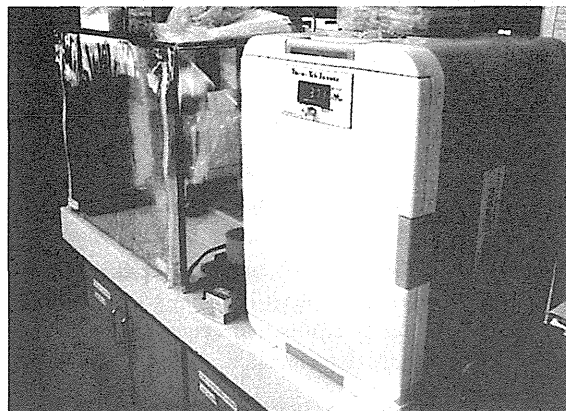


choice for the treatment of uncomplicated malaria, and artesunate, a qinghaosu derivative, is administered in complicated cases.

The AnaeroPack<sup>®</sup> CO<sub>2</sub> (Mitsubishi Gas Co., Tokyo, Japan) is a foil-packed paper sachet that on exposure to air immediately absorbs atmospheric O<sub>2</sub> and simultaneously generates CO<sub>2</sub> until a condition of 15% O<sub>2</sub> and 5% CO<sub>2</sub> is attained. The microaerophilic atmosphere produced within a sealed jar (AnaeroPack<sup>®</sup> Kakugata jar, SUGIYAMA-GEN Co., Ltd., Tokyo, Japan) can be maintained for at least 24 hours. A portable thermostat incubator (SUGIYAMA-GEN Co., Ltd.) was carried to the laboratory, and the temperature inside the incubator was adjusted to 37°C. During *P. falciparum* cultivation, the sachet inside the jar was replaced with a new sachet every day when the culture medium was changed (Fig. 1).

The *in vitro* drug susceptibility test used in this study was a modified semi-micro test described previously [4, 5]. The following procedures were conducted right after the sampling in the field laboratory center. Briefly, blood samples were washed 3 times with RPMI 1640 and resuspended in RPMI 1640 (GIBCO BRL), pH 7.4, supplemented with



(A)



(B)

Figure 1. AnaeroPack<sup>®</sup> culture system. (A) the portable incubator and (B) the AnaeroPack<sup>®</sup> Kakugata jar with a culture plate inside.

10% human serum (from non-immune Japanese donors without a previous history of malaria; Blood Type A) and 25 µg/ml gentamicin (Sigma, Saint Louis, Mo), 25 mM HEPES, and sodium bicarbonate at a hematocrit of 5%. Five hundred microliters of the erythrocyte suspension were placed in each well of a tissue culture plate (24-well flat bottom, Corning Costar, NY). Chloroquine diphosphate was purchased from Sigma. Mefloquine hydrochloride was kindly provided by Hoffman-La Roche Ltd., Basel. Twenty microliters of chloroquine diphosphate or mefloquine was added to each well (for chloroquine to create a series of doubling dilutions from 20 to 10240 nM, and for mefloquine to create a series of 10 times dilutions from 0.01 to 1000 nM dissolved in distilled water). To monitor parasite growth, 6 wells per plate served as controls without antimalarials. When the schizonts were fully grown in the control wells, the culture plate was removed from the incubator. Thin-smear specimens stained with Giemsa solution were made from each well, and we counted the number of erythrocytes microscopically in the control smears until encountering 50 schizonts. We defined the schizonts as parasites that have both dark brown pigment and more than 3 nuclei [6]. The effect of antimalarials on parasite growth was evaluated by observing the decreased number of schizonts per equal number of erythrocytes counted previously in the control cultures. The percentage of growth inhibition effect was calculated as follows: test well schizont count/control well schizont count (50) x 100. Fifty percent growth inhibitory concentration (IC<sub>50</sub>) was calculated from the inhibition curve obtained from the values by a statistical probit method.

Blood samples were obtained from 5 Karen children age 5 to 13 years (Table 1). The guardians gave written consent to this study, which had been approved by the Ethical Committee of Mahidol University. This survey research also followed the ethical guidelines for epidemiological studies by the Ministry of Education, Culture, Science and Technology and Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan. Three of the 5 patients had a history of *P. falciparum* malaria within 1 month, and they had received mefloquine at that time. The parasitemias of the patients were relatively low, 0.05-0.20%. The incubation period (the time needed for the tested isolates to grow to schizonts) ranged from 48 to 96 hrs. The IC<sub>50</sub> values of the isolates for chloroquine varied from 91 to 402 nM, with a geometric mean of 273 nM and SD of 90 nM. Only one isolate, from patient B, was susceptible to chloroquine; the others were highly resistant. The IC<sub>50</sub> values of the isolates for mefloquine varied from 4-52 nM, with a geometric mean of 24 nM and SD of 13 nM. The IC<sub>50</sub> value of the isolate from patient A was only resistant to mefloquine, whereas the values of the 3 patients who

Table 1 Profiles of the *P. falciparum* isolates from 5 patients in Suan Phung

No.	Age	Sex	% Parasitemia	Day of recrudescence	Chloroquine		Mefloquine	
					IC <sub>50</sub> (nM)	Judgment*	IC <sub>50</sub> (nM)	Judgment**
A	12	female	0.30	none	231	Resistant	52	Resistant
B	13	male	0.05	D29	91	Susceptible	18	Susceptible
C	8	male	0.20	D24	358	Resistant	27	Susceptible
D	12	male	0.11	none	285	Resistant	4	Susceptible
E	5	female	0.11	D22	402	Resistant	17	Susceptible

\* Threshold of IC<sub>50</sub> for chloroquine resistance is 114 nM [5].

\*\* Threshold of IC<sub>50</sub> for mefloquine resistance is 40 nM [9].

presumably showed recrudescence were slightly elevated in the susceptible ranges. These results suggested that chloroquine should no longer be used to treat *P. falciparum* malaria in this geographic area, and that mefloquine should be carefully monitored for its *in vivo* effectiveness.

The World Health Organization's test with the candle jar is the standard method used to cultivate parasites for drug susceptibility testing in the field [7]. This method is sometimes difficult to carry out under field conditions. Our study found the AnaeroPack<sup>®</sup> system to be an effective alternative method for cultivation of malaria parasites and for *in vitro* drug susceptibility testing in the field. The AnaeroPack<sup>®</sup> gas system does not need a catalyst, water, or hydrogen for the activation of gas production, and the gas jars or incubator chambers are lightweight and portable. Our findings were consistent with other reports that the AnaeroPack<sup>®</sup> culture system produced acceptable results for the growth of malaria parasites in the laboratory application. The IC<sub>50</sub> values attained with the AnaeroPack<sup>®</sup> CO<sub>2</sub> were similar to those attained by the candle jar method [3, 4, 8]. In addition, the thermostatic incubator of AnaeroPack<sup>®</sup> malaria culture system can now be powered by a car battery. The AnaeroPack<sup>®</sup> malaria culture system with portable thermostatic incubator is a powerful and useful mobile tool that helps to provide detailed evidence-based distribution data concerning drug resistant malaria in the field.

#### ACKNOWLEDGEMENTS

The authors thank the laboratory staff in the Suan Phung field station for their kind assistance and support. This study was supported by a Grant-in-Aid for Scientific Research (B) (International Research) (13576012, 16406012) from the Japan Society for the Promotion of Science, by Asian Centre of International Parasite Control (ACIPAC) project (Hashimoto Initiative) under the Japan International Cooperation Agency (JICA) program, and by a grant from Mahidol University.

#### REFERENCES

1. Looareesuwan S, Chongsuphajaisiddhi T. Malaria. In: Looareesuwan S, Wilairatana P, editors. Clinical Tropical Medicine, Bangkok: Medical Media, 1994: 1-61.
2. Alrajhi AA, Rahim I, Akood M, Hazmi M. Chloroquine-resistant *Plasmodium falciparum* cerebral malaria in a chloroquine-susceptible area. J Infect Dis 1999; 180: 1738-41.
3. Mizuno Y, Hatabu T, Kawazu SI, Masuda G, Otomo H, Kano S. Cultivation of *Plasmodium falciparum* isolates under the AnaeroPack gas condition in a portable thermostatic incubator. Jpn J Trop Med Hyg 2000; 28: 383-5.
4. Lin Q, Onda T, Kano S, Masuda G, Suzuki M. *In vitro* drug susceptibility test of *Plasmodium falciparum* using a portable thermostat and CO<sub>2</sub> gas. J Jpn Assoc Inf Dis 1999; 73: 1099-103. (Japanese text)
5. Inaba H, Ohmae H, Kano S, Faarado L, Boaz L, Leafasia J, Suzuki M. Variation of incubation time in an *in vitro* drug susceptibility test of *Plasmodium falciparum* isolates studied in the Solomon Islands. Parasitol Int 2001; 50: 9-13.
6. Silamut K, Phu NH, Whitty C, Turner GDH, Louwrier K, Mai NTH, Simpson JA, Hien TT, White NJ. A quantitative analysis of the microvascular sequestration of malaria parasites in the human brain. Am J Pathol 1999; 155: 395-410.
7. Rieckmann KH, Sax LJ, Campbell GH, Mrema JE. Drug sensitivity of *Plasmodium falciparum* - An *in vitro* microtechnique. Lancet 1978; 7: 22-3.
8. Haruki K, Kobayashi F, Fujino T, Matsui T, Tsuji M. Evaluation of AnaeroPack (AnP) type as tools of *Plasmodium falciparum* cultivation and drug sensitivity tests. Jpn J Trop Med Hyg 2001; 29: 365-70.
9. Milijaona R, Jambou R, Raharimalala L, Ranaivo L, Rason MA, Roux J. Mefloquine-resistant strains of *Plasmodium falciparum* in Madagascar: impact on tourists and public health. Ann Trop Med Parasitol 2000; 94: 313-7.

