体内を巡るエキノコックス由来成分を直接検出するものではなく、感染後に上昇する抗体を捉える間接的な検出法である。そのため、早期発見を目指しているものの、潜伏期間の長さや採血時期との兼ね合いで、感染初期には検出できない可能性を認識する必要がある。一方、近年は画像診断の進歩が著しく、健康診断や医療機関外来等において画像情報から先にエキノコックス症が疑われ、血清診断に回ってくる症例も増えている。よって、日常生活や仕事上、感染リスクが高いと思われる場合には、数年おきに検診を受けることが望ましい。なお、血清診断や画像診断はエキノコックス症を疑う上で有力な判断材料となるが、最終的な確定診断には術後の組織病理学的診断や遺伝子診断を行うこととなる。

北海道立衛生研究所 山野公明

<特集関連情報>

人体エキノコックス症に対する治療薬開発研究の現状と展望

エキノコックス(多包条虫)の生活環は、成虫期と幼虫期に大別される。成虫期には、キツネや犬など終宿主動物の小腸内腔に寄生して虫卵を産生するが、多くの場合、宿主への病害は一過性の軽い消化器症状にとどまる。成虫期のエキノコックスにはプラジクアンテルが著効を示し、終宿主動物の駆虫に広く用いられている。成虫が産出した虫卵は終宿主の糞便とともに環境を汚染する。この虫卵が中間宿主に経口摂取されると、その体内で孵化して幼虫(多包虫)へと発育する。自然界における主要な中間宿主はげっ歯類であるが、ヒトもエキノコックスの中間宿主に位置付けられる。ヒトが幼虫の寄生を受けた場合、虫体は肝臓など主要臓器の組織内でガンのように無秩序・無制限に増殖し、重篤なエキノコックス症(多包虫症)をもたらす。人体エキノコックス症の原因となる幼虫に対しては、これを完全に死滅させる駆虫薬(治療薬)は未開発である。このため、エキノコックス症を根治するには、病巣の外科的摘出に頼らざるを得ないのが現状である。病態が進行して外科的治療が難しいケースではアルベンダゾールなどベンズイミダゾール系薬剤の長期投与が試みられるが、虫体殺滅効果は不安定かつ十分ではない場合が多い。また、肝毒性や白血球減少など副作用の発現も報告されている。このように、安全かつ効果の高い治療薬がない現状が、エキノコックス症の脅威を一層深刻なものにしている。

こうした現状を打破するために、国内外の研究者が新規治療薬開発に取り組んできたが、過去10年あまりの間に特記すべき2つの進展があった。1つは、新薬開発の標的となる幼虫期エキノコックスの試験管内培養法が進歩し¹⁾、幼虫を用いた実験的解析手法が格段に洗練されたことである。もう1つは、エキノコックスのゲノムプロジェクトが終了し、その成果が世界中で共有されたことである²⁾。これらの進展が追い風となって、エキノコックスがもつ代謝機構の特性や、宿主との相互作用が分子レベルで説明されるようになり、新薬開発への期待も一層高まっている。なお、エキノコックスのゲノム情報は、他の蠕虫類のゲノム情報とともに、WormBase ParaSite³⁾にて公開されている。

ここで、日本から発信された研究成果を紹介したい。東京大学の北 潔教授(現・長崎大学)らのチームは、抗寄生虫薬開発の標的として、宿主体内の嫌気的環境に適応した寄生虫のミトコンドリア呼吸鎖に注目して研究を進め、多くの優れた研究成果を発信してきた。例えば、豚回虫のミトコンドリアが低酸素環境でも機能してATPを合成できることを明らかにするとともに、宿主のものとは異なる特殊なミトコンドリア

呼吸鎖が駆虫薬開発の標的として有望であることを示した^{4,5)}。この知見にヒントを得て、北海道大学・東京大学・北海道立衛生研究所などの共同研究チームは、エキノコックスに対する創薬の標的としてミトコンドリア呼吸鎖に着目し、その機能特性の解明に取り組んだ。解析の結果、幼虫期のエキノコックスが、豚回虫と同様に、酸素なしで機能する嫌氣的ミトコンドリア呼吸鎖を利用していることが明らかとなった。また、この呼吸鎖に対する阻害剤が、試験管内で培養された幼虫に対して実際に殺滅効果を発揮することも、実験的に示された^{6,7)}。さらに次のステップとして、北海道立衛生研究所の特殊感染実験施設において感染動物モデルを用いた治療試験も行われており、これまでの解析では一定の駆虫効果が確認されている(孝口ら、私信)。エキノコックスのミトコンドリア呼吸鎖は、虫体の生命維持に必須でありながら宿主とは異なる仕組みで機能することから、副作用の少ない治療薬開発の標的として有望であると期待される。

エキノコックスが自己の生命維持のために利用するエネルギー代謝機構には、呼吸鎖の他にも未解明な部分がまだ多く残されている。筆者らは、エキノコックスが宿主からグルコースを奪い取る際に機能するグルコーストランスポーターや、虫体に取り込まれたグルコースを嫌氣的代謝系へと導くための鍵酵素であるホスホエノールピルビン酸カルボキシキナーゼ (PEPCK) にも注目し、それらの発現動態や機能の解析に取り組んでいる⁸⁾。その結果、エキノコックスが特殊な生命維持機構を利用して寄生適応している姿が、1つずつ明らかになっている。エキノコックスは多細胞生物であるがゆえに、ウイルス・細菌・原虫など他の病原微生物と比較して体の構造や機能が複雑であり、解析技術の進歩が遅れがちであることは否めない。しかし先述の通り、新規治療薬開発に向けた研究を力強く後押しする技術は確実に進歩している。さらに、近年普及してきた生物ゲノムの編集技術がエキノコックスにも安定的に応用できるようになれば、新たなブレイクスルーも期待できる。克服すべき課題は多いが、人類をエキノコックス症の脅威から解放する新薬が1日も早く生み出されることを期待したい。最後に、本稿で紹介した研究と一緒に進めてくださってきた共同研究者の皆様に、厚く御礼申し上げます。

参考文献

- 1) Spiliotis M, *et al.*, In Host-Pathogen Interactions, pp. 245-262, 2009
- 2) Tsai IJ, *et al.*, Nature 496: 57-63, 2013
- 3) WormBase ParaSite
https://parasite.wormbase.org/Echinococcus_multilocularis_prjeb122/Info/Index/
- 4) Kita K & Takamiya S, Adv Parasitol 51: 95-131, 2002

- 5) Kita K, *et al.*, Curr Med Chem 10: 2535-2548, 2003
- 6) Matsumoto J, *et al.*, Antimicrob Agents Chemother 52: 164-170, 2008
- 7) Enkai S, *et al.*, In Echinococcosis, IntechOpen, 2017
<https://www.intechopen.com/books/echinococcosis/medical-treatment-of-echinococcus-multilocularis-and-new-horizons-for-drug-discovery-characterization>
- 8) Kashiide T, *et al.*, Mol Biochem Parasitol 225: 7-14, 2018

日本大学生物資源科学部
獣医学科
松本 淳

<特集関連情報>

家畜を介した非流行地へのエキノコックスの拡散

日本国内で確認されるヒトのエキノコックス症のほとんどが多包性エキノコックス症で、患者は原因種が多包条虫が常在する北海道に集中する。しかし北海道以外の都府県からも少数ながら報告があり、感染症法に基づく届出が義務化される以前の症例の中には、既知の流行地と接点を持たない、いわゆる原発疑い例が存在する¹⁾。非流行地で発生した原発疑い例は、患者居住地周辺に感染源が存在したことを示唆するが、実際に感染源が証明された症例はない。

次ページ表に1999年以降、北海道以外の動物からのエキノコックス検出例を終宿主(成虫が寄生)、中間宿主(幼虫が寄生)の別に示した。非流行地において感染動物が発見された場合、終宿主はヒトへの直接の感染源となるだけでなく、他の中間宿主へ伝播すれば新たな流行地形成につながる恐れがあるので、最も重要な検討対象となる。中間宿主に関しても、感染の背景となった情報(生産地や飼育地など)を加味し、非流行地で検出された意義を評価する必要がある。

