

I. マラリア概説

I. マラリア概説

1. マラリアとは？

マラリアはメスのハマダラカの刺咬により、マラリア原虫が体内に侵入しておこる疾患である。ヒトが罹患するマラリアには4種類あり、熱帯熱、三日熱、卵形、四日熱マラリアであるが（表1）、この中で短期間のうちに重症化し（重症マラリア）、あるいは死亡に至る可能性があるのは熱帯熱マラリアである。重症マラリアの合併症には脳症、肺水腫／ARDS、急性腎不全、DIC様出血傾向、重症貧血、代謝性アシドーシス、低血糖、肝障害などがある。熱帯熱マラリアを発症して5～6日間無治療、あるいは不適切な治療で経過すると重症化や死亡する率が高まるが、高齢者ではより短期間でも危険になる。また、糖尿病や心血管系疾患を有している者では重症化の危険が高まるとされている。他の3種のマラリアで死亡に至ることは滅多にない。したがって、マラリア予防にあたっては熱帯熱マラリアの予防が最優先課題となる。

表1. マラリアの種類と特徴

種類	潜伏期*	発熱パターン	合併症	地理的分布	薬剤耐性
熱帯熱マラリア	7～21日、 あるいはそれ以上	毎日、ときに 1日複数回	脳症、肺水腫／ARDS、 急性腎不全、DIC 様出血傾向、重症貧血、 代謝性アシドーシス、 低血糖、肝障害	サハラ以南アフリカ、 南アジア、インドシナ 半島、インドネシア、 フィリピン、中国南部、 メラネシア、南米アマ ゾン川流域	深刻
三日熱マラリア	12～17日、 あるいはそれ以上	初め毎日、 その後1日おき	特になし	北アフリカ、中東、ア ジア全域、メラネシア、 中南米	多少問題
卵形マラリア	16～18日、 あるいはそれ以上	初め毎日、 その後1日おき	特になし	サハラ以南アフリカ	殆ど問題 なし
四日熱マラリア	18～40日、 あるいはそれ以上	初め毎日、 その後2日おき	慢性化するとネフロー ゼ症候群	世界各地に巣状に分布	不明

* 予防内服をしていて発症する場合には、2～3ヶ月と長いことがある。

また、熱帯熱マラリアでは薬剤耐性の問題が深刻で、予防と治療の両方に影響を与えている。1950年代後半にクロロキン耐性熱帯熱マラリア原虫が出現したが、その後スルファドキシシン／ピリメタミン合剤の耐性も出現しており、一部の地域ではメフロキン耐性も大きな問題となっている。キニーネに対しては急激な耐性の進行はみられていないが、一部の地域では徐々に耐性が進行している。さらに、三日熱マラリアでもクロロキン耐性が出現し始めており、再発抑止に用いるプリマキンに対しても治療抵抗性の症例が報告されている。

I. マラリア概説

2. 世界におけるマラリア

世界保健機関の推計によると、世界全体でのマラリア罹患者は年間3～5億人とされ、死亡者は150～270万人とされている。この中でもサハラ以南アフリカ（いわゆる熱帯アフリカ）でのマラリアの占める割合が大きく、死亡者の90%以上は同地域での5歳未満の小児とされている。

サハラ以南アフリカでのマラリアは殆どが熱帯熱マラリアであり、しかも流行度が非常に高い。北アフリカでは流行度は低く、しかも殆どが三日熱マラリアである。中東でも状況は同様である。インドではマラリアの流行度は高く、現地でのデータでは熱帯熱マラリアが40%を占めるが、旅行者が罹患するのは殆どが三日熱マラリアである。インドシナ半島では、タイ、ミャンマー、カンボジア、ベトナム、ラオス、マレーシアなどにおいて三日熱、熱帯熱マラリアの両者がみられ、特にタイ・ミャンマー、タイ・カンボジア国境地帯は熱帯熱マラリアの薬剤耐性が世界で最も深刻な地域である。中国では南部の雲南省、海南島などでも熱帯熱マラリアの流行度が高い。フィリピンでは、パラワン島やミンダナオ島などいくつかの島々でマラリアの流行度が高く、熱帯熱マラリアも多い。

