

A Retrospective Study of Malaria Infections in International Medical Center of Japan

J Tanuma, I Genka, K Teruya, N Tachikawa, Y Kikuchi, S Kimura, S Oka, S Kano

International Medical Center of Japan, Tokyo, Japan

Summary

Objectives

To evaluate the characteristics and the outcomes of malaria cases in International Medical Center of Japan in Tokyo.

Materials and Methods

All cases of malaria infections diagnosed in our hospital in recent 5 years were retrospectively reviewed.

Results

Between April 1999 and March 2004, a total of 38 cases of malaria (aged 18-60) were diagnosed. In all cases, malarial parasites were confirmed by testing thin blood smears. Twenty-two cases were *Plasmodium falciparum* infections, including 2 cases of mixed infections with *P. vivax* or *P. ovale*. 11 were *P. vivax*. 5 were *P. ovale*, including a co-infection with *P. malariae*. Although 13 patients had received chemoprophylaxis, none had taken the drugs completely as recommended. The median duration from fever-onset to consulting a doctor was 3 days in *P. falciparum* infections and 5 days in *P. vivax* or *P. ovale*. As for 20 referral cases, it took 6 days in average from primary doctors to consultation, and some cases became severe as a result of the delay of diagnosis. Most of *P. falciparum* infections were treated with mefloquine and chloroquine plus primaquine were used for *P. vivax* or *P. ovale*. For severe *P. falciparum* infections, artesunate plus mefloquine were used. The rate of recovery was 100%.

Conclusion

All malarial cases in our hospital were recovered, mostly with mefloquine or chloroquine plus primaquine. However, some referral cases took time for diagnosis and resulted in deteriorating. The importance of chemoprophylaxis and early diagnosis of malaria in primary care settings should be emphasized.

(様式10)

[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. リサーチ・レジデント氏名 片貝 祐子

2. リサーチ・レジデント期間
平成15年12月1日 ～ 平成16年9月30日

3. 受入機関
名称 : 国立国際医療センター
所在地 : 東京都新宿区戸山1-21-1

4. 受入研究者
所属 : 国立国際医療センター研究所 適性技術開発・移転研究部
職名 : 部長
氏名 : 狩野 繁之

5. 研究課題
マラリアの感染予防及び治療に関する研究

6. 研究活動の概要
平成15年12月1日より上記4の研究指導者の下において、マラリアの感染予防及び治療に関する研究課題に関し、特に重症マラリアや薬剤耐性マラリアの治療の分野に関する研究を開始した。

「リアルタイムPCR法による4種マラリアの鑑別」

ヒトに感染するマラリア原虫には、熱帯熱マラリア原虫 *Plasmodium (P.) falciparum* (Pf)、三日熱マラリア原虫 *P. vivax* (Pv)、四日熱マラリア原虫 *P. malarie*、および卵形マラリア原虫 *P. ovale* の4種があり、治療方針を決定するためには、まずこれらの鑑別が最も重要な項目となる。特に熱帯熱マラリアの場合は、その診断が遅れるとしばしば重症化し、適正な早期鑑別診断が要求される。従来、マラリアの鑑別診断は、血液塗抹標本を顕微鏡下で観察し、形態学的に行うことがスタンダードとされているが、最近では免疫クロマトグラフィーを利用したディップスティック法や nested PCR 法が補助的に使われる。本研究で用いたリアルタイムPCR法は、従来のPCR法に比べ、より簡便に4種の鑑別ができ、形態学的に判断が難しい混合感染などにおいては、論理的には遺伝子情報に基づいて混合比に関わる客観的なデータを得ることができる。そこで鑑別のターゲット遺伝子として、従来 nested PCR 法に用いられてきたヒトマラリア原虫の SSU rRNA 遺伝子、その中の種特異性の高い約 150bp の領域に注目した。その領域を増幅する4種の原虫に共通な塩基配列の forward プライマーと reverse プライマー、そして種特異的な塩基配列にハイブリダイズするよう設計された TaqMan MGB プローブを