終宿主として重要な役割を果たすイヌに関しては、北海道から移送される個体に多包条虫の感染例が発見された²⁾。さらに2005年には埼玉県で捕獲されたイヌから多包条虫卵が検出され³⁾、本州以南第一例目となる「犬のエキノコックス症」として届け出られた。当該個体にはマイクロチップなど身元表示がなく、流行地との関連は確認できなかったが、12S rRNA 領域の部分配列は北海道産多包条虫と一致した。これを受け、埼玉県は2018年末までに2,000頭以上のイヌを検査したが、再検出はされていない。県内定着はなかったと考えられる。一方2014年、愛知県で捕獲されたイヌから多包条虫卵が検出された⁴⁾。埼玉県の場合と異なり、愛知県ではその後も野外採取されたイヌの糞便から虫卵やDNAの検出が継続し、2018年には再び捕獲犬3

表. 本州以南におけるエキノコックス感染動物の検出例(1999年以降)*

	都府県	動物種	寄生虫種	出典
終宿主	埼玉県	イヌ	多包条虫	山本ら, 2005 (感染症法届出例)
	愛知県	イヌ	多包条虫	登丸ら, 2014 (届出例); 厚生労働省, 2016, 2018 (届出例)
中間宿主	青森県	ブタ	多包条虫	神谷・金澤, 1999; 木村ら, 2009
	山形県	ウマ	多包条虫	後藤ら, 2010
		ウシ	単包条虫	高野, 2010
	静岡県	ダイアナモンキー	多包条虫	朝日新聞, 2010 (12月9日北海道版朝刊)
	広島県	ウシ	単包条虫	国井ら, 2010
	福岡県	ウマ	多包条虫	一二三ら, 2015
	宮崎県	ウシ	単包条虫	Guo, <i>et al.</i> , 2011

*食肉衛生検査所事業概要のみの報告は除く

頭(糞便内DNA陽性)の感染例が届け出られた。一定の地理的範囲内で時期を違えて検出が続くことから、愛知県内の一部地域には多包条虫が定着したと考えられる。

旅行歴の有無に基づき北海道での感染と推定された中には、患者本人の滞在はごく短い一方、家族が北海道から連れ帰ったイヌを自宅で飼育していた例もあり⁵⁾、北海道から本州へのイヌの移動には関心が向けられてきた。土井ら⁶⁾の推定では年間およそ1万頭のイヌが北海道から本州以南へ運ばれる。北海道内のイヌの多包条虫感染率を1%と仮定すると、毎年100頭の感染犬が道外各地に運ばれる計算となるが、札幌市動物管理センター収容犬の最近の調査では1.9%が感染していた⁷⁾。野生動物間で続く高度流行状態にイヌが関わる機会が増えているとすれば、拡散のリスクはさらに高まっているといえる。非流行地への拡散防止を考える上で、北海道から持ち出されるイヌへの対応は喫緊の課題である。

中間宿主(幼虫が寄生)はヒトの感染に直接関与しないが、イヌなど終宿主への感染源となる場合があることから、感染個体の検出状況について情報を集約しておく必要がある。まずブタに関しては、1999年に青森県で多包虫(多包条虫の幼虫)感染個体が発見された⁸⁾。北海道ではと畜検査を受けるブタを歩哨動物とし、道内における流行拡大を監視した歴史がある。そのため、北海道からのエキノコックス侵入を警戒していた青森県では、ブタからの検出が大きな衝撃をもって受け止められた。だが、その後の調査では同県で生産されたブタからは検出されていない⁹⁾。と畜検査ではウマの感染も発見されている^{10, 11)}。一部に生産履歴の確認できない例があるが、国内のウマの生産状況を鑑みれば北海道での感染が強く疑われる。ブタやウマの多包虫には原頭節が形成されず、終宿主への感染源にはならないが、生産履歴を確認できるか否かで検出

後の対応は大きく異なる。その他、北海道の動物園から本州に貸し出された霊長類(ダイアナモンキー)からの発見例がある。本来の中間宿主(ハタネズミ亜科齧歯類)の感染は現在まで見つかっていない。

現時点では国内に常在しない単包条虫にも簡単に触れる。食用家畜の単包虫(単包条虫の幼虫)感染は、明治期すでに輸入牛に見つかり、最近もオーストラリアから輸入後、国内で肥育されたウシにおいて発見されている¹²⁾。同国はわが国にとって現在唯一の肥育素牛の輸入先であり(2012~2016年平均10,642頭:解放頭数ベース)¹³⁾、感染牛の輸入は依然続いていると思われる。中には原頭節を有する個体もあり、そのような感染臓器をイヌへ与えれば伝播は成立するので不用意な取り扱いを避けるべきだが、と畜検査で部分廃棄され、適切に処理されれば問題とはならない。イヌの輸入先は多岐にわたり、流行地と非流行地の両方が含まれる(2012~2016年平均6,781頭:解放頭数ベース)¹³⁾。イヌの輸入検査は現在、狂犬病とレプトスピラ症に限られており、ウシと異なり死後の検査機会もないため、単包条虫だけでなく、多包条虫に関しても感染実態は不明で、輸入犬における感染実態の把握が必要である。

参考文献

- 1) 土井陸雄ら, 日公衛誌 47: 111-126, 2000
- 2) Morishima Y, *et al.*, Emerg Infect Dis 12: 1292-1294, 2006
- 3) 山本徳栄ら, IASR 26: 307-308, 2005
- 4) 登丸優子ら, IASR 35: 183, 2014
- 5) 土井陸雄ら, 肝臓 49: 501-505, 2008
- 6) 土井陸雄ら, 日公衛誌 50: 639-649, 2003
- 7) Irie T, *et al.*, Vector Borne Zoonotic Dis 18: 390-392, 2018
- 8) 神谷晴夫 & 金澤 保, IASR 20: 248-249, 1999
- 9) 木村政明ら, IASR 30: 243-244, 2009
- 10) 後藤芳恵ら, IASR 31: 210-212, 2010

- 11) 一二三達郎ら, 日獣会誌 68: 253-257, 2015
- 12) Guo ZH, *et al.*, Parasitol Int 60: 498-502, 2011
- 13) 農林水産省動物検疫所

<http://www.maff.go.jp/aqs/tokei/toukeinen.html> (2019/2/8 閲覧)

国立感染症研究所
 森嶋康之 杉山 広 山崎 浩
 埼玉県衛生研究所 近 真理奈
 愛知県衛生研究所 長谷川晶子
 横浜市立大学名誉教授 土井陸雄

<特集関連情報>

エキノコックス終宿主ワクチンと駆虫薬について

終宿主ワクチン開発の現状

終宿主に対するエキノコックスワクチンの開発は多くの試行錯誤がなされているにもかかわらず、実用化の目処は立っていない。終宿主の多包条虫に対する免疫応答の詳細は明らかにされておらず、腸管寄生性である多包条虫に対してウイルスや細菌と同様な機序でのワクチン開発は困難であると考えられる。しかし一方で、イヌをモデル動物としたワクチン開発の研究から、その実現の可能性をうかがわせるいくつかの知見が見出されている。放射線照射を行った単包条虫原頭節をイヌに経口投与すると、実験感染させた寄生虫数を減少させ得ることが古くから報告されている。また、原頭節から抽出した抗原や、成虫を培養して調製された分泌/排出抗原をアジュバントとともにイヌに免疫することで感染寄生虫数や排出虫卵数が減少し、小腸内における成虫の成長が抑制されることも知られている¹⁾。最近では、44頭ものイヌを用いたワクチンの開発研究において、免疫群が対照群に比べおよそ93%の寄生虫を排除したという例も報告されている²⁾。エキノコックスワクチンの開発においてイヌの個体差による結果のばらつきが大きな課題であるが、統計処理を行う上で十分な動物数を用いた実験において感染防

