

厚生労働科学研究費補助金

新興・再興感染症研究事業

# マラリアの感染予防及び治療に関する研究

(H15—新興—22)

平成17年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 狩野 繁之

平成18（2006）年 3月

## 目 次

I. 総括研究報告書	
マラリアの感染予防及び治療に関する研究	4
狩野 繁之	
II. 分担研究報告	
1. 国内におけるマラリア発生動向調査	14
木村 幹男	
2. 抗マラリア薬の適正な選択に関する臨床研究	19
岩本 愛吉	
3. わが国における重症マラリアの治療に関する研究	22
吉田 正樹	
4. 国外におけるマラリア流行調査	24
建野 正毅	
5. 薬剤耐性マラリアの疫学・治療学研究	26
狩野 繁之	
6. 薬剤耐性の克服に向けての新規薬剤の評価に関する研究	32
竹内 勤	
7. マラリア予防・治療の効果判定に係る研究	34
奥 浩之	
8. マラリアの病態モデル、薬剤評価に関する研究	36
松本 芳嗣	
9. マラリア媒介蚊の分布及び吸血行動に関する研究	38
高木 正洋	
III. 旅行記録書	40
木村 幹男、高木 正洋、狩野 繁之、松本 芳嗣	
IV. HS 若手研究者育成事業（新興・再興感染症研究推進事業）研究実績報告書	
1. 三條場千寿	60
2. 破入 正行	64
V. 研究成果の刊行に関する一覧表	68
VI. 研究成果の刊行物・別刷	73

厚生労働科学研究費補助金（新興・再興感染症研究事業）  
総括研究報告書

マラリアの感染予防及び治療に関する研究

主任研究者 狩野 繁之 国立国際医療センター研究所 部長

研究要旨 本研究の目的は、マラリアの感染予防及び治療のために、グローバルスタンダードに照らした最良な医療サービスの提供をわが国で如何に効果的に行えるかを学際的に研究し、国民の保健・医療・福祉の向上に具体的に貢献することである。本年度は以下の研究成果を得た。

「発生動向調査に関する研究」

1) 2005年1～12月の66例の国内の輸入マラリア発生動向解析をおこない、小児のマラリア感染やVFRs (Visiting Friends and Relatives) のマラリアの問題が顕在化していることが判明した。

「創薬・ワクチン開発に関する基盤研究」

2) 既存の抗生物質等（ファンギゾン、グリオトキシン）の抗マラリア効果を初めて立証し、それら臨床応用を提唱した。

3) クロロキン・キニーネの耐性を解除する作用に優れる新規ピペラジン誘導体を7種類得た。

4) 徐放性マラリアワクチン開発のためのナノオーダーの材料合成に成功した。

「適正な診断・治療の開発研究」

5) 東大医科研病院で、血液標本顕微鏡検査、簡易診断キット、PCR診断の精度を比較検証した。

6) マラロンやACTの臨床研究を慈恵医大で行い、その有用性を例証した。

7) マヒドン大学熱帯医学部との共同研究で、重症マラリア患者の臨床管理チャートを作成した。

8) サルを用いた重症化モデルでMRP/14の脾腫への関与を示し、人での重症化指標として有用性を示した。

9) マラリア治療ガイドラインはハンドブックの形で症例を呈示した。本ハンドブックの臨床現場での活用が期待される。

「防蚊や旅行医学関連による流行対策研究」

10) インドネシアをフィールドとして、常温揮発性ピレスロイド練り込み蚊帳による、吸血回避効果の評価実験成果を得た。

11) 国立国際医療センター渡航者健康管理室（渡航外来）や、東大医科研外来で、予防ガイドラインに則った予防の相談とその効果を評価した。

3年計画の3年目を迎えたが、各分担研究者が集大成と言えるような結果を示し、互いに連携しあって、その成果を具体的なマラリアの診断及び治療の現場に還元できる様なアウトプットとして示すことができたと考えている。

分担研究者

木村幹男 国立感染症研究所感染症情報センター室長  
岩本愛吉 東京大学医科学研究所教授  
吉田正樹 東京慈恵会医科大学附属病院感染制御部講師  
建野正毅 国立国際医療センター医療協力局課長  
竹内 勤 慶應義塾大学医学部熱帯医学・寄生虫学教室教授  
奥 浩之 群馬大学工学部材料工学科助教授  
松本芳嗣 東京大学大学院農学生命科学研究科助教授  
高木正洋 長崎大学熱帯医学研究所教授

A. 研究目的

わが国における輸入感染症の制御という課題は、地球規模での新興・再興感染症の猖獗の状況に鑑みて、厚生労働行政上の重要な懸案である。なかでもエイズ、結核と並んで世界最大の感染症であるマラリアは、その疾病の経過や重篤性という意味で、他のあらゆる感染症に増して、感染の予防や治療に重大な関心が払われてしかるべきである。本研究の背景は以下の通り。

- 1) 世界の熱帯・亜熱帯を中心に、新たな薬剤耐性マラリアの分布が拡散している
- 2) わが国からの同マラリア流行地域への海外渡航者数が再び増加し始めている（H16年度、1,683万人）
- 3) 渡航者の日本国内（帰国後）や海外（渡航中）でのマラリア発症例数（特に後者）の増加が報告されている。
- 4) 現在わが国では、マラリアの治療に用いることができる薬剤が限られている（薬価収載・保険適用になっているのは、ファンシダール、メフロキン、キニーネの3種のみ）
- 5) さらに予防薬として国内で処方できるのはメフロキンのみである。
- 6) 国内症例で、熱帯熱マラリアで重症化する例が目立っている（死亡例も最近報告された）
- 7) 上記それぞれの課題を国内で克服するために、マラリアの感染予防及び治療に関するきめの細かい政策医療研究が必要である。
- 8) 研究成果の開示と還元をもって、国民への医療サービスの向上をはかる喫緊の必要性がある。

したがって、当該申請研究の目的は、マラリアの感染予防及び治療のために、グローバルスタンダードに照らした最良な医療サービスの提供をわが国で如何に効果的に行えるかを学際的に研究し、国民の保健・医療・福祉の向上に具体的に貢献することである。具体的には、以下の研究の遂行を目的とした研究班を形成して連携をはかる。

- 1) マラリアの感染予防及び治療のグローバルスタンダードをわが国で達成するための研究を遂行する
- 2) 上記の医療サービスを如何に効果的に行えるかに関する学際的な研究と情報の開示を行う
- 3) わが国で優先されるべき独自のマラリア治療技術の開発を行う
- 4) 自然災害等によって再興するマラリア流行のサーベイランスと危機管理情報の収集を行う（17年度外国への委託研究でカバーする）

期待される成果としては、マラリアの予防ガイドライン・治療ガイドラインの作成と、同ガイドラインを用いた医療の提供で、輸入マラリア患者数の減少・重症化回避が期待される。

## B. 研究方法

平成17年度の研究方法の流れは以下の通り。

「情報収集」国内外のマラリアの疫学・臨床研究に関する徹底した情報の収集をおこなうと共に、わが国で優先されるべき独自の予防及び治療に関する技術開発を行う。

「成果還元」収集したデータを基盤として、その情報の開示と啓蒙活動を行うことで、薬と診断へのアクセスルートを確保する。すなわち、1) わが国のマラリアの感染予防ガイドラインを頒布し、その有用性に関する臨床研究を行う。また、2) マラリア治療ガイドラインの作成を行う。

「高位到達目標」当該研究の成果が医療の現場に効果的に反映されることで、1) わが国から海外に渡航する国民のマラリア感染の不安を取り除く。さらには、2) わが国のマラリア患者数（死亡数）を着実に減少させる。

これらの流れを確保するために原資となる分担研究課題は本年度も一貫して下記の研究テーマを踏襲した。

(1) 国内におけるマラリア発生动向調査（分担研究者：木村）

(2) 抗マラリア薬の適正な選択に関する臨床研究（分担研究者：岩本）

(3) わが国における重症マラリアの治療に関する研究（分担研究者：吉田）

(4) 国外におけるマラリア流行調査（分担研究者：建野）

(5) 薬剤耐性マラリアの疫学・治療学研究（分担研究者：狩野）

(6) 薬剤耐性の克服に向けての新規薬剤の評価に関する研究（分担研究者：竹内）

(7) マラリア予防・治療の効果判定に係る研究（分担研究者：奥）

(8) マラリアの病態モデル、薬剤評価に関する研究（分担研究者：松本）

(9) マラリア媒介蚊の分布及び吸血行動に関する研究（分担研究者：高木）

本年は3年計画研究の第3年度目であるので、年度末には成果の結実を班会議等で確認し、当該研究成果に立脚して今後に託された新しい課題を検討する。

### (倫理面への配慮)

研究全般を通しては、原則的にはヘルシンキ宣言における臨床研究の基準を遵守した。

臨床検体を利用した研究者は、患者に対する事前の十分なインフォームドコンセントを書面で取ることはもちろんのこと、各主任・分担研究者が所属する研究機関の「倫理委員会」等の承認を得た。また、外国における臨床研究や検体の採取にあたっては、同様にカウンターパートとなる病院や研究機関の倫理委員会等の承諾を得た後に行った。