インドネシアでは特にロンボク島、およびそれより東部の地域で、熱帯熱マラリアを含むマラリアの流行が高度である。ニューギニア島の西半分はインドネシア領のイリアンジャヤ、東半分はパプアニューギニアであるが、いずれもマラリアの流行度は高く、熱帯熱マラリアもみられる。ソロモン諸島、バヌアツなども同様である。

中米では殆どが三日熱マラリアである。南米でも三日熱マラリアが多くを占めるが、特にアマゾン川に沿った広範な地域に熱帯熱マラリアが流行している。

これら世界全体におけるマラリアの分布を図1に示すが、さらに詳しい情報、すなわち国の中での地方ごとの流行度の違い、同じ場所でも時期による違い、特定の場所におけるマラリアの発生の急激な増加などに関しては、種々のウェブサイトなどを利用してリアルタイムでの情報収集が必要である。

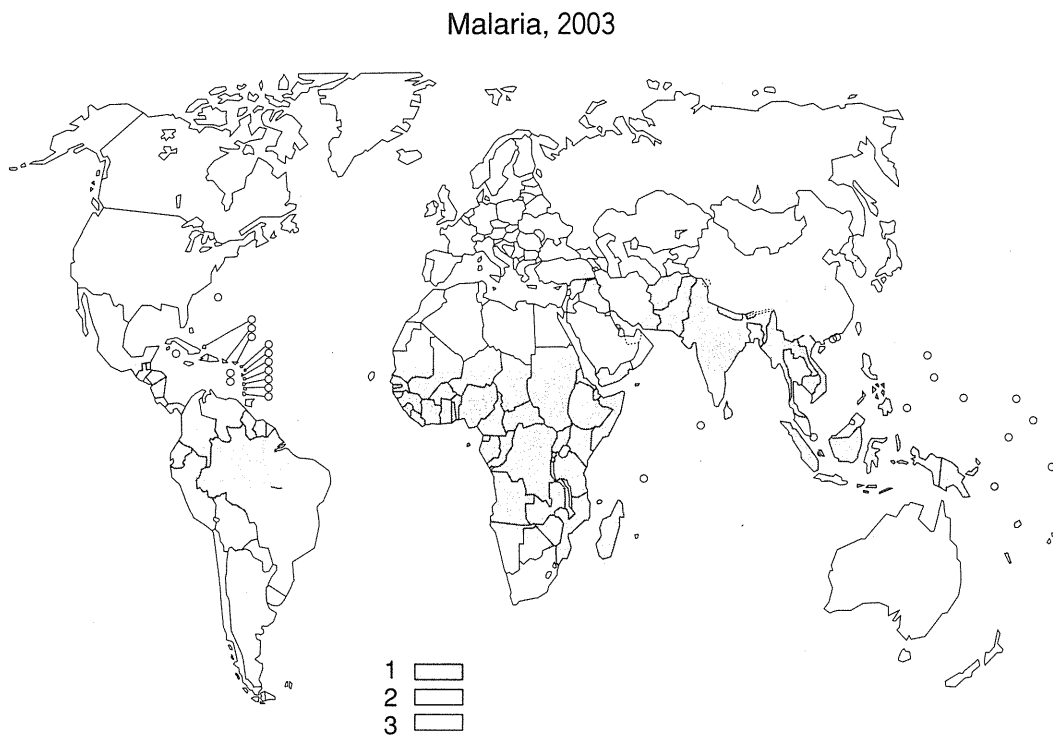


図1. 世界におけるマラリアの分布
1:流行地, 2:軽度流行地, 3:非流行地
(WHO, "International Travel and Health 2004" より改変)

3. 旅行者のマラリア

世界的に観光、企業活動、学術調査、途上国援助などが活発となり、航空機による大量輸送の発達と相まって、先進国から熱帯・亜熱帯の途上国への旅行者・滞在者が増えている。これにより、先進国の人間が罹患するマラリアの症例数は年間3万人に上るとされている。国別での輸入マラリア症例数は年間にして、フランスが約5,000人、英国が約2,000人、ドイツが約1,000人、米国が約1,200~1,600人とされているが、実数はさらに多いものと考えられている。

