

## [総 説]

マラリアに関する最近の話題：  
第五のマラリア，マラリア診断キットそしてプロカルシトニンを中心に

春木宏介

獨協医科大学越谷病院 臨床検査部

(平成 23 年 5 月 2 日受付)

マラリアは世界では一般的な感染症で年間 80 万人が死亡していると報告されている<sup>1)</sup>。わが国においては輸入感染症として年間約 60 例が報告されている<sup>2)</sup>。ただしこの数は報告がなされているもののみであり海外での感染例や未報告例を含めるとさらに多くの患者が予想される。マラリアは従来 4 種がヒトに感染するといわれていたが近年東南アジアにおいてサルマラリアのヒト感染例が報告され第五のマラリアとして認知されつつある<sup>3)</sup>。またこれらのうち熱帯熱マラリアは非免疫状態にある日本人にとっては診断治療の遅れが致命的になる可能性が高く注意が必要である。診断にはギムザ染色が必須であるがイムノクロマトを用いた簡易診断キットが海外では広く用いられている。しかしわが国においてのマラリア簡易診断キットは体外診断薬として認可されておらず使用に制限があるのが実情である。またマラリアの重症度判定に敗血症のマーカーであるプロカルシトニンが有用であるとの報告があり今後の検討が必要である。

## はじめに

マラリアは原虫 *Plasmodium* 属による感染症で熱帯、亜熱帯、一部温帯の 100 カ国以上で流行が見られる。以前は年間 200～300 万人の死者が報告されていたが WHO による Roll Back Malaria (RBM) が功を奏し 2010 年の報告では死者は約 80 万人と推定されている<sup>1)</sup>。マラリアの種類は熱帯熱マラリア (*P. falciparum*)、三日熱マラリア (*P. vivax*)、四日熱マラリア (*P. malariae*)、卵形マラリア (*P. ovale*) がいままでよく知られてきた。近年になって東南アジアで保存されていた標本から第五のヒトに感染するマラリアとして注目されるようになったサルマラリア (*P. knowlesi*) がある<sup>3)</sup>。

## マラリアの疫学

マラリアの分布は種によって異なる。熱帯熱マラリアは主としてサハラ以南のアフリカに多いがアジア、オセアニア (特にパプアニューギニアなど) にも広く分布する。三日熱マラリアはアフリカではまれであり主としてアジアや南米で見られる。媒介蚊であるシナハマダラカ (*A. sinensis*) が存在する韓国と北朝鮮の非武装地帯では韓国人の感染が報告され、わが国への輸入例も報告されている)。またグルジアやアルメニアなどのコーカサス地方等においても限局的に流行が

みられる。三日熱マラリアには非常に潜伏期が長いものがあり注意を要する。四日熱マラリアはアフリカが主たる流行地である。卵形マラリアも同様にアフリカが中心ではあるがアジアにおいても報告されている。サルマラリアのヒト感染例は現在まで東南アジアから報告されており、宿主であるカニクイザル (*Macaca fascicularis*)、ブタオザル (*M. nemestrina*) の分布と一致している<sup>3)</sup>。輸入感染症としてもフランスからの報告例がある<sup>4)</sup>。マラリアは蚊によって媒介されるという性質上、蚊の発生と深くかかわっている。すなわち蚊の生存可能な高度や雨量、湿度、温度によって受ける影響は大きい。マラリアの分布図として国一面が塗りつぶされている地図がしばしば掲載されるが流行の度合いは季節や地形などの条件に影響を受け一定ではない。アフリカのマラリア分布を研究しているグループである MARA/ARMA では季節等を考慮したアフリカのマラリア分布地図を配布しており有用である (<http://www.mara.org.za/>)。ケニアを例にとると砂漠地帯の北部や高地であるナイロビにはマラリアは存在しないことが分かる。一方、ビクトリア湖畔やインド洋沿岸部には十分な温度と湿度があり蚊の生存に適した条件にあるためマラリアが流行していることが分かる。流行の度合いは hypoendemicity, mesoendemicity, hyperendemicity そして holoen-