原虫種ごとに作製した。検出及び解析はABI PRIZM 7900 (Applied Biosystems Japan) で行った。

まず、培養 Pf 感染赤血球を用いてリアルタイム PCR の Sensitivity と Specificity を検討したところ、検出限界は感染率 0.0001%であり、他種のマラリア原虫 DNA との交叉反応は見られなかった。次に本法を用いて、実際のマラリア患者血液、すなわちタイで血液塗抹標本の鏡検により Pf 感染と診断された患者血液 50 検体 (Pf 群) 及び Pv 感染と診断された 50 検体 (Pv 群) について 2 種鑑別を試みた。Pf 群において、リアルタイム PCR では 40 検体で Pf のみ、7 検体で Pf と Pv 両方、3 検体で Pv のみが検出された。Pv 群では全検体において Pv のみ検出され、鏡検の結果とすべて一致した。

さらに、これら 100 検体についてディプスティック法の一種である ICT カードテストも同時に行い、その判定結果を比較したところ、18 検体で PCR と矛盾する結果となった。これは、ICT は血流中の原虫タンパクを検出するキットであるために、生存原虫がいなくても抗原タンパク分子が残存していると陽性と検出されるためであると考えられた。以上の結果より、リアルタイム PCR 法は、鏡検や ICT に比べて鋭敏かつ特異的に 2 種のマラリア原虫を鑑別できることが示された。

「リアルタイム PCR 法の定量性」

本リアルタイム PCR 法と顕微鏡検査カウント法、ICT の定量性について比較検討した。まず PCR の結果得られる DNA 量をコピー数に換算したものと、鏡検によって算定された原虫数との相関を調べたところ、Pf については 2 者の相関係数は 0.808、Pv については 0.574 であった。さらに ICT のバンドの濃さを肉眼的に 4 階級に分け、また原虫数のクライテリアも血液マイクロリッター中のオーダーで 4 階級に区分し、同一サンプルの両検査結果間で相関を調べたところ、Pf のバンドの濃さの階級と原虫数の階級との相関係数は 0.707、Pv は 0.754 となった。以上の結果から、リアルタイム PCR を用いれば、特に Pf 感染では、患者末梢血中の原虫感染率を推定できること、また同様に ICT も、バンドの濃さからおおよその感染率を推定できることが示唆された。

「リアルタイム PCR 法を用いた原虫の薬剤耐性遺伝子の検出」

抗マラリア薬に対して耐性を示すマラリアの流行が、世界的に大きな問題となっている。耐性マラリアの発生機序は、薬剤投与によってその薬剤に耐性の形質を突然変異によって獲得するか、または、もともとその耐性遺伝子を持つ原虫が選択されることによると考えられる。実際には、一人の患者血液中にいくつかのクローンが混在し、薬剤耐性の遺伝子を持つ株と感受性の株がある比率で混ざっていることが推察されている。しかし、従来の PCR 手法では、1 サンプル中の遺伝子型は比率として有意な 1 タイプを検出するのみのことが多く、混在を証明することはなかなかできなかった。そこで、耐性原虫と感受性原虫との比率が、個人または地域の薬剤耐性度をどの様に規定するかを検証するために、以下の実験を行った。すなわち、TaqMan リアルタイム PCR 法を用いて、Pf 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試みた。*pfcr* は、野生型の遺伝子は感受性型であるが、SNP により 76 番アミノ酸のリジンがスレオニンに変異すると耐性型 (K76T) の表現型を示すと考えられている。*pfcr* が感受性型の原虫 (FCR-3 株) と耐性型の原虫 (K-1 株) を任意の割合で混合した培養血液材料を作製し、耐性型 SNP を含む約 15bp の塩基配列と同領域の感受性型塩基配列各々に特異的なプローブ、ならびに両型に共通配列のプライマーを用いてリアルタイム PCR をおこなった。サンプル中に混在する感受性型と耐性型遺伝子各々を検出した結果、両型の原虫の混合比をリアルタイム PCR の測定値から推定することが可能であった。さらには、それぞれの混合比における *in*

