

Ⅲ. 原虫問題

米国におけるクリプトスポリジウム症

Cryptosporidiosis in the U.S.

ま さご よし ふみ
真 砂 佳 史
Yoshifumi MASAGO

I. クリプトスポリジウム症

クリプトスポリジウム症は、孢子虫類に属する原虫である *Cryptosporidium* spp.により引き起こされる胃腸炎である。主な症状は水様性下痢で、ほぼ全ての発症者に見られる。一部の患者には、下痢に加え、腹痛、食欲減退、微熱、嘔吐、体重減少なども見られる。症状の継続期間の中央値は約1週間だが、1カ月以上症状が続く患者もいる。ただし、全ての感染者に症状が見られるわけではなく、健常者にクリプトスポリジウムを投与した実験では、約4割の感染者には自覚症状が見られなかった^{1,2)}。多くの場合症状は自然治癒するが、免疫不全者は症状が重篤であることが多く、健常者と比較して死に至る可能性も高い。アメリカでは、治療薬として Nitazoxanide が認証されており、子供の患者に対して使用されている³⁾。

Cryptosporidium 属の種の分類法はまだ確立されていないが、現在のところ表1に示した15の種が提案されている。その中で、ヒトに対する感染例が報告されているのは、7つの種およびどの種にも属さない2つの株である。免疫不全者と健常者で、感染可能な種には差が見られない。

感染は、ごく少数のオーシスト（クリプトスポリジウムの宿主外での形態）を経口摂取することにより成立する。半数感染用量（50%の確率で感染が成立する用量）は、10～3,000 オーシスト程度と、種や株によって異なる^{4,5)}が、10 オーシストの摂取で感

染が成立した例もある⁶⁾。感染者の糞便1g中には、 10^{5-7} ものオーシストが含まれており¹⁾、1回の感染で1人の患者が排出するオーシストの総量は 10^{10} を超えることもある^{7,8)}。先の半数感染用量と比較すると、非常に少量の糞便による汚染であっても、人への感染を成立させるには十分であることがわかる。したがって、感染者の便を含む下水が未処理あるいは十分に処理されないまま環境水中に放流された場合や、プールなどの閉鎖された水域で、感染者の糞便がたとえごく少量であれ放出された場合に、集団発生が起こりやすいといえる。症状治癒後1～2週間は糞便中にクリプトスポリジウムが含まれた状

表1 クリプトスポリジウムの種^a

名前	代表的な宿主	ヒトへの感染例
<i>C. parvum</i> ^{30,31)}	mammals	あり ^b
<i>C. muris</i> ^{32,33)}	mouse	あり ⁵¹⁻⁵³⁾
<i>C. meleagridis</i> ³⁴⁾	turkey	あり ^{52,54-62)}
<i>C. wrairi</i> ³⁵⁻³⁷⁾	guinea pig	なし
<i>C. felis</i> ^{38,39)}	cat	あり ^{52,55,58,61,63-65)}
<i>C. serpentis</i> ^{40,41)}	snake	なし
<i>C. baileyi</i> ⁴²⁾	chicken	なし
<i>C. saurophilum</i> ⁴³⁾	lizard	なし
<i>C. galli</i> ⁴⁴⁾	chicken	なし
<i>C. andersoni</i> ⁴⁵⁾	cattle	なし
<i>C. canis</i> ⁴⁶⁾	dog	あり ^{58,61,63,64)}
<i>C. hominis</i> ⁴⁷⁾	human	あり ^b
<i>C. molnari</i> ⁴⁸⁾	fish	なし
<i>C. suis</i> ⁴⁹⁾	pig	あり ^{61,66)}
<i>C. bovis</i> ⁵⁰⁾	ruminants	なし

a: ヒトへの感染報告がある株として、他に *C. sp. deer genotype*⁶⁷⁾ や *C. sp. monkey genotype*⁶⁸⁾ がある。

b: 報告例多数のため参考文献は省略した。

態が続くため、症状が治癒した発症者や、自覚症状のない感染者がプール等を利用すると、その水が汚染される可能性がある。また、水を介しない曝露経路として、感染者が触った食品を介して感染が広まった事例⁹⁾や、殺菌されていないリンゴジュースが汚染されていた事例¹⁰⁾、保育所内で感染者と接触したことにより感染した事例¹¹⁾、ヒト以外の動物との接触による感染事例¹²⁾などが報告されている。

II. アメリカでのクリプトスポリジウム症の報告件数

感染症の事例は、その発生形態から集団発生事例と散発事例に分けられる。集団発生事例は、汚染されたある特定の媒体（水、食品など）が、複数の人間に摂取されることにより発生し、短期間に複数の発症者がでることが特徴である。汚染された媒体が多くの人々に摂取されるほど、また汚染の度合いが

高いほど、1事例あたりの発症者数は増加する。散発事例とは、発症者は見られるものの、複数の発症者に共通する汚染源が発見されなかった事例である。散発事例の例としては、複数の発症者に共通の媒体は存在したものの、その媒体の汚染度合いが非常に低かったためその発見には至らなかった場合や、感染者が固有の曝露経路で感染した場合（旅行者が渡航先で感染した、など）が考えられる。

