

話題の感染症

サシチョウバエ媒介感染症の概要と国内での状況

Phlebotomine sandfly-borne disease and imported leishmaniasis in Japan

さんじょうば ち ず
三條場 千 寿
Chizu SANJOBA

はじめに

蚊の5分の1ほどの大きさしかない昆虫、サシチョウバエ (Phlebotomine sandfly) は、細菌、ウイルス、原虫を媒介し、様々な感染症を引き起こす。吹けば飛ぶような華奢な身体と細い脚で、人々の健康を脅かす (写真1)。はじめに、サシチョウバエが媒介する細菌感染症、ウイルス感染症につき、簡単に紹介する。

細菌：バルトネラ細菌感染症は、サシチョウバエがグラム陰性好気性細菌 *Bartonella bacilliformis* を媒介し引き起こす。急性期である「オロヤ熱」と慢性期の「ペルーの疣 (Verruga peruana)」と呼ばれる2つのフェーズに分けられる。「オロヤ熱」期では発熱、倦怠感、頭痛、関節痛、筋肉痛、重度の貧血などを主な症状とし、心不全、肺水腫、心原性ショックなどの合併症を引き起こす。「ペルーの疣」



写真1 サシチョウバエとハマダラカ。バングラデシュの内臓型リーシュマニア症流行地にて。

期では、主に四肢および顔面に赤から紫がかった多数の丘疹、結節、びらんを呈する¹⁾。このような皮膚病変は数年間に亘り続くことがある。

病状が大きく異なる「オロヤ熱」と「ペルー疣」は同一の病原体であるか否か、医師、研究者の間で長きにわたり論争が繰り広げられていた。サルを用いた感染実験で、ひとつの細菌が2つの病状を引き起こすことを証明し、その論争に終止符を打ったのは千円札でおなじみの野口英世である²⁾。そして、サシチョウバエがバルトネラ細菌感染症の媒介者であることを突き止めたのも、野口らである³⁾。野口英世は1926年～1929年のわずか3年間に少なくとも17報のバルトネラ細菌感染症に関する論文をThe Journal of Experimental Medicine上で発表している。当時、この細菌がいかにかに人々を苦しめていたか、またいかに野口が研究に情熱を注いでいたか想像できる。本症は、現在でもペルー、コロンビア、エクアドルを含む南アメリカ西部、標高900～3,000メートルのアンデス山脈で見られる風土病であるが、多くの症例はペルーからである¹⁾。

ウイルス：サシチョウバエによって媒介されるウイルスは主に *Phlebovirus* 属、*Vesiculovirus* 属、*Orbivirus* 属である⁴⁾。中でも多くの人の健康を脅かし公衆衛生上重要なのは *Phlebovirus* 属ウイルスによって引き起こされる「サシチョウバエ熱」(三日熱、またはパパタシ熱とも言う) であろう。

Phlebovirus 属ウイルスであるトスカナウイルス (Toscana virus: TOSV) 感染は、無症状の場合もあるが、3～7日の潜伏期間の後、軽度の熱性疾患として始まり、頭痛、発熱、吐き気、嘔吐、筋肉痛、のちに髄膜炎や脳炎を発症することがある⁵⁾。重度の髄膜脳炎^{6,7)}、難聴^{8,9)}、さらには致死性脳炎¹⁰⁾ なども報告されている。ナポリ型サシチョウバエ熱ウ

イルス (Sandfly fever Naples Virus: SFNV)、シチリア型サシチョウバエ熱ウイルス (Sandfly Fever Sicilian Virus: SFSV) による感染は、発熱、頭痛、倦怠感、筋肉痛、眼窩後部の疼痛といったインフルエンザ様症状を発症し、その症状は重いものでも通常は1週間以内に回復する。SFNVとSFSVによる感染は臨床的に区別がつかない⁵⁾。「サシチョウバエ熱」は、地中海地域、アフリカ、インド亜大陸、中東、中央アジアに広く分布するが、SFNVとSFSVは3～5日間の発熱であるため、医療従事者によってあまり注意が払われない。したがってサシチョウバエ熱の正確な罹患率を提供することは困難であるが、少なくとも2億5000万人が潜在的に曝露されていると言われる^{5,11)}。地中海沿岸諸国へ夏にバカンスで訪れる免疫のない人々は注意が必要である。

