

ると予想される場合、などが挙げられる。しかし、最近欧米においても、従来予防内服を勧めた地域でSBETに切り替えるなど、SBETの評価も上がりつつある。また、予防内服を行ってもマラリアにかかることはありうるので、併用としてのSBETが必要になることがある。

実際には次のような条件が満たされたときに実施する。1) マラリア流行地に入ってから少なくとも1週間経過している、2) >37.5℃の発熱に悪寒その他の症状を伴う、3) 発症後24時間以内に医療機関を受診できない。SBETを行っても可及的速やかに医療機関を受診しなければならない。何故ならば、マラリアと診断されたわけではないし、マラリアであれば薬剤耐性のために治療薬剤の変更の必要がありうるからである。

予防内服とSBETの選択については、それぞれの長所と短所を十分に理解し、状況に応じて適切に使い分けることが求められる¹⁾。

おわりに

マラリアは予防できる疾患であり、仮に罹患しても、迅速かつ適切な対応で治療・救命できる疾患である。前述の研究班および国立国際医療センター「渡航者健康センター」では、そのための診断や治療に関する支援体制を確立しつつある。しかし、熱帯熱マラリアは急速に重症化・死亡する危険をはらんでおり、経験に乏しい医療機関でいたずらに時間を費やすことは厳にいましめなければならない。

* * *

本稿の内容には、厚生労働省国際医療協力研究委託費(13公2)および厚生労働科学研究費補助金新興・再興感染症研究(15-新興-22)の研究結果が含まれる。

文 献

- 1) Steffen, R.: Chapter 7. Strategies of malaria prevention in nonimmune visitors to endemic countries. In "Travelers' Malaria (P. Schlagenhauf ed.)", BC Decker, Hamilton, 2001, pp149-162.
- 2) WHO, Communicable Diseases Cluster: Severe falciparum malaria. Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg., 94(Suppl 1): S1/1~S1/90, 2000.
- 3) 木村幹男: マラリアにおける診断と治療の現況. 感染症学雑誌, 76: 585~593, 2002.
- 4) Muentener, P., Schlagenhauf, P., Steffen, R.: Imported malaria (1985-95): trends and perspectives. Bull. World Health Organ., 77: 560~566, 1999.
- 5) 狩野繁之: II. グローバル時代の感染症学. 原虫感染症. マラリア. 日本臨床, 61(増刊号2): 598~602, 2003.
- 6) Danis, M., et al.: Donnees actuelles sur le paludisme en France metropolitaine. Med. Trop., 62: 214~218, 2002.
- 7) Jelinek, T., et al.: Imported falciparum malaria in Europe: sentinel surveillance data from the European network on surveillance of imported infectious diseases. Clin. Infect. Dis., 34: 572~576, 2002.
- 8) 国立感染症研究所, 厚生労働省健康局結核感染症課: 〈特集〉輸入マラリア 2000年12月現在. 病原微生物検出情報, 22: 23~24, 2001.
- 9) Kimura, M., et al.: Epidemiological and clinical aspects of malaria in Japan. J. Travel Med., 10: 122~127, 2003.
- 10) 鈴木良平ほか: 在外長期滞在在留邦人の疾病動向. 日本醫事新報, No. 3899: 39~48, 1999.
- 11) 木村幹男, 金 恵淑, 綿矢有佑: 4. 抗原虫薬 マラリア. 臨床と微生物, 30(増刊号): 621~630, 2003.
- 12) Duarte, E.C., et al.: Association of subtherapeutic dosages of a standard drug regimen with failures in preventing relapses of vivax malaria. Am. J. Trop. Med. Hyg., 65: 471~476, 2001.
- 13) Kano, S., Kimura, M.: Trends in malaria cases in Japan. Acta Trop., 89: 271~278, 2004.
- 14) Adehossi, E., et al.: Three-day quinine-clindamycin treatment of uncomplicated falciparum malaria imported from the tropics. Antimicrob. Agents Chemother., 47: 1173, 2003.
- 15) Färnert, A., et al.: Evidence of *Plasmodium falciparum* malaria resistant to atovaquone and proguanil hydrochloride: case reports. BMJ, 326: 628~629, 2003.
- 16) Toovey, S., Jamieson, A.: Co-artemether has been used in ambulatory treatment of falciparum malaria. BMJ, 324: 1585, 2002.
- 17) 石崎有澄美ほか: わが国で初めて Artemether-Lumefantrine 合剤で治療した輸入熱帯熱マラリアの1症例. 感染症学雑誌, 77: 34~37, 2003.
- 18) 狩野繁之: 特集 原虫・寄生虫感染症~診断・治療の新しい展望~. マラリア~診断・治療・予防の現状と展望~. 化学療法の領域, 19: 19~24, 2003.
- 19) The Artemether-Quinine Meta-analysis Study Group: A meta-analysis using individual patient data of trials comparing artemether with quinine in the treatment of severe falciparum malaria. Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg., 95: 637~650, 2001.
- 20) Riddle, M.S., et al.: Exchange transfusion as an adjunct therapy in severe *Plasmodium falciparum* malaria: a meta-analysis. Clin. Infect. Dis., 34: 1192~1198, 2002.
- 21) 木村幹男, 重松美加: 旅行者感染症⑦ 旅行者感染症に関する情報の入手. 医学のあゆみ, 206: 434~438, 2003.
- 22) Schlagenhauf, P., et al.: Tolerability of malaria chemoprophylaxis in non-immune travellers to sub-Saharan Africa: multicentre, randomised, double blind, four arm study. BMJ, 327: 1078~1083, 2003.

薬剤耐性マラリアの分子メカニズムと疫学

Molecular mechanism of drug resistant malaria



狩野 繁之

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

◎1950年代後半からのクロロキン耐性マラリアの拡散は全世界に及び、現在はすべての抗マラリア薬に対して一定の耐性マラリアが分布しているものと考えられる。薬剤耐性マラリア原虫の出現は薬剤の広範な使用による原虫の遺伝的突然変異と選択に理由を求められ、その分子メカニズムの研究は薬剤トランスポーター様の分子をコードする遺伝子の変異に集中し、分子遺伝学的な薬剤耐性マラリアの疫学に関する報告もあいついでいる。一方、薬剤耐性マラリアの拡散は、戦争、災害、飢饉などによる大規模な人口移動など、社会・経済的ファクターも重要であり、再興感染症の代表的な事例として地球規模の問題となっている。



Key word

クロロキン, 薬剤耐性マラリア, P-glycoprotein, *pfmdr1*, *pfprt*

抗マラリア薬であるクロロキン(chloroquine)は安価で副作用もきわめて軽微な特効薬として第二次世界大戦前後から世界の流行地で広範に定着した。ところが、1950年代後半になって同薬に対する耐性マラリアの報告が世界の2カ所のフォーカス(コロンビアおよびタイ)から同時にではじめ¹⁾、クロロキン耐性マラリアはつぎつぎと世界に拡散し、とくにタイおよびその周辺のコロン川流域諸国、オセアニア島嶼国、アマゾン川流域、そして東アフリカで高い耐性度が報告されている²⁾。さらに、スルファドキシリン(sulfadoxine)/ピリメサミン(pyrimethamine)の合剤であるファンシダール®に対する耐性の拡散、比較的新しく開発されたメフロキン(mefloquine)に対する耐性の出現もつぎつぎと報告され、いまではカンボジア・ミャンマーとタイとの国境付近ではすでに50%以上のマラリアがメフロキン耐性と考えられている³⁾(図1)。また、三日熱マラリアのクロロキンに対する耐性が1989年にパプアニューギニアおよびインドネシアで確認され、その後も散発的なクロロキン耐性三日熱マラリアの報告が続いた^{2,4)}。そして三日熱マラリア原虫の肝内型ステージに有効な薬剤であるプリマキン(primaquine)に対する感受性が低

下している報告も散見される⁵⁾。近年では四日熱マラリアのクロロキンに対する臨床的な耐性がはじめてインドネシアから報告された⁶⁾。卵形マラリアの薬剤耐性は現在のところ認められていない。

サイド
メモ

マラリアとマラリア原虫

“マラリア”という病名は17~18世紀にフランチェスコ・トルチによって“mal(悪い)”“aria(空気)”と命名された。しかし、この病態は古くは紀元前3000年の医学パピルスに現れ、紀元前5世紀ごろにはヒポクラテスが詳細に記載している。病原体である“マラリア原虫(*Plasmodium*)”は1880年にアルフォンス・ラベランによって発見され、彼はその業績でノーベル賞を受賞した。マラリアは人類の歴史に長くかかわってきた疾病であるが、マラリア原虫をヒトが認識してからはまだ1世紀あまりしかたっていない。薬剤耐性マラリアは薬剤耐性マラリア原虫の感染で起こるのみならず、不適切な用法・用量による服薬、服薬後の嘔吐、重症な下痢の合併、さらには偽薬の服用でも報告されてしまう。マラリア(病名)とマラリア原虫(病原体名)をぜひ臨床現場で使い分けたい。顕微鏡を覗いて「マラリアがいました！」などと叫ぶとプロとして失格である。