表2と表3に、1991～2002年までにアメリカで発生した、飲用水および浴用水の汚染による感染症の集団発生事例を示す。どちらの媒体においても、クリプトスポリジウムは最も多くの発症者を出している。またクリプトスポリジウム症の集団発生の特徴として、集団発生事例1件あたりの発症者数が、他の感染症と比較して多いことが挙げられる。飲用水起因の集団発生データの、後で述べる Milwaukee 市での大規模な集団発生事例¹³⁾（発症者数 40 万 3,000 人）を含んでいるが、それを除いても 1 件あ

表2 1991～2002年にアメリカで発生した飲用水起因の感染症集団発生件数と発症者数（文献69～75より作成）

病原微生物	発生件数 [件]	発症者数		1件あたりの 発症者数 [人/件]
		人数 [人]	割合 [%]	
<i>Cryptosporidium</i>	12	408,269	94	34,022
Norovirus	12	3,345	0.77	279
<i>Giardia</i>	25	2,283	0.53	91
<i>Campylobacter</i>	8	1,146	0.26	143
<i>Salmonella</i>	3	833	0.19	278
<i>Vibrio cholerae</i>	2	792	0.18	396
<i>Shigella</i>	8	605	0.14	76
<i>Escherichia coli</i>	8	226	0.052	28
<i>Plesiomonas shigelloides</i>	1	60	0.014	60
<i>Yersinia enterocolitica</i>	1	12	0.0028	12
不明	67	15,362	3.5	229
合計	147	432,933	100	2,945

表3 1991～2002年にアメリカで発生した浴用水起因の感染症集団発生件数と発症者数（文献69～75より作成）

病原微生物	発生件数 [件]	発症者数		1件あたりの 発症者数 [人/件]
		人数 [人]	割合 [%]	
<i>Cryptosporidium</i>	49	13,098	78	267
<i>Shigella</i>	19	1,467	8.7	77
<i>Escherichia coli</i>	21	478	2.8	23
Norovirus	9	378	2.2	42
<i>Giardia</i>	11	272	1.6	25
<i>Campylobacter jejuni</i>	1	6	0.036	6
<i>Salmonella</i>	1	3	0.018	3
不明	22	1,139	6.8	52
合計	133	16,841	100	127

たりの平均発症者数は479人であり、他の微生物による感染症の発症者数より多い。クリプトスポリジウムは、水の消毒によく用いられる塩素に対する耐性が非常に強く、通常使用されている濃度域（1～3mg/L程度）ではあまり効果がない^{14～16}）ため、環境中に放出されたオーシストは、たとえ浄水場で塩素消毒を受けても、強い感染力を保ったまま曝露地点に到達することができる。したがって、他の微生物と比較して、水道水が汚染されることにより生じる被害が大きいと考えられる。また同じ理由により、水道水より高濃度の塩素による消毒が義務付けられているプールの水を介して発生した事例も多い。また同じ理由により、水道水より高濃度の塩素による消毒が義務付けられているプールの水を介して発生した事例も多い。

Roy¹⁷は、どのような生活習慣がクリプトスポリジウム症の感染確率を増加あるいは減少させるのかを調査した。それによると、下痢症をもつ11歳以下の子供との接触、牛（ヒトを含む哺乳類の多くの種に感染可能な種 *Cryptosporidium parvum* の主な宿主）との接触、およびアメリカ国外への旅行は、汚染源との接触機会を増やすことから、リスクを有意に押し上げる要因となっていた。一方、浄水器を通した水道水を飲むことは、リスクを有意に低減させる要因となっていた。Milwaukee市での集団発生事例でも、孔径1 μ m以下の膜を用いた浄水器を利用していた人は、利用していない人と比較して有意に感染確率が低かった¹⁸。また興味深い点として、生野菜を食べる人は、クリプトスポリジウム症になる確率が有意に低いという結果が得られた。イギリス¹⁹やオーストラリア²⁰で行われた調査でも同様の結果が得られているため、単なる偶然ではないと思われるが、その理由は不明である。

Ⅲ. Milwaukee市でのアウトブレイク

1976年に最初のクリプトスポリジウム症の発症者が報告されて²¹以来、クリプトスポリジウムによる感染症集団発生が世界各地で発生している。ここでは、これまでに発生したクリプトスポリジウム症の集団発生事例の中で最も大きな被害を出した、1993年にWisconsin州Milwaukee市で発生した事例¹³について述べる。

1. 事件の経過

Milwaukee市には、Milwaukee Water Worksが運営する浄水場が市の北部と南部の2カ所にあり（以下北浄水場、南浄水場と呼ぶ）、Milwaukee市およびその周辺地域に水道水を供給していた。両浄水場とも、原水をミシガン湖から取水し、塩素を添加した後、凝集剤としてポリ塩化アルミニウム（PAC）を用いた凝集沈殿法および急速濾過法により処理していた。双方で供給されている浄水の事件前の水質は良好で、濁度は0.4 NTU以下を保っていた。

1993年3月22日から、南浄水場の浄水濁度が上昇し始め、3月28日および30日には、最大値である1.7 NTUに達した。その後濁度は一度低下したが、4月2日に凝集剤を硫酸アルミニウム（硫酸バンド）に変更してから再び水質が悪化し、4月5日には再び非常に高い水準である1.5 NTUに達した。そのため、南浄水場は4月8日に運転を停止した。この期間中、同じ原水を用いていた北浄水場の浄水濁度は0.45 NTU以下を保っており、また南浄水場において原水濁度と浄水濁度に相関が見られなかったことから、南浄水場での処理に不具合があったことが濁度上昇の要因と考えられている。