疫学研究に関わる研究遂行にあたっては、我が国の文部科学省、厚生労働省が共同で作製した「疫学研究に関する倫理指針（平成14年6月17日）（平成16年12月28日全部改正）（平成17年6月29日一部改正）」に従い、流行地における疫学調査研究にも同様にあてはめた。それぞれの国・地域における対象となる住民や患者の不利益になることの無いように最大限の配慮をおこなったことは当然である。なお、マラリア患者からの問診やアンケート調査は、原則として匿名化し、研究の成果の中にあって本人の特定ができないように細心の注意を払った。また患者個人に帰結するような遺伝学的な背景に関する研究も行わなかった。すなわち、研究対象者に対する不利益や危険性を伴うような状況は想定されず、よって倫理面での問題が起きる可能性は少ないと判断された。

動物実験も行ったが、これに関しては「実験動物の飼養及び保管等に関する基準（昭和55年総理府告示第6号）」に則り、動物実験を行う施設毎の「動物実験に関する基本方針（倫理原則）」、「動物実験施設管理運営規程」等を十分に遵守して研究を遂行した。

## C. 研究結果

### (1) 国内におけるマラリア発生動向調査

1999年4月～2005年12月の81ヶ月間に報告されたマラリア症例は679例であった。年別にみると、感染症法施行直後の2000年の154例をピークとし、2005年までの5年間にわたって明らかな減少が続いており、2005年の報告数は66例（暫定数）と減少した。679例のうち、推定感染地が海外と記載されたものは667例（98%）であった。また、「日本人」のマラリア症例は452例（66.6%）であり、全期間を通じてみると64～70%であった。

### (2) 抗マラリア薬の適正な選択に関する臨床研究

東大医科研病院の過去のマラリア症例で、塗抹標本の原虫感染赤血球数、簡易診断キット、PCRによる診断の精度を検討した。1997年3月から2006年1月までの期間に東京大学医科学研究所附属病院を受診し、PCR法でマラリアであることが最終的に確定した34例を対象とした。塗抹標本では、マラリア原虫の種別にかかわらず、90%以上で鏡検陽性であった。抗原検査キットでは、Pfiは70%以上の陽性率であったが、それ以外は50%以下と診断率が低かった。

### (3) わが国における重症マラリアの治療に関する研究

1994年から2005年に東京慈恵会医科大学で診療した輸入マラリア患者100例の中で、WHO重症マラリア基準を1つ以上満たした日本人重症熱帯熱マラリア患者（重症例）9例の治療成績について検討した。キニーネの点滴静注例は7例で、追加投与としてアーテスネート投与1例、アーテスネート+ミノサイクリン投与1例、メフロキン投与2例、メフロキン+ミノサイクリン投与1例、アトバコン/プログアニル合剤投与2例であった。いずれの投与においてもマラリア原虫の消失とともに軽快し、死亡例や再発例は認めなかった。

### (4) 国外におけるマラリア流行調査

今年度は、メコン各国のマラリア治療の国家指針が改定されるなか、その実態を調査研究することによって、邦人が受けられる治療について新たに考察することを目的とした。これはチンハオスー（青蒿素）誘導体と他薬剤との混合療法（Artemisinin-derivative combination therapy: ACT）を第一選択薬とするものである。しかしながら、Coartem（別名 Riamet）（Artemether + Lumefantrine）等の合剤については、ラオスやカンボジアでは3次病院において普及に至っているとはいえない。ACTは一般に高価であるために、援助による配布以外には一般には使われにくい現状があるからである。WHOでは2006年には、Private Sectorとの協調によって世界的に安価に入手可能な薬剤にしている。しかしながら現在、ACTはマラリア流行が深刻な貧困僻地の末端医療施設では殆ど普及していないのが現状である。

### (5) 薬剤耐性マラリアの疫学・治療学研究

抗真菌薬の応用で、薬剤耐性マラリアの治療に有効性を持つ治療方法を開発しようと試み、*in vitro*の培養系でその有用性を評価した。用いた薬剤は、

アンホテリシンB とグリオトキシンの2剤である。

また、薬剤耐性マラリアの流行に関する疫学研究は、アジアにおける流行フォーカスがあるタイ、ラオス、フィリピンで *in vivo*、*in vitro*、薬剤耐性遺伝子の変異を指標として調査・解析を行った。さらに世界の、特にアジアの薬剤耐性マラリアの治療に関しては、継続的にタイ国マヒドン大学熱帯医学部との共同研究で臨床管理に関する研究、新しい治療法の開発研究を行った。

#### (6) 薬剤耐性の克服に向けての新規薬剤の評価に関する研究

クロロキン耐性マウスマラリア原虫 *Plasmodium chabaudi* を対象にクロロキン耐性解除を指標として28種の新規ジベンゾスベリルピペラジン誘導体およびジフェニルアセチルピペラジン誘導体を合成し、その効果を、マウスを用いるスクリーニング試験で確認した。その構造最適化因子を洗い出すために、1) 感染状態が進んだ状況で薬剤を投与するマウス治療モデル系での検討、2) 薬剤の投与が及ぼすグルタチオン総量への影響の検討、及び、3) グルタチオンリダクターゼによるグルタチオン生成系への薬剤の直接的影響の検討を行った。マウス治療モデルでは、従来法に比べ、薬剤のより精密な評価が行えることが確認できた。

#### (7) マラリア予防・治療の効果判定に係る研究

本年度はマラリア感染者に対する予防・治療効果の判定材料に関し、次の3点について成果を得た。すなわち、1) 日本人に多い、急性期患者の診断に特に有効な、人工抗原の大規模合成、2) これを利用した病態検査キットの作成、そして、3) 薬剤耐性原虫の判別に有用なクロロキントランスポーターの合成、である。

#### (8) マラリアの病態モデル、薬剤評価に関する研究

感染赤血球(IRBC)のドナーとして、摘脾した感染リスザルから得られた新鮮な感染赤血球  $5 \times 10^9$  個を静脈内接種した。これら感染リスザルの脾臓について、病理組織学的解析および凍結切片を用いた抗ヒト MRP8/14 抗体(MAC387)および抗ヒト CD63 抗体による免疫組織化学染色を行った。感染リスザルは、IRBC 接種後 8~12 日目に感染赤血球率が 25~51%に達し、すべてのサルで昏睡など重篤症状がみられ、死亡した。死亡時に剖検を行った3個体について脾臓を肉眼的に観察したところ、いずれの個体でも暗褐色を呈した顕著な脾腫が観察された。感染リスザルの脾臓の病理組織学的解析の結果、非感染

リスザルの脾臓に比べて赤脾髄で単核系細胞の増加が認められ、マラリアピグメントの著しい沈着がみられた。免疫組織学的解析の結果、赤脾髄で MRP8/14 および CD63 陽性マクロファージの増加が観察された。特に MRP8/14 陽性マクロファージの著しい増加が認められた。さらに、*soluble form* として血中に放出されることが知られている MRP8/14 の血中レベルの測定を行った結果、感染前が  $0.007 \pm 0.006$  であるのに対し、死亡時には  $0.227 \pm 0.032$  と著しく上昇していた。

#### (9) マラリア媒介蚊の分布及び吸血行動に関する研究

前年の結果からメトフルスリンの吸血阻止効果と有効な濃度の概略は明らかになっていたので本年度は特に効果の持続性に注目し、満足のいく徐放性を備えたオリセットネットの技術を転用したメトフルスリン練り込み輪状メッシュ樹脂のみを供試した。その結果、上記試作品を2個吊り下げた状態では、前年並みの12週間まで有意に屋外のブルガにおける雌蚊の吸血を有意に阻止した。また、4個吊り下げた場合には15週間に亘って効果が認められた。

### D. 考察

#### (1) 国内におけるマラリア発生動向調査

わが国のマラリア届け出症例は、2000年以降全体的には年々減少していた。その原因は不明であるが、予防内服の普及が効果を示している可能性もある。さらに「日本人」以外の症例、VFRsに帯同した小児と考えられる症例も目立つことが示された。現代の多様化した海外渡航者や入国者の状況などを考慮し、感染症発生動向調査のデータ解析を継続することが必要であり、その結果を元に、海外渡航者および医療従事者に向けて焦点を絞った形での啓発を続ける必要がある。

#### (2) 抗マラリア薬の適正な選択に関する臨床研究

Pf に対する抗原検査キットの検出感度は NOW<sup>R</sup> が非常に鋭敏であったが、OptiMAL<sup>R</sup> は感染赤血球数  $100/\mu\text{l}$  以上でなければ陽性とならなかった。Pv に対しては、NOW<sup>R</sup> と OptiMAL<sup>R</sup> とともに感染赤血球数  $1,000/\mu\text{l}$  程度と推測された。予防内服薬や受診に先行して抗マラリア薬を内服している患者では感染赤血球数が少なく、抗原検査キットの結果だけでは否定し得えず、診断に際して注意が必要であることが明らかとなった。マラリアの感染予防・治療にあたっては、適切な診断法の適用があつて初めて、

