

AMCoR

Asahikawa Medical College Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

Clinical Parasitology (2003.02) 13巻1号:122~124.

エキノコックス症血清診断法の進展

伊藤亮, Ning Xiao, Wulamu Mamuti, Marcello Sato O., 迫康
仁, 中尾稔, 石川裕司, 山崎浩, 中谷和宏

エキノкокクス症血清診断法の進展

旭川医科大学 寄生虫学講座

伊藤 亮・Xiao Ning*・Mamuti Wulamu**・Sato O. Marcelllo

迫 康仁・中尾 稔・石川裕司・山崎 浩

* 四川省寄生虫病防治研究所

** 新疆医科大学 寄生虫学講座

同 動物実験施設

中谷和宏

Key Words : 多包虫症, 単包虫症, 有鉤囊虫症, 血清診断, Em18

はじめに

エキノкокクス症(主に多包虫症)は1999年4月から施行されている感染症新法において,臨床医に保健所への届け出が義務づけられた寄生虫症の1つである。本報告では多包虫症に関する血清診断法の進展と題して,①旭川医科大学寄生虫学講座に相談がなされた国内症例についての総括,②旭川医科大学寄生虫学講座が中心になり,これまで進めてきている血清診断法の進展と,③国際共同研究成果について報告する。

血清診断法の進展

1) 旭川医科大学におけるエキノкокクス症血清診断法

血清学的に最も交差反応が強く,鑑別を必要とするエキノкокクス症(多包虫症,単包虫症)ならびに有鉤囊虫症とについて,血清学的検査法が旭川医科大学で確立されている:①輸入症例がまれにみられる単包虫症についてはAntigen Bに対する抗体応答の確認が,②国内,特に北海道で問題になっている多包虫症についてはEm18に対する抗体応答が,③有鉤囊虫症については有鉤囊虫特異

Recent Advances in Serodiagnosis of Echinococcosis

Akira Ito* Ning Xiao**,** Wulamu Mamuti*,*** Marcell O. Sato*
Yasuhito Sako* Minoru Nakao* Kazuhiro Nakaya**** Yuji Ishikawa*
Hiroschi Yamasaki*

**Department of Parasitology, Asahikawa Medical College*

***Sichuan Institute of Parasitic Diseases*

****Department of Parasitology, Xinjiang Medical University*

*****Animal Laboratory for Medical Research, Asahikawa Medical College*

論文請求先: 伊藤 亮 〒078-8510 旭川市緑が丘東2条1-1-1 旭川医科大学 寄生虫学講座

表1 1999年から2002年5月までに旭川医科大学寄生虫学講座に
検査依頼があった多包虫症疑診例(35例)

他の検査・研究機関	血清診断		病理確定診断 複数の病院 ^c
		旭川医科大学 ^b	
北海道(33症例)			
陽性(25例) ^a	陽性	陽性	多包虫症
陽性(2例) ^a	陰性	陰性	肝血管腫
陽性(1例) ^a	陰性	陰性	肝嚢胞
陽性(3例) ^a	陰性	陰性	未確定
陰性(2例) ^a	陽性	陽性	多包虫症
本州(2例)			
陽性(1例) ^a	陰性	陰性	肝蛭症(秋田)
陽性(1例) ^a	陰性	陰性	単包虫症(福島)

^a: 2次検査(イムノブロット法)

^b: Em 18を抗原とするイムノブロット法

^c: 旭川医大病院, 他大学病院, 指定病院, 市中病院等

^d: 1次検査(ELISA法)のみ

Glycoprotein に対する抗体応答がそれぞれ重要である^{3)~5)}。いずれの寄生虫疾患でも, それぞれの特異抗体が検出される場合にはほぼ100%の信頼性で術前診断が可能である。特異抗体が検出されない場合にこれらの寄生虫疾患を除外できるか否かの判断を含め, 旭川医科大学では検査の信頼性を高める意味からも, 血清検査相談を引き受ける条件として必ず画像成績の提供をお願いしている^{3)~5)}。

2) 最近の国内症例

1999年以降, 臨床医からエキノコックス症の疑いで血清検査依頼がなされた症例成績を表1にまとめる。1999年, 2000年に秋田, 福島からセンセーショナルに報道されたエキノコックス症はそれぞれ, 肝蛭症, 単包虫症であった¹⁾。これまで北海道で施行されてきている住民のスクリーニングを目的とする血清検査において陽性とされ, 要観察者と判定されてきている症例について主治医から血清学的再検討の相談を受けた31例で6例が旭川医科大学方式では抗体陰性であった。うち3例が外科治療を受け, 1例が肝嚢胞, 2例が肝血管腫と確定診断されている。残り3例は手術待ちである。一方, 1次検査で陰性と判定され, 肝血管腫, 肺癌と疑診されてきた2症例があり, これらの症例旭川医科大学方式ではエキノコックス症特異抗体陽性であり, のち