地域としては、サハラ以南アフリカに滞在した時には東南アジアに比べて、マラリア罹患率は100~500倍程度高く、しかも、殆どが熱帯熱マラリアである。サハラ以南アフリカでは、ケニアのナイロビ中心部、エチオピアのアディスアベバ、ジンバブエのハラレを除けば、首都でもマラリアにかかるリスクが高く、特に西アフリカでは高い。パプアニューギニア、ソロモン諸島では、サハラ以南アフリカよりマラリアの罹患率が高いとされているが、熱帯熱マラリアに限定すると西アフリカに比べてやや低い。世界の地域ごとに、旅行者がマラリアに罹患する頻度を図2に示す。

日本での輸入マラリアの症例数は、1990年代に国の発生動向調査では年間50~80人であったが、「熱帯病治療薬研究班（略称）」では100人以上を把握していた。そして国の発生動向調査でも、1999年4月にいわゆる感染症法が施行されてからは、以前よりも多い年間100人を超える数が報告されるようになった。また国内のみでなく、日本人が海外で発症する例も考慮すべきであるが、外務省在外公館医務官が1987~1997年を対象とした調査およびその他によると、国内発症例同等あるいはそれ以上の症例数があると推定されている。

日本での輸入マラリアによる死亡者数を正確に把握することは

容易ではない。国の発生動向調査は、疾患の発生をいち早く把握するのを目的とし、各症例についての転帰の報告を目的としていないからである。したがって、報告の時点で死亡していた症例のみが把握されるが、1999年4月～2002年6月では熱帯熱マラリア130例のうち5例が死亡しており、致死率3.8%であった。また、「熱帯病治療薬研究班」のアンケート調査による1990～2000年のデータでは、国内で発症した熱帯熱マラリアによる致死率は3.3%であった。ヨーロッパ先進国での致死率が平均1%程度であることと比べ、わが国での致死率が高いことは危惧される状況である。

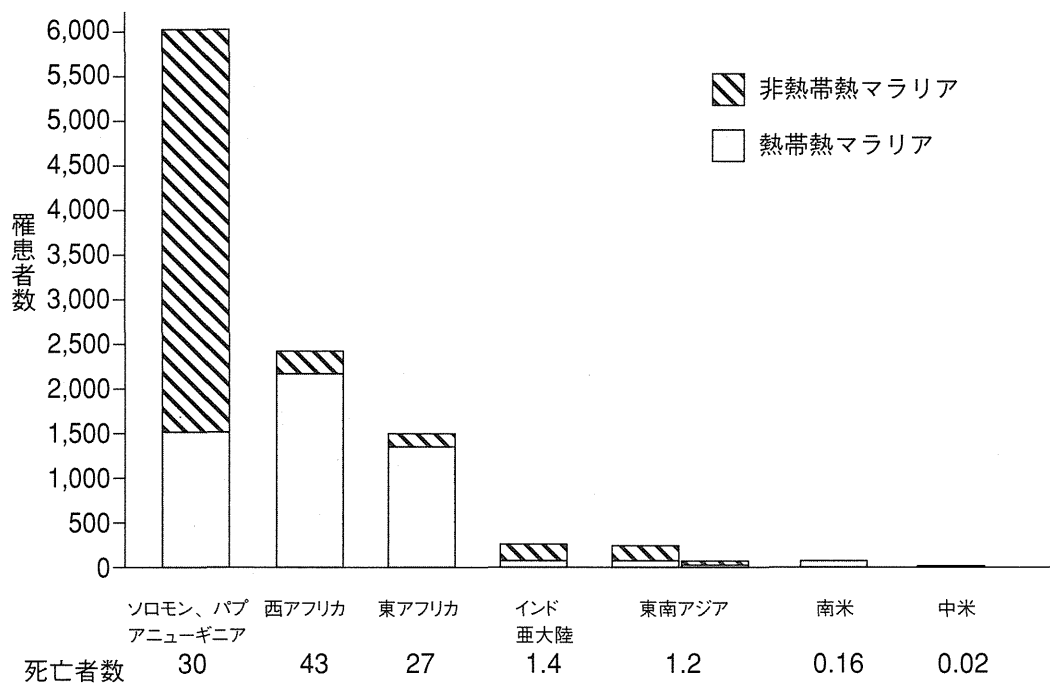


図2. 地域毎の旅行者のマラリア罹患者数

Non-immuneの旅行者10万人が予防内服なしで1ヶ月間旅行/滞在したときの、罹患者数と死亡者数の推定 (オーストラリア, ドイツ, スイスでのデータ. 致死率を2%と仮定). Steffen, R.: Chapter 7. Strategies of malaria prevention in nonimmune visitors to endemic countries. In "Travelers' Malaria (P. Schlagenhauf, ed.)", BC Decker, 2001より改変.

