

脱顆粒により肺毛細血管の透過性が亢進すると考えられている。腎症については皮質での虚血性変化が主体で、急性尿細管壊死の形をとる。糸球体毛細血管に感染赤血球の付着や免疫グロブリンの沈着も見られるが、糸球体腎炎の関与は重要でないとされている。

III. 症候・一般検査所見

A. 症 候

発熱は殆ど必発に近く 38℃を超え、通常は悪寒を伴う。ただし、戦慄は熱帯熱マラリアで見られないことがある。典型的には三日熱や卵形マラリアでは1日おき、四日熱マラリアでは2日おきの周期的発熱であるが、発病初期には連日に発熱し、数日間無治療で経過すると周期的発熱に移行する。ときに悪心・嘔吐、下痢、腹痛などの消化器症状、乾性咳嗽などがみられ、腸管感染症や呼吸器感染症を疑わせることもある。理学的所見では脾腫が挙げられるが、初感染では触知するほどの脾腫は多くはない。

B. 一般検査所見

貧血は早期にはみられないことが多いが、これには血液濃縮も関係すると思われる。白血球数はやや減少～正常のことが多いが、特に重症の場合には増加もみられる。一方、血小板減少は高頻度にみられる。生化学検査ではLDHの上昇、総コレステロール(特にHDLコレステロール)の低下、アルブミンおよび総蛋白の低下などがみられる。

C. 重症マラリア

重症マラリアでは種々の臓器や系統が侵され、それに対応する症状、理学的所見、一般検査所見がみられる。表1に重症マラリアの診断基準および病態生理³⁾を示すが、それらの基準を満たさなくても、重症マラリアとしての対応が必要なこともある。また、これらの合併症が複数みられることもある。

IV. 診 断

マラリア診断の gold standard は現在でもギムザ染色血液塗抹標本の光学顕微鏡検査(顕微鏡

法)であり、十分に熟練すれば顕微鏡法のみでマラリアの確定診断(原虫種鑑別を含む)、あるいは否定が可能である。しかし、原虫数が非常に少数の場合などでは見逃すこともあり、他の検査法、すなわち抗原検出法やPCR法などの併用が勧められる。また、熟練していない場合には早急に専門機関に相談するか、患者を移送することも求められる。

A. 顕微鏡法

血液塗抹には厚層塗抹と薄層塗抹があり、理論的には厚層塗抹の方が検出感度が良いとも言えるが、形態の判別に熟練を要することもあり、通常は薄層塗抹標本を丹念に観察の方が勧められる。マラリア原虫が検出されたら原虫種の同定を行うが、その際の鑑別点を表2に示す。また、図1には4種のマラリア原虫につき、典型的な顕微鏡像を示す。4種のマラリア原虫の中での鑑別が不可能でも、熱帯熱マラリア原虫であるか否かの鑑別は重要である。

マラリアを否定するには慎重さが求められる。顕微鏡の視野を動かしながら白血球数をカウントし、通常の白血球数(5,000~8,000/μl)の場合に白血球300~400個をカウントする視野数を観察して原虫が見つからなければ、一応陰性とする。白血球数が多い場合には、さらに多い白血球数をカウントするまで観察を続ける。1回の検査で陰性ではあっても、発熱が続くようであれば12~24時間後に必ず繰り返して検査する。

B. アクリジンオレンジ蛍光染色法(AO法)

これは、アクリジンオレンジ(AO)蛍光色素が核酸に結合する性質を利用した方法である。キットとしてはQBC法(Becton Dickinson社)があり、AOがコーティングされた毛細管の中に全血を吸い、遠沈の後、マラリア原虫感染赤血球が集簇する層を蛍光顕微鏡で観察する。わが国では川本が、スライドガラス上の血液塗抹標本を直接にAO染色する簡便な方法を開発した⁴⁾。

AO法による蛍光ではクロマチンが黄緑色に発色し、細胞質は赤く見えるので、蛍光顕微鏡の暗い視野の中で目立って見える。そのため、

表1 重症マラリアの診断基準と提唱されている病態生理(文献³⁾より改変)

合併症	診断基準	病態生理
脳 症	刺激しても覚醒しない昏睡。脳症を生ずる他の原因(細菌性髄膜炎, 現地で流行中のウイルス性脳炎など)を否定。全身性痙攣の後の昏睡では, 30分以上続くことが必要	原虫感染赤血球による脳血管の閉塞(sequestration)。その後の機序の詳細については不明
重症貧血	原虫数 > 10,000/ μ l で, Hb < 5g/dl あるいは Ht < 15%の正球形貧血	脾臓における赤血球の破壊(免疫学的機序?), 骨髄における赤血球産生不全
急性腎不全	24 時間尿量が成人では < 400ml, 小児では < 12ml/kgで, 補液で改善せず, しかも血清クレアチニン > 3.0mg/dl	急性尿細管壊死であるが, 詳細は不明。Sequestration, 糸球体腎炎の関与は余りない
肺水腫/ARDS	呼吸状態, 血液ガス, 胸部 X 線, 中心静脈圧(通常は正常)などの総合判断	体液過剰, 肺毛細血管の透過性亢進。通常は心原性でなく, ARDS に類似する
低血糖	血糖 < 40mg/dl	キニーネやキノジンのインスリン分泌作用, ブドウ糖の消費過多, グリコーゲンの枯渇, 糖新生の障害
循環虚脱, ショック	収縮期血圧が成人では < 70mmHg, 1~5 歳の小児では < 50mmHg, あるいは冷たく湿潤した皮膚, あるいは核心温度と皮膚温度の差 > 10°C	脱水, 消化管出血, 肺水腫/ARDS, グラム陰性菌敗血症, 代謝性アシドーシスなどに関連
出血傾向	歯肉, 鼻腔, 消化管などの自然出血, および/あるいは DIC を示す検査所見	真の DIC は稀。血小板の血管内破壊, 脾臓での取り込み増加, sequestration による消費, あるいは産生の低下
反復する全身性痙攣	クーリングにもかかわらず, 24 時間以内に 2 回を超える痙攣	上記の脳症に関連
酸血症/アシドーシス	動脈血 pH < 7.25, あるいは血漿 HCO ₃ ⁻ < 15 mmol/l	脳の sequestration で低酸素状態となり, 嫌氣的解糖が進行して乳酸の生成
マラリアによる血色素尿(黒水熱)	急性マラリア感染と関連する肉眼的血色素尿。単に, 赤血球酵素欠損患者(G6PD など)に酸化性抗マラリア薬を投与した場合を除く	重症貧血に記載の赤血球破壊と関連。古典的には, キニーネによる赤血球の感作

他に, 死後の脳組織における特徴的組織所見(特に脳灰白質において, 熱帯熱マラリア原虫成熟栄養体や分裂体の感染赤血球が細静脈/毛細血管に閉塞)も含まれる。また, 重症マラリアに準ずる合併症として, 刺激で覚醒する意識障害, 極度の衰弱, 高原虫血症(non-immune で > 5%), 黄疸(臨床的, あるいは血清ビリルビン > 3.0mg/dl), 異常高熱(直腸温 > 40°C)などが挙げられている。