原虫:サシチョウバエは細菌、ウイルスの他、リーシュマニア原虫というトリパノソーマ科に属する寄生虫の媒介者となり、「リーシュマニア症」を引き起こす。熱帯、亜熱帯、地中海地方を含む98か国以上で流行し、のべ3億5000万人が感染の危険にさらされている。本稿では、「顧みられない熱帯病 (Neglected Tropical Disease)」と呼ばれる疾患のひとつであるリーシュマニア症に焦点を当てる。この感染症は、経済状況が悪く個人の生活水準が低い国々に多くみられ、予防、治療、防御のすべてにおいて遅れをとっていることが、「顧みられない熱帯病」と言われる所以である。

I. リーシュマニア症

1. 病型と分布

リーシュマニア症は、大きく分けて皮膚型、内臓型、および皮膚粘膜型という3つの病型がある。皮膚型リーシュマニア症 (cutaneous leishmaniasis: CL) は、手、足、顔など身体の露出した箇所に、単一または複数の丘疹や結節、潰瘍などの皮膚病変を生じさせ (写真2)、治癒しても生涯にわたる瘢痕を残す。CLは致死的ではないものの、消えない傷跡により社会的スティグマを生み、心理的、精神的苦痛の原因となる¹²⁾。CL症例の多くは、地中海地域、中東および中央アジア、南アメリカからの報告である。2020年のCL新規症例の85%以上は、アフガ

ニスタン、アルジェリア、ブラジル、コロンビア、イラク、リビア、パキスタン、ペルー、シリアアラブ共和国、チュニジアの10か国であった¹²⁾。世界中で毎年60万～100万の新規症例が発生していると推定される¹³⁾。リーシュマニア原虫は約53種が記載されており、このうち31種が哺乳類の寄生種で、さらに20種がヒトにとっての病原体となる。CLを引き起こす原虫種は *Leishmania major*、*L. tropica*、*L. aethiopica*、*L. mexicana*、*L. venezuelensis*、*L. amazonensis*、*L. braziliensis*、*L. guyanensis*、*L. lainsoni*、*L. lindenbergi*、*L. naiffi*、*L. panamensis*、*L. peruviana*、*L. shawi* などである¹⁴⁾。

内臓型リーシュマニア症 (visceral leishmaniasis: VL)、またはカラアザール (Kala-azar) は、発熱、体重減少、貧血、脾臓および肝臓の腫大を特徴とする (写真3)。治療を施さない場合、95%以上の症例で致死的である。ほとんどの症例はブラジル、東



写真2 *Leishmania major* による上腕部の潰瘍状皮膚病変。トルコにて。



写真3 *L. infantum* による脾腫を呈する内臓型リーシュマニア症。トルコにて。
(写真提供者: Yusuf Ozbel)

アフリカ、インドからの報告である。世界中で毎年推定5万～9万のVL新規症例が発生しているが、WHOに報告されているのはわずか25～45%に過ぎない。2020年にWHOに報告された新規症例の90%以上がブラジル、中国、エチオピア、エリトリア、インド、ケニア、ソマリア、南スーダン、スーダン、イエメンの10か国であった¹³⁾。VLを引き起こす主な原虫種は主に*L. donovani*、*L. infantum*である。

内臓型リーシュマニア症の治癒後、顔面、腕、体幹などに黄斑、丘疹、結節性発疹として皮膚病変が現れることを、PKDL (Post-kala-azar dermal leishmaniasis) という。主に東アフリカとインド亜大陸で見られ、地域によりバラツキがあるが、VL患者の5～10%がPKDLを発症すると報告されている¹³⁾。通常、VL治癒後の6か月から1年以上後に現れる。

皮膚粘膜型リーシュマニア症 (Mucocutaneous leishmaniasis: MCL) は、鼻、口および喉の粘膜の部分的あるいは全体的に浸潤する潰瘍を形成する。前鼻中隔の軟骨壊死を伴うこともある。症例の90%以上はボリビア、ブラジル、エチオピアおよびペルーからの報告である¹³⁾。MCLを引き起こす主な病原種は*L. braziliensis*、*L. guyanensis*、*L. amazonensis*、*L. panamensis*、*L. peruviana*である。