vitro 薬剤感受性試験を行ったところ、耐性原虫 K-1 株の比率が高いサンプルほど、その比率に従って耐性度が見かけ上上昇することが確認できた。

また、本法を用いて、フィリピン・パラワン島の熱帯熱マラリア患者血液 13 検体それぞれの *pfcr* 耐性型と感受性型原虫の混合比率を測定した。6 検体で感受性型と耐性型両方の遺伝子が、5 検体で感受性型遺伝子のみが検出され、残り 2 検体はいずれの型の遺伝子についても検出限界以下であった。両型が同時に検出された検体中の感受性型：耐性型の遺伝子量の比率 (%) は 9 : 91 から 45 : 55 であった。このように、本 PCR 法によって同一サンプル中に混在する異なる遺伝子型を検出しわけ、その比率を求める技術を世界に先駆けて初めて確立したが、このことはすなわち、マラリア流行地では地域全体に薬剤耐性マラリア原虫と感受性原虫が一定の比率で混在して流行していることを証明したことになる。この知見は、臨床現場においてマラリア患者を診た場合、患者血中の薬剤耐性マラリア原虫の比率によって、治療薬の選択を慎重に検討しなくてはならないことを強く示唆する。

「まとめ」

2002 年に完了した熱帯熱マラリア原虫の全ゲノム解読を受け、マラリアの病態や薬剤耐性に関連する遺伝子の解析が飛躍的に進行した。ポストゲノム研究においては、それらの成果を臨床へフィードバックするトランスレーショナルリサーチが期待されている。本研究では、マラリアの適正な予防や治療に必須な原虫の遺伝情報を効率的に得る方法としてリアルタイム PCR 法に着目し、これをコアテクノロジーとした原虫の各種有用遺伝子検出システムを構築し、その成果をもってマラリアの感染予防および治療に有益な情報を提供できることを目指した。抗マラリア薬による感染予防および治療を考えると、臨床的に一番考慮に入れなくてはならない課題は世界に拡散する薬剤耐性マラリアの問題である。これから渡航者が訪れる流行地にどの予防薬が有効であるのか、さらには目の前に発症した患者がどの地域から感染して戻ってきて、はたしてどの薬で効果的に治療できるのか、このための疫学的情報および患者個人の臨床情報の適切な解析法がせまられている。本研究ではリアルタイム PCR 法という最先端技術を用いて、患者の血液中のマラリア原虫の遺伝情報を定量的に解析し、上記課題に対する答えを、フィールドおよび患者から取ることが出来る技術開発を行った。本新規技術を広く適用してゆくことで、マラリア患者の感染予防および治療に重要な指針を提示できるものと考えている。

「研究業績」

(原著論文)

- 1) 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 1), 10-14, 2004

(国際学会発表)

- 1) Katakai Y, Chiabchalard R, Yasuda KK, Kawazu SI, Looareesuwan S, Kano S: 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.

- 2) 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.

(国内学会発表)

- 1) 片貝祐子、Rachatawan Chiabchalard、駒木—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.
- 2) 片貝祐子、駒木—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 *pfcr1* 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.

(様式10)