適正な抗マラリア薬の選択に辿り着くことが結論付けられる。

#### (3) わが国における重症マラリアの治療に関する研究

日本人重症熱帯熱マラリア患者においても、重症熱帯熱マラリアの標準的な治療法であるキニーネ点滴静注の有用性が確認された。海外の報告では、アーテスネート点滴静注療法が、キニーネ点滴静注療法より死亡率が低かったとの報告もある。東京慈恵会医科大学附属病院の重症例においてもアーテスネート経口投与は有効であったが、いずれも高度肝機能障害を認め、その使用については、更なる検討が必要と思われる。

#### (4) 国外におけるマラリア流行調査

邦人が、流行地域の僻地末端でマラリアを発症した場合、たとえ個人的にアーテスネートと他薬剤の合剤 (ACT) が入手できたとしても、現状では各国 2-3 次医療施設以上での治療を推奨せざるをえない。特に重症マラリアの治療に関しては、マラリアだけでなく他の合併症の治療等、医師の患者管理が重要な要素となっているためである。

#### (5) 薬剤耐性マラリアの疫学・治療学研究

グリオトキシシンおよびアンホテリシン B は、すでに確立された抗真菌薬として使用されているので、本剤がマラリアの治療に有効であることが判明したことは、世界に再興する薬剤耐性マラリアに対する新規薬剤の開発に増して、喫緊の課題に対応するために有用であると考えられた。

特にメコン川流域における薬剤耐性マラリアの分布は、世界のマラリアの疫学動態を占う上で極めて注目を浴びているが、われわれの研究結果として、着実なクロロキン耐性、ファンシダール耐性が証明でき、一方マラロンの耐性は現在のところ確認できないことが分かった。わが国からの渡航者への予防、治療を行う上で、薬剤の選択に重要な示唆を与えた。また、フィリピンにおける薬剤耐性の分布も、世界の耐性マラリアの拡散を考える上で貴重なデータを提示している。

#### (6) 薬剤耐性の克服に向けての新規薬剤の評価に関する研究

薬剤耐性と GSH 総量は関連していた。又、クロロキン耐性株は、キニーネに対しても耐性を獲得しており、薬剤耐性は薬剤の efflux のみならず酸化ストレスの efflux も寄与していると思われる。ペラジン誘導体は、キニーネに対する耐性も解除し、多剤耐性克服効果が期待される。

#### (7) マラリア予防・治療の効果判定に係る研究

本年度はマラリア感染者に於ける薬剤効果判定に必要な材料に関し 3 点の研究成果を得た。すなわち、1) 徐放性人工抗原微粒子、2) 人工抗原金微粒子、3) クロロキン耐性に関する蛋白分子の製造方法である。これらを用いることで、日本人に多い急性期患者の予防・診断・治療時に於ける薬剤効果の判定に役立つことが期待される。

#### (8) マラリアの病態モデル、薬剤評価に関する研究

MRP8/14 は遊走阻止因子関連タンパク (MRP)8 および 14 のヘテロダイマーで、機能は未だ不明だが、リウマチや膀胱炎やオンコセルカ症等の様々な急性の炎症に関連していることが知られている。MRP8 および 14 はマクロファージ、好中球が産生することが知られ、MRP8/14 は soluble form として血中に放出されることが知られている。マラリア患者で高値を示した血中 MRP8/14 濃度は、脾臓マクロファージが主な産生細胞であることが示唆される。

#### (9) マラリア媒介蚊の分布及び吸血行動に関する研究

常温揮発性ピレスロイド (メトフルスリン) を樹脂製ネットに練り込んだ試作品では、屋外の解放空間でも 2 本使用で吸血阻止効果が約 3 ヶ月持続したので、殺虫と吸血回避のための新しいデバイスとして有望である。徐放性をコントロール出来る見通しは立つので、残された課題はコストを如何に下げるかであろう。

### E. 結論

当該年度は 3 年計画の 3 年目であるので、各分担研究者が集大成と言えるような結果を示し、互いに連携しあって、その成果を具体的なマラリアの診断及び治療の現場に還元できる様なアウトプットとして示すことができたと考えている。

特に班全体の成果として特記すべきことは、「マラリア予防のためのガイドライン」を昨年度末に作製し、本年度頒布してその評価・研究を行ったことにある。平成 17 年 6 月までの 8 ヶ月間に国際医療センタートラベルクリニックに渡航相談に訪れた 52 人のクライアントの内、ガイドラインに沿ったマラリア予防の適用があると判断されたのは 27 人であった。この内 7 人には軽微な副作用 (嘔気、耳鳴り、頭痛など) が認められた。しかしながら、予防内服グループにマラリア感染者はでなかった。一

方適用が無いと判断された 25 人の主な根拠は、滞在の長さ、副作用への不安、基礎疾患の合併などであった。わが国からの渡航者の旅行形態はきわめて複雑になってきており、渡航スケジュールのバラエティーに合わせたマラリア予防は、ガイドラインの遵守だけでは追いつかない例も散見された。このような臨床研究を通して、「マラリア予防ガイドライン」はその適用に関する限り、効果的な医療提供に結びつくための道筋を示していると考えている。同ガイドラインの評価研究は、タイ国で開催された国際熱帯医学会、日本感染症学会などで報告した。

マラリアの治療ガイドラインは、「マラリア治療ハンドブック」という冊子にまとめて典型的な症例の呈示を行ったが、今後も本ガイドラインの効果的な利用が望まれるところである。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文

- 1) 日谷明裕, 木村幹男. マラリア予防におけるスタンバイ治療の位置づけ. 日本醫事新報 No. 4225: 26-31, 2005
- 2) Miura T, Kimura M, Koibuchi T, Endo T, Nakamura H, Odawara T, Wataya Y, Nakamura T, Iwamoto A. Clinical characteristics of imported malaria in Japan: analysis at a referral hospital. *Am J Trop Med Hyg* 73: 599-603, 2005
- 3) 木村幹男, 狩野繁之. 臨床検査 Yearbook 2006. 臨床微生物 (感染症学) に関する基礎知識 - 認定臨床微生物検査技師への道しるべ -. 第 2 章 注目される感染症. 7. マラリア. 臨床病理レビュー 特集第 134 号 : 75-82, 2006
- 4) Matsumura T, Fujii T, Miura T, Koibuchi T, Endo T, Nakamura H, Odawara T, Iwamoto A, Nakamura T. Questionnaire - based analysis of mefloquine chemoprophylaxis for malaria in a Japanese population. *J Infect Chemother* 11: 196-8, 2005
- 5) 吉田正樹, 吉川晃司, 他 : 慈恵医大病院におけるマラリア症例の検討. 日本臨床寄生虫学会雑誌 16(1), 2005 (in press)
- 6) 大友弘士, 野崎正勝, 他 : ワクチン接種・治療の実際 - マラリア. *Progress in Medicine* 26 : 23-27, 2006
- 7) Okabayashi H, Thongthien P, Singhasvanon P, Waikagul J, Looareesuwan S, Jimba M, Kano S, Kojima S, Takeuchi T, Kobayashi J, Tateno S: Keys to success for school-based malaria control program in primary school in Thailand. *Parasitol Int*, 2006 (in press, available on line)
- 8) Petsuvan R, Phompida S, Kobayashi J: The situation of malaria and its control in Lao PDR. *In: Asian Parasitology vol.6: Malaria in Asia*, edited by Shigeyuki Kano and Pilarita Tongol-Rivera, FAP Journal Ltd, Chiba, 85-104, 2005
- 9) Hatabu T, Takada T, Taguchi N, Suzuki M, Sato K, Kano S: Potent plasmocidal activity of a heat-induced reformulation of deoxycholate-amphotericin B (Fungizone) against *Plasmodium falciparum*. *Antimicrob Agents Chemother* 49(2): 493-6, 2005
- 10) Krudsood K, Kano S, Looareesuwan S: Malaria in Thailand. *In: Asian Parasitology vol.6: Malaria in Asia*. Kano S, Rivera PT ed., FAP Journal Ltd, Chiba, 1-84, 2005
- 11) Hatau T, Vanisaveth V, Taguchi N, Kobayashi J, Mannoor MK, Watanabe H, Toma H, Phompida S, Kano S: A pilot field survey of in vitro drug susceptibility on *Plasmodium falciparum* in Lao PDR. *Trop Med Hlth* 33: 103-4, 2005
- 12) Omi K, Kuriyama K, Yamada K, Oku H, Kano S, Sato K, Suzuki M, Katakai R: Synthetic study of antigenic peptide having a partial sequence from *Plasmodium falciparum* enolase, *In: Peptide Science 2004*, Shimohigashi Y. ed., The Japanese Peptide Society, Osaka, pp637-40, 2005
- 13) Hatabu T, Kawazu S, Kojima S, Sato



