

200400625A

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16年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 狩野 繁之

平成17(2005)年 3月

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16年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 狩野繁之

平成17(2005)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	14
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	18
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	20
吉川 晃司	
4. 国外におけるマラリア流行調査	22
建野 正毅	
5. 薬剤耐性マラリアの疫学・治療学研究	24
狩野 繁之	
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	28
竹内 勤	
7. マラリア予防・治療の効果判定に係る研究	30
奥 浩之	
8. マラリアの病態モデル、薬剤評価に関する研究	32
松本 芳嗣	
9. マラリア媒介蚊の分布及び吸血行動に関する研究	34
高木 正洋	
III. 旅行記録書	36
木村 幹男、吉川 晃司、狩野 繁之	
IV. HS 若手研究者育成事業（新興・再興感染症研究推進事業）研究実績報告書	
1. 片貝 祐子	42
2. 中村 仁美	46
V. 研究成果の刊行に関する一覧表	50
VI. 研究成果の刊行物・別刷	53
日本の旅行者のためのマラリア予防ガイドライン、他	

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。以上の研究成果を有機的にまとめることで、日本の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を明らかにし、渡航者や医療従事者のマラリアに対する意識を高め、我が国の喫緊のニーズに合わせた予防法・治療法を開発することが具体的な目標となる。当該年度は3年計画の2年目であるが、成果の一部として特記すべきことは、「マラリア予防のためのガイドライン」を作製し、出版することができたことである。今後さらに、それぞれ主任・分担研究者の学際性を十分に発揮し、治療にかかるガイドラインの作成を含めた研究成果の充実を図ってゆきたい。

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

A. 研究目的

わが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類感染症に分類され、わが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。旅行者の中にはわが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、さらには現地で死亡する例さえ散見されている。日本人年間出国者数は1,329万人余り(2003年)で、米国同時多発テロの影響でいったん減少こそしたが、傾向として年々増加の一途をたどっている。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、わが国での情報不足、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。わが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。

平成16年度は、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、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、まずマラリアの予防にかかる成果の集約を優先した。すなわち「マラリア予防ガイドライン」を刊行するなどして、わが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した。

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、わが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スルートを確保する。すなわち、1) わが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。

「高位到達目標」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) わが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) わが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) わが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)

本年は研究の第2年度であり、3年間の成果と計画は以下の通りである。

(平成15年度)

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の構築を開始した。

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が出来るので、それらのチャンネルを多めに利用した。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た。

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った。

これら1)～3)を統合し、いつ・どの地域でマラリアに罹患しやすく、旅行者がどのよう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きた。

(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)をまとめた。病歴の収集は平成15年度より開始しておいた。

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・解析を行った(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った。

(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ドコンセントを書面で行う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な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～2004年12月の69ヶ月間に報告されたマラリア症例は609例であった。このうち推定感染地が海外と記載されたものは599例(98%)であった。「日本人」のマラリア症例は415例(68.1%)報告され、全期間を通じて64～70%であった。年度別に診断数をみると、2000年に150例を超えた後は連続的に減少し、最近3年間では年間約70～80例であった(詳細は分担研究報告を参照)。

(2) 抗マラリア薬の適正な選択に関する臨床研究

東大医科研病院では年間10～20名のマラリア患者が受診し、1992年から2001年に全国統計の約15%の患者の診療を行ってきた。過去のマラリア症例の解析から明らかになった問題点の一つに、旅行者のマラリアを含む熱帯感染症に対する危機意識が希薄なことがあげられる。また、一般医療機関が迅速にマラリアを診断できず治療開始が遅れ、生命予後の観点から危惧される症例が存在することも明らかになった。このような問題が存在する理由として、旅行者が気軽に健康相談ができ且つ熱帯感染症専門医の対応できる医療機関が少ないことがある。特

に、地方に在住する旅行者にとってはこの状況はさらに厳しいものと考えられる。そこでの東大医科病院ホームページ上に熱帯病に関する相談窓口を設け、電子メールによる健康相談を受け付けることを試みた。インターネットを利用することで、旅行者が居住地にかかわらず気軽に相談できることを目指した。

相談メールの内容から11件に「当院の受診を勧める」と回答した。マラリア予防の必要性を問う相談6件に対し、4件にマラリアの予防内服を勧め、予防薬処方のための来院を勧めた。また、症状があり受診の必要性を問う相談8件に対し、6件に輸入感染症の可能性が否定できず診察や検査が必要なため当院の受診を勧めた。

(3) わが国における重症マラリアの治療に関する研究

1994年から2004年に慈恵医科大学病院で診療した輸入マラリア患者96例の中で、WHO重症マラリア基準(1990年)を1つ以上満たした日本人重症熱帯熱マラリア患者9例(以下、重症群)を対象とし、日本人の合併症のない熱帯熱マラリア患者31例(以下、非重症群)と疫学的特徴、入院時臨床症状、入院時検査所見、転帰について比較検討した。日本人重症熱帯熱マラリア患者はWHO重症マラリア基準の項目では痙攣、意識障害を認める頻度が高く、末梢血原虫寄生率、血清ビリルビン値が高値であった。

(4) 国外におけるマラリア流行調査

1999-2000年の報告によると、メコン圏5カ国の市場の38%のアーテスネートは偽薬剤である。また2003年にはカンボジアでキニンとテトラサイクリンの合財の偽薬剤もみついている。2002年よりWHOが中心にメコン圏5カ国で36箇所のセンチネルサイトを設定しモニターを開始した。またUSAIDの支援によって各国独自で薬剤のモニターを行えるよう機材供与と技術支援が開始された。又各国の法整備なども検討されているが、偽薬剤の広まりは現在も深刻な状態がつづいている。

(5) 薬剤耐性マラリアの疫学・治療学研究

1) 国立国際医療センターの過去5年間のすべてのマラリア症例38例の統計解析を行い、年齢分布、季節分布、地理分布にとどまらず、治療法やその転帰を整理した。

2) アジア地域の薬剤耐性情報の収集を重ね、その感染防御の必要性和有効な治療法の検討を行い、特に、薬剤耐性マラリア及び重症マラリアの治療法としてのACT: artemisinin-based combination therapyの有用性に関する、基礎的な臨床研究成果を報告した。

3) アジアにおける個別のマラリアの流行状況や、各国におけるマラリアに関する医療体制に係る情報を入手するために、2年に1度開催される同学会は絶好の機会であった。

4) TaqManリアルタイムPCR法を用いて、熱帯熱マラリア原虫のクロロキン耐性に強く相関すると考えられている耐性関連点変異遺伝子 *pfcr* を指標として、同一サンプル中に混在する感受性型/耐性型の比率を検出するアッセイシステムの構築を行った。

(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* を対象にクロロキン耐性解除を指標として25種の新規ジベンゾスベリルピペラジン誘導体およびジフェニルアセチルピペラジン誘導体を合成し、その効果を、マウスを用いるスクリーニング試験で確認した。その構造最適化因子を洗い出すために、1) 感染状態が進んだ状況で薬剤を投与する、マウス治療モデル系での検討、2) 薬剤の投与が及ぼすグルタチオン総量への影響の検討、及び3) グルタチオンリダクターゼによるグルタチオン生成系への薬剤の直接的影響の検討を行った。マウス治療モデルでは、従来法に比べ、薬剤のより精密な評価が行えることが確認できた。又、感染状態、薬剤感受性、クロロキンの投与、耐性解除剤の投与がグルタチオン総量に大きな影響を与えていた。さらに、クロロキンも耐性解除剤もグルタチオン生成系を直接的に抑制していた。

(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対する予防・治療効果の判定材料に関し、次の3点について成果を得た。すなわち、1) 日本人に多い、急性期患者の診断に特に有効な、人工抗原の大規模合成、2) これを利用した病態検査キットの作成、そして、3) 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の合成、である。