## 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

独立行政法人国際協力機構 健康管理センター\*

田沼順子\*、\*\*・大塚一美・井上康子・鳴戸 弘

国立国際医療センター エイズ治療研究開発センター\*\*

岡 慎一・木村 哲

同 研究所

狩野繁之

**Key Words**：青年海外協力隊，マラリア，アメーバ赤痢，ランブル鞭毛虫，住血吸虫

青年海外協力隊事業は38年間の歴史を持つ国際協力機構（JICA）の主要事業のひとつで、これまでに累計80カ国（図1）、約25,000名の派遣実績がある。毎年約1,000人を超える若者（20歳～39歳）が任地に赴き、ほぼ同数が帰国する。派遣期間は原則2年間で、常に約2,000名を超える隊員（2004年3月31日現在2,331名、男女比2：3）が、在外で活動している。

以下、青年海外協力隊（Japan Overseas Cooperation Volunteer：JOCV）に発生する寄生虫疾患の現状と対

策・問題点について報告する。

**JOCVの傷病発生状況**

2003年度は、活動中のJOCVにおいて全3,276件の傷病報告があり、その内737件（22.5%）が感染症に関するものであった。

熱帯病に関する傷病で最も多かったのはマラリアで、109件であった。防蚊対策・予防内服・早期診断の重要性に関する啓蒙活動を強化し、簡易診断キットを導入して確定診断率を向上することによ

### Prevention Against Parasitic Infections Among Japan Overseas Cooperation Volunteers

Junko Tanuma\*、\*\* Kazumi Otsuka\* Yasuko Inoue\*

Hiroshi Naruto\* Shinichi Oka\*\* Satoshi Kimura\*\* Shigeyuki Kano\*\*\*

\*Health Support Center, Japan International Cooperation Agency

\*\*AIDS Clinical Center, International Medical Center of Japan

\*\*\*Research Institute, International Medical Center of Japan

論文請求先：田沼順子 〒162-8655 新宿区戸山1-21-1 国立国際医療センター エイズ治療研究開発センター

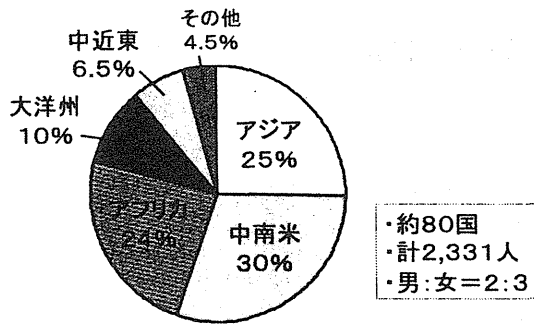


図1 JOCV 派遣地域 (2004年3月31日現在)

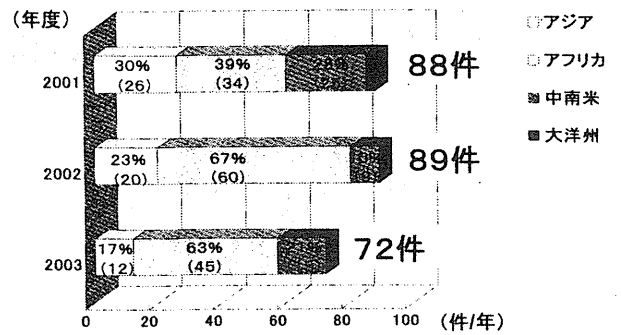


図3-1 JOCV アメーバ性腸炎 発生件数

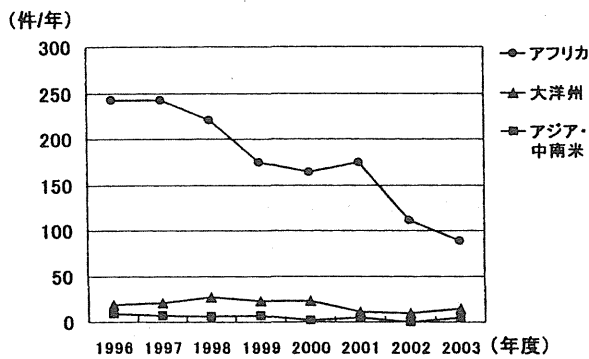


図2 JOCV 派遣地域別 マラリア件数 年次推移

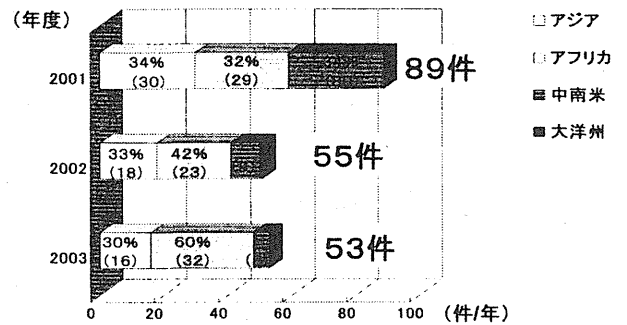


図3-2 JOCV ランブル鞭毛虫症 発生件数

り、マラリアの発生件数は年々減少傾向にある(図2)。

地元住民と同様の食生活となるJOCVでは、腸管感染症も多い。2003年活動中に発症・報告された腸管感染症としては、アメーバ赤痢が最も多く72件、次いでランブル鞭毛虫症が53件であった(図3)。これには、年2回実施する健康診断時の便検査で偶然指摘され、治療せずに経過観察された無症候例は含まれず、治療適応となった有症例のみが含まれる。一方、2003年の帰国隊員において、帰国直後の便検査で寄生虫感染を指摘された例は85件(6.8%)で、ランブル鞭毛虫症が最も多かった。帰国隊員のもとにこの検査結果が届けられるのは、実家に帰省した後である。そのため、地方の様々な医療機関で診療を受けることになる。JICA健康管理センターでは、これら医療機関の診療がスムーズに行われるよう、治療薬や感染症専門医のいる病院などの情報提供を行っている。

### マラリア対策

2004年2月JICA健康管理センターは職員向けマラリア対策マニュアルを作成し、その基本姿勢を明文化した。同マニュアル策定後、JOCV以外の短期(3ヵ月以内)出張者に対しては、主にメフロキンが供給されるようになったが、JOCVにおいては、2~3年間の長期服用を前提としているため、安全性を考慮しクロロキン・パルドリン併用が勧められている。現状では、薬剤耐性や内服率低下などの問題も多く、今後は、現地顧問医との強力な連携のもと、派遣地ごとに地域性を考慮した予防対策を構築したいと考えている。

### 寄生虫感染に対する血清検査の動き

住血吸虫の流行地から帰国した隊員に対しては、長年、獨協医大熱帯病寄生虫学教室の協力により、マンソン住血吸虫と日本住血吸虫の虫卵抗原に対する抗体検査を実施してきた。マンソン住血吸虫抗体に対しては、ビルハルツ住血吸虫と交叉反応があり、

3種類の住血吸虫症の血清診断が可能である。抗体検査陽性率は、マラウイを筆頭に、アフリカ諸国から帰国した隊員で高い。しかし、抗体陽性と判定されても、症状がなく、尿検査・便検査も異常ない例がほとんどである。早期診断が困難であるため、治療適応は拡大解釈し、抗体陽性者には全例治療を勧めている。しかし、治療後の抗体価の推移には個人差があり、治療効果判定が難しいという問題がある。最近、様々な寄生虫疾患の血清検査が可能となったが、症状も無いのにJOCV自ら希望し検査する例が散見される。適応と意義を検討した上で検査

するよう呼びかけている。

#### 今後の課題

航空機やインターネットの普及など、世界の国々との距離は縮まった感があるが、SARSの流行にみられるように、感染症を取り巻く状況もグローバル化している。世界中で活動しているJICAは、情報収集だけでなく情報提供という重要な役割を担っているといえる。今後は、世界に広がるネットワークを最大限活用し、また、社会での役割を視野に入れ、より良い健康管理システムを構築してゆきたい。

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—

畑生 俊光<sup>1),2)</sup>、田口 直<sup>1)</sup>、M. Kaiissar Mannoor<sup>3)</sup>、  
渡部 久実<sup>4)</sup>、當眞 弘<sup>3)</sup>、狩野 繁之<sup>2)</sup>

- 1) 群馬大学医学部保健学科
- 2) 国立国際医療センター研究所
- 3) 琉球大学医学部熱帯寄生虫病学
- 4) 琉球大学遺伝子実験センター

はじめに

マラリアは、熱帯・亜熱帯を中心とした約100カ国に蔓延し、年間推定150~270万人が死亡している原虫性疾患であり、早期診断・治療により完治する。1934年に開発されたクロロキンは、副作用の少ない有効かつ安価な抗マラリア薬として世界的に汎用されている。しかしながら、1960年前後に報告されたクロロキン耐性原虫の世界的な分布拡大により、および現在に至っては多剤耐性原虫の出現も報告され、マラリアの治療は一層困難になっている。このような現状の中、マラリア原虫の薬剤感受性に関する疫学情報は、一部地域を除いて正確に把握されているとは言い難く、クロロキン耐性原虫の流行があるとされている地域においても未だ第一選択薬としてクロロキンが使用されている場合がある。このような状況は、薬剤耐性原虫の薬剤感受性低下を増強・促進するのみならず、薬剤耐性原虫の拡散にも繋がると思われる。この状況を打破するためには、現地で流行している原虫自身の正確な薬剤耐性度を把握し、その

分布状況も併せて調査する必要がある。前述のような調査を行うためには、現地で比較的容易に薬剤感受性試験を行うことのできる技術開発と移転が必要と考えられる。

筆者らは、現在までにフィリピン、タイ・ミャンマー国境地域において、冷却装置付携帯型小型恒温槽と酸素吸収・炭酸ガス発生剤（アネロパック®；三菱ガス化学）を組み合わせた熱帯熱マラリア原虫培養システム（アネロパック熱帯熱マラリア原虫培養システム）を利用した *in vitro* 薬剤感受性試験技術を開発・応用し、その実用性を確認してきた<sup>1,2)</sup>。本報告では、同試験技術の実用性をさらに検証するために、2003年7月29日~8月18日にラオス人民民主共和国（ラオス：Lao PDR）東南部サラワン県に属する4ヶ村で、本システムと WHO *in vitro* microplate drug susceptibility test を併用した薬剤感受性試験を試みたので報告する。