[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. リサーチ・レジデント氏名 中村 仁美

2. リサーチ・レジデント期間
平成15年12月1日 ～ 平成17年1月31日

3. 受入機関
名称 : 東京大学医科学研究所
所在地 : 東京都港区白金台4-6-1

4. 受入研究者
所属 : 先端医療研究センター 感染症分野
職名 : 教授
氏名 : 岩本 愛吉

5. 研究課題
マラリアの感染予防および治療に関する研究

6. 研究活動の概要
平成15年12月1日より上記4の研究指導者の下においてマラリアの感染予防および治療に関する研究課題に関し、特にマラリアの臨床に関する研究を開始した。
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、わが国におけるマラリア医療は、かなり限られた医療機関においてしか適切な診察・治療を受けられず、一般医療機関では迅速な診断が行えず治療開始の遅れにより救命できない症例も見受けられる。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感染患者の病歴、治療歴などの収集によりわが国のマラリア感染の実態・特徴を見出すことが可能である。また旅行医学関連の相談や渡航前後に当院を受診した患者を調査することにより、海外渡航者のマラリア感染に対する意識を把握できる。これらのことより、わが国のマラリア感染の予防・発症に関する問題点が明らかになり、マラリア感染の抑止力となるものと思われる。
2003年度にはマラリア感染者の病歴およびメフロキン予防内服の調査を行い、2004年度には、海外旅行者の健康相談を開始した。

「当院におけるマラリア感染患者の臨床像」

当院において 1992 年よりマラリアと診断された患者の数、国籍、原虫種、感染地域、渡航理由、治療薬、重症例などについて病歴を検討した。マラリアと確定診断した患者は年間 10 から 20 例以上あり、日本国内の報告数の 15 パーセントを占めていた。このうち患者全体の邦人数は、およそ三分の二程度であった。渡航理由については、仕事や留学などが 50 から 60 パーセントを占め、観光旅行者が必ずしも増加しているわけではなかった。推定感染地域について、全国集計ではアジアが最も多いが、当院ではアフリカが多く、次いでアジア、パプアニューギニアを含めた大洋州と続いた。原虫種の推移について、1993 年以前は三日熱マラリアが多い傾向にあったが、それ以降は熱帯熱マラリアが 50 パーセント以上を占めていた。熱帯熱マラリア原虫の割合は日本全国より高い傾向があった。推定感染地域別の各原虫種の割合は、アフリカにおいては 60 パーセント以上を熱帯熱マラリアが占め、アジア、パプアニューギニアを含めた大洋州は、三日熱マラリアが半数以上を占めていることが特徴であった。当院は、熱帯熱マラリア症例が多く、特にアフリカやパプアニューギニアを含めた大洋州からの輸入症例が多くを占めているのが特徴であった。当院は、古くから国際協力機構（JICA）との関係があり、その活動地での感染患者が紹介されるためと思われる。調査期間内での当院での重症熱帯熱マラリア症例は、急性腎不全例が 3 例、脳症 2 例で死亡例は認めなかった。わが国の死亡例は 2.85 パーセント（1990 年—1995 年の集計、H, Ohtomo, And T, Takeuchi : Jpn. J. Trop. Med. Hyg, 1998, 26: 151-156）であり、当院は、良好な治療成績を有していると思われた。その要因としては、渡航者の発熱疾患に対する適切な診療が行われ、早期診断と適正な治療が行えたためと思われる。

使用された治療薬については、基本的には、熱帯熱以外のマラリアの急性期治療にはクロロキンが使用されていた。熱帯熱マラリアに対してはマラロンまたはメフロキンが使用されていた。当院でのマラリア全体における治療薬の変遷をみると、クロロキンの使用頻度は減少傾向にあった。これは、当院においては熱帯熱マラリア症例が多くみられ、クロロキン耐性熱帯熱マラリアを危惧しての影響と思われる。また 1999 年から 2000 年にかけてはマラロンが登場したことにより、メフロキンの使用が減少傾向にあった。マラリア予防内服の調査については、1996 年までは患者の半数近くが予防内服をしていたが、1997 年からは十数パーセントしか予防内服歴がみられなかった。また以前はクロロキンが予防内服薬の半数以上を占めていたが、1997 年以降はメフロキン予防内服後の再発性の三日熱マラリアの症例が目立った。これは、適切な抗マラリア予防薬が選択できたためか、予防内服率が影響しているのかどうかは、症例数も少ないため更なる調査が必要と思われた。少なくとも予防内服をしていない患者が増えているため、渡航者へのマラリア感染の更なる啓蒙活動が重要なことは間違いない。また、わが国におけるメフロキンの認可により、今後は、メフロキン予防内服症例が多くを占めると考えられる。そこでタイ・ミャンマーやアフリカの一部でみられるメフロキン耐性熱帯熱マラリアの輸入症例も懸念され、予防内服についての調査は重要性を増すと思われる。