2. 感染経路

リーシュマニア原虫に感染したサシチョウバエ (ハエ目サシチョウバエ亜科) のメスの吸血行動によって感染する。サシチョウバエは口器で、吸血対象の動物の真皮組織を傷つけ、毛細血管を破綻させ生じた血液プールを摂取する血管外吸血型様式をとる¹⁵⁾。蚊は、口器を吸血対象の血管内に挿入し、ストローのように血流から直接血液を摂取する血管内吸血型様式をとっている。サシチョウバエ6属 (*Phlebotomus*、*Chinius*、*Sergentomyia*、*Lutzomyia*、*Warileya*、*Brumptomyia*) のうち、旧大陸では *Phlebotomus* 属、新大陸では *Lutzomyia* 属がリーシュマニア症のベクター (病原体を運ぶ節足動物を指す) として重要である。世界中で約800種以上の報告があるサシチョウバエ種のうち90種以上がリーシュマニア原虫を媒介することが知られている。日本には *Sergentomyia* 属のサシチョウバエが北は青森県から南は沖縄県まで広く生息している (写真4)。

サシチョウバエなどという昆虫は聞いたことがないという方も多いと思う。機会があれば、ぜひ目を凝らして観察してみしてほしい。わずか2～3mmの小ささに、こんな昆虫が!と驚かれるだろうと思う。なお、日本に生息するサシチョウバエがリーシュマニア原虫を媒介するとの報告はないことを申し添えておく。したがってリーシュマニア症は日本ではみられない感染症である。

リーシュマニア症はイヌ、オオカミ、ジャッカルなどのイヌ科動物、スナネズミ、ハムスターなどのげっ歯類、オポッサムなどの有袋類等、様々な動物が宿主となる人獣共通感染症である。原虫に感染しているメスのサシチョウバエが、これら動物を吸血する際に原虫が動物に移り、また逆にサシチョウバエが、感染した宿主動物の血を吸うことで、感染が回る。一般的に中間宿主動物は症状を示さないが、イヌは例外で、皮膚病変、体重減少、貧血、リンパ節腫脹、腎不全、跛行など様々な症状を示すイヌリーシュマニア症を発症する。

インドなど一部地域では、中間宿主動物を介さずサシチョウバエとヒトとの間で伝播サイクルが成立する。リーシュマニア症のベクターコントロールでは、殺虫剤を室内に噴霧する方法が主流であるが、動物を利用してベクターをヒトから遠ざける防除法 (Zooprophyllaxis) についても稀に報告がある。例えば、チュニジアでは、本症流行地域の家屋の周りにウサギの穴を積極的に作ることで、サシチョウバエのベクトルをヒトからウサギに向ける試みが行われ、家屋に浸入するサシチョウバエの数を減少させた¹⁶⁾。ウサギはリーシュマニア原虫にとって好適宿



写真4 日本に生息する *Sergentomyia* 属のサシチョウバエ、メス。
(撮影：葛西真治)

主ではないが、ウサギの巣穴がサシチョウバエの繁殖場所に適していた結果である。サシチョウバエは種により吸血嗜好性、生息環境や行動習性が異なり、また国や地域により好適宿主も異なるため、流行地における伝播サイクルの把握には疫学的調査が必須で、リーシュマニア症のコントロールには、伝播サイクルの把握が必須となる。

3. 輸入症例

日本における輸入症例として最初の記録はおそらく1950年に報告された「ブラジル病 (*Leishmaniasis americana*) の一例」であろう¹⁷⁾。患者は57歳男性、1938年頃ブラジル、サンパウロ州のコーヒー農園で働いていた時、極めて小さい昆虫に刺され、潰瘍を形成、現地で治療を受け一時治癒する。1940年に帰国、1946年頃より鼻中隔の潰瘍形成、外鼻の発赤腫脹に気づきサルバルサン注射を受けるが、翌年には鼻中隔は欠損し始め、1948年初頭には鼻中隔軟骨部は完全に脱落、両側鼻前庭部に潰瘍が広がり始めたことと記載されている。皮膚粘膜型リーシュマニア症の症状である。サルバルサンを処方されたことが示すように、「本症は一見、結核性又は梅毒性の変化によく似た像を呈するため診断は中々困難である」(耳鼻咽喉科臨床. 1950; 43: 168-169)との記述がある。本患者は最終的にアンチモン剤により治癒している。

1980年までは、移民として入国していたブラジルからの帰国者の症例が目立つ^{18~21)}。1980年以降は、経済成長に伴いリーシュマニア症流行地である国々への赴任や渡航が多くなったとみられ、1995年までに少なくとも21例の皮膚型リーシュマニア症が報告されている。概要は、サウジアラビアから13例、モロッコ1例、イラク2例、インド・パキスタン1例、マリ4例である²²⁾。