ラオス人民民主共和国および調査地域の概要  
Lao PDR は、タイ・ミャンマー・カンボジ

## I 報告

ア・ベトナム・中国に囲まれた人口約530万人の内陸山岳国である。熱帯性気候に属し、夏季・乾季・雨季の3シーズンがある。地域的には、寒暖の差の大きな北部山岳地帯と熱帯性の南部メコン地帯に分類できる。都市部ではマラリア感染の危険性がほぼなくなったとされるものの、人口の約7割に当たる377万人がマラリア感染危険地帯に居住し、年間37万人がマラリアに感染していると報告されている。周辺地域であるカンボジアやタイでは、クロロキン高度耐性原虫の流行や多剤耐性原虫が報告されているが、Lao PDR については感染者実数や原虫の薬剤耐性度に関する疫学統計情報に乏しいのが現状である。

### Lao PDR 東南部サラワン県における調査

我々が調査を行った Lao PDR 東南部サラワン県は、首都ビエンチャンより車で約10時間、直線距離にして約450kmに位置しサラワンを県都とする。調査は、サラワン県に属する4ヶ村で行った(図1)。なお、この調査は、首都ビエンチャンにある Center of Malariology, Parasitology and Entomology (CMPE) の Dr. Viengsay Vanisaveth らと共同で行われ、採血およびインフォームドコンセントは

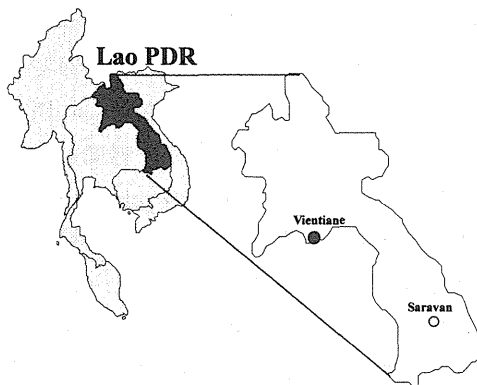


図1 ; Lao PDR 並びに調査地域であるサラワン県

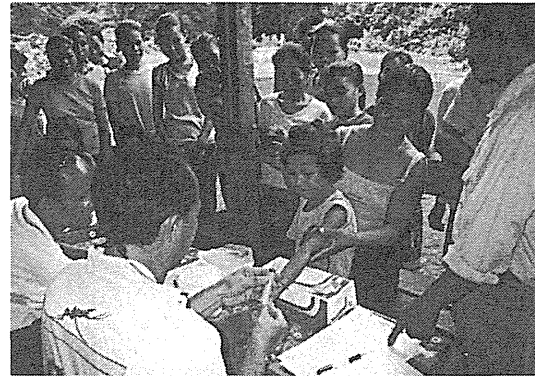


図2 ; *In vivo* 薬剤感受性試験のために投薬されている患者。採血している人物が Dr. Viengxai.

CMPEの規定に基づいて行われた。また、我が国の文部科学省ならびに厚生労働省の共同倫理指針「疫学研究に関する倫理指針(平成14年6月17日)」に定められた規範に照らして適正に本調査を推進した。検査対象者は、4ヶ村の総計1,193名より採血し(図2)、簡易診断キット(Paracheck, Orchid)で熱帯熱マラリアの診断を行い、陽性者からの検体を *in vitro* 薬剤感受性試験に供した。

### アネロパック熱帯熱マラリア原虫 *in vitro* 薬剤感受性試験

マラリア原虫の培養には、低酸素(5~19%) 高二酸化炭素(3~10%) のガス条件と37℃の温度条件が必要であり、一般的に精度の高い実験環境が必要である。また、原虫の培養を行う上で、比較的精度の高い実験手技あるいは実験者の熟練が必要とされる。さらに、マラリア原虫は保存・培養のための凍結融解を繰り返すことにより薬剤感受性が変化することが知られている。これらのことから、マラリア原虫採取後できるだけ迅速に、あるいは凍結融解を繰り返さない内に薬剤感受性の試験をすることが望ましいと考えられる。



図3 ;ポータブルインキュベーターにWHOマイクロテストプレートを入れたアネロパック角形ジャーを入れるところ。角形ジャーは内部が間仕切りにより広さの異なる3つの小部屋に区別されている。一番広い空間にWHOマイクロテストプレートを設置し、残りの空間には、それぞれアネロパックと水を入れる。

現地での熱帯熱マラリア原虫薬剤感受性試験は、図3に示すような機材セットを用いて行った(図3)。アネロパック熱帯熱マラリア原虫 *in vitro* 薬剤感受性試験に使用している酸素吸収・炭酸ガス発生剤(アネロパック<sup>®</sup>)は、アルミ個別包装されておりコンパクトで携帯性に優れ、水・火気・触媒が不要で、専用の2.5L密閉容器内に本剤を設置するだけで迅速に設定ガス条件を作出できる。アネロパック<sup>®</sup>は、設定ガス条件により数種類市販されているが、今回我々は、アネロパック<sup>®</sup> CO<sub>2</sub>(ガス条件; 15% O<sub>2</sub>、5% CO<sub>2</sub>)を使用した。アネロパック<sup>®</sup>は、容器を開閉する毎に新しいものに交換した。

*In vitro* 薬剤感受性試験方法は、WHOマイクロテスト法<sup>3)</sup>とこの方法を改良したセミマイクロテスト法がある<sup>4,5)</sup>。WHO法は、96穴培養プレートの底に抗マラリア薬が塗布してあり、患者血液を培地で10倍に希釈した検体を50  $\mu$ lずつ各穴に添加した後、24時間37°Cで培養する。培養後、ギムザ染色塗抹標本を作成して観察し、原虫の増殖度を評価する方法である。後者は、24穴培養プレートを用い使用する薬剤をそれぞれ添加する方法である。後者のWHO法の改良点は、培養時間を原虫の成育にあわせて設定する点にある。具

体的には、薬剤の添加されていない検体をいくつか準備し、24時間培養後から原虫の分裂体への生育を一定時間毎に観察し、原虫が分裂体へ成育した時点で全ての検体のギムザ染色塗抹標本を作製し、観察・評価する。

今回の野外調査では、前述の熱帯熱マラリア原虫陽性者12名より分離した検体を用い、WHO法でクロロキンとメフロキンについて薬剤感受性を評価した(表1)。WHO法での原虫の薬剤感受性評価は次の通りである; 1) クロロキン: E穴(薬剤濃度160nM)で分裂体が確認できない場合は感受性、F穴(薬剤濃度320nM)で分裂体を確認できる場合は耐性、F穴で分裂体を確認できないがE穴で確認できる場合を境界型とする。2) メフロキン: F穴(薬剤濃度640nM)で分裂体が確認できない場合は感受性、G穴(薬剤濃度1280nM)で分裂体を確認できる場合は耐性とする。評価した患者分離株の内、9検体(75%)について薬剤感受性の判定が可能であった。クロロキンについて、9検体の内、4検体が耐性、5検体が感受性と判定された。メフロキンについては、9検体全てについて感受性と判定された。このことから、Lao PDRのサラワン県においては、すでに一定のクロロキン耐性熱帯熱マラリアの拡散が認められるが、多剤耐性マラリアの拡散は、今のところ始まっていないと推定できた。またWHO法を利用したアネロパック熱帯熱マラリア原虫 *in vitro* 薬剤感受性試験は、Lao PDRの様な比較的インフラ整備の遅れている発展途上国において



## I 報告

も利用できると考えられた。また、流行地で原虫自身の薬剤感受性を判断する上でも有用な技術であると考えられた。

### 終わりに

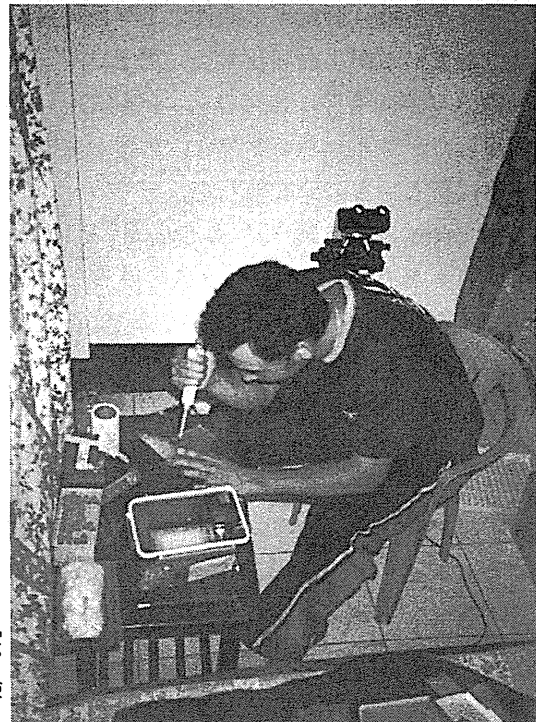
マラリア原虫の薬剤耐性度は、*in vitro* 薬剤感受性試験あるいは *in vivo* 薬剤感受性試験により判定される。マラリア流行地で行われる薬剤感受性試験は、*in vivo* 薬剤感受性試験での報告が圧倒的に多く、Lao PDRにおける熱帯熱マラリア原虫の薬剤感受性に関する知見も、*in vivo* 試験によるものがほとんどであり、*in vitro* 感受性試験による結果は報告されていない。両者ともその試験の性格上一長一短あると考えられる。*In vivo* 薬剤感受性試験の欠点としては、1) 判定までに比較的長い日数を要する、2) 様々な要因(薬剤の吸収、血中濃度等)に結果が左右されやすいと考えられ、正確な原虫自身の薬剤感受性を反映しているかは疑問、3) 試験期間中の患者が試験のフォローアップを拒否したり、来院しなくなるといった点が考えられる。一方 *in vitro* 薬剤感受性試験の欠点としては、1) 一般的に精度の高い実験環境が必要とされ、流行地で前述の実験環境を得ることが難しいこと、2) 原虫の培養を行う上で、比較的精度の高い実験手技あるいは実験者の熟練が必要とされる、の2点があげられる。しかしながら、薬剤感受性を正確に把握するためには、前述の欠点を克服して *in vitro* 薬剤感受性試験を行うことが必要であると考えられる。筆者らが使用したWHO *in vitro* microplate 法を併用したアネロパックマラリア