御が確認された例もあることから、より強力な抗原や免疫方法、イヌが示す成虫を排除する仕組みなどが明らかにできれば、将来的な技術として進展が期待される。

北海道立衛生研究所内に設置されたエキノコックス専用感染実験施設においても、イヌのエキノコックスワクチン開発が実施されている。これまでに、多包条虫をイヌに実験的に感染させ虫卵の排出を確認した後、プラジクアンテル製剤により駆虫をする操作を3回以上連続的に繰り返したイヌは、例外なく再感染防御能が示され、しかも一度感染防御能を持ったイヌは少なくとも半年間は90%以上の虫体を排除する能力を維持する³⁾。この現象がどのようなメカニズムで生じるのかは明らかにされていないが、同じ現象が単包条虫でも確認されていることから⁴⁾、ワクチン開発の可能性を支持する重要な知見となっている。

近年、北海道内のキタキツネは30~40%という多包条虫感染率を維持しており、2018年3月には、愛知県の一部地域において、本寄生虫による汚染地域の拡大が報告された。このようなことは世界中で発生しており、特にヨーロッパにおいて顕著である⁵⁾。地続きのユーラシア大陸において、主な終宿主はキツネであり、中間宿主となりうる哺乳類が存在する生態系の中で、キツネのテリトリーを持つ習性を鑑みれば、人間が何らかの対策を施さなければその汚染地域は拡大する一方であろう。英国では入国してくるペットの駆虫(ペットトラベルスキーム)を継続実施しており、エキノコックスの侵入を防ぐ管理体制が機能している。道内では、駆虫薬入り餌(ベイト)の散布を各自治体に推奨しており、このベイトを定期的に散布することでヒトへの感染リスクは減少させ得ると考えられる。しかしながら、市町村単位の広域面積にこれを毎月散布するには多大な人的・経済的な難しさがあり、散布を止めれば、数年後には虫卵による汚染は散布前の状況に逆戻りする。かつて経口狂犬病ワクチンの散布が野生動物の狂犬病制御において有効であったように、エ

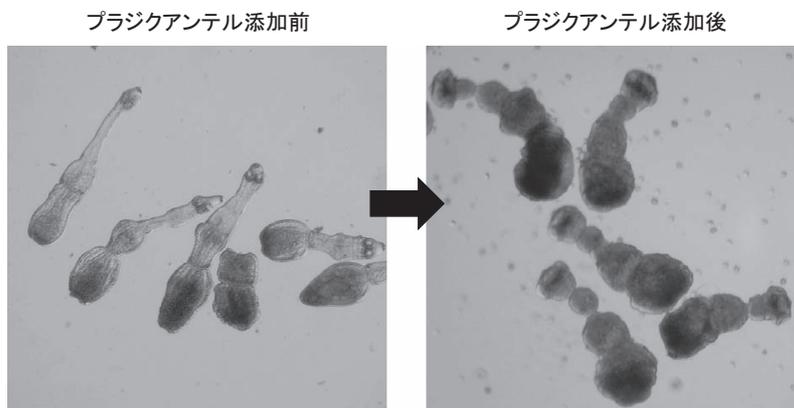


図. 培養液中の多包条虫成虫: プラジクアンテル1.0μg/mL添加後の形態変化

キノコックスワクチンの開発は、本邦ならびに世界の公衆衛生の向上に重要な意味を持つ。

イヌの(成虫)駆虫薬について

現在、感染犬もしくは感染が疑われるイヌの多包条虫の駆虫には、プラジクアンテル製剤を用いることが主流となっている。駆虫の注意点などは、ガイドライン等に詳細にまとめられている^{6,7)}。本駆虫薬は経口投与後、小腸において虫体表面に作用する一方、急速に胃腸管で吸収され、血流に入り体内に拡散する。その後プラジクアンテルの一部は小腸の粘膜細胞から腸管内腔に分泌される。注射(皮下または筋肉内)またはスポットにより投与された場合も同様に小腸から分泌される。この小腸粘膜から分泌されたプラジクアンテルが、粘膜深くに寄生している条虫まで作用する。プラジクアンテルの作用機序は完全には明らかにされていないが、1) 外皮の空胞化を引き起こし、それによって外皮が破壊される、2) 虫体の無機イオンの正常な出入りを妨害し、Ca²⁺やNa⁺が過度に虫体内に入ることにより痙攣や収縮が起こる、3) 虫体のグルコースの吸収を抑制し、さらに乳酸塩の排泄量を増加させるなど虫体の栄養素代謝を阻害することなどとされている⁸⁾。1974年、ミュンヘンで行なわれた世界保健機関(WHO)主催の研究協議会において、メルク社とバイエル社により共同開発されたプラジクアンテルが初めて紹介された際、本剤が縮小条虫を一瞬にして^{れんしゆく}攣縮させるのを見た一同は驚きの声を上げたと言われている⁹⁾。本薬剤は、前ページ図のように、多包条虫にも同様に作用し、攣縮を起こす。その際、虫体の破壊とともに内包している虫卵が一気に腸管内容物に混ざるので、駆虫をした後の糞便の取り扱いには注意が必要である。しかしながら、駆虫をしなければ感染犬の糞便中には、引き続き虫卵が排出されることになる。駆虫に対する十分な理解がヒトの感染リスクを下げる上で重要である。

参考文献

- 1) Zhang W, *et al.*, Trends Parasitol 24: 419-424, 2008
- 2) Zhang Z, *et al.*, Infect Dis Poverty 7: 61, 2018
- 3) Kouguchi H, *et al.*, J Helminthol 90: 766-772, 2016
- 4) Gemmell MA, *et al.*, Parasitol, Pt 3: 599-620, 1986
- 5) Gottstein B, *et al.*, Trends Parasitol 31: 407-412, 2015
- 6) 犬のエキノコックス症対策ガイドライン 2004—人のエキノコックス症予防のために—
<https://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou11/pdf/02-07-01.pdf>
- 7) 北海道小動物獣医師会編, 小動物臨床家のためのエキノコックス症対応マニュアル2014改訂版

<http://hsava.net/wp-content/uploads/2015/02/f6cec35141fb109dbff12b2f5247c60f.pdf>

8) 犬および猫に寄生する条虫・吸虫類の駆虫剤, 獣医師用研修資料, バイエル株式会社

9) 坂本 司, エキノコックスのすべて 包虫症ダイジェスト, 雀羅書房, 1997

北海道立衛生研究所
感染症部医動物グループ
孝口裕一

<特集関連情報>

北海道のエキノコックス症流行の歴史と行政の対策

はじめに

北海道のエキノコックス症は、本来キツネとノネズミの寄生虫である多包条虫(幼虫名は多包虫)の幼虫がヒトに寄生することで発症する寄生虫症(多包虫症)である。ヒトに感染した場合、寄生虫が体内で無制限に増殖することと、完全な治療に有効な薬剤がないため、外科的切除による治療が推奨される。しかしながら、寄生部位によっては切除が困難なこともあり、治療せずに放置すると死亡のリスクが高い寄生虫症である。北海道では本症の住民の健康に対する脅威を鑑み、行政が大学や医療機関と協力しながら、エキノコックス症対策を積極的に推進し現在に至っている。