4. マラリアのリスク

マラリアのリスクについては、2段階に分けて考えることができる。それはマラリア罹患のリスクと、発症後の重症化あるいは死亡に至るリスクである。

マラリア罹患のリスクについては、地域ごとのマラリアの分布、季節的な変動、滞在期間、暗くなってからの行動、宿泊形態、防蚊対策、予防内服などが関係する。季節については、一般的に雨季に入りしばらくするとマラリアの発生が増えるが、地域によっては逆に乾季になってから発生が増加するところもある。マラリアを媒介するハマダラカは夜間に吸血性が高くなるので、旅行者が夕方～夜明けの時間帯に外出をする場合には罹患のリスクは高くなる。また、一流ホテルでエアコン付きの部屋であれば蚊の侵入や刺咬の可能性は低いですが、地元の宿泊施設を利用する場合やバックパッカーの場合にはリスクが高くなる。

発症後の重症化あるいは死亡に至るリスクについては、免疫状態が関係する。流行地で生まれ育ち、何度もマラリアに罹患した者は、マラリアに対する一定の免疫力を獲得する (semi-immune) ことがある。これは新たなマラリア原虫の感染を防ぐほど強力なものでないが、症状は顕著に現れず、重症化も抑えられる傾向がある。これに対して、マラリア非流行地で生まれ育った者は免疫力を獲得することは期待しがたい (non-immune)。また、semi-immuneにおける免疫力はしばらくすると消失するものであり、マラリア流行地で生まれ育った者が非流行地に数年間住んでいる場合には、すでに免疫力の持続効果は期待できない。

マラリア予防内服を行なっていると、仮に発症しても軽く済むことが多い。しかし一方では、発熱が軽度であるなど、典型的なマラリアの症状を示さず、また末梢血中の原虫数が少ないためにその検出が遅れる可能性もあり、そのような予防内服者のマラリ

アの診断には細心の注意が必要である。

重症化あるいは死亡のリスクをなくすには、早期に診断して適切な治療を開始することが重要である。具体的には、マラリアが疑わしい時に医療機関、特に専門医療機関を早期に受診できるかどうか、その分かれ道となる。たとえ熱帯熱マラリアであっても、殆どの場合、早期診断、適切な治療により治癒が可能である。しかし往々にして、旅行者自身による受診の遅れ、医療機関による診断の遅れや見逃し、あるいは不適切な治療などが生じがちである。これは欧米先進国においても言われているが、特に日本ではマラリア専門医療機関が少ないことに十分注意する必要がある。

Ⅱ. マラリア予防

II. マラリア予防

1. 原則

マラリア予防の具体的方法には3種類あり、防蚊対策、予防内服、スタンバイ治療であるが、それぞれを正しく理解し、使い分け、あるいは組み合わせることが重要である。

マラリア流行地での最も基本的な予防法は、蚊に刺されないための工夫、すなわち防蚊対策である。この方法は安価で、薬剤による人体への影響が殆どなく、しかも徹底して行えば予防効果は高い。マラリア流行地域に長期間滞在している者のなかには、防蚊対策を徹底することだけでマラリアに罹患せずに済んでいる事例も少なからずみられる。このように、防蚊対策はマラリア流行地に赴く全員が必ず実施すべきものと位置づけられる。しかし実際には、宿泊場所（施設）が不備なケースや、夕方以降の時間帯での外出を避けられないケースなど、防蚊対策を完璧に行なうのが困難な場合もありうる。

薬物を用いる手段としては、予防内服（抗マラリア薬を予防目的で服用すること）とスタンバイ治療（マラリアに罹ったと思われるときに、旅行者自らの判断で抗マラリア薬の治療量を服用すること）の2種類がある。しかし、いずれも薬剤の副作用の問題を無視することはできず、この両者はあくまでもオプションとして位置づけられるものである。具体的には、個々の旅行者におけるマラリア感染のリスク、特に熱帯熱マラリア感染のリスク、および発症後の重症化あるいは死亡のリスク、さらには薬剤の副作用のリスクを総合的に判断して慎重に決定すべきである。すなわち、マラリア流行地へ赴く旅行者すべてが一律に行うものとして位置づけられるものではない。