demicity の順に高まる。これは成人と小児における脾腫の割合と原虫血症で定義され流行の目安として用いられる。

### マラリアの生活史

マラリアの終宿主はハマダラカ (*Anopheles* 属) である。それはハマダラカにおいて有性生殖がなされるためヒトでは無性生殖のみである。ハマダラカがヒトを吸血するときスポロゾイトが注入され、血流に乗って肝細胞に到達する。細胞内において無性生殖によりメロゾイトと呼ばれる感染性をもつステージを内蔵する分裂体が形成される。それが破れてメロゾイトが血中に放出され赤血球に侵入し感染する。三日熱マラリアと卵形マラリアは肝細胞内に休眠型 (hypnozoite) を形成し再発 (relapse) の原因となる。熱帯熱や四日熱ではこの休眠型は作らず末梢血管での残存原虫が再び増殖する場合があります、再燃 (recrudescence) として区別される。赤血球内での発育状況は輪状体 (ring form, early trophozoite), 栄養体 (amoebic form, late trophozoite), 分裂体 (schizont) となり赤血球が破壊され分裂体を構成していたメロゾイト (merozoite) が放出され新しい赤血球に感染する。また生殖母体 (gametocyte) と呼ばれる雌雄に分かれた原虫も観察される。これらが蚊によって吸血されると蚊の体内で有性生殖を行いスポロゾイトが形成され感染の機会を待つこととなる。

### わが国における現状

わが国においては 2006 年から 2010 年までの報告数は日本人渡航者と外国人を含め 226 例であり、内訳はアフリカ 127 例で最も多く、次いでアジア 58 例、オセアニア 23 例であった。日本人渡航者における種類別、地域別罹患を最も重症な熱帯熱マラリアでみた場合、120 例中 100 例がアフリカであり、とりわけ西アフリカが 73 例と最も多く注意を要する。以前に死亡例は熱帯熱マラリアで年間 6~10 例報告されていたが感染症法では原則診断時のみの報告であり把握できていない。また海外における発症例も報告の対象ではないことを考慮する必要がある<sup>2)</sup>。

### マラリアの病態生理

熱帯熱マラリアの病態生理は他のマラリアと異なる。熱帯熱マラリア原虫に寄生された赤血球表面は pfEMP1 などのリガンドを有し血管内皮細胞の ICAM-1, Thrombospondin, CD36 などのレセプターに結合する。また VCAM に結合することで赤血球の

表 1. 各種診断キットの検出抗原 文献<sup>5)</sup>

診断キット	検出抗原	判定
1) OptiMAL-IT	Pf pLDH/pan pLDH	Pf/non-Pf
2) Entebe MC	Pf HRP-II/Pv pLDH	Pf/Pv
3) SD, Ag	Pf pLDH/pan pLDH	Pf/non-Pf
4) SD, Ag Pf/Pan	Pf HRP-II/pan pLDH	Pf/non-Pf
5) Pan-R MC	Pf specific antigen/ pan malaria antigen	Pf/non-Pf
6) BinaxNow	Pf HRP-II/ pan pAldolase	Pf/non-Pf

Pf: 熱帯熱マラリア原虫, Pv: 三日熱マラリア原虫

ロゼットをきたす。血管内皮に感染赤血球が付着し感染、あるいは正常赤血球がさらに付着することが熱帯熱マラリアの病態生理である (Sequestration)。これらが脳内で発生すると機械的な虚血状態を惹起し、それによる低酸素、低血糖、代謝障害が発生し脳マラリアとなる。脳マラリアではヘルニアをきたすこともある。また同様の機序が各臓器で発生すると肺水腫、腎不全、肝機能障害を惹起する。感染赤血球が脾臓等で破壊され貧血や黄疸、肝脾腫が出現する。溶血が急激に発生しヘモグロビン尿症から腎不全に至る場合もある (black water fever)。三日熱、四日熱、卵形マラリアは熱帯熱に比べ良性であるが病態生理としては感染赤血球が破壊されることによる貧血と脾腫、発熱である。四日熱マラリア感染による IgM-malaria antigen complex が糸球体基底膜に沈着し糸球体腎炎、ネフローゼ症候群そして腎不全へと進行する例もアフリカの小児でみられる<sup>5)</sup>。

