

AMCoR

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

日本内科学会雑誌 (2008.08) 97巻8号:1900～1909.

医学と医療の最前線
エキノコックス症に関する診断法の進展

伊藤亮, 中尾稔, 迫康仁, 中谷和宏, 石川裕司, 柳田哲矢

日本内科学会雑誌「医学と医療の最前線」

エキノコックス症に関する診断法の進展

伊藤 亮¹ (いとう あきら)、中尾 稔¹ (なかおみのる)、迫 康仁¹ (さこやすひと)、中谷和宏^{2, 1} (なかやかずひろ)、石川裕司^{3, 1} (いしかわゆうじ)、柳田哲矢¹ (やなぎだてつや)

¹旭川医科大学寄生虫学講座、²旭川医科大学実験動物施設、³石川内科医院

〒078-8510 旭川市緑が丘東2条1丁目1番1号

旭川医科大学寄生虫学講座

伊藤 亮(Ito, Akira)

Tel: 0166-68-2420

Fax: 0166-68-2429

E-mail: akiraito@asahikawa-med.ac.jp

要旨

エキノコックス症、特に国内で北海道の地方病として知られている多包虫症は、主として肝腫大を伴う難治性の慢性疾患として肝細胞癌その他の疾患との鑑別を要する寄生虫疾患である。多包虫症は北半球で流行し、キツネ、イヌから排泄された虫卵をヒトが誤飲したことによって、早くて数年、通常は10~20年後に発症する。近年、本疾患の臨床検査において画像診断、血清診断、遺伝子診断の技術革新が目覚ましい。血清診断法では、エズリン類似蛋白の遺伝子組換え抗原が検討された結果、特別な経験、特別な施設を必要とせずに、1度の簡便な検査で20分以内に判定結果を出すことができる迅速イムノクロマトキットが旭川医科大学とアドテック(株)により共同開発された。腫瘍マーカーが確認されず、画像診断で多包虫症を疑診した場合にはこの血清検査法を積極的に利用すべきである。患者の検出感度と特異性が非常に高いため、汚染地域の住民検診にも応用可能である。

Key words : エキノコックス症、多包虫症、単包虫症、血清診断、画像診断

はじめに

エキノкокクス症とマラリアは四類、アメーバ赤痢、クリプトスポリジウム症ならびにジアルジア症は五類感染症に分類されている寄生虫疾患である。これらの寄生虫疾患のうち、エキノкокクス症だけが多細胞性寄生虫、いわゆる蠕虫(helminth)感染による主として肝腫大を伴う難治性の慢性疾患である。国内で遭遇するエキノкокクス症は北海道の地方病である多包虫症(alveolar echinococcosis, AE)と輸入症例として問題になる単包虫症(cystic echinococcosis, CE)である。多包虫症を引き起こす多包条虫 (*Echinococcus multilocularis*) は基本的に野生動物 (主にキツネ、ノネズミ) の間で生活環を完成させており、それゆえ本疾患の流行地域は限局されていた。地方病と呼ばれる所以である。しかし、近年キツネの個体数が増えるに従い、ヨーロッパ、日本でも環境汚染地域が拡大している。1990年代に感染動物の増加と拡散により北海道全域が汚染されたと推定されており、今後10年間の新規患者数の増減ならびに若年層患者数の動向には十分な注意が必要である。

一方、単包虫症を引き起こす単包条虫(*E. granulosus*)は家畜 (主にイヌ、ヒツジ) 間で生活環を完成させており、家畜の移動に伴い全世界的な分布、流行を引き起こしている。

1. エキノкокクス症とは何か?

a) エキノкокクス条虫は世界に9種類

図1は最新の遺伝子解析によるエキノкокクス条虫の分類である。2005年には、多包条虫(*E. multilocularis*)に近縁の姉妹種として *E. shiquicus* が発見され¹⁾、2008年には従来、単包条虫(*E. granulosus*)の1系統とみなされていたアフリカのライオン由来の株が独立種 *E. felidis* として再評価された²⁾。また、遺伝子型 G1-G10 ならびにライオン株としてこれまで報告されていた単包条虫は単系統群ではないため、5種類に分けるのが妥当であると結論された^{2,3)}。すなわち、エキノкокクス属条虫は全部で9種類に再分類されたことになる^{2,3)}。ネコ科動物を終宿主とするエキノкокクス条虫は中南米に分布している *E. oligarthrus* と、これまで単包条虫とみなされてきた5種類のうちの *E. felidis* だけで、それ以外のエキノкокクス条虫7種類はすべてイヌ科動物を終宿主としている。

エキノкокクス条虫の成虫はイヌ科、ネコ科動物の小腸に寄生する1~数mmの糸くず状の虫である。ヒトは中間宿主であり、虫卵を経口摂取した場合に主として肝臓に包虫(hydatid)と呼ばれる、無性増殖した幼虫の集合体が発育する。種により単包性、多包性の病巣に分類される(図2)。その中で、組織侵入性の高い、多包性病変を引き起こす多包虫症(図2a)がもっとも重篤である。上記の *E. shiquicus* の包虫は基本的に単包性であり、姉妹種である *E. multilocularis* だけが多包性である。中南米に分布し、特にブラジル北部を中心に人症例が最近



増えている *E. vogeli* は polycystic echinococcosis (PE) と呼ばれ、単包性と多包性のほぼ中間型である。

b) ヒトへの感染

北半球で流行しているエキノкокクス症を引き起こすエキノкокクス条虫は、すべてイヌ科動物（主に、イヌ、キツネ）が終宿主である。終宿主とは、その体内で寄生虫が性的に成熟し、受精し、虫卵を産生できる動物を意味する。終宿主の消化管内で成熟した成虫から排泄された虫卵を誤って経口摂取して感染する。ヒトからヒトへの感染はエキノкокクス症患者の病巣を他人に移植しない限り起こり得ない。


北海道内ではキタキツネとノネズミ、特にエゾヤチネズミの間で寄生虫の生活環が完成しているが、ヒトへの感染源としてはイヌの存在が重要である。イヌは感染しているノネズミを食べない限り感染しないことから、飼い主がイヌの放し飼いをしないよう持続的な啓発活動が求められる。野外で活動するイヌに関しては、感染を直接確認できる信頼性の高い検査法を確立し、駆虫を含め、行政が中心に対応すべきであろう⁴⁾。