図4；ラボ代わりにしていたホテルの一室での薬剤感受性試験風景 10倍に希釈した検体を、マイクロピペットを使用して各穴へ添加する。田口氏が実験操作中。

原虫培養システムは、1) 取り扱い・持ち運びが容易であり、2) 設備の整った実験室並みの培養環境が提供でき、3) 使用に熟練を要しないといった利点がある。今回のラオスでの野外調査の成果から、培養環境としては不適切な条件下でも十分 *in vitro* 薬剤感受性試験を行うことが可能であることを例証した。本システムのマラリア流行地への技術移転は、より質の高い医療サービスの提供や、より正確な疫学情報の取得を可能にし、薬剤乱用による新たな薬剤耐性マラリアの拡散防止につながると考えられた。

### 謝辞

本研究の成果には、「日本学術振興会科学研究費 基盤研究B(2) 海外学術調査「アジア諸国に蔓延する薬剤耐性マラリアのエビデンスに基づいた疫学研究」(1606012)」より研究助成を受けたことを付記する。また、現地



での調査研究に協力いただいた Center of Malariology, Parasitology and Entomology の Drs. Viengsay Vanisaveth, Boualy Keokhamphavanh, Samlane Phompida に深く御礼申し上げます。

参考文献

1. Mizuno Y., et al. Cultivation of *Plasmodium falciparum* isolates under the AnaeroPack® gas condition in a portable thermostatic incubator. Jpn. J. Trop. Med. Hyg. 23; 393-399, 2000.
2. Hatabu T., et al. Field application of *in vitro* drug susceptibility test using AnaeroPack® malaria culture system in Thai-Myanmaer border. Clin. Parasitol. 13; 75-77, 2002.
3. Rieckmann KH., et al., Drug sensitivity of *Plasmodium falciparum*- An *in vitro* micro-technique. Lancet Vol. 7, 9-13, 1978.
4. 林清華他 酸素吸収・炭酸ガス発生剤とポータブル小型恒温槽を用いた熱帯熱マalaria原虫の薬剤感受性試験。感染症学雑誌 Vol. 73, 1099-1103, 1999.
5. Hatabu T., et al., AnaeroPack® Malaria Culture System with Portable Thermostat: Its Field Application to *In vitro* Drug Susceptibility Testing of *Plasmodium falciparum*. Clin Parasitol. Vol. 11 (1), 130-132, 2000.

表1 培養血管と *In vitro* 薬剤感受性試験結果

検体番号	検体採取時の寄生率 (%)	薬剤感受性試験結果	クロロキン感受性*	メフロキン感受性*
A	0.015	成功	S	S
B	0.36	成功	S	S
C	0.001	失敗	—	—
D	1.97	成功	S	S
E	0.91	成功	R	S
F	0.001	失敗	—	—
G	0.01	成功	R	S
H	0.13	成功	R	S
I	0.002	成功	R	S
J	0.004	成功	S	S
K	0.007	成功	S	S
L	0.039	失敗	—	—

\*S; 感受性、R; 耐性

# 輸入マラリアの現状と治療・予防

木村 幹男\*・狩野 繁之\*\*

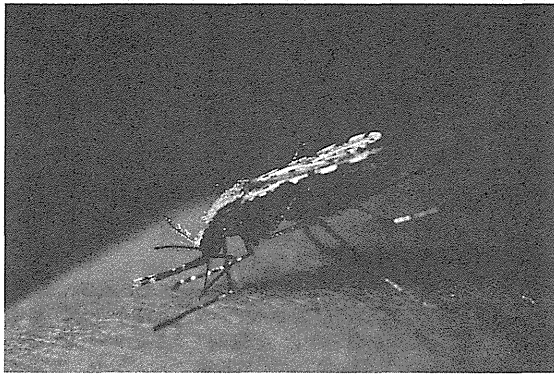


写真1 皮膚に留まって吸血中のハマダラカ  
翅には特有のまだらの模様を有し、皮膚に留まっているときには腹部を挙上している。国内にも数は少ないが、数種のハマダラカがいまだに生息している。

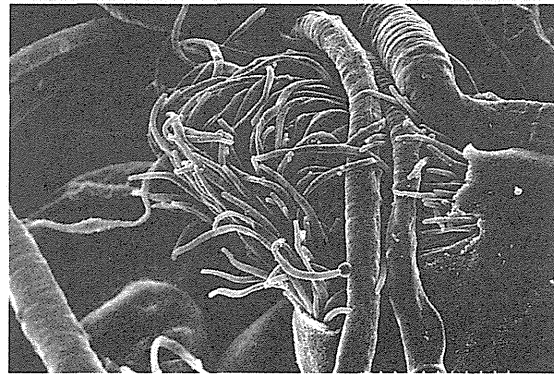


写真2 マラリア原虫のスポロゾイトの走査型電子顕微鏡像  
(国立感染症研究所昆虫医科学部提供)  
ハマダラカの中腸内で雄性、雌性の生殖体が合体・受精し、最終的に形成されたオーシストの中からスポロゾイト(多数の細い糸状)が遊出している。これがハマダラカの唾液腺に集まり、ヒトへの感染源となる。

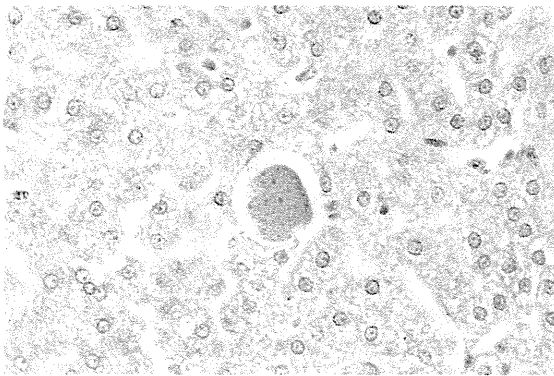


写真3 肝内型マラリア原虫の分裂体、ネズミマリアアでのHE染色  
肝細胞の2～3倍の大きさの分裂体が中央にみられる。成熟した肝内型の分裂体は直径がおよそ45～60 $\mu$ mで、中に1～3万個の分裂小体(メロゾイト)を包蔵する。

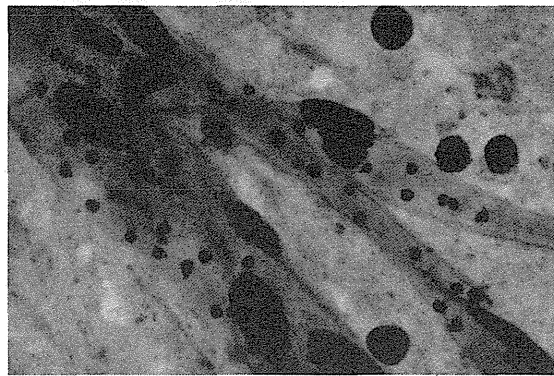


写真4 脳血管におけるマラリア原虫のsequestration, 脳スタンプ標本のギムザ染色  
熱帯熱マラリア原虫(粒状)感染赤血球が、脳微小血管の中に閉塞している。紡錘状のものは脳血管内皮細胞の核を示す。

\*Mikio KIMURA 国立感染症研究所感染症情報センター/室長

\*\*Shigeyuki Kano 国立国際医療センター研究所適正技術開発移転研究部/部長

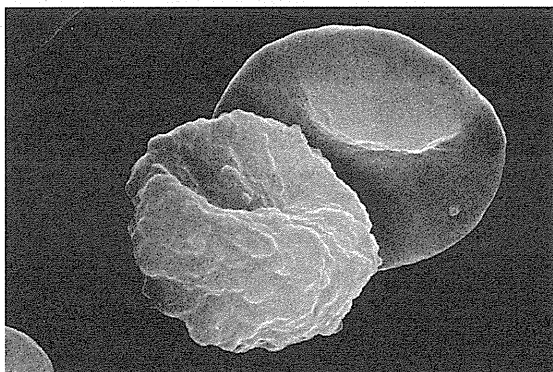


写真5 マラリア原虫感染赤血球表面のknob, サルマラリアでの走査型電子顕微鏡像に着色  
(獨協医科大学・川合寛博士提供)  
右: 平滑な表面を示す非感染赤血球, 左: 多数のknobを有して不整な表面を示す感染赤血球.

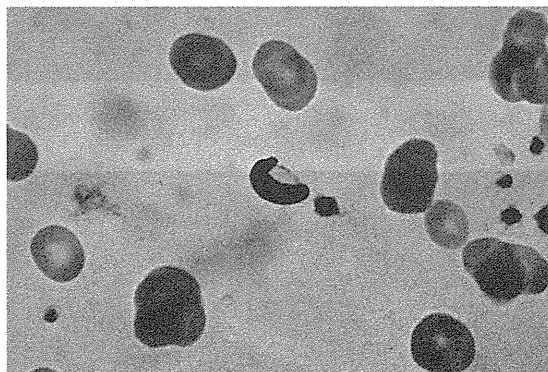


写真7 熱帯熱マラリア原虫の生殖母体, 血液塗抹標本のギムザ染色  
バナナ, ソーセージあるいは鎌の形と形容される. 原虫は赤血球膜に被われている. 治療が迅速・適切に行われた場合など, 全経過を通じてみられないことも多い. ヒト体内では殆ど無害であり, 合体・受精による分裂・増殖はなく, 自然に消失する. しかし, ハマダラカに吸血されると雄性あるいは雌性生殖体となり, 中腸内で合体・受精して, 最終的に感染性を有するスポロゾイトが形成される(写真2を参照).