北海道の流行の歴史

最初のヒト症例は1936年小樽市在住の女性で、北海道北部の礼文島の出身者であった。感染源は1924年からの3年間に中部千島の新知島(シムシル島)から礼文島へ移入されたキツネに寄生していたものと考えられており、人為的に持ち込まれた寄生虫である。当時の人口が1万人程度といわれるこの島の患者は131人を数え(実際は300人前後と推定)¹⁾、情報が十分に行き届かなかったことなどから、多くの住民が本症により死亡した。北海道は住民検診や水質調査を行うとともに島内のすべてのイヌ、ネコおよびキツネを解剖検査し、終宿主動物をすべて取り除くことで島内における流行を終息させた。一方、1965年に北海道東端の根室市で千島列島や礼文島と関連のない多包虫症患者が報告された。この患者の発生をきっかけに、1966～1971年にかけて根室市周辺の媒介動物調査が行われ、北海道東部の10市町村で多包条虫が定着していることが確認された。この新たな流行が人為的なものかは明らかでないが、根室市沖合の島(ユルリ島や歯舞群島のハルカリ島など)に、千島列島からキツネの導入が行われていたことから²⁾、この流行拡大についてもヒトが関与したものと考えられる。1981年まで周辺地域を含む媒介動物の調査では、この10市町村以外での検出はなかったが、1982～1983年にかけてこれまで流行が確認されていなかった網走支庁(現オホーツク総合振

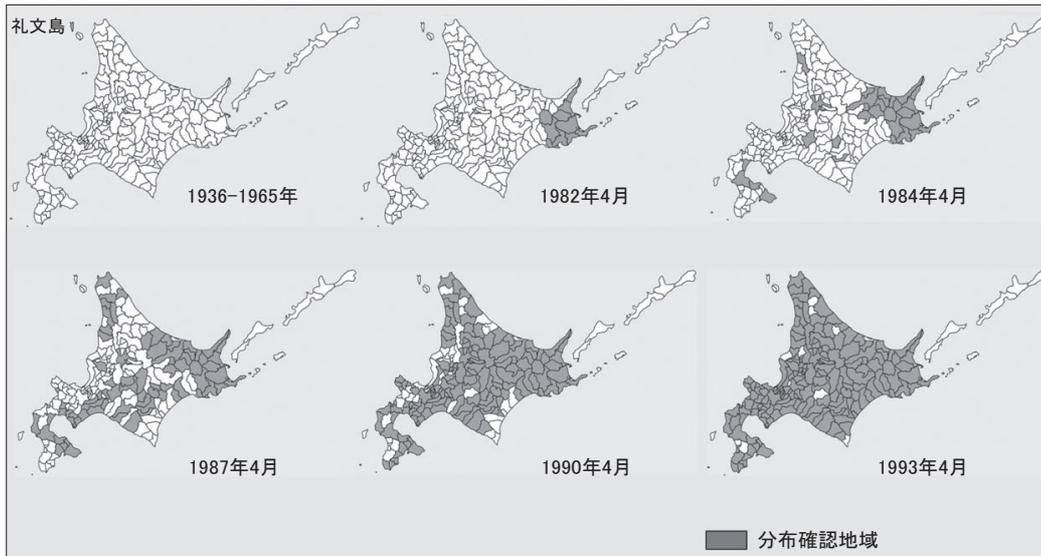


図1. 北海道におけるエキノコックス分布確認地域の推移(高橋ら(1999)を一部改変)

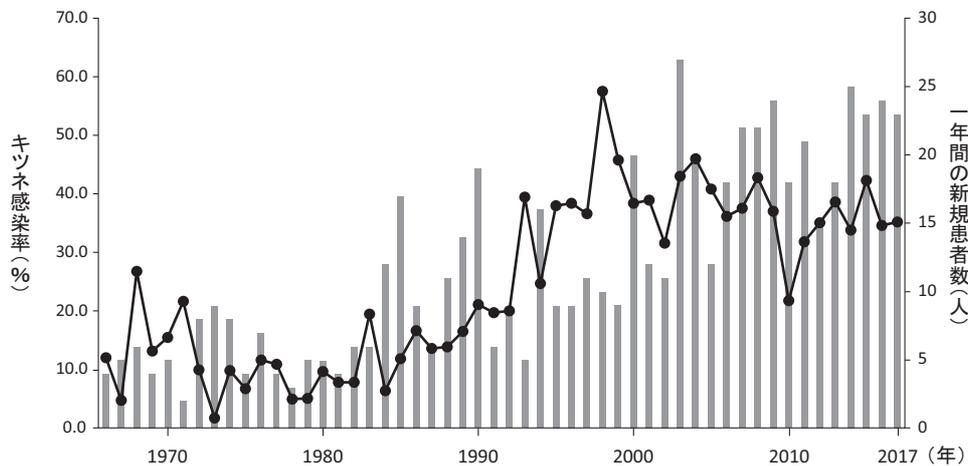


図2. 北海道の多包虫症新規患者数(棒グラフ)とキツネ感染率(折れ線グラフ)の推移

興局) 管内で飼育されたブタでの感染が確認された³⁾。この検出を契機に、北海道全域の媒介動物調査が行われ、1993年にはほぼ全域への流行の拡大が確認された(図1)。現在、北海道では毎年400頭前後のキツネが解剖検査され、毎年の新規患者数等の情報とともに公表されている。そこではこの20年にわたり、北海道全域の40%前後のキツネが感染していること、また、年間の本症の新規患者数が20人前後で推移していることが報告されている(図2)。

行政の対策

北海道は1936年の礼文島での最初の患者発生当初から、本症に対する対策協議会を設置し、この疾病の対策に強く関与してきた。礼文島でのエキノコックス症の流行に対応するため、1952年に“北海道礼文島包虫症対策協議会”を発足させた。その後、1965年の根室市の患者発生を受けて、その翌年に“根室市エキノコックス症予防対策協議会”を設置した。この協議会は、道内における発生状況を踏まえて、1972年に“北海道エ

ヒノコックス症予防対策協議会”となり、1983年にはエキノコックスの名称をエキノコックスに変更し、現在に至っている。本協議会では、1973年に“北海道エキノコックス症対策実施要領”を策定し、患者の早期発見、水道の普及促進、媒介動物の駆除と流行地域の確認、住民の衛生教育を推進することとした。流行地域の拡大に伴い、1984年には本要領を改正し、衛生教育、健康診断、媒介(宿主)動物対策、飲料水対策、調査研究を対策の柱として進め、1993年には対象地域を重点地域(患者や虫体を確認した市町村)から北海道全域とした。さらに、1998年には媒介動物対策を効果的に実施する目的で“媒介動物対策専門委員会”が、また、2003年にはヒトへの感染状況等を調査するため“エキノコックス症患者調査専門委員会”が設置され、それぞれの委員会で専門的な議論が行われている⁴⁾。

おわりに

近年、ヨーロッパにおいても多包条虫の流行が拡大している⁵⁾。しかしながら、多包虫症に関しては、行

政が積極的に関与して対策を講じている国はほとんど無い。北海道では礼文島での多数の患者発生が住民に大きな負担を強いたことから、行政が中心となり、大学や医療機関の協力を得ながら各種対策を進めてきた。1980年代の後半に起こったエキノコックスの北海道全域への流行拡大は阻止できなかったが、患者の爆発的な増加を抑制できたことは、動物間における感染状況を的確に把握するとともに、本寄生虫の生態を明らかにし、その情報を公開し、住民の健康診断、衛生教育等の対策に有効に活用してきた成果であろう。わが国においても本州への流行拡大が懸念されているが、有効な対策を講じるためには行政の適切な関与が必要と考えられる。

参考文献

- 1) 皆川知紀, 北海道医学雑誌 74: 113-134, 1999
- 2) 山下次郎, 北海道大学図書刊行会, 札幌, p.246, 1978
- 3) Sakui M, *et al.*, Jpn J Parasitol 33: 291-296, 1984
- 4) 八木欣平, 北海道衛研所報 67: 1-7, 2017
- 5) Gottstein B, *et al.*, Trends Parasitol 31: 407-412, 2015

北海道立衛生研究所
八木欣平

<特集関連情報>

駆虫薬散布によるエキノコックス終宿主対策

駆虫薬散布に関する研究の推移

現在、ヒトのエキノコックス症を根治できる薬剤はないが、終宿主のキツネには条虫駆虫薬（プラジクアンテル）が有効である。これを利用して、プラジクアンテルを混ぜた餌（ベイト）を野外に散布してキツネに食べさせ、キツネのエキノコックス感染率を下げる手法が以下のように研究・開発されてきた。