### 臨床症状・検査成績

熱帯熱マラリアの臨床症状は immune, semi-immune, non-immune の状態によって異なる。Immune の状態は患者がマラリアに繰り返し罹患することで免疫状態になっていることである。hyperendemicity のような流行地では小児期に多くが罹患し生存した児童のみが成人となる。よって免疫力がついた状態となりマラリアに感染しても症状は軽く感冒様症状で回復することがある。原虫血症を示しながら症状を示さない例もみられる。一方、semi-immune はかつて流行地に居住し immune の状態であったものが長期間非流行地に居住するなどマラリアの暴露を受ける機会がなく免疫が落ちたもので家族や友人を訪ねて (VFR: visiting friends and relatives) マラリアに罹患する重篤な症状を示す。non-immune の状態は今までマラリアに罹患したことがなく、全く免疫が確立し

表 2. 研究班が保管している熱帯病・寄生虫治療薬

商品名	一般名	含量	経路	会社	適応
Avloclor	<u>リン酸クロロキン</u>	クロロキン塩基 155 mg	経口	AstraZeneca	マラリア
Malarone	<u>アトバコン/プログ アニル合剤</u>	アトバコン 250 mg/ 塩酸プログアニル 100 mg	経口	GlaxoWellcome	マラリア
Riamet	<u>アテメタ/ルメファ ントリン合剤</u>	アテメター 20 mg/ルメファン トリン 120 mg	経口	Novartis	マラリア
Plasmotrim Rectocaps	<u>アーツネート</u>	50 mg, あるいは 200 mg	坐剤	Mepha	マラリア
Quinimax (250 mg/2 ml)	<u>グルコン酸キニーネ</u>	キニーネ塩基 250 mg/2 ml アンプル	注射	Sanofi-Winthrop	マラリア
Primaquine	<u>リン酸プリマキン</u>	プリマキン塩基 7.5 mg	経口	Durbin PLC	マラリア (三日熱, 卵形マ ラリアの根治療法)
Flagyl Inj.	<u>メトロニダゾール</u>	0.5 w/v% (100 ml)	注射	Rhone-Poulenc Rorer	赤痢アメーバ症
Humatin	<u>パロモマイシン</u>	250 mg	経口	Parke Davis	赤痢アメーバ症 (低吸収性薬剤)
Pentostam	<u>スチボグルコン酸ナ トリウム</u>	100 mg/ml (100 ml)	注射	GlaxoWellcome	リーシュマニア症
Impavido	<u>ミルテフォシン</u>	50 mg	経口	Zentaris	内臓リーシュマニア症
Egaten	<u>トリクラベンダゾー ル</u>	250 mg	経口	Novartis	肝蛭症
Germanin	<u>スラミン</u>	1 g/バイアル	注射	Bayer	アフリカトリパノソーマ症
Arsobal	<u>メラルソプロール</u>	180 mg/5 ml バイアル	注射	Specia	アフリカトリパノソーマ症
Ornidyl	<u>エフロールニチン</u>	200 mg/ml (100 ml)	注射	Aventis	アフリカトリパノソーマ症
Alinia	<u>ニタゾキサニド</u>	500 mg	経口	Romark	クリプトスポリジウム症 (免疫不全者)
Lampit	ニフルチモックス	120 mg	経口	Bayer	アメリカトリパノソーマ症
Sulfadiazine	スルファジアジン	500 mg	経口	CP Pharmaceuticals	トキソプラズマ症
Daraprim	ピリメタミン	25 mg	経口	GlaxoSmithKline	トキソプラズマ症
Brolen	<u>イセチオン酸プロバ ミジン</u>	0.1% (10 ml)	点眼	—	アカントアメーバ角膜炎

ていないもので、罹患すると非常に重篤な症状を呈し診断治療の遅れが不幸な転機をとるものである。潜伏期は種によって異なるが熱帯熱では9～14日である。non-immuneの状態の症状では発症初期はインフル

エンザ様の症状、全身倦怠感、下痢などさまざまである。熱帯熱の発熱周期は24時間から48時間と一定していないことが多いがその他のマラリアでは時間が経過するとその種得有の発熱周期となる。熱帯熱マラ

表 3. これらの保管機関・担当者については、これからも変更の可能性があるため、常に最新情報に注意。また、すべての保管機関にすべての保管薬剤が配付されているとは限らない点にも注意。これらの機関は治療薬を扱うものであり、予防薬を扱うものではない。