1995年以降の輸入症例をいくつか紹介する。すべてを網羅出来ているとは思わないが、報告数は多いとは言えない。また、皮膚型、皮膚粘膜型の報告が多い。

1998年、PKDLの報告(31歳、日本人女性)：2年間のインド滞在中に内臓型リーシュマニア症に罹り、帰国後、PKDLを発症。PKDLの症例報告は1960年代にわずかながらあるようだ。主に第二次世界大戦中に中国またはモンゴルでVLに罹患した

患者の発症である²³⁾。

2011年、皮膚型リーシュマニア症の報告(33歳、日本人男性)：患者の渡航歴は、マダガスカル、ナイジェリア、マリ、ベナン、トーゴ、ガーナ等多いが、西アフリカのブルキナファソ滞在中に昆虫に刺されたことを記憶している。皮膚病変より得られたDNAの解析より、原因となった原虫種は *L. major* としている²⁴⁾。

2014年、皮膚粘膜型リーシュマニア症の報告(43歳、日本/ボリビア人男性)：ボリビア滞在中に右足を昆虫に刺され、潰瘍を呈する。10年後、MCLを発症²⁵⁾。

2014年、皮膚型リーシュマニア症の報告(28歳、スリランカ人男性)：リーシュマニア原虫 *L. donovani* は通常、VLを引き起こすとされているが、スリランカでは、*L. donovani* によるCLの発症が知られている。患者は2012年に留学生として来日してから、一度も日本を離れていないため、スリランカで罹患したと考えられる。本例は、日本における *L. donovani* によるCLの最初の輸入症例である²⁶⁾。本症例のように、通常は内臓型を引き起こす原虫種である *L. donovani* や *L. infantum* が、皮膚型を引き起こす例は多くはないが、スーダン、トルコなどで報告されている。

2018年、皮膚型リーシュマニア症の報告(3歳、シリア人男性、58歳、日本人男性の2例)：症例1は、2歳までシリアのアレッポに住んでいた少年。額の中央に潰瘍性の皮膚病変を呈する。シリア難民におけるCLが問題となっている。患者はスチボグルコン酸ナトリウムの病巣内注射と凍結療法で治療²⁷⁾。液体窒素をコットン等にしみ込ませ、皮膚病変の表面を凍結させる療法はスリランカなどでも行われている(写真5)。

症例2はベネズエラから帰国した日本人男性、旅行歴よりCLが疑われた。アムホテリシンB(3mg/kg/日)を6日間静脈内注射し、皮膚病変の改善がみられている。この2つの症例ではLAMP(Loop-Mediated Isothermal Amplification)法とMinIONTMシーケンサーによるDNA診断がなされており、技術リソースが限られている本症流行地での診断法としての有用性を示している。症例1の原因となった原虫種は *L. tropica*、症例2は *L. braziliensis* であった²⁷⁾。



写真5 凍結療法による皮膚型リーシュマニア症の治療。スリランカにて。

2018年、皮膚型リーシュマニア症の報告(20歳代、日本/イスラエル人男性)：2016年イスラエル滞在中に発症、2017年に帰国。右前腕に辺縁堤防状、中央潰瘍化した病変部、また病変部のやや中枢側の右前腕に紅斑を認める。皮膚病変より得られたDNAの解析の結果、*L. tropica*の感染によるものであった²⁸⁾。

ヒトの輸入症例の他、スペインとイタリアのシチリア島から持ち込まれたイヌリーシュマニア症の輸入症例も報告がある^{29,30)}。イヌリーシュマニア症の場合、皮膚型、内臓型などと、ヒトのように明確に区別されていない。原虫種に関わらず、皮膚病変から全身症状まで示す。著者の所属する研究室が経験した例を紹介する²⁹⁾。

スペイン、マドリッドで繁殖・飼育され、スペイン在住時より存在していた皮膚病変が、徐々に悪化したため来院。皮膚病変の潰瘍化の他、踵、尾、臀部、肘頭には結節、口周辺の脱毛、四肢端が腫脹し、肉球に亀裂と出血、また、左右腋窩リンパ節の腫大が認められた。化膿性皮膚炎に対する対症療法として抗生物質の投与および薬用シャンプー、外用消毒液における処置を開始したが、病変の改善が認められなかった。血清学的検査、組織学的検査、臨床所見からリーシュマニア症と診断され、メチルグルカミンアンチモネート、アロプリノール、オフロキサシン、グリチルリチンの投与、グルコン酸クロルヘキシジン溶液による消毒、クロラムフェニコール軟膏の塗布が施された。治療開始後、約1か月で上記症状の著しい改善が認められた。本症例が日本におけるイヌリーシュマニア症の初めての報告と思われる。