南浄水場の浄水濁度が高くなった3月末ごろから、クリプトスポリジウム症患者の数が増加し、4月5日ごろ発症者数のピークを迎えた。総発症者数は、アウトブレイク後に行われた電話調査から、403,000人にのぼると推定されている。またクリプトスポリジウム症による死者数は、死亡要因別死者数のデータを基にした調査により、54人であったと推定されており、その85%にあたる46人がAIDS患者であった²²と報告されている。

一般に、子供および高齢者は、病原微生物に対する感受性が高く、同量の曝露でも罹患しやすいといわれている。しかしながら、本事例での年齢別の罹患率は、20代～40代が高く、子供（9歳以下）や70歳以上の高齢者の罹患率が一番低かった¹³。65歳以上の高齢者のみを対象とした調査²³では、年齢の増加に伴い、感染症集団発生期間中に緊急治療室に収容された人数が増加しており、高齢になるほどクリプトスポリジウムに対する感受性が高まっていることがうかがえる。また、高齢者の発症者は、曝露からの潜伏期間が5～6日と他の年齢層と比較

して短く、この点からも、高齢者の感受性の高さが見てとれる。したがって、Milwaukee市の事例で20代～40代の罹患率が高かったのは、この年齢層の非加熱水道水摂取量が多かったからではないかと考えられている。

2. 汚染源の特定

MacKenzieら²⁴⁾は、発症者の中で、水道水が汚染されていた期間にMilwaukee市を短期間(48時間以内)訪問した人に対して聞き取り調査を行った。それによると、1人を除いた全員が、南浄水場の浄水濁度が高かった時期にMilwaukee市を訪問していた。また、発症者全員が、Milwaukee市滞在中に非加熱水道水を摂取しており、その平均摂取量は16オンス(480mL)であった。

Milwaukee市北部と南部における発症者数を比較する¹³⁾と、北部の住民の罹患率が26%であったのに対し、南部の住民は52%と高かった。また、6カ月～12歳の子供に対し、クリプトスポリジウムに対するIgG抗体の保有率を調査した²⁵⁾ところ、南地区では、事件前にそれぞれ15%程度であった保有率が80%以上に急増したのに対し、北地区では、約20%～45%程度までしか上昇しなかった。

これらの結果は、南浄水場の浄水濁度が高かった時期に、南浄水場から供給されていた水道水が高濃度のクリプトスポリジウムで汚染されていたことを裏付けている。濁度がピークを迎える前(3月25日)および南浄水場が運転を停止した後(4月9日)に作られた水から、クリプトスポリジウムオーシストが実際に検出されている¹³⁾(それぞれ13.2、6.7[oocysts/100L])。これらの濃度は、この事例で見られたような数十%もの罹患率を出すには十分ではないため、汚染が最も激しかった時期には、より高い濃度で存在していたと考えられる。

3. 水道水の汚染原因

当時は、汚染を引き起こした要因として、と殺場や農場などから排出される動物の糞便も考えられていた。しかし、後の調査により、感染を引き起こした種が、ヒトに特異的に感染する種である*Cryptosporidium hominis*であることが明らかとなった²⁶⁾ため、現在では、高濃度のクリプトスポリジウムを含む下水処理水が、浄水水源であるミシガン

湖に放流されたことにより、水道原水が汚染され、さらに南浄水場での浄水処理に問題が発生したため、水道水中のクリプトスポリジウム濃度が高くなったと考えられている。

水道水が汚染される前のMilwaukee市内での胃腸炎患者の発生状況を調査した報告²⁷⁾によると、1992年1月～1993年3月の15カ月間に、南北どちらかの浄水場の浄水濁度上昇と、胃腸炎により病院にかかる人数の増加との間に有意な関連が見られた。また、水道水が汚染される直前の3月上旬にも、件数は少ないもののクリプトスポリジウム症の患者が存在した。これらの結果は、Milwaukee市では、汚染期間中と比較して濃度は低いものの、継続的にクリプトスポリジウムによる水道水の汚染が発生していたことを示唆している。

4. 二次感染

病原微生物による感染症の特徴の1つとして、感染者が直ちに新たな汚染源になることが挙げられる。感染者の糞便からは、 10^{5-7} [oocyst/g feces] もの濃度でクリプトスポリジウムオーシストが排出される¹⁾ため、特に感染者と生活をともにしている家族は、直接汚染された水道水を摂取しなくても、感染者が排出したオーシストをなんらかの経路で摂取し、感染する可能性がある。

Milwaukee市を短期間訪問したことにより発症した患者の同居家族239人中10人(4.2%)が、汚染が終息して十分時間のたった4月16日以降に発症した²⁴⁾。これは、家族に発症者がいなかった人の罹患率より有意に高かった。さらに、南浄水場が運転を中止して2カ月以上が経過した後も、まだ新しい発症者が発生していた²⁸⁾ことから、二次感染は、最初の汚染源(汚染された水道水)が除去された後も、長期間続いていたことが明らかとなった。

5. 米国政府の対応

米国では、水道水質基準の策定はEnvironmental Protection Agency (EPA)によってなされている。EPAは、1969年に公布されたNational Environmental Policy Act(国家環境政策法)を受けて1970年に設立された機関で、各種法律のもとで、環境基準を策定することを主な責務とする。水道水質については、Clean Water Act(水質浄化法、1972年公布)や

