

プラジカンテルによる治療後短期間に起こった ビルハルツ住血吸虫の再感染

行天 淳一¹・木村 英作²・N.D. MUHOHO³・勝又 達哉²・
D.K. MIGWI³・W.R. MUTUA³・後藤 牧人⁴・宇賀 昭二⁵・
塚本 増久⁴・嶋田 雅暁^{2,4}・青木 克己²

平成4年3月9日受付/平成4年4月20日受理

緒 言

今日、住血吸虫症の地域村落に於けるコントロール法としては化学療法が最も効果的であると言われている。しかし、これまで行われたほとんど全てのコントロールプログラムにおいては集団治療後、再感染や重感染が起こり、繰り返し集団治療を行うことが必要となってくる (Wilkins, 1989; World Health Organization, 1985)。

再感染率およびその強さは種々の要因により変化し、各村落により大きく異なっている (Wilkins, 1989)。このことから、それぞれの村に於ける再感染の状況を把握し、それに関与する要因を見いだすことは、より効果的な集団治療の方法の研究に大いに役立つものと思われる。著者らはビルハルツ住血吸虫症の対策研究を、ケニア共和国コースト州 Kwale 地区で行っている。今回 Kwale 地区のある村でプラジカンテル (PZQ) を用いて選択的集団治療を行い、治療後の住民の感染の変化を1年間にわたり観察した。本研究はこの村に於ける再感染の特徴を把握することを目的として、これまで得られたデータを解析したものである。

材料と方法

調査場所と人口：

この研究は、ビルハルツ住血吸虫の濃厚な流行地として知られている、ケニア共和国 Kwale 地区の Mwachinga 村で行った。この村の住血吸虫症の流行の様子は既に発表され (Shimada *et al.*, 1987)、抑制対策としてメトリフォネイト (1984年2, 3月) による治療と水道水の供与が実施されている。そのため、本研究の行われた時点での住民の感染率、感染の強さ、血尿の頻度、伝播地の中間宿主貝の感染率はプロジェクト開始時より幾分減少していた (Sato *et al.*, 1988; Noda *et al.*, 1988)。1986年のセンサスで登録された住民の数は1,491名 (男性681名, 女性810名) であった。そしてこれらの人々の内、約半数の人は15歳未満の子供であった。

集団治療：

PZQ による集団治療は、1986年7, 8月に実施した。投薬予定者は1986年6, 7月の検尿による虫卵陽性者と5-15歳の子供全員であった。しかし実際には612名の虫卵陽性者では、その内の515名 (84.2%) にしか投薬できなかった。5-15歳の子供は全員投薬を受けた。PZQ は体重当たり 40 mg/kg 投与した。

- 1 愛媛大学医学部寄生虫学教室 (別冊請求先：791-02 愛媛県温泉郡重信町志津川)
- 2 長崎大学熱帯医学研究所寄生虫学部門
- 3 Kenya Medical Research Institute, Kenya
- 4 産業医科大学医動物学教室
- 5 神戸大学医学部医動物学教室

Table 1 Change in the prevalence and intensity of infection and frequency of gross haematuria of urinary schistosomiasis before and after selective mass chemotherapy with praziquantel

Urine examination	Before treatment	After treatment	
		3 months	1 year
<i>S. haematobium</i> eggs			
No. of examined	868	533	676
No. of infected	445	89	211
Prevalence (%)	51.2 †	16.7 †	31.2 †
Intensity (Eggs/hr *, Mean ± SD)	1.10 ± 1.28 ‡	0.26 ± 0.72 ‡	0.58 ± 1.01 ‡
Gross haematuria			
No. of examined	857	530	668
No. of with haematuria	104	13	28
Frequency (%)	12.1 §	2.5 §	4.2 §

* A $\log_{10}(n+1)$ transformation was used for calculating the mean (Mean) and standard deviation (SD).

Prevalence and intensity of infection and frequency of gross haematuria 3 month and 1 year after treatment were significantly lower than those before treatment. † Chi-squared test ($\chi^2=181.000$, Df=2, $P<0.001$), ‡ F-test ($P<0.01$), § Chi-squared test ($\chi^2=59.160$, Df=2, $P<0.001$).