熟練すると顕微鏡法より短時間で判定が可能であるとされる。しかし, 熱帯熱マラリアでは殆どが輪状体であり, 比較的判定はしやすいが, 熱帯熱マラリア以外では白血球核の蛍光との区別が必要である。

C. 抗原検出法

抗原検出キットは国内未発売であるが, 現在海外で 2 種類発売されている。一方は熱帯熱マラリア原虫の histidine-rich protein 2(HRP2) と 4 種のマラリア原虫が共通して保有するアルドラ

ーゼを検出し, 他方はマラリア原虫特異的 LDH (pLDH)を検出する⁵⁾。前者の製品については, 現在は Now[®] Malaria(Binax 社)が主流であり, 後者としては OptiMAL-IT(DiaMed 社)である。いずれも熱帯熱マラリアでは原虫種の判定が可能であるが, 他の 3 種では相互の区別はできない。図2には両者のキットを用いた測定例を示す。

感度については, 最も重要な熱帯熱マラリアの場合, HRP2 検出系で概ね 95%以上, pLDH

表2 顕微鏡法によるマラリア原虫種の鑑別

項 目	熱帯熱マラリア原虫	三日熱マラリア原虫	卵形マラリア原虫	四日熱マラリア原虫
感染赤血球の大きさ	普通	大	やや大	小
感染赤血球表面の棘	なし	なし	あり	なし
感染赤血球内斑点	ときに Maurer 斑点	Schüffner 斑点	Schüffner 斑点	まれに Ziemann 斑点
1 個の赤血球に複数個の原虫の感染	あり	ときにあり	殆どなし	殆どなし
血液塗抹標本での原虫ステージ	通常輪状体のみ	すべてありうる	すべてありうる	すべてありうる
粗大な輪状体	なし	あり	あり	あり
クロマチンドット	複数	単数(ときに複数)	単数	単数
帯状体	なし	なし	なし	あり
ソーセージ様生殖母体	あり	なし	なし	なし

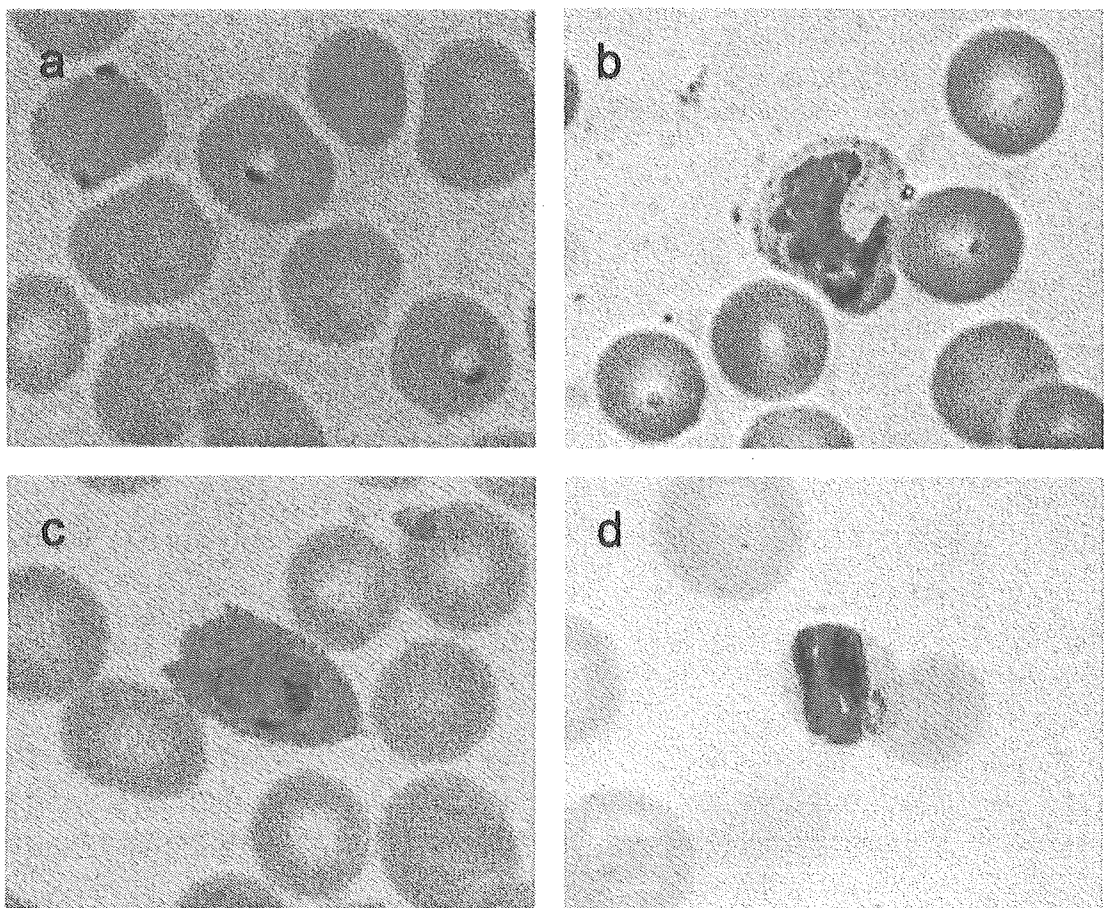


図1 血液薄層塗抹標本のギムザ染色による 4 種のマラリア原虫の顕微鏡像

- a. 熱帯熱マラリア原虫の輪状体。1 個の赤血球に複数個の原虫感染が見られ、一部の原虫は赤血球周辺部に位置し、クロマチンは複数個が横に癒合している。
- b. 三日熱マラリア原虫の栄養体。感染赤血球は大きくて Schüffner 斑点を有し、原虫はアメーバ様形態を示す。
- c. 卵形マラリア原虫の栄養体。感染赤血球は大きくて棘を有し、Schüffner 斑点も多数見られる。
- d. 四日熱マラリア原虫の栄養体。感染赤血球は小さく、中央に帯状体が位置する。

