

厚生労働科学研究費補助金

新興・再興感染症研究事業

マラリアの感染予防及び治療に関する研究

(H15—新興—22)

平成15年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 狩野 繁之

平成16(2004)年 3月

目 次

I	総括研究報告書	
	マラリアの感染予防及び治療に関する研究	4
	狩野 繁之	
II	分担研究報告	
1	国内におけるマラリア発生動向調査	12
	木村 幹男	
2	抗マラリア薬の適正な選択に関する臨床研究	14
	岩本 愛吉	
3	わが国における重症マラリアの治療に関する研究	16
	吉川 晃司	
4	国外におけるマラリア流行調査	18
	建野 正毅	
5	薬剤耐性の克服に向けての新規薬剤の評価に関する研究	20
	竹内 勤	
6	マラリア予防・治療の効果判定に係る研究	22
	奥 浩之	
7	マラリアの病態モデル、薬剤評価に関する研究	24
	松本 芳嗣	
8	マラリア媒介蚊の分布及び吸血行動に関する研究	26
	高木 正洋	
III	研究成果の刊行に関する一覧表	28
IV	研究成果の刊行物 別刷	31

厚生労働科学研究費補助金（新興 再興感染症研究事業）
総括研究報告書

マラリアの感染予防及び治療に関する研究

主任研究者 狩野繁之 国立国際医療センター研究所 部長

研究要旨 本研究の目的は、マラリアの感染予防及び治療のために、グローバルスタンダードに照らした最良な医療サービスの提供をわが国で如何に効果的に行えるかを学際的に研究し、国民の保健 医療 福祉の向上に具体的に貢献することである。そのために研究グループを分担研究課題ごとに以下の9つをたてた。(1) 国内におけるマラリア発生動向調査、(2) 抗マラリア薬の適正な選択に関する臨床研究、(3) わが国における重症マラリアの治療に関する研究、(4) 国外におけるマラリア流行調査、(5) 薬剤耐性マラリアの疫学治療学研究、(6) 薬剤耐性の克服に向けての新規薬剤の評価に関する研究、(7) マラリア予防 治療の効果判定に係る研究、(8) マラリアの病態モデル、薬剤評価に関する研究、(9) マラリア媒介蚊の分布及び吸血行動に関する研究、である。以上の研究成果により、現在の日本人海外渡航者のマラリア罹患の状況、特に渡航目的地域毎での発症率の差異が明らかになり、渡航者や医療従事者のマラリアに対する意識の昂揚を促す必要性を認めた。マラリア予防のためのガイドラインの作製が順調に進み、来年度早い時期には完成の予定である。今後それぞれ主任 分担研究者の学際性を十分に発揮し、各研究分野の成果を有機的に統合することが、本研究の成功の鍵となることか結論付けられた。特に媒介蚊の分布や吸血行動に関する研究の一層の充実を図り、薬剤に頼らない有効な予防法のガイドラインなどの作製を目論む必要性も承知している。

分担研究者

建野正毅 国立国際医療センター医療協力局課長
木村幹男 国立感染症研究所感染症情報センター室長
竹内 勤 慶應義塾大学医学部熱帯医学 寄生虫学教室教授
高木正洋 長崎大学熱帯医学研究所教授
岩本愛吉 東京大学医科学研究所教授
松本芳嗣 東京大学大学院農学生命科学研究科助教授
奥 浩之 群馬大学工学部助教授
吉川晃司 東京慈恵会医科大学附属病院感染制御部助手

A 研究目的

わか国における輸入感染症の制御という課題は、地球規模での新興 再興感染症の猖獗の状況に鑑みて、厚生労働行政上の重要な懸案である。なかでもエイズ、結核と並んで世界最大の感染症であるマラリアは、その疾病の経過や重

篤性という意味で 他のあらゆる感染症に増して、感染の予防や治療に重大な関心が払われてしかるべきである。いわゆる「感染症法」が1999年4月に施行されて以来、マラリアは全数届け出の4類感染症(2003年11月からは「新4類」)に分類され、わか国の年間の輸入マラリア症例数は150例ほどに増加した。その中には不幸にも治療が遅れて死亡する例も認められる(1999 4~2001 3 まで6人死亡 感染症発生動向調査年報)。旅行者の中にはわか国に帰国する前に熱帯地で発症して不適切な診断や治療を受ける例や、それどころか昏睡に陥り重症化に至る例、さらには現地死亡する例さえ散見されている。日本人年間出国者数は1 329万7千人(2003年)で、米国同時多発テロおよびSARSの影響でいったん減少している数値であるか、

傾向として年々増加の一途をたっている。これらの旅行者の熱帯地へ渡航前の健康相談においても、マラリアの感染予防への関心は高く、薬剤の入手法や医療機関の紹介に関する問い合わせが多くなってきている。しかしながら一方において、世界における薬剤耐性マラリアの拡散は極めて急速で、これに対応した予防薬 治療薬の選択は困難である。マラリアの種による治療法の違いや、症状や病態に合わせた適切な患者管理に関する研究は極めて遅れ、わか国での情報不足、マラリア患者への医療の拙劣さは深刻である。

当該申請研究の目的は、マラリアの感染予防及び治療のために、グローバルスタンダードに照らした最良な医療サービスの提供をわか国で如何に効果的に行えるかを学際的に研究し、国民の保健 医療 福祉の向上に具体的に貢献することである。

平成15年度は、わか国で優先されるべき独自のマラリア治療技術の開発を始めると共に、マラリアの国内外での発生動向調査、薬剤耐性マラリアの流行分布の調査、さらにはマラリア媒介蚊の分布と吸血行動特性の調査研究などに焦点を絞り、それら科学的データを開示することで、マラリアの予防及び治療に関する国民や医療従事者の意識の改革を図る。3年に渡る研究成果により「マラリア予防治療ガイドライン」を刊行するなどして、わか国から海外に渡航する国民のマラリア感染の不安を解消し、その感染による生命の危険から彼らを守ることを目標とする

B 研究方法

研究方法の流れは以下の通り。

「情報収集」 国内外のあらゆるマラリアの疫学 臨床研究に関する徹底した情報の収集をおこなうと共に、わか国で優先されるべき独自の予防及び治療に関する技術開発を行う。

「成果還元」 収集したデータを基盤として、その情報の開示と啓蒙活動を行うことで、薬と診断へのアクセシブルな確保する。すなわち

1) わか国のマラリアの感染予防及び治療に関するガイドラインを刊行し 2) 研究報告会を

兼ねたワークショップやシンポジウムの企画をおこなう。

「到達目標」 当該研究の成果が医療の現場に効果的に反映されることで、1) わか国から海外に渡航する国民のマラリア感染の不安を取り除く。さらには、2) わか国のマラリア患者数（死亡数）を着実に減少させる。

これらの流れを確保するために原資となる分担研究課題を下記のように定めた。

(1) 国内におけるマラリア発生動向調査（分担研究者 木村）

(2) 抗マラリア薬の適正な選択に関する臨床研究（分担研究者 岩本）

(3) わか国における重症マラリアの治療に関する研究（分担研究者 吉川）

(4) 国外におけるマラリア流行調査（分担研究者 建野）

(5) 薬剤耐性マラリアの疫学 治療学研究（分担研究者 狩野）

(6) 薬剤耐性の克服に向けての新規薬剤の評価に関する研究（分担研究者 竹内）

(7) マラリア予防 治療の効果判定に係る研究（分担研究者 奥）

(8) マラリアの病態モデル、薬剤評価に関する研究（分担研究者 松本）

(9) マラリア媒介蚊の分布及び吸血行動に関する研究（分担研究者 高木）

本年のこの研究の初年度であり、3年間の計画は以下の通りである。

（平成15年度） マラリアの感染予防に関する研究を先んじて進展することか効果的と考えられる。

1) 国内におけるマラリアの発生動向調査 国立感染症研究所感染症情報センターに集まる全国の届け出症例の詳細な分析を行い、流行予測につながる成果を構築する。

2) 国外流行調査研究 国立国際医療センター医療協力局は、派遣や人材交流等を通して広くマラリアの疫学情報をとることか出来るので、それらのチャンネルを多に利用する。また主任研究者は、すでにアジアのマラリア流行国との連携を整えているので 薬剤耐性マラリアに係る疫学情報の収集に努める。

3) マラリア媒介蚊の分布および生態の研究
地域や国の違いによる蚊の種の違い、吸血行動
特性の調査などを行うとともに、GIS（地理情
報システム）や RS（リモートセンシング）の手
法を用いた媒介蚊発生動向、棲息域拡散情報の
科学的データの集積を行う。