4. 診断と治療

リーシュマニア症の診断では、皮膚型、内臓型ともに、リーシュマニア原虫を検出することが直接的確定診断につながる。皮膚型の場合、皮膚病変からの生検材料をギムザ染色および培養することで、原虫を検出する。抗原検出キットも存在する。しかしながら、内臓型リーシュマニア症の場合、骨髄または脾臓からのバイオプシーによる生検材料を得る必要があり、侵襲的で危険を伴う(写真6)。したがって、rK39抗原に対する抗体検出を優先する。発熱、体重減少、病歴を含む通常の間診に加え、国籍、海外渡航歴の聴取が非常に重要となる。また、血清中のIgGの上昇もひとつの指標となる³¹⁾。

日本国内の医療従事者はあまり出会うことのない感染症であるため、著者の所属する研究室にはたびたび診断サポートの依頼が来る。皮膚型リーシュマニア症の診断と治療については、昨年、Kitano et al. により報告された症例³²⁾を具体的に説明する。

患者は53歳、パキスタン人男性。2017年10月に初来日、2018年8～9月にパキスタンに一時帰国し、2018年11月に右足の内・外踝と左足足背に皮膚病変が現れ、かゆみを訴え、2019年に来院。皮膚穿刺によるスメアをギムザ染色、無鞭毛型のリーシュマニア原虫を確認する。リーシュマニア原虫はサシチョウバエの中腸内では、鞭毛を有するプロマスティゴート(promastigote)と呼ばれる形態をとるが、脊椎動物宿主内では、鞭毛のないアマスティゴート(amastigote)と呼ばれる形態でマクロファージ内に寄生している。

2 mmパンチによる皮膚生検を生理食塩水保存し

たものと、10%ホルマリン保存したものを受け取る。ホルマリン固定生検よりHE染色標本を作製し、マクロファージの中に多数の無鞭毛型原虫を確認(写真7)。さらに、C11C抗体(a monoclonal antibody against *Leishmania* peroxiredoxin/thiol-specific antigen)を用いた免疫組織染色でも陽性が確認された。生理食塩水保存の皮膚生検の一部を培養し、鞭毛型原虫を検出した(写真8)。

カプスラーツム型ヒストプラスマ症(*Histoplasma capsulatum*)やマルネツフェイ型ペニシリウム症(*Talaromyces marneffi*, 旧名:*Penicillium marneffi*)などの真菌は二形性真菌で、感染組織内では直径2~5 μ mの酵母形として細胞内寄生しているうえ、リーシュマニア原虫のアマステイゴートに大きさと形がよく似ており鑑別に注意が必要である。

組織学的検査では、アマステイゴートの核やキネトプラストを確認する必要がある。キネトプラストは明確に認められない場合も多いため、培養による鞭毛型原虫プロマステイゴートの検出、特異的免疫組織染色、あるいはDNA鑑定等を組み合わせて診断する。

残りの生理食塩水保存生検からDNAを抽出し、DNA解析により原虫種を特定した。皮膚型リーシュマニア症との診断がつけば、病原原虫種が*L. major*であろうが、*L. tropica*であろうが治療法はさほど変わらない。現在、日本での第一選択薬は、アムホテリシンBである。しかしながら、パキстанは*L. major*と*L. tropica*、両種の報告があり、原虫種の同定はリーシュマニア症の疫学把握、防除に重要な情報となる。一般的に*L. major*はwet typeと呼

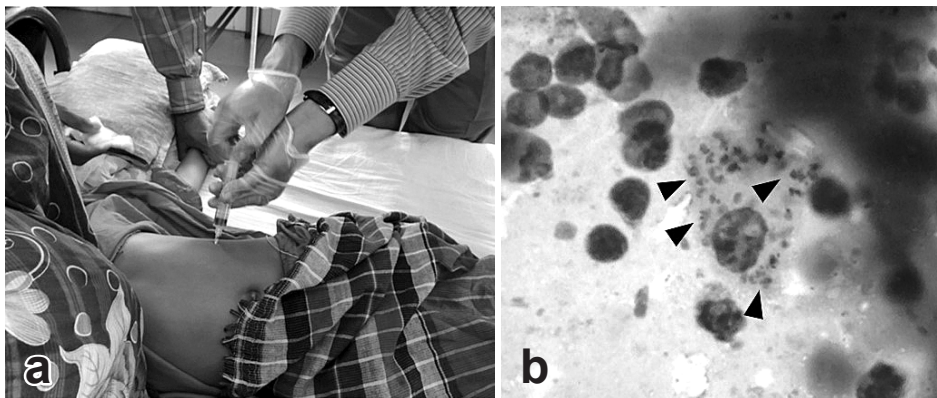


写真6 a; バングラデシュ内臓型リーシュマニア症流行地での脾臓バイオプシーの様子。
b; 脾臓バイオプシーのスミア標本、ギムザ染色。矢頭; 無鞭毛型リーシュマニア原虫、アマステイゴート。