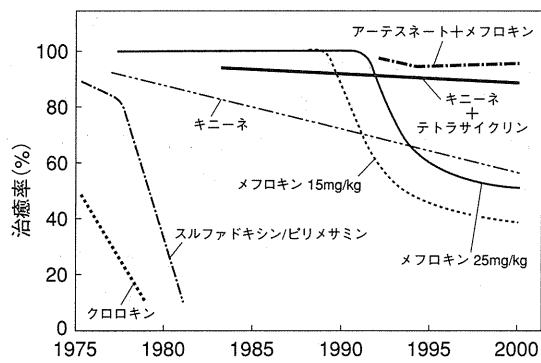


図1 タイにおける種々抗マラリア薬による患者治癒率の推移
(マヒドン大学熱帯医学部長 Sornchai Looareesuwan 教授の厚意による)

● 薬剤耐性マラリアの定義

1. *In vivo* 薬剤感受性試験

抗マラリア薬に対する耐性とは、一般に推奨される投与量以上の許容範囲内の薬物量が患者に投与され、吸収されているにもかかわらず、ある単一の原虫株 (strain) が生き残り分裂増殖することができる能力をいう。臨床的薬剤耐性マラリアの程度を表現するために、患者治療後の原虫血症の推移を追い、R I ~ R III で評価することを WHO は推奨している⁷⁾。薬剤投与と開始後、7日目までにいったん原虫血症は消失したものの28日以内に再燃をみるものを R I 耐性、7日以内に原虫の消失が認められなければ R II 耐性、2日目にマラリア原虫赤血球寄生率が投薬開始時の1/4以下にならない場合(それどころか寄生率が上昇するような場合)は R III 耐性と定義する(図2)。

2. *In vitro* 薬剤感受性試験

患者末梢血から採血した熱帯熱マラリア原虫寄生赤血球を一定の希釈系列薬剤濃度下で培養する *in vitro* 薬剤感受性試験により原虫の各種薬剤に対する感受性が診断されうる。指標としては対照となる原虫の増殖を100%阻害する濃度 (IC₁₀₀) および50%阻害する濃度 (IC₅₀) が用いられることが多い。本試験には WHO 標準法が好まれて用いられ、クロロキン、メフロキンのほか、数種の薬剤を96穴マイクロプレートに貼り付けたキットを輸入することができる。本試験は患者への治療薬選択の方針を得たり流行地の薬剤耐性マラリア

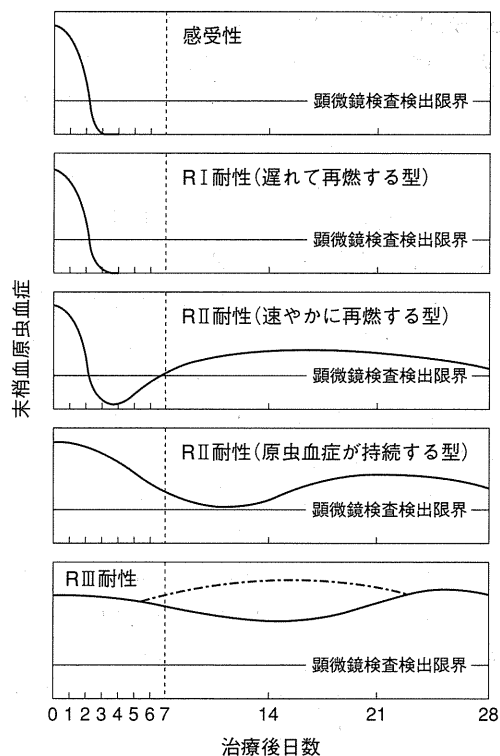


図2 *In vivo* 薬剤耐性度別原虫血症の推移
(文献⁷⁾より改変)

の疫学指標を得るためにきわめて有用な手法であるが、比較的高度な培養実験手技と顕微鏡観察能力が要求され、わが国での汎用性は低い。

● 薬剤耐性マラリア拡散の引き金

薬剤耐性マラリアの選択と拡散は品質の悪い薬剤の流通や不適切な薬剤投与方法などがその原因となり、抗マラリア薬の血中からの除去半減期が長いものほど耐性が獲得されやすいこと、薬剤の使用頻度が高い地域ほど耐性の出現頻度が高いこと、媒介蚊の棲息密度が高く、それによる伝播が頻繁な流行地域は耐性マラリアの流行が広がりやすいことなどが疫学的に報告されている。一方、戦争、災害、飢饉などによる大規模な人口移動で、薬剤耐性マラリア原虫の拡散が突発的に起こり、世界における再興感染症の代表的な事例として大きな問題となっている。遺伝・生物学的、環境・疫学的、社会・経済学的な多因子が地球規模での薬剤耐性マラリアの制圧を困難にしている。

● 薬剤耐性の分子メカニズム

薬剤耐性マラリアを発症するメカニズムは単独のファクターによるものではなく、複雑な事象の積み重ねによる宿主内での原虫の動向がそう観察されるものであると考えられるが、分子レベルでの原虫の薬剤耐性メカニズムが近年徐々に明らかになり、耐性克服のための研究につながる可能性が出てきている。マラリア原虫の薬剤標的部位の分子や、薬剤がそのターゲットに到達するのにかかわる分子、それらの分子の機能や構造に何らかの変異(mutation)が起こり、原虫は薬剤耐性の形質を獲得するものと考えられており、これに薬剤による選択圧(selection)が加わって耐性マラリアが拡散していくことになる。

クロロキンは赤血球の細胞質(pH7.4)に寄生したマラリア原虫の酸性度の高い食胞中(pH5.5)に濃縮されていき、原虫のヘモグロビン代謝におけるヘムの重合(polymerization)を阻害すると考えられている。すなわち、ヘモグロビンから分離された有毒なフェリプロトポルフィリンIX(Ferriprotoporphyrin IX : Fp9)が陽イオン化されたクロロキンをコンプレックスをつくってしまい、Fp9は結晶化した無毒のヘモゾイン(hemozoin)へと重合されなくなってしまう。集積した有毒なFp9は生体膜に障害を与えて原虫はやがて死滅することになる^{8,9)}。感受性株の食胞中のクロロキンの半減期は数時間であるのに、耐性株ではわずか数分となっており、急速なクロロキンの排出が耐性株において認められる。また、クロロキン耐性熱帯熱マラリア原虫が感染した赤血球に集積されたクロロキン濃度は感受性の株が感染した赤血球の集積濃度よりも低いと報告される¹⁰⁾。

P-gp(P-glycoprotein)は、多くの薬剤を細胞外に吐き出すポンプとして働き、たとえば癌細胞の多剤耐性(multidrug resistance : MDR)を惹起する分子として知られている¹¹⁾。クロロキンは、このP-gpポンプで汲みだされる物質として知られていること、またP-gpを含むATP-binding cassette familyの膜トランスポーターは汲み出すことのできる物質が共通であること、そして原虫の食胞膜(food vacuolar membrane)には、P-gpのホモログであるPgh1が存在していること¹²⁾の3点を考え

合わせると、マラリア原虫のクロロキン耐性はPgh1ポンプでクロロキンを食胞から汲みだされることによるものと推定される。そして実際、Pgh1をコードする原虫の遺伝子 *pfmdr1*Y86 の発現とクロロキン耐性との高い相関が認められている^{13,14)}。

さらに、P-gp阻害剤はMDR癌細胞の耐性を感受性に戻すことがわかっているが、同阻害剤であるphenothiazinesやCaチャンネルブロッカーであるベラパミルが、食胞中へのクロロキンの蓄積量を増やすことで、クロロキン耐性熱帯熱マラリア原虫の感受性を上昇させることが報告されている¹⁵⁾。また、タイで分離された熱帯熱マラリア原虫株では *pfmdr1* のコピー数が増大または発現量が増加している株で、メフロキン(mefloquine)やハロファントリン(halofantrine)への耐性度が高まっているとの報告があり、*pfmdr1* は多剤耐性マラリアの責任遺伝子とみなされている¹⁶⁾。

またあらたなトランスポーター-PfCRTの遺伝子 *pfCRT* の変異とクロロキン耐性との相関が注目されはじめている。ベラパミルで感受性が逆戻りするクロロキン耐性熱帯熱マラリア原虫株Dd2とクロロキン感受性株HB3との交配を行い、その連鎖地図を描くことで、*pfCRT* は第7染色体に乗る36 kbの領域に同定された。Dd2の *pfCRT* 遺伝子の翻訳領域はそれぞれ45~269塩基対からなる13個のエクソン中の延べ3.1 kbであり、424個のアミノ酸(48.6 kDa)をコードし、同蛋白は10カ所の膜貫通領域をもって原虫の食胞膜状に局在する¹⁷⁾。