これら 1)～3) を統合すれば、いつ どの
地域でマラリアに罹患しやすく、旅行者かとの
様な行動変容や予防対策をとることが効果的
であるかが理解されてくると考える。

（平成 16 年度）

1) マラリア患者の治療の実績が高い東京慈恵
会医科大学病院、東京大学医科学研究所病院、
国立国際医療センターの症例検討（病態 病理
治療法）をまとめる。病歴の収集は平成 15 年
度より開始しておく。

2) 流行地での治療実績は、アジアにおける流
行フォーカスがあるタイ（マヒドン大学熱帯病
病院）を中心に調査 解析を行う（同地域にお
ける薬剤耐性マラリアの治療実績は世界で最高
レベルが維持されている）。先進諸国における高
度最先端医療下でのマラリアの治療実績は、世
界旅行医学会のネットワークを利用して、その
情報の収集を行う。

（平成 17 年度）

わが国における薬剤による予防 治療方法の
確立のために、

- 1) 日本人症例に対する薬剤の効果の判定、
- 2) 薬剤耐性原虫に対する薬剤の評価に関する
研究、さらには
- 3) サルのモデルを使った、重症化メカニズム
の解析とその予防 治療に関する研究を進展さ
せる。これらの評価系の確立は平成 15 年度よ
り開始しておく。

（倫理面への配慮）

研究全般を通しては、原則的にはヘルシンキ
宣言における臨床研究の基準を遵守する。

臨床検体を利用した研究をおこなう場合には
患者に対する事前の十分なインフォームトコン
セントを書面で取ることはもちろんのこと、各
主任 分担研究者が所属する研究機関の「倫理
委員会」等の承認を得る。また、外国における

臨床研究や検体の採取にあたっては、同様にカ
ウンターパートとなる病院や研究機関の倫理委
員会等の承諾を得た後に行う。

疫学研究に関わる場合には、我が国の文部科
学省並びに厚生労働省が共同で作製した「疫学
研究に関する倫理指針（平成 14 年 6 月 17
日）」に従い、流行地における疫学調査研究にも
同様にあてはめる。それぞれの国 地域におけ
る対象となる住民や患者の不利益になることの
無いよう最大限の配慮をおこなうことは当然で
ある。なお、マラリア患者からのアンケート調
査をとる必要性が生じた場合には、原則として
匿名化とする予定である。しかしながら現在の
ところ介入研究を行う計画はなく、観察研究を
中心とした疫学研究を行う予定であり、また患
者の遺伝学的な背景に関する研究も行わない予
定であるので、研究対象者に対する不利益や危
険性を伴うような状況は想定されず、よって倫
理面での問題が起きる可能性は少ないと判断さ
れる。

動物実験を予定しているが、これに関しては
「実験動物の飼養及び保管等に関する基準（昭
和 55 年総理府告示第 6 号）」に則り、動物実験
を行う施設の「動物実験に関する基本方針（倫
理原則）」、「動物実験施設管理運営規程」等を十
分に遵守して研究を遂行する。

C 研究結果

（1）国内におけるマラリア発生動向調査

1999 年 4 月～2003 年 5 月末に報告されたマ
ラリアは 489 例で、日本人は 340 例（69.5%）、
性別では男性 253 例（74%）、女性 87 例（26%）
であった。年齢の中央値は男性 30 歳（4～78
歳） 女性 31.5 歳（7～68 歳）であり、両者の
分布に統計学的有意差は認めなかった。年齢群
では、20～39 歳が全体の 70%を占め、20 歳未
満が 19 例（5.6%） 60 歳以上が 18 例（5.3%）
であった。

種別では熱帯熱マラリアが 46%、三日熱マラ
リア 39%、卵形マラリア 3%、型別不明が 12%
であった。推定感染地域では、アフリカが 139
例、次いで東南アジア 114 例、インド亜大陸 37
例、オセアニア 29 例、中南米 8 例、東アジア 3

例、その他および不詳がそれぞれ 5 例、3 例であった。

発病から診断に至るまでに要した日数は、中央値 5 日 (0~110 日) であるが、発病から初診に至るまでに要した日数は中央値 4 日 (0~110 日) と長く、初診から診断までに要した日数は中央値 0 日 (0~66 日) であった。発病から診断に至るまでに 8 日以上を要した者が 77 例 (28.2%) もあり、さらに 30 日以上か 5 例 (1.8%) みられた。これらの 5 例中 3 例は三日熱マラリア、1 例は熱帯熱マラリア、1 例は卵形マラリアであった。

(2) 抗マラリア薬の適正な選択に関する臨床研究

東京大学医科学研究所附属病院で、メフロキンをマラリア予防目的に処方した旅行者は 2003 年末までで 48 名に達した。渡航地域別みるとアフリカが 34 名 (71%) と最も多く、ついでアジア 7 名 (15%)、アメリカ 5 名 (10%) であった。このうち 7 名では、その渡航国で推奨されるマラリア予防薬はメフロキン以外の薬剤であったが、本邦においては未承認であり、やむなくメフロキンを処方した。メフロキンは精神神経症状などの副作用で服用しづらいこともあり、他の抗マラリア薬が選択できる状況が望ましいと考えられた。また、メフロキン予防内服処方例を年度別に見ると、2001 年 (10~12 月) 7 名、2002 年 23 名、2003 年 18 名で顕著な増加傾向は認めていない。

メフロキンを予防内服した例について調査したところ、処方通りに内服した旅行者は 33% にしかすぎなかった。内服率の悪い原因として、飲み忘れがあったものか 11%、副作用や内服を忘れたために内服を中止したものは 28%、副作用が心配で全く服用しなかったものも 2 名あげられた。メフロキンの副作用としては、めまいと吐き気が 43% の旅行者にみられ、次いで悪夢、頭痛などが各々 21%、14% にみられ精神神経症状が多占めた。

(3) わか国における重症マラリアの治療に関する研究

東京慈恵会医科大学附属病院で最近 10 年間に診療したマラリア患者 89 例について、疫学的背景および治療成績を検討した。熱帯熱マラリアが 53%、三日熱マラリアが 43% を占め、熱

帯熱マラリアはアフリカに、三日熱マラリアはアジア・中南米に多く認められた。死亡例は認められず、合併症のない薬剤耐性熱帯熱マラリアの治療ではアルテミシニン製剤アトハコン/フログアニル合剤か、フリマキン低感受性株感染が考慮される三日熱マラリアの治療では、フリマキン総投与量の増量が有用であった。

(4) 国外におけるマラリア流行調査

日本人海外渡航者が、メコン圏諸国のマラリア流行地域に旅行する際の疫学情報の把握と対策の進行状況把握をおこない、そのリスクの評価研究を行った。主に国別の調査を行ったが、タイにおいてはミャンマー及ヒラオスとの国境地域にその流行のフォーカスがあることが重要で、薬剤耐性マラリアの分布を常に念頭におかなければならない。またミャンマー、ベトナム、カンボジア、ラオスのそれぞれの国においては、渡航者の行動パターンと感染の危険率との関係性に留意しなければならないことも明らかになった。また同地域における適切な医療機関を把握か、適切な診断治療のために必須であり、その情報の収集も徹底される必要性が認められた。

(5) 薬剤耐性マラリアの疫学・治療学研究

薬剤耐性マラリアの疫学的分布をより詳細に把握するために、リアルタイム PCR 法を利用したマラリア関連遺伝子検出システムの構築を目指した。まず、SSU rRNA 遺伝子を標的としたヒトマラリア原虫 4 種の鑑別法を確立した。輸入マラリアを疑った 24 症例について同 PCR で原虫種を検索し、3 例において薄層塗抹標本鏡検の判定と異なる結果が得られた。さらに、薬剤耐性関連遺伝子 *pfprt* の感受性型・耐性型の鑑別法を検討した。培養感染赤血球を用いて、両型の鑑別が可能であること、同一サンプル中に含まれる 2 種類の遺伝子を定量的に検出し分けられることが示された。

(6) 薬剤耐性の克服に向けての新規薬剤の評価に関する研究

クロロキン耐性マウスマラリア原虫 *Plasmodium chabaudi* (AS strain chloroquine-resistant (3CQ)) を対象にクロロキン耐性解除を指標として 25 種の新規ヘンゾスベリルピペラシン誘導体およびノフェニルアセチルピペラシン誘導体を合成した。新規合

成化合物の耐性解除効果はマウスを用いるスクリーニング試験で検討した。その結果、腹腔投与で全合成化合物に顕著な耐性解除作用が認められ、特にジベンゾスヘリルピペリシン誘導体は高い効果を示した。