機 関	担当者*	電話	ファックス
市立釧路総合病院小児科	足立憲昭	0154-41-6121	0154-41-4080
市立札幌病院感染症内科/消化器内科	永坂 敦	011-726-2211	011-726-9541
仙台市立病院内科/感染症科	神田暁郎	022-266-7111	022-211-8972
獨協医科大学越谷病院臨床検査部	春木宏介	048-965-1111	048-965-8927
成田赤十字病院感染症科	野口博史	0476-22-2311	0476-22-6477
東京大学医科学研究所 先端医療研究センター 感染症分野	菊地 正	03-5449-5427	03-5449-5338
	三浦聡之		
国立国際医療研究センター病院 国際疾病センター	加藤康幸	03-3202-7181	03-3202-1012
東京都立墨東病院感染症科	大西健児	03-3633-6151	03-3633-6173
東京都立駒込病院感染症科	菅沼明彦	03-3823-2101	03-3824-1552
聖路加国際病院内科感染症科	古川恵一	03-3541-5151	03-3544-0649
結核予防会新山手病院内科	木村幹男	042-391-1425	042-391-5760
横浜州市立市民病院感染症部	立川夏夫	045-331-1961	045-331-1960
新潟市民病院感染症科/呼吸器科	塚田弘樹	025-241-5151	025-248-3507
名古屋市立東部医療センター 東市民病院感染症科	長谷川千尋	052-721-7171	052-721-1308
奈良県立医科大学附属病院感染症センター	三笠桂一	0744-22-3051	0744-24-9212
京都市立病院感染症科	清水恒広	075-311-5311	075-321-6025
大阪市立総合医療センター 感染症センター	後藤哲志	06-6929-1221	06-6929-0886
りんくう総合医療センター市立泉佐野病院内科	玉置俊治	072-469-3111	072-469-7930
神戸大学大学院 医学研究科 微生物感染症学講座 感染治療学分野	岩田健太郎	078-382-6296	078-382-6298
鳥取大学医学部 感染制御学講座 医動物学分野	福本宗嗣	0859-38-6093	0859-38-6090
愛媛大学医学部附属病院 総合臨床研修センター/感染症内科	高田清式	089-960-5098	089-960-5131
福岡市立こども病院・感染症センター	青木知信	092-713-3111	092-713-3120
長崎大学熱帯医学研究所 臨床医学分野	森本浩之輔	095-819-7842	095-849-7843
宮崎大学医学部 感染症学講座寄生虫学分野/膠原病・感染症内科	丸山治彦	0985-85-0990	0985-84-3887
琉球大学大学院医学研究科 感染病態制御学講座 分子病態感染症学分野	健山正男	098-895-1144	098-895-1414

リアでは治療がなされず、数日間放置された場合には合併症を併い重症化する。マラリアの合併症には脳浮腫を併い場合によってはヘルニアをきたす脳マラリア、肺水腫、血圧低下、腎不全、溶血性貧血、低血糖、肝機能障害、DIC 様血液凝固障害それに電解質異常とアシドーシスなどがみられる。成人では黄疸を伴うこともあり肝炎と誤診することもある。

#### マラリアの診断法

マラリアの診断は問診から始まる。マラリア流行地への渡航の有無が非常に重要となる。なかには三日熱マラリアの一部にみられる潜伏期の非常に長いものに注意が必要である。診断方法としてはギムザ染色が必須である。ギムザ染色はバッファーの pH を 7.2~7.4で行ったほうが虫体の染まりが良い。そのほか時間を短縮して行うフィールド染色やアクリジンオレンジを