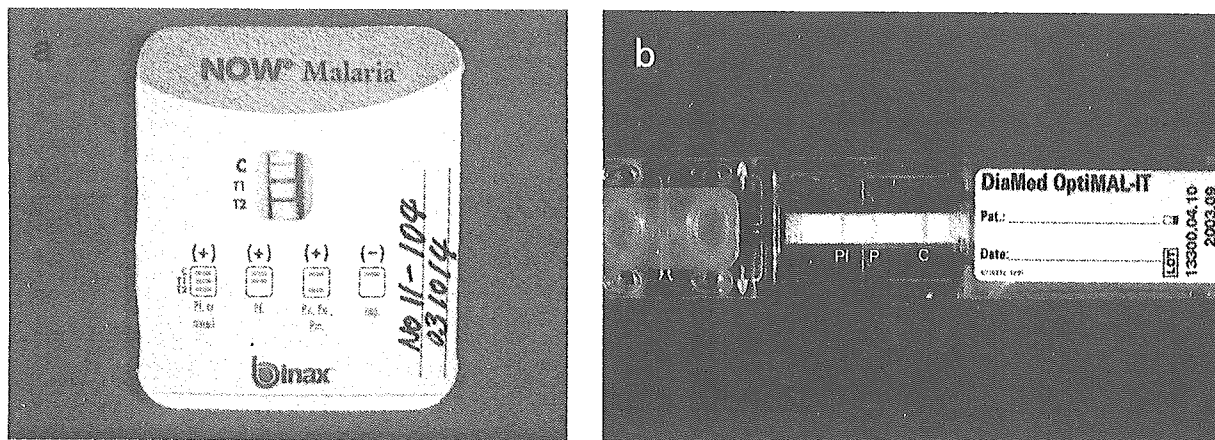


図2 マラリア原虫抗原検出キット

- a. Histidine-rich protein 2/アルドラーゼを検出する Now® Malaria (Binax 社)。C, T1, T2 の3本のバンドが出ており、熱帯熱マラリア原虫と判定される。
- b. マラリア原虫 LDH (pLDH)を検出する OptiMAL-IT (DiaMed 社)。C, P, Pf の3本のバンドが出ており、熱帯熱マラリア原虫と判定される。

検出系で90%以上であり、前者の方がやや優れている。原虫数が減るとともに陽性率が低くなるが、稀には20,000/μlの原虫数でありながら、HRP2検出系が偽陰性のこともある。HRP2抗原は治療後も1~2週間、ときには4週間程度陽性が続くことがあり、最近に熱帯熱マラリアに罹患した場合には判定に注意が必要である。また、治療効果の判定には適さない。

三日熱マラリアについてはHRP2検出系での感度はやや低い。また、卵形マラリア、四日熱マラリアについては、両者のキットにおいて感度は50%に満たない⁶⁾。このように基本的には、両者ともに熱帯熱マラリアの診断に適しているが、pLDH検出系では三日熱マラリアの診断にも有用である。

D. PCR法

研究室レベルで種々のPCR法が開発されており、ターゲットとする塩基配列、検体処理法、最終判定方法などにおいて様々である。わが国では岡山大・綿矢と湧永製薬・山根らが18S rRNA遺伝子をターゲットとし、原虫種特異的PCR-MPH法を開発したが、PCR後の反応はマイクロタイタープレート上で行うので簡便である。筆者の木村はこれを用い、診断や治療経過の判定に役立ててきた⁷⁾。また、著者の狩野は

同じプライマーを用いて、リアルタイムPCR法による原虫種特異的検出法を開発した⁸⁾。

V. 治療

本稿では治療に関する概略のみを述べ、詳細については他書の記載⁹⁾にゆずる。

A. 抗マラリア薬療法

三日熱、卵形、四日熱マラリアの急性期治療での第一選択薬はクロロキンである。しかし、クロロキン耐性三日熱マラリアも出現しており、熱帯熱マラリアに用いる抗マラリア薬を使用することもある。

三日熱マラリア、卵形マラリアの再発予防、すなわち根治療法として唯一使用可能なものはプリマキンである。しかし、世界各地でプリマキン低感受性の三日熱マラリアがみられることから、プリマキン1日量の増量、投与期間の延長など、総投与量の増量が行われつつある。

合併症のない熱帯熱マラリアでは、薬剤耐性のためにクロロキン、スルファドキシシン/ピリメタミン合剤は殆ど使われない。メフロキンは、タイ・ミャンマーあるいはタイ・カンボジアの国境などでの感染を除けば、今でも効果は期待できる。キニーネ経口薬は単独でなくドキシサイクリンとの併用が主流である。最近ではアト

バコン/プログアニル合剤、アーテメター/ルメファントリン合剤の評価が高まっているが、前者についてはすでに耐性例が報告されている¹⁰⁾。後者はアーテミシニン(チンハオス)系薬のアーテメターの急速な殺原虫効果により、早期に解熱、原虫消失がみられる。

重症マラリアでは通常、注射薬が選択される。以前からキニーネ注射薬が用いられており、重症度が高く、禁忌でない場合には初回投与のみ倍量 (loading dose) を用いることもある。耐性度が高いと予想される場合には、ドキシサイクリンなどを併用する。経口服用が可能になったらキニーネ経口薬に変更するか、あるいは最終投与終了から 12 時間以上空けてメフロキンの投与を行う。アーテミシニン系薬として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)などが用いられるが、それらの単独短期間投与では再燃を生じやすいので、一般にメフロキンなどが併用される。アーテミシニン系薬は従来、アジア地域で使われてきたが、欧米先進国でも使用が増えつつある。また、流行地では重症マラリアの治療におけるアーテミシニン系薬坐剤の効果が示されており¹¹⁾、注射薬が使用不可能な場合など、少なくとも初期対応薬としての価値が期待される。

B. 重症マラリアの支持療法

重症マラリアでは適切な抗マラリア薬療法以外に、病態に応じた支持療法として、水・電解質の管理、肺水腫/ARDS での呼吸管理、急性腎不全での血液透析、場合により交換輸血などが必要となる¹²⁾。代謝性アシドーシスでは重炭酸ナトリウムの大量投与が行われるが、効果がみられないことも多い。脳症でのステロイド薬、DIC 様出血傾向でのヘパリンは禁忌とされている。

C. 抗マラリア薬の入手

国内で承認されているマラリア治療薬は塩酸(あるいは硫酸)キニーネ経口薬、スルファドキシシン/ピリメタミン合剤、メフロキンの 3 種類のみである。しかし、「熱帯病治療薬研究班(略称)」(<http://www.ims.u-tokyo.ac.jp/didai/orphan/>

[index.html](http://www.ims.u-tokyo.ac.jp/didai/orphan/index.html)) が国内未承認のクロロキン、プリマキン、アトバコン/プログアニル合剤、アーテメター/ルメファントリン合剤、キニーネ注射薬、アーテスネートの経口剤と坐剤などを導入し、国内での使用を可能としている¹³⁾。

VI. 予 防

マラリアの予防については主に「旅行医学」の分野で扱われている。本稿ではその詳細は述べないが、流行地を訪れる人すべてが行うべき防蚊対策と、オプションとしての予防内服およびスタンバイ治療がある。後 2 者は薬物を使用するので、十分なリスク・ベネフィット分析が必要である。欧米先進国では従来、予防内服に重点をおいてきたが、最近ヨーロッパでは、特にリスクが低い場合などにスタンバイ治療を勧める傾向にある¹⁴⁾。わが国では最近、著者らが関与してマラリア予防ガイドラインを策定した¹⁵⁾、広く利用されることが望まれる。

おわりに

通常の医療機関ではマラリア患者を診ることは滅多になく、注意や関心を持ち続けるのは容易でないが、最低限、熱帯熱マラリアでは非常に短期間で重症化・死亡に至る危険があることを理解し、必要に応じて迅速に専門家に相談することを希望するものである。

本稿の内容は一部、厚生労働科学研究費補助金(新興・再興感染症研究事業)(H15-新興-22)の研究成果を含む。

文 献

- 1) Kochar DK, Saxena V, Singh N, Kochar SK, Kumar SV, Das A. *Plasmodium vivax* malaria. Emerg Infect Dis 2005; 11: 132-4.
- 2) Miller LH, Baruch DI, Marsh K, Doumbo OK. The pathogenic basis of malaria. Nature 2002; 415: 673-9.
- 3) World Health Organization, Division of Control of Tropical Diseases. Severe and complicated malaria. Trans R Soc Trop Med Hyg 1990; 84(supple 2): 1-65.