検尿：

治療前 (1986年6, 7月), 治療3カ月後 (1986年10, 11月) および1年後 (1987年7月) に全村民を対象に検尿を実施した。検尿の方法および感染の強さの表わし方 (排泄虫卵数/時間) は, Shimada *et al.* (1986, 1989a) に準じ, 血尿の判定は肉眼によった。

統計学的差の検定：

治療前後の感染の変化は, 各時期の感染率および平均排泄虫卵数 (感染の強さ: 対数変換, 排泄虫卵数0を含む) で示した。尚, 再感染の解析における感染の強さは, 再感染者のみの排泄虫卵数 (排泄虫卵数0は含まない) を対数変換後平均値を求めて表わした。集団間の感染率は χ^2 検定, また感染の強さは平均値の差を F 検定により比較した (大崎, 1984)。

結 果

部落全体の感染率および感染の強さの変化

治療前に868名, 治療3カ月後に533名および1年後に676名について尿検査を実施し, 受検率はそれぞれ58.2%, 35.7%, 45.3%であった。各検査時における感染率, 感染の強さ, 血尿の頻度を表1に示した。感染率, 感染の強さ, 血尿の頻度, 全ては PZQ の治療により急激に減少した。しかし, 1年後には感染率は治療前の61%, 感染の強さは53%, 血尿の頻度は35%にまで増加した。これらの事から治療1年後まではこの村において, 感染の元への復帰は見ないものの, 伝播は継続しているものと考えられた。

治療を受けた住民の感染率, 感染の強さの変化

治療前, 治療3カ月および1年後の計3回の全ての検査と, PZQ 投与による治療を受けた住民199名を対象に, 治療後の感染の変化を解析した。これらの人の治療前から, 治療1年後にかけての

感染の変化を表2に表わした。即ち、治療前の検査で虫卵陽性を示した人は151名で、その内、125名がPZQ投与により3カ月後に虫卵陰性となった。しかしながら、この虫卵陰性は一部の人たちでは持続せず、38名は1年後の検査で虫卵の排泄が見られた。一方、PZQにて虫卵陰性にならなかった者は、26名であった。その内11名は1年後の検査で虫卵陰性となり、他の15名は、1年後でも虫卵の排泄が確認された。残りの48名は、治療前の検査で虫卵陰性を示していたが、その内8名(16.7%)には1年後に虫卵の排泄が見られた。治療前、虫卵陽性でPZQ投与により虫卵陰性となった125名は、PZQにより治癒したと考え、その内1年後に陽性となった38名(30.4%)は再感染を受けたことになる。そこで、再感染を受け易い要因を解析する一手段として、これら125名を対象に性、年齢、治療前の感染の強さの3因子と再感染の関係を検討した(表3)。

性：再感染率および再感染者の治療前の感染の強さには、男女間に差は見られなかった。しかし、再感染の強さは、男性が女性よりも有意に高かった。

Table 2 Change of *S. haematobium* infection among before, 3 months and 1 year after treatment with praziquantel

	Result of examination for <i>S. haematobium</i> eggs			No. of subjects
	Before treatment	After treatment		
		3 months	1 year	
	+	-	-	87
	+	-	+	38
	+	+	+	15
	+	+	-	11
	-	-	+	8
	-	-	-	40
Total				199*

* The villagers attending the three round urine examinations and being treated with praziquantel, were selected for this analysis.

年齢：年齢層別に分けて見ると、年齢によって再感染率は明らかに異なっている。20歳以上では再感染する人の率は低いが、10-14歳の年齢では

Table 3 Reinfection of *S. haematobium* 1 year after treatment

Groups	No. of subject	Reinfected villagers			
		No.	Prevalence (%)	Mean egg counts (Mean ± SD)	
				Before	1 year after
All	125*	38	30.4	2.500 ± 0.889	1.831 ± 1.041
Sexes					
Male	59	19	32.2	2.624 ± 0.790	2.204 ± 1.123 †
Female	66	19	28.8	2.370 ± 0.982	1.457 ± 0.818 ‡
Ages					
≤ 9	25	5	20.0 †	2.208 ± 0.978	2.308 ± 1.055
10-14	50	24	48.0 †	2.576 ± 0.832 §	1.842 ± 0.975
15-19	22	5	22.7 †	3.143 ± 0.455	2.112 ± 1.261
≥ 20	28	4	14.2 †	1.570 ± 0.923 §	0.819 ± 0.770

* The villagers showing both egg positive before and egg negative 3 months after treatment in Table 2 (+ to -), were selected for this analysis.