に多包虫症と確定された^{2) 4) 5)}。現行の検査により要観察者と判定された総数31例の相談例のうち, 約8割の症例(25/31)でEm 18に対する抗体応答が確認され, 現行のスクリーニングにおいても多包虫症を拾い上げていることから, スクリーニングとしてはかなり良い成績ではないかと判断している。しかし, 感染症新法が施行されている現在, 6例がEm 18抗体陰性であり, 内3例で多包虫症が完全に否定されていること, また本州からセンセーショナルに報告された多包虫症2例も誤診であり, Em 18抗体陰性であり, 少なくとも活性病巣を有すと予測される多包虫症が否定されたこと, また現行の1次検査において多包虫症が否定された2症例では旭川医科大学での血清検査によりEm 18に対する抗体応答が確認され, 多包虫症が確認されたことなどから, 現行のスクリーニング用血清検査は感染症新法施行下での術前血清検査とはしては不十分である。多包虫症疑診者についての術前血清検査としては旭川医科大学方式を考慮すべきかもしれない^{4) 5)}。

3) 旭川医科大学におけるEm 18-immunoblot, Em 18-ELISA, Antigen B-immunoblot, Antigen B-ELISA検査の進展

多包虫症, 単包虫症, 有鉤嚢虫症それぞれの血清診断マーカー抗原(Em 18, Antigen B, Glycopro-

teins) については既に遺伝子組換え抗原が作製されている^{8)~10)}。これまで報告されてきている診断用抗原候補 EM10, EM4, Em II/3, Em II/3-10, Em18 は EM10 の分解産物であることが判明してきている¹⁰⁾。Em18 に関しては①cysteine proteinase による EM10 の分解産物であること, ②EM10 はヒトの Ezrin, radixin and moesin (ERM) 蛋白質と相同性が非常に高いことが判明しているが, Em18 はその中で最も相同性が低い部分であり, 結果として③これまでの同じ抗原ファミリー (EM10, EM4, Antigen II/3, Antigen II/3-10) の中で B-Cell epitope activity が最も高いことが予測され, 診断マーカー抗原としての有用性が分子レベルで確認されている¹⁰⁾。Antigen B ならびに Glycoproteins についても遺伝子組換え抗原作製が完成している^{3) 8) 9)}。

4) Em18-immunoblot, Em18-ELISA を用いるブラインド検査成績

フランスの Vuitton 教授の研究グループと行った共同研究成績から Em18-immunoblot, Em18-ELISA の診断成績が非常によいことが判明している⁶⁾。多包虫症 20 症例中 19 例を確実に拾い上げることができたが 1 例が抗体陰性であった。この症例は不活性病巣を有している症例であると報告され, 活性病巣を有していた多包虫症全例を検出した。抗体陰性の症例は他の検査法でも陰性であった。少数例の単包虫症症例で Em18 に対する抗体応答が弱陽性になることがあるが, これらの症例では多数の単包虫病巣が確認されており, 多房化という多包虫症の病態に特徴的な抗体応答, 活性病巣を有している症例に特徴的な抗体応答として Em18 に対する抗体応答が評価され始めている^{6)~8)}。

まとめ

旭川医科大学で開発された Em18 抗原を用いる多包虫症術前診断法の有用性が国際的に評価され始めている。国内で主治医から相談を受けた症例においても, 多包虫症確定症例では全例で Em18 に対する抗体を確認している。本州で話題になった誤診例を含め, 最終的に多包虫症でなかったことが確認された症例では全例, Em18 に対する抗体応答は陰性で

あった。

文 献

- 1) 伊藤 亮 (2001) : 新興・再興寄生虫症 (有鉤囊虫症, エキノコックス症) の世界における現状. 臨床環境医学, 10, 59-66.
- 2) Ito, A. (2002) : Cry wolf. Trends Parasitol, 18, 47-48.
- 3) Ito, A. *et al.* (2002) : Detection and control of zoonotic cestode infections: immunodiagnostic and molecular approaches. Trends Parasitol, (in press).
- 4) Ito, A. *et al.* (2002) : Differential serodiagnosis for alveolar echinococcosis by Em18-immunoblot and Em18-ELISA in Japan and China. In: Cestode Zoonoses: Echinococcosis and Cysticercosis - An Emergent and Global Problem, Craig P. S., Pawlowski, Z. S., eds., ISO Press, Amsterdam, pp147-155.
- 5) Ito, A. *et al.* (2002) : Development of Em18-immunoblot and Em18-ELISA for specific diagnosis of alveolar echinococcosis. Acta Tropica, (in press).
- 6) Ito, A. *et al.* (2002) : Evaluation of an enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) with affinity-purified Em18 and ELISA with recombinant Em18 for differential diagnosis of alveolar echinococcosis: results of a blind test. J. Clin. Microbiol, 40, 4161-4165.
- 7) Jiang, L. *et al.* (2001) : Immunodiagnostic differentiation of alveolar and cystic echinococcosis using ELISA with 18-kDa antigen extracted from *Echinococcus* protoscoleces. Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg., 95, 285-288.
- 8) Mamuti, W. *et al.* (2002) : Usefulness of hydatid cyst fluid of *Echinococcus granulosus* developed in mice with secondary infection for serodiagnosis of cystic echinococcosis in humans. Clin. Diag. Lab. Immunol, 9, 573-576.
- 9) Sako, Y. *et al.* (2000) : Molecular characterization and diagnostic value of *Taenia solium* low-molecular-weight antigen genes. J. Clin. Microbiol, 38, 4439-4444.
- 10) Sako, Y. *et al.* (2002) : Alveolar echinococcosis: characterization of diagnostic antigen Em18 and serological evaluation of recombinant Em18. J. Clin. Microbiol, 40, 2760-2765.