2. 人体（肝）における単包虫症，多包虫症

単包虫症を水（包虫液）の入ったゴム風船に例えると、水が増量するに従って風船は膨張し遂には破裂する（ 2 a, b)。臨床的には、物理的刺激など何らかの原因により包虫が破裂すると、腹腔内に漏れた包虫液によってアナフィラキシーショックが引き起こされる。これに対し、多包虫症はブドウの房に例えられ、ごく少量の水を含んだ種子を含むブドウの房が外生出芽により遠心性に増殖する（ 2 c, d)。多包虫病巣はゆっくりではあるが、癌と同様に脈管や胆管を侵襲しながら浸潤性に増大する。多包虫が特殊なシスティンプロテアーゼを分泌し、宿主組織を溶解させていることが最近証明されている⁵⁾。

病巣が巨大化すると中心部が壊死、液化し偽嚢胞の形態を呈するが、周縁部には活動性の包虫組織が存在する。

a) 画像診断

単包虫症：画像診断としては、基本的に超音波検査（ultrasonography：US）所見が診断の手がかりとなる。WHOの単包虫症病型分類におけるCE 2型、CE 3型に分類され、それぞれハチの巣状(honeycomb-like)( 2 e)、スイレン状(water-lily sign)の内部構造を示す典型的な単包虫症症例では、画像所見からほぼ100%診断できるが、CL型、CE 1型、CE 4型、CE 5型では他疾患との鑑別が必ずしも容易ではなく、信頼性の高い血清診断が求められる。CE 2型、CE 3

型では抗体応答の検出は容易である。現在、イタリアの研究グループと単包虫症の病型と抗体応答性について遺伝子組み換えAgB8/1 抗原 (RecAgB8/1) (後述) を用いる共同研究が展開されている。RecAgB8/1 はこれまで知られているいずれの診断抗原よりも感度、特異性において優れていることが判明してきている (Brunetti et al. in prep.)。

多包虫症：多包虫症に関しては、偽嚢胞様所見や本症に特有の石灰化像などの特徴的所見が得られるのは70%とされており、癌との鑑別は必ずしも容易ではなく経験が求められる。ヨーロッパ、中国ではUSが住民検診に用いられているが、computed tomography (CT) (図3a) やmagnetic resonance imaging (MRI) を用いると、病巣の大きさ・形状・数・脈管への浸潤所見など、より詳細な形態学的画像情報が得られる。現在、positron emission tomography (PET) による画像診断 (図3b) がヨーロッパを中心に推奨されている。PETでは多包虫病巣に対する周辺肝組織における炎症反応を反映してホットスポットが描出される。これを応用して、病巣の活動性、手術不能例に対する薬物療法の効果判定、予後判定などが検討されている⁶⁾。

腫瘍マーカーが確認されず、多包虫症が流行している地域での居住歴を有する患者については画像診断で多包虫症を疑診した場合、血清検査を積極的に利用すべきである。旭川医科大学寄生虫学講座では全国、全世界からのエキノコックス症血清検査、遺伝子検査相談について、主治医の先生が患者さんから同意を得ている前提に基づき、無償で対応してきている。

b) 血清診断

単包虫症：現在、WHOにより推奨されている単包虫症に関する血清診断法はAntigen B (AgB)と呼ばれる8 kDa蛋白質抗原を用いる検査法である。AgB 8kDaとして、抗原特異性ならびに発育段階特異性を異にする5種類(AgB8/1~AgB8/5)がクローニングされており、その中で遺伝子組み換えAgB8/1 (RecAgB8/1) が診断特異性、検出率で最も優れていることが確認されている^{7,8)}。

現在、RecAgB8/1 を用いるELISA法がスクリーニング、患者確定に用いられ始めている。遺伝子組み換え抗原であり、イムノブロットを行う必要はないが、抗原の品質確認のためにイムノブロットを行っている。旭川医科大学ではRecAgB8/1 に対する抗体応答を特別な経験、施設がなくても肉眼的に確認できるキットとしてイムノクロマトグラフィーによる迅速イムノクロマトキット(単包虫症)を開発中である。

多包虫症：現在WHOが推奨している多包虫症に関する血清診断法はEm2^{plus}-ELISA (Bordier Affinity Products, Crissier, Switzerland)⁹⁾とEm18-ELISA, Em18-Immunoblot^{8,10)}の2つで、いずれも遺伝子組み換え抗原を用いている。

他に実験動物（スナネズミ）体内で発育させた多包虫病巣から抽出した部分精製抗原を用い、8, 18, 26-28 kDa 成分に対する抗体応答のパターン分析から、多包虫症、単包虫症、エキノコックス症と診断するイムノブロットキット(WgIgG LDBIO Diagnostics, Lion, France)がフランスで市販されている¹¹⁾。8kDa に対する反応があれば、エキノコックス症、特に単包虫症、18kDa に対する反応があれば多包虫症、26-28kDa に対する反応がある場合にもエキノコックス症とみなすものである。ただし、それぞれの抗原を確認できるモノクロナル抗体が作製されていないため、ロットごとの精度管理に問題がある。この方法は、抗原を精製できない場合に役立つ手技である(後述)。このパターン分析は1993年から1999年までに旭川医大の研究グループが発表した8 kDa (Ag B)、18 kDa (Em18)成分を診断指標とする研究成績に準拠するものである。26-28 kDa 成分は非特異反応が非常に多く実際にはあまり役立たない^{12,13)}。

多包虫症に関する市販キットと旭川医科大学によって開発されている検査法ならびに試作されているキット間の比較

現在、市販されている多包虫症に関する血清診断キットは Em2^{plus}-ELISA (Bordier Affinity Products)、多包虫症、単包虫症、エキノコックス症の3通りの結果を判読するイムノブロットキット(WgIgG LDBIO Diagnostics)¹¹⁾と、旭川医科大学とアドテック(株)が試作している RecEm18 を用いる迅速イムノクロマトキット(多包虫症)である。

このイムノブロットキットを開発したフランスの研究グループとの共同研究から、多包虫症症例のうち86%がこのキットならびに Em2^{plus}-ELISA キットで多包虫症と確定されるのに対し、RecEm18-ELISA, RecEm18-Immunoblot ではそれぞれ91%、96%が多包虫症と確認されるという結果が得られている(表1)^{8,14)}。迅速イムノクロマトキット(多包虫症)の結果も96%である。現在、RecEm18を指標とする血清検査法が世界の標準であり、現在準備中のWHOエキノコックス症臨床ガイドラインでは、上記の Em2^{plus}-ELISA と RecEm18-ELISA, RecEm18-Immunoblot が推奨されている(Gottstein and Ito. Immunodiagnosis and molecular diagnosis of echinococcosis. In: WHO Guidelines for clinical Echinococcosis, in prep.)。現在、スイス、中国では RecEm18 を用いるキット化が展開されている。