「当院におけるメフロキン予防内服の実態」

マラリア予防目的にメフロキンを処方した旅行者に対して、帰国後にアンケート調査を行い、実際の内服率、副作用、今後の予防について調査、集計した。

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。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

(International Travel and Health; WHO, 2002 年度版) 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が、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。

マラリア予防を目的に当院を受診した旅行者数は、2002 年度 : 26 名、2003 年度 : 18 名、2004 年度 : 28 名であった。また渡航後に受診した旅行者の内のマラリア患者数は、2002 年度 : 93 名中 12 名 (三日熱マラリア 2 例、熱帯熱マラリア 8 例、型不明のマラリア患者 2 例)、2003 年度 : 63 名中 13 名 (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 例、型不明のマラリア患者 2 例) であった。2004 年度も症例数のみ追加調査したが、渡航後受診者の 68 名中 4 名 (三日熱マラリア 1 例、熱帯熱マラリア 2 例、型不明のマラリア患者 1 例) のマラリア感染患者をみた。2003 年度から熱帯熱マラリアの患者が著明に減少し、2004 年度では、全体のマラリア患者数自体も減少していた。これらは、国内でのメフロキンの処方が可能となった影響も考えられるが、今後の症例の動向も見ていく必要がある。

マラリア予防でメフロキンを内服した状況について、帰国後にメフロキン処方者へのアンケートを行い調査したところ、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が 11%、副作用や内服を忘れたために内服を中止したものの 28%、副作用が心配で全く服用しなかったものは 2 名であった。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。次回旅行時のマラリア予防内服については、「次回もする」という旅行者が 32%、「我慢してする。」が 28%、「副作用がなかったらする。」が 11%、「面倒なのでしない。」が 6%、「副作用がつらく、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が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。マラリア予防の重要性の認識不足も伺われた。

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なり悪いことが把握できた。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。旅行者のマラリアに対する危機感の欠如が、更に予防内服率を低下させていると思われ、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があると考えられた。さらに渡航地域に合わせたマラリア予防が行なえるように、またメフロキンの副作用ばかりを恐れられないような他のマラリア予防薬が選択できる状況が望ましいと思われる。

「電子メールを利用した海外渡航者の健康相談について」

上述のマラリア感染症例および予防投与例についての調査で、旅行者のマラリアを含む熱帯感染症に対する危機感の欠如や知識不足であることが問題となっていることがわかった。熱帯感染症専門の医療機関は少なく、また旅行者が渡航前後に専門医に健康相談ができる機会も乏しいことも要因と思われる。

旅行者にとって居住地や生活様式に関係なく気軽に相談できる媒体としてインターネットに着目し、当科のホームページ上に電子メールを介した熱帯感染症の健康相談を設けた。

2004年2月1日より「輸入感染症に関する相談」として相談を設けた。相談メールは当科医師に閲覧され、各曜日担当の医師によって回答案を作成し、責任医師による訂正を受けた上で相談者に返信している。相談件数、内容、相談後の受診状況について調査、集計した。

2004年2月1日から12月18日までに21件の相談メールがあり、渡航前相談は9件、渡航中は1件、渡航後は10件の相談であった。相談者は男性が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についての相談であった。その他、デング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、受診の必要性についての相談であり、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。返答メールで当院の受診を勧めた相談者11件の外来受診歴を調査したが、受診したものはなかった。返答メールを作成している間に、相談者が返答を待たずに電話をかけてきたケースが2件あった。