(8) マラリアの病態モデル、薬剤評価に関する研究

リスザルモデルを用いて特にマラリア脾腫に関する病理組織学および免疫組織化学的解析を行い、parasitemia の増加に伴って起こる急性マラリア脾腫が主として赤脾髄における MRP8/14 陽性マクロファージ増加によることを明らかにした。これらリスザルで得られた知見をもとに、タイ人熱帯熱マラリア患者の血漿 MRP8/14 濃度を測定したところ、著しい高値を示すことが明らかとなった。

(9) マラリア媒介蚊の分布及び吸血行動に関する研究

海外渡航者にとって手軽で、媒介蚊による吸血回避に有効なデバイスの提案をめざして、既存の蚊取り線香や試作品の効果を、媒介蚊の多い熱帯現地にて評価した。蚊取り線香は1巻きで8時間有効であった。ニームオイルの効果は疑問視された。常温揮発性ピレスロイドを樹脂製ネットに練り込んだ試作品では、殺虫効果、吸血阻止効果とも顕著であった。効果は約3ヶ月持続した。

D. 考察

(1) 国内におけるマラリア発生動向調査

現在の発生動向を考察するに、医療機関に対する十分な支援体制の確立がまず必要である。これについては、ヒューマンサイエンス総合研究事業「熱帯病治療薬研究班（略称）」が行なっている診断支援などの有機的連携が望まれる。あるいは、マラリアを対象としたホットラインの開設も望まれる。いずれにしても、今後わが国におけるマラリア発生動向調査の見直しを系統的に行なうことにより、渡航者に対する効果的な公衆衛生学的介入を目指す必要がある。

(2) 抗マラリア薬の適正な選択に関する臨床研究

メール相談は今年が初年度であり、また、積極的な宣伝は行っていないため相談件数は21件と少なかった。しかし、1件を除いては設置目的であった海外渡航に関する相談を集めることができおり、当初の目的は果たしていると思われる。ただし問題点として、受診を勧めても来院しないことがあげられる。今後これらに対する対策、特に受診が必要であると判断した症例にいかにか早く来院させ、輸入感染症であった場合の重症化を防ぐ対策が必要であると考えられる。

(3) わが国における重症マラリアの治療に関する研究

WHO は下痢、血小板減少症、中等度の AST 上昇、低ナトリウム血症を、重症熱帯熱マラリアにおける臨床的特徴と位置づけている (Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg, 84(Suppl.2): 1-65, 1990)。下痢は本研究で重症群の半数以上に認められており、日本人重症熱帯熱マラリア患者で高率に認められる臨床的特徴として考えられた。一方、貧血、低血糖、高温は WHO 重症マラリア基準 (1990 年) にあげられているが、Hb 値、血糖値、体温は両群間に差を認めず、日本人重症熱帯熱マラリア患者において必ずしも特徴的な所見とは考えられなかった。

(4) 国外におけるマラリア流行調査

流行地においてマラリアに罹患した場合は、やみくもな自己診断と治療はさけるべきである。しかしながら診断レベルは格段に改善されているため、発熱などのマラリア疑いの症状がであれば速やかに医療機関で診断をして、さらに、各国の首都の国立医療機関にアクセスすることを最低限考慮する。またラオス、カンボジア、ミャンマー等であれば可能な範囲でタイの推奨されている医療機関での治療を考慮していく必要があると考えられた。

(5) 薬剤耐性マラリアの疫学・治療学研究

国内における患者管理の臨床研究、アジアの流行地におけるマラリア治療戦略研究の集積、学会における情報収集、エビデンスに立脚した薬剤耐性のゲノム疫学研究を合わせて展開することで、今後 ACT を大いに活用して行くべき治療体制の確立が急がれることが認識された。本年度は「マラリア予防ガイドライン」の作成が叶ったが、いよいよ来年度は「治療ガイドライン」の作成に掛かる研究の遂行を行う。

(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

マラリアのクロロキン耐性の発現にはグルタチオンが重要な役割を演じていることが示唆される。又、耐性発現には宿主細胞側の関与も示唆される。クロロキンは自身の排泄とともに還元型グルタチオンを汲み出すと同時に、還元型グルタチオン生成系を阻害し、抗マラリア作用を発現していると思われる。耐性解除剤は還元型のグルタチオンの生成系を阻害するとともに、グルタチオン関連トランスポーターによる排泄

を阻害し、耐性を解除しているものと思われる。今後、薬剤の吸収・代謝・排泄の動態と、還元型と酸化型に分けてのグルタチオンの動態の検討を行い、それらを因子として構造最適化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

熱帯熱マラリア原虫のクロロキンへの薬剤耐性は、PfCRT と呼ばれる膜蛋白質の部位突然変異が主な原因として考えられている。昨年度は突然変異部位がクロロキンと相互作用することで薬剤排出を行っている可能性を合成化学的に明らかにしたが、今年度は特許出願を見据えた応用研究を計画し実用的な部分ペプチドの開発を進めた。その成果として、1) 人工抗原合成、2) 病態検査キットの構築、3) PfCRT 蛋白の合成がなされたが、今後これらを総合的に用いることで、日本人に多い急性期患者の診断や予防・治療時に於ける薬剤効果の判定に役立てるよう、特性評価や改良を進めてゆきたい。

(8) マラリアの病態モデル、薬剤評価に関する研究

リスザルモデルを用いてマラリア脾腫に関する病態の病理組織学的解析を行った結果、マラリアにおける脾腫は赤脾髄における MRP8/14 陽性マクロファージの増加が深く関与していることが示唆された。MRP8/14 陽性マクロファージは、IRBC およびマラリアピグメントの貪食と関連すると考えられたが、その役割については今後更に検索を進める予定である。また、タイ人マラリア患者の血漿 MRP8/14 濃度は、熱帯熱マラリア患者で著しい高値を示し、重症度と一致した。以上のことから、MRP8/14 が熱帯熱マラリアの病態形成に深く関与することが示唆され、今後、リスザルモデルを用いて MRP8/14 の機能を明らかにしていく予定である。

(9) マラリア媒介蚊の分布及び吸血行動に関する研究

蚊取り線香の有効性は明らかであるが、これは加熱する必要があり火災の危険もある。また、匂いや毎夜更新しなければならない問題もある。これに対し、常温揮発性ピレスロイド(S1264)を樹脂製ネットに練り込んだ試作品は安全で、屋外の解放空間で薬剤から 1.5m 内外の空間ならほぼ 100%の殺虫効果と吸血阻止効果が実現された。その効果も現段階の試作品で約3ヶ月

持続したので、殺虫と吸血回避のための新しいデバイスとして有望と評価した。徐放性をどこまで延ばせるか、コストを如何に下げるかが今後の課題であろう。

E. 結論

以上の研究成果を有機的にまとめることで、日本の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を明らかにし、渡航者や医療従事者のマラリアに対する意識を高め、わが国の喫緊のニーズに合わせた予防法・治療法を開発することが具体的な目標となる。当該年度は3年計画の2年目であるが、成果の一部として特記すべきことは、「マラリア予防のためのガイドライン」を作製し、出版することができたことである。ガイドライン策定のための会議は22回を重ね、諸外国におけるガイドラインの検討、わが国におけるデータの検討、数理的モデルの検討、メンバーの個人的経験の検討などを営々と続けてきた。2004年10月には、第45回日本熱帯医学会大会においてワークショップを組むことができた。そこでは多くの参加者にガイドライン素案を示し、また参加者からは多くの有意義な意見を得ることができ、その後の修正に活かすことができた。