ドイツ南部の566km²の調査地で、プラジクアンテル50mg含有のベイトを手撒きまたは航空機を用いて1km²あたり15~20個の密度で14カ月間に6回（計6万個）散布したところ、32%だったキツネの感染率が4%に減少した¹⁾。また、ドイツ南西部の3,000km²の調査地で、1km²あたり20個のベイトを6週間間隔で12カ月間散布したところ、キツネの感染率は散布前の約60%から20%未満に減少し、散布間隔を3カ月にしても低いレベルで維持された。しかし、散布間隔を6カ月にすると感染率は上昇し始め、散布を停止すると18カ月で散布前のレベルに戻った²⁾。駆虫薬散布の研究は、その後もドイツ、スイス、フランス、スロバキアで行われたほか、日本でも北海道立衛生研究所が北海道東部の根室半島で、北海道大学獣医学部が同じく北海道東部の小清水町で、ベイトの散布方法とその有効性についての研究を行った。根室半島では、自動車を使って道路沿いに7年間で合計27回の散布を行ったところ、

キツネのエキノコックス感染率が49%から16%に減少したが、対照地域の感染率は高い値を保っていた³⁾。また小清水町では、キツネの巣のまわりに13カ月間毎月ベイトを散布したところ、キツネの糞の虫卵陽性率が27%から6%に減少したが、対照地域ではこのような変化は見られなかった⁴⁾。

国内外の研究結果から、一定の頻度と密度でベイトを散布すればキツネの感染率が減少することが示され、駆虫薬散布の有効性が確認された。一方で、駆虫薬散布によってエキノコックスを地域的に根絶することは困難であった。この理由として、プラジクアンテルはワクチンではないため、キツネがこれを摂取して駆虫されても、その後エキノコックスの幼虫を宿した野ネズミを捕食すれば再感染しうること、キツネの分散行動に伴い非散布地域から散布地域に感染個体の侵入が起こりうること、自動車を用いた散布では道路周辺にしか散布できず、エキノコックスに感染したすべてのキツネに駆虫薬を与えるのが困難なこと、などが考えられた。また、散布間隔が長すぎたり、散布を停止すると感染率は元に戻ることで、すなわち効果を維持するためには散布の継続が必要なることも示された。北海道はこれらの研究成果を元に「キツネの駆虫に関するガイドライン」を作成し、駆虫薬散布を検討する道内市町村に対し情報提供を行っている。

大面積散布と小面積散布

市町村レベルの大面積地域を対象に、自動車を使って主に道路沿いに、15~20個/km²の密度になるように、年に数回の頻度でベイト散布を行い、その地域全体のキツネのエキノコックス感染率を低下させることを目標とするものを大面積散布と呼ぶ。現在、日本ではプラジクアンテル含有のキツネ用ベイトは販売されていないため、駆虫薬を散布するためには原材料を購入し、自ら調合してベイトを作らなければならない。簡便な製法は確立しているが、大面積に継続散布するためには膨大な数のベイトが継続的に必要であり、散布の労力だけでなくベイト製造にかかる労力も大きなものとなる。このため、現在北海道で駆虫薬の大面積散布を実施しているのは12の市町村にとどまっている。今後、駆虫薬散布をさらに普及していくためには、ベイトの供給方法の検討が望まれる。

一方で、近年北海道では、野生のキツネが都市に侵入・定着し、公園や大学、観光施設等の敷地内で繁殖する例も珍しくなくなった。これらの施設は不特定多数の人が利用することから、エキノコックス感染のハイリスク・エリアとなる可能性があり、施設管理者もキツネへの対応を迫られる状況となりつつある。そこで、公園・大学等の小面積敷地の全域に、100個/km²程度の高密度で、毎月1回ベイト散布を行い、その敷地内のキツネの感染率をゼロに近づけることを目標とする駆虫薬散布を小面積散布とし、その効果を検証し

た。キツネの繁殖が認められた札幌市の大学構内で、100個/km²の密度でベイト散布を行い、散布前後にキツネの糞を採取してエキノコックス虫卵の有無を検査した。この結果、ベイト散布前の春に採取した58個の糞のうち31個から虫卵が発見され、学生や大学職員にとって感染リスクの高い状態にあると判断されたため、夏から冬にかけて駆虫薬散布を行った。するとベイト散布以降に採取した糞31個からは虫卵が見つからず、駆虫の効果が認められた。この大学構内では、積雪期に散布を中止するなどさまざまな実験的処置を行ったが、最終的に、虫卵ゼロの状態を維持するためには通年散布が必要と判断され、現在は毎月1回駆虫薬を散布して、糞からエキノコックス虫卵の見つからない状態を維持している。この結果をもとに、北海道内の他大学や動物園、大規模公園などにも小面積散布の普及を図り、現在は9カ所の施設が散布を行っている。

今後の駆虫薬散布

薬剤によるエキノコックス症対策は、最終的には終宿主のワクチンが開発されなければ終息に至らないと考えられる。しかしそれまでは、駆虫薬散布がエキノコックスに対して我々が持っている唯一の積極的武器である。少しでもヒトの感染リスクを減らすために、北海道で駆虫薬散布のさらなる普及を図るとともに、北海道以外に新たな流行地が生まれた場合にはただちに応用されるよう、全国各地への知見のアピールが必要と思われる。

参考文献

- 1) Schelling U, *et al.*, Ann Trop Med Parasitol 91: 179-186, 1997
- 2) Romig T, *et al.*, Helminthol 44: 137-144, 2007
- 3) Takahashi K, *et al.*, Vet Parasitol 198: 122-126, 2013
- 4) Tsukada H, *et al.*, Parasitol 125: 119-129, 2002

北海道立衛生研究所
浦口宏二

<国内情報>

重症熱性血小板減少症候群疑い症例における陽性例と陰性例の比較

重症熱性血小板減少症候群 (severe fever with thrombocytopenia syndrome: SFTS) はSFTSV ウイルス (SFTSV) 感染によって生じる、発熱、消化管症状、出血症状等を起こす致死率の高い急性感染症で、2013年1月に日本で初めて報告された。同年3月に感染症発生動向調査の対象疾患となって以降、国内で毎年40~90例が報告されている¹⁾。同じく流行地である中国や韓国からは、高齢、農業、放牧、ヤギ飼育、屋外でのキャンプやハイキング等がSFTS罹患のリスク因子と

されており^{2,3)}、医療関連感染も報告されている⁴⁻⁶⁾。ただし、日本での罹患に関わる因子に関しては不明である。そこで、臨床的にSFTS等が疑われ、行政検査が実施された患者のうち、SFTSV陽性例と陰性例との比較 (test-negative design) を行い、検査陽性に関わる因子を検討した。

方法は、山口県環境保健センターにおいて、質問紙により検体収集時に臨床医から収集している情報を用いた後方視的研究とした。2013年3月~2017年12月の間にSFTS疑いで検査依頼された58例中の基本情報、症状、血液生化学検査結果をSFTSV陽性例と陰性例とで比較した。陽性例はPCRによる血清中のSFTSV遺伝子検出とした。比較はWilcoxon順位和検定とFisher正確検定を適宜使い、0.05未満を有意とした。

SFTSV陽性は28例であった (次ページ表1, 2)。SFTSV陽性例は陰性例に比べ、ダニ咬傷 (含既往) が多く (オッズ比6.8, 95%信頼区間1.5-41.5, $p=0.01$)、全身倦怠感を呈する割合が高く (オッズ比21.8, 95%信頼区間2.6-960.7, $p<0.01$)、末梢白血球数が低かった ($p=0.03$)。年齢は高齢者が多く、両群に有意な差を認めなかった。発症日から症状確認までのタイミングは不明であった。両群とも末梢血小板数は正常値より低く、血清AST値、ALT値、LDH値は正常より高かった。