2. 防蚊対策

1) 概 説

マラリアを媒介するハマダラカは熱帯・亜熱帯に広く棲息するが、温帯でも見られる地域がある。海拔2,000m程度の高地にも認められることがある。夕方から明け方の時間帯に活動し、屋内外で吸血するが、屋内で吸血する方が多い。屋内で吸血するハマダラカには、吸血後屋内で一定時間休息するものと屋外で休息するものがあるが、これらの吸血行動の違いは、成虫防除のために屋内残留噴霧の効果に大きく関係する。飛翔距離は10km程度とされているが、風に乗って30kmも移動することがある。また、高さは2階程度まで上ることがある。熱帯地域では年間を通して蚊が発生しており、特に雨季が始まってから数週間で個体数が急激に増加する。

防蚊対策はマラリア予防の基本であり、マラリア流行地を訪れる者は必ず実施すべきものである。旅行者は複数の防蚊対策を実施することで、マラリア感染率を低下させることができる。また、マラリア流行地に長期滞在しても、防蚊対策のみで感染を免れている者もある。しかし状況によっては、防蚊対策を徹底することは必ずしも容易ではない。このため、訪れる地域でのマラリアの流行度や医療機関の状況などから、予防内服やスタンバイ治療を併用すべき場合もある。

以下に、防蚊対策のポイントを示す。なお、超音波発信器は防蚊効果がないとされている。

2) 住 居

ハマダラカは屋内で吸血する習性を持つことが多いので、屋内への蚊の侵入を防ぐことは重要である。住宅はできれば3階以上の高さを選び、窓には網戸を張る。エアコン付きの部屋では窓を

開ける必要がない上に、低温のために蚊の活動性が低下するので予防効果が高くなる。流行地によっては、壁に残留性殺虫剤を6ヶ月毎に散布することもあるが、DDTは人に対する健康障害などが問題となっており、いくつかのアフリカ諸国などを除いて使用が制限されている。

3) 服 装

長袖服・長ズボンなどを着用し、可能な限り肌の露出を少なくする。

4) 昆虫忌避剤 (虫除け剤)

代表的な昆虫忌避剤は*N,N*-diethyl-*m*-toluamide (DEET) である。欧米では成人の場合20~30%の濃度が勧められることが多いが、日本で販売されている製品の多くは10%台かそれ以下であるので、スプレーや塗布をより頻繁に繰り返す必要がある。一般に、10%であれば2時間程度効果が持続し、濃度が倍になるごとに作用時間が1時間延びるとされている。しかし、50%以上になると、効果の持続時間に違いがなくなる。眼、鼻、口などの粘膜がある部位や、皮膚でも創傷部への使用は避けなければならない。また、小児に高濃度のDEETを使用した場合や、頻繁に使用した場合での脳症が報告されており、注意が必要である。手に付着しているDEETが経口的に体内に入ることがないように、外出から帰ったら洗い流す。

5) 殺虫剤

部屋を閉め切って、ピレスロイド系薬剤 (特にペルメトリン) を含む蚊取り線香や電気式蚊取器などを使用する。日本製の蚊取り線香は殺虫効果が高いとされている。

また、衣服にペルメトリンを塗布することも行われ、皮膚露出

部へのDEETの使用と組み合わせると、蚊の忌避効果は高まる。

6) 蚊 帳

蚊帳はメッシュの大きさが1.5mmのものを用い、使用前に孔やほつれがないかを確認する必要がある。孔がある場合には、ガムテープなどで表と裏からふさぐことが勧められる。蚊帳の裾をマットレスなどの下に、隙間なくもぐりこませることも重要である。ベッドの脇に垂らすタイプでは風で裾がまくれ上がらないように工夫し、蚊帳を垂らした後に、ベッドの下などに殺虫剤を散布する。

ピレスロイド系薬剤（ペルメトリン、デルタメトリンなど）に浸漬した蚊帳（impregnated bed-net）の忌避効果は高いが、6ヶ月毎に薬剤に浸漬する必要がある。

3. 予防内服

1) 概 説

クロロキン耐性マラリアが広汎な地域に分布しており、現在世界的に使用されている予防薬は、クロロキン／プログアニル併用、メフロキン、ドキシサイクリン、アトバコン／プログアニル合剤（商品名Malarone）である。このなかで、日本で現在マラリア予防薬として認可されているのはメフロキン（商品名メファキン「エスエス」錠275）のみである。