Safe Drinking Water Act (1974年公布。浄水水質の管理についての枠組みを示す)などの法律のもと、浄水場に対して水質基準や処理目標値を作成する責務を負っている。

米国議会は、Milwaukeeでのアウトブレイクを受けて、水道水質基準にクリプトスポリジウムを盛り込むことを目指した議論を始めた。そして、1996年にSafe Drinking Water Actが改定され、EPAに対してクリプトスポリジウムを水道水質基準に入れるよう要求した。1986年のSafe Drinking Water Actの改定時に、ジアルジアおよびウイルスがすでに制御対象の病原微生物として加えられており、1996年の改定により、さらにクリプトスポリジウムが加えられることとなった。

EPAは、1986年のSafe Drinking Water Actの改定後、1989年にSurface Water Treatment Ruleを策定し、ジアルジアおよびウイルスについて、それぞれ $3 \log_{10}$ (99.9%) および $4 \log_{10}$ (99.99%) の除去あるいは不活化が可能な方法で浄水処理を行うこと、という基準を定めた。そして、1996年のSafe Drinking Water Actの改定を受けて、1998年に、給水人口1万人以上の浄水供給施設を対象としたInterim Enhanced Surface Water Treatment Ruleを策定した。また2002年には、給水人口1万人以下の浄水供給施設を対象としたLong Term 1 Enhanced Surface Water Treatment Ruleを策定した。これらの規則により、すべての浄水場において、クリプトスポリジウムを $2 \log_{10}$ (99%) 以上物理的に除去で

きる手法で水処理を行うことが義務付けられた。また、それまで95%値で0.5 NTU以下、最大値で5 NTU以下とされていた濁度の基準も、それぞれ0.3 NTU、1 NTUに引き下げられた。

さらに2006年1月には、全浄水供給施設を対象としたLong Term 2 Enhanced Surface Water Treatment Ruleが策定された。これにより、すべての浄水場は、水道原水中のクリプトスポリジウム濃度を1~2年間(浄水場の規模により異なる)継続して調査し、得られた濃度の算術平均値により定められた処理効率(表4)を満たす浄水処理を追加することを義務付けられた。この規則は、その浄水を飲用することにより生じる健康被害(感染確率)を一定値(10^{-4} [infection/年])以下にすることを目的として作成されている。EPAは、この規則により、約3割の浄水施設においてさらなる浄水処理を追加する必要があると見積もっている。また、すべての浄水場がこの規則を順守することで、年間で89,000~1,459,000人のクリプトスポリジウム症患者、およびそれに伴う20~314人の死者を削減できている。濁度や他の病原微生物(ジアルジアおよびウイルス)については、それぞれInterim Enhanced Surface Water Treatment RuleおよびLong Term 1 Enhanced Surface Water Treatment Ruleに示された規則を継続することとし、これらの微生物を除去あるいは不活化するのに十分な処理を行うことが引き続き義務付けられている。

表4 Long Term 2 Enhanced Surface Water Treatment Rule で定められた処理効率

濾過法を用いている浄水場				
平均濃度 [oocyst/L]	必要な追加処理の効率			
	急速濾過法	直接濾過法	緩速濾過法あるいは 珪藻土濾過法	その他
0.075未満	不要	不要	不要	不要
0.075 - 1.0	1 log	1.5 log	1 log	> 4 log *
1.0 - 3.0	2 log	2.5 log	2 log	> 5 log *
3.0以上	2.5 log	3 log	2.5 log	> 5.5 log *
濾過法を用いていない浄水場				
平均濃度 [oocyst/L]	必要な処理効率			
0.01以下	2 log *			
0.01より高い	3 log *			

*全体での処理効率

おわりに

クリプトスポリジウムは、途上国のみならず、先進国においても毎年集団発生事例が報告されており、水系感染症を引き起こす主要な病原微生物である。アメリカにおいても、毎年のように水（飲用水および浴用水）を媒体とした集団感染事例が発生し、また年間3,000件近い散発事例も報告されている²⁹⁾ことから、依然として水系感染症を引き起こす主要な病原微生物として注目を集めている。Milwaukee市での感染症集団発生事例以降、クリプトスポリジウムが消毒剤である塩素に対する耐性が非常に強いことや、水道水の汚染はMilwaukee市での事例のような大規模な感染症集団発生を引き起こす要因となることから、特に浄水施設での対応が求められた。2006年にLong Term 2 Enhanced Surface Water Treatment Ruleが策定され、すべての浄水供給施設は、それぞれの原水のクリプトスポリジウムによる汚染状況を調査し、その汚染状況に応じた処理工程を追加することが義務付けられた。この規則に基づいた対策がすべて終了する2019年以降は、浄水を媒体としたクリプトスポリジウム症の集団発生が格段に減少することが期待される。

一方、もう1つの主要な水系感染の経路であるプールの水に対しては、まだ法令上の対策は採られていない。通常、プール水は塩素による消毒が義務付けられているが、塩素はクリプトスポリジウムの不活化には効果がないことから、膜処理や紫外線での不活化など、他の方法での制御が必要である。また浴用水を介した感染経路は、汚染地点と曝露地点が非常に近く、感染者による汚染が除去や不活化の過程を経ることなく曝露地点に到達するため、その制御は非常に困難である。この問題に関しては、まだ調査研究がなされている段階であり、今後、必要とされる処理方法や、水質管理のあり方などについて、費用と便益の両面から評価を行うことが望まれている。

文 献

1) Du Pont, H.L., Chappell, C.L., Sterling, C.R., Okhuysen, P.C., Rose, J.B. and Jakubowski, W.: The infectivity of *Cryptosporidium-parvum* in healthy-volunteers. *New Eng-*

land Journal of Medicine, **332**(13): 855-859, 1995.