今後さらに、それぞれ主任・分担研究者の学際性を十分に発揮し、治療にかかるガイドラインの作成を含めた研究成果の充実を図ってゆきたい。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kano, S., Kimura, M. : Trends in malaria cases in Japan. Acta Trop.89:271-278, 2004
- 2) Kimura, M.: Vaccination and malaria prophylaxis for international travelers. Health Eval. Promot. 31:2814-2817, 2004
- 3) 日谷明裕, 木村幹男 : 特集 プライマリケアのための寄生虫病および動物媒介疾患. トピックス. マラリア治療の落とし穴. 治療 86:2814-2817, 2004
- 4) 木村幹男 : 感染症の診断・治療ガイドライ

- ン 2004]. 四類感染症. マラリア. 日本医師会雑誌 132 巻 (臨時増刊 No. 12):164-169, 2004
- 5) 木村幹男, 中村哲也, 名和行文: 特集 国際化時代の感染症対策—海外渡航者の感染症. [診断・治療の実際] 研究班の薬剤保管体制と熱帯病・寄生虫症薬物治療の動向. クリニカルプラクティス 23:1050-1053, 2004
 - 6) Kimura, M., Sakamoto, M., Adachi, T., Sagara, H.: Diagnosis of febrile illnesses in returned travelers using the PC software GIDEON. Travel Med. Infect. Dis., in press
 - 7) 川上桂子, 木村幹男, 橋本迪子, 青木和子, 浜田 勝, 谷畑健生: 日本人渡航者のマラリア予防対策についての状況. 厚生 の 指 標, 印刷中
 - 8) Kimura, M., Kawakami, K., Hashimoto, M., Hamada, M.: Malaria prevention and stand-by emergency treatment among Japanese travelers. Travel Med. Infect. Dis., in press
 - 9) 日谷明裕, 木村幹男: マラリア予防におけるスタンバイ治療の位置づけ. 日本医事新報, 印刷中
 - 10) 吉川晃司, 大友弘士ほか: 熱帯熱マラリアに対するアトバコン/プログアニル合剤(マラロン®)の使用経験. 日本臨床寄生虫学会雑誌 15:84-86, 2004
 - 11) Thongthien P *et al.*: Malaria; Manual for Arrangement of Learning Activities Primary School Grade 4-6. OBEC, Ministry of Education and ACIPAC, Mahidol University, Thailand, 2003 (ISBN 974-91575-2-4)
 - 12) Thongthien P *et al.*: Malaria; Additional Textbook for Primary School Students. OBEC, Ministry of Education and ACIPAC, Mahidol University, Thailand, 2003 (ISBN 974-91662-5-6)
 - 13) Kobayashi J *et al.*: The effectiveness of impregnated bed net in malaria control in Laos. Acta Trop 89(3), 299-308, 2004
 - 14) Shigeyuki Kano, Mikio Kimura: Review -Trends in malaria cases in Japan, Acta Tropica, 89(3), 271-278, 2004
 - 15) Nao Taguchi, Toshimitsu Hatabu, Haruyasu Yamaguchi, Mamoru Suzuki, Kumiko Sato and Shigeyuki Kano: *Plasmodium falciparum*: Selenium-induced cytotoxicity to *Plasmodium falciparum*, Experimental Parasitology, 106, 50-55, 2004
 - 16) K Na-Bangchang, S Krudsood, U Silachamroon, P Molunto, O Tasanor, K Chalermrut, N Tangpukdee, O Matangkasombut, S Kano and S Looareesuwan: The pharmacokinetics of oral dihydroartemisinin and artesunate in healthy Thai volunteers, Southeast Asian Journal of Tropical Medicine and Public Health, 35(3), 575-582, 2004
 - 17) Yuko Katakai, Rachatawan Chiabchalard, Kanako Komaki-Yasuda, Shin-ichiro Kawazu, Pratap Singhasivanon, Srivicha Krudsood, Sornchai Looareesuwan and Shigeyuki Kano: Application of real-time polymerase chain reaction (PCR) analysis for detection and discrimination of malaria parasite species in Thai patients, Southeast Asian Journal of Tropical Medicine and Public Health, 35 (supple 2), 10-14, 2004
 - 18) Toshimitsu Hatabu, Shin-ichiro Kawazu, Somei Kojima, Pratap Singhasivanon, Srivicha Krudsood, Sornchai Looareesuwan and Shigeyuki Kano: A pilot field trial of an *in vitro* drug susceptibility test using the AnaeroPack malaria culture system on the Thai-Myanmar border, Tropical Medicine and Health, 32(4), 335-337, 2004
 - 19) 畑生俊光, 田口直, M. Kaiissar Mannoor, 渡辺久実, 當眞弘, 狩野繁之: 野外調査地における熱帯熱マラリア *in vitro* 薬剤感受性試験の応用—ラオス人民民主共和国におけるマラリア疫学調査一、熱帯、221-225, 2004
 - 20) 田沼順子, 大塚一美, 井上康子, 鳴戸弘, 岡慎一, 木村哲, 狩野繁之: シンポジウム「わが国の海外政策と臨床寄生虫学」青年海外協力隊における寄生虫感染対策, Clinical Parasitology, 15(1), 16-18, 2004
 - 21) 狩野繁之: マラリアの現状と予防・治療法, 日本医事新報, 第4166号, 109-111, 2004
 - 22) 木村幹男, 狩野繁之: 輸入マラリアの現状と治療・予防, 感染症, 34(2), 29-39, 2004
 - 23) 木村幹男, 狩野繁之: 輸入感染症, 治療, 86(増刊号), 506-508, 2004
 - 24) 狩野繁之: 薬剤耐性マラリアの分子メカニズムと疫学, 医学のあゆみ—特集: 抗菌薬 UPDATE, 209(9), 564-568, 2004
 - 25) 狩野繁之: マラリア, 図説感染症シリーズ, 医療, 58(7), 431-433, 2004

- 26) 狩野繁之、木村幹男：マラリアの輸入は続く、保健の科学、46(8), 574-578, 2004
- 27) 竹内 勤「マラリア治療薬の開発研究人類史全般に亘って脅威を与え続けてきた疾病との戦いの最前線」Pharma VISION NEWS NO.5 (2005)
- 28) K. Omi, K. Kuriyama, K. Yamada, H. Oku, S. Kano, K. Sato, H. Suzuki, and R. Katakai. Synthetic Study of an Antigenic Peptide Having a Partial Sequence from *Plasmodium falciparum* Enolase. In *Peptide Science 2004*, Y. Shimohigashi, Ed.; Protein Research Foundation: Osaka, in press.
- 29) N. Emori, H. Oku, K. Yamada, R. Katakai. Synthesis of Sequential Polydepsipeptide Microspheres as a Controlled Drug Delivery System. In *Peptide Science 2004*, Y. Shimohigashi, Ed.; Protein Research Foundation: Osaka, in press.
- 30) K. Shichiri, H. Oku, K. Yamada, R. Katakai. Synthesis of Sequential Polydepsipeptide Microspheres as a Controlled Drug Delivery System. In *Peptide Science 2004*, Y. Shimohigashi, Ed.; Protein Research Foundation: Osaka, in press.
- 31) 堀井俊宏、松本芳嗣、太田伸生：マラリア原虫のアキレス腱を標的とする SE36 マラリアワクチンの開発 (Development of SE36 malaria vaccine targeting at Achilles heel antigen of *Plasmodium falciparum*).、細胞工学雑誌、23(7): 785-790、2004
- 32) Nga PT, Parquet MC, Cuong VD, Ma S-P, Hasebe F, Inoue S, Makino Y, Takagi M, Nam VS & Morita K: Shift in Japanese encephalitis virus (JEV) genotype circulating in northern Vietnam: implications for frequent introductions of JEV from Southeast Asia to East Asia. *J General Virol* 85:1625-1631, 2004.
- 33) Tuno N, Miki K, Minakawa N, Githeko A, Yan G & Takagi M: Diving ability of *Anopheles gambiae* (Diptera: Culicidae) larvae. *J Med Entomol* 41(4):810-812, 2004.
- 34) Suwonkerd W, Overgaard HJ, Tsuda Y, Chowprom S, Tuno N, Prajakwong S & M. Takagi: Changes in malaria vector densities over a twenty-three year period in Mae Hong Son Province, Northern Thailand. *Southeast Asian J Trop Med Pub Hlth* 35(2):316-324, 2004.
- 35) Argueta TBO, Kawada H & Takagi M: Spatial repellency of metofluthrin-impregnated multilayer paper strip against *Aedes albopictus* under outdoor conditions, Nagasaki, Japan *Med Entomol Zool* 553:211-216, 2004.
- 36) Kawada H, Maekawa Y, Tsuda Y, & Takagi M: Laboratory and field evaluation of spatial repellency with metofluthrin impregnated paper strip against mosquitoes in Lombok Island, Indonesia. *J Amer Mosq Cont Assoc* 20(3):292-298, 2004.
- 37) Kawada H. & Takagi M: Photoelectric sensing device for recording mosquito host-seeking behavior in the laboratory. *J Med Entomol* 41(5):873-881, 2004.