SFTS疑いで検査された患者の中でSFTSV陽性例と陰性例とを比較することで、SFTSをより一層疑わせる特徴が把握された。ダニ咬傷痕やダニ咬傷の既往はSFTSV陽性例に多く認められた。SFTSV陰性例の中には、SFTSの鑑別診断に挙げられる他のダニ媒介疾患が含まれていたと考えられる。それらと比較してもSFTS症例にダニ咬傷が多く確認されていた理由は不明であるが、医師はダニ咬傷を認めた場合に、よりSFTSを疑い検査を依頼するという診療上の選択が大きく影響していると考えられた⁷⁾。今回の解析ではこの選択基準が不明であった。SFTSが他のダニ媒介疾患に比べ致命率が高いことから⁸⁾、全身倦怠感を呈する頻度が高いことは、全身状態の重篤さが倦怠感に反映されていると考えれば、理解できる結果であった。今回の比較では、韓国におけるSFTSとつが虫病との比較研究でSFTSに多いと報告された高齢、食欲低下、血清LDH高値については明らかな差を認めず、他に関連を認めていたリンパ球数、血清アルブミン値、CRPについては検査結果が不明であったために検討できなかった⁹⁾。本研究結果の解釈にはいくつかの制約がある。まず、前述のように、臨床医がSFTSを疑い、検査依頼となった基準が一律でないと考えられ、サンプリングバイアスがあり得る。次に、検査実施と発症・受診・入院との時間関係が不明で、経過中の症状変化が十分反映されていない可能性があることから、症状の偽陰性があり得る。また、罹患前の行動に関わ

表1. 山口県環境保健センターにおける重症熱性血小板減少症候群 (severe fever with thrombocytopenia syndrome: SFTS) 陽性例と陰性例の患者基本情報と症状、2013~2017年

	SFTS 症例 n=28	(%)	陰性例 n=30	(%)	OR	95%CI	p
年齢(代)、中央値	70 (IQR: 60-80)		60 (IQR: 50-80)				0.22
性別、男	16	(57%)	14	(47%)	0.7	0.2-2.1	0.45
ダニ咬傷 (含、既往)	10	(36%)	3	(10%)	6.8	1.5-41.5	0.01
発熱 $\geq 37^{\circ}\text{C}$	28	(100%)	27	(90%)	-	0.8- ∞	0.24
頭痛	3	(11%)	2	(7%)	1.7	0.2-21.5	0.67
筋肉痛・神経痛	1	(4%)	1	(3%)	1.1	0.08-87.2	1.00
神経症状	3	(11%)	2	(7%)	1.7	0.2-21.5	0.67
腹痛	2	(7%)	4	(13%)	0.4	0.0-3.9	0.67
下痢	16	(57%)	10	(33%)	27	0.8-8.9	0.11
嘔吐	16	(57%)	15	(50%)	1.3	0.4-4.3	0.61
食欲低下	7	(25%)	2	(7%)	4.7	0.8-49.2	0.07
全身倦怠感	12	(43%)	1	(3%)	21.8	2.6-960.7	<0.01
リンパ節腫脹	1	(4%)	4	(13%)	0.2	0.0-2.7	0.35
出血傾向	6	(21%)	12	(40%)	0.4	0.1-1.5	0.16

IQR: 四分位範囲 (interquartile range)、OR: オッズ比 (odds ratio)、CI: 信頼区間 (confidence interval)

表2. 山口県環境保健センターにおける重症熱性血小板減少症候群 (severe fever with thrombocytopenia syndrome: SFTS) 陽性例と陰性例の検査結果、2013~2017年

	SFTS 症例 n=28	(IQR)	陰性例 n=30	(IQR)	p
白血球 ($/\mu\text{L}$)	1,500 (n=25)	(1,000-2,800)	2,400 (n=27)	(1,500-4,780)	0.03
血小板 ($/\mu\text{L}$)	55,000 (n=26)	(33,000-79,000)	37,000 (n=28)	(14,000-63,500)	0.16
AST (IU/L)	138 (n=26)	(73-328)	107 (n=27)	(85-227)	0.98
ALT (IU/L)	72 (n=26)	(34-164)	80 (n=27)	(55-138)	0.29
LDH (IU/L)	654 (n=24)	(315-1,204)	430 (n=27)	(344-1,015)	0.64
DIC	4 例	(14%)	5 例	(17%)	1.00

IQR: 四分位範囲 (interquartile range)、AST: aspartate transaminase、ALT: alanine aminotransferase、LDH: lactate dehydrogenase、DIC: disseminated intravascular coagulation

る因子は評価しておらず、各因子間の調整は行っていない。

SFTS の抗体陽性率は日本と中国や韓国とは異なる¹⁰⁻¹³⁾。この理由には検査方法が異なるなどいくつかの原因が考えられるが、罹患リスクに関わる因子が異なる可能性もある。SFTS の罹患リスク因子は、市中におけるよくデザインされた観察研究により明らかにすることができるが、国内発生例に限られるため日本での検討が困難である。今後は、SFTSV 感染のリスクが高い集団におけるコホート研究など、サンプリングバイアスを極力少なくしたうえで test-negative design が実施できれば、日本における罹患のリスク因子を明らかにする一つの方法になると考えられた。

参考文献

- 1) 国立感染症研究所, 重症熱性血小板減少症候群 <https://www.niid.go.jp/niid/ja/sfts/3143-sfts.html> (2019年1月28日閲覧)
- 2) Liu Q, *et al.*, Lancet Infect Dis 14: 763-772, 2014
- 3) Liang S, *et al.*, Am J Trop Med Hyg 90: 256-259, 2014
- 4) Gai Z, *et al.*, Clin Infect Dis 54: 249-252, 2012
- 5) Choi SJ, *et al.*, PLoS Negl Trop Dis 10: e0005264, 2016
- 6) Huang D, *et al.*, Am J Trop Med Hyg 97: 396-401, 2017
- 7) Fukushima W & Hirota Y, Vaccine 35: 4796-4800, 2017

- 8) Li H, *et al.*, *Lancet Infect Dis* 18: 1127-1137, 2018
- 9) Wi YM, *et al.*, *Emerg Infect Dis* 22: 1992-1995, 2016
- 10) Gokuden M, *et al.*, *Jpn J Infect Dis* 71: 225-228, 2018
- 11) Kimura MA, *et al.*, *J Infect Chemother* 24: 802-806, 2014
- 12) Li P, *et al.*, *PLoS ONE* 12: 0175592, 2017
- 13) Han MA, *et al.*, *Emerg Infect Dis* 24: 872-874, 2014

国立感染症研究所感染症疫学センター
山岸拓也 島田智恵 松井珠乃
大石和徳
同 実地疫学専門家養成コース (FETP)
川上千晶 土井育子
山口県環境保健センター
戸田昌一 松行博文 調 恒明

<国内情報>

ワクチンを2回接種していたにもかかわらず曝露により麻疹を発症した医療従事者の2例

このたび、一般社団法人日本環境感染学会編「医療関係者のためのワクチンガイドライン 第2版」¹⁾ (以下ワクチンガイドライン) に基づき、適切にワクチンプログラムを実施していたにもかかわらず、麻疹患者の診療を行った医療従事者2名が麻疹に感染した事例を経験したため報告する。

発端となった患者は20代女性。2018年11月14日より発熱、結膜充血、咳嗽があり、11月18日に前医を受診、11月19日に麻疹と確定診断され、全身状態も不良のため、当院に紹介入院となった。中耳炎の合併があったが、入院加療により軽快し、11月28日に退院となった。

症例1: 20代女性医師

担当医として、問診、身体診察を行った。サージカルマスクは常時着用し、手指衛生も適切に実施していた。麻疹ワクチン接種歴は2回あったが、入職前の2017年2月の時点で麻疹IgG (EIA) 6.6であり、2017年4月に麻疹風疹混合ワクチンを接種した。2017年7月の時点で麻疹IgGが12.7とまだ基準に満たなかったため、2017年10月に麻疹単独ワクチンを接種した。