ELISA法とイムノブロット法

血清検査においてしばしば陥る間違いとして、ELISA 法はスクリーニングに適しており、イムノブロットは確定検査に適しているという考え方がある。ふたつの検査法は基本的に同じ原理を用いる抗原抗体反応の検出手段であるが、検査に用いる抗原の質に大きな違いがある。ELISA 法では、プレートに固定された抗原に対する抗原抗体反応を発色、吸光度で見るため、用いる抗原の純度が非常に重要である。それに対し、イムノブロットでは粗抗原、あるいは部分

精製抗原を用い、電気泳動により診断に役立つ抗原とその他の抗原を分子量で篩分けしたのち、それを特殊な膜に転写し、膜の上で抗原抗体反応を見るものである。それゆえ、粗抗原を用いても、特定の抗原に対する反応を指標とすれば他の非特異的反応から識別が可能な場合があるが、できるだけ精製された抗原を用いることが推奨される。すなわち、イムノブロット法は多数の成分の中から、診断に役立つ特定の成分に対する抗体反応を特殊な膜の上で確認するため、非特異成分が混じっていても特異成分が特定できさえすれば十分である。最も重要なことはどの成分が診断に役立つ特異的成分であるかの事前評価である。それに対し、同じ成分を用いる **ELISA** 法では特異反応と非特異反応が同じように発色するため、区別できない。それゆえ、**ELISA** 法では非特異成分が混入しない、精製度が高い診断用抗原を準備する必要がある。

イムノブロット法では用いるゲルの濃度や電気泳動条件を一定にすることに難点があるうえに、膜への転写効率にも技術的なばらつきが生じやすく、経験者が特定のバンドを判読する必要があり、作業が煩雑である。また、市販のイムノブロットキットにおけるロットごとの品質管理、再現性に問題があることも指摘されている。

精製された特異抗原だけを用いる場合には **ELISA** 法は簡便であり、多数の検体を同時に扱えることからイムノブロット法以上にスクリーニング、患者確定に役立つ。特異抗原を精製できる場合には電気泳動してイムノブロットをする必要はない (図 4)。ドット **ELISA** でも、イムノクロマトグラフィーでも構わない。

c) Em18 抗原の性状

スイス、ドイツ、オーストラリア、日本の研究グループがそれぞれ EmII/3、EM10、EM4、Em18 と命名した診断用抗原をほぼ同時期に報告した⁸⁾。分子量を異にするこれらの抗原は、全てヒトにおいて細胞膜とアクチン線維を結ぶ裏打ち蛋白質であり、細胞接着、分裂、細胞内シグナル伝達に関与する **ezrin-radixin-moesin (ERM)** に非常に相同性が高い寄生虫 (エキノコックス) の成分であり、ドイツの研究グループが **ezrin-like protein (ELP)** (エズリン類似蛋白) と命名した蛋白質であることが判明した¹⁰⁾。この遺伝子 (*elp*) の全長を解読したのも同じドイツのグループである。その後、分子量が一番小さな Em18 は図 5 に示すようにヒトの **ERM** との相同性が最も低い部位であることが判明し、診断抗原としての有用性が遺伝子、アミノ酸レベルで確認された¹⁰⁾。我々は全世界から入手した多包条虫の遺伝子多型を調べ、*elp* には全く多型がないことを確認している (Nakao et al. in prep.)⁸⁾。これまで世界各国から報告された診断抗原が同一蛋白であり、非常に抗原性が高いにもかかわらず、同時にヒトのエズリン蛋白

との相同性が非常に高いエズリン類似蛋白であることは、本疾患が慢性疾患である点から、また宿主－寄生虫相互間における生存戦略の観点からも非常に興味深い。

d) 治療法、病理診断

単包虫症：単包性の病巣は結合織によりかなり明確に肝細胞、組織から隔離されており(図 2a, b)、胆管との交通がない場合にはPAIR (puncture, aspiration, injection, re-aspiration) が推奨されている。すなわち、単包虫の病巣の内容物(包虫液並びに包虫砂その他)をドレナージし、エタノールを注入し、内容物を死滅させ、これを繰り返す。外科的処置に先立ち、病態の改善がある程度期待できるアルベンダゾールを継続的に投与し、経過観察する。病巣の摘出が可能であれば、摘出する。これが国際的な標準療法である。

多包虫症：多包性であり、外生出芽により、正常な肝組織との境界が不明瞭であるため、アルベンダゾール投与と肝切除が推奨されている。早期診断、早期治療が叫ばれる所以である。

外科的に摘出された病巣を用いる病理診断も重要である(図 3c, d)。単包虫症、多包虫症それぞれに特徴的な病理所見が得られる。

e) 遺伝子診断

病理標本から遺伝子を確認する検査法も旭川医科大学で確立されている¹⁵⁾。上記1. に概説した如く、全世界のエキノコックス条虫の遺伝子解析を旭川医科大学が実施し、それぞれの種内変異についても膨大な情報を集積している³⁾。今後はこれらの情報に基づき、患者が感染した地域の特定が可能になるかもしれない。

3. 現行の血清検査法と迅速イムノクロマトキット

図6に示す形の迅速イムノクロマトキットが多包虫症検査法としてほぼ完成している。この検査法では、5-20分で結果が出る。RecEm18抗原を用いる検査であり、これまでのRecEm18-ELISA, RecEm18-immunoblot検査で陽性になった症例はすべてこの迅速キットでも陽性になることが確認されている(表1)。特別な施設や専門家の参加なしで、血清学的に抗体を確認できる多包虫症患者の96-100%が1度の検査で容易に推定できる時代である。偽陽性は限りなくゼロに近い。偽陰性も限りなくゼロに近い。

4. 予後判定

画像所見と血清抗体検査により予後判定をすることになる。すでに、国内症

例、フランス症例、ドイツ症例を用いる共同研究から、RecEm18-immunoblot ならびに RecEm18-ELISA が予後判定に役立つこと、特に RecEm18-ELISA は定量的な解析に優れており、ほぼリアルタイムで予後判定に役立つことが証明されている。すなわち、病巣が完全に摘除できた場合には半年以内に抗体価が完全に陰転化していることが判明している(Bresson-Hadni et al. in prep., Kern et al. in prep., Akabane et al. in prep.)^{8,16)}。RecEm18 に対する抗体価を半年間フォローすることで容易に治癒判定ができる時代である。これは患者さんにとって非常に大きな朗報である。