A $\log_{10}(n+1)$ transformation was used for calculating the mean (Mean) and standard deviation (SD).

There were significant differences, † Chi-squared test ($\chi^2=12.643$, Df=3, P=0.005), ‡; §; || F=test (P<0.05).

48.0%の者が再感染を受けていた。治療前の感染の強さには、年齢による差異が観察されたが、治療1年後の感染（再感染）の強さでは年齢による差は見られず、ほぼ同様の値が示された。

治療前の感染の強さ：再感染率が年齢により異なることから、治療前の感染の強さと、易再感染性との関係の解析は年齢による違いを除外して行う必要がある。このため、再感染観察対象者125名のうち10-19歳に属する72名を選び、治療前の感染の強さにより3グループ-L ($> 0, < 100$), M ($\geq 100, < 1,000$), H ($\geq 1,000$) -に分け、各グループの再感染状況を観察した（図1）。これらのグループの平均年齢は 13.4 ± 2.7 歳(L), 13.2 ± 1.1 歳(M) および 14.0 ± 2.3 歳(H)を示し、それら

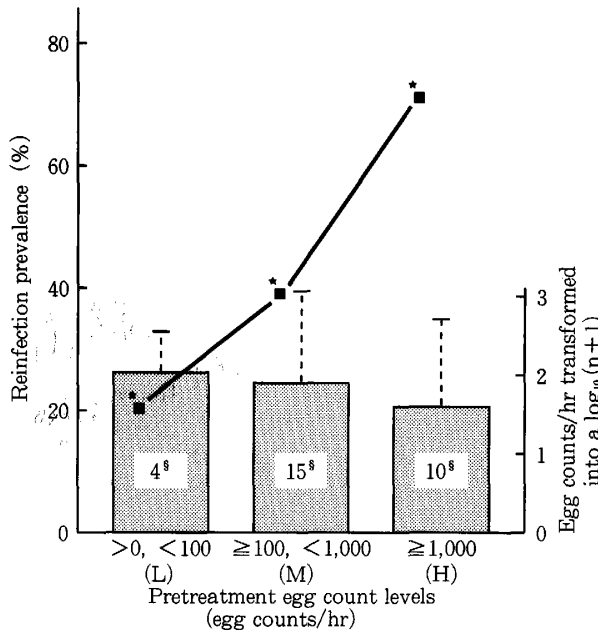


Figure 1 Distribution of reinfection prevalence and intensity in reinfected villagers aged 10-19 years 1 year after treatment, according to pretreatment egg count levels.

■—■, Prevalence of reinfection
 T, Mean egg counts in reinfected villagers (Mean and standard deviation)

§ No. of samples used for calculating the mean and standard deviation

There were statistical differences among the reinfection prevalences, * chi-squared test ($\chi^2=9.007$, Df=2, P=0.001)

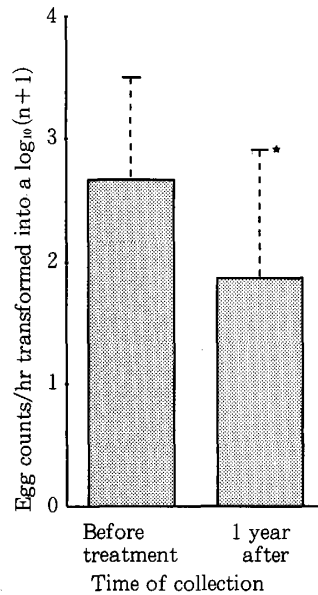


Figure 2 Egg counts/hr in 29 reinfected villagers aged 10-19 years before and 1 year after treatment.

T, Mean and standard deviation

Egg counts 1 year after were significantly lower than that before treatment, *F-test (P<0.01)

の間には統計学的有意の差は見られないことから (P>0.05, F検定), グループ間の比較において、年齢に依存する偏りは除外し得たと考えられる。再感染率は治療前の感染の強さに依存して大きく、治療前に感染の強さが一番高いH群では71.4%の人に再感染が起こっていた。しかし、再感染の強さは治療前の強さに関係なく、各群ほぼ同様であった。図2は10-19歳に属する再感染者の治療前の感染の強さと、再感染の感染の強さを比較したものである。両者の間には有意の差が見られ、1年後に於ける再感染の強さは治療前の強さまでには達していないことが明らかとなった。