感受性原虫のPfCRTはヘモグロビンの代謝産物である陽イオン化したアミノ酸分子(AAH⁺)を排出するポンプとして働くが、陽イオン化したクロロキン(CQH⁺)との親和性は低いものと考えられ、積極的にクロロキンを食胞の外へとは汲み出さない¹⁸⁾。ところが、PfCRTのLys⁷⁶→Thr(K76T)とAla²²⁰→Ser(A220S)の2つの変異がアジア、アフリカ、南米からの野生株のクロロキン耐性の表現型と100%相関していること、さらにはクロロキン感受性株のクローンに、Dd2の *pfCRT* シークエンスを原虫のエピゾームに導入してクロロキン耐性を獲得させることに成功し、*pfCRT* がクロロキン耐性を規定している重要な遺伝子であることが証

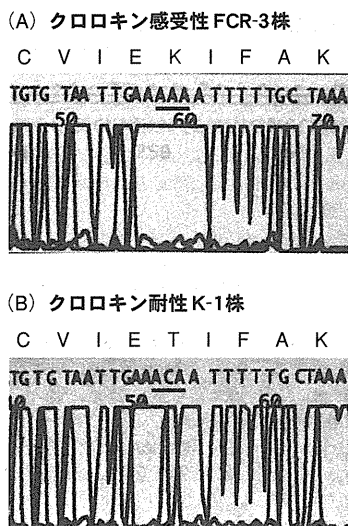


図3 *pfcr* 遺伝子がコードする PfCRT の K76T 変異

明された¹⁷⁾。変異型の PfCRT は積極的に CQH+ を食胞外へ汲み出し、Fp9 の重合を助けることになる。

一方、*pfcr* 遺伝子は薬剤耐性のマーカーとして有用であり、分子遺伝学的な薬剤耐性マラリアの疫学に関する報告があいついでいる¹⁹⁾。とくに 72-76 番目のアミノ酸配列による耐性原虫の地理学的な薬剤拡散にかかわる考察、220, 271, 326, 356, 371 番目のアミノ酸の変異の組合せやその分布などが広く議論されている(図3)。またあらたに、アルテミシニン(artemisinin)やキニーネ(quinine)に対する感受性の上昇などの話題も提供され、今後もこの遺伝子と分子の研究が薬剤耐性の分子論の中心テーマになるものと考えられる²⁰⁾。

わが国で認可されているファンシダール®の1成分であるピリメサミンは原虫の核酸合成における DHFR(dihydrofolate reductase)の阻害剤である。ところが、ファンシダール®耐性の原虫はこの DHFR の活性部分であるアミノ酸のセリン(-108)がアスパラギンに置換されていることが多く、これによりピリメサミンが DHFR に結合することが制限される。この現象はピリメサミンの曝露により原虫の DNA が点変異(point mutation)を起こして獲得されたものと考えられている²¹⁾。またもうひとつの成分であるスルファドキシンは PABA

(para-aminobenzoic acid)の拮抗薬であるが、耐性原虫では薬剤ターゲットである DHPS(dihydropteroate synthetase)をコードする遺伝子に同様の点変異が認められている²²⁾。クロロキンに代わりマラリア流行地における first line drug が多くの地域でファンシダール®になっている現在、本剤に対する薬剤耐性の分子メカニズムの研究が深まり、葉酸拮抗薬の抗マラリア薬としての有効性・有用性を長引かせる必要がある²³⁾。

● おわりに

現在世界で推奨されはじめている薬剤耐性マラリアの治療法は抗マラリア薬の多剤併用療法(combination therapy: CT)であり、それぞれの薬効の相乗効果や原虫耐性の獲得の確率を下げることを狙う治療法である²⁴⁾。たとえば、単一の薬剤に対する耐性の突然変異が 10^{10} 回の核分裂に1回の頻度で起こると仮定すれば、2種類の CT に完全に耐性を獲得する原虫がひとつ現れるには 10^{20} 回の分裂回数が必要となる。マラリアの急性期におけるひとりの患者中の原虫のバイオマスはおおよそ $10^9 \sim 10^{14}$ 個であることより、2種、3種の CT の有効性が理解される。

そして近年世界的に好まれて用いられる CT はチンハオスー(artemisinin)誘導体をベースにしてそれと組み合わせた処方である。artesunate-mefloquine が代表的な CT で、タイにおけるメフロキン増量療法がすでに 50%ちかくの再燃率を示すようになってきているなか(図1)、95%以上の有効性が7年以上続いていると報告される²⁵⁾。

わが国では有効なマラリア治療薬の導入が限定されているので、薬剤耐性マラリア患者を適切に治療することがしばしば困難である。もし標準的な治療法が奏効しない場合は薬剤の追加や変更などの迅速な対応が要求されるので、国立国際医療センター(東京都新宿区)などの感染症専門医療機関や、最寄りの大学の寄生虫学教室・熱帯医学教室などの専門家に相談する必要がある。

追記: 本稿は“厚生労働省科学研究費補助金新興・再興感染症研究推進事業(H15-新興-22)”による研究成果の一部を含む。

文献

- 1) Payne, D. : *Parasitol. Today*, **3** : 241-246, 1987.
- 2) WHO : The use of antimalarial drugs : report of an informal consultation (ed. by Poole, S.), WHO, Geneva, 2001, pp.8-16.
- 3) Singhasivanon, P. et al. : *Southeast Asian J. Trop. Med. Pub. Hlth.*, **30**(Suppl. 4) : 57-69, 1999.
- 4) Lobel, H. and Kozarsky, P. : *JAMA*, **278** : 1767-1771, 1997.
- 5) Collins, W. E. and Jeffery, G. M. : *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, **55** : 254-258, 1996.
- 6) Maguire, J. D. et al. : *Lancet*, **360** : 58-60, 2002.
- 7) Warrell, D. A. : Bruce-Chwatt's Essential Malariology (ed. by Gilles, H. M. and Warrell, D. A.). Edward Arnold, London, 1993, pp.164-195.
- 8) Slater, A. F. and Cerami, A. : *Nature*, **355** : 167-169, 1992.
- 9) Dorn, A. et al. : *Nature*, **374** : 269-271, 1995.
- 10) Krogstad, D. J. et al. : *Science*, **238** : 1283-1285, 1987.
- 11) Salmon, S. E. and Dalton, W. S. : *J. Rheumatol.* (Suppl), **44** : 97-101, 1996.
- 12) Cowman, A. et al. : *J. Cell Biol.*, **113** : 1033-1042, 1991.
- 13) Djimde, A. et al. : *N. Engl. J. Med.*, **344** : 257-263, 2001.
- 14) Babiker, H. et al. : *J. Infect. Dis.*, **1833** : 1535-1538, 2001.
- 15) Martin, S. K. et al. : *Science*, **235** : 899-901, 1987.
- 16) Wilson, C. M. et al. : *Mol. Biochem. Parasitol.*, **57** : 151-160, 1993.
- 17) Fidock, D. A. et al. : *Molecular Cell*, **6** : 861-871, 2000.
- 18) Wargyrst, D. C. : *N. Engl. J. Med.*, **344** : 299-302, 2001.
- 19) Sidhu, A. B. S. et al. : *Science*, **298** : 210-213, 2002.
- 20) Hastings, I. M. et al. : *Science*, **298** : 74-75, 2002.
- 21) Peterson, D. S. et al. : *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **87** : 3018-3022, 1990.
- 22) Wang, P. et al. : *Mol. Microbiol.*, **23** : 979-986, 1997.
- 23) Sibley, C. H. et al. : *TRENDS Parasitol.*, **17** : 582-588, 2001.
- 24) WHO : The Use of Antimalarial Drugs : Report of An Informal Consultation (ed. by Poole, S.). Geneva, 2001, pp.17-20.
- 25) Brockman, A. et al. : *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.*, **94** : 537-544, 2000.

* * *



輸入感染症

1) 国立感染症研究所感染症情報センター 2) 国立国際医療センター研究所適正技術開発移転研究部

木村幹男¹⁾ 狩野繁之²⁾

はじめに

観光、ビジネス、途上国援助、学術調査などで国際交流が活発化し、大量航空機輸送の発達と相まって、日本人も世界のほとんどすべての地域に出かける時代である。したがって、一般臨床医にもあらゆる種類の輸入感染症患者が受診する可能性がある。輸入感染症は一般臨床医にとってなじみがうすいので、その診療に適切性を欠くことがないよう、特別に注意が必要である。

I 輸入感染症の診療

① 診断

輸入感染症の診断では、刻々と変わりうる種々の感染症の世界的な発生状況を正確に把握しておかなければならない。そのためにはウェブサイト(例えばWHO、米国CDCのサイト)、電子メールでの配信(ProMED)、国際的な Listserv(日本で言うメーリングリスト。例えば国際旅行医学会会員専用のTravelMed)、コンピュータソフトウェア(例えばGIDEON、Tropimed)などのさまざまな手段¹⁾を駆使することが求められる。もちろん潜伏期、感染機会(節足動物の刺咬、淡水との接触など)、随伴する症状などが手がかりになることもあり^{2,3)}、おろそかにしてはならない。

上記のGIDEONはベイズの定理を用いた診断機能を有し、筆者(木村)は1998年より使用しているが、鑑別診断名を漏れなく示す手段として有用である。また最近、国際旅行医学会のメンバーが中心となり、発熱を有する帰国者を第一線の医療機関で適切に診療するためのアルゴリズムが示さ