5. 人体エキノコックス症の確定診断

1) 画像診断、2) 血清診断が術前診断として重要であるが、術後の 3) 病理診断に加え、4) 遺伝子診断も実施すべきである。旭川医科大学は世界各国との共同研究、流行国における技術移転を展開してきた実績により、WHO 非公式エキノコックス症班会議(WHO-IWGE)から、アジアにおけるエキノコックス症レファレンスセンター（免疫、遺伝子診断）に指定されている¹⁷⁾。

6. 北海道 TR (translational research) 事業

北海道の地方病でもある多包虫症の国際標準血清検査法として RecEm18 を用いる迅速イムノクロマトキットの開発を目指す「エキノコックス症（多包虫症、単包虫症）の鑑別診断キット開発と臨床応用」研究が文科省の「オール北海道先進医学、医療」プロジェクトの 1 つとして平成 19 年度に採択された。北海道 3 大学（旭川医大、北大、札幌医大）の共同開発事業として展開することになる。既に血清学的に発見可能な多包虫症症例は 1 度の検査でほぼ 100% 確定できる検査法が開発されており、必要であれば住民検診への応用が望まれる¹⁶⁾。すなわち、遺伝子組換え抗原を用いる ELISA 法 (ReEm18-ELISA) を導入するか、RecEm18 迅速イムノクロマトキットを導入することにより、スクリーニング、確定検査が 1 度にできる精度まで診断技術が進展したと期待される。今後はこの検査法についての北海道内での外部評価が求められよう。

おわりに

本総説原稿の内容は第 55 回アメリカ熱帯医学会総会における「多包虫症臨床管理の進歩」シンポジウム（2006 年 11 月、アトランタ）、臨床検査医学会春季大会における特別講演(2007 年 4 月、旭川)、WHO エキノコックス症会議基調講演(2007 年 5 月、アテネ)、WHO エキノコックス症ガイドライン作成会議基調講演(2007 年 9 月、ブザンソン)内容ならびに第 10 回ヨーロッパ連合寄生虫学会総会エキノコックス症シンポジウム(2008 年、8 月、パリ)、第 17 回熱帯医学・マ

ラリア国際会議の日本学術振興会、アジア・アフリカ学術基盤形成事業シンポジウム「エキノコックス症」(2008年9月、韓国)で基調講演する予定の内容をまとめたものである。

謝辞：本研究は文科省科研費・基盤研究(A)海外「アジアにおけるエキノコックス、テニア条虫の種分化、病原性分化、分子進化調査研究」、特定研究「エキノコックス症における寄生虫の発育分化と宿主免疫応答の動的解析」、文科省「橋渡し研究支援推進プログラム、オール北海道先進医学・医療拠点形成事業：エキノコックス症(多包虫症、単包虫症)の鑑別診断キット開発と臨床応用」、日本学術振興会「アジア・アフリカ学術基盤形成事業、アジア・アフリカで流行している人畜共通寄生虫病研究拠点形成」、US-NIH 研究費「中国におけるエキノコックス症伝搬疫学、生態学的研究」、旭川医科大学「北方圏に特有な疾患の病態解明とその制御」研究費による研究支援を受けて展開された。

文献

- 1) Xiao N et al: *Echinococcus shiquicus* n. sp., a taeniid cestode from Tibetan fox and plateau pika in China. *Int J Parasitol* 35: 693-701, 2005.
- 2) Hüttner M, et al: Genetic characterization and phylogenetic position of *Echinococcus felidis* Ortlepp, 1937 (Cestoda: Taeniidae) from the African lion. *Int J Parasitol* 38: 861-868, 2008.
- 3) Nakao M, et al: A molecular phylogeny of the genus *Echinococcus* inferred from complete mitochondrial genomes. *Parasitology* 134: 713-722, 2007.
- 4) 伊藤 亮: ペットからうつる病気. エキノコックス症. *からだの科学*: 242: 57-60, 2005.
- 5) Sako Y, et al: Cloning and characterization of cathepsin L-like peptidases of *Echinococcus multilocularis* metacestodes. *Mol Biochem Parasitol* 154: 181-189, 2007.
- 6) Bresson-Hadni S, et al: Imaging aspects and non-surgical interventional treatment in human alveolar echinococcosis. *Parasitol Int* 55: S267-S272, 2006.
- 7) Mamuti W, et al: *Echinococcus multilocularis*: developmental stage-specific expression of antigen B 8-kDa-subunits. *Exp Parasitol* 113: 75-82, 2006.
- 8) Ito A, et al: Echinococcosis: serological detection of patients and molecular identification of parasites. *Future Microbiol* 2: 439-449, 2007.
- 9) Gottstein B, et al: Improved primary immunodiagnosis of alveolar echinococcosis in humans by an enzyme-linked immunosorbent assay using the Em2^{plus} antigen. *J Clin Microbiol* 31: 373-376, 1993.

- 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, 2002.
- 11) Liance M, et al: Immunodiagnosis of *Echinococcus* infections: confirmatory testing and species differentiation by a new commercial Western Blot. J Clin Microbiol 38: 3718-3721, 2000.
- 12) 青木貴徳,他：単純性肝嚢胞の1例：Em18-WBによる鑑別診断の有用性.日消雑 103: 955-960, 2006.
- 13) Bart JM, et al: Comparison of several commercial serologic kits and Em18 serology for detection of human alveolar echinococcosis. Diagn Microbiol Infect Dis 59: 93-95, 2007.
- 14) Ito A, et al: Evaluation of an enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) with affinity-purified Em18 and an ELISA with recombinant Em18 for differential diagnosis of alveolar echinococcosis: results of a blind test. J Clin Microbiol 40: 4161-4165, 2002.
- 15) Yamasaki H, et al: Significance of molecular diagnosis using histopathological specimens in cestode zoonoses. Trop Med Health 35: 307-321, 2007.
- 16) Fujimoto Y, et al: Usefulness of recombinant Em18-ELISA to evaluate efficacy of treatment in patients with alveolar echinococcosis. J Gastroenterol 40: 426-431, 2005.
- 17) 伊藤 亮,他：エキノコックス症に関する診断法の進展. Lab Clin Practice 25: 74-83, 2007.
- 18) Thompson RCA: Biology and systematic of *Echinococcus*. Thompson RCA, Lymbery AJ, ed. Echinococcus and Hydatid Disease, CAB International, Oxon, UK, 1995, 1-50.