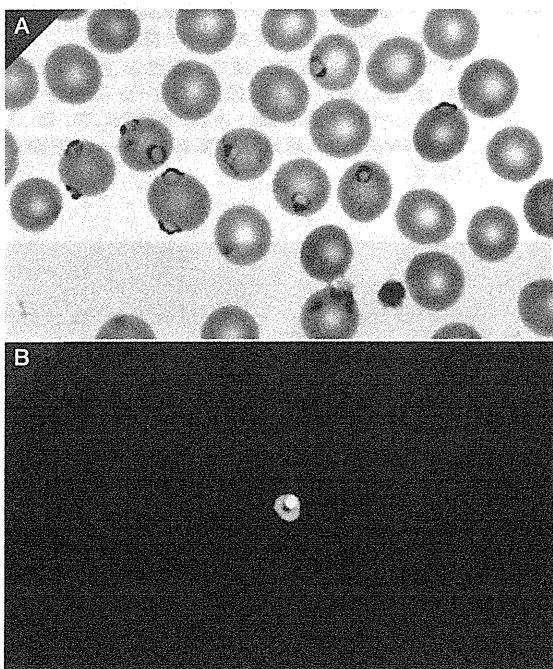


写真6 熱帯熱マラリア原虫の輪状体  
A. 血液塗抹標本のギムザ染色: 感染赤血球の大きさは普通で, 赤血球内斑点はなく, 原虫はときに赤血球内に偏在している. また, 原虫クロマチン(赤紫色)は複数につながったり, 離れてみられることもある.  
B. 血液塗抹標本のアクリジンオレンジ染色: 黄色で丸い部分が原虫のクロマチン, 赤い輪状の部分が細胞質.

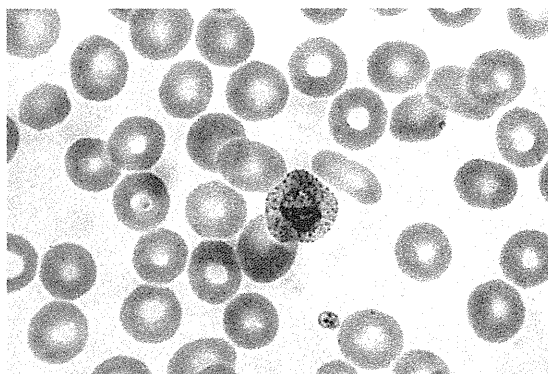


写真8 三日熱マラリア原虫の栄養体, 血液塗抹標本のギムザ染色  
感染赤血球は大きく, 顕著な斑点(シュフナー斑点)がみられ, 原虫はアメーバ様の形態を示す.

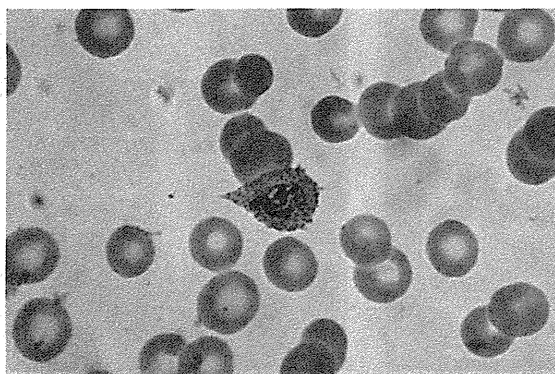


写真9 卵形マラリアの栄養体, 血液塗抹標本のギムザ染色

感染赤血球はやや大きく, ときに卵形を示し, 表面に棘を有し, 長軸端が鋸歯状になることもある。また, シュフナー斑点を有する。原虫は三日熱マラリア原虫と比べて, アメーバ様の形態が顕著ではない。

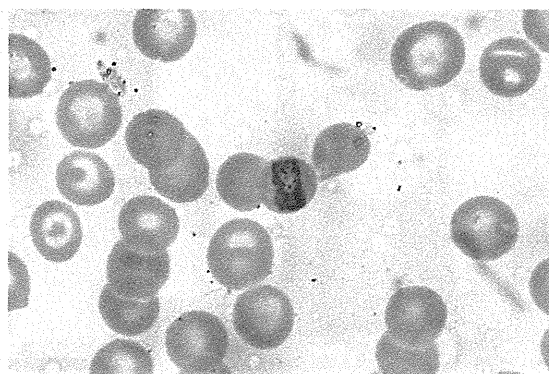


写真10 四日熱マラリア原虫の帯状体, 血液塗抹標本のギムザ染色

栄養体(後期栄養体, アメーバ体)のステージであるが, 特徴的な帯状体(band form)を示す。感染赤血球はやや小さく, 斑点はみられない。



写真11 アフリカ小児での熱帯熱マラリアによる脳症  
意識障害と, 開眼状態での左側への共同偏視を示す。マラリア流行地の小児の脳症では, 致死率が20%あるいはそれ以上と言われる。

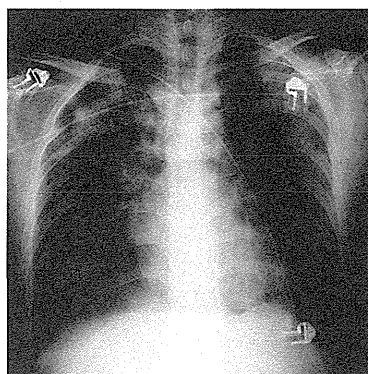


写真12 熱帯熱マラリアによる肺水腫/ARDSの胸部レントゲン像  
右全肺野, 左上肺野に顕著な陰影がみられるが, 心拡大はみられない。危険な合併症であり, 治療に反応して原虫数が減少してから出現すること多い。



写真13 熱帯熱マラリアにおける出血傾向  
検査でDICの所見を呈しても, 必ずしも真のDICは多くないと言われている。

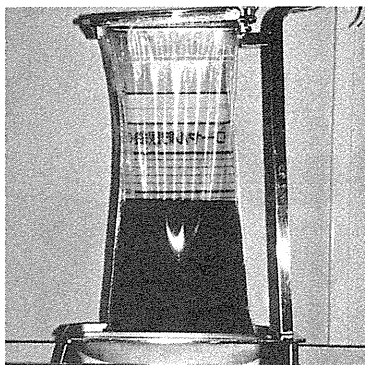


写真14 熱帯熱マラリアにおける黒水熱

高度の血色素尿症のため、コカコーラ色を示す。ときに急性腎不全に至ることがある。重症例でキニーネ投与後に出現することが多いが、G6PD欠損者が酸化性薬剤(プリマキンなど)あるいは非酸化性薬剤のキニーネを服用して出現することもある。

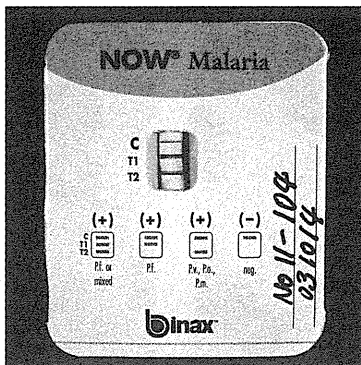


写真15 Now® Malaria(Binax社)による抗原検出

本症例は熱帯熱マラリアであることを示す(下半分の判定基準を参照)。

C: コントロールのバンド, T1: 熱帯熱マラリア原虫に特異的な抗原(histidine-rich protein 2)のバンド, T2: 4種のマラリア原虫に共通な抗原(原虫由来アルドラーゼ)のバンド。

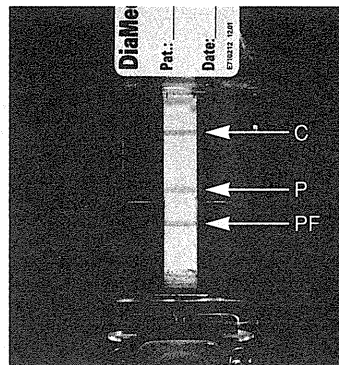


写真16 OptiMAL-IT(DiaMed社)による抗原検出

(防衛医科大学校・春木介博士提供)

本症例は熱帯熱マラリアであることを示す。

C: コントロールのバンド, P: 4種のマラリア原虫に共通な抗原(原虫由来乳酸脱水素酵素)のバンド, PF: 熱帯熱マラリア原虫に特異的な抗原(原虫由来乳酸脱水素酵素)のバンド。

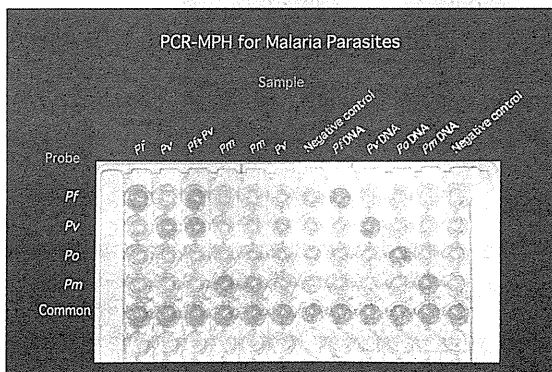


写真17 マイクロタイタープレート・ハイブリダイゼーションを用いたPCR法のプレート像

本法は岡山大学綿矢、湧永製薬山根らにより開発された。横1段目のウェルは熱帯熱マラリア原虫(Pf), 2段目は三日熱マラリア原虫(Pv), 3段目は卵形マラリア原虫(Po), 4段目は四日熱マラリア原虫(Pm)に特異的なプローブを固相化してある。

縦1列目の検体は熱帯熱マラリア, 2列目は三日熱マラリア, 3列目は熱帯熱および三日熱マラリアの混合感染, 4および5列目は四日熱マラリア, 6列目は三日熱マラリア(弱陽性), 7列目は陰性対照を示す。8列目以降は検体として全血でなく、陽性および陰性対照からの抽出DNAを用いている。

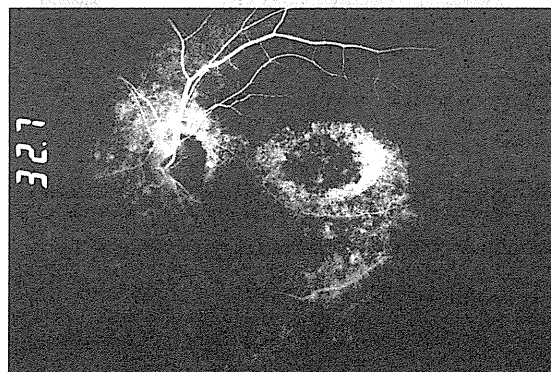


写真18 典型的な“Bull's Eye”を呈するクロロキン網膜症の蛍光眼底像

マラリア流行地で生まれ育ち、過去に治療で服用したクロロキン塩基が総量150gを超えていた症例。黄斑部周辺には網膜色素上皮の萎縮によるドーナツ状のwindow defect(過蛍光)がみられる。Window defectはアーケード血管下方まで拡大している(国立国際医療センター眼科・八代医師)。予防でクロロキンの服用を長期間続ける場合にも注意が必要である。