- S, Singhasivanon P, Looareesuwan S, Kano S: *In vitro* susceptibility and genetic variations for chloroquine and mefloquine in *Plasmodium falciparum* isolates from Thai-Myanmar border. Southeast Asian J Trop Med Pub Health 36: 73-9, 2005
- 14) Mannoor MK, Vanisaveth V, Keokhamphavanh B, Toma H, Watanabe H, Kobayashi J, Hatabu T, Taguchi N, Hongvangthong B, Phetsouvanh R, Phompida S, Kano S, Sato Y: Pyrimethamine-sulfadoxine treatment of uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria in Lao PDR. Southeast Asian Journal of Tropical Medicine and Public Health 36(5): 1092-5, 2005
- 15) Tangpukdee N, Krudsood S, Thanachartwet W, Chalermrut K, Pengruksa C, Srivilairit S, Silachamroon U, Wilairatana P, Phongtananant S, Kano S, Looareesuwan S: An open randomized clinical trial of Artekin vs artesunate-mefloquine in the treatment of acute uncomplicated falciparum malaria. Southeast Asian J Trop Med Pub Health 36(5): 1085-91, 2005
- 16) Hatabu T, Hagiwara M, Taguchi N, Kiyozawa M, Suzuki M, Kano S, Sato K. *Plasmodium falciparum*: The fungal metabolite gliotoxin inhibits proteasome proteolytic activity and exerts a plasmodicidal effect on *P. falciparum*. Exp Parasitol 112(3): 179-83, 2006
- 17) Susomboon P, Maneerat Y, Dekumyoy P, Kalambaheti T, Iwagami M, Komaki-Yasuda K, Kawazu SI, Tangpukdee N, Looareesuwan S, Kano S : Down-regulation of tight junction mRNAs in human endothelial cells co-cultured with *Plasmodium falciparum* -infected erythrocytes. Parasitol Int. 2006 (in press, available on line)
- 18) 石橋康子、狩野繁之、岡 慎一、高橋康雄、渡辺清司、広瀬英治、中野貴司、鈴木紘一：国際的寄生虫症の臨床感染制御に関する研究—国立病院機構・国立高度専門医療センター共同臨床研究—、Clin Parasitol 16(1), 2005 (in print)
- 19) 狩野繁之：マラリア、感染症予防必携、第2版、山崎修道、他、監修、財団法人日本公衆衛生協会、東京、371-376, 2005
- 20) 狩野繁之：原虫感染症・マラリア、疾患別最新処方、第4版、矢崎義雄、菅野健太郎監修、メジカルビュー社、東京、728-729, 2005
- 21) 狩野繁之：マラリアの新しい薬、クリニカルレビュー、BIO Clinica, 20(11), 83-87, 2005
- 22) 狩野繁之：マラリア予防・治療ガイドライン、感染症、35(5), 13-18, 2005
- 23) 狩野繁之：海外旅行とマラリア、化学療法の領域、21(10), 81-86, 2005
- 24) 狩野繁之、鈴木守：輸血後発熱が認められ、その後急速に傾眠傾向、意識消失をきたした症例、症例に学ぶEBM 指向輸血検査・治療、大戸斉、他編、医師薬出版株式会社、東京、pp.166-170, 2005
- 25) 小林正規、今井栄子、早川枝李、竹内勤：マラリアなどの原虫検査. 検査と技術 33(11)(増刊号), 1161-1165, 2005
- 26) H. Oku, K. Kuriyama, K. Omi, K. Yamada, and R. Katakai. *N*-tert-Butoxycarbonyl-O-Benzyl-L-Threonyl-L-Proline Trichloro-ethyl Ester (Boc-L-Thr(Bzl) -L-Pro-OTce). Acta Cryst., E61, o3867-o3869, 2005
- 27) T. Suda, Y. Chida, H. Oku, K. Yamada, R. Katakai. Synthesis and Properties of Sequential Depsipeptides for Drug Delivery System. In Peptide Science 2005, T. Wakamiya, Ed.; Protein Research Foundation: Osaka, 2005 (in press)
- 28) T. Morota, H. Oku, K. Yamada, and R. Katakai. Synthesis and Properties of a Model Peptide Containing Mutant Transmembrane Sequences from *Plasmodium falciparum* Chloroquine Resistant Transporter (PfCRT). In Peptide Science 2005, T. Wakamiya, Ed.;

- Protein Research Foundation: Osaka, 2005 (in press)
- 29) M. Hanyu, K. Yamada, H. Oku, and R. Katakai. Synthetic Study of Histidine-Rich Protein II Analogs from *Plasmodium falciparum*. In Peptide Science 2005, T. Wakamiya, Ed.; Protein Research Foundation: Osaka, 2005 (in press)
- 30) 松本芳嗣、三條場千寿 : 環境改変による感染症流行の危機- 沙漠緑化と感染症の増加-、地球環境、10(1) : 59-69, 2005
2. 学会発表
- 1) 西村祐貴子, 矢野亜紀子, 西山優子, 他. メフロキン耐性熱帯熱マラリア原虫の耐性化機構の解析. 第 74 回日本寄生虫学会大会 2005 年
- 2) 古田隆久, 河津信一郎, 狩野繁之, 他. マラリア原虫の Peroxiredoxin による Toll-like receptor 4 の活性化. 第 74 回日本寄生虫学会大会 2005 年
- 3) Kimura M, Kawakami K, Hashimoto M, et al. Malaria prevention and stand-by emergency treatment among Japanese travelers. 9<sup>th</sup> Conference of the International Society of Travel Medicine. Lisbon, 2005
- 4) 吉田正樹、大友弘士、他 : 原虫症の化学療法の進歩 - マラリア. 第 53 回日本化学療法学会総会シンポジウム、東京、2005 年 5 月
- 5) 吉田正樹、吉川晃司、他 : 慈恵医大病院におけるマラリア症例の検討. 第 16 回日本臨床寄生虫学会総会、東京、2005 年 6 月
- 6) 吉田正樹、大友弘士、他 : 熱帯熱マラリアにおける治療法の比較検討. 第 53 回日本感染症学会東日本地方会総会、東京、2005 年 10 月
- 7) 小林潤 : アフリカで展開されるマラリア対策の展望、日本熱帯医学会総会、京都、2005
- 8) 野中大輔、他 : ラオス、ウドムサイ県モデル校における学校保健アプローチのマラリア教育の効果について 国際保健医療学会総会、東京、2006
- 9) Kano S, Kawazu S, Komaki-Yasuda K, Yano K, Looareesuwan S, Konno K, Hatabu T, Taguchi N, Sato K, Oku H, Katakai R, Suzuki M: Malaria vaccine candidate using enolase antigen of *Plasmodium falciparum*. Medicine and Health in the Tropics (XVIth International Congress for Tropical Medicine and Malaria), Marseille, France, 11-15 September, 2005
- 10) Sanjoba C, Arakaki N, Looareesuwan S, Kano S, Matsumoto Y: MRP8/14 as a marker for severity in falciparum malaria, Medicine and Health in the Tropics (XVIIth International Congress for Tropical Medicine and Malaria), Marseille, France, 11-15 September, 2005
- 11) Naoshima-Ishibashi Y, Iwagami M, Kawazu S, Looareesuwan S, Kano S: Analysis of cytochrome *b* mutations in *Plasmodium falciparum* isolates in Thai-Myanmar border, 1st International Conference of the Journal of Travel Medicine and Infectious Disease, Royal College of Surgeons of England, London, UK, 10-11 November, 2005
- 12) Kano S: Treatment of malaria in Japanese travelers, Joint International Tropical Medicine Meeting 2005, The Grand Hotel, Bangkok, Thailand, 30 November - 2 December, 2005
- 13) Mizuno Y, Kanagawa S, Kudo K, Kano S: Chemoprophylaxis against malaria according to the guidelines for Japanese overseas travelers: current analyses at a referral hospital, The Grand Hotel, Bangkok, Thailand, 30 November - 2 December, 2005
- 14) Susomboon S, Maneerat Y, Dekumyoy P, Kalumbaheti T, Iwagami M, Kano S, Looareesuwan S: Early adhesion molecule induction by cytoadherence of malaria-infected red blood cells and comodulation of immune cells: the roles of parasite adhesion and time course, The Grand Hotel, Bangkok, Thailand, 30