図1. ミトコンドリア遺伝子の塩基配列を用いて最尤法により推定したエキノコックス属条虫の系統樹.ノードの値はブートストラップ値. 姉妹種の関係は *E. canadensis* と *E. ortleppi*, *E. multilocularis* (多包条虫) と *E. shiquicus*, *E. felidis* と *E. granulosus sensu stricto* (狭義の単包条虫、G1-G3) の間にみられる^{2,3}.G9, G10 は材料を実検する機会がまだないため図1に含まれていない。

図2. 単包虫症と多包虫症. 単包虫症(a, b)、多包虫症(c, d)における病巣の模式図(a, c)¹⁸と実際の病巣(b, d). 単包虫症の画像、CT (Craig PS の許可) (e). (b)は家畜病巣.

図3. 肝多包虫症の画像所見(a, b) ならびに病理組織標本所見(c, d). CT (a)とPET (b)所見 (Bresson-Hadni S の許可)⁶. HE 染色像(c)とPAS 染色像(d) (中谷和宏の許可) .

図4. RecEm18 を用いたイムノブロット成績. バンドが認められる症例はすべて多包虫症 (ブラインドテスト成績の一部) (ドイツの Prof. Kern P との共同研究から). 遺伝子組み換え抗原であり、非特異成分が全く含まれていないため、電気泳動して、イムノブロットする必要は全くない。

図5. ヒトの ERM (moesin) とエキノコックス (多包条虫) ELP 蛋白質におけるアミノ酸配列の相同性. 赤字: Em 1 8 #:N 末端解析により同定. ヒト ERM 蛋白質と相同性が最も低い部分が Em18^{8,10}.

図6. エキノコックス症 (多包虫症) 迅速イムノクロマトキット (旭川医大、アドテック (株) による試作品)¹⁷

表 1. フレンチコムテ大学 (WHO 臨床エキノコックス症協力研究センター) で確認された多包虫症血清を用いた市販のキットと旭川医科大学が開発したキットとの比較 ¹²⁾

キット	抗体陽性サンプル/多包虫症サンプル	陽性率
Em2 ^{plus} -ELISA (スイス)	48/56	85.7%
WgIgG IB (フランス)	48/56	85.6%
RecEm18-ELISA (旭川)	51/56	91.1%
RecEm18-IB (旭川)	53/56 45/47	94.6% 95.7%*
RecEm18 IC (旭川)	45/47	95.7%*

*: Bart JM et al. unpublished.