(7) マラリア予防・治療の効果判定に係る研究

本年度はマラリア感染者に於ける薬剤効果の判定に必要な材料の開発を目標とし、次の3点について研究を行った。1) 薬剤耐性原虫の判別に有用なクロロキントランスポーターPfCRTか、食胞からクロロキンをくみ出すと予想される部位のペプチド配列を化学的に3種類(CVIET、SVMNT、CVMET)合成した。また感受性原虫の配列(CVMNK)についても同時に合成した。2) 急性期の病態を見分ける上で、検査効率の高い人工抗原ペプチドの形状を解析した。3) 病態判定に有用な人工抗原の大量合成を開始した。本年度は合成法の開発を行った。これは22残基または16残基のポリペプチドであり、純粋に数グラム(1-2万人分)得ることを目標としている。

(8) マラリアの病態モデル、薬剤評価に関する研究

ヒトのマラリアの重症化モデルとして4頭のリスザルを用いた。感染赤血球接種翌日から感染率は急激に上昇し、接種8~12日目には25~51%に達した。すべてのサルで昏睡など重篤症状が見られ、感染8~12日目にかけて3頭は死亡した。脳および心筋の病理組織学的検索では重症マラリアで死亡したヒトの病理組織像に一致した感染赤血球の血管内栓塞像(sequestration)が観察され、また大脳皮質では同様にヒトで認められるのと類似した輪状出血斑が観察された。

(9) マラリア媒介蚊の分布及び吸血行動に関する研究

アジアの主要なマラリア媒介蚊である*Anopheles dirus*, *An. minimus*, *An. stephensi*について、気温と幼虫発育速度の関係を吟味し発育零点の推定を行った。3種の発育零点は各々摂氏9-4度(*An. dirus*)、9-3度(*An. stephensi*)、5-7度(*An. minimus*)であった。長崎市では平均気温が10度以下の日か冬季の78%、5度以下の日も36%を占める。このことから現状で供試した3種のマラリア媒

介蚊が長崎とその近隣に定着する可能性はほぼ否定された。

D 考察

(1) 国内におけるマラリア発生動向調査

国の発生動向調査による日本人海外渡航者輸入マラリアは、20~30代の男性が多かったが、全体の10%は20歳以下、または60歳以上のいわゆる健康弱者であり、重症化・死亡の危険が高い年齢群であるので特別な注意が必要がある。渡航目的地ごと発生率は、東南アジアを1とすると、インド亜大陸3.7倍、サハラ以南アフリカ114.9倍、南米4.1倍、オセアニア248.1倍であった。例数が少ないとは言え、オセアニアかサハラ以南アフリカより高かったことは注目すべきである。このような地域毎での感染率の差異は、渡航者、および帰国後の発熱患者を診療する医療従事者にとって重要な情報として活かせる。

輸入マラリアでは発病から診断までの遅延の原因として、とくに発病から受診までの期間が長いことが判明した。したかつて、渡航者かマラリアを軽視していること、またはマラリアの可能性を考えていないことなど、マラリアに関する意識に問題があると思われた。

現行の法律下の届け出規則は患者発生時の報告であり、その後の転帰は不明で、予防内服の有無に関する記載も要求されていない。診断根拠(スライド標本など)の証拠提出の義務もなく、患者情報に一定の限界はあるが、日本人旅行者のマラリア対策に役立つような有意義な結果を最大限引き出すことが必要である。

(2) 抗マラリア薬の適正な選択に関する臨床研究

メフロキン予防内服者にアンケート調査を実施した結果、副作用のために実際の内服率が低下していることが明らかになった。メフロキンは精神神経症状などの副作用で服用しづらいこともあり、他の抗マラリア薬が選択できる状況が望ましいと考える。また副作用の心配があるのと同時に予防内服の飲み忘れや全く内服しない旅行者も約10%おり、マラリアに対する危機感の欠如や知識不足も問題であることを再認識した。

(3) わか国における重症マラリアの治療に関する研究

本年度は重症のマラリアの治療例の報告として、東京慈恵会医科大学附属病院からは典型例が示されなかったか、いわゆるチンハオスー誘導体との併用療法がスタートし、今後その治療例の解析が待たれるところである。また他の分担研究者と連携して、たとえばタイ国での重症マラリアの治療例に関する情報の収集を進めてゆく必要性がある。

(4) 国外におけるマラリア流行調査

タイ国はこの地域において邦人の渡航がもっとも多い国であるか、従来の国家的マラリアネットワークの構築に加えて、80年代後半からプライマリーヘルスケアのなかでのマラリア対策の成果によって、マラリアはほとんど制圧されたといつてよい。現在ではミャンマー、カンボシアとの国境地域に限定した対策にシフトされている。しかし、最近タイ南部の森林部において局地的にマラリアの発生が報告されている。邦人にはこれら情報を伝達することによって、危険地域について最新の情報を公開していくことが必要である。今後、メコン圏のマラリア疫学のより正確なデータを求めて行く必要性がある。

(5) 薬剤耐性マラリアの疫学 治療学研究

リアルタイム PCR を利用して、高感度かつ高精度なヒトマラリア原虫4種の鑑別法が確立された。また、本PCR法によって *pfcr* の耐性型感受性型の区別が可能であり、同一サンプル中に両者が混在する場合それぞれの比率まで推定できる可能性が示された。本PCRシステムは、マラリアに関する遺伝情報の収集 解析に大変有効な手段となると考えられ、患者の治療方針に直結する有用な診断法として確立される可能性がある。

(6) 薬剤耐性の克服に向けての新規薬剤の評価に関する研究

ノヘンソスヘリルヒヘランンおよびシフェニルアセチルヒヘランン誘導体は、導入置換基の炭素鎖が短いほど薬剤感受性回復作用が高くなることか示された。これは立体的に小さいことか 薬剤排出ポンプに合致している可能性か考えられるか 詳細は今後明らかにしていく。また炭素鎖が短くなるにつれて抗マラリア効果

も高くなることか示された。現時点で化合物は100%DMSO 投与のため、毒性及び作用機序の研究に制限がある。そのため今後、水溶性向上のための合成化合物の検討を行う必要がある。

(7) マラリア予防 治療の効果判定に係る研究

1) PfCRT の突然変異は薬剤耐性原虫の判別に有用であることか分子メカニズムの視点からの裏付け、2) 急性期の病態を見分けることか、分岐状人工抗原ペプチドは検査効率が高いこと、3) 薬剤効果の判定に有用な人工抗原のについて大量合成方法を得ることかできたことなど、本年度の成果が認められた。今後具体的な医療の現場に応用可能な材料の供給におおいに期待かできる。

(8) マラリアの病態モデル、薬剤評価に関する研究

従来リスザルをヒトの重症化モデルとして適切であるかとうかの議論があつたか、接種感染赤血球数を多くすることにより昏睡を来す重症マラリアを発症させることかでき、病理組織学的所見からも ヒトにおける重症マラリアのモデルに成り得ると考えられた。一方、接種感染赤血球数を少なくすることにより耐過(免疫獲得)モデルとして用いることか可能と考えられた。今後のリスザルを用いた動物モデルで、マラリアの重症化メカニズムの解明や、その適切な治療法の開発などか望まれる。

(9) マラリア媒介蚊の分布及び吸血行動に関する研究

温暖化の進行に伴う熱帯性感染症媒介蚊のわか国への分布拡大が懸念されていることより、現状で3種のマラリア媒介蚊が長崎とその近隣に定着する可能性はほぼ否定されたか、国内ではたとえば石垣島では厳寒期も10度以下になることかないので、温度条件だけかみれば3種の定着は十分に可能である。現実に *An. minimus* は普通種として定着しており、今後ハマダラカの分布拡散に関して特別な関心か払われてしかるべきである。

E 結論

本年度の研究成果として特筆すべきは、日本人海外渡航者のマラリア罹患の状況、特に渡航目的地域毎での発症率の差異が明らかになり、細かく解析を行えば 帰国後マラリアを発症し

た場合の医療機関の受診が遅く、渡航者のマラリアに関する意識が低いことが示唆された。今後、より正確なデータを得ることが求められるか、海外渡航者、あるいはさらに医療従事者に対する啓発に結びつけることも必要である。

わが国では現在メフロキン以外の予防内服を勧めることが困難であるか、メフロキンでマラリア予防を行なった旅行者は、その副作用のために中止あるいは副作用を恐れて実際の内服率がかなり悪いことが把握できた。また旅行者のマラリアに対する危機感の欠如も更に内服率を低下させていると思われた。熱帯地方へ渡航する際のマラリア予防内服の重要性、危険性を、渡航者にさらに啓蒙する必要があると考えられた。