2) Teunis, P.F.M. and Havelaar, A.H.: *Cryptosporidium* in drinking water : Evaluation of the ILSI/RSI quantitative risk assessment framework. RIVM Report No. 284 550 006, National Institute of Public Health and the Environment (RIVM), Bilthoven, the Netherlands, 1999.

3) Rossignol, J.F.A., Ayoub, A. and Ayers, M.S.: Treatment of diarrhea caused by *Cryptosporidium parvum* : A prospective randomized, double-blind, placebo-controlled study of nitazoxanide. *Journal of Infectious Diseases*, **184** (1): 103-106, 2001.

4) Haas, C.N., Rose, J.B.: Distribution of *Cryptosporidium* oocysts in a water supply. *Water Research*, **30**(10): 2251-2254, 1996.

5) Teunis, P.F.M., Chappell, C.L., Okhuysen, P.C.: *Cryptosporidium* dose response studies : Variation between isolates. *Risk Analysis*, **22**(1): 175-183, 2002.

6) Okhuysen, P.C., Chappell, C.L., Crabb, J.H., Sterling, C.R. and DuPont, H.L.: Virulence of three distinct *Cryptosporidium parvum* isolates for healthy adults. *Journal of Infectious Diseases*, **180**(4): 1275-1281, 1999.

7) Chappell CL, Okhuysen PC, Sterling CR and DuPont HL.: *Cryptosporidium parvum* : Intensity of infection and oocyst excretion patterns in healthy volunteers. *Journal of Infectious Diseases*, **173** : 232-236, 1996.

8) Jokipii, L. and Jokipii, A.M.M.: Timing of symptoms and oocyst excretion in human cryptosporidiosis. *New England Journal of Medicine*, **315** : 1643-1647, 1986.

9) Quiroz, E.S., Bern, C., MacArthur, J.R., Xiao, L., Fletcher, M., Arrowood, M.J., Shay, D.K., Levy, M.E., Glass, R.I. and Lal, A.: An outbreak of cryptosporidiosis linked to a foodhandler. *Journal of Infectious Diseases*, **181** : 695-700, 2000.

10) Millard, P.S., Gensheimer, K.F., Addiss, D.G., Sosin, D.M., Beckett, G.A., Houck-Jankoski, A. and Hudson, A.: An outbreak of cryptosporidiosis from fresh-pressed apple cider. *JAMA*, **272** : 1592-1596, 1994.

11) Cordell, R.L. and Addiss, D.G.: Cryptosporidiosis in child care settings : a review of the literature and recommendations for prevention and control. *Pediatric Infectious Disease Journal*, **13** : 310-317, 1994.

12) Ashbolt, R.H., Coleman, D.J., Misrachi, A., Conti, J.M. and Kirk, M.D.: An outbreak of cryptosporidiosis associated with an animal nursery at a regional fair. *Communicable Diseases Intelligence*, **27** : 244-249, 2003.

13) MacKenzie, W.R., Hoxie, N.J., Proctor, M.E., Gradus, M.S., Blair, K.A., Peterson, D.E., Kazmierczak, J.J., Addiss, D.G., Fox, K.R., Rose, J.B. and Davis, J.P.: A massive outbreak in Milwaukee of *Cryptosporidium* infection transmitted through the public water-supply. *New England Journal of Medicine*, **331** (3): 161-167, 1994.

14) Korich D. G., Mead J. R., Madore M. S., Sinclair N. A. and Sterling C. R.: Effects of ozone, chlorine dioxide, chlorine, and monochloramine on *Cryptosporidium-parvum* oocysts viability. *Applied Environmental Microbiology*, **56**(5): 1423