用いた染色法もある。アクリジンオレンジ法は集団のスクリーニングに適しているがわが国では一般的に行われているギムザ染色が勧められる。抗原を検出するイムノクロマト法(RDT: rapid diagnostic test)としてはマラリア原虫の pLDH (plasmodium lactose dehydrogenase) や HRP (Histidine Rich Protein), Aldrase などを検出するものがある(表3)。これらのうち HRP を検出するものは感度が高く少数寄生でも検出することができる一方、治癒後も数カ月の間陽性となる欠点がある。pLDH を検出するものでは少数寄生では感度は落ちるものの治癒により速やかに陰性化するため治癒判定に用いることができる。ともにプロゾーン現象(原虫血症が多すぎる場合陰性になる)がみられることがあるのでギムザ染色は必須である。WHO による RDT の評価が進んでおり検出感度は HRP タイプのほうが優れている。擬陽性例や判定不能を示すキットも報告されており RDT の選択には注意を要する<sup>6)</sup>。一方、既存の RDT はヒトマラリアを対象としているためサルマラリアでは熱帯熱マラリアや三日熱マラリアと判定されるものがあるので注意が必要である(表3)。現在マラリアの RDT はわが国では体外診断薬としては認可されていないことに注意する。研究用試薬でありこれを用いての診断は違法となる。もし使用する場合はあくまで目安として用いる。早期の体外診断薬としての認可が望まれる。また特殊な検査としては PCR がありマラリアの種類の判別が難しい場合に専門機関に依頼することが可能である。特に海外で治療を受け、マラリア原虫が形態学的に変化し種の診断が難しい場合に適している<sup>7)</sup>。ギムザ染色による診断は基本的には血液をスライドグラスに1滴落とした高層部分とストリッヒを引いた薄層部分を染色する。高層部分でマラリアの有無を確認し薄層部分で種類の鑑別を行う。しかしながら一般検査室では薄層標本で観察する機会が多い。形態的には感染している赤血球が腫大している場合には三日熱マラリアを疑う。熱帯熱マラリアは複数感染やクロマチドットが2個観察されることがある。熱帯熱マラリアは一般的に末梢血にはリングステージのみが観察されそのほかのマラリアではさまざまなステージがみられる。しかし熱帯熱マラリアであっても脾臓を摘出した患者の場合や非常に多くの原虫が寄生している場合には末梢血中に後期栄養型(late trophozoite)がみられることもある(図1)。

### 熱帯熱マラリアの重症度判定

熱帯熱マラリアの病態は前述の Sequestration に

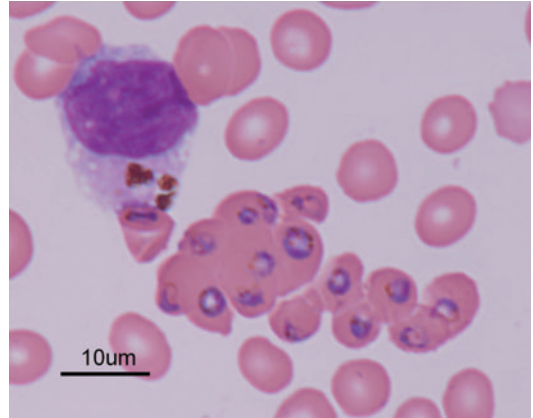


図1. 熱帯熱マラリア原虫：後期栄養型が末梢血にみられロゼットを形成している。重症と考えられる。

起因するが末梢血中にみられる寄生率は毛細血管に付着している原虫数を反映しているとは限らず末梢血中の寄生率が低くても重症である可能性は否定できない。脾摘患者ではさまざまなステージの原虫がみられる。一方、脾摘患者ではなく末梢血に後期栄養型がみられる場合は重症と考えて良い。また脳症による徐脳硬直や肺水腫、腎不全などの合併症を有する場合は重症と考える。近年、敗血症の指標として注目を浴びているプロカルシトニンがマラリア患者でも上昇することが知られており Chiwakata らは治療前のプロカルシトニン値が 25 ng/ml を超えた場合死亡の確率が高くなると報告している<sup>8)</sup>。今後の検討がさらに必要と思われる。

### 治療<sup>9)</sup>

マラリアの治療はすべてのマラリアで共通するが薬剤耐性が問題となっている熱帯熱マラリアでは他と異なり合併症の有無で治療法を選択する必要がある。メフロキンを除いてわが国では認可されていないものが多く合併症を有する場合の治療には「国内未承認薬の使用も含めた熱帯病・寄生虫症の最適な診療体制の確立」に関する研究班から薬剤を入手して使用する必要がある(ホームページ: <http://www.med.miyazaki-u.ac.jp/parasitology/orphan/index.html>)。よって以下に紹介する治療法は一般的には不可能である。しかし前述の研究班より緊急に薬剤を入手し使用することは可能である。クロロキンに感受性がある熱帯熱を含む5種のマラリアでは成人でクロロキン塩基 600 mg を2日間投与し3日目に 300 mg を投与する(合