具体的な新規な治療法の開発研究成果としては、合併症のない薬剤耐性熱帯熱マラリアの治療ではメフロキンと同様にアルテミシニン製剤、アトハコン/プログアニル合剤か、またプリマキン低感受性株感染が考慮される三日熱マラリアの治療では、プリマキン総投与量の増量が有用であった。来年度からは、さらに重症マラリア患者の薬剤治療効果、副作用および臨床経過についての検討を重点的に行っていく必要がある。

上記の結果や考察より、それぞれ主任 分担研究者の学際性を十分に発揮し、各研究分野の成果を有機的に統合することが、本研究の成功の鍵となることか結論付けられる。特に媒介蚊の分布や吸血行動に関する研究の一層の充実を図り、薬剤に頼らない有効な予防法のガイドラインなどの作製を目論む必要性も承知している。

F 健康危険情報

なし

G 研究発表

1 論文発表

- (1) Kano S and Kimura K. Review – Trends in malaria cases in Japan. *Acta Tropica* 89(3), 271-278. 2004
- (2) Mizuno Y, Kawazu S, Kano S, Watanabe N, Matsuura T, Ohtomo H. In-vitro uptake of vitamin A by *Plasmodium falciparum*

Annals Trop Med Parasitol, 97(3), 237-243. 2003

- (3) Krudsood S, Chalernrut K, Pengruksa C, Srivilairit S, Silachamroon U, Treeprasertsuk S, Kano S, Brittenham GM and Looareesuwan S. Comparative clinical trial of two-fixed combinations dihydroartemisinin-naphthoquine trimethoprim (DNP) and artemether-lumefantrine (Coartem/ Riamet) in the treatment of acute uncomplicated falciparum malaria in Thailand, Southeast Asian J Trop Med Pub Hlth, 34(2), 316-321, 2003

- (4) Hatabu T, Kawazu S, Suzuki J, Valenzuela RF, Villacorte EA, Rivera PT and Kano S. In vitro susceptibility of *Plasmodium falciparum* isolates to chloroquine and mefloquine in southeastern Mindanao Island, the Philippines, Southeast Asian J Trop Med Pub Hlth, 34(3), 546-551, 2003

- (5) 狩野繁之、増田剛太 マラリア、病理と臨床、21 (臨時増刊号)、208-214, 2003

- (6) 狩野繁之 マラリア 新世紀の感染症学(上) –ゲノム グローバル時代の感染症アップデートー、日本臨床、61 (Suppl 2), 598-602, 2003

- (7) 狩野繁之 薬剤耐性マラリア、新世紀の感染症学(下) –ゲノム グローバル時代の感染症アップデートー、日本臨床、61 (Suppl 3), 214-220, 2003

2 学会発表

- (1) Shugeyuki Kano Imported malaria cases in Japanese travelers International Conference on Malaria – Current Status and Future Trends Chulabhorn Research Institute Bangkok, Thailand, February 16-19 2003

- (2) 畑生俊光、河津信一郎、Elena A Villacorte、佐藤久美子、Pilarita T Rivera、狩野繁之 熱帯熱マラリア原虫フィリヒン ミンダナオ島分離株における *pfcr1* および *plmdr 1* 遺伝子の多型の解析 第72回日本寄生虫学会大会、久留米大学御井キャンパス 2003 3 28-30

(3) 鈴木守 狩野繁之 アジアのマラリアに関する諸問題、第26回日本医学会総会、福岡、2003 4 4-6

(4) 狩野繁之 シンポジウム「若い人の旅行医学」ハックバノカー 第2回日本旅行医学会大会、府中の森芸術劇場、2003 4 18-19

(5) 狩野繁之 シンポジウム「輸入感染症の臨床的アプローチ」マラリアの新しい診断 治療法、第14回日本臨床寄生虫学会、長崎大学医学部記念講堂、2003 6 21

(6) 狩野繁之 シンポジウム「旅行時の発熱性疾患」マラリア、第7回海外渡航者の健康を考える会大会、大阪国際会議場、2003 7 11

(7) Pilarita Tongol Rivera Shigeyuki Kano, Shin-ichiro Kawazu Jesus Sarol Celia Torres Villanueva Denise Mirano, Nozomu Ikenoue Elena Villacorte, Aleyla Escueta and Ruben Valenzuela Virulence Markers of *Plasmodium falciparum* The Philippine Society of Parasitology Scientific Meeting Philippine Animal Health Center Quezon City, Philippines 23 August 2003

(8) 狩野繁之 輸入マラリアの現状と対策、ワークショップ XIII 輸入感染症の今 ポーダレス時代に生じた新しい問題、第52回日本感染症学会東日本地方会 第50回日本化学療法学会東日本支部会 第86回日本細菌学会関東支部会合同学術集会、横浜ハイシェラトンホテル&タワース 2003 10 30-31

(9) Yuko Katakai, Rachatawan Chuabchalard, Kanako Komaki-Yasuda Shin-ichiro Kawazu Sornchai Looareesuwan, Shigeyuki Kano Development of a real-time PCR assay for identification of the four human malaria parasite species in mixed infections, Joint International Tropical Medicine Meeting 2003 Siam City Hotel Bangkok Thailand 2003 12 2-4

H 知的財産権の出願 登録状況 (予定を含む)

1 特許取得

(1) 竹内勤、高柳弘明、長由美子、小林正規、佐藤容子、鹿野晃一、坂口正一、宮田善之 シフェニルアセチルヒヘラシン誘導体及び耐性克服剤 特許出願 特願 2003-134282 号

2 実用新案登録

なし

3 その他

なし

厚生労働科学研究費補助金（新興 再興感染症研究事業）
分担研究報告書

国内におけるマラリア発生動向調査

分担研究者 木村幹男 国立感染症研究所感染症情報センター 室長

研究要旨 日本人海外渡航者のマラリア罹患の状況、特に渡航目的地域毎での発症率の差異が明らかになり、帰国後マラリアを発症した場合の医療機関の受診か遅く、渡航者のマラリアに関する意識の問題が示唆された。今後、より正確なデータを得ることか求められるか、海外渡航者、あるいはさらに医療従事者に対する啓発に結びつけることも必要である。

A 研究目的

マラリアは 1999 年 4 月施行のいわゆる感染症法により 4 類感染症に規定され、診断後 7 日以内の報告が義務つけられた。その後、2003 年 11 月には感染症法の一部改正で新 4 類感染症となり、診断後直ちに報告することか義務つけられた。今回我々は、このような国の発生動向調査から得られたマラリア報告例の解析を行い、日本人海外渡航者のマラリア対策に役立てることを試みた。

B 研究方法

1999 年 4 月～2003 年 5 月末の期間に、感染症法に基づいて報告された症例の中で、「最近数年間の主な居住地が日本である者」を「日本人」と定義し、解析の対象とした。日本人渡航者の渡航先については、第 40 出入国管理統計年報（平成 13 年度版 法務省統計）を参照した。

（倫理面への配慮）

倫理面では 感染症法での届出が個人を特定できない形でなされているため 問題はないと判断される。

C 研究結果

1999 年 4 月～2003 年 5 月末の期間に報告されたマラリアは 489 例で うち日本人は 340 例（69.5%）であった。2001 年 9 月の米国での同時多発テロ以降に渡航者数が減少したのを反映したと思われるか、同年 10 月以降のマラリアの報告数は減少した。しかし、明らかな季節変動性は認められなかった。性別では 男性 253 例（74%）、女性 87 例（26%）であった。また、年齢の中央値は男性 30 歳（4～78 歳）、女性 31.5 歳（7～68 歳）であり、両者の分布に統計学的有意差は認めなかった。年齢群ごとにみると、20

～39 歳か全体の 70%を占める一方、20 歳未満か 19 例（5.6%）、60 歳以上か 18 例（5.3%）みられ、いわゆる健康弱者かマラリア症例の 10%強を占めていた。

型別では熱帯熱マラリアか 46%で最も多く、次いで三日熱マラリア 39%、卵形マラリア 3%、型別不明か 12%であった。

推定感染地域では、アフリカか 139 例で最も多く、次いで東南アジア 114 例、インド亜大陸 37 例、オセアニア 29 例、中南米 8 例、東アジア 3 例、その他およひ不詳かそれぞれ 5 例、3 例であった。推定感染地域ごとに熱帯熱マラリアの占める割合をみると アフリカでは 73%であったのに対して、東南アジアでは 25%であった。