メフロキンによる予防効果は、サハラ以南アフリカを含め多くの地域で90%以上を示している。一方、タイ・ミャンマー国境やタイ・カンボジア国境などでは、メフロキン耐性マラリアが50%以上であると報告されている。副作用については、メフロキン服用者の20%以上に消化器症状やめまいなどが出現するとされており、稀ではあるが、けいれんや重篤な精神神経症状もみられている。

ドキシサイクリンも日本で発売されているが、マラリア予防薬としては認可されていない。このため、国内で本剤をマラリア予防薬に処方する際には、健康被害が生じた時に医師の法的責任が強く問われる可能性がある。世界的には、タイ・ミャンマー国境やタイ・カンボジア国境地帯のみならず、他の高リスク地域でもドキシサイクリンの使用が多くなりつつある。

2) 実施基準

マラリアの感染リスクが高い地域に滞在する場合、欧米では予防内服を推奨することが多い。しかし、どの予防薬でも効果は100%でないこと、副作用の発生がありうることを認識する必要がある。

a) 絶対的適応

マラリア流行地域に滞在し、下記の2項目の両方に該当する場合は、マラリアを発症し重症化する危険性が高い。このため、防蚊対策に加えて予防内服を行なうことが強く勧められる。

■熱帯熱マラリアの高度流行地域に滞在する。

通常はサハラ以南アフリカ、パプアニューギニア、ソロモン諸島、南米アマゾン川流域などがこの地域に該当する。

■マラリア発症後に適切な医療対応が期待できない。

マラリアは早期に適切な治療を行なえば、殆どが治癒しうる疾患である。滞在先にマラリアの適切な診療を行なえる医療機関があれば、重症化の可能性は低いが、そうでないと重症化・死亡の危険性が高くなる。ただし、マラリア流行地に入ってから日本に帰国するまでの期間が7日未満の場合には、この項目に該当しない。なぜなら、マラリアの潜伏期間は短くても7日で、それ以内に帰国するのであれば発症は日本国内となり、十分な医療対応が期待できるからである。

b) 相対的適応

マラリア流行地域に滞在しても、上記の2項目の両方を満たさなければ、マラリアを発症しても重症化する危険性は少なくなる。この場合は、防蚊対策を中心に感染予防のアドバイスを。それでも旅行者の希望が強く、予防内服を選択する場合は、マラリアのリスクと予防内服による副作用のリスクを十分に検討した上で実施すべきである。

3) マラリア予防薬 (主にメフロキン)

以下に、国内で唯一のマラリア予防薬として発売されているメフロキンについて述べる。なお海外では、日本国内で発売されていない予防薬、あるいは発売されているが予防薬として認可され

ていない薬剤を入手することもあるので、それらについては表2に要点のみを示す。

a) 用法・用量

1週間に1錠（塩酸メフロキンとして275mg、メフロキン塩基としては250mg）を同じ曜日に経口投与する。流行地に入る1～2週間前に開始するが、過去に服用歴がない場合には、2～3週間前から開始することが勧められる。また、流行地を離れてからも4週間投与する必要がある。わが国では、投与期間については原則12週間までである。

b) 副作用

悪心・嘔吐など胃腸症状の頻度が高く、精神神経系副作用もみられることがあり、めまい、平衡感覚障害、うつ、急性精神病、けいれんなど、軽度から重度の症状までが報告されている。服用者の20%以上が何らかの副作用を訴えと言われるが、その殆どは不眠、悪夢などの軽度なものである。入院を必要とするほどの重篤な副作用は1万人に1例程度発生するが、特に女性に多くみられている。また、大量に飲酒した場合や“recreational drug（気分を高揚させる薬剤で、麻薬も含む）”を服用している場合などにも多い。