発端患者と最初に接してから11日目の11月29日より咽頭に違和感あり。12月1日より最高38.7°Cの発熱、12月4日、5日は欠勤し近医を受診。12月5日に口腔内にコプリック斑および体幹に皮疹を指摘された。全血、尿、咽頭ぬぐい液の3検体のPCR検査で、麻疹ウイルスが検出された。

症例2: 20代女性医師

同じく担当医として、問診、身体診察を行った。サージカルマスクは常時着用し、手指衛生も適切に実施し

ていた。麻疹ワクチン接種歴は2回あり、2017年8月の時点で麻疹IgGは17.3であった。発端患者と最初に接してから17日目の12月5日より最高37.5°Cの発熱、頭痛が出現した。曝露歴があったためこの時点で麻疹を疑い12月6日に検査を実施したところ、全血のみPCR検査で麻疹ウイルスが検出されたが、尿、咽頭ぬぐい液は陰性であった。経過中、明らかな皮疹やコプリック斑は認めなかった。

対応

両名が症状出現2日前から出入りした部署および症例1が受診した近医について接触者リストを作成した²⁾。合計254名をリストアップし、うち245名に麻疹抗体検査を行った。接触者には必要に応じてγグロブリンの投与、麻疹ワクチンの接種を行った。合計5病棟において一時的に新入院を停止し、患者移動や面会の制限を実施した。最終的に3週間後の12月26日の時点で新たな発症者は認めず、対応を終了した。

考察

症例1は入職時に抗体価が基準に満たなかったため、入職後に計2回、麻疹ワクチンを接種していた。2回目の接種は今回発症の13カ月前であった。また、症例2は今回発症の15カ月前のIgGは17.3であり、両名ともワクチンガイドラインで推奨されている基準を満たしていた。特に症例2は修飾麻疹と考えられた。多くはないが、文献的にも複数回の麻疹含有ワクチンを接種していた医療従事者の麻疹感染の事例があることが知られている³⁾。今回の事例を受け、当院においてはワクチンガイドラインの基準を満たしていても、麻疹確定例および疑い例の診療に携わる際には全員、N95マスクを装着することとした。当院では医師、看護師のみならず、患者に接するホスピタルヘルパー、クラークなどの職員にも採用時抗体検査を実施し、適切にワクチンプログラムを実施している。ただ、外部委託職員は全員には実施できておらず、今後の課題である。

参考文献

- 1) 一般社団法人 日本環境感染学会, 医療関係者のためのワクチンガイドライン (第2版), 環境感染誌 29 (Suppl. III), 2014
- 2) 国立感染症研究所 感染症疫学センター, 医療機関での麻疹対応ガイドライン (第7版), 2018年5月 https://www.niid.go.jp/niid/images/idsc/disease/measles/guideline/medical_201805.pdf
- 3) Hahné SJ, *et al.*, *J Infect Dis* 214: 1980-1986, 2016

大阪市立総合医療センター感染症内科
白野倫徳 小西啓司 麻岡大裕
同 医療安全管理部 院内感染対策室
今崎美香 山口尚美 天羽清子
同 小児救急科 外川正生

Alveolar echinococcosis of the liver: clinical aspects, diagnosis and treatment	35	Echinococcosis in Hokkaido: a historical review and measures by the administration	43
Current state of cystic echinococcosis in Japan	36	Anthelmintic baiting of red foxes against <i>Echinococcus multilocularis</i>	45
Development and application of immunological tests for alveolar echinococcosis in Hokkaido	38	The comparative analysis between groups (positive and negative) in suspected cases of severe fever with thrombocytopenia syndrome (SFTS)	46
Present status and perspectives in drug development of human echinococcosis	39	Two cases of healthcare professionals who developed measles due to exposure despite receiving two doses of measles vaccine, Osaka Prefecture, 2018	48
Introduction of <i>Echinococcus</i> into nonendemic areas by infected domestic animals	40		
Vaccination and chemotherapy of <i>Echinococcus</i> infection in definitive hosts	42		

<THE TOPIC OF THIS MONTH> Echinococcosis in Japan, 1999-2018

Echinococcosis is a zoonotic helminthiasis caused by cestodes of the genus *Echinococcus*. The life cycle of *Echinococcus* involves two host species: the definitive host, in which the adult tapeworms parasitize and undergo sexual reproduction, and the intermediate host that larvae infest and undergo asexual reproduction. In general, humans are not involved in transmission, but like the intermediate hosts, humans are infected by ingestion of eggs excreted by the definitive hosts. Larvae parasitized in parenchymal organs (mainly the liver) repeat proliferation and metastasis, leading to a fatal course unless treated appropriately. There are several species of the genus *Echinococcus*, but regarding public health, the important species are *E. multilocularis*, which causes alveolar echinococcosis (with domestic distribution), and *E. granulosus*, which causes cystic echinococcosis (without domestic distribution). Echinococcosis caused by both species is a Category IV infectious disease according to the Infectious Diseases Control Law, which took effect in April 1999, and physicians who diagnose echinococcosis must immediately notify the public health center with jurisdiction. In addition, due to the enactment of the revised Infectious Diseases Control Law in October 2004, notification by veterinarians who diagnose echinococcosis in dogs, which can be a source of transmission, was mandated.

Human echinococcosis

Number of cases: The notification status of human echinococcosis to the National Epidemiological Surveillance of Infectious Diseases (NESID) system conducted under the Infectious Diseases Control Law is shown in Figure 1. From April 1999 to the end of 2018 (as of January 22, 2019), 425 cases were notified, with 400 cases (94%) according to the notification forms being alveolar echinococcosis, and more than 95% of these cases were from Hokkaido, a domestic endemic area (382 cases). The suspected areas of infection were 392 cases in Japan, 1 overseas, and 7 unknown (Table). As for the gender age distribution of cases notified from Hokkaido, the sex ratio was 1:1.1, the median age was 65 years (64 years for males, 67 years for females), and a peak was noted in elderly populations (Figure 2). Outside Hokkaido, 18 cases were notified from 10 prefectures, with 5 cases from Tokyo, 2 cases each from Aomori, Kanagawa and Aichi, and 1 case each from Yamagata, Saitama, Chiba, Fukui, Mie, Osaka and Yamaguchi. On the other hand, 15 out of 25 cases (60%) notified as cystic

Table. Causative species and suspected areas of infection of notified human echinococcosis cases, Japan

a) 1 April 1999 to 31 March 2006

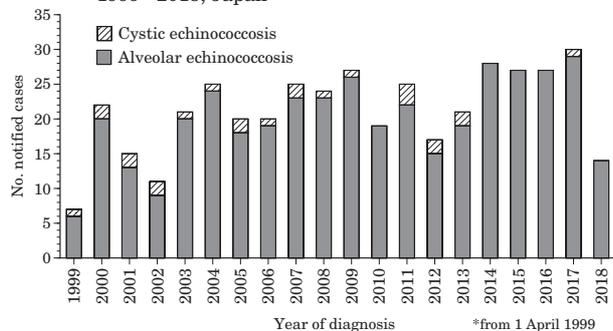
	Domestic	Overseas	Unknown	Total
<i>Echinococcus multilocularis</i>	113	0	4	117
<i>Echinococcus granulosus</i>	4	7	0	11

b) 1 April 2006 to 31 December 2018

	Domestic		Overseas	Unknown	Total
	Hokkaido	Not specified			
<i>Echinococcus multilocularis</i>	272	7	1	3	283
<i>Echinococcus granulosus</i>	0	1	13	0	14

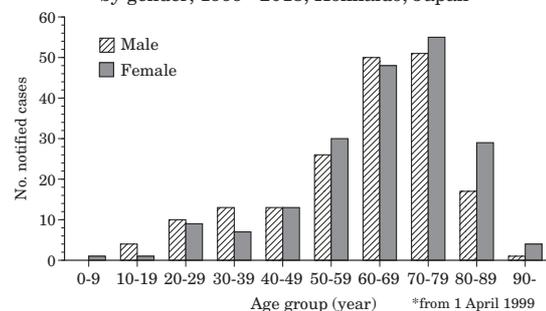
(National Epidemiological Surveillance of Infectious Diseases: as of 22 January 2019)