November – 2 December, 2005

- 15) Kano S: Observations on the efficacy of a recombinant and a synthetic *Plasmodium falciparum* enolase vaccine in *Aotus trivirgatus*, The 40th Annual Meeting of the Parasitic Diseases Panel of the U.S. – Japan Cooperative Medical Science Program, Washington Hilton Hotel and Towers, Washington DC, USA, 10-11 December, 2005
  - 16) 石上盛敏, 駒木一安田加奈子, ピラリタ・リベラ, 河津信一郎, 狩野繁之: 熱帯熱マラリア原虫薬剤耐性株の *in vitro* 混合培養における薬剤耐性株の選択, 第74回日本寄生虫学会大会, 米子コンベンションセンター, 2005.4.8-9.
  - 17) 畑生俊光, 高田剛, 田口直, 鈴木守, 狩野繁之, 佐藤久美子: 熱処理アムホテリシン B による抗マラリア原虫効果の検討, 第74回日本寄生虫学会大会, 米子コンベンションセンター, 2005.4.8-9.
  - 18) 荻原昌樹, 田口直, 畑生俊光, 鈴木守, 狩野繁之, 佐藤久美子: 真菌由来抗生物質グリオトキシニンによる抗マラリア原虫効果の検討, 第74回日本寄生虫学会大会, 米子コンベンションセンター, 2005.4.8-9.
  - 19) 狩野繁之, 水野泰孝, 宮村和夫, 春木宏介, 奥沢英一, 濱田篤郎, 木村幹男: 日本の旅行者のためのマラリア予防ガイドライン, 第54回日本感染症学会東日本地方会総会, 東京ドームホテル, 2005.10.28
  - 20) 石上盛敏, Pilarita T. Rivera, 畑生俊光, 河津信一郎, 狩野繁之: フィリピンで分離した熱帯熱マラリア原虫株のクロロキン (CQ) 耐性関連遺伝子 *pfert* 変異 (K76T) と *in vitro* CQ 感受性の相関について, 第65回日本寄生虫学会東日本支部大会, 東京慈恵会医科大学大学1号館講堂, 2005.10.29.
  - 21) 奥浩之, 七里一彰, 井上彩, 山田圭一, 片貝良一: 温度応答性ポリデブシペプチドの合成と性質, 日本化学会第83春季年会, 横浜, 2005.3.28
  - 22) 小見和人, 山本隼也, 奥浩之, 山田圭一, 片貝良一: 熱帯熱マラリア原虫由来エノラーゼの部分配列を含む人工抗原ペプチドの液相合成研究, 第54回高分子学会年次大会, 横浜, 2005.5.25
  - 23) 須田智広, 江森野歩, 山田圭一, 奥浩之, 片貝良一: ポリデブシペプチドの合成及び生体材料への応用, 第54回高分子学会年次大会, 横浜, 2005.5.25
  - 24) 諸田委弘, 奥浩之, 山田圭一, 片貝良一: 熱帯熱マラリア原虫由来クロロキン排出トランスポーターの変異部位を有するモデルペプチドの合成・性質, 第42回ペプチド討論会, 豊中, 2005.10.27
  - 25) 破入正之, 山田圭一, 奥浩之, 片貝良一: 熱帯熱マラリア原虫由来ヒスチジン-リッチプロテインアナログの合成研究, 第42回ペプチド討論会, 豊中, 2005.10.26.
  - 26) 須田智広, 千田陽子, 山田圭一, 奥浩之, 片貝良一: デブシペプチドの合成と DDS (ドラッグデリバリーシステム) への応用, 第42回ペプチド討論会, 豊中, 2005.10.27.
  - 27) 破入正之, 山田圭一, 奥浩之, 片貝良一: Aib を含むマラリア原虫由来ヒスチジンリッチプロテイン II アナログの合成と性質, 日本化学会第86春季年会, 船橋, 2006.3.28.
  - 28) Arakaki N, Katakai Y, Hayano M, Hattori S, Sanjoba C, Baski S, Asada M, Saeki K, Onodera T, Kano S, Matsumoto Y: Experimental severe falciparum malaria in squirrel monkey. XVIth International Congress for Tropical Medicine and Malaria, Marseille, France, 11-15 Sept, 2005
  - 29) Sanjoba C, Arakaki N, Looareesuwan S, Kano S, Matsumoto Y: MRP8/14 as a marker for severity in falciparum malaria. XVIth International congress for Tropical Medicine and Malaria, Marseille, France, 11-15 Sept, 2005
  - 30) Kawada H, Maekawa Y, Takagi M: Field trial on the spatial repellency of metofluthrin-impregnated plastic strips for mosquitoes in shelters without walls (berga) in Lombok, Indonesia. J Vec Ecol 30(2): 1-5, 2005
- H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)
1. 特許出願

- 1) 竹内 勤、他、ジベンゾスベリルピペラジン誘導体及びそれを含有する医薬組成物（特開2005-272354号）,平成17年10月6日
- 2) Takeuchi T. et al.: Dibenzosuberyl piperazine derivatives and drug-resistance overcoming agents containing the derivatives (US 6,881,841) Apr 19, 2005
- 3) 奥浩之、小見和人、栗山佳祐、山本隼也、山田圭一、片貝良一、佐藤久美子、鈴木守、河津信一郎、狩野繁之：熱帯熱マラリア原虫エノラーゼ蛋白質の部分ペプチドの製造方法、特許協力条約に基づく国際出願 (PCT/JP2005/017851)
- 4) 奥浩之、小見和人、栗山佳祐、山本隼也、山田圭一、片貝良一、佐藤久美子、鈴木守、河津信一郎、狩野繁之：熱帯熱マラリア原虫エノラーゼ蛋白質の部分ペプチドの製造方法、タイ王国への国際出願 (TH2005 /104703)
- 5) 奥浩之、七里一彰、平 知広、井上彩、山田圭一、片貝良一：温度応答性デブシペプチドポリマー、特許協力条約に基づく国際出願 (PCT/JP2005/019332)

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

国内におけるマラリア発生動向調査

分担研究者 木村 幹男 国立感染症研究所感染症情報センター 室長

研究要旨 わが国の感染症発生動向調査におけるマラリア届け出症例を解析したが、2000年以降全体的には年々減少していた。しかし、その原因は不明であり、他の調査研究にての検討が必要である。また熱帯熱マラリアの発生状況から、その予防のためのマラリア予防対策、特に予防内服の必要性は減じていないと思われる。さらに「日本人」以外の症例、VFRsに帯同した小児と考えられる症例も目立つことが示された。現代の多様化した海外渡航者や入国者の状況などを考慮し、感染症発生動向調査のデータ解析を継続することが必要であり、その結果を元に、海外渡航者および医療従事者に向けて焦点を絞った形での啓発を続ける必要がある。

A. 研究目的

観光、ビジネス、途上国援助、学術調査などを目的とした国際交流が活発となり、大量航空機輸送の発達も相まって、日本からも熱帯・亜熱帯地域のマラリア流行地への渡航機会が増えている。また、海外からの入国者数も漸増しているが、中にはマラリア流行地からの入国者も含まれている。わが国から出かける海外渡航者の間ではマラリアの認識が乏しいために、効果的な予防対策や発病したときの迅速な受診が行われないことが危惧される。また、国内医療機関ではマラリアの診療経験が乏しいために、誤診、診断の遅れ、不適切な治療などにより、患者の不利益、最悪の場合は死亡につながる可能性がある。さらに、わが国ではマラリアの伝播が断たれてはいるが、国内に媒介蚊が生息することから、輸入マラリアを契機として国内での伝播が再興する可能性もある。このような事柄を念頭に置き、わが国におけるマラリアの発生動向調査のデータを適切に解析して問題点を把握し、海外渡航者および医療従事者に対する効果的な啓発、さらには必要な公衆衛生学的施策につなげる必要がある。

わが国ではマラリアは、1999年4月施行の「感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律」（いわゆる感染症法）により、四類感染症として、診断後7日以内に届け出を行なう義務のある疾患として扱われてきた。そして2003年11月の感染症法改正では新四類感染症に規定され、直ちに届け出を行なう義務のある疾患となった。今回、感染症法に基づく感染症発生動向調査から得られたデータを中心に検討したが、2003年11月の感染症法改正を境とした変化についても注目した。

また、海外における届け出用紙を検討し、わが国

において明らかにされた輸入マラリアの問題との関連で、感染症発生動向調査の届け出用紙において今後記載することが望まれる項目につき、検討を行なった。

B. 研究方法

a. 感染症発生動向調査

1999年4月～2005年12月末の期間に、感染症発生動向調査の元で報告された症例を解析対象とした。ただし、2005年については確定データでなく、2006年1月末現在の暫定データである。「日本人」の定義は、備考欄に特に記載のない場合は、「最近数年間の主な居住地が日本国内となっている者」とした。感染症発生動向調査では該当する疾患の発生を迅速に届け出ることが目的であり、転帰を報告することは一義的目的ではないが、届け出時点での死亡の記載がなされることもあるので、それによる死亡例の把握を行なった。