- 4) Zhou M, Liu Q, Wongsrichanalai C, et al. High prevalence of *Plasmodium malariae* and *Plasmodium ovale* in malaria patients along the Thai-Myanmar border, as revealed by acridine orange staining and PCR-based diagnoses. *Trop Med Int Health* 1998; 3: 304-12.
- 5) 木村幹男, 大友弘士, 熊谷正広, 廣重由可. 旅行者によるマラリア診断キット使用の問題. *日本熱帯医学会雑誌* 2000; 28: 1-7.
- 6) Grobusch MP, Hänscheid T, Zoller T, Jelinek T, Burchard GD. Rapid immunochromatographic malarial antigen detection unreliable for detecting *Plasmodium malariae* and *Plasmodium ovale*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2002; 21: 818-20.
- 7) Kimura M, Miyake H, Kim H-S, et al. Species-specific PCR detection of malaria parasites by microtiter plate hybridization: clinical study with malaria patients. *J Clin Microbiol* 1995; 33: 2342-6.
- 8) Katakai Y, Singhasivanon P, Krudsood S, Looareesuwan S, Kano S. Application of real-time polymerase chain reaction (PCR) analysis for detection and discrimination of malaria parasite species in Thai patients. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2004; 35 (suppl 2): 10-4.
- 9) 木村幹男, 金 恵淑, 綿矢有佑. 話題の抗微生物薬をめぐって. 4 抗原虫薬. マラリア. *臨床と微生物* 2003; 30: 621-30.
- 10) Kuhn S, Gill MJ, Kain KC. Emergence of atovaquone-proguanil resistance during treatment of *Plasmodium falciparum* malaria acquired by a non-immune North American traveler to West Africa. *Am J Trop Med Hyg* 2005; 72: 407-9.
- 11) Aceng JR, Byarugaba JS, Tumwine JK. Rectal artemether versus intravenous quinine for the treatment of cerebral malaria in children in Uganda: randomised clinical trial. *BMJ* 2005; 330: 334-6.
- 12) Pasvol G. Management of severe malaria: interventions and controversies. *Infect Dis Clin N Am* 2005; 19: 211-40.
- 13) 木村幹男, 中村哲也, 名和行文. 特集 国際化時代の感染症対策—海外渡航者の感染症. [診断・治療の実際] 研究班の薬剤保管体制と熱帯病・寄生虫薬物治療の動向. *クリニカル プラクティス* 2004; 23: 1050-3.
- 14) 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* 2005; No. 4225: 26-31.
- 15) マラリア予防専門家会議. 日本の旅行者のためのマラリア予防ガイドライン(マラリア予防専門家会議編). 東京: フリープレス; 2005.

マラリア予防における スタンバイ治療の位置づけ

総合健診センターヘルチエック

日 谷 明 裕

国立感染症研究所感染症情報センター

木 村 幹 男

はじめに

マラリアは全世界で年間に三〇五億人が罹患し、一五〇〜二七〇万人の死亡があると推定されている疾患であり、流行地では社会的・経済的損失として深刻な問題である。マラリアの中でも熱帯熱マラリアは短期間で重症化や死亡の危険があり、最も重要視されている。また、非流行地から流行地への旅行者の増加や、流行地から非流行地への移民などの増加に伴い、輸入マラリアの増加が問題となっているが、それらは世界全体で年間二〜五万例と推定されている。先進国で発病する場合でも、医療対応の遅れなどから重症化や死亡例の発生が問題となっており、

も免れないであろうが、「旅行医学」的見地で日本人旅行者をマラリアから守るために、将来的に医療従事者および旅行者におけるコセンサスの確立を目指すものがある。

一、予防内服のリスク ベネフィット分析

それらの国でも、熱帯熱マラリアは一〜二%の致死率を示している。旅行者マラリアの対策は防蚊手段、すなわち蚊に刺されないための工夫が基本であるが、詳細については他書¹⁾に譲る。さらに、リスクが高い場合には予防内服が勧められる²⁾。しかし一方では、マラリアのリスクの地理的違いがより明らかになり、予防内服による副作用も危惧されている。そのため、治療としての抗マラリア薬を携行し、マラリアが疑われて、しかも迅速に医療機関を受診できない時に服用する「スタンバイ治療」が注目を浴びている。

わが国では予防内服の認識も十分な段階であり、スタンバイ治療を扱うのは時期尚早のそしり

マラリアのリスクが高い場合

(サハラ以南アフリカ等の滞在で、夜間の外出が避けられない場合など)の予防内服では、薬剤による副作用のリスクよりも、それにより罹患を防ぐベネフィットが上回ると考えられる。しかし、副作用は予防薬の種類により異なり、また服用者の条件により異なる。ヨーロッパで一九八五年より予防薬として導入され主流の座を占めてきたメフロキンについては精神神経系副作用が問題となっている³⁾が、危険因子として、うつ病・てんかんの既往、大酒、いわゆる“recreational drug”との併用、女性⁴⁾などが挙げられており、これらが除かれる状況では副作用のリスクは低下する。一方、予防効

果は薬剤の種類と地域の組み合わせに大きく関係し、薬剤耐性の進行⁵⁾により経時的にも変化する。

このように、比較対象のリスクとベネフィットは両者ともに一定ではない。副作用の発生およびマラリアの罹患につき、単純にそれぞれの発生数で比較するか、あるいは重症化や死亡の例数で比較するかによって大きく異なる。広くは、副作用による影響をどう評価するか、どの程度のリスクを避けようと思うかなど、個人の考え方に関係する部分もある。結局のところ、リスクベネフィット分析の結果を万人が納得する形で示すのは容易ではない。

滞在期間が長くなると、それに伴いマラリア罹患率は高まるが、副作用の発生は、特にメフロキンの場合、服用開始初期に多く、滞在期間に比例して多くなるわけではないとされる⁶⁾。したがって、一定期間以上の滞在では予防内服によるベネフィットは副作用のリスクを上回ると考えられる。欧米では具体的に、サハラ以南アフリカに数日以上滞在する場合、メフ

＊【用語】スタンバイ治療

本稿では「スタンバイ治療」で統一するが、英語では“self-treatment” “presumptive treatment” “standby treatment” “standby emergency treatment” “emergency standby treatment”等、多くの用語が使われている。

また、最近“standby emergency medication¹⁰⁾”という用語も使われるが、この治療が正式な治療でなく緊急避難的な抗マラリア薬の服用であることを考えると、本用語が最適と思われる。