2. 学会発表

- 1) Kimura, M., Sakamoto, M., Adachi, T. Sagara, H.: Diagnosis of febrile illnesses in returned travellers using the PC software GIDEON. 5th Asia Pacific Travel Health Conference, Kuala Lumpur, 2004
- 2) 木村幹男：ワークショップ「わが国のマラリア予防ガイドライン作成に向けて」。スタンバイ治療。第 45 回日本熱帯医学会大会 2004 年
- 3) 木村幹男, 中村哲也, 大友弘士, 名和行文：「熱帯病治療薬研究班 (略称)」の過去および今後の 3 年間。第 45 回日本熱帯医学会大会 2004 年
- 4) 日谷明裕, 木村幹男：ドイツにおける熱帯医学の資格認定制度。第 45 回日本熱帯医学会大会 2004 年
- 5) 三浦聡之, 木村幹男, 鯉淵智彦, 中村仁美, 遠藤宗臣, 小田原隆, 中村哲也, 岩本愛吉：過去 10 年間の症例解析から明らかになった輸入マラリアの特徴と問題点。第 45 回日本熱帯医学会大会 2004 年
- 6) 木村幹男, 中村哲也, 大友弘士, 名和行文：熱帯病・寄生虫症の診療における「熱帯病治療薬研究班 (略称)」の役割。第 74 回日本感染症学会西日本地方会総会 2004 年
- 7) 三浦聡之, 木村幹男, 鯉淵智彦, 中村仁美, 遠藤宗臣, 小田原隆, 中村哲也, 岩本愛吉：過去 10 年間の症例解析から明らかになった輸入マラリアの特徴と問題点、第 45 回日本熱帯医学会、2004
- 8) 吉川晃司：旅行者感染症の現状と対応、臨床現場における対応。第 19 回日本環境感染学会総会シンポジウム (2004 年 2 月、

- 東京)
- 9) 吉川晃司、大友弘士ほか：合併症のない日本人熱帯熱マラリア患者に対するアトバコン/プログアニル合剤とアーテスネート・メフロキン併用療法の治療成績. 第 78 回日本感染症学会総会 (2004 年 4 月、東京)
 - 10) 吉川晃司、大友弘士ほか：熱帯熱マラリアに対するアトバコン/プログアニル合剤 (マロン®) の使用経験. 第 15 回日本臨床寄生虫学会総会 (2004 年 6 月、東京)
 - 11) 吉川晃司、大友弘士ほか：日本人重症熱帯熱マラリア患者の臨床的特徴. 第 53 回日本感染症学会東日本地方会総会 (2004 年 10 月、新潟)
 - 12) 大友弘士、吉川晃司、吉田正樹：過去 3 年間に慈恵医大に入院したマラリア患者の治療状況. 第 52 回日本化学療法学会総会 (2004 年 6 月、沖縄)
 - 13) 岡林広哲、Pimpimon Thongthien, Pratap Singhasivanon, 塚本勝之、小林潤、狩野繁之、小島莊明、竹内勤：タイ国ミャンマー国境における小学校でのマラリア予防教育の効果、第 19 回日本国際保健医療学会総会、2004
 - 14) 片貝祐子、Rachatawan Chiabchalard、駒木一安田加奈子、Sornchai Looareesuwan、河津信一郎、狩野繁之：リアルタイム PCR を利用したマラリア原虫各種有用遺伝子検出システムの開発、第 73 回日本寄生虫学会大会、群馬県民会館、2004.4.3~4.
 - 15) Tanuma J, Genka I, Teruya K, Tachikawa N, Kikuchi Y, Kimura S, Oka S, Kano S: A retrospective study of malaria infections in International Medical Center of Japan, 5th Asia Pacific Travel Health Conference, Sunway Lagoon Resort Hotel, Malaysia, 2004.10.4-7.
 - 16) Katakai Y, Chiabchalard R, Yasuda KK, Kawazu SI, Singhasivanon P, Krudsood S, Looareesuwan S, Kano S: Correlation Between parasite densities and intensities of visible lines of the immunochromatographic test or copy numbers from a real-time PCR assay, 5th Asia Pacific Travel Health Conference, Sunway Lagoon Resort Hotel, Malaysia, 2004.10.4-7.
 - 17) Toshimitsu Hatabu, Shin-ichiro Kawazu, Somei Kojima, Pratap Singhasivanon, Sornchai Looareesuwan, Shigeyuki Kano: *In vitro* drug susceptibility and genetic variation of *Plasmodium falciparum* isolates from Thai-Myanmar border, Joint International Tropical Medicine Meeting 2004, Ambassador Hotel, Bangkok, Thailand, 2004.11.29.-12.1.
 - 18) 田口直、畑生俊光、高田剛、狩野繁之、佐藤久美子：Amphorericin B の抗マラリア効果の検討、第 73 回日本寄生虫学会大会、群馬県民会館、2004.4.3~4.
 - 19) 上田晃弘、吉田邦仁子、田沼順子、矢崎博久、本田美和子、瀧永博之、源河いくみ、照屋勝治、立川夏夫、菊地嘉、狩野繁之、岡慎一、木村哲：熱帯熱マラリア“エクリプスタイプ”の一例、第 78 回日本感染症学会総会、東京ドームホテル、2004.4.4~7.
 - 20) 田沼順子、上田晃弘、吉田邦仁子、矢崎博久、本田美和子、瀧永博之、源河いくみ、照屋勝治、立川夏夫、菊地嘉、岡慎一、木村哲、狩野繁之：当センターにおけるマラリア症例の検討、第 78 回日本感染症学会総会、東京ドームホテル、2004.4.4~7.
 - 21) 片貝祐子、駒木一安田加奈子、河津信一郎、狩野繁之：リアルタイム PCR 法による熱帯熱マラリア原虫クロロキン耐性関連遺伝子 *pfprt* 耐性型/感受性型の定量的検出システムの開発と疫学応用、第 19 回日本国際保健医療学会総会、国際協力機構国際協力総合研究所、2004.10.9~10.
 - 22) 岡林広哲、Pimpimon Thongthien, Pratap Singhasivanon, 塚本勝之、小林潤、狩野繁之、小島莊明、竹内勤：タイ国ミャンマー国境における小学校でのマラリア予防教育の効果、第 19 回日本国際保健医療学会総会、国際協力機構国際協力総合研究所、2004.10.9~10.
 - 23) 倉辻忠彦、狩野繁之、西田美佐、松下竹次、佐藤典子、小宅泰郎、Stephen Chowdhury, Tran Tan Tram, Nguyen Trong Lan, Le Dang Ha, Pham Than Thuy, Ung Sam Anh, Soc Touch：小児マラリアの統合管理による診断、第 19 回日本国際保健医療学会総会、国際協力機構国際協力総合研究所、2004.10.9~10.
 - 24) 狩野繁之：マラリア予防ガイドライン作成の目的、第 45 回日本熱帯医学会大会、北里大学薬学部、2004.10.15~16.
 - 25) Osa Y, et. al., Structural Modification of Dibenzosuberanylpiperazine and Diphenylacetyl- piperazine Derivatives Mainly for Efficient Reduction of Chloroquine Resistance in *Plasmodium chabaudi*, World Conference on Dosing