- 1428, 1990.
- 15) Gyurek L. L., Finch G. R. and Belosevic M.: Modeling chlorine inactivation of *Cryptosporidium-parvum* oocysts. *Journal of Environmental Engineering*, **9** : 865-875, 1997.
 - 16) 志村有通, 竹馬大介, 森田重光, 平田強. 塩素の *Cryptosporidium parvum* オーシスト不活化効果とその濃度依存性. 水道協会雑誌, **70**(1): 26-33, 2001.
 - 17) Roy, S.L., DeLong, S.M., Stenzel, S.A., Shiferaw, B., Roberts, J.M. and Khalakdina, A.: Risk factors for sporadic cryptosporidiosis among immunocompetent persons in the United States from 1999 to 2001. *Journal of Clinical Microbiology*, **42**(7) : 2944-2951, 2004.
 - 18) Addiss, D.G., Pond, R.S., Remshak, M., Juranek, D.D., Stokes, S and Davis, J.P.: Reduction of Risk of Watery Diarrhea with Point-of-Use Water Filters during a Massive Outbreak of Waterborne *Cryptosporidium* Infection in Milwaukee, Wisconsin. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, **54**(6) : 549-553, 1996.
 - 19) Casemore, D.P., Wright, S.E and Coop, R.L.: Cryptosporidiosis : human and animal epidemiology, pp. 65-92. In R. Fayer (Ed), *Cryptosporidium* and cryptosporidiosis, CRC Press, Inc. New York, NY, 1997.
 - 20) Robertson, B., Sinclair, M.I., Forbes, A.B., Veitch, M., Kirk, M., Cunliffe, D., Willis, J. and Fairley, C.K.: Case-control studies of sporadic cryptosporidiosis in Melbourne and Adelaide, Australia. *Epidemiology and Infection*, **128** : 419-431, 2002.
 - 21) Nime, F.A., Burek, J.D., Page, D.L., Holscher, M.A. and Yardley, J.H.: Acute enterocolitis in a human being infected with the protozoan *Cryptosporidium*. *Gastroenterology*. **70** : 592-598, 1976.
 - 22) Hoxie, N.J., Davis, J.P., Vergeront, J.M., Nashold, R.D., Blair, K.A.: Cryptosporidiosis-associated mortality following a massive waterborne outbreak in Milwaukee, Wisconsin. *American Journal of Public Health*, **87**(12): 2032-2035, 1997.
 - 23) Naumova, E.N., Egorov, A.I., Morris, R.D. and Griffiths, J.K.: The elderly and waterborne *Cryptosporidium* infection : Gastroenteritis hospitalizations before and during the 1993 Milwaukee outbreak. *Emerging Infectious Diseases*, **9**(4) : 418-425, 2003.
 - 24) MacKenzie, W.R., Schell Wl Blair, K.A., Addiss, D.G., Peterson, D.E., Hoxie, N.J., Kazmierczak, J.J. and Davis, J.P.: Massive outbreak of waterborne *Cryptosporidium* infection in Milwaukee, Wisconsin-recurrence of illness and risk of secondary transmission. *Clinical Infectious Diseases*, **21** : 57-62, 1995.
 - 25) MacDonald, L.M., Sargent, K., Armson, A., Thompson, R.C.A. and Reynoldson, J.A.: The development of a real-time quantitative-PCR method for characterisation of a *Cryptosporidium parvum* in vitro culturing system and assessment of drug efficacy. *Molecular and Biochemical Parasitology*, **121** (2) : 279-282, 2002.
 - 26) Sulaiman, I.M., Lal, A.A. and Xiao, L.H.: A population genetic study of the *Cryptosporidium parvum* human genotype parasites. *Journal of Eukaryotic Microbiology*, **48** : 24S-27S, 2001.
 - 27) Monis, R.D., Naumova, E. N., Levin, R. and Munasinghe, R.L.: Temporal Variation in Drinking Water Turbidity and Diagnosed Gastroenteritis in Milwaukee. *American Journal of Public Health*, **86**(2) : 237-239, 1996.
 - 28) Osewe, P., Addiss, D.G., Blair, K.A., Hightower, A., Kamb, M.L. and Davis, J.P.: Cryptosporidiosis in Wisconsin : A case-control study of post-outbreak transmission. *Epidemiology and Infection*, **117** : 297-304, 1996.
 - 29) CDC : Cryptosporidiosis Surveillance-United States 1999-2002. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, **54**(SS-1) : 1-8, 2005.
 - 30) Tyzzer, E.E.: A sporozoan found in the peptic gland of the common mouse. *Proceedings of The Society For Experimental Biology And Medicine*, **5** : 12-13, 1907.
 - 31) Upton, S.J. and Current, W.L.: The species of *Cryptosporidium* (Apicomplexa : Cryptosporidiidae) infecting mammals. *Journal of Parasitology*, **71** (5) : 625-629, 1985.
 - 32) Tyzzer, E.E.: An extracellular coccidium *Cryptosporidium muris* of the gastric glands of the common mouse. *Journal of Medical Research*, **23** : 487-509, 1910.
 - 33) Iseki, M., Maekawa, T., Moriya, K., Uni, S. and Takada, S.: Infectivity of *Cryptosporidium-muris* (strain RN-66) in various laboratory-animals. *Parasitology Research*, **75**(3) : 218-222, 1989.
 - 34) Slavin, D.: *Cryptosporidium meleagridis* (sp. nov.). *Journal of comparative pathology and therapeutics*, **65** : 262-266, 1955.
 - 35) Vetterli, J.M., Jervis, H.R., Merrill, T.G. and Sprinz, H.: *Cryptosporidium-wrairi* sp-n from guinea pig *Cavia-porcellus*, with an emendation of genus. *Journal of Protozoology*, **18**(2) : 243-247, 1971.
 - 36) Vetterli, J.M., Takeuchi, A. and Madden, P.A.: Ultrastructure of *Cryptosporidium-wrairi* from guinea pig. *Journal of Protozoology*, **18**(2) : 248-260, 1971.
 - 37) Tilley, M., Upton, S.J. and Chrisp, C.E.: A comparative-study on the biology of *Cryptosporidium* sp. from guinea-pigs and *Cryptosporidium-parvum* (apicomplexa) . *Canadian Journal of Microbiology*, **37**(12) : 949-952, 1991.
 - 38) Iseki, M., Maekawa, T., Moriya, K., Uni, S. and Takada, S.: Infectivity of *Cryptosporidium-muris* (strain RN-66) in various laboratory-animals. *Parasitology Research*, **75**(3) : 218-222, 1989.
 - 39) Sargent, K.D., Morgan, U.M., Elliot, A. and Thompson, R.C.A.: Morphological and genetic characterisation of *Cryptosporidium* oocysts from domestic cats. *Veterinary Parasitology*, **77** (4) : 221-227, 1998.
 - 40) Levine, N.D.: Some corrections of coccidian (apicomplexa, Protozoa) nomenclature. *Journal of Parasitology*, **66** (5) : 830-834, 1980.
 - 41) Tilley, M., Upton, S.J. and Freed, P.S.: A comparative-study on the biology of *Cryptosporidium-serpentis* and *Cryptosporidium-parvum* (Apicomplexa : Cryptosporidiidae) . *Journal of Zoo and Wildlife Medicine*, **21** (4) : 463-