診断から届け出までの期間については、1999年4月～2003年11月（診断後7日以内の届け出）、2003年12月～2004年、および2005年（いずれも診断後直ちに届け出）の3期に分けて比べた。また、同じ3期に分けて、発病から初診までの期間（patient's delay）、初診から診断までの期間（doctor's delay）についても比較した。

b. 他の統計資料

マラリアによる死亡例をより確実に把握するため、人口動態統計（厚生労働省）の資料も用いた。

c. 届け出用紙における記載項目の検討

英国でのマラリア届け出用紙（D. Bradley氏）、さらに、輸入感染症の国際的なサーベイランスネットワークである国際旅行医学会（ISTM）

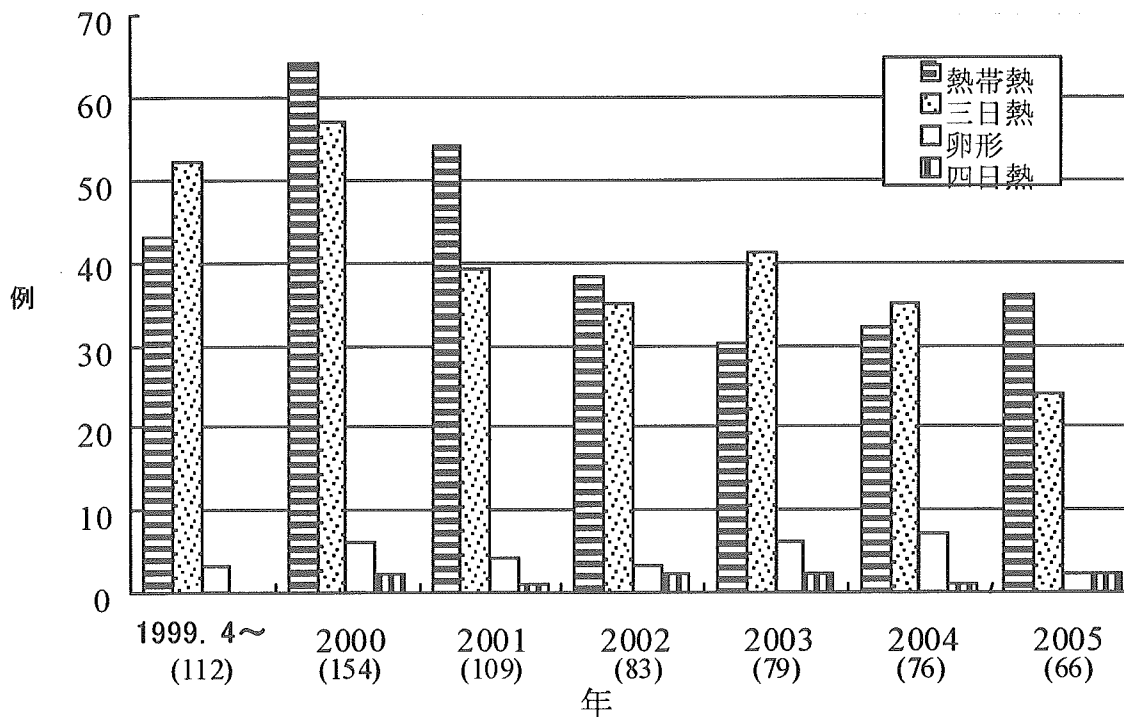


図. わが国における年別・型別マラリア報告数

( ) は全マラリア報告数. 2005年は暫定データ

GeoSentinel (C. Reed 氏)、ヨーロッパ TropNetEurop (T. Jelinek 氏) の届け出用紙を入手し、検討した。GeoSentinel は、ISTM 専門委員会が全世界 32 ヶ所 (米国 11 ヶ所) の定点医療機関を対象とし、渡航関連疾患全般の報告を収集・解析しているネットワークである。TropNetEurop は、ヨーロッパの 50 ヶ所の定点医療機関を対象とし、主にマラリア、住血吸虫症、デング熱の 3 疾患の報告を収集・解析しているネットワークである。

それらの届け出用紙につき、特に患者の属性、居住歴、渡航歴に関する記載項目に焦点を絞って検討した。

(倫理面への配慮)

感染症発生動向調査における当国立感染症研究所感染症情報センターへの届け出は、個人を特定できない形でなされており、倫理面での問題はないと判断された。

### C. 研究結果

1999 年 4 月～2005 年 12 月の 81 ヶ月間に報告されたマラリア症例は 679 例であった。年別にみると、感染症法施行直後の 2000 年の 154 例をピークとし、その後 2005 年までの 5 年間にわたって明らかな減少が続いており、2005 年の報告数は 66 例 (暫定数) と減少した (図)。679 例のうち、推定感染地が海外と記載されたものは 667 例 (98%) であった。また、「日本人」のマラリア症例は 452

例 (66.6%) であり、全期間を通じてみると 64～70% であった。

時期的には夏季、特に 8～9 月や、春季の 3～4 月に多く、「日本人」においても同様の傾向が認められた。しかし、最近では報告数の減少に伴い、季節的な傾向は顕著でなくなった。年齢で見ると、60 歳以上の高齢者、15 歳未満の小児は報告数が少ないこともあり、明らかな季節性はみられなかった。男女比は全期間を通じて 1 : 0.3 と男性が多かったが、0～9 歳と 60～69 歳の年齢群では男女がほぼ同数であった。また、2004～2005 年の 2 年間では女性の比率 (0.4) がわずかに増加した。

年齢では全体の平均値は 33 歳で、男女間で有意差はなかった。年齢群別割合では 20～39 歳が 68.2% と多かった。しかし、10 歳未満 (1.6%) と 60 歳以上 (5.0%) もみられ、特に「日本人」では、それぞれ 2.2% および 6.6% と全体に比べて多かった。この年齢層の「日本人」について 1999～2002 年と 2003～2005 年の 2 期に分けて比べると、前者に比べて後者では 10 歳未満の割合が 9 倍 (5.8%)、60 歳以上 (10.2%) が 2 倍に増加していた。小児マラリア (15 歳未満) としては、5 歳未満の 5 例を含む 16 件の報告があり、このうち 4 例 (25%) が海外在住者であった。2004～2005 年には「日本人」小児マラリア 6 例がみられたが、5 歳の熱帯熱マラリア 1 例を除き、すべてに「家族に同様の症状を呈した者あり」との記載がみられた。

表. 海外における届け出用紙での記載項目

項目	英国	国際旅行医学会 GeoSentinel	ヨーロッパ TropNetEurop	日本
報告用紙	マラリア専用	共通	共通	四類感染症共通
国籍	○	○	○	×
出生国	○	○	○	×
現在の居住地	○ (住所)	○ (居住国)	○ (居住国)	○ (住所)
国外への渡航歴、 過去の居住歴	○ (期間)	○ (時期、期間)	○ (時期、期間)	○ (最近数年間の 主な居住地)
推定感染地	○ (国名、都会、 田舎、海岸、サファリ /トレッキング)	○ (場所として 自由記載可)	○ (場所として自 由記載化)	○ (国外では自 由記載可)
マラリア流行地か らの到着日	○	○	○	×
マラリア流行地滞 在の理由	○	○	○	×
マラリア予防内服	○ (薬剤名、帰国後 4週間内服の有無)	×	○ (薬剤名、コンプ ライアンスの有無)	×

○：記載項目，×：非記載項目

型別では全体として熱帯熱マラリア 47.8%、三日熱マラリア 45.6%、卵形マラリア 5.0%、四日熱マラリア 1.6%、不明 9%の順であった。これらを年別にみると、熱帯熱マラリア、三日熱マラリアともに 2000 年にピークを示したが、その後両者ともに減少の傾向がみられた (図)。しかし、最近の 3 年間でみると、熱帯熱マラリアは漸増を示したのに対し、三日熱マラリアは確実に減少していた。「日本人」でみると、さらに熱帯熱マラリアの割合が増加し、51.2%に上った。また三日熱マラリアと熱帯熱マラリアを比較すると、最近では 2003 年に三日熱マラリアが 28 例 (56%) と最も多くを占めたが、それ以降減少が続き、2004 年、2005 年では熱帯熱マラリアが 26 例 (52.0%)、25 例 (67.6%) と最も多くを占めた。

推定感染地域はアフリカ 306 例、アジア 244 例、オセアニア 82 例、南米 22 例、その他および不詳が 13 例と 12 例であった。アフリカを推定感染地とする症例では熱帯熱マラリアが約 75%を占め、三日熱マラリア 10~15%、卵形マラリア 5~10%、四日熱マラリア約 2%であった。アジアでは逆に、熱帯熱マラリアは約 20%と少なく、三日熱マラリアが大半を占めていた。三日熱マラリアの割合について 2001~2002 年と 2004~2005 年を比べると、前者では 66%、後者では 74%と増加していた。また、卵形マラリアは 3~4%、四日熱マラリアは 2%未満であった。またオセアニアでも、熱帯熱マラリアは 2001~2002 年には 32%であったが、2004~2005 年には減少して 18%となり、三日熱マラリア

が 63%から 82%と増加していた。南米では熱帯熱マラリア 1 例をのぞき、すべて三日熱マラリアであった。

死亡例は 1999 年に 5 例、2000 年に 1 例、2004 年に 2 例の計 8 例であり、2005 年には報告はなかった。それらの 8 例中 6 例がアフリカ、2 例が東南アジアでの感染であり、型別では半数が熱帯熱マラリアであり、残りはすべて不明であった。また、年齢は 27~69 歳と様々であった。一方、人口動態統計の死因別分類によると 1999 年に 6 例、2000 年に 1 例、2002~2005 年に各 1 例、計 11 例の報告がなされている。型別では 6 例が不詳であり、年齢では、不詳の 2 例を除く 9 例中 3 例が 80 歳以上の高齢者であった。

診断から報告に要した日数は、感染症法改正前の 1999 年 4 月~2003 年 11 月 (3.9 日) に比して、2003 年 12 月~2004 年 (1.4 日) には大幅に短縮したが、2005 年には再び 2.3 日と延長した。上記の 3 期間でみた場合、発病から初診までの期間は 5.9 日 (±9.6)、4.5 日 (±4.6)、3.0 日 (±2.3) と順調に短縮が見られたが、一方、初診から診断までの期間は 1.8 日 (±5.7)、2.4 日 (±5.9)、1.9 日 (±8.4) と明らかな変動はみられなかった。