- of Antiinfectives Dosing the Magic Bullets and the Ehrlich Symposia (2004)
- 26) 長由美子、他：芳香族ピペラジン誘導体の母核の構造変換と、マラリアの耐性解除作用の相関関係、日本熱帯医学会大会 (2004)
- 27) 宮田善之、他：ジベンゾスベラニルピペラジン誘導体のマラリアの耐性解除作用とグルタチオン量の変化、日本熱帯医学会大会 (2004)
- 28) 奥浩之、鈴木宏、山田圭一、片貝良一「Peptide Models of Trans-Membrane Sequences from *Plasmodium falciparum* 1. Chloroquine Resistance Transporter Protein (PfCRT)」第 73 回日本寄生虫学会、前橋、2004.4.4
- 29) 石原垂矢、畑生俊光、奥浩之、鈴木守、佐藤久美子「Anti-Malarial Activity of the Components from Natural Plants」第 73 回日本寄生虫学会、前橋、2004.4.4
- 30) 小見和人、栗山圭祐、山田圭一、奥浩之、狩野繁之、佐藤久美子、鈴木守、片貝良一「熱帯熱マラリア原虫由来エノラーゼの部分配列を含む人工抗原ペプチドの合成研究」第 41 回生体関連化学シンポジウム、東京、2004.10.9
- 31) 小見和人、栗山圭祐、山田圭一、奥浩之、狩野繁之、佐藤久美子、鈴木守、片貝良一 2. 「Synthetic Study of an Antigenic Peptide Having a Partial Sequence from 3. *Plasmodium falciparum* Enolase」第 41 回ペプチド討論会、福岡、2004.11.1
- 32) 江森野歩、奥浩之、山田圭一、片貝良一「Synthesis of Sequential Polydepsi-peptide Microspheres as a Controlled Drug Delivery System」第 41 回ペプチド討論会、福岡、2003.11.3
- 33) 七里一彰、奥浩之、山田圭一、片貝良一「Synthesis and Properties Thermo-Responsible Polydepsi-peptide Containing Hmb (2-hydroxy-3-methyl-butanoic acid) Residues」第 41 回ペプチド討論会、福岡、2004.11.3
- 34) K. Omi, K. Kuriyama, K. Yamada, H. Oku, S. Kano, K. Sato, H. Suzuki, and R. Katakai. Solution Phase Synthesis of an Antigenic Peptide Having a Partial Sequence from *Plasmodium falciparum* Enolase. 1st Gunma International Symposium on Chemistry, Kiryu, JAPAN, 2004.11.6
- 35) K. Shichiri, H. Oku, K. Yamada, R. Katakai. Synthesis and Thermo-responsible Properties of Elastin Model Depsi-peptides. 1st Gunma International Symposium on Chemistry, Kiryu, JAPAN, 2004.11.6
- 36) 新垣奈々、Sukmawati Baski、後藤康之、八重樫順子、佐伯圭一、小野寺節、相川正道、松本芳嗣: *Plasmodium berghei* ANKA 株感染モデルの急性脾腫における MRP8 および MRP14 陽性マクロファージの関与、第 73 回日本寄生虫学会大会、2004 年 4 月 3~4 日、群馬
- H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)
特許取得
- 1) 奥浩之、小見和人、栗山圭祐、山田圭一、片貝良一、佐藤久美子、鈴木守、河津信一郎、狩野繁之「熱帯熱マラリア原虫蛋白質の部分配列を利用したペプチドの化学合成法、およびこれを利用した人工抗原」特願 2004-281518
- 2) 奥浩之、七里一彰、平知広、山田圭一、片貝良一「温度応答性デブシペプチドポリマー」特願 2004-305
- 3) 竹内勤、高柳弘明、長由美子、小林正規、佐藤容子、瀧野晃一、坂口正一、宮田善之 ジ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
- 実用新案登録
なし
- 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
研究協力者 重松美加 国立感染症研究所感染症情報センター 主任研究官

研究要旨 わが国における輸入マラリアにつき、性別、年齢別、型別、渡航先との関連、年次変化などを明らかにした。近年では熱帯熱マラリアの比率が増加していること、サハラ以南アフリカに滞在した場合に熱帯熱マラリアが多いこと、オセアニアにおける感染率が高いこと、高齢者および小児の症例が目立つこと、およびその他の重要な知見が得られた。今後、わが国におけるマラリア発生動向調査の見直しを系統的に行なうことにより、渡航者に対する効果的な公衆衛生学的介入を目指す必要がある。

A. 研究目的

観光、ビジネス、途上国支援、学術調査などの国際交流が活発となり、大量航空機輸送の発達も相まって、日本人にも熱帯・亜熱帯地域のマラリア流行地への渡航機会が増えている。マラリアは国内医療機関で診療経験が乏しいために、誤診、診断の遅れ、不適切な治療が生じやすい。それらは患者個人の不利益に直結する。さらに、国内にマラリア媒介蚊が生息することから、国内での伝播が再興する可能性にもつながる。このような理由から、わが国におけるマラリアのサーベイランスを適切に行ない、有効な公衆衛生学的介入につなげて行く必要がある。

2003年11月における「感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律（1999年4月施行）」（いわゆる感染症法）の改正により、マラリアは新4類感染症に規定され、診断後直ちに報告する義務のある疾患となった。今回、感染症法に基づく発生動向調査から得られた情報を解析し、わが国のマラリアの動向を明らかにするとともに、日本人海外渡航者の予防対策に役立つようなサーベイランスの方向性について考察した。

B. 研究方法

1999年4月～2004年12月の期間に、感染症法に基づく発生動向調査へ報告された症例を解析対象とした。

「日本人」の定義は、備考欄に特に記載のない場合は、「最近数年間の主な居住地が、“日本国内”となっている者」とした。日本人渡航者の渡航先

については、1999年4月～2000年では出入国管理統計年報（法務省統計）のデータを用いたが、2001～2004年はそれが不可能となったので、国際観光振興機構発表の資料を参照した。診断から報告までの期間については、感染症法改正以前は診断後7日以内の報告であったため、1999年4月～2003年11月と2003年12月～2004年の2期に分けて比べた。

臨床的解析のために、届出表の記載にて発症から初診までの期間、初診から診断までの期間を算出したが、2003年初頭からの重症急性呼吸器症候群（SARS）などにより、渡航時の感染症への注目が集まったと考えられるので、1999年4月～2002年と2003～2004年の2期に分けて比較した。