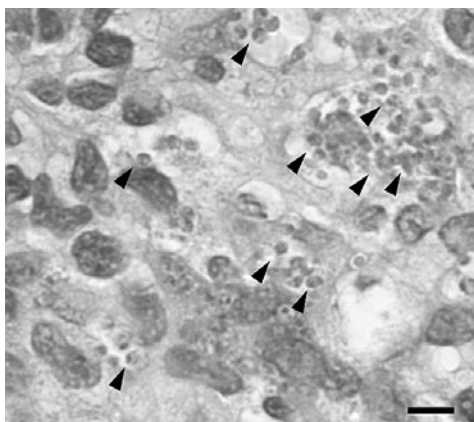


写真7 マクロファージ内に寄生する無鞭毛型リーシュマニア原虫、アマステイゴート(矢頭)。
bar = 5 μ m

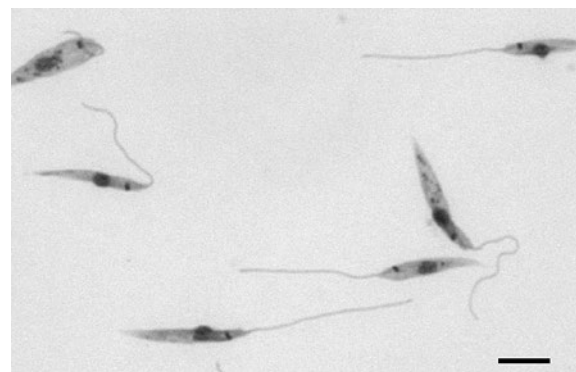


写真8 患者皮膚生検の培養より得られた鞭毛型リーシュマニア原虫、プロマステイゴート。
bar = 5 μ m

ばれ、*L. tropica* は dry type と呼ばれる。本症例の皮膚病変の状態から、著者は *L. major* による皮膚型リーシュマニア症と疑ったが、結果は *L. tropica* によるものであった。通常は内臓型を引き起こす原虫種による皮膚型症例や、保虫宿主であるオオスナネズミやサシチョウバエ *Phlebotomus papatasi* の中で *L. turanica* と *L. major* の混合感染の報告もあり³³⁾、さらには、*L. infantum* と *L. major* のハイブリッド、*L. infantum* と *L. donovani* のハイブリッドがサシチョウバエの中で実験的に生まれていることから^{34, 35)}、種同定は治療指針を決めるうえでも、今後さらに重要となってくるであろう。本症例では、アムホテリシン B リポソーム製剤 (3mg/kg、250mg/body、6日間毎日投与) を静脈内投与し、治療開始から3週間後、紅斑は消失し、紅斑性結節は解消した。

リーシュマニア症の治療は、病型、発症した地域、患者の健康状態などいくつもの要因に左右されるが、アムホテリシン B は皮膚粘膜型、内臓型の治療にも使用されている。その他、5価のアンチモン製剤やミルテホシンも選択薬である。皮膚型リーシュマニア症は自然治癒するケースもあるが、アムホテリシン B やパロモマイシン軟膏の他、スチボグルコン酸ナトリウムの注射が多くの地域で使用されている。アンチモン剤は嘔吐や心臓への負担など副作用が強いが、リーシュマニア症に対する有効なワクチンは未だない。

おわりに

リーシュマニア症の病態は皮膚型、内臓型、皮膚粘膜型と大別される上に、皮膚型ひとつをとっても病原原虫種により様々な病巣を呈する。さらに患者の健康状態も幅広い臨床症状を示す要因のひとつである。例えば、リーシュマニア症と HIV の重複感染は、重篤な症状を示すことが多く、診断を困難にする。本症の流行国ではない日本での輸入症例の診断には、患者の渡航歴が鍵となり、渡航先の感染症の実態把握が重要となる。リーシュマニア症を引き起こす原虫種はおおよそ 20 種、媒介するサシチョウバエは 90 種以上の報告があり、関与する宿主動物も国や地域により多様である。しかしながら、流行地における伝播サイクルを知る上で必須な媒介サシチョウバエ種や宿主動物の有無が不明な地域もあ