れ⁴⁾、ウェブ上(<http://www.fevertravel.ch/>)でも使用可能となっている。これは診断の支援のみならず、以下に述べる入院の適応、確定診断を得ていない段階での治療(presumptive treatment)も含む。現在、世界各地の熱帯病専門医療機関での試用が始まっており、その結果を元に改善を図ることになっている。

旅行後の受診者の主訴としては下痢、発熱、皮膚症状などが多いが、発熱性疾患は急速に重症化したり、周囲の医療従事者に感染させる可能性がある⁵⁾ので、短期間に診断をつける必要がある。それが不可能な場合、専門医療機関に紹介することをためらってはならない。この時間的猶予がどの程度かについては様々であるが、例えば熱帯マラリアの場合には受診後直ちに重症化することもあり、迅速な対応が必要である。

② 確定診断を得ていない段階での入院、治療

確定診断が得られてなくても髄膜炎症候、神経障害、呼吸窮迫、血圧低下あるいはショック、高度の腎機能あるいは肝機能異常、高度な貧血や血小板減少、無顆粒球症などがある場合には入院の適応であり、ウイルス性出血熱、腸チフス/パラチフス、熱帯熱マラリア、レプトスピラ症、黄熱などが疑われる場合も適応である。

抗微生物薬による治療は原則として確定診断を得てからであるが、重症化の危険がある場合にはpresumptive treatmentを考慮すべき場合もある。例えば、マラリアが疑われるが検査結果がすぐに得られず、しかも専門医療機関への迅速な転送が不可能な場合、腸チフス/パラチフス、リケ

ツチア症、レプトスピラ症、粟粒結核が疑われる場合などが含まれる。

Ⅱ 主要発熱性疾患の診断

発熱性疾患のなかでウイルス性出血熱（クリミア・コンゴ出血熱、エボラ出血熱、マールブルグ病、ラッサ熱）は非常にまれであるが、急速に重症化しやすく、周囲の医療従事者への二次感染が深刻な問題となるので、絶えず念頭におくべき疾患である。出血症状がなくても否定はできない。クリミア・コンゴ出血熱はアフリカのみならず、中東、中央アジア諸国、中国西部にかけて広く分布していることを忘れてはならない。

しかし、発熱患者は一般的にマラリア、腸チフス/パラチフス、デング熱（デング出血熱を含む）、A/E型肝炎、リケツチア症の5疾患のいずれかであることがほとんどなので、それらの可能性を徹底して追求するべきであり、そのポイントを以下に示す。もちろん、それらの診断が得られない場合には、他の疾患³⁾も広く追求することを忘れてはならない。

① マラリア

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ことが多い。診断の基本はギムザ染色血液塗抹標本の検鏡である。これが確実に行われれば問題ないが、原虫数が少ない場合、熟練していない場合などに見逃しがあろうるので、抗原検出キット（国内未発売）の併用が勧められる⁵⁾。

熱帯熱マラリアでは発病後4～5日経過すると重症化する危険が高く（高齢者では2～3日でも）、経験がない医療機関でいたずらに時間を費やしてはならない。筆者の木村が関係する「熱帯病に対するオーファンドラッグ開発研究」班（<http://www.ims.u-tokyo.ac.jp/didai/orphan/index.html>）の薬剤保管者⁶⁾、あるいは筆者の狩野が関

係する国立国際医療センター「渡航者健康センター」などに連絡を取ることが求められる。治療の場合、国内で発売されている抗マラリア薬は限られているので、上記研究班保管の薬剤が必要となることも多い。

② 腸チフス/パラチフス

下痢はとくに初期には見られないことが多く、逆に便秘になることもある。バラ疹の出現頻度は2～3割程度であり、出ていても見逃してしまうほど軽微なことがある。一般検査では肝機能異常、軽度～中等度の白血球減少、血小板減少がみられることが多い。抗菌薬が投与されていない状況で血液や骨髄の培養を行えば、高率に菌を検出できる。治療では、シプロフロキサシンに低感受性、耐性が増えつつあることにも注意が必要である。

③ デング熱

2相性発熱の場合には後の発熱時、単相性発熱の場合には解熱時に斑丘疹が出現し、白血球、血小板の減少がみられれば可能性は高い。確定診断のためには専門研究機関（国立感染症研究所ウイルス第一部、長崎大学熱帯医学研究所）にPCR法やウイルス分離、抗体測定（とくにIgM抗体）などを依頼する。診断確定後、デング出血熱への移行を監視するためにヘマトクリット値を頻繁に測定し、出血傾向に注意する。

臨床的にはデング熱に類似し、関節炎を特徴とするTogaviridae, alphavirusによる6疾患、すなわちChikungunya, O'nyong nyong, Sindbis, Ross River disease, Barmah Forest disease, Mayaroも世界的に注目されているが、検査可能施設は限られている。

④ A/E型肝炎

A型肝炎については肝機能異常、IgM抗体陽性で診断できることが多いが、ときにIgM抗体の出現が遅れることがあり、その場合には再検の必要が

ある。

E型肝炎は診断手段が普及しつつあるためか、世界的に報告が増えている。臨床的にA型肝炎と類似するが、妊婦での死亡が多いことに注意しなければならない。特異的検査は国立感染症研究所ウイルス第二部などに依頼する。

⑤ リケッチア症

発熱に紅斑を伴う場合にはリケッチア症を考える。海外旅行者の感染症としてはアジア地域でのツツガムシ病³⁾、アフリカ地域での紅斑熱群リケッチア症が重要である。後者には地中海紅斑熱、African tick-bite feverの2種類が含まれるが、日本人旅行者で見逃されている例は多いと思われる。特徴的な刺し口は陰嚢部、毛髪部などに隠れていて見つけにくいことがある。確定診断のためには国立感染症ウイルス第一部、場合により海外

の専門研究機関などに依頼し、PCR法、抗体測定などを行う。

おわりに

輸入感染症の診断に関して王道はない。教科書的な基本的知識はもちろん、リアルタイムでの正しい疫学的情報が重要であり、そのためウェブサイト、コンピュータソフト、電子メールなどを駆使することが求められる。さらに、非専門医療機関でいたずらに診断を試みるのではなく、専門医療機関に迅速に紹介することも忘れてはならない。

本稿の内容には、厚生労働省国際医療協力研究委託費（13公2）および厚生労働科学研究費補助金新興・再興感染症研究（15-新興-22）の研究成果が含まれる。

（参考文献）

- 1) 木村幹男, 重松美加: 旅行者感染症⑦. 旅行者感染症に関する情報の入手. 医学のあゆみ, 206: 434-438, 2003.
- 2) 木村幹男, 日谷明裕: 発熱患者の診療—AからZまで—. 海外旅行から帰って発熱した患者への対応, 診断と治療, 91: 985-990, 2003.
- 3) 狩野繁之: 発熱—全身的な基礎疾患の理解とその対策について—. 感染症と発熱（細菌感染症・ウイルス感染症を除く）, カレントセラピー, 21: 28-31, 2003.
- 4) D'Acromont V, et al: Practice guidelines for evaluation of fever in returning travelers and migrants. J Travel Med, 10 (Suppl 2): S25-S52, 2003.
- 5) 木村幹男: マラリアにおける診断と治療の現況. 感染症学雑誌, 76: 585-593, 2002.
- 6) 木村幹男, 名和行文: 寄生虫症の治療 3. 稀用薬の保管体制の進歩. 治療学, 37: 621-626, 2003.

感染症シリーズ

マラリア

狩 野 繁 之

(キーワード: マラリア, 薄層塗抹標本, ディップスティック簡易診断法)

MALARIA

Shigeyuki KANO

(Key Words: malaria, thin smear, dipstick test)

わが国からの日本人年間出国者数は、2001年のアメリカ同時多発テロの影響および2003年のSARS流行の影響で、2001年の16,357,572人をピークにその数は減少傾向を示し、2003年には13,296,330人となった。輸入マラリアの年間届け出患者数も2000年に152人まで増加したものの、2001年には104人、2002年には82人に減少した¹⁾。しかしながら、世界のおよそ100ヵ国で、年間3-5億人が未だにマラリアに罹り、150-270万人が死亡している状況を鑑みると²⁾、やがてまたわが国からの渡航者数が回復するにつれ、輸入マラリア患者数も増加するものと考えられる。引き続き海外渡航者のマラリア感染リスクに関して特別な関心が払われてしかるべきである。

マラリア原虫の生活史と病理

ハマダラカ (Fig. 1) の唾液腺からヒトの末梢血中に刺入されたマラリア原虫をスポロゾイトと呼ぶが、スポロゾイトは直ちに肝細胞の中に侵入してそこで分裂増殖を繰り返す。肝内型の原虫が分裂体 (シゾン) に成熟するのにおよそ1週から1月かかるが、この期間はヒトは無症状であり、いわゆるマラリアの潜伏期にほぼ一致する。三日熱マラリア原虫と卵形マラリア原虫には、肝内で緩徐に分裂する休眠体 (ヒプノゾイト) と呼ばれるステージがあることが知られている。ヒプノゾイトが数ヵ月から1年後に肝内からメロゾイトを血中に放出すると、ヒトが再発 (relapse) をおこす原因となる。