平成 13 年度出入国管理統計資料によると、2000 年の日本人の出国者数は約 1780 万人であり、そのうちマラリア浸淫地域への出国者としては、東南アジアか約 270 万人、インド亜大陸か約 16 万人、サハラ以南アフリカか約 2 万 1 千人、南米か約 6 万 4 千人、オセアニアか約 3 千人であった。2000 年 1～12 月の日本人マラリア症例は 105 例であり これを推定感染地域ごとにみると、東南アジア 41 例、インド亜大陸 9 例、サハラ以南アフリカ 36 例、南米 4 例、オセアニア 10 例であった。このことから、日本人渡航者 10 万人当り帰国後にマラリアを発症した数は、東南アジアへの渡航者では 1.5 例であるのに対して インド亜大陸では 5.6 例、サハラ以南アフリカでは 17.4 例、南米では 6.3 例、オセアニアでは 37.5 例であった。

発病から診断に至るまでに要した日数は、中央値 5 日（0～110 日）であるか、発病から初診に至るまでに要した日数は中央値 4 日（0～110 日）と長く、初診から診断までに要した日

数は中央値 0 日 (0~66 日) であった。これらの日数のばらつきに、年度、性別、推定感染地として統計学的有意差は認められなかった。発病から診断に至るまでに 8 日以上を要した者が 77 例 (28.2%) もあり、さらに 30 日以上か 5 例 (1.8%) みられた。これらの 5 例中 3 例は三日熱マラリア、1 例は熱帯熱マラリア、1 例は卵形マラリアであった。

D 考察

日本人海外渡航者で帰国後にマラリアを発症した者としては、アフリカまたは東南アジアに渡航した 20~30 代の男性が多かった。しかし、全体の 10% は 20 歳以下、または 60 歳以上のいわゆる健康弱者であり、マラリアに罹患すると重症化・死亡の危険が高い年齢群であるので、特別に啓発の対象とする必要がある。

帰国後にマラリアを発症した率を渡航目的地ごとにみた場合、東南アジアを 1 とすると、インド亜大陸 3.7 倍 (95% CI 1.8~7.6)、サハラ以南アフリカ 114.9 倍 (73.4~179.8)、南米 4.1 倍 (1.5~11.5)、オセアニア 248.1 倍 (124.2~495.8) であり、海外でも報告されていることとサハラ以南アフリカが高かったか、例数が少ないとは言え、オセアニアかサハラ以南アフリカより高かったことは注目すべきである。このような地域毎での感染率の差異は、渡航者、および帰国後の発熱患者を診療する医療従事者にとって重要な情報として生かす必要がある。

発病から診断までの遅延の原因として、とくに発病から受診までの期間が長いことが判明した。したがって、渡航者がマラリアを軽視していること、またはマラリアの可能性を考えていないことなど、マラリアに関する意識に問題があると思われる。今後は渡航者を対象に、帰国後マラリアを発症する可能性があることを忘れず、その際には直ちに専門医療機関を受診するような啓発が必要である。今後、マラリアによる重症化例・死亡例に絞って、上記のような検討を行なう予定である。

国の発生動向調査では患者発生時の報告であり、その後の転帰は不明で、予防内服の有無に関する記載も要求されていない。このような限界はあるか、日本人旅行者のマラリア対策に役立つような有益な結果を最大限引き出すことが必要である。

E 結論

日本人海外渡航者のマラリア罹患の状況、特に渡航目的地域毎での発症率の差異が明らかに

なり、帰国後マラリアを発症した場合の医療機関の受診が遅く、渡航者のマラリアに関する意識の問題が示唆された。今後、より正確なデータを得ることか求められるか、海外渡航者、あるいはさらに医療従事者に対する啓発に結びつけることも必要である。

F 健康危険情報

なし

G 研究発表

1 論文発表

(1) 木村幹男 名和行文 寄生虫症 寄生虫症の治療 3 稀用薬の保管体制の進歩 治療学 37 621-626, 2003

(2) 木村幹男 重松美加 旅行者感染症に関する情報の入手 医学のあゆみ 206 434-438, 2003

(3) 木村幹男 金 恵叔 綿矢有佑 話題の抗微生物薬をめぐって 4 抗原虫薬 マラリア臨床と微生物 30 621-630, 2003

(4) Kimura, M, Suzuki, A, Matsumoto Y, Nakajima, K, Wataya, Y, Ohtomo H Epidemiological and clinical aspects of malaria in Japan J Travel Med 10 122-127 2003

(5) Kano S, Kimura M Trends in malaria cases in Japan Acta Trop 89 271-278 2004

2 学会発表

(1) Kondo, H, Kimura, M, Hamada, A, Namikawa, K, Umemura, S, Okoshi, H, Ori, M, Nishiyama, T, Yamasawa, T, Kanazawa, T, Nakamura, N, Shimada, M, Osaki, M The Japanese Society of Travel and Health six years experiences and future perspectives 8th Conference of the International Society of Travel Medicine New York 2003

(2) 木村幹男 シンポジウム「輸入感染症の臨床的アプローチ」 旅行者感染症に対する国内外における旅行医学的取り組み 第 14 回日本臨床寄生虫学会 2003 年

(3) 木村幹男 川「村」 浜田 勝 日本人海外渡航者のマラリア スタンハイ治療の実態 第 1 回海外渡航者健康学会 2003 年

H 知的財産権の出願 登録状況 (予定を含む)

なし

厚生労働科学研究費補助金（新興 再興感染症研究事業）
分担研究報告書

抗マラリア薬の適正な選択に関する臨床研究

分担研究者 岩本愛吉 東京大学医科学研究所 教授

研究要旨 わか国においては、2001年10月よりマラリア予防薬としてメフロキンの処方か可能となった。医科学研究所附属病院においてメフロキンをマラリア予防目的に処方した旅行者は2003年末までで48名に達した。渡航地域別で見るとアフリカが34名（71%）と最も多く、ついでアジア7名（15%）、アメリカ5名（10%）であった。このうち7名ではその渡航国で推奨されるマラリア予防薬（International Travel and Health, WHO, 2002年度版）はメフロキン以外の薬剤であったか、本邦においては未承認でありやむなくメフロキンを処方した。メフロキンは精神神経症状などの副作用で服用しづらいこともあり、他の抗マラリア薬が選択できる状況か望ましいと考えられた。また、メフロキン予防内服処方例を年度別に見ると、2001年（10～12月）7名、2002年23名、2003年18名で顕著な増加傾向は認めていない。熱帯地方へ渡航する際のマラリア予防内服の必要性を、渡航者に啓蒙する必要があると考えられた。

A 研究目的

マラリア流行の再興が世界的にも懸念されており、海外渡航者の増加により国内外における渡航者のマラリア発症例は増加している。しかし、わか国におけるマラリア医療は、かなり限られた病院においてしか適切な診察・治療を受けられず、救命できない症例もみうけられる。マラリア医療水準の低下およびマラリア発症例の増加を抑えるためには、まず国内のマラリア発症・予防の実態をつかむことが重要と思われる。東京大学医科学研究所附属病院（以下、当院）は、過去よりマラリア患者ならびに渡航前予防希望者の受診が数多くあり、治療実績も高いため、より多くの病歴が収集できる。よって近年のマラリア患者の病歴、治療歴などの収集を行い、わか国のマラリア感染の実態・特徴を見出すよう分析を行うことにより、わか国のマラリア予防治療のカイドライン作成に多いに役立つものとなる。

B 研究方法

わか国において2001年10月よりメフロキンの処方か可能となり、当院において2003年までにメフロキンをマラリア予防目的に処方した旅行者の調査および2003年度にメフロキンを

予防内した旅行者にアンケート調査を行なった。（倫理面への配慮）

疫学研究に関する倫理指針（平成14年6月17日、文部科学省・厚生労働省）がこの指針の適用外と規定する「手術、投薬等の医療行為を伴う介入研究」（第1 基本的考え方、2 適用範囲参照）に該当することを当院の治験審査委員会に報告した。

C 研究結果

当院においてメフロキンをマラリア予防目的に処方した旅行者は2003年末までで48名に達した。マラリア予防目的に渡航前受診をした旅行者について渡航地域別で見るとアフリカが34名（71%）と最も多く、ついでアジア7名（15%）、アメリカ5名（10%）であった。このうち7名では、その渡航国で推奨されるマラリア予防薬（International Travel and Health, WHO 2002年度版）はメフロキン以外の薬剤であったか、本邦においては未承認でありやむなくメフロキンを処方した。2001年9月にメフロキンが認可されて以来、マラリアの予防目的にメフロキンの処方を希望して旅行者が受診するようになったか、実際にメフロキン予防内服処方を受けた患者数は、2001年（10～12月）7名、2002

年23名、2003年18名で顕著な増加傾向は認め
ていなかった。

旅行医学関連を目的に 2003 年に当院を受診
した旅行者の内訳は、渡航前受診についてマラ
リア予防 18 名、予防接種目的 13 名、その他 1
名であった。また渡航後に受診した 63 名中、13
名のマラリア患者が受診した。このうち三日熱
マラリア 8 例、卵形マラリア 2 例、熱帯熱マラ
リア 1 名、型不明のマラリア患者 2 例であった。