表1 スタンバイ治療の条件

- 1) マラリア流行地に入ってから7日以上経過してマラリアを疑わせる発熱* (37.5℃以上**)を生じた場合には、直ちに医療機関を受診する必要がある。
- 2) 発熱を生じてから24時間以内に医療機関の受診が不可能であれば、マラリアのスタンバイ治療を開始する。
- 3) スタンバイ治療開始後も可及的速やかに医療機関を受診する。

* ほとんどの場合、悪寒を伴う発熱である。

** 38℃以上とすることもある。

開始時期は、スタンバイ治療薬の初回服用より一週間経ってからとする。ただし、キニーネによるスタンバイ治療後にメフロキンの予防内服を行う場合は、キニーネの最終服用後一週間以降とする¹¹⁾。

また、スタンバイ治療では予防内服薬と同じ薬剤を使うべきでな

ロキン予防内服のベネフィットは副作用のリスクを上回ると考える専門家が多い。しかし、東南アジア、中東、中米などの大部分ではマラリア、特に熱帯熱マラリア罹患の頻度が低いので、逆に副作用のリスクがベネフィットを上回ると考えられる。そのため、これらの地域への旅行者に対しては予防内服に代わり、スタンバイ治療が重要な選択肢として取り上げられることになった。

二、スタンバイ治療[＊]とは？

(1) 特殊性

一般人の間でも体調が悪い時に薬剤を携行していれば、医療機関の判断でなく自分の判断で服用することとはよく行われる。現代の旅行医学でも旅行者下痢症に対する自己治療は概ね認知されている。しかし、マラリアは旅行者下痢症とは異なり、治療が少しでも不適切であると重症化・死亡の危険がある。さらに、マラリア以外にも危険な発熱性疾患の可能性があり、マラリアにとられそれらの疾患の治療の開始が遅れると、こ

れまた重症化・死亡の可能性がある。その点、旅行者下痢症に対する自己治療の基準はより明確である。このように、マラリアのスタンバイ治療では長所・短所が両者ともに大きい特徴があり、それだけクリティカルな行為である。

(2) 二種類のスタンバイ治療

予防内服とスタンバイ治療とは

常二者択一的なものとは限らない。予防内服を行っていてもマラリアに罹患する可能性があることから、予防内服のバックアップ手段としてのスタンバイ治療もある。欧米でスタンバイ治療を議論する時には、この場合のスタンバイ治療を前提としていることも多い。

(3) 実施の条件

マラリアの潜伏期間は通常、七日あるいはそれ以上である¹²⁾。したがって、それより短期間の旅行であれば帰国後に国内医療機関の受診が可能であり、スタンバイ治療の適応とはならない。現地でも迅速に医療機関を受診できる場合にも適応とはならない。

また、スタンバイ治療実施後も可及的速やかに医療機関を受診することが条件となる。それは、マラリアでない可能性もあり、仮にマラリアであるとしても薬剤耐性の問題¹³⁾から抗マラリア薬の変更の必要性もあろうるからである。このような条件につき、WHO¹⁴⁾および英国¹⁵⁾のガイドラインなどが示している項目を基にして、治療の条件を表1にまとめた。

(4) 技術的問題

表2 予防内服とスタンバイ治療の違い

予防法	長所	短所
予防内服	<ul style="list-style-type: none"> 毎日あるいは毎週1回の服用で、間違いが起きにくい マラリアの発症を抑える(失敗しても後の治療に期待できる) 	<ul style="list-style-type: none"> 副作用のリスクがベネフィットを上回る場合もある にせの安心感を持ちやすい
スタンバイ治療	<ul style="list-style-type: none"> ベネフィットが副作用のリスクを上回ると考えられる 旅行者の自己責任、すなわち早期診断・治療の必要性を自覚させる 	<ul style="list-style-type: none"> 服用方法が複雑で、間違いが起きやすい 嘔吐した場合、解熱しない場合の対処法が難しい マラリア以外の疾患である場合、それが悪化する可能性がある マラリアの発症は抑えない(失敗すると後の手段は限られる) 国によっては法的問題

い³³⁾。理由は、薬剤の毒性が増強し、しかも無効である可能性が高いからである。

(5) 法的な問題

欧米先進国でも添付文書にスタンバイ治療は記載されていない³⁴⁾。このことから、スタンバイ治療の

処方では法的にリスクを伴う可能性が危惧される。一方で、迅速に医療機関を受診できない場合に、マラリアにより重症化・死亡するのを防ぐ重要な手段としても考えるべきである³⁵⁾。医療従事者が自らの法的リスクのみに配慮し旅行者の健康を損なうことにな

るとしたら、これまた問題ではなからうか。

わが国での法的な扱いについて、厚生労働省の担当部署に問い合わせたところ、①医師が診察をして、当該者に対する当該薬剤の使用が医学的に問題ないことを確認し、

②どのような状況で服用すべきか、逆にどのような状況では服用すべきでないかを説明し、③服用手順や服用量、服用の際の留意点、発生しうる副作用などを十分に説明すれば医師法上の問題はな

いと考える、との回答であった。

しかし、それぞれの詳細については高度に専門的なものであり、スタンバイ治療の処方

は、スタンバイ治療のみが行うべきものと考えられる。

三、スタンバイ治療の適応

(一) 予防内服なしの場合
マラリアのリスクが高い場合には予防内服が基本であり、予防内服なしでのスタンバイ治療を勧め

るのは、一般にはリスクが低い場合である³⁶⁾。

しかし、マラリアのリスクが高い場合でも、スタンバイ治療を考慮すべき場合もあると思われる。①使用可能な予防薬が禁忌である、②短期間に頻回に旅行する(例えば航空機乗務員、ある種のビジネスマン

など)、③最終的に旅行者が予防内服を選択しない³⁷⁾、などである。④については、曝露期間は短くても長期間予防内服を続けることになり、副作用のリスクがベネ

フィットを上回ると思われ、⑤については、十分に説明した後での旅行者自身の決定であれば尊重すべきであると思われるからである。

(二) 予防内服のバックアップの場合
薬剤耐性のために予防効果が低いと予想される場合、副作用、旅行スタイル、本人の性格などから

予防内服のコンプライアンスが不良と予想される場合など³⁸⁾では、バックアップとしてのスタンバイ治療も考慮すべきである。

四、予防内服との違い
予防内服とスタンバイ治療の違いを理解することが必要であり、それぞれの長所と短所を表2にまとめた。個々の旅行者においてそれぞれの長所が生かされるかどうか、短所が克服されるかどうか、必要な注意事項が守られるかどうかの十分な検討が必要である。

表2に示すスタンバイ治療の短所についても十分に理解する必要があるが、副作用も一般に予防内服よりも高頻度である(例えばメフロキンの場合、六〇倍³⁹⁾)。

五、スタンバイ治療の実態
スタンバイ治療は実際に多く行

われているが、予防内服と比べてまとまったデータが示されることは少なく、有用性・安全性などの評価が不十分である。

一九九〇年代前半のスイス旅行者一八七人における研究では、発熱した者が一〇・四%であったが、スタンバイ治療を行った六名のうち、後日、抗体検査でマラリアが確定したのは一名で、スタンバイ治療が過度に行われることの危険性が指摘された¹⁰⁾。