熱帯熱マラリアはヒトを重症化に陥らしめ、とくに脳

症状が合併したいわゆる脳性マラリア (cerebral malaria) は死亡率が高い。これは、熱帯熱マラリア原虫が赤血球内で成熟してゆく過程で、赤血球膜表面上に突起 (knob) を形成し (Fig. 2)、この knob を介して、寄生赤血球は血管内皮細胞や非感染赤血球と接着するためである³⁾ (Fig. 3)。

マラリアの診断

マラリアの確定診断は、ギムザ染色を施した患者末梢血の薄層塗抹標本を顕微鏡で観察し、赤血球に感染した

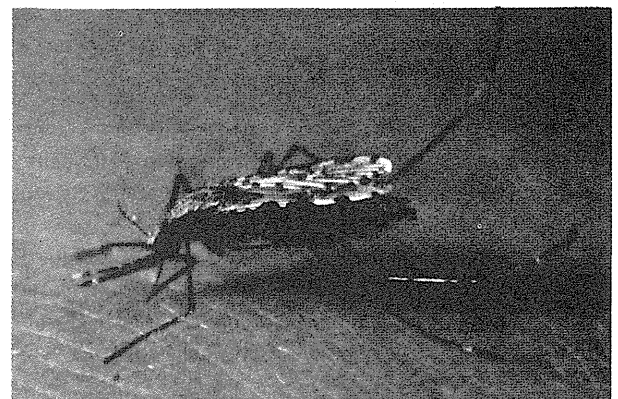


Fig. 1 Female *Anopheles* in the act of feeding on a person.

Human malaria can be transmitted only by anopheline mosquitoes, and most of them rest at an angle as it is shown.

国立国際医療センター International Medical Center of Japan 研究所

Address for reprints: Shigeyuki Kano, Research Institute, International Medical Center of Japan, 1-21-1 Toyama, Shinjuku, Tokyo 162-8655 JAPAN

Received April 20, 2004

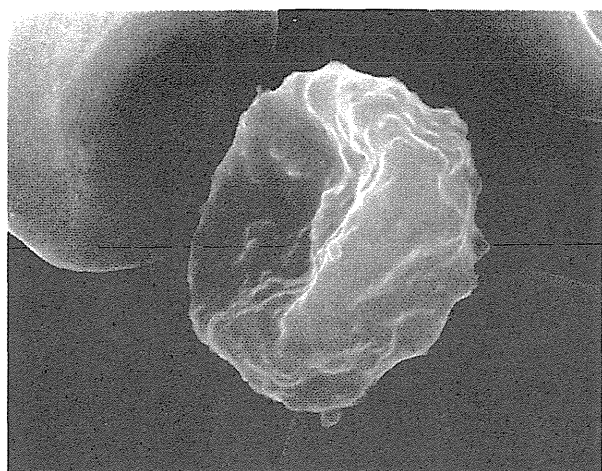


Fig. 2 A parasitized red blood cell with knobs on its surface. The reduced deformability of the parasitized red blood cells (RBCs) with their cytoadherence to endothelium and to non-parasitized RBCs leads to impairment of blood flow.

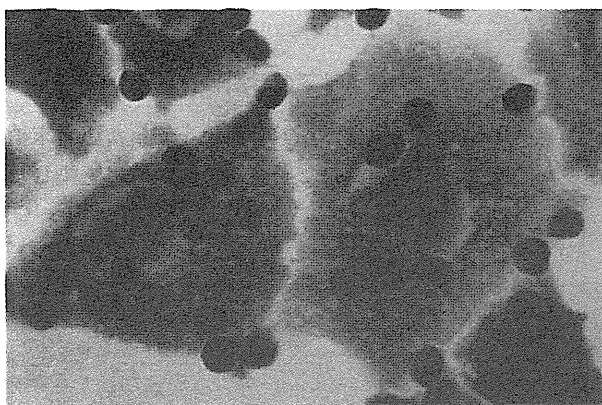


Fig. 3 Parasitized RBCs which adhere to CHO cells. (by Dr. Kawai S, Dokkyo University School of Medicine) Cytoadherence, which is the main pathological finding of severe malaria, is demonstrated with FCR strain of *Plasmodium (P.) falciparum* and CD36-expressed CHO cells *in vitro*.

マラリア原虫を検出することによる (Fig. 4).

最近では、患者末梢血中のマラリア原虫由来の特異的蛋白を免疫学的手法を応用して検出できるディップスティック法が市販レベルに到達している⁴⁾(Fig. 5).

PCR 法の応用による診断法では、ヒトに感染する4種の原虫にそれぞれ特異的な DNA 配列を増幅することで、特異度・鋭敏度が高く種の鑑別診断が可能となる⁵⁾.

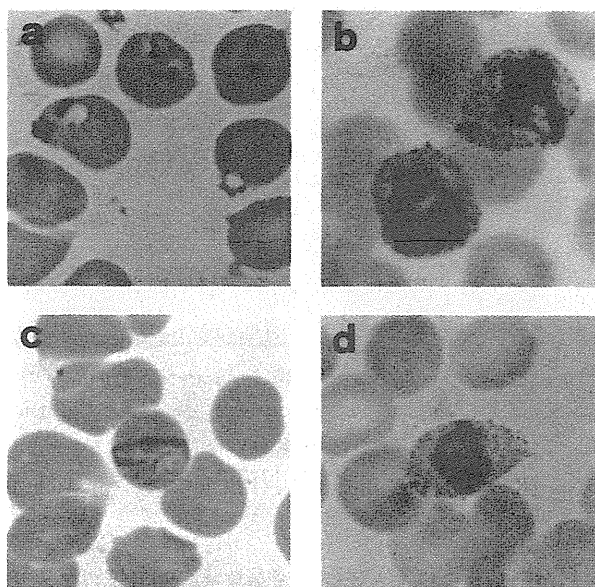


Fig. 4 Appearance of four species of parasites in Giemsa-stained thin films. Parasite species can be discriminated by the comparative characters of the erythrocytic stages, a : *P. falciparum*, b : *P. vivax*, c : *P. malariae*, and d : *P. ovale*.

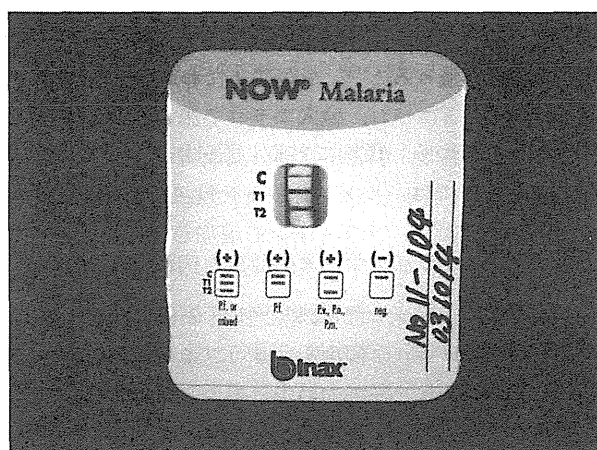


Fig. 5 A rapid diagnostic dipstick test (Now[®] ICT Malaria test for Whole Blood, Binax, Inc., USA)

A rapid whole blood immunochromatographic test (ICT) for detecting circulating *Plasmodium* antigen is now available, but not in Japan yet. Results are interpreted by the pattern of the visible lines in the test window.

フローサイトメトリーによる診断法も開発途上であり、原虫の核を蛍光色素ヨウ化プロピジウムで染色して検出する (Fig. 6). 本法は、一般検査室で大量に処理することができるので、今後輸血製剤のスクリーニングなど

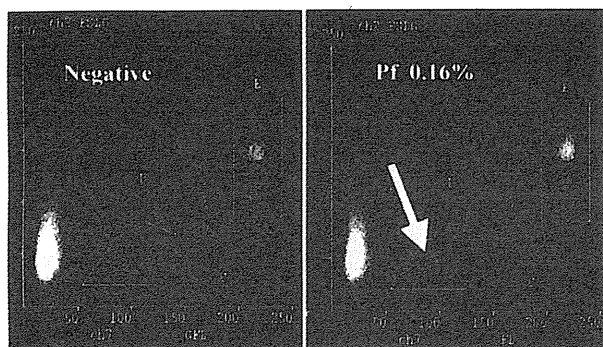


Fig. 6 Scattergrams of the flow cytometry
Stained parasites can be detected by the flow cytometer and shown in the gate indicated by the arrow in the right scattergram.