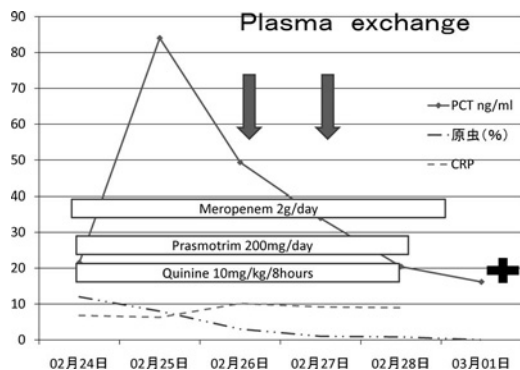


図2. 熱帯熱マラリアの重症例の経過: プロカルシトニンが21 ng/mlと治療前に高値を示し治療後80 ng/ml以上に一過性の上昇を示している。

計1,500 mg)。小児では10 mg 塩基/kgを2日間投与し3日目に5 mg 塩基/kg投与する。休眠型となる三日熱、卵形マラリアではプリマキンによる追加治療を要する。投与量は成人で15 mg 塩基/1日を4~17日あるいは45 mg/1週を8週間継続する。妊婦とG6PD欠損症には禁忌である。小児では1日量0.25 mg/kgを4~17日投与あるいは0.75 mg/kg/週を8週間投与する。クロロキン耐性熱帯熱マラリアあるいは種が不明で合併症がなく経口摂取が可能の場合以下の治療法がある。

1. メフロキン (Mefloquine): 成人15~25 mg 塩基/kgを2回投与する(6~8時間開ける)。わが国では15 mg 塩基/kgを初回投与し(体重50 kgで3錠)6~8時間後に10 mg 塩基/kg(同2錠)投与する機会が多い(メファキン(ヒサミツ: 275 mg 錠 塩基250 mg))。

小児25 mg 塩基/kg 2回投与(6~8時間開ける)<sup>4)</sup>。

2. マラロン (Malarone: proguanil 100 mg and atvaquone 250 mg): 成人4錠1回/1日を3日間投与。小児11~20 kgでは1錠, 21~30 kgでは2錠, 31~40 kgでは3錠を1日1回3日間投与する。

3. リアメットあるいはコアーテム (artemether 20 mg and lumefantrine 120 mg): 成人1回4錠を1日2回(計8錠/1日)を3日間投与する。小児では15 kg未満には1錠, 15~25 kg未満では2錠, 25~35 kg未満では3錠を1日2回3日間投与する。

合併症を伴った重症マラリアでは注射薬あるいは座薬による治療が中心となる。ともに研究班からの入手となる。

1. キニーネ (Quinimax: quinine gulconate) loa-

ding dose (初回投与量) 16.6 mg/kgを5%ブドウ糖液あるいは生理食塩水500 mlで4時間かけて点滴静注。開始後8~12時間ごとに8.3 mg/kgを4時間かけて点滴静注。併用薬としてクリンダマイシン1,200 mg/1日を4回に分けて点滴静注する。またアテスネート座薬 (plasmotrim 200 mg)を併用することも可能である<sup>4)</sup>。キニーネで治療を行う場合には低血糖, QT延長などの不整脈に注意しモニタリングを頻回に行う必要がある。緊急時にはキニーネの光学異性体であるキノジンをを用いる場合もあるができるだけ避けるべきである。治療後経口摂取が可能となればメフロキンなどの経口の抗マラリア薬にスイッチする。熱帯熱マラリアの重症例では脳症やDIC様の所見を示すがステロイドとヘパリンは禁忌とされている。抗マラリア薬投与後48時間で原虫数は減少するが24時間では増殖がみられることがある。また急激な溶血による貧血や腎不全にも注意を要する。腎不全では透析が必要となる場合もある。

#### 経過・予後

熱帯熱マラリア以外のマラリアでは経過も予後も良好であるが熱帯熱マラリアでは診断治療の遅れで重症化し死亡する場合もある。早期の診断治療では後遺症を残さず完治する。合併症で脳症, 肺水腫, 腎不全がある場合には予後は悪い。