- 467, 1990.
- 42) Current, W.L., Upton, S.J., Haynes, T.B.: The Life-cycle Of *Cryptosporidium-baileyi* n-sp (Apicomplexa : Cryptosporidiidae) infecting chickens. *Journal of Protozoology*, **33**(2): 289-296, 1986.
 - 43) Koudela, B., Modry, D.: New species of *Cryptosporidium* (Apicomplexa : Cryptosporidiidae) from lizards. *Folia Parasitologica*, **45**(2): 93-100, 1998.
 - 44) Ryan, U.M., Xiao, L., Read, C., Sulaiman, I.M., Monis, P., Lal, A.A., Fayer, R. and Pavlasek, I.: A redescription of *Cryptosporidium galli* Pavlasek, 1999 (Apicomplexa : Cryptosporidiidae) from birds. *Journal of Parasitology*, **89**(4): 809-813, 2003.
 - 45) Lindsay, D.S., Upton, S.J., Owens, D.S., Morgan, U.M., Mead, J.R. and Blagburn, B.L.: *Cryptosporidium andersoni* n. sp (Apicomplexa : Cryptosporidiidae) from cattle, *Bos taurus*. *Journal of Eukaryotic Microbiology*, **47**(1): 91-95, 2000.
 - 46) Fayer, R., Trout, J.M., Xiao, L., Morgan, U.M., Lal, A.A., Dubey, J.P.: *Cryptosporidium canis* n. sp from domestic dogs. *Journal of Parasitology*, **87**(6): 1415-1422, 2001.
 - 47) Morgan-Ryan, U.M., Fall, A., Ward, L.A., Hijjawi, N., Sulaiman, I., Fayer, R., Thompson, R.C.A., Olson, M., Lal, A., Xiao, L.H.: *Cryptosporidium hominis* n. sp (Apicomplexa : Cryptosporidiidae) from *Homo sapiens*. *Journal of Eukaryotic Microbiology*, **49**(6): 433-440, 2002.
 - 48) Alvarez-Pellitero, P. and Sitja Bobadilla, A.: *Cryptosporidium molnari* n. sp (Apicomplexa : Cryptosporidiidae) infecting two marine fish species, *Sparus aurata* L. and *Dicentrarchus labrax* L.. *International Journal for Parasitology*, **32**(8): 1007-1021, 2002.
 - 49) Ryan, U. M., Monis, P., Enemark, H. L., Sulaiman, I., Samarasinghe, B., Read, C., Buddle, R., Robertson, I., Zhou, L., Thompson, R. C. A. and Xiao, L.: *Cryptosporidium suis* n. sp. (Apicomplexa : Cryptosporidiidae) in pigs (*Sus scrofa*). *Journal of Parasitology*, **90**(4): 769-773, 2004.
 - 50) Fayer, R., Santin, M. and Xiao, L.: *Cryptosporidium bovis* n. sp. (Apicomplexa : Cryptosporidiidae) in cattle (*Bos taurus*). *Journal of Parasitology*, **91**(3): 624-629, 2005.
 - 51) Katsumata, T., Hosea, D., Ranuh, I.G., Uga, S., Yanagi, T. and Kohno, S.: Short report : Possible *Cryptosporidium muris* infection in humans. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, **62**(1): 70-72, 2000.
 - 52) Guyot, K., Follet Dumoulin, A., Lelievre, E., Sarfati, C., Rabodonirina, M., Nevez, G., Cailliez, J.C., Camus, D. and Dei Cas, E.: Molecular characterization of *Cryptosporidium* isolates obtained from humans in France. *Journal of Clinical Microbiology*, **39**(10): 3472-3480, 2001.
 - 53) Gatei, W., Ashford, R.W., Beeching, N.J., Kamwati, S.K., Greensill, J. and Hart, C.A.: *Cryptosporidium muris* infection in an HIV-infected adult, Kenya. *Emerging Infectious Diseases*, **8**(2): 204-206, 2002.
 - 54) McLaughlin, J., Amar, C., Pedraza-Diaz, S. and Nichols, G.L.: Molecular epidemiological analysis of *Cryptosporidium* spp. in the United Kingdom : Results of genotyping *Cryptosporidium* spp. in 1,705 fecal samples from humans and 105 fecal samples from livestock animals. *Journal of Clinical Microbiology*, **38**(11): 3984-3990, 2000.
 - 55) Morgan, U.M., Weber, R., Xiao, L.H., Sulaiman, I., Thompson, R.C.A., Ndiritu, W., Lal, A., Moore, A. and Deplazes, P.: Molecular characterization of *Cryptosporidium* isolates obtained from human immunodeficiency virus-infected individuals living in Switzerland, Kenya, and the United States. *Journal of Clinical Microbiology*, **38**(3): 1180-1183, 2000.
 - 56) Pedraza-Diaz, S., Amar, C. and McLaughlin, J.: The identification and characterisation of an unusual genotype of *Cryptosporidium* from human faeces as *Cryptosporidium meleagridis*. *FEMS Microbiology Letters*, **189**(2): 189-194, 2000.
 - 57) Pedraza-Diaz, S., Amar, C.F.L., McLaughlin, J., Nichols, G.L., Cotton, K.M., Godwin, P., Iversen, A.M., Milne, L., Mulla, J.R., Nye, K., Panigrahl, H., Venn, S.R., Wiggins, R., Williams, M. and Youngs, E.R.: *Cryptosporidium meleagridis* from humans : Molecular analysis and description of affected patients. *Journal of Infection*, **42**(4): 243-250, 2001.
 - 58) Xiao, L.H., Bern, C., Limor, J., Sulaiman, I., Roberts, J., Checkley, W., Cabrera, L., Gilman, R.H. and Lal, A.A.: Identification of 5 types of *Cryptosporidium* parasites in children in Lima, Peru. *Journal of Infectious Diseases*, **183**(3): 492-497, 2001.
 - 59) Yagita, K., Izumiyama, S., Tachibana, H., Masuda, G., Iseki, M., Furuya, K., Kameoka, Y., Kuroki, T., Itagaki, T. and Endo, T.: Molecular characterization of *Cryptosporidium* isolates obtained from human and bovine infections in Japan. *Parasitology Research*, **87**(11): 950-955, 2001.
 - 60) Chalmers, R.M., Elwin, K., Thomas, A.L. and Joynson, D.H.M.: Infection with unusual types of *Cryptosporidium* is not restricted to immunocompromised patients. *Journal of Infectious Diseases*, **185**(2): 270-271, 2002.
 - 61) Cama, V.A., Bern, C., Sulaiman, I.M., Gilman, R.H., Ticona, E., Vivar, A., Kawai, V., Vargas, D., Zhou, L. and Xiao, L.H.: *Cryptosporidium* species and genotypes in HIV-positive patients in Lima, Peru. *Journal of Eukaryotic Microbiology*, **50**: 531-533, 2003.
 - 62) Hajdušek, O., Ditrich, O. and Šlapeta, J.: Molecular identification of *Cryptosporidium* spp. in animal and human hosts from the Czech Republic. *Veterinary Parasitology*, **122**(3): 183-192, 2004.
 - 63) Pieniazek, N.J., Bornay Linares, F.J., Slemenda, S.B., da Silva, A.J., Moura, I.N.S., Arrowood, M.J., Ditrich, O. and Addiss, D.G.: New *Cryptosporidium* genotypes in HIV-infected persons. *Emerging Infectious Diseases*, **5**(3): 444-449, 1999.
 - 64) Pedraza-Diaz, S., Amar, C., Iversen, A.M., Stanley, P.J. and McLaughlin, J.: Unusual *Cryptosporidium* species recovered from human faeces : first description of *Cryptosporidium felis* and *Cryptosporidium* 'dog type' from patients in England. *Journal of Medical Microbiology*, **50**