また、一九九三年のドイツ旅行者二八七人を対象とした研究では、旅行中に発熱した者が八・一%、スタンバイ治療(ほとんどが予防内服のバックアップとして)を行った者が一・四%であったが、発熱した者がマラリアでないと考えた理由はほとんどの場合正当であると思われる。スタンバイ治療を行った者の中で、後日、抗体測定にて熱帯熱マラリアと判明したのは一〇・八%であったが、これを特別過度とみなしてはいない¹⁰⁾。

スタンバイ治療はその性格上、ある程度過剰に行われるのは不可避であるが、その許容範囲につい

てのコンセンサスは得られていない。

わが国では、筆者(木村)らが日本人海外渡航者に対するアンケート調査を行った結果、定期的に医療機関を受診できる状況でのスタンバイ治療、スタンバイ治療実施後に迅速に医療機関を受診していない、などの問題点が明らかになった¹¹⁾。今後、わが国でもスタンバイ治療を積極的に導入する際には、この種の問題が起きないように、旅行者および医療従事者に対する効果的な啓発を行う必要がある。

六、迅速診断キット

マラリア原虫抗原の検出法として、海外ではhistidine-rich protein 2 (HRP2)を検出するNow[®] Malaria (Binax社)、pLDHを検出するOptiMAL-IT (DiaMed社)が発売されている。最も重要な熱帯熱マラリア原虫の検出感度については、HRP2検出系のほうがやや優れているとされている。迅速診断キットの使用・判定が適切に行われれば、スタンバイ治療

の質が高まると予想されるので、

一般の旅行者がこれを用い、その結果を基にスタンバイ治療を行う方法に期待が持たれた¹²⁾。しかし、前もって血液と試薬を反応させたキットを渡し、説明書に従って判定させたところ、かなりの間違いがあることが示された¹³⁾。

また、ケニアにおいて発熱している旅行者九八名にEITC[®]検出系キットを渡し、添付の説明書のみで検査・判定を行わせたところ、正確に検査を行うことができたのは六八%で、最終的に判明した一名の熱帯熱マラリア患者のうち、自分で陽性の判定ができたのはわずか一名であった¹⁴⁾。

さらに、帰国後の有症状旅行者一五三名を対象とした研究では、途中から筆者らが詳細な説明書を作成し、しかも採血のために特殊なランセットを使うことになった。全体として九一%の旅行者が正確に検査を行い、二一名の熱帯熱マラリア患者のうち一名を除き、他はすべて熱帯熱マラリアと判定できたが、旅行者自身によるキットの使用は時期尚早との意見

であった¹⁵⁾。

迅速診断キットの検出感度は優れているが¹⁶⁾、旅行者が添付の説明書のみで実施するのは危険にもなりかねない。一般の旅行者に使用を勧めるためには、今後、その条件をより明らかにする必要があるので¹⁷⁾。

七、スタンバイ治療薬

スタンバイ治療薬としては、一般の薬剤と同様に効果が大きいこと、副作用が少ないこと、小児、妊婦、授乳婦に対して安全であることなどのほかに、服用法が簡単であること¹⁸⁾が要求される。しかし完璧なものはなく、「効果が大きい」「副作用が少ない」のどちらにどの程度の重きを置くかにより評価が異なってくる。いずれにしても、スタンバイ治療薬の選択に当たっては、現地におけるマラリアの種類、流行度、薬剤耐性、旅行者の持病、常用薬剤などのさまざまな情報が不可欠である。

わが国でスタンバイ治療薬の候補となるのは、キニーネ経口薬、スルファドキシシン/ピリメタミン

表3 国内でスタンバイ治療薬の候補になる薬剤の概要

一般名	商品名	投与量 (成人を基本)	禁忌*	備考
メフロキン	メファキン 「エスエス」	15mg/kgの単回投与、メフロキン耐性地域では6～24時間後に10mg/kgの追加で計25mg/kg	精神疾患あるいは痙攣性疾患、重症な精神神経疾患の既往、ハロファントリンの併用治療、過去4週間以内のメフロキン治療	キニーネの最終服用後12時間以内には使用しない。類似薬(キニーネ、キニジン、クロロキン)の同時服用では心毒性の増強、痙攣のリスク増加のため、厳重な監視が必要。β遮断薬、Ca拮抗薬、抗ヒスタミン薬(H ₁ 拮抗薬を含む)、フェノチアジンとの同時服用ではQTc間隔延長の可能性
スルファドキシシン/ピリメタミン合剤	ファンシダール	500mg/25mg錠剤を3錠単回	高度の肝障害・腎障害、巨赤芽球性貧血	治療効果は低下しており、ステイヴンス・ジョンソン症候群、中毒性表皮壊死症などの重症の皮膚疾患(HIV感染者では特に高頻度)もありうるので、使われない傾向
キニーネ	硫酸キニーネ、 塩酸キニーネ	キニーネ塩1,800mg/日・分3で5～7日間	耳鳴、視神経炎、溶血、重症筋無力症	キニーネ高度耐性地域では単独でなく、ドキシサイクリン、クリンダマイシンなどとの併用。副作用としていわゆる“cinchonism”，小児、妊婦、重症疾患では低血糖の誘発
キニーネ・ ドキシサイクリン**併用	硫酸キニーネ、 塩酸キニーネ	キニーネ塩1,800mg/日・分3で3日間	上記キニーネの項参照	上記のキニーネの項参照
	ピブラマイシン、 他	200mg/日・分2で7日間	肝機能異常	消化器症状(食道潰瘍を含む)、光線過敏、膈カンジダ症

* いずれも当該薬剤に対するアレルギーでは禁忌。
スルファドキシシン/ピリメタミン合剤では、特にサルファ剤アレルギーに注意が必要。
**マラリアの治療薬としては認可されていない。

合剤(ファンシダール)、メフロキン(メファキン「エスエス」)の三種類のみである(表3)。しかし、キニーネ経口薬では服用期間が長く、コンプライアンスが悪化しやすく、併用により服用法が複雑になること、また、単独では効果が低く、ドキシサイクリンなどの併用により効果が低下しており、スティーヴンス・ジョンソン症候群、中毒性表皮壊死症などの重症の皮膚疾患(HIV感染者では特に高頻度)もありうるので、使われない傾向。キニーネ高度耐性地域では単独でなく、ドキシサイクリン、クリンダマイシンなどとの併用。副作用としていわゆる“cinchonism”，小児、妊婦、重症疾患では低血糖の誘発。上記のキニーネの項参照。上記のキニーネの項参照。消化器症状(食道潰瘍を含む)、光線過敏、膈カンジダ症。

英国では、スイスのガイドラインに加えてキニーネ単独あるいはドキシサイクリンとの併用が挙げられている(ただし、メフロキンに関しては消極的)²³⁾。英国の医療機関では熱帯熱マラリアの治療薬としてキニーネが中心であることの反映と思われる。
スイスと英国いずれの場合でも、クロロキンが勧められる地域は限定されており、スルファドキシシン/ピリメタミン合剤は両国のガイドラインから削除されている。ヨ