副作用の75%程度は投与3回目までに出現するとの報告があるので、過去にメフロキンの服用歴がない者は、流行地に入る2～3週間前に予防内服を開始することが望まれる。

c) 禁忌・慎重投与

禁忌：てんかんの患者またはその既往歴のある患者、精神病患者またはその既往歴のある患者（その他、添付文書を参照のこと）

表2. 国内で発売あるいは認可されていないが、海外で使われているマラリア予防薬

一般名	商品名	地域	投与期間	成人	小児	禁忌*	副作用**	備考
クロロキン	Nivaquine, Aralen, Resochin, Avloclor その他	クロロキン感受性地域	流行地に入る1～2週間前より、流行地を去ってから4週間まで	クロロキン塩基***にして300mgを週1回	クロロキン塩基にして5mg/kgを週1回(最大300mg)	けいれんの既往, 乾癬	頭痛, 視力障害, 精神症状, 皮膚そう痒. クロロキン塩基の総量が60～100gでは網膜症の危険	クロロキン軽度～中等度耐性地域ではプログアニルとの併用
プログアニル	Paludrine	クロロキン軽度～中等度耐性地域の場合に、クロロキンと併用	流行地に入る1～2日前より、流行地を去ってから4週間まで	200mg/日	3 mg/kg/日	肝, 腎障害	口腔内潰瘍, 肝障害, 脱毛	単独での使用は勧められず, クロロキンとの併用
ドキシサイクリン	Vibramycin	クロロキン耐性地域	流行地に入る1～2日前より、流行地を去ってから4週間まで	100mg/日	8歳より1.5mg/kg/日	8歳未満の小児, 妊婦, 授乳婦	光線過敏症, 臍カンジダ症, 消化器症状(特に食道潰瘍)	国内ではマラリアには未認可. 立位または座位で十分量の水分とともに服用
アトバコン/プログアニル合剤	Malarone	クロロキン耐性地域	流行地に入る1～2日前より、流行地を去ってから7日間まで	アトバコン250mg/プログアニル100mg合剤を1錠/日	小児用(1錠中アトバコン62.5mg/プログアニル25mg)を 11～20kg: 1錠/日 21～30kg: 2錠/日 31～40kg: 3錠/日 40kg以上: 4錠/日	11kg未満の小児, 妊婦, 授乳婦. 高度腎障害(クレアチニンクリアランス<30ml/分)	消化器症状, 頭痛	食べ物あるいは乳製品とともに服用. 最大投与期間は従来4週間程度であったが, 徐々に延長の傾向

* 当該薬剤に対するアレルギーがある場合、すべて禁忌。また、特殊な薬剤を投与している場合は、抗マラリア薬との相互作用に注意。

** 消化器症状はすべてにありうる。

*** クロロキン塩の量でなく、クロロキン塩基の量であることに注意。詳細については、それぞれの説明書を参照のこと。例：Nivaquineでは硫酸クロロキン200mgがクロロキン塩基150mg、Aralenではリン酸クロロキン500mgがクロロキン塩基300mgに相当

慎重投与：腎障害のある者、肝障害のある者、心臓の伝導障害のある者、 β -遮断薬やCa拮抗薬を服用している者、服薬中に航空機や車の運転・登山・高所での作業などを行なう者

4) 診療にあたっての留意事項

マラリア予防に関する指導・処方などの医療行為は健康保険の適用外であり、自費診療で実施しなければならないが、特に下記の事項に留意する。

- ・対象者は海外渡航を前提とする者でなければならない。
- ・医師は対象者の問診および診察を行い、副作用が発生する可能性の高い者を除外しなければならない。
- ・医師は対象者に服用法ならびに副作用の可能性について十分に説明し、最終的には対象者の同意を得てから処方箋を発行する。

5) 長期間の投与

メフロキンの投与期間は、わが国での添付文書では12週間を原則としている。しかし、海外のデータによると、副作用は始めの数回の投与期間中に出現することが殆どであり、投与が長期にわたると次第に減ってくると言われている。従って欧米では、1年程度の長期間の処方を行なうこともある。しかし、長期間投与での副作用に関するデータは少ないことも念頭におく必要がある。

ドキシサイクリンを長期間投与した場合の副作用に関するデータは少ないが、ニキビに対して長期間投与が行われてきた歴史がある。

国内で発売されていない予防薬の副作用については、クロロキンでは塩基としての総量が60~100gを超える場合に網膜症の発生がおりうる。したがって、通常の週1回300mg塩基を投与する場合、5年を経過する例ではその後年2回、眼科的検査を行なうことが勧められている。

アトバコン／プログアニル合剤は、4週間程度の投与を基本としており、長期間投与での安全性は確立していない。しかし最近、半年間ほどの投与のデータが出つつあり、副作用は今のところ特別な問題となっていない。