マラリア予防でメフロキンを内服した状況
について調査したところ、メフロキンを処方通
りに内服した旅行者は33%にすぎなかった。
内服率の悪い原因として 飲み忘れがあったも
のか11%あり、副作用や内服を忘れたために内
服を中止したものは28% 副作用が心配で全く
服用しなかったものも2名あげられた。メフロキ
ンの副作用としては、めまいと吐き気が43%の
旅行者にみられ、次いで悪夢 頭痛などが各々
21%、14%にみられ精神神経症状が多く占めた。

帰国後に メフロキン処方者へのアンケート
を行い、次回旅行時のマラリア予防内服につ
いて調査した。「次回もする」という旅行者が32%、
「我慢してする。」が28%、「副作用がなかつ
たらする。」が11%、「面倒なのでしない。」
が6%、「副作用がつかなく、もう服用しない。」
は6%みられ、全体でも「もう飲みたくない。」
と言う旅行者が、多くを占めていた。回答者か
らの意見には、「現地にはもっと良い予防薬か
あるらしいので次回は現地で予防をしたい。」、
「副作用のため渡航を延期し行程も変更したが、
現地の薬局では軽いメフロキンでよいといわれ、
日本で相談したことを後悔している。」、「副
作用が心配で内服せずに蚊に刺されないように
注意している。」 「禁酒するのがいやなので
内服しなかった。」と副作用の問題が大きい
かマラリア予防の重要性の認識不足も伺われた。

D 考察

2001 年 10 月よりマラリア予防薬としてメフ
ロキンの処方が可能となり 当院でメフロキ
ンをマラリア予防目的に処方した旅行者は 2003
年末までで 48 名に達した。渡航地域からみて
渡航国で推奨されるマラリア予防薬はメフロキ
ン以外の薬剤であったか、本邦においては未承

認でありやむなくメフロキンを処方した。メフ
ロキン予防内服者にアンケート調査を実施した
結果、副作用のために、実際の内服率が低下し
ていることが明らかになった。メフロキンは精
神神経症状などの副作用で服用しづらいことも
あり 他の抗マラリア薬が選択できる状況が望
ましいと考える。また副作用の心配があるのと
同時に予防内服の飲み忘れや全く内服しない旅
行者も数十%おり、マラリアに対する危機感の
欠如や知識不足も問題であることを再認識した。

E 結論

メフロキンにてマラリア予防を行なった旅行
者は、その副作用にて中止あるいは副作用を恐
れて実際の内服率がかかなり悪いことか把握でき
た。また旅行者のマラリアに対する危機感の欠
如も更に内服率を低下させていると思われた。
熱帯地方へ渡航する際のマラリア予防内服の重
要性、危険性を、渡航者に啓蒙する必要かある
と考えられた。また渡航地域に合わせたマラリ
ア予防か行なえるように、メフロキンの副作用
ばかりを恐れないような、他のマラリア予防薬
か選択できる状況か望ましいと思われる。

F 健康危険情報

なし

G 研究発表

1 論文発表

(1) Koibuchi, T, Nakamura, T, Mura, T, Endo, T, Nakamura, H, Takahashi, T, Kim, H-S, Wataya, Y, Washizaki, K, Yoshikawa, K, and Iwamoto, A Acute disseminated encephalomyelitis following Plasmodium vivax malaria J Infect Chemother 9 254-256, 2003

2 学会発表

(1) 中村哲也 熱帯感染症の臨床、途上国の
実態と輸入感染症の動向 (マラリア) 第44
回日本熱帯医学会 北九州国際会議場
2003 10 10-11

H 知的財産権の出願 登録状況

なし

厚生労働科学研究費補助金（新興 再興感染症研究事業）
分担研究報告書

わか国における重症マラリアの治療に関する研究

分担研究者 吉川晃司 東京慈恵会医科大学附属病院感染制御部 助手

研究要旨 東京慈恵会医科大学附属病院において最近10年間に診療したマラリア患者89例について、疫学的背景および治療成績を検討した。熱帯熱マラリアが53%、三日熱マラリアが43%を占め、熱帯熱マラリアはアフリカに、三日熱マラリアはアジア・中南米に多く認められた。死亡例は認められず、合併症のない薬剤耐性熱帯熱マラリアの治療では、アルテミシニン製剤、アトハコン/フログアニル合剤が、プリマキン低感受性株感染が考慮される三日熱マラリアの治療では、プリマキン総投与量の増量が有用であった。

A 研究目的

近年、わが国の国際化に伴い、日本人の渡航者ならびに外国人の日本への入国者は多様化かつ増加傾向にあり、それに伴い熱帯地域からの輸入マラリア患者が増えている。マラリアの治療方針は、マラリアの種別、推定感染地域、重症度などを考慮した抗マラリア薬を選択することおよび病態合併症に応じた適切な支持療法を行うことであるが、薬剤耐性熱帯熱マラリアがほぼ全熱帯地に拡散し、そのためマラリアの治療法は困難になっている。最近10年間の東京慈恵会医科大学附属病院におけるマラリア患者について解析し、疫学的背景と治療成績について検討した。

B 研究方法

1994年から2003年までの過去10年間に本学においてマラリアと診断され治療を行った89例を対象とし、マラリア患者の疫学的背景およびマラリア種別の治療成績について検討した。熱帯熱マラリアは、WHO重症マラリア基準（2000年）を参考に合併症のない熱帯熱マラリアと重症熱帯熱マラリアに分けて検討した。

マラリア検査は、1994～95年は末梢血塗抹ギムサ染色標本の鏡検のみ、1996年はギムサ及びアクリシンオレンシ染色法、1997～2003年はさらにマラリア抗原検出法（dip stick法）を加えた3種類の検査法にて行った。

（倫理面への配慮）

対象症例の人権および利益の保護には十分な配慮をはかり、個人が識別できる可能性のある情報は一切公表しないことを厳守した。

C 研究結果

1 疫学的背景

本学で診療した年間マラリア患者数は、前期5年間は3～8例、後期5年間は10～19例であった。種別は熱帯熱マラリア47例（合併症のない熱帯熱マラリア38例、重症熱帯熱マラリア9例）、三日熱マラリア38例、熱帯熱三日熱マラリア混合感染2例、卵形マラリア1例、四日熱マラリア1例であった。性別は男性77.5%、女性22.5%、国籍は日本人88.8%、外国人11.2%であった。年齢は20歳代、30歳代がそれぞれ約40%で、以下40歳代、50歳代、10歳代、60歳代の順であった。渡航目的は観光37.1%、業務・研究31.5%、ボランティア11.2%であった。推定感染地はアフリカ51.7%、アジア36.0%、中南米6.7%、オセアニア5.6%であった。熱帯熱マラリアはアフリカに、三日熱マラリアはアジア・中南米に多く認められた。マラリア予防内服は23.6%の患者で行われていたが、そのうち95.2%は薬剤選択または内服方法、内服期間が不適切であった。

2 治療成績

治療は種別、推定感染地、重症度等を考慮して薬剤を選択した。合併症のない熱帯熱マラリアはメフロキン単独または他剤併用、アルテミシニン

製剤 メフロキン併用、アトハコン/プログアニル合剤を 重症熱帯熱マラリアはキニーネ注射剤と他剤の併用を行った。三日熱マラリアはクロロキンまたはメフロキンに加えてフリマキンを投与し、ハブアニューギニア、インドネシアの一部での感染例に対してはフリマキン総投与量の増量を行った。重症例は病態に応じて、輸血 血漿交換、血液透析等の支持療法を施行した。帰国のために転帰不明な症例を除く全例が軽快し 死亡例はなかった。

D 考察

本学で診療した最近5年間のマラリア患者は10～19例で、わか国のマラリア患者の約10%を占めていた。マラリア患者の年齢分布、性別は20～30歳代の青年層および男性に多かった。渡航目的は観光が最も多かったが、業務 研究、ボランティアなど渡航者の多様化が確認された。マラリア種別は熱帯熱マラリア52.8%、三日熱マラリア42.7%と熱帯熱マラリアが多く、種別の推定感染地は、熱帯熱マラリアはアフリカに、三日熱マラリアはアンア、中南米に多く認められ、日本全体の比率と同様の傾向が見られた。マラリア予防内服を行っていた患者のほとんどは不適正な方法であり、マラリア予防内服の啓発、マラリア予防ガイドラインの制定が望まれた。