英国、国際旅行医学会 GeoSentinel、ヨーロッパ TropNetEurop における届け出用紙の記載項目を、わが国の感染症発生動向調査の元での届け出用紙と比較した (表)。その結果、わが国以外の 3 者では患者の出生歴、居住歴、渡航歴などの詳細な把握が可能な状況であった。

#### D. 考察

わが国のマラリア届け出数は 2000 年のピーク以降、毎年確実に減少していた。型別にみると熱帯熱マラリア、三日熱マラリア両者ともに 2000 年にピーク値を示したが、その後減少した。しかし最近 3 年間でみると、熱帯熱マラリアはわずかに漸増傾向なのに対して、三日熱マラリアは確実に漸減していた。全体的なマラリアの減少の理由として、2001 年末頃からしばらくは米国での同時多発テロ、イラク戦争、SARS の影響などで海外渡航者、特にマラリア流行地への渡航者数の減少が考えられたが、その後、海外渡航者数は以前のレベルに復帰しつつあり、他の要因を考える必要もあると思われる。また、2001 年末にマラリア予防薬としてメフロキンが発売されたが、マラリア流行地への渡航者の多くが予防内服を行なっているとは思えない。しかし、ハイリスクの渡航者が確実に予防内服するようになったのであれば、その説明も可能であるが、それを示すデータが得られているわけではない。全体的なマラリアの減少の原因が明らかにならない限り、今後増加することがないと確信することはできない。このような要因の解析のために、欧米先進国が行なっているように、わが国から出かける海外渡航者のマラリア予防対策、特に予防薬服用状況につき、定期的に調査を実施する必要がある。

また、「日本人」以外の症例が 30~36%と比較的多くみられた。このことは、現代の国際的な人的移動が多様化、活発化していることを示し、種々の出生歴、居住歴、渡航歴、病歴（マラリアに対する免疫を含む）、および文化的背景を有する人々を扱う必要性が増していることを示している。

地域別ではアフリカの感染では熱帯熱マラリア、アジア、オセアニア、中南米では三日熱マラリアが主であり、地域毎にマラリア予防対策、特に予防内服の基準を確立することが必要と考えられた。最近 3 年間では熱帯熱マラリアは減少傾向を示していないので、特に熱帯熱マラリアの高リスク者を対象として、予防内服を強く推奨することが必要と思われる。

年齢では、10 歳未満の小児と 60 歳以上の高齢者の比率が増えていることが示された。これらは発病した場合の重症化の危険が高いが、人口動態統計からも高齢者（80 歳以上）の死亡が目立った。死亡例については感染症発生動向調査でも人口動態統計でも、マラリアの型別不明とされたのが半数もあることは重大である。今後医療従事者を対象に、マラリアの型別診断、特に熱帯熱マラリアの早期診断の重要性に関して効果的な啓発を行なう必要がある。

小児については「日本人」で、「家族に同様な症状を呈する者あり」のケースが目立っている。欧米では、サハラ以南アフリカやインド亜大陸からの移民が里帰りし（VFRs=visiting friends and relatives）、欧米に帰国してからマラリアを発症することが問題になっている。また、小児を帯同して里帰りすることも多い。彼らは過去に流行地でマラリアの罹患を繰り返しているが、非流行地で 1~2 年生活すると免疫が消失するにも関わらず、いまだに免疫が獲得されていて重症化しないと誤解し、予防対策をないがしろにする傾向がある。このため、欧米先進国ではマラリア予防の啓発に関して、最優先すべき集団と位置づけられている。しかし、わが国の感染症発生動向調査の届け出では、このような VFRs を把握することは不可能である。国内でみる感染症がグローバル化している現状に鑑み、前述の「日本人」以外の症例の把握と同様、感染症発生動向調査における届け出では、出生歴、居住歴、渡航歴の詳細などの把握が望ましい。

マラリアの診断から届け出までに要した日数は、感染症法改正直後は改正以前に比べ、短縮していたが、2005 年には再び延長していた。特定国におけるマラリア罹患の増加などがある場合、それを迅速に把握し、そこへの渡航者に効果的な啓発を行なうには、より迅速に届け出がなされなければならない。また、初診から診断までの期間は、医療機関あるいは医師のマラリアに関する認識を反映していると思われるが、これも特別短縮する傾向はみられてなく、医療従事者への啓発は相変わらず必要と考えられる。ヒューマンサイエンス総合研究事業「熱帯病治療薬研究班（略称）」（主任研究者：名和行文）は、マラリア治療薬などの国内未承認の薬剤を輸入しており、必要な症例に使用できるよう供給しているが、診断の支援も行い、輸入感染症に関する総合的ネットワークとして機能しつつある。今後、これらがより広く利用されることが望まれる。これに対して、渡航者自身のマラリアに関する認識を反映すると思われる発病から初診までの期間については、今までのところ順調に短縮がみられており、歓迎すべきことである。今後とも、このような監視を継続していく必要がある。

#### E. 結論

わが国の感染症発生動向調査におけるマラリア届け出症例を解析したが、2000 年以降全体的には年々減少していた。しかし、その原因は不明であり、他の調査研究にての検討が必要である。また熱帯熱マラリアの発生状況から、その予防のためのマラリア



予防対策、特に予防内服の必要性は減じていないと思われる。さらに「日本人」以外の症例、VFRs に帯同した小児と考えられる症例も目立つことが示された。現代の多様化した海外渡航者や入国者の状況などを考慮し、感染症発生動向調査のデータ解析を継続することが必要であり、その結果を元に、海外渡航者および医療従事者に向けて焦点を絞った形で啓発を続ける必要がある。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

1. 論文

- 1) 日谷明裕, 木村幹男. マラリア予防におけるスタンバイ治療の位置づけ. 日本醫事新報 No. 4225: 26-31, 2005
- 2) Miura T, Kimura M, Koibuchi T, et al. Clinical characteristics of imported malaria in Japan: analysis at a referral hospital. Am J Trop Med Hyg 73: 599-603, 2005

- 3) 木村幹男, 狩野繁之. 臨床検査 Yearbook 2006. 臨床微生物 (感染症学) に関する基礎知識 - 認定臨床微生物検査技師への道しるべ -. 第 2 章 注目される感染症. 7. マラリア. 臨床病理レビュー 特集第 134 号 : 75-82, 2006

2. 学会発表

- 1) 西村祐貴子, 矢野亜紀子, 西山優子, 他. メフロキン耐性熱帯熱マラリア原虫の耐性化機構の解析. 第 74 回日本寄生虫学会大会 2005 年
- 2) 古田隆久, 河津信一郎, 狩野繁之, 他. マラリア原虫の Peroxiredoxin による Toll-like receptor 4 の活性化. 第 74 回日本寄生虫学会大会 2005 年
- 3) Kimura M, Kawakami K, Hashimoto M, et al. Malaria prevention and stand-by emergency treatment among Japanese travelers. 9<sup>th</sup> Conference of the International Society of Travel Medicine. Lisbon, 2005

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)  
全てなし

抗マalaria薬の適正な選択に関する研究

分担研究者 岩本 愛吉 東京大学医科学研究所感染症研究部 教授

研究協力者 中村 哲也 東京大学医科学研究所附属病院感染免疫内科 助教授

研究要旨 過去のマalaria症例において、塗抹標本の原虫感染赤血球数、簡易診断キット、PCR による診断の精度を検討した。予防および前治療のない症例ではどの方法でも正診率は一致するが、予防または前治療のある症例では塗抹標本と簡易診断キットが陰性であった症例が存在した。すなわち、渡航者の薬剤使用歴に応じた適切な検査法の選択が必要になることが示唆された。また、東大医科研ではホームページを介した輸入感染症相談メールの受付を始めたが、マalaria予防に関する実績が上がっている。マalariaの感染予防・治療にあたっては、患者からの詳細な相談に対応し、適切な診断法の適用があつて初めて、適正な抗マalaria薬の選択に辿り着くことが結論付けられる。

A. 研究目的

(1) マalariaの診断方法としては、末梢血塗抹標本の鏡検による原虫感染赤血球の証明、抗原検査キットによるマalaria特異抗原の検出、PCR法によるマalaria遺伝子の検出などがある。感度・特異度とも検査ごとに違いがあるため、マalariaの診断にはそれぞれの特徴に注意して結果を解釈する必要がある。そこで本研究では、医科学研究所附属病院の過去 10 年間のマalaria症例において各検査法の結果を集計し、臨床経過との関連などを解析することとした。

(2) 過去のマalaria症例の解析から、旅行者のマalariaを含む熱帯感染症についての知識不足が明確に示されている。そこで、平成 16 年度の本研究においては、旅行者が居住地にかかわらず気軽に相談できることを目指した、電子メールによる健康相談を開始した。平成 17 年度の状況を昨年度の結果と併せて集計し、日本における輸入感染症診療の問題点を明らかにしたい。