考 察

ビルハルツ住血吸虫症のコントロールをめざして、駆虫薬を用いて集団治療を行った場合、しばしば再感染が問題になってくる。再感染を起こす

要因はいくつか報告されているが (Bensted-Smith *et al.*, 1987; Tingley *et al.*, 1988; Wilkins, 1989; Etard *et al.*, 1990; Chandiwana *et al.*, 1991), それらの要因は各流行地によって異なるとされている。本研究で, 我々はケニアのビルハルツ住血吸虫症流行地で行った選択的集団治療 (PZQ 使用) の結果を解析し, 集団治療後住民がどのように再感染を受けているかを追求してみた。住民の協力程度が比較的低い我々の調査地でも (受検率46.4%, 受治療率84.2%), PZQ はその優れた治療効果により, 部落全体の感染率を一時低下させたが, 治療後1年たつと感染率は再び上昇した。我々の調査地では住民の新感染, 再感染の危険性は高く維持されていることが解る。

そこで我々は, 調査地でどのような住民が再感染を受け易いかを解析した。まず, 治療前, 治療後3カ月, 1年の検尿および治療を受けた住民199名について, 尿中の排泄虫卵数の変化に基づき治療後の感染の変化を解析した。その結果, 治療により治癒し(寄生虫学的治癒: 尿中虫卵陰転), 1年後に再感染するものが30.4%あることが明らかとなった。そこで我々の調査地に於ける易再感染性を性, 年齢, 治療前の感染の強さについて調べた結果, 1) 10-14歳の子供が再感染を受け易いこと, 2) 治療前において排泄虫卵数が多いグループほど, 再感染を起こす人が多いことが観察された。尚, 性別に於て, 男性が強く再感染するとの結果を得ているが(表3), これは男性と女性の年齢構成の違いにより生じたもので, 同一年齢群(19歳以下)で比較すると, 両者の間で差異は見い出されなかった(男性, 2.20 ± 1.12 ; 女性, 1.62 ± 0.76)。この結果はビルハルツ住血吸虫の易感染性は, 年齢と治療前の感染の強さによって決まるとした, Etard *et al.* (1990) の結果と一致する。

治療後の再感染は, 水との接触レベルと獲得免疫による感染防御効果に左右されると考えられている (Wilkins, 1989)。この免疫による再感染防御効果は, 既に Manson 住血吸虫およびビルハルツ住血吸虫の集団治療後の再感染に於いて, 再感染抵抗者が出現することで示されており, 10歳を過ぎると抵抗性が強まる傾向があるとしている

(Butterworth *et al.*, 1985; Wilkins *et al.*, 1987)。しかし, 我々の結果ではこれと異なり, 10-14歳群の感染率は9歳以下の群の2倍以上を示した。我々の調査地では, 子供が頻回に水と接触し, それが数年間蓄積され, 感染の強さの年齢分布として現われることは既に知られており (Shimada *et al.*, 1987, 1989b), 男性では10-14歳で, 女性では5-9歳で水との接触が最も激しい。治療後の再感染に於いては, 防御免疫よりも水との接触行動が大きな役割を果たしていると考えられる。

我々の調査地では, 水道水を対策方法として導入し, 住民の水との接触頻度は全体的には半減した事が観察されている (Sato *et al.*, 1987)。しかし, 今回の PZQ 投与前後では住民の水との接触行動は, あまり変化していない状態にあった。従って, 治療前の感染が強かった人達は, それまで水との接触量が多かったことを意味し, この人達は治療後も同様に接触量を変えずに, 汚水との接触を行うため, 再感染が高い頻度で起こったものと考えられる。我々の結果では, 治療前に高い感染の強さを示した者の治療後の易再感染性は, 感染率では示されたものの感染の強さでは示されなかった。これは治療前虫卵排泄が多いものは再感染後も虫卵を多く排泄するとした Bensted-Smith *et al.* (1987) の結果とは異なる。この違いは対象となった住血吸虫の種の違いによるものか, 計算方法が異なるためか, 標本数の違いによるものか不明であるが, 我々の結果は, 治療前の感染の強さはそれまでの感染の積み重ねを表現しているのに対し, 治療1年後の再感染の強さは, 積み重ねがまだ少ないことを示していると考えてよい。