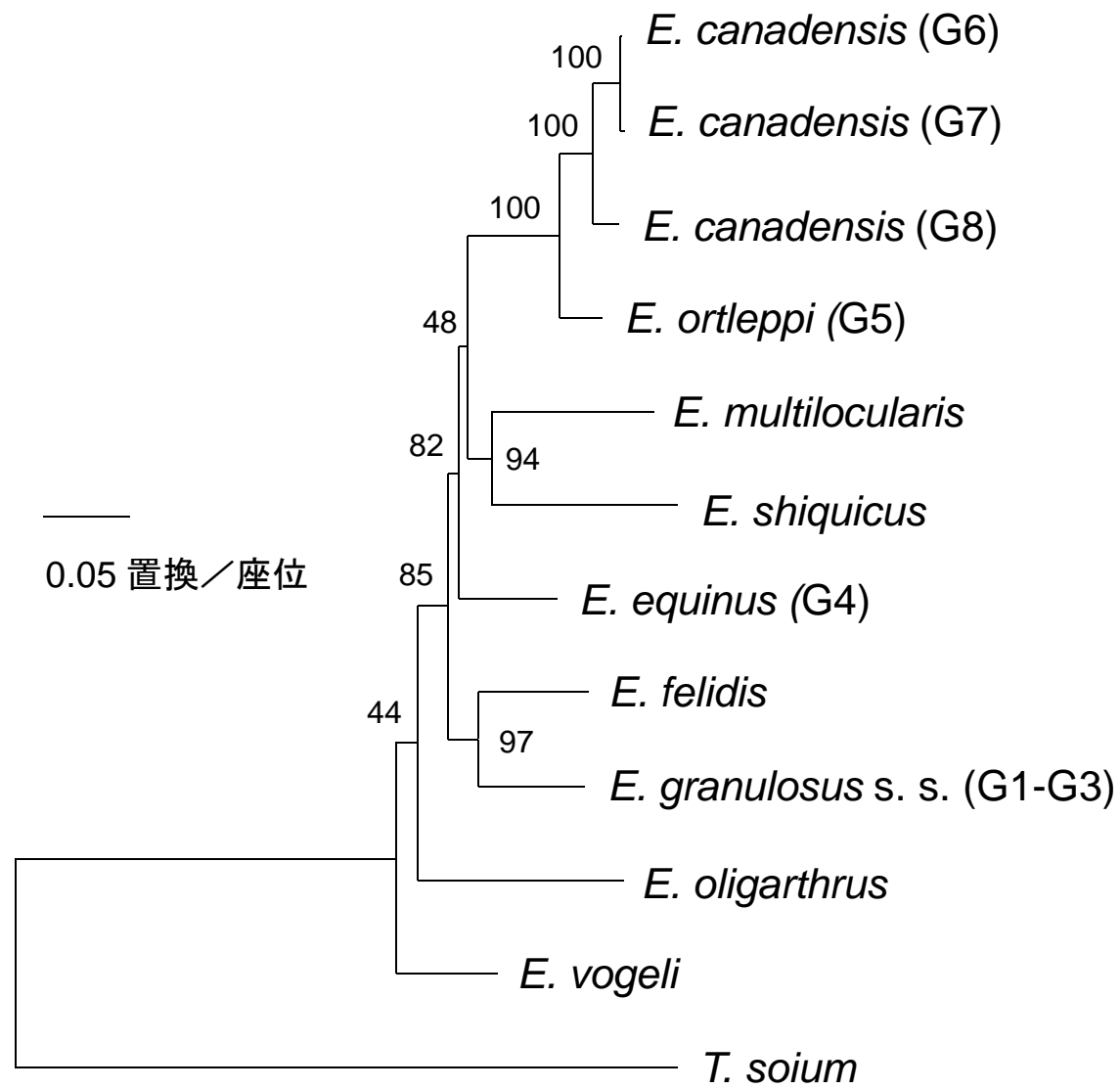
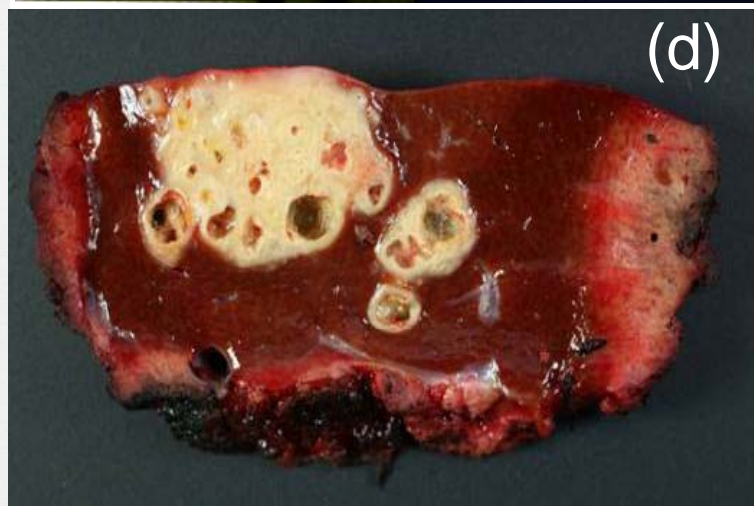
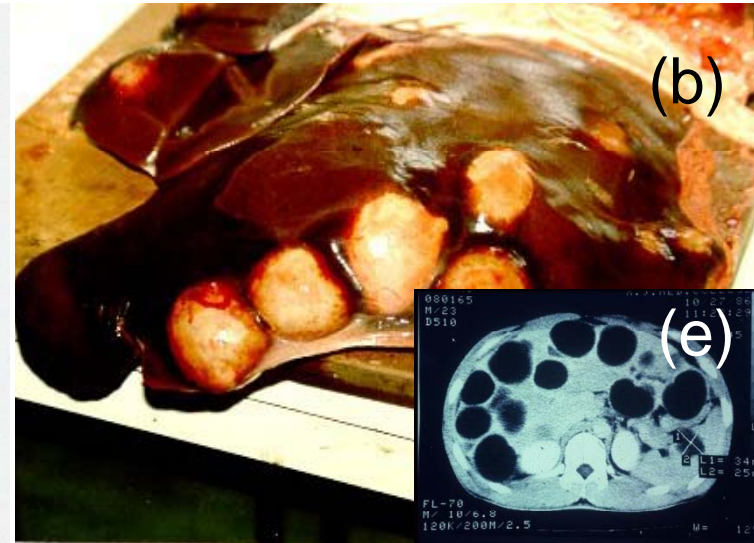
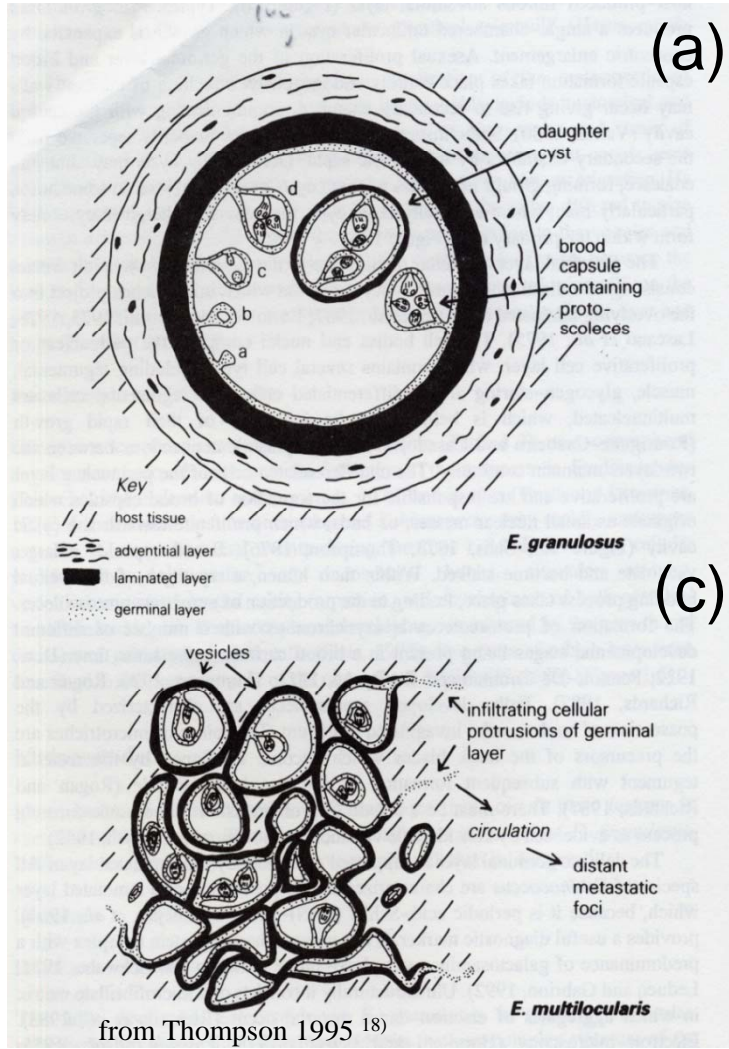