#### 症 例

75歳男性, 西アフリカを2週間旅行。帰国後2週間で全身倦怠感, 38°Cの発熱, 下痢を認めたため近医受診し急性胃腸炎の診断で帰宅。その後も発熱が続き4日目に意識もうろうとなり再受診, 血小板減少と意識障害を認め大学病院のICUに転送となった。血液標本のギムザ染色でマラリア原虫(寄生率14%)を認めた。マラリアRDTはOptiMAL-IT, Entebe MC, SD, Ag, SD, Ag Pf/Panの4種類すべてで熱帯熱マラリアの判定となった。研究班よりキニマックス(グルコン酸キニーネ)およびプラスモトリム座薬(アテスネート)を取り寄せ治療開始した。キニマックスは初回投与16.6 mg/kgを5%ブドウ糖液500 mlで4時間かけて点滴静注。開始後8時間より維持量8.3 mg/kgを4時間かけて点滴静注。併用薬としてアテスネート座薬(plasmotrim 200 mg)を併用した。治療前のプロカルシトニンは21 ng/mlと上昇していた。48時間後にはマラリア原虫は陰性化したが多臓器不全のため入院後5日目に死亡した。診断後の治療に関しては問題なく行われた。しかしわが国では

RDT が体外診断薬として認可されておらずまた研究用試薬としても知名度が低く普及していないことが大きな問題点と考えられた (図 1)。

### 予 防<sup>10)</sup>

予防方法は大きく分けて防蚊対策、抗マラリア薬の予防内服、適切な医療機関を受診できない特殊事情にある場合にマラリアと自己判断し抗マラリア薬を自分で服用するスタンバイ治療であるがスタンバイ治療は議論の分かれるところでありここでは言及しない。防蚊対策であるがマラリアを媒介するハマダラカは夕方から朝にかけて活動するため夜間の外出は控えること、宿泊施設は上の階でエアコンディショナーがあること、DEET などの昆虫忌避剤を使用すること、殺虫剤に浸した蚊帳を使用することである。DEET 含有薬はわが国では数%と低濃度のものがほとんどであるが海外では 50% の高濃度のものが市販されている。熱帯地域では汗をかくため数時間ごとに塗布する必要がある。有害事象としては小児のけいれん (指をくわえるなどして経口的に DEET を摂取してしまう) や紫外線との作用で皮膚に色素沈着をきたすことが知られている。予防内服としてはわが国ではメフロキン、ドキシサイクリンのみが入手可能である。研究班の保管するマラロンなどの薬剤は治療用であり予防内服には提供できない。メフロキンの予防内服は 250 mg 塩基を毎週 1 回服用する。小児では 5 mg 塩基/kg とする。体重が 15 kg 以下には投与しない。またメフロキンは心伝導障害を引き起こすことがある。さらにめまいなどの神経症状も出現するためパイロットやスキューバダイビングを行う場合には注意を要する。タイ-カンボジア、タイ-ミャンマー国境などメフロキン耐性の熱帯熱マラリアの流行地ではドキシサイクリン 100 mg 錠を毎日服用する。予防内服は流行地に入る 1~2 週間前から開始し帰国後 4~6 週間継続する必要がある。マラロンやクロロキシンとプロゲアニールの併用を希望する場合は海外のトラベルクリニックで処方してもらふ必要がある。なお予防内服の効果は 100% ではないということに留意する。

### 治療薬研究班

「国内未承認薬の使用も含めた熱帯病・寄生虫症の最適な診療体制の確立」に関する研究班は熱帯病・寄生虫症の治療薬として海外では標準的に使われる薬剤でありながら国内では未承認のものを導入し、日本人におけるそれら薬剤の有効性や安全性を確認することで、わが国における熱帯病・寄生虫症治療の最適な治