電子メールを介した相談であり、24時間受付が可能で、相談者の居住地に関係なく相談ができ、相談者にとっては気軽に利用できる利点がある。また当診療科の医師も電話相談のように通常業務を中断されることが少なくなり、返答案を責任医師や他の医師により訂正されるため返答に一定の質が保てるのも良いと思われる。しかし、返答案や訂正により返答に時間がかかることや、質問のしやすさから追加質問も多くなり、担当医師の負担が大きく、相談者もすぐに結果が得られないことがある点が課題といえる。相談件数は、開始後の約10ヶ月間で21件と少なく、また外来受診を勧めても来院しないことが判明した。今後は、旅行者に周知できる方法を検討し、特に受診が必要と判断した症例を早期に熱帯感染症専門医療機関に受診させ輸入感染症の重症化を防ぐ対策が重要と考える。

別紙 5

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻名	ページ	出版年
マラリア予防専門家会議	日本の旅行者のためのマラリア予防ガイドライン	同左		1-44	2005

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻名	ページ	出版年
<u>Kano S, Kimura M</u>	Trends in malaria cases in Japan	Acta Tropica	89	271-278	2004
<u>Kimura M</u>	Vaccination and malaria prophylaxis for international travelers	Health Eval Promot	31	592-593	2004
日谷明裕、木村幹男	特集 プライマリケアのための寄生虫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
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	164-169	2004
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・寄生虫薬物治療の動向。	クリニカルプラクティス	23	1050-1053	2004
吉川晃司、佐藤文哉、水野泰孝、坂本光男、吉田正樹、小野寺昭一、柴孝也、大友弘士	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誌	15	84-86	2004
<u>Kobayashi J</u> （建野・研究協力者）、 <u>Phompida S, Toma T, Looareensuwan S, Toma H, Miyagi I</u>	The effectiveness of impregnated bed net in malaria control in Laos	Acta Tropica	89	299-308	2004
Taguchi N, Hatabu T, Yamaguchi H, Suzuki, M, Sato K and <u>Kano S</u>	<i>Plasmodium falciparum</i> : Selenium-induced cytotoxicity to <i>Plasmodium falciparum</i>	Exp Parasitol	106	50-55	2004