# 輸入マラリアの現状と治療・予防

木村 幹男\*・狩野 繁之\*\*

## はじめに

マラリアは流行地における morbidity と mortality, 経済損失などの要因として深刻な問題であるが, 先進国から流行地への旅行者や滞在者が増え, 逆に流行地から先進国への入国者も増えているので, 輸入感染症としても重要性を増している。特に, 不十分なマラリア予防, 発症後の受診の遅れ, 医療機関での診断の見逃しや遅れ, 治療の遅れや不適切な治療などがわが国のみならず, 欧米先進国でも問題となっている。本稿では輸入マラリアの疫学, 治療・予防の現状などについて述べ, 旅行者のマラリアを中心とする輸入マラリアの対策に資することを旨とする。

## I. マラリア概説

### 1. マラリア原虫の生活環

マラリアはハマダラカ属の蚊に媒介される疾患である。病原体は原虫に属し, ヒトに感染するマラリア原虫としては熱帯熱(病原体は *Plasmodium falciparum*), 三日熱(*P. vivax*), 卵形(*P. ovale*), および四日熱マラリア原虫(*P. malariae*)の4種類がある。蚊の刺咬により体内に入ったマラリア原虫は血中から速やかに肝細胞に侵入し(一次肝臓内ステージ), その後肝細胞内で分裂・増殖してから血中に放出され, それらは赤血球内に侵入して分裂・増殖を繰り返す(赤血球内サイクル)(図1)。一次肝臓内ステージでは無症状であり, 発熱を含むマラリアの症状は赤血球内サイクルにより引き起こされる。さらに, 三日熱, 卵形マラリアでは肝細胞内に潜伏する原虫(休眠原虫)が形成され, これが一定期間後に分裂・増殖すると再発を生ずる。

### 2. マラリアの症状・徴候

マラリアでは悪寒を伴う発熱を生ずるが, 三日熱, 卵形マラリアでは殆どの場合戦慄もみられる。熱帯熱マラリアは最も悪性のマラリアであるが, 戦慄がみられないことも多い。三日熱, 卵形マラリアでの1日おきの発熱, 四日熱マラリアでの2日おきの発熱は

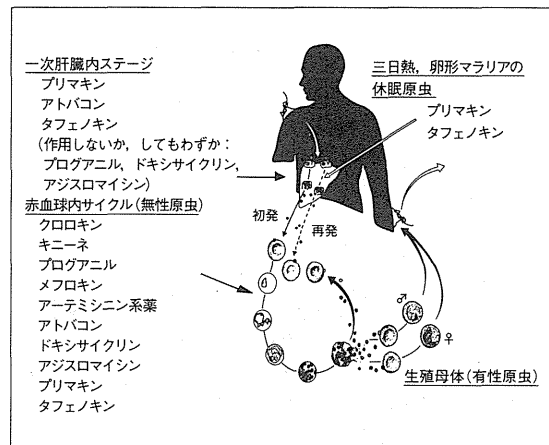


図1 ヒト体内におけるマラリア原虫の生活環と抗マラリア薬の作用(文献1より改変)

始めからではなく, 連日の発熱が数日間続いた後にみられることが多い。さらに, 発熱とともに頭痛, 筋肉痛, 関節痛, 全身倦怠感なども生ずる。ときに下痢, 悪心・嘔吐, 腹痛などの腹部症状や乾性咳嗽がみられることもあり, 感染性腸炎, 気管支炎や肺炎などと誤診されがちである。

マラリアは多くの場合, 発熱およびその随伴症状のみで終わるが, 熱帯熱マラリアで治療開始が遅れた場合, 治療が不適切な場合, 高齢者の場合などに脳症, 肺水腫/ARDS, 腎症, 肝障害, 重症貧血, DIC様出血傾向, 低血糖, 代謝性アシドーシスなどを生じて急速に重症化しやすく, 死亡の危険もあり, 重症マラリアと呼ばれる(表1)。マラリア診療の最大の留意点は重症マラリアの阻止である。

一般検査では血小板減少, LDH上昇, 総コレステロール低下, 総蛋白(アルブミン)低下などがみられるが<sup>3)</sup>, 発病初期にはこれらの所見が揃わないこともある。白血球数は正常~軽度減少のことが多いが, 特に重症化した場合などでは増加することもある。

\*Mikio KIMURA 国立感染症研究所感染症情報センター/室長

\*\*Shigeyuki KANO 国立国際医療センター研究所適正技術開発移転研究部/部長

表1 重症マラリアの合併症(文献2より改変)

合併症	機序	診断	治療
脳症, 反復痙攣	マラリア原虫感染赤血球による脳血管の閉塞	刺激しても覚醒しない昏睡. 他の脳症の原因を否定. 24時間に2回以上の反復する痙攣	誤嚥の防止, 正確な水電解質バランスの算定, 痙攣のコントロール
肺水腫/ARDS	体液過剰, 肺毛細管での透過性亢進. 心原性ではない	呼吸状態, 胸部レ線像, 中心静脈圧などの総合判断	上半身挙上や起坐位, 酸素投与. 瀉血, 利尿剤, 血管拡張剤, 機械的人工呼吸法, 血液濾過や血液透析
急性腎不全	腎皮質の血流減少による急性尿細管壊死	24時間尿量<400mLで, 血清クレアチニン>3.0mg/dL	脱水との鑑別, 高カロリー-低蛋白質食. 血液透析や血液濾過
出血傾向	不明であるが, 真のDICは稀	菌肉, 鼻腔, 消化管などからの自然出血, あるいは真のDICの検査所見	ヘパリンは禁忌あるいは慎重投与. ビタミンK, 新鮮凍結血漿, 濃厚血小板
低血糖	キニーネのインスリン分泌作用, その他不明の機序	血糖<40mg/dL	50%ブドウ糖液50mLの静注後, 10%ブドウ糖液の点滴静注
重症貧血	不明であるが, 正常赤血球も破壊される	原虫数>10,000/ $\mu$ LでHb<5g/dL, あるいはHt<15%	必要に応じて輸血, ただし肺水腫/ARDSに注意
循環虚脱(ショック)	脱水, 消化管出血, 肺水腫/ARDS, 敗血症, キニーネ過剰	収縮期血圧<70mmHg, または核心温度と皮膚温度の差>10 $^{\circ}$ C	原因に応じた治療
代謝性アシドーシス(乳酸アシドーシス)	微小血管閉塞による組織での嫌気性解糖, 肝や腎による乳酸処理の低下, 原虫による乳酸の産生	動脈血pH<7.35, あるいは血清HCO $_3^-$ <15mmol/L	循環血液量減少があれば補液. 重碳酸ナトリウムでの補正は肺水腫/ARDSに注意, しかも有効でないことも多い. アスピリンはアシドーシスを助長. 小児で貧血がある場合, ときに輸血が有効. 血液濾過や血液透析も考慮
肉眼的ヘモグロビン尿(黒水熱)	キニーネによる感作, 高度な血管内溶血	マラリアの急性期症状で, 単にG6PD欠損者に酸化性薬剤を用いた結果ではない肉眼的ヘモグロビン尿	キニーネの中止, 他の抗マラリア薬への変更

を失っているのにもかかわらず, 未だ免疫を保有していると誤解しており, マラリア予防をないがしろにする傾向がある. 彼らは友人や親戚を訪ねて里帰りしたときにマラリアに罹患する例が多いことからVFRs(visiting friends and relatives)と呼ばれ, 特に啓発を行うべき対象とされている<sup>5)</sup>. 熱帯熱マラリアでの致死率は国により大きく異なり, 最大はドイツで3.6%に上る一方, 英国では0.7%と低値であったが, どの程度実情を反映しているのかは問題である.

その後のヨーロッパでのマラリア症例については, 特にフランスでの報告数の増加が目立ち, 1998~2001年では年間2,900~4,200例が報告され, 実際には5,900~8,100例の発生があると推定されている<sup>6)</sup>. フランスではVFRsの割合が多いことから感染国の9割以上がアフリカで, 型別では8割以上が熱帯熱マラリア

であった. 英国では上記期間に年間1,100~2,100例, ドイツでは800~1,000例の報告がなされている.

ヨーロッパ人を主とする旅行者での地域別罹患率をみると, マラリア流行地の間で大きな差がみられる. マラリア全体としてはソロモン, パプアニューギニアなどの南太平洋諸島が最も高く, 西アフリカ, 東アフリカと続く(図2). インド亜大陸, 東南アジアでは上記アフリカの数分の一となり, 南米, 中米ではさらに低くなる. しかし, 熱帯熱マラリアに限定すると西アフリカが最も高く, 南太平洋諸島と東アフリカが同程度で続いている. 個々の旅行者に対するマラリア予防のアドバイスをする場合, この種のデータを生かしてきめ細かく行う必要がある.