本研究は, 再感染し易い住民の特性を明らかにした。より効果的なコントロールを行うためには, これらの人々への主として水との接触行動習慣を変更すべき衛生教育を, 導入することが必要である。また一方, 治療方法では, Bensted-Smith *et al.* (1987) や Tingley *et al.* (1988) が Manson 住血吸虫症において, 治療前に感染の強い人は再感染に対する素因があるとし, Targeted treatment を行う対象者として選択したように, 我々

の調査地に於いても、集団治療を行った後、前述した易再感染性を持つ住民に対しては、早期に Targeted treatment を行えば、再感染を低く抑制することが出来るものと考えられる。

結 論

1986年7-8月に、ケニア共和国コースト州 Mwachinga 村に於いてプラジカンテル (PZQ) を用いてビルハルツ住血吸虫症の選択的集団治療を実施した。集団治療により部落全体の感染率および感染の強さは大幅に低下したが (治療前の32.6%および23.4%)、1年後には住民の感染率および感染の強さは治療前の60.9%、および52.7%まで上昇し、新感染および再感染が継続して起こっていることが示された。PZQ で治癒したものの内、30.4%が1年以内に再感染した。再感染者の大部分は19歳以下の子供であり、特に10-14歳の年齢群に於いては、他の年齢群の子供

に比し、2倍以上の再感染が示された。この再感染は、治療前の感染の強さが高いグループほどよく起こっていた。再感染した人たちの再感染の強さは治療前の感染の強さよりも低く、また年齢、および治療前の感染の強さによる差異は観察されなかった。

我々は先の研究で (Shimada *et al.*, 1987, 1989b), 子供達は汚水とよく接触し、そして水との接触量が感染率、およびその強さを反映することを明らかにしている。そして、また本研究の結果は、我々の調査地の人々の水との接触行動を反映していた。

謝 辞

本研究は、国際協力事業団・ケニア中央医学研究所共同プロジェクトにおいて、住血吸虫症の疫学・対策研究の一環としてなされた。記して関係各位に深謝の意を表したい。

文 献

- 1) Bensted-Smith, R., Anderson, R.M., Butterworth, A.E., Dalton, P.R., Kariuki, H.C., Koech, D., Mugambi, M., Ouma, J.H., Arap Siongok, T.K. and Sturrock, R.F. (1987): Evidence for predisposition of individual patients to reinfection with *Schistosoma mansoni* after treatment, *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 81, 651-654
- 2) Butterworth, A.E., Capron, M., Cordingly, J.S., Dalton, P.R., Dunne, D.W., Kariuki, H.C., Kimani, G., Koech, D., Mugambi, M., Ouma, J.H., Prentice, M.A., Richardson B.A., Arap Siongok, T.K., Sturrock, R.F. and Taylor, D.W. (1985): Immunity after treatment of human schistosomiasis mansoni. II. Identification of resistant individuals, and analysis of their immune responses, *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 79, 393-408
- 3) Chandiwana, S.K., Woolhouse, M.E.J. and Bradley, M. (1991): Factors affecting the intensity of reinfection with *Schistosoma haematobium* following treatment with praziquantel, *Parasitology*, 102, 73-83
- 4) Etard, J.F., Borel, E. and Segala, C. (1990): *Schistosoma haematobium* infection in Mauritania: two years of follow-up after a targeted chemotherapy -a lifetable approach of the risk of reinfection, *Parasitology*, 100, 399-406
- 5) Noda, S., Shimada, M., Sato, K., Ouma, J.H., Thiongo, F.W., Muhoho, N.D., Sato, A. and Aoki, Y. (1988): Effect of mass chemotherapy and piped water on numbers of *Schistosoma haematobium* and prevalence in *Bulinus globosus* in Kwale, Kenya, *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 38 (3), 487-495
- 6) 大崎 純 (1988): 実践統計学, 134頁, 講談社, 東京
- 7) Sato, K., Shimada, M., Kimura, E., Aoki, Y., Noda S., Sato, A. and Muhoho, N.D. (1987): Change of the water contact pattern after installation of safe water supply to an endemic area of schistosomiasis haematobia, *Japan. J. Trop. Med Hyg.*, 15 (3), 233