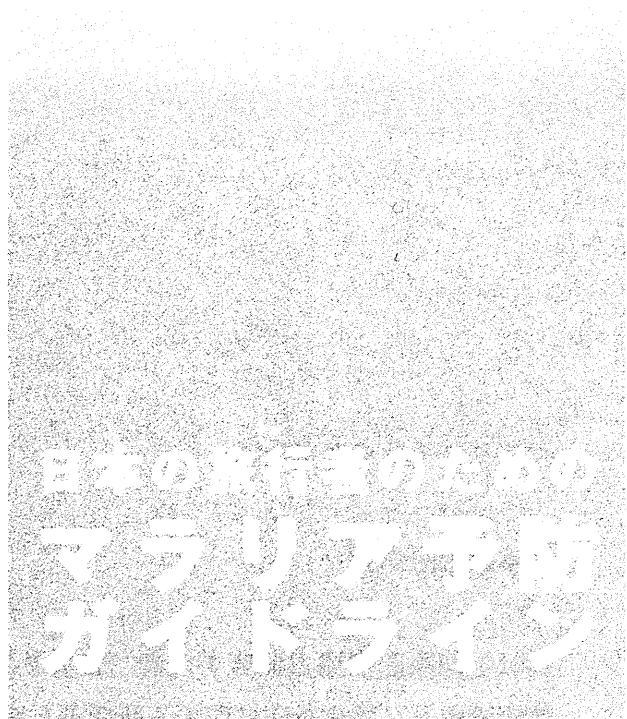
別紙 5

K Na-Bangchang, S Krudsood, U Silachamroon, P Molunto, O Tasanor, K Chalermrut, N Tangpukdee, O Matangkasombut, S <u>Kano</u> and S Looareesuwan	The pharmacokinetics of oral dihydroartemisinin and artesunate in healthy Thai volunteers	Southeast Asian J Trop Med Pub Hlth	35	575-582	2004
Katakai Y, Chiabchalard R, Komaki-Yasuda K, Kawazu S, Singhasivanon S, Krudsood S, Looareesuwan S and <u>Kano S</u>	Application of real-time polymerase chain reaction (PCR) analysis for detection and discrimination of malaria parasite species in Thai patients	Southeast Asian J Trop Med Pub Hlth	35	10-14	2004
Hatabu T, Kawazu S, Kojima S, Singhasivanon P, Krudsood S, Looareesuwan S and <u>Kano S</u>	A pilot field trial of an <i>in vitro</i> drug susceptibility test using the AnaeroPack malaria culture system on the Thai-Myanmar border	Tropical Medicine and Health	32	335-337	2004
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 <i>in vitro</i> 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—	熱帯		221-225	2004
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	青年海外協力隊における寄生虫感染対策	Clinical Parasitol	15	16-18	2004
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	29-39	2004
木村幹男、狩野繁之	輸入感染症	治療	86	506-508	2004
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	209	564-568	2004

別紙 5

狩野繁之	マラリア、図説感染症シリーズ	医療	58(7)	431-433	2004
狩野繁之、木村幹男	マラリアの輸入は続く	保健の科学	46	574-578	2004
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	5	20-23	2005
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	細胞工学	23	785-790	2004
Tuno N, Miki K, Minakawa N, Githeko A, Yan G, Takagi M	Diving ability of <i>Anopheles gambiae</i> (Diptera: <i>Culicidae</i>) larvae	J Med Entomol	41	810-812	2004
Suwonkerd W, Overgaard HJ, Tsuda Y, Chowprom S, Tuno N, Prajakwong S, Takagi M	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	316-324	2004
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 Am Mosquito Cont Assoc	20	292-298	2004
Kawada H, Takagi M	Photoelectric sensing device for recording mosquito host- seeking behavior in the laboratory	J Med Entomol	41	873-881	2004

VI. 研究成果の刊行物・別刷



日本の旅行者のための
マラリア予防
ガイドライン

マラリア予防専門家会議

2005年

- 【作成グループ名】 マラリア予防専門家会議
- 【後 援】 日本熱帯医学会
- 【作成時期】 2001年国際医療協力研究委託費（13公2）「海外旅行者の健康管理及び疾病予防に関する研究班」の有志によりガイドライン作成の検討が開始され、2003年4月から厚生労働科学研究費補助金（H15-新興-22）「マラリアの感染予防及び治療に関する研究班」の研究の一環として作成作業が継続された。2004年10月に第45回日本熱帯医学会ワークショップの公開討論を経て、2005年3月に発刊。
- 【改訂の予定】 2年ごとの見直しを予定している。

【マラリア予防専門家会議メンバー（五十音順）】

- 大友 弘士（東京慈恵会医科大学）
奥沢 英一（労働者健康福祉機構海外勤務健康管理センター）
加來 浩器（陸上自衛隊衛生学校教育部戦傷病救急医学）
金子 明（東京女子医科大学国際環境・熱帯医学）
狩野 繁之（国立国際医療センター研究所）
菊池 均（厚生労働省成田空港検疫所）
木村 幹男（国立感染症研究所感染症情報センター）
國井 修（長崎大学熱帯医学研究所熱帯感染症研究センター）
古閑比斗志（在アフガニスタン日本大使館）
土田 穰（元外務省診療所長）
仲本 光一（在インド日本大使館）
長山 人三（厚生労働省成田空港検疫所）
西山 利正（関西医科大学公衆衛生学）
濱田 篤郎（労働者健康福祉機構海外勤務健康管理センター）
春木 宏介（防衛医科大学校衛生学）
日谷 明裕（総合検診センターヘルチェック）
藤井 達也（自衛隊中央病院）
松村 琢也（防衛庁陸上幕僚監部衛生部）
三浦 聡之（東京大学医科学研究所附属病院感染免疫内科）
水野 泰孝（国立国際医療センター国際疾病センター渡航者健康管理室）
宮村 和夫（外務省内科診療所）