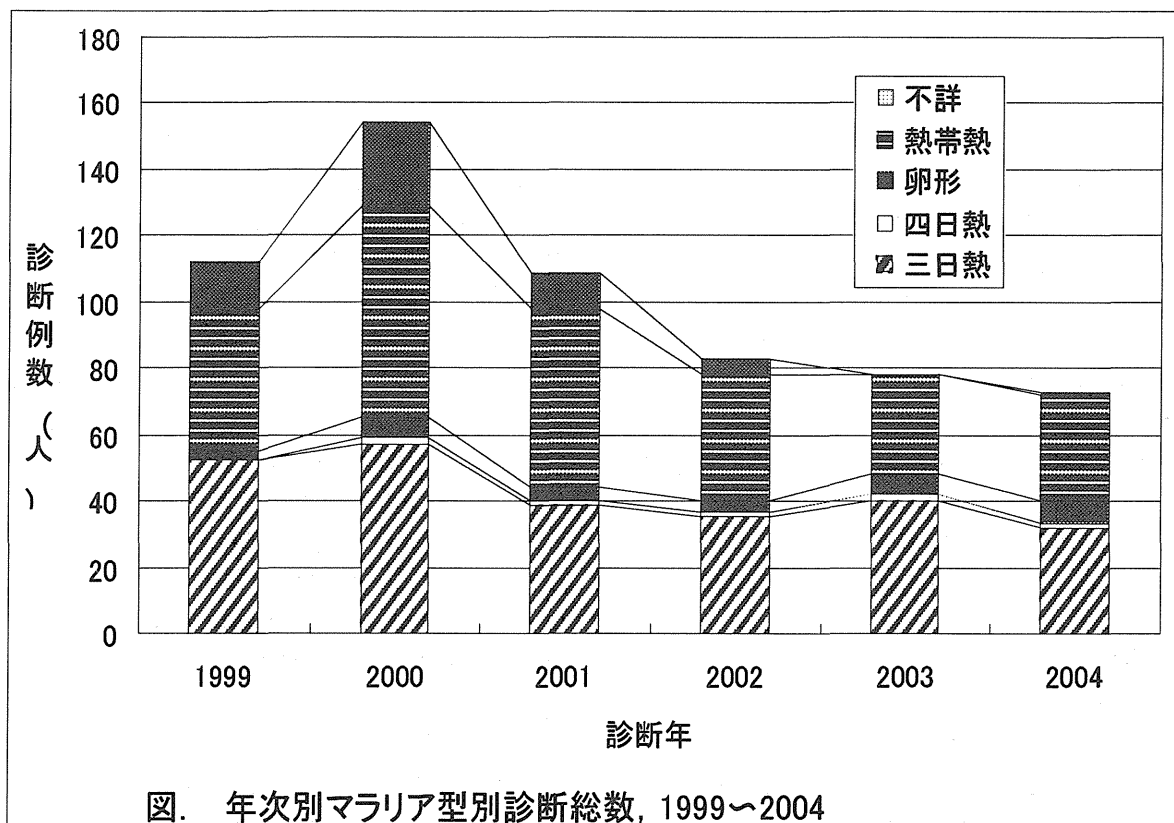
（倫理面への配慮）

発生動向調査への届出は個人を特定できない形でなされており、倫理面での問題はないと判断される。

C. 研究結果

1999年4月～2004年12月の69ヶ月間に報告されたマラリア症例は609例であった。このうち推定感染地が海外と記載されたものは599例（98%）であった。「日本人」のマラリア症例は415例（68.1%）報告され、全期間を通じて64～70%であった。年度別に診断数をみると、2000年に150例を超えた後は連続的に減少し、最近3年間では年間約70～80例であった（図）。

時期的には夏季、特に8～9月、春季の3月に多く、「日本人」においても同様の傾向が認めら



れた。60歳以上の高齢者、15歳未満の小児は報告数が少ないこともあり、明らかな季節性は見られなかった。男女比は1:0.3と男性が多く、0～9歳と60～69歳年齢群ではほぼ同数であったが、それ以外の全年齢層において男性優位であった。

年齢の平均値は33歳で、男女間で統計学的有意差はなかった。年齢群別では20～39歳が69%に上るが、10歳未満(2%)と60歳以上(6%)もみられた。年齢について1999年4月～2002年と2003～2004年の2期に分けて比べると、前者に比べて後者では10歳未満(6%)が6倍、60歳以上(11%)が2倍に増加し、いわゆる健康弱者の比率の増加がみられた。小児マラリア(15歳未満)としては、5歳未満4例を含む14件の報告があり、このうち4例(29%)が海外在住者であった。2004年には「日本人」小児マラリア4例がみられたが、すべてにおいて家族に同様の症状を呈した者ありとの記載がみられた。

型別では熱帯熱マラリアが45%、次いで三日熱マラリア41%、卵形マラリア5%、四日熱マラリア0.5%、型別不明9%の順であった。1999年、2003年には三日熱マラリアがそれぞれ34例(43%)、28例(56%)と最も多かったが、2000

年、2001年、2002年、2004年では熱帯熱マラリアがそれぞれ45例(43%)、40例(53%)、28例(50%)、26例(52%)と最も多かった。

推定感染地域はアフリカ273例、アジア233例、オセアニア75例、南米13例、その他および不詳が5例と10例であった。アフリカを推定感染地とする場合には、熱帯熱マラリアが約70%を占め、三日熱マラリア11%、卵形マラリア8.8%、四日熱マラリア1.8%で、アジアの場合には逆に三日熱マラリアが68%と大半で、熱帯熱マラリアは20%と少なく、四日熱マラリア1.3%、卵形マラリア0.9%であった。また、オセアニアでも三日熱マラリアが63%に上り、熱帯熱マラリアは28%に過ぎず、南米でも1例の熱帯熱マラリアを除き、すべて三日熱マラリアであった。

死亡例は1999年に5例、2000年に1例、2004年に2例の計8例が報告されている。2004年の2例は69歳男性と27歳男性であり、前者はアフリカ、後者は東南アジアでの感染であった。8例の死亡例中4例は熱帯熱マラリアであったが、残り4例すべてが型別不明であった。一方、人口動態統計の死因別分類によると1999年に6例、2000年に1例、2002～2004年に各1例、計10例の報告がなされているが、やはり6例が型別不

明であった。

地域ごとでのマラリア罹患率をみると、10万人当たりアフリカで約210人、アジアで約2人、南米で約4人、オセアニアで約430人であった。オセアニアについては、特に2004年にパプアニューギニアでの感染者数の増加がみられた。

診断から報告に要した日数は、感染症法改正前の1999年4月～2003年11月(4.6日)に比して、2003年12月～2004年(1.3日)には大幅な短縮がみられた。

臨床的項目として、発症から初診までの期間と初診から診断までの期間を「研究方法」で述べた2期で比べると、前者では5.9日(±9.7)から4.5日(±4.5)へ、後者では3.2日(±20.4)から2.3日(±5.8)へと何れも短縮がみられた。

D. 考察

わが国のマラリア患者報告数は最近数年間では連続的に減少していたが、米国での同時多発テロ、イラク戦争、SARSの影響などで海外渡航者数が減少したことの影響が考えられる。2001年末にマラリア予防薬としてメフロキンが発売されたが、マラリア報告数の減少が予防内服の増加によって説明されるかどうかは不明である。いずれにしても、海外渡航者数は次第に増加しつつあることから、輸入マラリア症例数が今後増加に転じることが考えられる。

型別比率では以前主流であった三日熱マラリアから、熱帯熱マラリアが最も多くなる傾向にある。これは、サハラ以南アフリカへの渡航が増えていることの反映と思われる。

地域的には、オセアニアでのマラリア感染率が最も高いことが示された。ソロモンは従来から青年海外協力隊の対象国でもある。オセアニアは日本からさほど遠くないことを考えると、今後同地への渡航者が増えると予想される。一方アジアの場合には、予防内服を一律に勧めると感染率の低さから、副作用のリスクがマラリアを予防するベネフィットを上まると思われる。したがって、防蚊対策の徹底、場合によりスタンバイ治療の導入が必要と思われる。

また今回の調査研究で、60歳以上の高齢者と10歳未満の小児の比率が増えていることが示された。これらは重症化の危険が高いリスク群に当たり、今後重点的に予防・啓発の努力をしていく対象である。小児については、「最近5年間の主な居住地」が日本で、「家族に同様な症状を呈す