- 8) Sato, K., Shimada, M., Noda, S., Muhoho, N.D., Katsumata, T., Sato, A. and Aoki, Y. (1988): Efficacy of metrifonate in a highly endemic area of urinary schistosomiasis in Kenya, *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 38 (1), 81-85
- 9) Shimada, M., Hirata, M., Sato, K., Wambayi, E., Ouma, J.H. and Aoki, Y. (1986): Egg count in urine to determine the intensity of *Schistosoma haematobium* infection, *Japan. J. Trop. Med. Hyg.*, 14 (4) 267-272
- 10) Shimada, M., Hirata, M., Ouma, J.H., Wambayi, E., Thiongo F.W. and Aoki, Y. (1987): Epidemiological study of *Schistosoma haematobium* infection in the coastal area of Kenya, *Japan. J. Trop. Med. Hyg.*, 15(3), 173-184
- 11) Shimada, M., Hirata, M., Ouma, J.H., Sato, K., Noda, S. and Aoki, Y. (1989a): Intensity, incidence and conversion/reversion ratio of *Schistosoma haematobium* infection, *Japan. J. Trop. Med. Hyg.*, 17 (4), 285-290
- 12) Shimada, M., Hirata, M., Ouma, J.H., Sato, K., Noda, S. and Aoki, Y. (1989b): Epidemiological study of *Schistosoma haematobium* infection in a coastal area of Kenya -The importance of water contact patterns in relation to *S. haematobium* infection, *Japan. J. Trop. Med. Hyg.*, 17 (4), 291-301
- 13) Tingley, G.A., Butterworth, A.E., Anderson, R.M., Kariuki, H.C., Koech, D., Mugambi, M., Ouma, J.H., Arap Siongok, T.K. and Sturrok, R.F. (1988): Predisposition of humans to infection with *Schistosoma mansoni*: evidence from the reinfection of individuals following chemotherapy, *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 82, 448-452
- 14) Wilkins, H.A., Blumenthal, U.J, Hagan, P., Hayes, R.J. and Tulloch S. (1987): Resistance to reinfection after treatment of urinary schistosomiasis, *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 81, 29-35
- 15) Willkins, H.A. (1989): Reinfection after treatment of Schistosome infection, *Parasitology Today*, 5 (3), 83-88
- 16) World Health Organization (1985): The control of schistosomiasis, Report of a WHO expert committee, WHO Tech. Rep. Ser. 728

SCHISTOSOMA HAEMATOBIIUM REINFECTION OCCURRED SHORTLY AFTER TREATMENT WITH PRAZIQUANTEL

JUNICHI GYOTEN¹, EISAKU KIMURA², N.D. MUHOHO³, TATSUYA KATSUMATA²,
D.K. MIGWI³, W.R. MUTUA³, MAKITO GOTO⁴, MASUHISA TSUKAMOTO⁴,
SHOJI UGA⁵, MASAACKI SHIMADA^{2, 4} AND YOSHIKI AOKI²

Received March 9 1992/Accepted April 20 1992

In Mwachinga Village, Kwale district, Kenya, selective mass chemotherapy (SMC) of schistosomiasis haematobium with praziquantel (PZQ) was conducted from July 1986 through August of the same year. "SMC" caused a marked reduction in the overall prevalence (32.6%) and intensity (23.4%) of infection of the pretreatment level three months later. However, prevalence and intensity of infection rose again to 60.9% and 52.7% of their respective levels one year after treatment.

Of individuals cured by "PZQ", 30.4% became reinfected with *S. haematobium* within 1

year. Most of the reinfected individuals were children aged less than 19 years, especially, in the 10-14 years old age bracket. The prevalence of reinfection was two times higher than that in the other children. The reinfection occurred frequently in individuals who showed heavy infection before treatment.

The egg counts in reinfected individuals were lower than their pretreatment levels and didn't differ by sex, age nor pretreatment egg count levels.

Our previous communication (Shimada *et al.*, 1987, 1989b) had been revealed that children were frequently in contact with infested water and levels of water contact reflected a prevalence and intensity of infection in our study population.

The results of the present study were probably again reflected by human water contact in our study area.

-
- 1 Department of Parasitology, Ehime University School of Medicine, Ehime 791-02, Japan (correspondent author)
 - 2 Department of Parasitology, Institute of Tropical Medicine, Nagasaki University
 - 3 Center for Microbiology Research, Kenya Medical Research Institute
 - 4 Department of Medical Zoology, University of Occupational & Environmental Health
 - 5 Department of Medical Zoology, Kobe University School of Medicine