	Page
発刊にあたって……………	6
I. マラリア概説 ……………	9
1. マラリアとは?……………	10
2. 世界におけるマラリア……………	12
3. 旅行者のマラリア……………	14
4. マラリアのリスク……………	16
II. マラリア予防 ……………	19
1. 原則……………	20
2. 防蚊対策……………	21
1) 概説……………	21
2) 住居……………	21
3) 服装……………	22
4) 昆虫忌避剤（虫除け剤）……………	22
5) 殺虫剤……………	22
6) 蚊帳……………	23
3. 予防内服……………	24
1) 概説……………	24
2) 実施基準……………	24
a) 絶対的適応……………	25
b) 相対的適応……………	25

目 次

3) マラリア予防薬（主にメフロキン）	25
a) 用法・用量	26
b) 副作用	26
c) 禁忌・慎重投与	26
4) 診療にあたっての留意事項	28
5) 長期間の投与	28
4. スタンバイ治療	30
1) 概説	30
2) 実施基準	30
3) スタンバイ治療の問題	31
4) スタンバイ治療薬	31
5. 小児、妊婦、授乳婦への対応	32
1) 小児	32
a) 概説	32
b) 防蚊対策	32
c) 予防内服	33
2) 妊婦	33
a) 概説	33
b) 防蚊対策	34
c) 予防内服	34
3) 授乳婦	34
※参考資料	37

現代は、観光、企業活動、学術調査、途上国援助などが活発化し、航空機による大量輸送の発達と相まって、未曾有のレベルの国際交流が行われている時代である。わが国もその例外ではなく、世界の至る所に日本人旅行者（観光旅行以外の海外渡航者を含む）をみることができる。このような地球規模での人的コミュニケーションは、人類あるいは世界の将来を考えると大変望ましいことである。

しかし一方では、特に熱帯・亜熱帯地域への旅行に伴い、従来は現地住民だけの問題であった感染症に曝される危険も増加する。なかでも、マラリアは世界100ヶ国以上で流行しており、一歩対応を間違えると直ちに命取りにもなりかねない重要な疾患である。それ故に、アフリカへの旅行者が多いヨーロッパ、中南米への旅行者が多い北米などでは、旅行医学などの分野で旅行者のマラリア予防に関する取り組みが精力的に行われ、予防ガイドラインの策定も行われている。わが国では従来、比較的マラリアの問題が少ないアジア地域への旅行者が多く、マラリア予防の切実さがあまり感じられなかったが、近年、サハラ以南アフリカ、パプアニューギニアやソロモン諸島などの高度流行地への旅行者も増え、また2001年末には初めてマラリア予防薬が発売になったこともあり、マラリア予防ガイドラインの必要性が述べられるようになった。

発刊にあたって

そこでわれわれは2001年末、「国際医療協力研究委託費」研究班の活動の一環として、種々の分野でマラリアに係わっている有志を募り、わが国におけるマラリア予防ガイドライン策定の作業を開始した。これは2003年4月からは、「厚生労働科学研究費補助金」研究班の活動の一環として継続した。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、わが国におけるデータ、世界各国の論文、数理的モデル、メンバーの個人的経験などの検討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。このような活動の集大成として今回、医療従事者向けの「日本の旅行者のためのマラリア予防ガイドライン」を上梓できたことで、われわれメンバーは安堵の胸をひとまずなで下ろしている。

しかし、今回のガイドラインがわが国の医療従事者にとって真に役立つものであるかどうかはこれからの問題であり、また今後、マラリアの流行や抗マラリア薬に関して状況の変化もありうるので、それらに対応して改訂する作業が必要と思われる。関係諸家の建設的ご意見やご叱正を切にお願いする次第である。

2005年3月

マラリア予防専門家会議・木村幹男