る。また、加速するグローバル化、気候変動、人的環境変化などによる地球規模の生態系の変動は、リーシュマニア症のような節足動物によって媒介される感染症の流行地の変動や拡大を容易に促す。あらゆるケースでも正確な診断のサポートが出来るよう、リーシュマニア症の疫学調査ならびに情報収集に日々努めようと、本稿を執筆しながら決意を新たにした。

文 献

- Centers for Disease Control and Prevention. *Bartonella bacilliformis* infection. <https://www.cdc.gov/bartonella/bartonella-bacilliformis/index.html> (2022/4/15 引用)
- Noguchi H. The Etiology of Verruga Peruana. *J Exp Med.* 1927; **45**(1): 175-89. doi: 10.1084/jem.45.1.175.
- Noguchi H, Shannon RC, Tilden EB, et al. Etiology of Oroya Fever: XIV. The insect vectors of Carrion's disease. *J Exp Med.* 1929; **49**(6):993-1008. doi: 10.1084/jem.49.6.993.
- Depaquit J, Grandadam M, Fouque F, et al. Arthropod-borne viruses transmitted by Phlebotomine sandflies in Europe: a review. *Euro Surveill.* 2010; **15**(10):19507.
- Alkan C, Bichaud L, Lamballerie X, et al. Sandfly-borne phleboviruses of Eurasia and Africa: epidemiology, genetic diversity, geographic range, control measures. *Antiviral Res.* 2013; **100**(1): 54-74. doi: 10.1016/j.antiviral.2013.07.005.
- Baldelli F, Ciufolini MG, Francisci D, et al. Unusual Presentation of Life-Threatening Toscana Virus Meningoencephalitis. *Clin Infect Dis.* 2004; **38**(4): 515-520. doi: 10.1086/381201.
- Kuhn J, Bewermeyer H, Hartmann-Klosterkoetter U, et al. Toscana virus causing severe meningoencephalitis in an elderly traveller. *J Neurol Neurosurg Psychiatr.* 2005; **76**: 1605-1606.
- Martinez-Garcia FA, Moreno-Docon A, Segovia-Hernandez M, et al. Deafness as a sequela of Toscana virus meningitis. *Med Clin (Barc).* 2008; **130**(16): 639. doi: 10.1157/13120347.
- Pauli C, Schwarz TF, Meyer CG, et al. Neurological symptoms after an infection by the sandfly fever virus. *Dtsch Med Wochenschr.* 1995; **120**(43): 1468-1472. doi: 10.1055/s-2008-1055501
- Bartels S, de Boni L, Kretzschmar HA, et al. Lethal encephalitis caused by the Toscana virus in an elderly patient. *J Neurol.* 2012; **259**: 175-177.
- Moriconi M, Rugna G, Calzolari M, et al. Phlebotomine sand fly-borne pathogens in the Mediterranean Basin: Human leishmaniasis and phlebovirus infections. *PLOS Negl Trop Dis.* 2017; **11**(8): e0005660. doi: 10.1371/journal.pntd.0005660.