薬剤耐性熱帯熱マラリアの治療法として、アルテミシニン製剤、アトハコン/プログアニル合剤の有用性が海外で報告されている。今回の検討において、薬剤耐性が考慮される合併症のない熱帯熱マラリアにおいて、両者はメフロキンを中心とした治療と同様に良好な成績を示した。

三日熱マラリアはパプアニューギニア インドネシアの一部などのフリマキン低感受性株の報告地域からの帰国者にはフリマキン総投与量の増量を行い、再発例は認められなかった。

転帰は推定感染地、重症度等に応じた治療法の選択および病態に応じた支持療法により、帰国のために転帰不明な症例を除く全例が軽快し、死亡例は認められなかった。

E 結論

合併症のない薬剤耐性熱帯熱マラリアの治療ではメフロキンと同様にアルテミシニン製剤、アトハコン/プログアニル合剤が、またフリマキン低感受性株感染が考慮される三日熱マラリアの治療では、フリマキン総投与量の増量が有用であった。

今後は、マラリア患者の患者背景、診断時の臨床所見について詳細に調べ臨床的特徴を明らかにするとともに、治療薬ことの治療効果、副作用および臨床経過について検討を行っていく予定である。

F 健康危険情報

なし

G 研究発表

1 論文発表

- 1) 大友弘士、吉川晃司 理解して実践する感染症診療 投薬ガイド マラリア 総合臨床 52増 1176-1182、2003
- 2) 大友弘士、水野泰孝、吉川晃司 輸血関連感染症検査 2 マラリア Medical Technology 31 1427-1432、2003

2 学会発表

- 1) Koji Yoshikawa et al Clinical analysis of malaria chemoprophylaxis among Japanese malaria patients at The Jikei University Hospital 2nd East Asian Conference on Infection Control and Prevention (2003年11月、ソウル)
- 2) 吉川晃司、大友弘士ほか 熱帯熱マラリアに対するアトハコン/プログアニル合剤(マラロン)の治療成績 第52回日本感染症学会東日本地方会総会(2003年10月 東京)
- 3) 大友弘士、木村幹男、吉川晃司ほか 2000-2001年におけるマラリア治療概況 第52回日本感染症学会東日本地方会総会(2003年10月 東京)

H 知的財産権の出願 登録状況

なし

国外におけるマラリア流行調査

分担研究者 建野正毅 国立国際医療センター医療協力局 課長

研究要旨 日本人海外渡航者か メコン圏諸国のマラリア流行地域に旅行する際の疫学情報の把握と対策の進行状況把握をおこない、そのリスクの評価研究を行った。主に国別の調査を行ったが、タイにおいてはミャンマー及ヒラオスとの国境地域にその流行のフォーカスがあることが重要で、薬剤耐性マラリアの分布を常に念頭におかなければならない。またミャンマー、ヘトナム、カンボシア、ラオスのそれぞれの国においては、渡航者の行動パターンと感染の危険率との関係性に留意しなければならないことも明らかになった。また同地域における適切な医療機関を把握か、適切な診断治療のために必須であり、その情報の収集も徹底される必要性が認められた。今後 メコン圏のマラリア疫学のより正確なデータを得ることか求められる。

A 研究目的

日本国からの海外渡航者の増加、世界の薬剤耐性マラリアの流行拡散、さらには国内における熱帯病の医療体制がいまだに完全ではないことなとから、渡航者のマラリア症例、死亡例の増加を生んでいることか問題となっている。主任研究者狩野らによって国内外の事情把握かなされているか、研究分担者はおもに海外におけるマラリア流行の実情と、海外渡航者が受けられる医療体制について解析を行うことを目的とした。

B 研究方法

1 メコン圏諸国のマラリア流行の把握と対策の進行状況把握と今後の動き

初年度の平成 15 年は現在タイ国で進行中である国際寄生虫対策アジアセンター（日本－タイ技術協力プロジェクト）をヘースとして、マラリア流行諸国のなかでは最も邦人海外渡航者か多いと考えられるメコン諸国のマラリア流行を把握する。特に Roll Back Malaria Initiative Mekong Malaria Initiative にもとついて 90 年代後半より行われた各国でのマラリア対策の進行状況と成果を評価し解析を加える。

これらに加えて、主任研究者の狩野らと薬剤耐性情報を収集する有効な治療法について検討を加える。

2 邦人海外渡航者か受けられるマラリアに対する医療事情の解析（メコン圏諸国をモデルとして）

初年度および次年度には邦人かマラリア感染をした場合の現地て受けられる医療体制を各国の実情に合わせて考察する。

3 中央アジア アフリカにおけるマラリア流行の把握

最終年度には、近年紛争によって援助を主体とした邦人の渡航か増加すると考えられる中央アジアのマラリア対策の進行状況と現状、さらに泥沼化しつつあるアフリカのマラリア対策の現状を、WHO（世界保健機構）らの情報をもとに解析を行う。

B 研究結果と D 考察

1 メコン圏諸国のマラリア流行の把握と対策の進行状況把握と今後の動き

タイ国はこの地域において邦人の渡航かもっとも多い国であるか、従来の国家的マラリアネットワークの構築に加えて、80 年代後半からプライマリーヘルスケアのなかでのマラリア対策の成果によって、マラリアはほとんど制圧されたといつてよい。現在ではミャンマー、カンボシアとの国境地域に限定した対策にシフトされている。タイ王室のファンドと USAID の BORDER MALARIA プロジェクト、さらにビルゲイツファンドによる支援か行われているか、最近タイ南部の森林部において局地的にマラリアの発生か報告されている。邦人にはこれら情報を伝達することによって、危険地域について最新の情報を公開していくことか必要である。

ヘトナム、ラオス、カンボシアは 90 年代初めにはマラリアの全国規模の流行か問題になり媒介蚊か生息しないとされる首都圏の医療施設においても 流行地域からのマラリア患者からの搬送 流行地域からの人の移動によってマラリアは主要疾患である状態であった。Mekong Malaria Initiative にもとついて 90 年代半ばから各国て全国規模のマラリア対策か進められたか これは殺虫剤を浸透させた蚊帳のコミュニティーヘースの普及による予防と末端医療施設もしくは村落での早期診断治療 末端医療施設

の治療システム強化と重症治療対策を主な柱として進められたものである。その結果、ベトナムのハノイやホーチミンなどの都市部の病院でマラリアはまれな疾患に現在はなっている。ベトナム保健省の発表では、毎年行われる蚊帳の殺虫剤の浸透は、全土においてほぼ100%維持されているとの報告されている。この成功は中央から末端までの行政組織が強化であった点か原因と考察される。ベトナムのマラリア流行地は山間部や森林部に限局しつつあり、邦人にはその地域に入る場合に注意を呼びかける必要が残っている。ラオス、カンボジアにおいても全国の医療施設でのマラリア患者発生は全国規模の対策試行以前に比して2001年には半減したことが報告されている。しかしながらラオス南部、カンボジア北部を中心に依然としてマラリアは猛威をほこっている。また患者が減少したといえ、首都圏以外ではマラリアの感染地域であり、ラオスでは邦人が首都からわずか50KM以内で感染したことも報告されており、主要な都市から出るような場合には注意を促す必要がある。

ミャンマーでは、政治的理由からマラリア対策へのドナーからの支援が小額であるために、全国規模の対策は行われていないのが現状である。このため、いまたに全国規模でマラリアは流行している。森林部での流行が主であるか、森林労働者や土木従事者等のマラリア流行地への流入等によってマラリアのあらたな局地的アウトブレイクが多発し、また都市の病院にても日常的にマラリア患者は見られる状態がつついていることから、限られた都市部を除いてマラリアの感染の危険は現在でもあり、渡航者に対しては十分な注意の喚起が必要である。

また、タイを除いて、メコン地域では熱帯熱マラリアか三日熱マラリアと比していまた多く流行している。このため感染の既往がほとんどの邦人の場合、重症化するリスクも高いことはいままでもない。

2 邦人海外渡航者が受けられるマラリアに対する治療事情の解析

マラリアの治療の面からの基本的対処方針は、早期診断早期治療であることは現在でも変わっていない。ベトナム、ラオス、カンボジアにおいては、各ドナーの国家マラリア対策への機材技術訓練の両面からの支援によって、全国的に公的末端医療機関の診断レベルの質的向上が認められている。さらに近年、DIPSICKといわれているマラリア簡易診断法が普及しているため、検査技師のいない末端医療施設でも検査ができてくる場合が多い。また県レベルの病院でも、顕微鏡を使用した検査にあわせて行われる場合も多く、検査の質の向上につながっている。邦

人がマラリア危険地域である森林部や僻地において発熱などの症状があった場合、末端医療施設から信用できないといって、みすみす早期診断の機会を逃がしていることも多いのではないだろうか。また闇雲な治療薬の素人療法を行っている場合もあると考えられる。よって邦人のマラリア感染地域に入る可能性があるものには現地医療機関による早期診断早期治療を受けるよう促すことが重症化のリスクを減らすことにつながるだろう。