で有用性を発揮すると考えられる。

血清学的診断法としては、間接蛍光抗体法が信頼度の高い標準法として用いられている。マラリア患者は発症後一定量の抗体を血清中に保つため、マラリアの既往の診断に有用である⁶⁾。

マラリアの治療

わが国でマラリア患者に投与することができる標準的抗マラリア薬（薬価収載、健保適用）は、ファンシダール[®]およびメファキン[®]に限られるので、適切な治療が国内では施しづらい環境にある。三日熱マラリアおよび卵形マラリアでは、ヒプノゾイトを殺滅し再発を防止する根治療法として、プリマキンを追加しなくてはならない。

上記標準的治療法を熱帯熱マラリア患者に施した後も、末梢血の赤血球寄生率が減る傾向が認められない場合（それどころか寄生率が上昇する場合）は、同薬に対して高度の耐性と判定し、早急に Malarone[®] (atovaquone 250 mg・proguanil hydrochloride 100 mg 合剤) や Coartem[®] (artemether 20 mg・lumefantrine 120 mg 合剤)、キニーネ製剤 (Quinimax[®]) などに切り替える必要がある。現在世界で推奨されはじめている薬剤耐性マラリアの治療法は多剤併用療法で、チンハオスー (artemisinin) 誘導体をベースにした処方好まれて用いられる。

顕微鏡検査で原虫の赤血球寄生率が4%以上で重症マラリアと診断する。またWHO重症マラリア基準⁷⁾である意識障害、痙攣、呼吸不全、肺水腫、高度の貧血、

低血糖、低血圧、アンドーシス、不正出血、黄疸、ヘモグロビン尿、高乳酸血症、腎不全、高度の衰弱感などの合併が1つでもあれば、重症と判断して特別な患者管理が必要となる。

おわりに

マラリア流行地への渡航者に、現地での感染予防や帰国後の診断・治療法に関して適切なトラベルアドバイスが提供できる医療の充実が求められている。国立国際医療センターにはトラベルクリニック「渡航者健康センター」が設置された。今後わが国におけるマラリアに関する医療では、渡航者自身の関心とともに医療従事者の関心も高めていく必要がある。

追記：本稿は「厚生労働省科学研究費補助金新興・再興感染症研究推進事業（H15-新興-22）」による研究成果の一部を含む。

文 献

- 1) Kimura M et al : Epidemiological and clinical aspects of malaria in Japan. J Travel Med 10 : 122-127, 2003
- 2) WHO : Malaria In : International travel and health, WHO, Geneva, p.130-148, 2002
- 3) Kawai S, Aikawa M, Kano S et al : A primate model for severe human malaria with cerebral involvement ; *Plasmodium coatneyi*-infected *Macaca fusucata*. Am J Trop Med Hyg 48 : 630-636, 1993
- 4) Wongsrichanalai C and Gasser RA Jr : Current status of malaria rapid diagnostic devices : an update. Trends in Parasitol 18 : 107-108, 2002
- 5) Kimura M Kaneko O, Liu Q et al : Identification of the four species of human malaria parasites by nested PCR that targets variant sequences in the small subunit rRNA gene. Parasitol Int 46 : 91-95, 1997
- 6) Kano S : Retrospective malaria diagnosis by indirect fluorescent antibody titration on Japanese patients. Jpn J Parasitol 39 : 475-481, 1990
- 7) WHO : Severe falciparum malaria. Trans Roy Soc Trop Med Hyg 94 (supple) : 1-31, 2000
(平成16年4月20日受付)

特 集 新興・再興感染症の今

マラリアの輸入は続く

狩野 繁之¹⁾, 木村 幹男²⁾

はじめに

マラリア流行地に渡航して蚊の吸血を受け、感染地とは別の（特に国境を越えた）移動先で発症した場合、それを「輸入マラリア (imported malaria)」と呼ぶ。世界のおよそ100カ国のマラリア流行地で、年間3～5億人が発症し、150～270万人が死亡している現状と、わが国からの渡航者数やわが国への入国者数の増加の状況を合わせて考えると、「輸入マラリア」に特別な関心がはらわれてしかるべきである。本稿では、わが国に続いて輸入されるマラリアの疫学・診断・治療・予防について述べ、「旅行医学」の発展と渡航者の健康に資することを目指す。

1. 再興感染症としてのマラリア

いったん成功しはじめたと考えられたマラリアの世界的流行対策を振り出しに戻すほどの出来事が、1950年代後半に起こりはじめた。当時マラリアの特効薬として広く世界に定着したクロロキン (chloroquine) に対する薬剤耐性熱帯熱マラリアが、世界の2カ所のフォーカス (コロンビアおよびタイ) から次々に報告されたのである¹⁾。

その後、クロロキン耐性マラリアは世界中に拡散したと考えられ、現在までその耐性の報告がないのは、中央アメリカ、中国、中近東の一部だけとなった²⁾。またファンシダール®という商品名の合剤、スルファドキシシン (sulfadoxine) /ピリメサミン (pyrimethamine)、に対する高い耐性の報告も、南米アマゾン川流域、東南アジア全領域に広がっている。上記2剤に耐性の熱帯熱マラリアに有効とされ、わが国でもメファキン「エスエス」錠275®という商品名で流通しているメフロキン (mefloquine) に対しても、今やタイ国においては日常的に耐性が認められ、カンボジアとミャンマーとの国境付近では50%以上がそうであると報告されている³⁾。多剤耐性マラリアの治療には、古典的な抗マラリア薬であるキニーネ (quinine) が有効であることが多いが、このキニーネの有効性の低下も東南アジアのいくつかの国やブラジルで報告されている (図1)。かくして薬剤耐性マラリアは、世界の再興感染症としての地位を不動のものとしたのである。

マラリアの流行を再興させるファクターは原虫だけにとどまらず、多くの場合われわれ人間こそが、その流行をグローバルに拡散させる方向に生態系全体を動かしている。たとえば流行地におけ

筆者：1) かのう しげゆき (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)

2) きむら みきお (国立感染症研究所感染症情報センター室長)

0018-3342/04/¥250/論文/JCLS

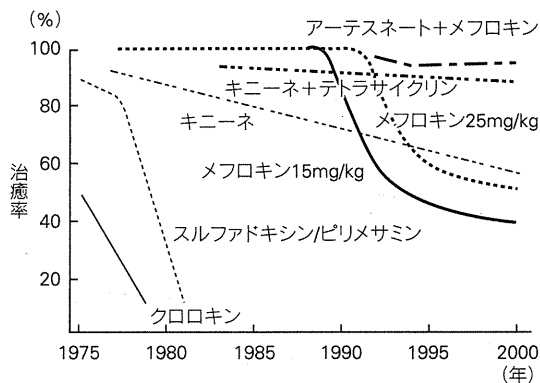


図1 種々抗マラリア薬によるタイの熱帯熱マラリア患者治癒率年次推移
(Sornchai Looareesuwan, JITMM, Dec 2003より改変)

るダムの建設、森林伐採、農地開拓など、人の開発事業によって媒介蚊の棲息地域を拡大し、そこに爆発的なマラリアの流行を招いた例があった。さらに大規模な開発に伴う地球の温暖化現象は、特定地域の異常気象や干ばつなどをもたらし、人の移動までを余儀なくさせている。マラリア非流行地から流行地に人が移住する場合はもちろんのこと、マラリア流行地から非流行地に原虫を運んで人が集まる場合も大きな問題となる。人口移動の問題としてはこのほかにも、内乱・戦争などが大規模な難民の発生をもたらし、マラリアの流行状況を一変させた例がある。

一方、乗客数500人を超えるジャンボジェット機などの同時大量高速輸送機で即日地球の裏側にでもたどり着けるようになった現代、マラリアは世界のどの地域でも発生し、もはや熱帯地特有の病気と言えない時代となっている。このようにして、わが国へのマラリアの輸入は続くのである。

2. 輸入マラリアの動向

わが国からの日本人年間出国者数は、2001年のアメリカ同時多発テロの影響および2003年のSARS流行の影響で、2001年の16,357,572人をピークにその数は減少傾向を示し、2003年には13,296,330人となった(法務省出入国管理局統計)。

輸入マラリアの年間届け出患者数は、1999年4月の「感染症法」の施行で「全数届け出」が法的に強化され、1999年には112例、2000年には154人まで増加したものの⁴⁾、2001年には109人、2002年には83人に減少した⁵⁾。しかしながら2004年になって、わが国からの渡航者数が回復する兆しが見られ、輸入マラリア患者数もそれにつれて増加するものと考えられる。

上記のわが国における輸入マラリア症例の特徴を調べると、1990年からの10年余りで、徐々に熱帯熱マラリアの比率が三日熱マラリアのそれより増えてきて、およそ50%に達している⁶⁾。これはアフリカ地域からの熱帯熱マラリア症例が増えていることによる。日本人患者数対外国人患者数はおよそ2対1、男性患者数対女性患者数もおおよそ2対1というのが近年の傾向である。年齢階級別には、20代から30代に患者数のピークが認められる。輸入熱帯熱マラリア患者の中には、適切な診断と治療が得られずに死亡する例が毎年のようにでており、致死率は3.3%と他の先進国に比べて高い値を示していることが大きな問題である。

一方、北米や西欧諸国などの特にアフリカ系の移民が、里帰りや流行地に住む親戚や友人などを訪ね、帰国後発症する輸入マラリアが重大な関心事項となっている。英語で「VFRs (visiting friends and relatives) のマラリア」と区別することがあり、イギリスではアフリカへの一般旅行者の3倍のリスクがVFRsのマラリア発生率に認められている⁷⁾。ヨーロッパでは、特にフランスでの輸入マラリア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⁸⁾。そのうち9割以上がアフリカで感染していると考えられ、なかでもVFRsの割合が多く、種別では8割以上が熱帯熱マラリアである。その他、英国では年間1,100～2,100例、ドイツでは800～1,000例の輸入マラリアが報告されている。