前述のように各国でのサーベイランスデータの解釈には限界があるが, ヨーロッパでは1999年, 輸入感染症を扱う専門病院の参加を得て旅行者感染症の

## II. 輸入マラリアの現状

### 1. 海外における輸入マラリア

殆どの先進国でマラリアは報告疾患となっているが, サーベイランスの質や報告様式が様々であり, 現実をどの程度正確に反映しているかどうかは問題である. 各国の公式報告を元にして1985~1995年の期間を対象に, ヨーロッパ23ヵ国での輸入マラリアの解析が行われたが<sup>4)</sup>, 年間の総症例数は1985年に6,840例, 1995年に7,244例で, 最大は1989年の8,438例であり, 国別では英国, フランス, ドイツ, イタリアの順であった. 熱帯熱マラリアの占める割合はフランスが82.2%, イタリアが72.6%で, 英国の56.2%と比べると多かったが, これは両国においてアフリカからの移民が多いことを反映している. 彼らはマラリア非流行国に長期居住した結果, 以前に獲得したマラリアの免疫



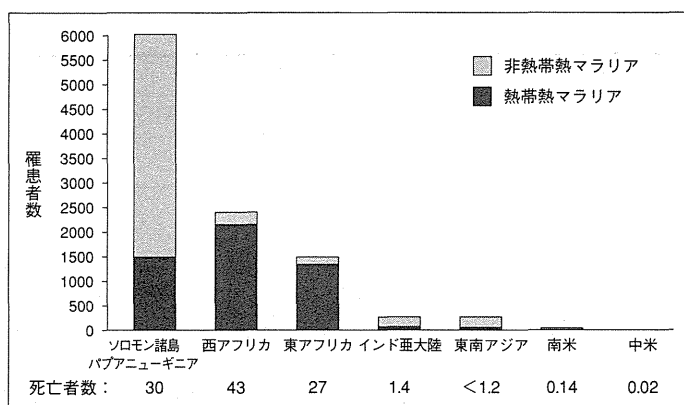


図2 Nonimmuneの旅行者10万人が予防内服なしで1ヵ月滞在したときの、マラリアの罹患と死亡(オーストラリア、ドイツ、スイス)  
死亡は、熱帯熱マラリアによる致死率を2%と仮定した(文献1より改変)。

サーベイランスネットワークを設立した。マラリア、住血吸虫症、デング熱を対象としているが、現在参加医療機関は46カ所であり、マラリアについてはヨーロッパ全体の症例の10~12%を把握している。今までマラリアその他についての有意義な疫学データ、臨床データが発表されており<sup>7)</sup>、今後も輸入マラリアの問題に取り組むための重要な役割を担うものと期待される。

2. わが国における輸入マラリア

わが国の1990年代の輸入マラリアとしては、伝染病予防法での届け出として年間50~80例が報告されている。しかし、熱帯病治療薬の研究班(現在は「熱帯病に対するオーファンドラッグ開発研究」)によるマラリア実態調査では同時期に、国のサーベイランスよりも多い100~120例を把握していた。その後、1999年4月の「感染症法」施行に伴って国への報告数は増加し、1999年には112例、2000年には154例に達した<sup>8)</sup>。ただしそれ以降は米国同時多発テロによる旅行者数の減少を反映してか、2001年には109例、2002年には83例と減少している。

上記の研究班による実態調査での届け出には各症例の詳細が記載されており、国のサーベイランスデータとは異なる特徴を有している<sup>9)</sup>。それによると、型別では従来三日熱マラリアが多くを占めていたのが、1990~2000年の期間に徐々に熱帯熱マラリアの比率が上昇傾向を示し、実際、1994年、1998年、2000年には熱帯熱マラリアの比率が最も高かった。これはアフリカ、あるいはバブアニューギニアやソロモンなどへの渡航が増えたためと解釈される。また、この期間の熱帯熱マラリアによる致死率は3.3%でヨー

ロッパでの平均と比べて高く、取り組むべき問題であることが明らかになった。

1999年4月の「感染症法」施行後の国のサーベイランスデータを用い、解析したところによると(加来, データ未発表)、熱帯熱マラリアの致死例では発症から医療機関受診までの期間が長く、旅行者への啓発が必要であることが示された。旅行目的国でみるとアジアとアフリカへの旅行者では罹患率が大きく異なり、例えば東南アジアとサハラ以南アフリカを比べると、後者は前者の100倍以上の罹患率であり、それらの国々への旅行者に対してはマラリア予防を強化すべきことが明らかになった。

ここまでは国内で把握されたマラリアについて述べたが、日本人が海外で発症し、国内では把握されないこともありうる。これに関して、外務省在外公館医務官が1987~1997年の期間に経験した日本人の

マラリア症例としては、平均して年間約100例が知られている<sup>10)</sup>。さらに、海外で発症しても在外公館を訪ねない場合もありうるので、それ以上の症例数があると予想される。

わが国と欧米のデータを比べる場合、欧米では予防内服をしている旅行者が多く、日本では少ないことを考えると、日本人旅行者は欧米人旅行者に比べてマラリアのリスクがかなり低い旅行形態(訪問国、期間、行動など)であると考えられる。今後その面での変化が生じて欧米に類似してくる場合には、輸入マラリアの発生がより深刻になるものと危惧される。

III. マラリアの治療(表2)

1. 三日熱・卵形・四日熱マラリアの急性期治療

熱帯熱マラリア以外のマラリアの急性期治療ではクロロキンが第一選択薬である。しかし、1980年代末にバブアニューギニアでクロロキン耐性三日熱マラリアが発見され、その後インドネシア領ニューギニア(イリアンジャヤ)、ミャンマー、南米のガイアナやコロンビアなどからも報告されている。根治療法として用いるプリマキンは赤血球内サイクルにも作用するので、早期に使用するとクロロキン耐性をマスクしてしまう可能性があり、実際のクロロキン耐性三日熱マラリアはより多いことも考えられる。スルファドキシシ/ピリメタミン合剤も通常効果があるが、タイの三日熱マラリアには無効なことが多いと言われている<sup>11)</sup>。

2. 三日熱マラリア、卵形マラリアの根治療法

プリマキンが使われるが、以前からニューギニア

表2 国内で入手可能なマラリア治療薬

入手	商品名	種類	一般名	含量	用法・用量*
国内で発売	塩酸キニーネ	経口	塩酸キニーネ	散剤	1.5~1.8g/日, 分3, 3~7日間. 必要に応じテトラサイクリン系薬と併用するが, その場合, キニーネを3日間程度に短縮可能.
	ファンシダール	経口	スルファドキシム/ ピリメタミン合剤	スルファドキシム500mg/ ピリメタミン25mg	3錠の単回投与.
	メファキン	経口	メフロキン	メフロキン塩基250mg	15mg/kgの単回, あるいは2分割(6~8時間間隔)投与. 耐性が予想される場合, 6~8時間後にさらに10mg/kg.
「熱帯病に対するオーファンドラッグ開発研究」班**	Nivaquine 200mg	経口	硫酸クロロキン	クロロキン塩基150mg	クロロキン塩基を初回に10mg/kg, 6, 24, および48時間後にそれぞれ5mg/kg.
	Plasmodium-200, 50, Lactab, Rectocaps	経口, 坐剤	アーテメター	アーテメター200mg, 50mg	成人: 1日目400mgを分2, 2~5日目200mgを1回. 重症でない場合, 上記の半量でも可.
	Quinimax 250mg/2mL	注射	グルコン酸キニーネ他, 計4種のアルカロイド	キニーネ塩基240mg/2mL, 全塩基250mg/2mL	成人あるいは30kg以上の小児: 1回量としてキニーネ塩基8.3mg/kgを200~500mLの5%ブドウ糖あるいは生理食塩水に希釈し, 4時間かけて点滴静注. 必要に応じ8~12時間毎に繰り返す.
	Malarone	経口	アトバコン/プログアニル合剤	アトバコン250mg/塩酸プログアニル100mg	成人: 4錠/日の1日1回投与を3日間(同じ時間に, 食べ物あるいはミルクの入った飲み物とともに). 小児: 11~20kg: 1錠/日, 20~30kg: 2錠/日, 30~40kg: 3錠/日をそれぞれ3日間. >40kgでは成人量.
	Riamet	経口	アーテメター/ルメファントリン合剤	アーテメター20mg/ルメファントリン120mg	成人: 4錠を0, 8, 24, 36, 48, 60時間後の計6回投与.
	Primaquine	経口	リン酸プリマキン	プリマキン塩基7.5mg	プリマキン塩基にして成人: 15mg/日, 14日間. 小児: 0.25mg/kg/日, 14日間

\*成人での投与を基本とする。

\*\*2004年3月で研究班は終了するが, 新研究班ができるまでは薬剤保管理体制を維持する。

島でプリマキン低感受性の三日熱マラリアが知られていた。その後も東南アジア, 中南米, ソマリアの三日熱マラリアで, プリマキン塩基15mg/日・14日間の標準療法で再発を生ずる症例がみられている。しかし, 体重換算した用量を用いていないことが多く, 真のプリマキン耐性かどうかの疑問もある<sup>12)</sup>。いずれにしても治療抵抗性が問題となる場合には, 標準療法を1ヵ月間隔で2クール行うとか, 1クールの治療でも総量を増やすことなどが行われる<sup>11)</sup>。

なお, 従来, 卵形マラリアでプリマキン標準療法後の再発は知られていなかったが, 最近では報告されるようになった。

### 3. 合併症のない熱帯熱マラリアの治療

熱帯熱マラリアは殆どの流行地でクロロキン耐性となっており, スルファドキシム/ピリメタミン合剤にも耐性が増えているので, 両者は標準的治療薬とはみなされない。メフロキンについては, タイ・ミャンマーあるいはタイ・カンボジアの国境などで50%以上が耐性であるが, 他の地域では殆どの場合有効である<sup>11)</sup>。ハロファントリンでは心電図でのQTc間

隔延長が高頻度にみられ, 多くの場合それ以上の問題を生じないが, 稀に心室性不整脈による心停止, 死亡例が報告されており, 注意が喚起されている<sup>13)</sup>。先天性QTc間隔延長症候群のみならず, 投与前の心電図で異常がない例での死亡もみられる。

キニーネはテトラサイクリン系薬(主にドキシサイクリン)との併用で現在でも広く使われており, 治療効果も高い。キニーネの7日間投与では耐容性の問題があったが, ドキシサイクリンを併用すると3日間程度の服用に短縮できる<sup>11)</sup>。また, キニーネとクリンダマイシンの3日間投与は両者とも静注であるが, 効果・耐容性において優れており<sup>14)</sup>, 嘔吐のために経口投与が不能な症例などで使用価値がある。

最近評価が高まっているアトバコン/プログアニル合剤(Malarone), あるいはアーテメター/ルメファントリン合剤(Coartem, Riamet)については, まだメフロキンほどの使用例数に至っていないが, 今のところ良好な成績が出されている。しかし前者については, 既に耐性変異が確認された熱帯熱マラリア原虫による治療不成功例が報告されており<sup>15)</sup>, 今後

の耐性株の拡散が懸念される。後者は、迅速な効果を有するアーテメターと長時間作用性のルメファントリンの合剤で理想的な組み合わせと考えられており、non-immuneを対象として国外<sup>16)</sup>のみならず、国内<sup>17)</sup>でも使われ始めている。ルメファントリンは構造上ハロファントリンと類似しており、またアーテメターは動物実験での大量投与でQTc間隔延長を生じているが、現在までのところヒトではQTc間隔延長を含む心電図異常はみられてなく、安全な薬剤と考えられる。