图 1



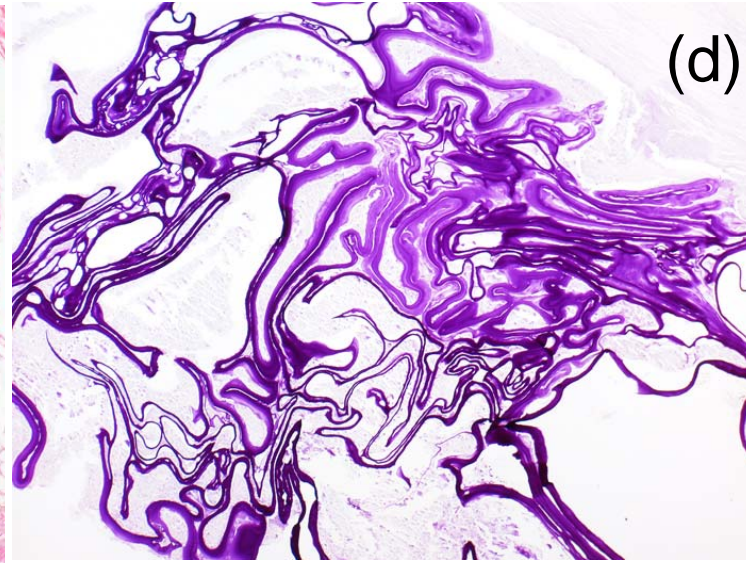
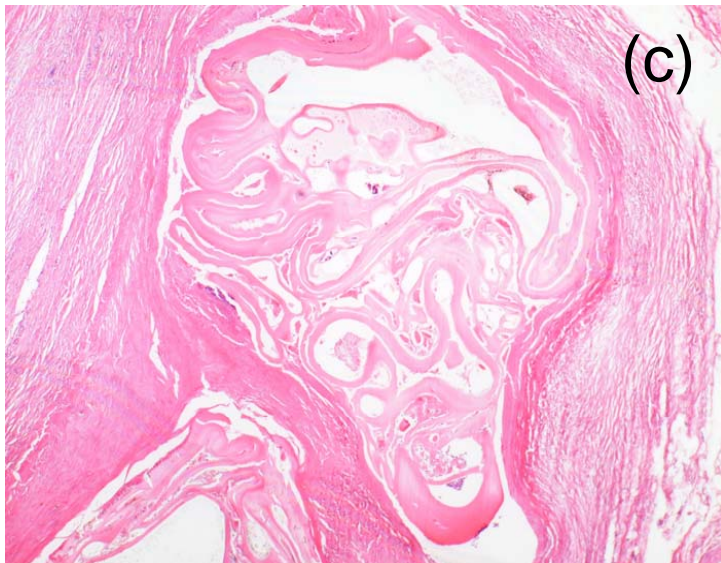
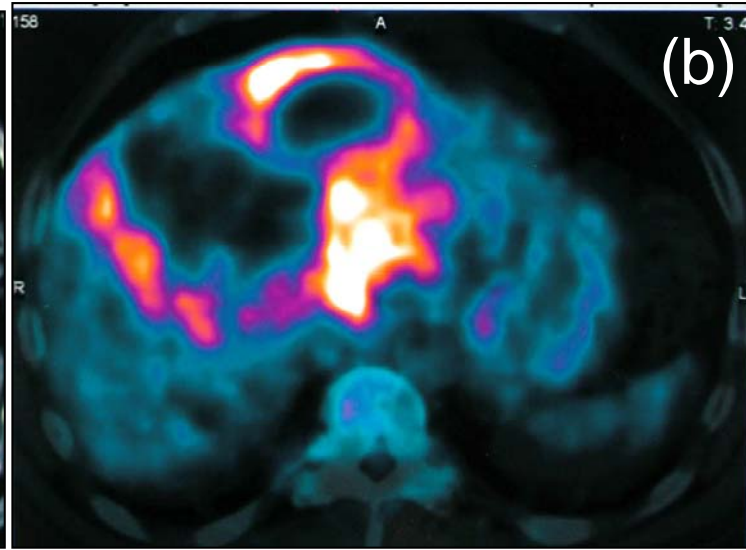
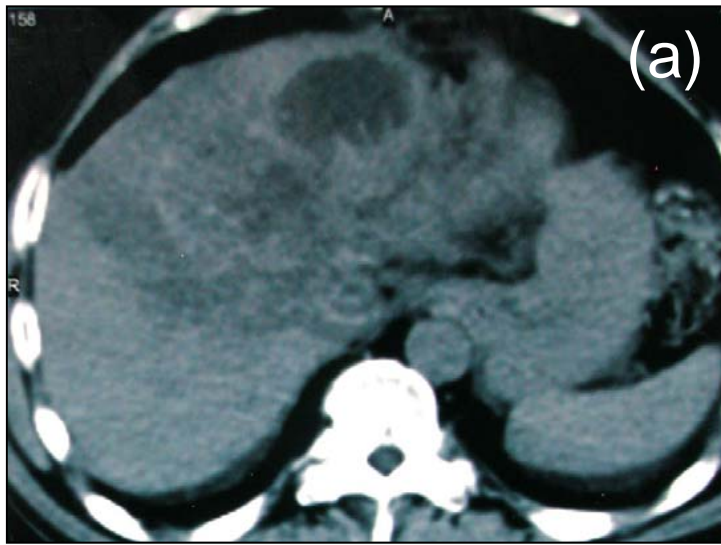