- 12) Bennis I, De Brouwere V, Belhiti Z, et al. Psychosocial burden of localised cutaneous Leishmaniasis: a scoping review. *BMC Public Health*. 2018; **18**(1): 358. doi: 10.1186/s12889-018-5260-9.
- 13) World Health Organization. Leishmaniasis. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/leishmaniasis> (2022/4/15引用)
- 14) Akhoundi M, Kuhls K, Cannet A, et al. A Historical Overview of the Classification, Evolution, and Dispersion of *Leishmania* Parasites and Sandflies. *PLoS Negl Trop Dis*. 2016; **10**(3): e0004349. doi:10.1371/journal.pntd.0004349
- 15) Lewis DJ. Functional morphology of the mouth parts in World phlebotomine sandflies. *Proc R Soc London*. 1975; **126**: 497-532.
- 16) Chelbi I, Kaabi B, Derbali M, et al. Zooprophyllaxis: Impact of Breeding Rabbits Around Houses on Reducing the Indoor Abundance of *Phlebotomus papatasi*. *Vector Borne Zoonotic Dis*. 2008; **8**(6): 741-747. doi: 10.1089/vbz.2007.0265.
- 17) 河村良光, 小野喜弘. ブラジル病(*Leishmaniasis americana*)の1例. 耳鼻咽喉科臨床. 1950; **43**: 168-169.
- 18) 横川弘蔵. 鼻ライシユマニアの1例について. 耳鼻咽喉科. 1965; **37**: 753-759.
- 19) 中村家政ら. 帰国した日系移民の症例. 皮膚臨床 1966; **8**: 632.
- 20) 荻野敏, 酒井俊一, 佐藤武男, 猪木 正三. エスプンジア(アメリカ・リーシュマニア症)の1症例. 耳鼻咽喉科 1976; **48**(7): 521-523.
- 21) 調重昭, 蘇萬全, 曾田豊二. 輸入原虫症としてのAmerican leishmaniasisの経験. 耳鼻と臨床 1980; **26**: 580-583.
- 22) 永倉貢一. わが国の輸入皮膚リーシュマニア症. 病原微生物検出情報. 国立感染症研究所感染症情報センター 1995: 16.
<https://idsc.niid.go.jp/iasr/CD-ROM/records/16/18104.htm> (2022/4/15 引用)
- 23) Ono H, Ghoreishi M, Yokozeki H, et al. A Case of Postkala-azar Dermal Leishmaniasis. *J Dermatol*. 1998; **25**(2): 118-120.
- 24) Ono M, Takahashi K, Taira K, et al. Cutaneous leishmaniasis in a Japanese returnee from West Africa successfully treated with liposomal amphotericin B. *J Dermatol*. 2011; **38**(11): 1062-1065. doi: 10.1111/j.1346-8138.2011.01270.x
- 25) Okumura Y, Yamauchi A, Nagano I, et al. A case of mucocutaneous leishmaniasis diagnosed by serology. *J Dermatol*. 2014; **41**(8): 739-42. doi: 10.1111/1346-8138.12564.
- 26) Ito K, Takahara M, Ito M, et al. An imported case of cutaneous leishmaniasis caused by *Leishmania (Leishmania) donovani* in Japan. *J Dermatol*. 2014; **41**(10): 926-928. doi: 10.1111/1346-8138.12609.
- 27) Imaia K, Tarumoto N, Amo K, et al. Non-invasive diagnosis of cutaneous leishmaniasis by the direct boil loop-mediated isothermal amplification method and MinION™ nanopore sequencing. *Parasitol Int*. 2018; **67**(1): 34-37. doi: 10.1016/j.parint.2017.03.001.
- 28) Uchida S, Oiso N, Sanjoba C, et al. Cutaneous leishmaniasis caused by *Leishmania tropica* in Israel. *J Dermatol*. 2018; **45**(9): e240-e241.
- 29) 高橋紀子, 納谷俊光, 亘敏広, 他. 犬の皮膚リーシュマニア症の1例. 獣医皮膚科臨床. 1997; **3**(3): 25-27.
- 30) Kawamura Y, Yoshikawa I, Katakura K. Imported leishmaniasis in dogs, US military bases, Japan. *Emerg Infect Dis*. 2010; **16**(12): 2017-2019. doi: 10.3201/eid1612.100389.
- 31) Goto Y, Omachi S, Sanjoba C, et al. Elevation of serum B-cell activating factor levels during visceral leishmaniasis. *Am J Trop Med Hyg*. 2014 **91**: 912-914. doi: 10.4269/ajtmh.14-0260.
- 32) Kitano H, Sanjoba C, Goto Y, et al. Complicated cutaneous leishmaniasis caused by an imported case of *Leishmania tropica* in Japan: a case report. *Trop Med Health*. 2021; **49**(1): 20.
- 33) Strelkova MV, Eliseev LN, Ponirovsky EN, et al. Mixed leishmanial infections in *Rhombomys opimus*: a key to the persistence of *Leishmania major* from one transmission season to the next. *Ann Trop Med Parasit*. 2001; **95**: 811-819. doi: 10.1080/00034980120111154.
- 34) Volf P, Benkova I, Myskova J, et al. Increased transmission potential of *Leishmania major/Leishmania infantum* hybrids. *Int J Parasitol*. 2007; **37**(6): 589-93. doi: 10.1016/j.ijpara.2007.02.002.
- 35) Seblava V, Myskova J, Hlavacova J, et al. Natural hybrid of *Leishmania infantum/L. donovani*: development in *Phlebotomus tobbi*, *P. perniciosus* and *Lutzomyia longipalpis* and comparison with non-hybrid strains differing in tissue tropism. *Parasit Vectors*. 2015; **8**: 605 doi: 10.1186/s13071-015-1217-3.