3. 輸入マラリアの診断・治療法

1) 病原体・蛋白・遺伝子の検出

輸入マラリア患者を重症化に陥らせず適切な治療に導くためにもっとも大切なことは、いかに迅速かつ正確にマラリアと鑑別診断できるかである。従来よりマラリアの確定診断は、ギムザ染色を施した患者末梢血の薄層塗抹標本を顕微鏡で観察し、赤血球に感染したマラリア原虫を直接検出することによる。感染した原虫の形態から種を鑑別し、赤血球寄生率をもとめることが、治療方針に必要である。本法は、診断法としての確実性、簡易性、迅速性を総合して、他の高度な診断法の追従を許さない。わが国で輸入マラリア患者を診断する場合には、この顕微鏡観察による検査が、他のあらゆる臨床検査に優先されるべきで、各医療機関における検査診断能力の一層の向上が望まれるところである。

一方、患者末梢血中のマラリア原虫由来の特異的蛋白を、免疫学的な手法を応用して検出できる簡易法が種々キット化され、市販のレベルに到達している⁹⁾。原虫特異蛋白に対するモノクローナル抗体が帯状に張り付けてある短冊状濾紙（ディップスティック）に、少量の末梢全血をしみ込ませると、陽性検体ではモノクローナル抗体の位置に一致して紫色の線が現れる（写真1）。本法は熟練した技術を必要とせず、1検体10分程度で検査が終了する。すなわち鋭敏性、簡易性、迅速性に優れ、今後わが国におけるマラリア診断法として、その導入の必要性が強く望まれるものと考えられる。

また、PCR法の応用による診断法では、ヒトに感染する4種のマラリア原虫にそれぞれ特異的なDNA配列を増幅することで、種の鑑別診断が可能となる¹⁰⁾。とくに本法は鋭敏度が高く、顕微鏡検出限界以下の低い寄生率の検体でも診断が可能ながある。現在多くの病院の検査室では、感染症をはじめとする各種疾病のPCR診断が日常的に行なわれるようになってきており、マラリアの診断においても、適切なプライマーの入手でそ

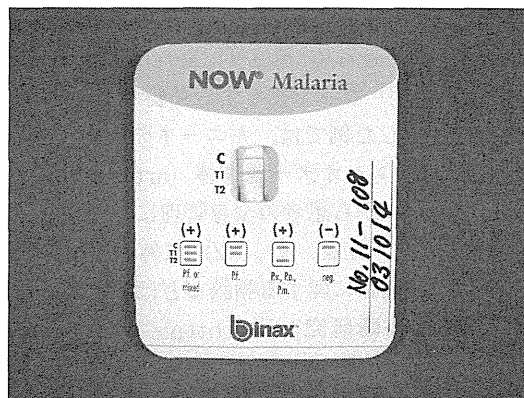


写真1 Now® Malaria for Whole Bloodテスト（Binax社，USA）

さまざまなディップスティック法の中で、普及度の高いカード型テストキット。中央の小窓にディップスティックが見えるが、C（対照）およびT1の位置にバンドが出ているので、熱帯熱マラリアと判定される。

の汎用性が高まることが期待される。

2) わが国における治療方針

わが国においてマラリア患者に投与することができる簡易な処方例（薬価収載，健保適用）は、実際的には次の2法に限られてくる。病態によっては適切な治療を施すことが困難である。

(1) ファンシダール錠®（スルファドキシシン500mg/ピリメサミン25mg 合剤）

通常成人には3錠単回投与。

(2) メファキン「エスエス」錠275®（塩酸メフロキン275mg）

通常成人には体重に応じて、30kg以上45kg未満では初回2錠，6～8時間後に1錠，45kg以上では初回2錠，6～8時間後に2錠。

三日熱マラリアおよび卵形マラリアでは、肝内の休眠型原虫（ヒプノゾイト）を殺滅し再発を防止する根治療法として、プリマキンを追加しなくてはならない。

上記の標準的治療法を施した後も、末梢血の赤血球寄生率が減る傾向が認められない場合（それどころか寄生率が上昇する場合は、同薬に対して高度の耐性と判定し、早急に、Malarone®

(atovaquone/proguanil hydrochloride 合剤) や Coartem® (別名 Riamet®) (artemether/lumefantrine 合剤) などを投与する必要がある。また、重症をきたした例では、キニーネの製剤 (Quinimax®) やチンハオスー誘導体 (artesunate®) などを駆使しながら患者の全身管理にあたらなければならない。(上記 (1), (2) 以外の薬剤の入手法や治療の実際に関する相談などは、筆者または「熱帯病治療薬研究」班 (<http://www.ims.u-tokyo.ac.jp/didai/orphan/index.html>) に問い合わせる)

4. 渡航者の感染予防—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。すべての渡航者で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。

1) 個人的防蚊手段

日本人海外渡航者の80%は8日未満の短期滞在であることより、この個人的防蚊手段がマラリア感染予防法としてもっとも勧められるが、数カ月から数年の滞在を必要とする渡航者にとっては、蚊の吸血を防ぎきることは決して容易ではない。ハマダラカの種により吸血時間のピークが薄暮、深夜、薄明と異なり、さらに屋外で好んでヒトを吸血する種や、屋内での吸血を専らにする種など、その吸血パターンにより防衛策が異なってくる。戸外では長袖長ズボンを着用し、肌の露出部をできるだけ少なくすること。また、市販の虫避けスプレーなどの昆虫忌避剤を肌に塗布することも効果的である。忌避効果のある成分 *N, N*-diethyl-*m*-toluamide (DEET) は、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、この場合にはさらに頻繁に塗布する必要がある。夜間屋内で就寝するときは、網戸や蚊帳、電気式蚊取り器、蚊取り線香、殺虫剤スプレーの使用が推奨される。蚊帳としては、ピレスロイド系殺虫剤を染み込ませたものが防蚊効果が高い。エアコンの付きの密閉した部屋に宿泊するのも、当然のことながら望ましい。

2) 予防内服

抗マラリア薬の予防内服も発症を防ぐために極めて有用であるが、わが国からの渡航者へ予防内服薬としては、ようやくメファキン®が予防用に処方できるようになった。渡航者の滞在地や滞在期間を慎重に考慮して、予防投薬の必要性を勧告する必要がある。またその効果・毒性について十分な説明を行ない、服用の同意を得ておかなければならない。メフロキンはとくに精神神経系副作用が多いことが報告されているが、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、容認可能な症状が多く含まれている。入院を必要とするほどの重篤な副作用は10,000人に1例程度とされている。世界中で服用した人はすでに1,500~2,500万人に達するといわれる。

(1) 用法・用量

体重30~45kgでは3/4錠、体重45kg以上では1錠を週1回。流行地到着1週前から同地を離れて4週まで。最長投与期間は12週までが原則。

(2) 禁忌・副作用

新生児・乳児、妊婦 (その可能性のある人) ・授乳婦、てんかん患者、精神病患者に禁忌。クロロキン、キニーネ、ハロファントリン投与中のマラリア患者に併用禁忌。副作用としては嘔気・嘔吐などの消化器症状、平衡感覚障害、精神神経症状の頻度が高い。スティーブンス・ジョンソン症候群、中毒性表皮壊死症などの重大な副作用も報告されている。

3) 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っても、速やか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¹¹⁾。SBETをマラリア予防法として選択するのは、①熱帯熱マラリアにかかるリスクが低い地域に渡航する場合、②リスクが高い地域と低い地域を訪問し一定しない場合、③流行地に短期間かつ頻回に滞在する場合、④年単位の滞在で予防内服では副作用の頻度が高くなると予想される場合、などが挙げられる。しかし最近欧米でも、従来予防内服を勧めていた地域でもSBETに切り替えるなど、その評価が上がりつつある。また、予防内服を行ってもマラリアにかかることはありうるので、併用としてのSBETが必要になることがある。

実際には次のような条件が満たされたときにSBETを行なう。①マラリア流行地に滞在して少なくとも1週間経過している、②37.5℃以上の発熱に、悪寒その他のマラリアを疑う症状を伴う、③発症後24時間以内に医療機関を受診できない。

もちろん、SBETを行っても可及的速やかに医療機関を受診しなければならない。なぜならば、マラリアと診断されたわけではないし、マラリアであっても薬剤耐性のために治療薬剤の変更の必要がありうるからである。予防内服とSBETの選択についてはそれぞれの長所と短所を十分に理解し、状況に応じて適切に使い分けることが求められる。

おわりに

わが国からのマラリア流行地への渡航者に、現地での感染予防に関して適切なトラベルアドバイスができる医療の充実が求められている。筆者らが併任する「国立国際医療センター渡航者健康センター」では、現在旅行医学の専門分野の情報を結集して、有用な情報提供や予防内服薬の処方、