B. 研究方法

(1) 1997年3月から2006年1月までの期間に東京大学医科学研究所附属病院を受診し、PCR法（岡山大学 綿矢先生に測定を依頼）でマalariaであることが最終的に確定した34例を対象とした。診療録より、初診時の末梢血塗抹標本の原虫感染赤血球数、抗原検出キット（Now<sup>®</sup>〔Binax 社、旧 ICT Malaria P.f./P.v.<sup>®</sup>〕、OptiMAL IT<sup>®</sup>〔Flow 社、旧 OptiMAL<sup>®</sup>〕）の結果を集計・解析した。

(2) 2004年2月1日より当診療科ホームページに「輸入感染症に関する相談」のページを設けた。相談メールのアドレスはメーリングリストのアドレスになっており、相談メールは診療科内の医師全員に回覧される。各曜日担当の医師は回答案を作成しメーリングリストに返信、責任者が回答案を訂正し、担当医師が訂正後の回答メールを相談者とメーリングリストに送信する。2005年に受け付けた相談内容を集計し、2004年集計との比較を行った。

(倫理面への配慮)

本研究は、「疫学研究に関する倫理指針（平成14年6月17日）（平成16年12月28日全部改正）（平成17年6月29日一部改正）」がこの指針の適用外と規定する「手術、投薬等の医療行為を伴う介入研究」（第1 基本的考え方、2 適用範囲参照）に該当する。

### C. 研究結果

(1) 解析した34名の内訳は、男性27名/女性7名、平均年齢34.7才、推定感染地域 アジア15名/アフリカ17名/南米1名、熱帯熱マラリア (Pf) 17名/三日熱マラリア (Pv) 13名/卵形マラリア (Po) 3名/四日熱マラリア (Pm) 1名であった。塗抹標本では、マラリア原虫の種別にかかわらず90%以上で鏡検陽性であった。抗原検査キットでは、Pfは70%以上の陽性率であったが、それ以外は50%以下と診断率が低かった(表1)。

表1 各検査の陽性率

マラリアの種別 (症例数)	陽性率(陽性者数/検査実施数)		
	塗抹	NOW	OptiMAL
熱帯熱マラリア (17) <sup>1)</sup>	94.1% (16/17)	100% (4/4)	71.4% (5/7)
三日熱マラリア (13) <sup>2)</sup>	92.3% (12/13)	50% (3/6)	50% (3/6)
卵形マラリア (3)	100% (3/3)	0% (0/2)	0% (0/2)
四日熱マラリア (1)	100% (1/1)	ND	ND

1) 前治療あり2名を含む、2) 前治療あり1名を含む

表2 感染赤血球数と抗原検査キットの比較

症例	受診前の投薬	検査結果		
		NOW	OptiMAL	感染赤血球数/μl
Pf-1	なし	+	ND	242
Pf-2	なし	ND	+	153,500
Pf-3	前治療あり <sup>1)</sup>	+	—	0
Pf-4	なし	+	+	13,870
Pf-5	前治療あり <sup>2)</sup>	+	—	83
Pf-6	なし	ND	+	318
Pf-7	なし	+	+	180,000
Pf-8	予防薬あり <sup>3)</sup>	+	+	8,100
Pv-1	なし(再発)	+	—	1,058
Pv-2	前治療あり <sup>4)</sup>	—	+	0
Pv-3	なし	+	+	14,676
Pv-4	予防薬あり <sup>5)</sup>	—	—	35
Pv-5	予防薬あり <sup>5)</sup>	—	—	679
Pv-6	予防薬あり <sup>5)</sup>	+	+	5,304

1) ハロファントリン投与1日後、2) アーテスネート投与1日後、3) ダラプリム/ピリメサミン  
4) 海外でクロロキンで治療後に来院、5) クロロキンで予防

また、前治療のある症例や予防失敗例では感染赤血球数が少なく、抗原検査キットが陰性となる例が多かった(表2)。塗抹標本での感染赤血球数と抗原検査キットの陽性率との比較では、Pfの感染赤血球数が100/μl以下の場合OptiMAL<sup>®</sup>は陰性となり、Pvの感染赤血球数が1,000/μl以下場合はNOW<sup>®</sup>・OptiMAL<sup>®</sup>とも陰性(1例を除く)となることが明らかとなった(図1)。

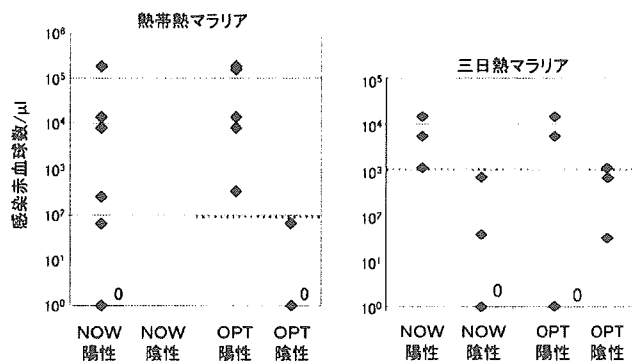


図1 感染赤血球数と抗原検査キットの比較。各マラリア症例ごとに、末梢血塗抹標本中の原虫感染赤血球数と、抗原検査キット(NOW<sup>®</sup>またはOPT [OptiMAL<sup>®</sup>])の結果をプロットした。点線は、抗原検査キットの感度と思われる感染赤血球数を示す。

(2) 電子メールを利用した輸入感染症相談に関しては、2005年(1/1~12/31)は26件の相談を受けた。表3と表4にその内訳を2004年(2/1~12/31)のものとの比較して示す。2005年は26件の相談があり、平均23時間59分で相談者への返信メールを発送した。2004年との変化は、受診を勧めた結果当院に来院した旅行者が6名と多く見られたこと、マラリア予防薬に関する相談が多かったことがあげられる。

表3 電子メールを利用した輸入感染症相談：初年度との比較

	2004年	2005年
相談件数	21	26
渡航前:帰国後	8:11	15:8
受診を勧めた件数	11	12
受診した件数	0	6
回答までの時間	ND	平均23時間59分 最短1時間4分 最長123時間59分

表4 相談内容の内訳

相談の内容	相談件数	
	2004年	2005年
渡航前		
マラリア予防	6 (30%)	12 (46%)
予防接種	1 (5%)	2 (8%)
その他	2 (10%)	1 (4%)
渡航後		
有症状者	9 (45%)	6 (23%)
無症状者	2 (10%)	3 (12%)

#### D. 考察

(1) Pf に対する抗原検査キットの検出感度は NOW<sup>R</sup> が非常に鋭敏であったが、OptiMAL<sup>R</sup> は感染赤血球数 100/ $\mu$ l 以上でなければ陽性とならなかった。Pv に対しては、NOW<sup>R</sup> と OptiMAL<sup>R</sup> とも感染赤血球数 1,000/ $\mu$ l 程度と推測された。予防内服薬や受診に先行して抗マラリア薬を内服している患者では感染赤血球数が少なく、抗原検査キットの結果だけでは否定し得えず、診断に際して注意が必要であることが明らかとなった。

(2) 電子メールを利用した輸入感染症相談は平成 17 年度で 2 年目になるが、継続して相談が寄せられている。2005 年は渡航前の相談が多く、特にマラリア予防に関する内容が多かった。本年は相談者の受診が多く、入院となった症例もあり、一定の成果が現れ始めたと考えられる。2 年目になり、よりの確な返信を戻せるようになったことがその要因の 1 つと考えられた。当科では曜日担当を決め、勤務時間内に受け付けたメールは、同日内に返信する体制をとっており、平均返信時間は 23 時間 59 分であった。しかし、週末に届いた相談メールに対しては返事が遅れる傾向にあり、最長で回答を送るまでに 123 時間 59 分を要したのもあった。この点が今後の課題であると考えられた。

#### E. 結論

マラリアの診断に際しては、前治療のある症例や予防失敗例では感染赤血球数が少なく、抗原検査キットが陰性になる場合があることに注意が必要である。

マラリアの電子メール相談では、渡航前の相談の比率が多くなってきており、80%の相談者に一定のマラリア予防が必要であることを認めた。彼らに渡航前受診を勧めて 50%の相談者が実際に受診している。メールでの回答も平均 24 時間以内に送ることができ、効率が上がっている。

マラリアの感染予防・治療にあたっては、患者からの詳細な相談に対応し、適切な診断法の適用があつて初めて、適正な抗マラリア薬の選択に辿り着くことが結論付けられる。

#### F. 健康危険情報 なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文

- 1) Miura T, Kimura M, Koibuchi T, Endo T, Nakamura H, Odawara T, Wataya Y, Nakamura T, Iwamoto A. Clinical characteristics of imported malaria in Japan: analysis at a referral hospital. Am J Trop Med Hyg 73: 599-603, 2005.
- 2) Matsumura T, Fujii T, Miura T, Koibuchi T, Endo T, Nakamura H, Odawara T, Iwamoto A, Nakamura T. Questionnaire - based analysis of mefloquine chemoprophylaxis for malaria in a Japanese population. J Infect Chemother 11: 196-8, 2005.

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許出願           なし
2. 実用新案登録   なし
3. その他             なし