- (3): 293-296, 2001.
- 65) Cacciò, S.M., De Giacomo, M. and Pozio, E.: Sequence analysis of the beta-giardin gene and development of a polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism assay to genotype *Giardia duodenalis* cysts from human faecal samples. *International Journal for Parasitology*, **32**(8): 1023-1030, 2002.
- 66) Xiao, L.H., Bern, C., Arrowood, M., Sulaiman, I., Zhou, L., Kawai, V., Vivar, A., Lal, A.A. and Gilman, R.H.: Identification of the *Cryptosporidium* pig genotype in a human patient. *Journal of Infectious Diseases*, **185**(12): 1846-1848, 2002.
- 67) Ong, C.S.L., Eisler, D.L., Alikhani, A., Fung, V.W.K., Tomblin, J., Bowie, W.R. and Isaac Renton, J.L.: Novel *Cryptosporidium* genotypes in sporadic cryptosporidiosis cases : First report of human infections with a cervine genotype. *Emerging Infectious Diseases*, **8**(3): 263-268, 2002.
- 68) Mallon, M.E., MacLeod, A., Wastling, J.M., Smith, H. and Tait, A.: Multilocus genotyping of *Cryptosporidium parvum* Type 2 : population genetics and sub-structuring. *Infection, Genetics and Evolution*, **3**(3): 207-218, 2003.
- 69) CDC : Surveillance for Waterborne Disease Outbreaks- United States, 1991-1992, *Morbidity and Mortality Weekly Report*, **42**(SS-5): 1-22, 1993.
- 70) CDC : Surveillance for Waterborne Disease Outbreaks- United States, 1993-1994. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, **45**(SS-1): 1-33, 1996.
- 71) CDC : Surveillance for Waterborne Disease Outbreaks- United States, 1995-1996. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, **47**(SS-5): 1-33, 1998.
- 72) CDC : Surveillance for Waterborne Disease Outbreaks- United States, 1997-1998. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, **49**(SS-4): 1-35, 2000.
- 73) CDC : Surveillance for Waterborne Disease Outbreaks- United States, 1999-2000, *Morbidity and Mortality Weekly Report*, **51**(SS-8): 1-47, 2002.
- 74) CDC : Surveillance for Waterborne-Disease Outbreaks Associated with Recreational Water-United States, 2001-2002. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, **53**(SS-8): 1-21, 2004.
- 75) CDC : Surveillance for Waterborne-Disease Outbreaks Associated with Drinking Water-United States, 2001-2002. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, **53**(SS-8): 23-45, 2004.