Figure 1. Yearly number of notified human echinococcosis, 1999*-2018, Japan



(National Epidemiological Surveillance of Infectious Diseases: as of 22 January 2019)

Figure 2. Age distribution of notified human alveolar echinococcosis by gender, 1999*-2018, Hokkaido, Japan



(National Epidemiological Surveillance of Infectious Diseases: as of 22 January 2019)

Note: Ending for the printed version of "THE TOPIC OF THIS MONTH" in English

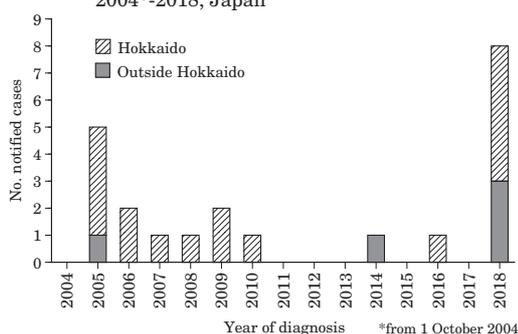
We sincerely appreciate your continuous support of the Infectious Agents Surveillance Report (IASR). To date, we have published "THE TOPIC OF THIS MONTH" in both printed and web versions in Japanese and English.

The IASR editorial committee has decided to end the printed version in English after the March 2019 issue (Vol.40 No.3 (No.469)). The web version remains available, as before, in English and Japanese on the IASR website (see <https://www.niid.go.jp/niid/en/iasr-e.html>). We will continue to improve the content further and provide timely information.

IASR Editorial Committee, March 2019

(THE TOPIC OF THIS MONTH-Continued)

Figure 3. Yearly number of notified canine echinococcosis, 2004*-2018, Japan



(National Epidemiological Surveillance of Infectious Diseases: as of 22 January 2019)

options in the “Symptoms” column to indicate symptoms, “Abnormal diagnostic imaging findings in the liver” was the most common and observed in 208 cases (70%), followed by “Others (liver dysfunction etc.)” in 56 cases (19%), “hepatomegaly” in 38 cases (13%) and “abdominal pain” in 37 cases (12%) (overlaps exist) (see pp. 35 & 36 of this issue).

Testing and diagnosis: According to the NESID notification forms for 425 cases, the diagnosis was performed by diagnostic imaging in 237 cases (56%) and by serological diagnosis using ELISA or Western Blotting in 336 cases (79%) (overlaps exist) (see p. 38 of this issue). Pathogen detection using biopsy samples or surgical material was performed in 157 cases (37%) (overlaps exist). Although serological diagnosis of echinococcosis can be outsourced to commercial laboratories, there have been sporadic cases in which cystic echinococcosis was examined using the *E. multilocularis* antigen and judged as “negative”. Upon request, it is necessary to confirm the examination procedure in detail. The National Institute of Infectious Diseases will assist physicians if cystic echinococcosis is suspected.

Treatment: In the case of alveolar echinococcosis, complete resection of the lesion is the only radical treatment; therefore, early diagnosis before the invasion and expansion of the lesion is emphasized. Drug treatment using albendazole is performed in cases with lesion remnants or unresectable cases, but the effects are not constant. Development of novel chemotherapeutic agents focusing on parasite-specific energy metabolism is now underway (see p. 39 of this issue). In cystic echinococcosis where isolated lesions are common, surgical resection of cysts, or treatment by PAIR (Puncture, Aspiration, Injection, Re-aspiration) or administration of albendazole is usually performed, and an improved prognosis can be expected as compared with alveolar echinococcosis (see pp. 35 & 36 of this issue).

Canine echinococcosis

Number of cases: The number of notified cases to the NESID system until 2018 was 22 (Figure 3). The increase in the number of notifications in 2018 was due to the detection of infectious cases in epidemiological studies. Although it is not described in the NESID notification forms, all cases are believed to have been due to *E. multilocularis*. Seventeen cases were notified from Hokkaido, whereas 5 cases were notified from prefectures outside Hokkaido (1 case from Saitama, 4 cases from Aichi). Of the 22 cases notified, 16 cases were identified in animal hospitals (all cases in Hokkaido), whereas the remaining 6 cases were from dogs in public animal shelters (1 case in Hokkaido, 5 cases outside Hokkaido) (see p. 40 of this issue).

Clinical presentation: As the adult *Echinococcus* attaches to the small intestine mucosa of the definitive host (dogs and foxes) using hooks and suckers, bloody mucoid stool and watery diarrhea may develop (particularly during the early stages of infection), if a large number of worms parasitize the intestines, although the conditions are generally asymptomatic. Of the 22 cases notified, 4 cases had some type of gastrointestinal symptom.

Testing and diagnosis: Among the 22 cases notified to the NESID system, gene detection by PCR using isolated eggs or whole stool samples was performed in 17 cases, coproantigen detection by ELISA was performed in 10 cases and microscopic egg detection was performed in 8 cases (overlaps exist). As the morphological characteristics of *Echinococcus* eggs are indistinguishable from those of closely related taeniid species, molecular identification by PCR amplification is essential when eggs are detected. Furthermore, as ELISA can generate false positives due to non-specific reactions, re-examination must be conducted after administering anthelmintic drugs to confirm negative conversion of the result.

Treatment: Praziquantel is used to treat the definitive host. If there is no mixed infection with other kinds of cestodes, 100% deworming effects can be expected with the standard dose. However, as praziquantel has no ovicidal effects, and feces after administration can be a source of infection to humans, sufficient care must be taken when disposing feces (see p. 42 of this issue).

Prevention and countermeasures for echinococcosis

EG95, a recombinant antigen from the *E. granulosus* eggs, has been developed as a vaccine targeting intermediate hosts, including humans, and trials using sheep have been conducted. However, it has not been put to practical use. Therefore, not ingesting the parasite eggs is the only means of prevention, and in Hokkaido, countermeasures are being taken assuming different routes of infection (see p. 43 of this issue). In order to reduce the number of parasite eggs in the living environment, distribution of bait containing anthelmintics for wild foxes has been attempted (see p. 45 of this issue), and prophylactic administration of anthelmintic drugs to dogs is also being considered. Development of definitive host vaccines has also started (see p. 42 of this issue). In addition to these efforts, screening of residents of Hokkaido by antibody tests has been conducted from the viewpoint of early detection and prompt treatment, and improvements have been made to increase the accuracy of the tests (see p. 38 of this issue).

When echinococcosis was last featured in the IASR (IASR 20: 1-2, 1999), transmission to Honshu, the main island of Japan, was already a concern, but indigenously infected animals were not identified. Today, however, infected dogs are continuously found in a part of Aichi Prefecture, and it should be noted that infection sources may also exist outside Hokkaido. Although echinococcosis is still rare in prefectures south of Honshu, efforts should be made to obtain more detailed patient information, such as residential history and travel history, to pursue the source of infection of the patient, and it is also necessary to establish a nationwide surveillance system for potential host animals (see p. 40 of this issue).

The statistics in this report are based on 1) the data concerning patients and laboratory findings obtained by the National Epidemiological Surveillance of Infectious Diseases undertaken in compliance with the Act on the Prevention of Infectious Diseases and Medical Care for Patients with Infectious Diseases, and 2) other data covering various aspects of infectious diseases. The prefectural and municipal health centers and public health institutes (PHIs), the Department of Environmental Health and Food Safety, the Ministry of Health, Labour and Welfare, and quarantine stations, have provided the above data.

Infectious Disease Surveillance Center, National Institute of Infectious Diseases
Toyama 1-23-1, Shinjuku-ku, Tokyo 162-8640, JAPAN Tel (+81-3)5285-1111