海外のマラリア予防ガイドラインでは他の薬剤も対象となっている(表4)。いち早くスタンバイ治療の導入を行ったスイスの場合、クロロキン、メフロキン、アトバコン/プログアニル合剤(Malariole)、アーテメター/ルメファントリン合剤(Ramnet)が挙げられている²³⁾。

重篤な副作用があること、メフロキンでは時に精神神経系副作用が問題となること^{12),14)}など、いず

表4 海外でスタンバイ治療薬として使用されている薬剤*の概要

一般名	商品名	投与量 (成人を基本)	禁忌*	備考
クロロキン	Nivaquine, Aralen, Resochin, Avloclor など	クロロキン塩基 として初回 10 mg/kg, 6, 24, 48時間後にそれ ぞれ 5mg/kg で, 計 25mg/kg	てんかんの 既往, 乾癬	通常は三日熱, 卵形, 四日熱マラリアが対象. 熱帯熱マラリアで効果 があるのは中米のみ
アトバコン ／プログア ニル合剤	Malarone	250mg/100mg の合剤4錠を1 日1回・3日間	高度腎障害 (クレアチニ ンクリアラ ンス30ml/ 分未滿)	Non-immune での治 療経験は少ない. リフ アンピシム, リファブ チン, メトクロプラミ ド, テトラサイクリン との同時服用でアトバ コンの血漿中濃度の低 下. 一部に耐性の報告
アーテメタ ー／ルメフ ァントリン 合剤	Riamet	20mg/120mgの 合剤4錠を0, 8, 24, 36, 48, 60 時間後の計6回	現在のところ特になし	Non-immune での治 療経験は少ない. QTc 間隔延長を含む心電図 異常は認められていな い

* 表3に示した薬剤を除く。

**いずれも当該薬剤に対するアレルギーでは禁忌。

ヨーロッパではアーテメター／ルメ
ファントリン合剤の評価が高まっ
ているが、non-immuneのマラリ
ア患者でのまとまったデータとし
てはまだ少ない²³⁾。
これに対し米国では予防内服が
中心で、スタンバイ治療に重きを
置いていない。また、スタンバイ
治療薬としてもアトバコン／プロ
グアニル合剤のみである¹⁵⁾。
このような国による違いの理由
として、薬剤の認可状況のみなら
ず、予防内服およびスタンバイ治
療の位置づけ、副作用に対する評

価や考え方の違いがありうる。

おわりに

マラリアのリスクが高い場合に
は予防内服が勧められるが、リス
クが低い場合、また、リスクが高
い場合でも特殊な例ではスタンバ
イ治療が重要なオプションと考え
られる。しかし、スタンバイ治療
に伴うリスクも十分認識すること
が必要であり、熟練した医療従事
者のみが処方すべきであると思わ
れる。今後、日本人旅行者のマラ
リア予防をどのように行うべき
か、その中でスタンバイ治療をど
う位置づけるべきかについて、考
える機会になればと望むものであ
る。

〔文 献〕

1) Kassianos G: Int J Clin Pract
55: 580, 2001. 2) Stürchler MP:
Travelers' Malaria (Schlagenhauf
P, ed), BC Decker, Hamilton, 2001,
p119. 3) Petersen E: Expert Rev
Anti-Infect Ther 2: 89, 2004. 4)
Kimura M, et al: J Travel Med 10:
122, 2003. 5) 木村幹男, 他: 日本
醫事新報 No 3828: 37, 1997. 6)
Overbosch D, et al: Clin Infect Dis
33: 1015, 2001. 7) Schlagenhauf P,
et al: BMJ 327: 1078, 2003. 8)
Wongsrichanalai C, et al: Lancet
Infect Dis 2: 209, 2002. 9)
Knobloch J: J Travel Med 11: 374,
2004. 10) Bannister B, et al:
Travel Med Infect Dis 2: 119,
2004. 11) Schlagenhauf P, et al:
Bull World Health Organ 73: 215,
1995. 12) Schlagenhauf P: Trav-
elers' Malaria (Schlagenhauf P,
ed), BC Decker, Hamilton, 2001,
p446. 13) World Health Organi-
zation: International Travel and
Health 2003, WHO, Geneva, 2003,
p135. 14) Bradley DJ, et al: Com-
mun Dis Public Health 6: 180,
2003. 15) Centers for Disease
Control and Prevention: Health
Information for International
Travel 2003-2004, CDC, Atlanta,
2003, p99. 16) Nothdurft HD, et
al: Trop Med Parasitol 46: 161,
1995. 17) Kimura M, et al: Trav-
el Med Infect Dis, 印刷中. 18)
Trachsel M, et al: Trop Med Int
Health 4: 442, 1999. 19) Jelinek
T, et al: Lancet 354: 1609, 1999.
20) Whitty CJM, et al: Am J Trop
Med Hyg 63: 295, 2000. 21) 木村
幹男, 他: 日本熱帯医学会雑誌 28: 1,
2000. 22) Bundesamt für Gesund-
heit: Bull BAG 14: 1, 2004. 23)
Toovey S, et al: BMJ 324: 1585,
2002.

CLINICAL CHARACTERISTICS OF IMPORTED MALARIA IN JAPAN: ANALYSIS AT A REFERRAL HOSPITAL

TOSHIYUKI MIURA, MIKIO KIMURA, TOMOHIKO KOIBUCHI, TOKIOMI ENDO, HITOMI NAKAMURA, TAKASHI ODAWARA, YUSUKE WATAYA, TETSUYA NAKAMURA,* AND AIKICHI IWAMOTO

Division of Infectious Diseases, Advanced Clinical Research Center, Institute of Medical Science, University of Tokyo, Tokyo, Japan; Infectious Disease Surveillance Center, National Institute of Infectious Diseases, Tokyo, Japan; Department of Infectious Diseases and Applied Immunology, Institute of Medical Science, University of Tokyo, Tokyo, Japan; Department of Drug Informatics, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Okayama University, Okayama, Japan

Abstract. Imported malaria remains an important problem in Japan. We have reviewed the medical records of 170 cases of malaria in our hospital, which corresponds to 14.9% of the total cases in Japan. The predominant malarial species was *Plasmodium falciparum* (52.3%), and the most frequent area of acquisition was Africa (54.2%), followed by Asia (20.9%) and Oceania (19.6%). The most common reason for travel among Japanese patients was business. A significant proportion (22.2%) of vivax malaria cases experienced relapse despite standard primaquine therapy. Most primaquine failures were from Oceania. We also found that a substantial number of Japanese patients contracted malaria without chemoprophylaxis and consulted medical facilities with an unfavorably long delay from initial symptoms (median: 3.0 days). Direct education of travelers and travel companies, in addition to health care providers, is likely necessary to improve outcomes of imported malaria.