しかしながら一旦重症化した場合の治療、患者管理については、末端医療施設ではいまた問題が多いといえる。ラオスやカンボジアでは県レベルでも、十分な対処かなされているとはいえない。これに対してはIMCIアプローチにマラリアを含ませるなどの試みによって改善が始まったばかりであるため、問題がある状態が続くことが予想される。これについては来年度に調査を行う予定である。

E 結論

日本人海外渡航者のマラリア罹患の状況、特に渡航目的地域毎での発症率の差異が明らかになり、帰国後マラリアを発症した場合の医療機関の受診が遅く、渡航者のマラリアに関する意識の問題が示唆された。今後、より正確なデータを得ることが求められるか、海外渡航者、あるいはさらに医療従事者に対する啓発に結びつけることも必要である。

F 健康危険情報

なし

G 研究発表

1 論文発表

- (1) 建野正毅 国際医療協力局の役割、国際保健医療ハンドブック、国立国際医療センター編 国際開発ジャーナル社 東京 (2001) 11-19
- (2) Kobayashi J *et al* The effectiveness of impregnated bed net in malaria control in Laos *Acta Trop* (2004) 89(3) p299-308
- (3) Toma H, Kobayashi J *et al* Field application and evaluation of a rapid immunochromatographic test for detection of *Plasmodium falciparum* infection among the inhabitants of Lao PDR *Southeast Asian J Trop Med Pub Hlth* (2003) 34(1) p43-47

2 学会発表

なし

H 知的財産権の出願 登録状況

なし

厚生労働科学研究費補助金（新興 再興感染症研究事業）
分担研究報告書

薬剤耐性の克服に向けての新規薬剤の評価に関する研究

分担研究者 竹内 勤 慶應義塾大学医学部熱帯医学 寄生虫学教室 教授

研究要旨 クロロキン耐性マウスマラリア原虫 *Plasmodium chabaudi* (AS strain chloroquine-resistant(3CQ))を対象にクロロキン耐性解除を指標として25種の新規シベンゾスヘリルピペラシン誘導体およびジフェニルアセチルピペラシン誘導体を合成した。新規合成化合物の耐性解除効果はマウスを用いるスクリーニング試験で検討した。その結果、腹腔投与で全合成化合物に顕著な耐性解除作用が認められ、特にシベンゾスヘリルピペラシン誘導体は高い効果を示した。薬効とジベンゾスヘリルピペラシン誘導体の構造は、1) N-置換基側鎖の炭素鎖が4以下、2) 不飽和結合を有する化合物、に高い解除作用が見られた。また、炭素数4以下の化合物には耐性解除作用のほかに抗マラリア活性も見られたため、構造変換を行っている。

A 研究目的

薬剤耐性マラリア克服の一手段としてマラリア原虫の薬剤への感受性を回復させる作用を有する化合物を合成し、耐性株の出現により棄却されつつある優れた抗マラリア薬の再利用を可能にすることを目的とする。

B 研究方法

1) 基本骨格と誘導体の合成 多剤耐性菌およびMRSAなどで薬剤耐性となった病原微生物の薬剤感受性回復作用をもつシベンゾスヘリルピペラシン系化合物にマウスのクロロキン耐性マラリア株のクロロキン感受性を回復させる作用を認めた。そのため、さらに効果のある化合物への変換を検討した。最終目的が臨床応用のため、簡便な合成法を検討した。基本骨格シベンゾスヘリルピペラシンを塩酸塩として得た後、ヒペラシンの2級アミンに種々の置換基を導入した。また、ジフェニルアセチルピペラシン骨格を合成し、同様に誘導体を合成した。

2) 薬剤のスクリーニング *Plasmodium chabaudi* (As strain chloroquine-resistant (3CQ))をICRマウス(雌4-5

週齢,20-25g)に 5×10^6 個/0.2mlのマラリア原虫感染赤血球を0.85%生理的食塩水にて調製しマウス尾静脈より接種した。化合物の調製はマウス1匹への1回当たりの投与量が5-50 mg/kg/0.2mlの最終濃度になるよう100%ジメチルスルホキシド(DMSO)に予め溶解させた。マラリア原虫接種2時間後に、試験化合物、引き続き0.85%生理的食塩水にて最終濃度が0.3-4 mg/kg/0.1mlになるよう調製したクロロキン溶液を腹腔投与した。コントロール群は合成化合物のみ、クロロキンのみを投与した。化合物とクロロキンはマラリア原虫接種後0, 1, 2, 3日目に計4回の投与を行った。効果判定はマラリア原虫接種後1日毎に血液薄層塗抹ギムザ染色標本を作製し、10,000個当りの感染赤血球数をカウントしコントロール群と比較することで合成化合物のクロロキン耐性解除作用を判定した。

C 研究結果

1) 飽和成化水素を有する誘導体のスクリーニング結果 4種の試験化合物(炭素数1-4)は炭素数が短くなるのに伴い耐性解除作用が高くなり、感染赤血球数

は4日目て0になった。また、抗マラリア活性も高くなった。

2) 不飽和炭化水素を有する誘導体のスクリーニング結果 炭素数3-4で不飽和結合の位置の異なる6種化合物について検討した。側鎖が短いほど耐性解除作用が高くなる傾向が示され、副作用もみられなかった。

3) 水酸基を有する誘導体のスクリーニング結果 炭素数2-4の8種の化合物を合成した。1-2)の結果と同様、側鎖が短いほど高活性を有したか、水酸基の位置により強い副作用もみられた。

4) シフェニルアセチルピペラジン誘導体のスクリーニング結果 炭素数3-4で不飽和、水酸基を有する7種の化合物もシベンゾスヘリルピペラジンと同程度の効果を示した。

D 考察

シベンゾスベリルピペラジンおよびジフェニルアセチルピペラジン誘導体は、導入置換基の炭素鎖が短いほど薬剤感受性回復作用が高くなることか示された。これは立体的に小さいことが、薬剤排出ポンプに合致している可能性か考えられるか、詳細は今後明らかにしていく。また、炭素鎖が短くなるにつれて抗マラリア効果も高くなることか示された。現時点で化合物は100%DMSO投与のため、毒性及び作用機序の研究に制限がある。そのため今後、水溶性向上のための合成化合物の検討を行う必要がある。

E 結論

1) 全ての新規合成化合物はクロロキンとの併用投与で4日目には感染赤血球数かほぼ0となる強いクロロキン耐性解除作用を示した。

2) シベンゾスベリルピペラジン誘導体は、側鎖が短くなるにつれてある程度の抗マラリア活性も認められた。

3) 薬効と構造の相関は (1)側鎖の炭素鎖が4以下 (2)不飽和結合を含む化合物は活性が高いことか示された。また、不飽和結合は副作用を軽減もしくは消失することか示された。

F 健康危険情報

なし

G 研究発表

1 論文発表

(1) Osa Y, Kobayashi, S, Sato, Y, Suzuki, Y, Takino, K, Takeuchi, T, Miyata Y, Sakaguchi M, Takayanagi H Structural Properties of Dibenzosuberanylpiperazine Derivatives for Efficient Reversal of Chloroquine Resistance in *Plasmodium chabaudi* J Med Chem, 2003 46 1948-1956

(2) Miyata, Y, Osa, Y, Sato, Y, Takino, K, Kobayashi, S, Takeuchi, T, Takayanagi H Crystal Structure of 1-[4-(2,2-Diphenylacetyl)piperazine-1-yl]-3-buten-2-ol Anal Sci accepted

2 学会発表

(1) 滝野晃一、長由美子、小林正規、竹内勤、高柳弘明 薬剤感受性回復作用を有する新規化合物の合成—クロロキン耐性熱帯熱マラリア原虫に対する薬剤感受性回復作用— 第3回 AKPS 集会 北里化学シンポジウム (2004,2 14)

(2) 滝野晃一、長由美子、小林正規、宮田善之、坂口正一、竹内勤、高柳弘明 クロロキン耐性熱帯熱マラリア原虫の薬剤感受性回復作用を有する新規シベンゾスベリルピペラジン化合物の合成とその活性 日本薬学会第124回年会 (2004 3 30)

H 知的財産権の出願 登録状況

1 特許取得

(1) 竹内勤、高柳弘明 長由美子、小林正規、佐藤容子、滝野晃一、坂口正一、宮田善之 シフェニルアセチルピペラジン誘導体及び耐性克服剤 特許出願 特願2003-134282号

2 実用新案登録

なし

3 その他

なし