る者あり」のケースが徐々に目立っている。欧米では、主にサハラ以南アフリカからの移民が里帰りし(VFRs=visiting friends and relatives)、欧米に帰国してからマラリアを発症することが問題になっている。彼らは過去に流行地でマラリアの罹患を繰り返しているが、非流行地で1～2年生活すると免疫が消失するにも係わらず、いまだに免疫が獲得されていて重症化しないと誤解し、予防対策をないがしろにする傾向がある。わが国でもVFRsでのマラリアを適切に把握するため、発生動向調査の届出用紙に出生国、育った国などの記載欄を設けることが望まれる。

発生動向調査は疾患の発生を迅速に報告するのを目的とし、その後の転帰の報告を義務としていない。しかし、熱帯熱マラリアでは重症化・死亡が起こりやすいので、転帰の報告が重要である。発症から初診までの期間をみると、最近では短縮がみられ、渡航者自身の自覚の向上が考えられた。さらに、初診から診断までの期間も短縮しており、医療機関におけるマラリアの重大性の自覚も向上していることが考えられた。これには、SARSが渡航に関連した疾患として注目を浴びたことで、渡航歴の聴取など基本的問診が徹底されてきた可能性がある。しかし一方では、死亡例の多くでマラリア原虫の型別が不明となっており、マラリア自体の診断および型別診断につき、医療機関に対する十分な支援体制の確立が必要である。これについては、ヒューマンサイエンス総合研究事業「熱帯病治療薬研究班(略称)」(主任研究者：名和行文)が行なっている診断支援などとの有機的連携が望まれる。あるいは、マラリアを対象としたホットラインの開設も望まれる。また、2003年11月よりマラリアは直ちに報告する義務のある疾患となり、その後、診断から報告までの期間が短縮しているが、より短縮を目指す必要もある。

サーベイランスにおいて記載項目が多く、しかも複雑であると報告率や記載内容の精度の低下につながる危惧もあり、記載項目を増やすのには慎重さも求められる。しかし、欧米先進国での国家的サーベイランスや、国際旅行医学会でのサーベイランスにおける届出項目をみると、わが国でも取り入れるべきであると思われるものがいくつかみられる。今後、わが国におけるマラリア発生動向調査の見直しを系統的に行なうことにより、渡航者に対する効果的な公衆衛生学的介入を目指す必要がある。

E. 結論

わが国における輸入マラリアにつき、性別、年齢別、型別、渡航先との関連、年次変化などを明らかにした。近年では熱帯熱マラリアの比率が増加していること、サハラ以南アフリカに滞在した場合に熱帯熱マラリアが多いこと、オセアニアにおける感染率が高いこと、高齢者および小児の症例が目立つこと、およびその他の重要な知見が得られた。今後、わが国におけるマラリア発生動向調査の見直しを系統的に行なうことにより、渡航者に対する効果的な公衆衛生的介入を目指す必要がある。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kano, S., Kimura, M. : Trends in malaria cases in Japan. Acta Trop.89:271-278, 2004
- 2) Kimura, M.: Vaccination and malaria prophylaxis for international travelers. Health Eval. Promot. 31:2814-2817, 2004
- 3) 日谷明裕, 木村幹男 : 特集 プライマリケアのための寄生虫症および動物媒介疾患. トピックス. マラリア治療の落とし穴. 治療 86:2814-2817, 2004
- 4) 木村幹男 : 感染症の診断・治療ガイドライン 2004]. 四類感染症. マラリア. 日本医師会雑誌 132 卷 (臨時増刊 No. 12) :164-169, 2004
- 5) 木村幹男, 中村哲也, 名和行文 : 特集 国際化時代の感染症対策-海外渡航者の感染症. [診断・治療の実際] 研究班の薬剤保管体制と熱帯病・寄生虫症薬物治療の動向. クリニカルプラクティス 23:1050-1053, 2004
- 6) Kimura, M., Sakamoto, M., Adachi, T., Sagara, H.: Diagnosis of febrile illnesses in returned travelers using the PC software GIDEON. Travel Med. Infect. Dis., in press
- 7) 川上桂子, 木村幹男, 橋本迪子, 青木和子, 浜田 勝, 谷畑健生 : 日本人渡航者のマラリア予防対策についての状況. 厚生指標, 印刷中
- 8) Kimura, M., Kawakami, K., Hashimoto, M., Hamada, M.: Malaria prevention and stand-by emergency treatment among Japanese travelers. Travel Med. Infect. Dis., in press
- 9) 日谷明裕, 木村幹男 : マラリア予防におけるスタンバイ治療の位置づけ. 日本醫事新報, 印刷中

2. 学会発表

- 1) Kimura, M., Sakamoto, M., Adachi, T., Sagara, H.: Diagnosis of febrile illnesses in returned travellers using the PC software GIDEON. 5th Asia Pacific Travel Health Conference, Kuala Lumpur, 2004
- 2) 木村幹男 : ワークショップ「わが国のマラリア予防ガイドライン作成に向けて」. スタンバイ治療. 第 45 回日本熱帯医学会大会 2004 年
- 3) 木村幹男, 中村哲也, 大友弘士, 名和行文 : 「熱帯病治療薬研究班 (略称)」の過去および今後の 3 年間. 第 45 回日本熱帯医学会大会 2004 年
- 4) 日谷明裕, 木村幹男 : ドイツにおける熱帯医学の資格認定制度. 第 45 回日本熱帯医学会大会 2004 年
- 5) 三浦聡之, 木村幹男, 鯉渕智彦, 中村仁美, 遠藤宗臣, 小田原隆, 中村哲也, 岩本愛吉 : 過去 10 年間の症例解析から明らかになった輸入マラリアの特徴と問題点. 第 45 回日本熱帯医学会大会 2004 年
- 6) 木村幹男, 中村哲也, 大友弘士, 名和行文 : 熱帯病・寄生虫症の診療における「熱帯病治療薬研究班 (略称)」の役割. 第 74 回日本感染症学会西日本地方会総会 2004 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alaria薬の適正な選択に関する研究
（電子メールを利用した輸入感染症相談、初年度の報告）

分担研究者 岩本愛吉 東京大学医科学研究所 教授
研究協力者 中村哲也 東京大学医科学研究所 助教授

研究要旨 マラリア等の熱帯感染症を予防し、また早期診断・治療を行えるようにするためには、旅行者が気軽に専門の医療機関にアクセスできる環境を整えることが重要である。そこで、当施設では 2004 年 2 月よりホームページ上で海外旅行者からの健康相談を電子メールで受け付ける試みを開始した。開始約 1 年目の状況では相談メールの件数がまだ少なく、今後旅行者に周知できる方法を検討する必要があると思われた。

A. 研究目的

東京大学医科学研究所附属病院（以下、医科研病院）では年間 10～20 名のマラリア患者が受診し、過去 10 年間（1992 年から 2001 年）に全国統計の約 15%の患者の診療を行ってきた。過去のマラリア症例の解析から明らかになった問題点の一つに、旅行者のマラリアを含む熱帯感染症に対する危機意識が希薄なことがあげられる。また、一般医療機関が迅速にマラリアを診断できず治療開始が遅れ、生命予後の観点から危惧される症例が存在することも明らかになった。

本邦の旅行医学にこのような問題が存在する理由として、旅行者が気軽に健康相談ができ且つ熱帯感染症専門医の対応できる医療機関が少ないことがある。特に、地方に在住する旅行者にとってはこの状況はさらに厳しいものと考えられる。そこでわれわれは、当診療科のホームページ上に熱帯病に関する相談窓口を設け、電子メールによる健康相談を受け付けることを試みた。インターネットを利用することで、旅行者が居住地にかかわらず気軽に相談できることを目指した。