さらには万一感染した場合の診断・治療に関して、十分な医療の提供が行なえるような体制が整備されている。わが国へのマラリアの輸入が続く見通しの中で、今後医療従事者のみならず渡航者自身のマラリア感染への関心を高めてゆく必要がある。

本稿は「厚生労働省科学研究費補助金新興・再興感染症研究推進事業 (H15-新興-22)」による研究成果の一部を含む。

文 献

- 1) Payne D : Spread of chloroquine resistance in *Plasmodium falciparum*. *Parasitol Today*, **3** : 241—246, 1987.
- 2) WHO : Current status of antimalarial drug resistance. pp. 8—16, (Poole S : The use of antimalarial drugs ; report of an informal consultation. Roll Back Malaria WHO, 2001)
- 3) Singhasivanon P, et al. : Malaria drug resistance; Mekong malaria. *Southeast Asian J Trop Med Pub Hlth*, **30** (supple4) : 57—69, 1999.
- 4) 国立感染症研究所, 厚生労働省健康局結核感染症課 : 特集 輸入マラリア2002年12月現在. 病原微生物検出情報, **22** : 23—24, 2001.
- 5) Kimura M, et al. : Epidemiological and clinical aspects of malaria in Japan. *J Travel Med*, **10** : 122—127, 2003.
- 6) Kano S, Kimura M : Trends in malaria cases in Japan. *Acta Trop*, **89** : 271—278, 2004.
- 7) Loutan L : Migrants ; malaria prevention for particular travelers. pp. 285—302, (Schlagenhauf P : Travelers' malaria. BC Decker Inc, 2001)
- 8) 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.
- 9) Wongsrichanalai C, Gasser Jr RA : Current status of malaria rapid diagnostic devices: an update. *TRENDS in Parasitol*, **18** : 107—108, 2002.
- 10) Kimura M, et al. : Identification of the four species of human malaria parasites by nested PCR that targets variant sequences in the small subunit rRNA gene. *Parasitol Intl*, **46** : 91—95, 1997.
- 11) WHO : Malaria. pp. 130—148. (WHO : International travel and health. WHO, 2002)



The effectiveness of impregnated bed net in malaria control in Laos

Jun Kobayashi^{a,b,f,*}, Samlane Phompida^e, Takako Toma^c,
Sornchai Looareensuwan^f, Hiromu Toma^d, Ichiro Miyagi^c

^a Bureau of International Cooperation, International Medical Center of Japan (IMCJ), Japan

^b Department of Appropriate Technology Development and Transfer, Research Institute, IMCJ, Japan

^c Laboratory of Medical Zoology, Faculty of Medicine, University of the Ryukyus, Japan

^d Department of Parasitology, Faculty of Medicine, University of the Ryukyus, Japan

^e Center of Malariology, Parasitology and Entomology (CMPE), Ministry of Health, Lao PDR, Japan

^f Asian Centre of International Parasite Control, Faculty of Tropical Medicine, Mahidol University, Thailand

Abstract

Impregnated bed net (IBN) were used in 366 villages in the central and southern three provinces of Lao PDR from 1999 to 2000. It was confirmed that 81.0% of 40 000 bed nets, which were donated by Japanese Grant Aid, were delivered within 2 years. The strengthening of information network systems in anti-malaria and strong relationship between community and local authorities ensured the success of operation in a short period. The number of patients and the slide positive rate of malaria decreased markedly in public health facilities in three provinces after the use of IBN. An entomological survey was conducted in Boualapha district, where malaria is endemic, to investigate the IBN efficacy on malaria vector. The density and parous rate of *Anopheles dirus*, which is the main malaria vector in the area, were markedly decreased in the village where IBN was used. This mosquito's behavior, which was baiting mainly humans during the time when the inhabitants sleep in the IBN, was considered to be advantageous in preventing malaria infection using by IBN. The area of distribution of *A. dirus* is similar to the high endemic area of malaria in Lao PDR. Thus, it is expected that the expansion of the IBN program in the southern provinces will lead to successful malaria control in subsequent years.

© 2003 Elsevier B.V. All rights reserved.

Keywords: Malaria; Laos; IBN; *Anopheles dirus*

1. Background of the impregnated bed net program

It has been reported that malaria is a serious public health problem in Lao PDR (Kobayashi et al., 1998;

Singhasivanon, 1999; Pholsena, 1992). The Ministry of Health, Lao PDR, reported that the number of malaria cases was highest in patients in all public health facilities in 1995 (Table 1). The mortality rate from malaria was higher than that for other main diseases (Table 2). From 1996, the Lao government started a national malaria control program supported by several donors. Use of impregnated bed net (IBN), which was main strategy in this national program,

* Corresponding author.

E-mail addresses: junkobalao@aol.com,
fnjkb@diamond.mahidol.ac.th (J. Kobayashi).

Table 1
Mortality rate (per 100 000) of main diseases in Lao PDR (1995)

Malaria	7.62
Pneumonia	3.03
Meningitis	1.45
Diarrhea	1.23
Tuberculosis	0.75
Accident	0.51

Ministry of Health, Lao PDR in 1995.

Table 2
Number of cases in public health facilities in Lao PDR (1995)

Malaria	73831
Pneumonia	15962
Influenza	24110
Diarrhea	19699
Dengue fever	7781
Dysentery	7010
Tuberculosis	2711
Accident	2330

Ministry of Health, Lao PDR in 1995.

was carried out nation wide from 1999. In the Vientiane, Borikhamxay and Khammouane Province which are central and southeastern provinces (shown in Fig. 1) a total of 40 000 bed nets, with the support of Japanese grant aid, were delivered to 366 villages from 1999 to 2000. Half the bed nets was Olyset net, a long-lasting insecticidal bed net. There were delivered mainly to remote villages. All normal



Fig. 1. Three provinces where IBN program was operated.

bed nets were impregnated by community volunteers under supervision of the anti-malaria team after operation of IBN program. Health education including guidance in use of long-lasting bed nets was carried out by health personnel and community volunteers in the villages where Olyset nets were delivered. A cost recovery system was operated except the poor families as authorized by the local government. The district authorities decided the price of the bed nets. The selling price was normally half the market price, which is US\$ 2–4. It was confirmed that 81.0% (32 391/40 000) of bed nets were delivered within 2 years. The reports were submitted to Center of Malariology, Parasitology and Entomology (CMPE) as national referral center through the anti-malaria team in the provinces from the district malaria unit. In the Lao PDR, the accessibility of the center of district where the district malaria unit was located sometimes posed difficulties for communities. It was estimated that more than 60% of communities in three provinces were located in areas where it took more than 24 h to reach the district capital. Thus, it can be assumed that the real number of bed net delivered was higher than the reported number in the remote areas. When the bed nets were delivered, the district malaria officer might record the data except in cases of free delivering to the poor family or no collecting the money on the time. In these cases, village leader or volunteer had to report to the district malaria unit. However, sometimes no reported was issued due to poor accessibility. Thus, the majority of unrecorded bed nets were assumed to reach the communities. How can more than 80% of bed nets be distributed within 2 years under such difficult conditions? One reason was the strong information network system of the anti-malaria team, which was strengthened in the past 10 years, due to a reporting system using wireless telephone. Another important reason seems to be the strong relationship between community and local authorities in these provinces. A lot of village leaders played the leading role in encouraging community participation in this project. These assessments were conducted by focus group discussion in district health offices and communities as qualitative survey.

Table 3 shows the coverage of village in the target districts in three provinces in a 2-year period. High risk area of malaria infection was chosen for delivery of the IBN. All villages in Boualapha district were covered

Table 3
The number of villages and populations where IBN was operated supported by Japanese Grant Aid (1999–2000)

Province	District	No. of villages	No. of villages where IBN was operated			Rate of no. villages where IBN was operated	Total population of district	Total population of villages where IBN was operated	Rate of population of IBN villages in districts
			Operated Olyset net	Operated normal bed net	Total				
Vientiane	Feuang	63		29	29	46.0	40548	11134	27.5
	Xanakham	51		15	15	29.4	32973	8970	27.2
	Hinheub	48	15	5	20	41.7	22796	7532	33.0
	Met	41	18	2	20	48.8	14283	7977	55.8
	Total	203	33	51	84	41.4	110600	35613	32.2
Borikhamxay	Thaphabat	32		10	10	31.3	22662	5428	24.0
	Bolikhan	42		4	4	9.5	25871	2257	8.7
	Pakkading	51		12	12	23.5	33901	6024	17.8
	Khamkeut	110	49	34	83	75.5	54695	23286	42.6
	Viangthong	36	9		9	25.0	17041	1882	11.0
Total	271	58	60	118	43.5	154170	38877	25.2	
Khammouane	Hinboon	199	2	6	8	4.0	55817	2367	4.2
	Mahaxay	89		9	9	10.1	25692	2276	8.9
	Nongbock	72	6	7	13	18.1	40524	6739	16.6
	Xebangphay	50	15	22	37	74.0	22316	16300	73.0
	Xaibatong	65	24	13	37	56.9	17102	9244	54.1
	Boualapha	82	73	9	82	100.0	20926	20926	100.0
Total	557	120	66	186	33.4	182377	57852	31.7	