#### 4. 重症マラリアの抗マラリア薬治療

重症マラリアでは従来から注射キニーネ(点滴静注)が用いられている。心毒性の注意が必要であるが、標準的な投与量(1回量をキニーネ塩基として8.3mg/kg)を守れば安全性は高い<sup>11)</sup>。重症度が高い場合には、初回投与のみ倍量(loading dose)を用いることもあるが、特に高齢者などでは心毒性に特別な注意を要する。耐性マラリアであると予想される場合には、ドキシサイクリンなどのテトラサイクリン系薬を併用する<sup>18)</sup>。経口服用が可能になったら経口キニーネに変更するか、あるいは注射キニーネの最終投与終了から12時間以上空けてメフロキンの追加投与を行う。

アーテメシニン系薬ではアーテメターあるいはアーテエター(ともに筋注)、アーテスネート(静注、筋注)などが用いられる<sup>11, 13)</sup>。アーテメシニン系薬の単独短期間投与では再燃を生じやすいので、メフロキンの追加投与を行うのが一般的である<sup>18)</sup>。アーテメシニン系薬は従来中国、ベトナム、タイなどのアジア地域で使われてきたが、欧米先進国でも評判が高まりつつある。重症マラリアの治療にジヒドロアーテメシニンやアーテスネートの坐剤が使われることもあるが、non-immuneでも非注射製剤で有効であるかについては今後さらなる検討が必要である。

アジア、アフリカ、パプアニューギニアなどでアーテメターとキニーネの比較を目的にランダム化試験が行われたが、それらの試験7件のデータをまとめてメタ分析を行ったところ、アーテメター群はキニーネ群と比べて多臓器不全を有する成人例での致死率が低く、全体的な致死率でも少なくとも同等であり、重篤な副作用は少なかった<sup>19)</sup>。

#### 5. 国内における抗マラリア薬の入手

国内で販売されているマラリア治療薬は塩酸キニーネ、スルファドキシリン/ピリメタミン合剤、メフロキンの3種類のみであり、その他のクロロキン、プリマキン、アトバコン/プロゲアニル合剤、アーテメター/ルメファントリン合剤、注射キニーネ、アーテスネートの経口剤と坐剤などについては前述の研究班(<http://www.ims.u-tokyo.ac.jp/didai/orphan/index.html>)が国内に導入し、保管している<sup>9, 13)</sup>(表2)。

#### 6. 重症マラリアの支持療法

重症マラリアについては診断を含めて表1に示したが、実際にはその基準を満たさなくても重症マラリアとしての対処が必要になることもある。治療は可能なかぎり集中治療室が完備した医療機関で行う。急性腎不全は脱水との鑑別が重要である。尿量が保たれていれば保存的治療も可能であるが、乏尿・無尿では遅れずに血液透析や血液濾過を行う必要がある。重症貧血では輸血を行うが、肺水腫/ARDSを起こしやすいので注意する。

輸液の過剰でも肺水腫/ARDSを生じやすいといわれており、輸液を絞る気味にして、中心静脈圧を0~5cmH<sub>2</sub>Oと低めに保つことが提唱されている<sup>2)</sup>。脱水でも腎不全を起こしうるが、体液過剰で肺水腫/ARDSを生ずると直ちに生命が危険になるので、輸液量の管理を厳格に行う。

代謝性アシドーシス、特に乳酸アシドーシスは予後不良の徴候であるが、過剰にならない程度の輸液は組織での灌流を改善し、アシドーシスの改善につながると考えられる。臨床の現場では重炭酸ナトリウムを用いることが多いが、その有効性は明らかでなく、逆説的に組織でのアシドーシスを助長する危険も指摘されている。代謝性アシドーシスの治療として血液透析や血液濾過を積極的に行う専門家もみられる。脳症での副腎皮質ステロイドの使用は副作用が問題とされ、DIC様出血傾向でのヘパリンは有効でなく、逆に出血を助長する危険が述べられている<sup>2)</sup>。

最近欧米先進国において交換輸血が積極的に行われている。基準としては、①赤血球感染率>30%、あるいは②赤血球感染率>10~15%でも生命にとっての危険因子がある場合、とすることが多い。②の危険因子には表1の合併症が含まれるが、糖尿病、虚血性心疾患、高齢者や妊婦などを含める場合もある。交換輸血に関するランダム化試験は行われていないが、最近出されたメタ分析の結果によると、交換輸血を受けた群と受けない群とで生存率の差はなかったが、前者では後者に比べて原虫数が多く重症度も高かった<sup>20)</sup>。さらに、少数例の検討で赤血球感染率>30%では交換輸血を受けた方が致命率が低いとの結果が出されている。

## IV. マラリアの予防

### 1. マラリア予防の原則

マラリア予防の3原則は、①個人的防蚊手段(蚊に刺されないための工夫)、②予防内服、③スタンバイ緊急治療(マラリアが疑われるときに、旅行者自身の判断で緊急的に治療薬を服用すること)である。なか

でも全ての場合に①が基本となるが、マラリア罹患のリスク、重症化のリスクが高い場合には②や③の薬剤使用も積極的に考慮する必要がある。もちろん薬剤の副作用もありうるので、慎重な判断が要求される。そのためには、刻々と変りうる訪問地でのマラリアの状況を種々の手段<sup>21)</sup>で正確に把握し、旅行者の行動、宿泊場所、年齢、性別、予算など多くの因子を考慮して慎重に判断するが、これらは最近独立した専門分野である「旅行医学」において活発に論議されている。

## 2. 個人的防蚊手段

ハマダラカが吸血活動するのは日没から夜明けの時間帯なので、この間の外出を避け、エアコン付きの密閉した部屋に宿泊すると効果的である。

ハマダラカが活動する時間帯に外出をする場合には、長袖服・長ズボンを着用する。皮膚の露出部には、昆虫忌避剤の*N,N*-diethyl-*m*-toluamide (DEET)をスプレーあるいは塗布する。欧米では30～35%の濃度が推奨されており、4～6時間有効とされるが、発汗が多いときなどには頻繁に使用する必要がある。国内で市販されているのは10%台のものが多く、この場合には頻繁に使う必要がある。衣類への使用も有効とされるが、変質などがありうる。非常に稀ではあるが小児で脳炎による死亡例があり、眼、口腔、気道などの粘膜への暴露がないよう細心の注意を払う<sup>1)</sup>。また、室内に入ってから手などを十分に洗い流す必要がある。ピレスロイド系殺虫剤は衣類にも使用可能であるが、使用量を厳守する。

部屋の中では電気式蚊取り器、蚊取り線香、殺虫剤スプレーなどを用いる。蚊帳はピレスロイド系殺虫剤を染み込ませた蚊帳が望ましい。孔が開いていないことを確認し、蚊帳の裾をマットレスの下にきちんと折り込むことが重要であり、そうでないと逆効果にもなる。

## 3. 予防内服

### 1) クロロキン単独、あるいはプログアニルとの併用

熱帯熱マラリアのクロロキン耐性が拡大しているため、クロロキン単独の予防内服は中東、中米などの地域に限定される。プログアニルの併用で熱帯熱マラリアに対する予防効果は高まっても、サハラ以南アフリカでは最大70%程度であり、併用効果が認められないとする報告もある。副作用が特別少ないともいえず、クロロキンは週1回、プログアニルが1日1回の服用で服用方法が複雑であることなどから、欧米ではもはや予防薬の主流ではない。

### 2) メフロキン

国内で唯一、マラリア予防薬として販売されている薬剤である。

タイ・ミャンマーあるいはタイ・カンボジアの国境な

どの一部の地域を除けば、本薬剤の予防効果は今でも90%を超える。精神神経系副作用が問題となることが多いが、メディアの過剰反応も考慮する必要がある。アトバコン／プログアニル合剤と比べてのランダム化二重盲検試験で、メフロキンは精神神経系副作用が多いことが示されたが、それらの中には不眠、“奇妙なあるいは鮮明な夢”をみることなど、容認可能な症状も多く含まれている。入院を必要とするほどの重篤な副作用は10,000例に1例程度とされている<sup>1)</sup>。精神疾患、てんかんの既往や家族歴がある場合には投与を避け、服薬期間中に大酒を避けるようにすれば、かなりの程度副作用を避けることが可能である。世界中で服用した人はすでに1,500～2,500万人に達すると言われる。

### 3) ドキシサイクリン

メフロキンに匹敵する効果があるとされるが、メフロキンに比べるとデータの蓄積は少ない。しかし、世界的ににきびの治療に長期投与している経験がある。前述のメフロキン耐性地域、メフロキンの禁忌あるいは服用を嫌う人(メディア情報に影響されることもある)、十分な準備期間がなく出かける人(1～2日前からの開始でよい)などで使用価値がある。しかし、光線過敏症、消化器障害(食道潰瘍を含む)、陰カンジダ症などの副作用もあり、8歳未満の小児、妊婦などは適応外である。

### 4) アトバコン／プログアニル合剤

前述の予防薬は一次肝臓内ステージには作用せず、赤血球内サイクルに作用するので、現地を去ってから4週間の服用が必要である(抑制的予防薬)。しかし、アトバコンは一次肝臓内ステージに作用するので(原因的予防薬)、現地を去ってから1週間の服用で済む。効果はメフロキンとほぼ同等で、メフロキンよりも精神神経系副作用を起こしにくい<sup>22)</sup>。また、投与期間は従来4週間程度であったが、6ヵ月間投与での安全性と良好な耐容性も報告され、投与期間を限定しない方向になりつつある。本薬剤の適応はドキシサイクリンと類似するが、値段が高いのが難点である。

## 4. スタンバイ緊急治療(stand-by emergency treatment, SBET)

SBETとは、マラリアを疑う発熱があつて一定時間以内に医療機関を受診できないときに、緊急避難的に抗マラリア薬を服用することである。欧米では一般的に、熱帯熱マラリアにかかるリスクが高い場合には予防内服を選択するのを原則とする。したがってSBETを選択するのは、①熱帯熱マラリアにかかるリスクが低い地域、②リスクが高い所と低い所を訪問し、一定しない場合、③短期間の頻回な滞在、④年単位の滞在で予防内服では副作用の頻度が高くな