療体制の確立を目指している。海外との交流の活発化に伴い熱帯病・寄生虫症に罹患する日本人も増加しつつある。国内においてもそれらの治療薬剤の医療上の有用性は高くなっているが、患者数が収益性に見合うほど多くはない。よって製薬企業はその開発に積極的でない。1980 年に厚生省研究事業「輸入熱帯病の薬物治療法に関する研究班 (班長: 東京大学医学研究所 田中 寛)」が発足したて以来、1988 年 4 月~1993 年 3 月には厚生省新薬開発研究事業として、1993 年 4 月~1998 年 3 月には厚生省オーファンドラッグ研究事業として「熱帯病治療薬の開発研究班 (班長: 東京慈恵会医科大学 大友弘士)」の名称で継続された。2004 年からは厚生労働科学研究費補助金・創薬等ヒューマンサイエンス総合研究事業「熱帯病・寄生虫症に対する稀少疾病治療薬の輸入・保管・治療体制の開発研究」(班長: 宮崎大学医学部 名和行文)、2007 年 4 月からは厚生労働科学研究費補助金・政策創薬総合研究事業「輸入熱帯病・寄生虫症に対する稀少疾病治療薬を用いた最適な治療法による医療対応の確立に関する研究」(班長: 結核予防会新山手病院 木村幹男) として活動を行った。2010 年 4 月からは厚生労働科学研究費補助金・創薬基盤推進研究事業「国内未承認薬の使用も含めた熱帯病・寄生虫症の最適な診療体制の確立」(班長: 結核予防会新山手病院 木村幹男) として発足したが、臨床研究保険への加入も含め、「臨床研究に関する倫理指針」(平成 20 年 7 月 31 日全部改正) を遵守した薬剤使用体制を確立した。現在では表 3 に示すように薬剤保管機関は全国に広がっている。また取り扱っている薬剤は表 2 のように 19 薬剤となっている。

### 今後の展望と必要性

熱帯熱マラリアを見逃さない、重症化させないために発熱疾患ではマラリアを鑑別疾患の一つとして認識し必ず海外渡航歴の聴取を行うと同時に通常からしかるべき医療機関を把握しておき緊急の場合には早期転送を行う体制を整えておく必要がある。

### 文 献

- 1) WHO Global Malaria Programme. 2011. Statement by the United Nations Secretary-General, p. V, In World Malaria Report 2010, WHO.
- 2) 国立感染症研究所 感染症情報センター: マラリア 2006-2009 年 (2010 年 6 月 1 日現在) <http://dsc.nih.gov/jp/disease/malaria/2010week38.html> (アクセス: 2011 年 3 月 7 日).
- 3) Kawai, S., M. Hirai, K. Haruki, et al. 2009. Cross-

- reactivity in rapid diagnostic tests between human malaria and zoonotic simian malaria parasite *Plasmodium knowlesi* infections. *Parasitology International* 58: 300–302.
- 4) Berry, A., X. Iriart, N. Wilhelm, et al. 2011. Imported *Plasmodium knowlesi* Malaria in a French tourist returning from Thailand. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 84, pp. 535–538.
  - 5) Warrell, D. A. 2002: Clinical features of malaria, In: *Essential malariology*, 4th ed. (D. A. Warrell, H. M. Gilles, eds.) 191–205, ARNOLD, 2002.
  - 6) Malaria RDT performance in Phase 2 of Rounds 1 and 2 against wild type samples containing *P. falciparum* at low (200) and high (2000 or 5000) parasite densities (parasites/microl) and clean-negative samples. 2009, p. 4, In: *Malaria Rapid Diagnostic Test Performance*. WHO.
  - 7) Haruki, K., K. Kaku, T. Yasmamoto, et al. 2006. A case of mixed infection of *Plasmodium falciparum* and *Plasmodium ovale* from Nigeria: Difficulty of microscopic diagnosis after inappropriate treatment. *Clin. Parasitol.* 17: 125–126.
  - 8) Chiwakata, C. B., C. Manegold, L. Bönicke, et al. 2001. Procalcitonin as a parameter of disease severity and risk of mortality in patients with *Plasmodium falciparum* malaria. *J. Infect. Dis.* 183: 1161–1164
  - 9) 三浦聡之. 2010. マラリア, 「寄生虫症薬物治療の手引き 改訂(2010年)第7.0.1版」2010, 「国内未承認薬の使用も含めた熱帯病・寄生虫症の最適な診療体制の確立」に関する研究班編, p. 1–6.
  - 10) マラリア予防専門家会議. 2005. II マラリア予防 p. 20–23, 日本の旅行者のためのマラリア予防ガイドライン, フリープレス, 東京.