图3

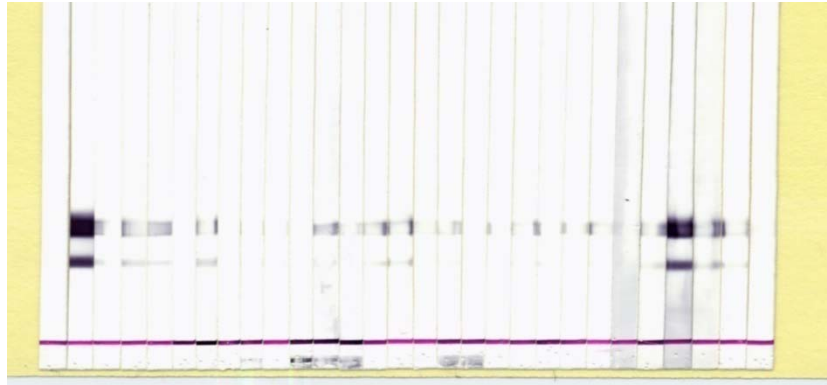
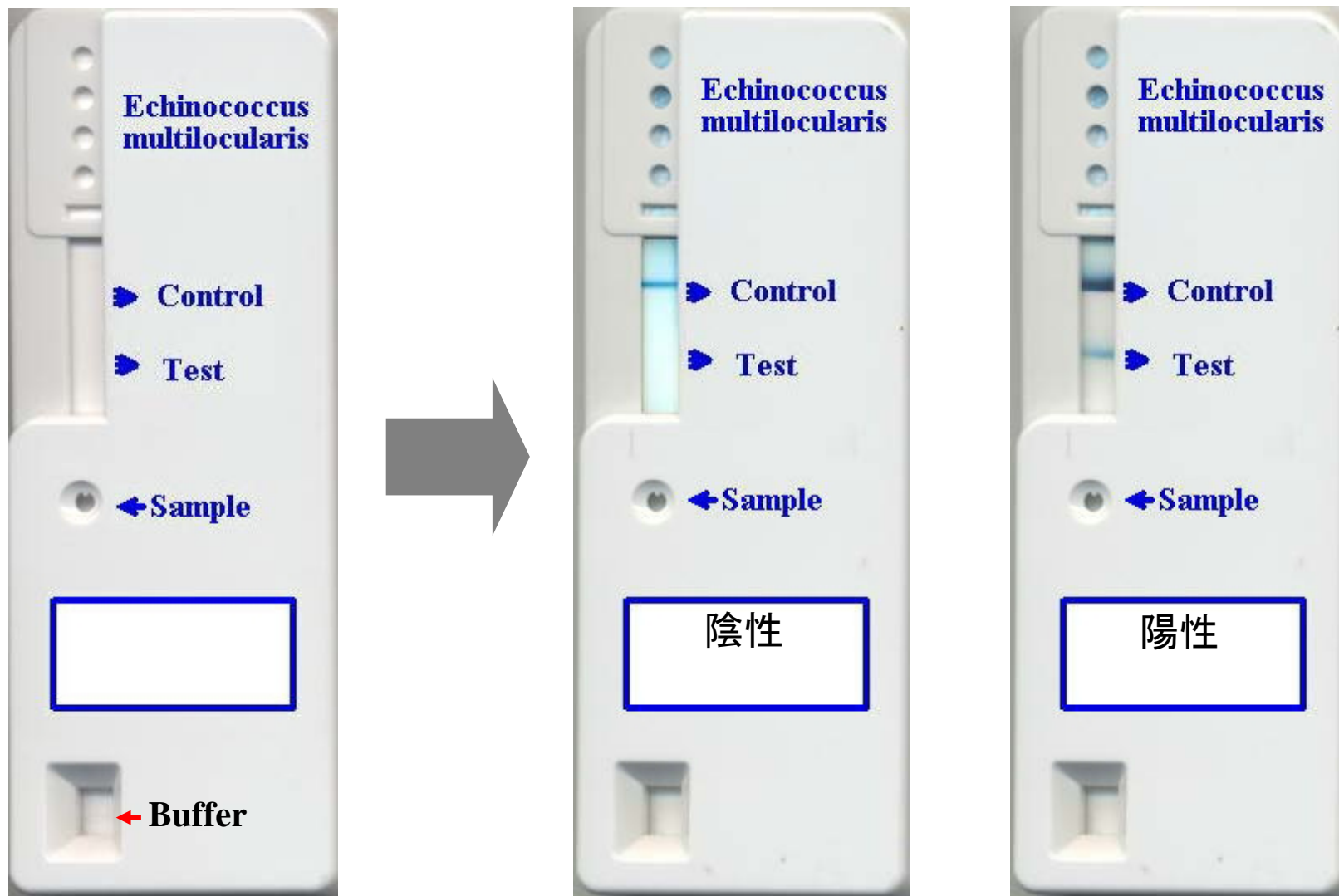


图4

ELP	MLKRSKNKTNKVRVTTAESQLEFEMQKGSLGQDLFDQVVRTIGLREVWYFGIQYIDKDGNI	60
Moes in	-----MPKTI SVRVTTMDAELEFAIQPNTTGKQLFDQVVKTIGLREVWFFGLQYQDTKGF	55
	** ** ** ** * * * ** * * ** ** ** * ** ** *	
ELP	PTFLRLDKKISSNDFAPGSEYDFKFMVKFYENVEEELIQCTCTITHFYLVQVKSIDMSGKI	120
Moes in	STWLKLNKKVTAQDVRKESPLLFKFRAKFYPEDVSEELIQDI TQRLFFLQVKEGILNDDI	115
	* * * * * * * ** * * * ** * * ** * * * * * *	
ELP	YCPTDTAVLLASYACVAKYGPYPDQSCPKSLPIDRLITSK---EQYDQTDQWYERIIAY	177
Moes in	YCPPETA VLLASYAVQSKYGDFNKEVHKSGYLAGDKLLPQRVLEQHKLNKDQWEERIQVW	175
	*** * ** ** ** * * * * * * * ** * * * * *	
ELP	YKDHHMSREDAMVQYLQI AQDLEMYGVETFNINKKKGTSV L V L GVDALGLSIYEPGNLLD	237
Moes in	HEEHRGMLREDAVLEYLKI AQDLEMYGVNYFSINKKKGSELW L V L GVDALGLNIYEQNDRLT	235
	* * * * ** * * * * ** * * * * * * * * * * * * * *	
ELP	PKIGFPWSEIRNLSFHDKKFIIPADKSAKEFFFLVEKSKINKRILALCTGNHELYMRRR	297
Moes in	PKIGFPWSEIRNLSFNDKKFVIKPIDKKAPDFVFYAPRLRINKRILALCMGNHELYMRRR	295
	* * * * * * * * * * ** * * * * * * * * * * * * * *	
ELP	KSDSIEVQQMKIQAKEERELKEAERQRLKEERLQRMENE-----QKLRELK	343
Moes in	KPDTIEVQQMKAQAREEKHQKQMERAMLENEKKKREMAEKEKEKEREREKEELMERLKQTE	355
	* *	
ELP	### AQMVEKESDLADMKNKASAYESKIAELEM L L Q Q E R H A R E S L Q K S O D K L A E M N R K L K E E T A	403
Moes in	EQT K K A Q Q E L E E Q T R R A L E L E Q E R K R A Q S E A E K L A K E R Q E A E E A K E A L L Q A S R D Q K K T Q E	415
	* *	
ELP	ASAEERDRLMAQRDEVQREVEAQKVAMAKKEAEKAGAEAEELRRMREKHD AK HKSQVNGSG	463
Moes in	QLALEMAELTARI SQLEMARQKKK E S E A V E W Q Q K A Q M V Q E D L E K T R A E L K T A M S T P H V A E P	475
	* *	
ELP	DAASQDDESE-----AKELEVIPNVRRTEESRVTAVSKNETLQTKLANLKMELSSTRDQ	517
Moes in	AENEQDEQDENGAEASADLRADAMAKDRSEEERTTEAEKNERVQKHLKALTSELANARDE	535
	** *	
ELP	SKMRDIDRRHEYNVREGNDKYKTLRNIRKGNMCRVEQFESM	559
Moes in	SKKTANDMIDHAE NMRLGRDKYKTLRQIRQGNTKGRIDEFESM	577
	** *	



検査前

20分以内

図6