（倫理面への配慮）

結果発表において、患者個人が特定できないよう配慮を行った。

B. 研究方法

2004 年 2 月 1 日より当診療科ホームページに「輸入感染症に関する相談」のページを設けた。相談者はメールに次の事項を記入するようになっている。1. 氏名、2. 年令、性別、3. E-mail address、4. 電話番号、5. 渡航先、6. 渡航目的、7. 渡航期間、8. 質問内容。相談メールのアドレスはメーリングリストのアドレスになっており、相談メールは診療科内の医師全員に回覧される。各曜日担当の医師は回答を作成しメーリングリストに返信、責任者が回答を訂正し、担当医師が訂正後の回答メールを相談者とメーリングリストに送信する。この「輸入感染症相談」が医療行為でないことを明確にするために、相談者への返信メールには「なお、以上はご質問の内容をもとに一般的なアドバイスをさせて頂いたもので医療行為ではありません。したがって、このお返事の結果生じたことに対しては責任を負いかねることをご承知おき下さい。」という文章を追記した。

C. 研究結果

2004 年 2 月 1 日から 12 月 18 日までに 21 件のメール相談があり、9 件は渡航前、1 件は渡航中、10 件は渡航後の相談であった。メールの差出人は男性が 11 名、女性が 10 名で、平均年齢は 30.8 ± 6.8 歳であった。相談するのがメ

ール差出人自身の事であった場合が 16 件、家族や友人の事であった場合が 5 件であった。

渡航先では東南アジアが 8 件 (40%) と多く、次いでインド半島周辺 (4 件)、オーストラリア・太平洋地域 (3 件)、東アフリカ (2 件)、西アフリカ (2 件)、南米 (1 件) の順であった。渡航目的は観光 (14 件)、仕事 (6 件) であった。

渡航前の質問 9 件のうち、6 件がマラリアの予防の必要性を問う相談であった。その他、 Dengue 熱の予防に関する相談、予防接種についての相談、帰国時に行う検査についての相談がそれぞれ 1 件ずつあった。帰国後の相談 10 件のうち、8 件は症状があり受診の必要性を問う内容で、2 件は症状はないが心配であるとの内容であった。相談者に見られた症状は発熱が主症状のものが 6 件、下痢・腹痛が主症状のものが 1 件、上肢の疼痛が 1 件であった。

相談メールの内容から 11 件に「当院の受診を勧める」と回答した。マラリア予防の必要性を問う相談 6 件に対し、4 件にマラリアの予防内服を勧め、予防薬処方のための来院を勧めた。また、症状があり受診の必要性を問う相談 8 件に対し、6 件に輸入感染症の可能性が否定できず診察や検査が必要なため当院の受診を勧めた。予防接種についての相談 1 件に対し、A 型肝炎の予防接種に当院の受診を勧めた。

帰国後の症状に関する質問 8 件のうち、当院受診を勧めた 6 件を除く 2 件の相談に対しては、「輸入感染症ではなさそうであるが医療機関の受診が必要である」と、病院を当院と特定せず受診を勧めた。

D. 考察

初年度であり、また、積極的な宣伝は行っていないため相談件数は 21 件と少なかった。しかし、1 件を除いては設置目的であった海外渡航に関する相談を集めることができおり、当初の目的は果たしていると思われる。

回答メールにて当院の受診を勧めた 11 件に対し、当院の受診歴を調べたが、受診を勧めたにもかかわらず誰も受診しなかった事実が判明した。

こちらが回答メールを作成している間に相談者が待てずに電話をかけてきたケースが 2 件あ

った。このうち 1 件は翌日来院し診察を受けた。

この E メールによる診療相談の利点は、電話対応に業務を中断されることが少なくなり、24 時間受付が可能であることと、回答を責任者または他の医師が訂正できるので担当者間の対応の格差をなくし、回答に一定の質を持たせることができることである。また、相談者にとっては電話より相談しやすい方法であると思われ、多くの質問が多く来院者につながると考えられる。欠点は回答作成や訂正に時間がかかることであり、担当者の時間の負担になり、相談者は結果をすぐには得られないことである。また、相談のしやすさは追加質問の多さとして担当者の負担になりえる。

問題点として、相談件数が少ないことと、受診を勧めても来院しないことがあげられる。今後これらに対する対策、特に受診が必要であると判断した症例にいかにか早く来院させ、輸入感染症であった場合の重症化を防ぐ対策が必要であると考えられる。

E. 結論

海外旅行者からの健康相談を電子メールで受け付ける試みを開始した。開始約 1 年目の状況では、相談メールの件数がまだ少なく、今後旅行者に周知できる方法を検討する必要があると思われた。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

- 1) 三浦聡之、木村幹男、鯉淵智彦、中村仁美、遠藤宗臣、小田原隆、中村哲也、岩本愛吉：過去 10 年間の症例解析から明らかになった輸入マラリアの特徴と問題点、第 45 回日本熱帯医学会、2004

G. 知的財産権の出願・登録状況

該当するものなし。

わが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 日本人重症熱帯熱マラリア患者の臨床的特徴を検討し、WHO 重症マラリア基準と比較した。日本人重症熱帯熱マラリア患者は WHO 重症マラリア基準の項目では痙攣、意識障害を認める頻度が高く、末梢血原虫寄生率、血清ビリルビン値が高値であった。下痢、血小板数減少、血清総蛋白値低下、AST 値上昇、LDH 値上昇、血清ナトリウム値低下は WHO 重症マラリア基準にあげられていないが、日本人重症熱帯熱マラリア患者に特徴的な所見であると考えられた。

A. 研究目的

重症マラリアの定義として WHO が制定した重症マラリア基準（1990 年、2000 年）がひろく使用されている。マラリアに免疫のない患者に発症した重症熱帯熱マラリアは欧米で多数研究されているが、日本人症例について調べた研究は少ない。日本人重症熱帯熱マラリア患者の臨床的特徴を retrospective に検討し、WHO 重症マラリア基準（1990 年）と比較した。

B. 研究方法

1994 年から 2004 年に本学で診療した輸入マラリア患者 96 例の中で、WHO 重症マラリア基準（1990 年）を 1 つ以上満たした日本人重症熱帯熱マラリア患者 9 例（以下、重症群）を対象とし、日本人の合併症のない熱帯熱マラリア患者 31 例（以下、非重症群）と疫学的特徴、入院時臨床症状、入院時検査所見、転帰について比較検討した。

（倫理面の配慮）

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、重症熱帯熱マラリアの診断根拠

重症群 9 例の診断根拠は脳症単独または脳症と急性腎不全等の併発 6 例、重症正球性貧血 1 例、黄疸（重症肝不全）1 例、高原虫血症（5%以上）単独 1 例であった。

2、疫学的特徴

重症群の発症後診断（当院受診）までに要した日数の平均は 10.0 日で、非重症群 3.0 日に比べ有意に長かった。平均年齢、推定感染地、抗マラリア薬予防内服率は両群間で有意差はみられなかった。

3、入院時臨床症状

感染性腸炎合併例を除いた患者の中で下痢を認めた比率は重症群 55.6%で、非重症群 11.1%に比べ有意に高率であった。下痢の性状は泥状～水様、回数は 1～3 回/日で両群に差はみられなかった。痙攣、意識障害は非重症群では認められなかったが、重症群でそれぞれ 22.2%、77.8%の患者に認められた。平均体温は両群間で有意差はみられなかった。

4、入院時検査所見

重症群の平均末梢血原虫寄生率は 10.3%、平均 AST 値は 79.9 IU/l、平均 LDH 値は 657.9 IU/l、平均総ビリルビン値は 3.3 mg/dl で非重