INTRODUCTION

Forty-one percent of the world's population live in areas where malaria is transmitted, and an estimated 700,000–2.7 million persons die of malaria each year. (<http://www.cdc.gov/malaria/facts.htm> WorldMalaria.) In Japan, indigenous malaria was eradicated in 1961.¹ Recently, an increasing number of Japanese have been traveling to malaria-endemic countries for business and vacation. People from countries with malaria endemicity have also been visiting Japan for education. This global travel has resulted in 100–160 cases of imported malaria per year.^{1–3} The number of physicians, however, who can diagnose malaria and treat it appropriately has fallen in Japan as the current priority of medical research and education has moved to chronic diseases such as cancer or cardiovascular diseases. Most technologists are also not trained to diagnose malaria on properly prepared thin and thick blood smears. Diagnostic delay with falciparum malaria can result in increased mortality, especially among nonimmune travelers. It is therefore important for physicians to have a low index of suspicion for malaria as a cause of acute febrile illness among Japanese travelers and immigrants from malaria-endemic countries.

Recently, two reports were published describing the global statistics of imported malaria in Japan based on data from the national surveillance system.^{1,2} To further evaluate clinical problems in the management of malaria in Japan, a detailed review of individual patient medical records is necessary. The Institute of Medical Science (IMS) Hospital at the University of Tokyo has been a referral center for cases of malaria in Japan for decades. Malaria cases managed at IMS Hospital account for 10–20% of the total cases in Japan. In this study, we reviewed patient medical records of 170 malaria cases seen at IMS Hospital from 1992 to 2001 and analyzed their demographic and clinical data.

MATERIALS AND METHODS

All confirmed cases of malaria at IMS Hospital from January 1992 to December 2001 were reviewed. The following parameters were included: age, sex, suspected area of contraction, nationality, *Plasmodium* species, antimalarial treatment, duration of symptoms prior to seeking medical care, use of chemoprophylaxis, complications, prognosis, and evidence of relapse or recrudescence. Patients who were treated abroad and visited IMS Hospital for follow-up after clearance of parasitemia were excluded unless their blood smears performed in Japan were positive. All cases were diagnosed with conventional microscopic examination of Giemsa staining of thin and thick blood films by technicians or physicians with expertise in tropical medicine, and the diagnosis was always confirmed by polymerase chain reaction (PCR) in indeterminate cases.⁴ Collected data were analyzed using EpiInfo2002 downloaded from the Web site of the U.S. Centers for Disease Control and Prevention. All statistical analyses were performed with two-tailed test, and $P < 0.05$ was considered statistically significant.

RESULTS

Overall, there were 170 confirmed cases of malaria at IMS Hospital from January 1992 to December 2001. There were no indigenously acquired cases. According to national surveillance systems, the annual number of malaria cases in Japan has remained stable at 103–156 cases for the decade.^{1,2} The number of cases at IMS Hospital has accounted for 9.0–21.4% (average 14.9%) of all cases in Japan. Seventeen of the 170 cases were relapses or recrudescence (4 episodes from 2 subjects with *Plasmodium ovale*, 12 episodes from 9 subjects with *Plasmodium vivax*, and 1 episode from a subject with *Plasmodium falciparum*) after treatment at IMS Hospital and were excluded from analysis to avoid redundancy. Of 153 cases, 101 were Japanese citizens and 52 were foreigners (Table 1). Seven of the 52 foreigners were from industrialized countries without indigenous malaria and had traveled to malaria endemic tropical countries prior to visiting Japan. The remaining 45 people were from malaria-endemic countries. There was no significant difference in demographic data between Japanese and foreign patients (Table 1). *Plasmodium*

* Address correspondence to Tetsuya Nakamura, Department of Infectious Diseases and Applied Immunology, Institute of Medical Science, University of Tokyo, 4-6-1 Shirokanedai Minato-ku, Tokyo 108-8639, Japan. E-mail: tnakamur@ims.u-tokyo.ac.jp

TABLE 1

Characteristics of imported malaria in the past decade in IMS hospital

	All	Japanese	Foreigner	P value
Number of all cases	170	116	54	—
Number of new cases*	153	101	52	—
Age (mean ± SD)	34.8 ± 11.2	35.4 ± 12.7	33.8 ± 7.7	0.42†
Male:female	124:29	84:17	40:12	0.35‡
Species N (%)§				
Pf	80 (52.3)	50 (49.5)	30 (57.7)	
Pv	55 (35.9)	38 (37.6)	17 (32.7)	
Po	14 (9.2)	11 (10.9)	3 (5.8)	0.46‡
Pm	3 (2.0)	1 (1.0)	2 (3.8)	
Pf/Pv	1 (0.7)	1 (1.0)	0 (0.0)	
Total	153 (100)	101 (100)	52 (100)	—
Suspected contraction areas N (%)¶				
Africa	83 (54.2)	51 (50.5)	32 (61.5)	
Asia	32 (20.9)	19 (18.8)	13 (25.0)	
Oceania	30 (19.6)	25 (24.8)	5 (9.6)	
South America	3 (2.0)	1 (1.0)	2 (3.8)	0.15‡
Africa/Asia	3 (2.0)	3 (3.0)	0 (0.0)	
Asia/Oceania	1 (0.7)	1 (1.0)	0 (0.0)	
EU	1 (0.7)	1 (1.0)	0 (0.0)	
Total	153 (100)	101 (100)	52 (100)	—

* Excluding relapse and recrudescence after treatment of initial event.

† Student *t* test.

‡ χ^2 test.

§ Pf, Pv, Po, and Pm represent *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale*, and *P. malariae*, respectively. Pf/Pv means mixed infection of Pf and Pv.

¶ "Africa/Asia" and "Asia/Oceania" mean that patients traveled around more than one area, and it was impossible to determine the estimated contraction area.

falciparum was the leading species among both Japanese and foreign patients, followed by *Plasmodium vivax*, *Plasmodium ovale*, and *Plasmodium malariae* (Table 1). The proportion of *P. falciparum* cases tended to increase between the first and second half of the decade. Nevertheless, there was no statistical significant difference (47.6% versus 58.6%, $P = 0.176$, χ^2 test). Africa was the most frequent area of acquisition in both groups throughout the decade, followed by Oceania among Japanese patients and by Asia among foreign patients. Overall, Oceania overtook Asia as the second most common area of malaria acquisition in the second half of the decade (Asia versus Oceania: 21.7% versus 15.7% in the first half decade, 20.0% versus 24.3% in the second half decade).

P. falciparum infection accounted for 74.4% of cases from Africa, 40.0% from Oceania, 12.5% from Asia, and 0% from South America. These proportions remained stable through the decade (data not shown).

The purpose of travel to malaria-endemic areas was reported for all of Japanese patients with malaria. Contrary to our expectation, the proportion of travelers for sightseeing has not increased in the second half decade (first versus second half decade: 27.6% versus 27.9%), and business was the most common purpose through the decade (first versus second half decade: 70.7% versus 69.8%). On the other hand, visiting friends and relatives (VFR) accounted for only 1.0% in the decade.

The use of chemoprophylaxis was available for 100 of 101 Japanese patients. The percentage of Japanese patients with malaria who had taken chemoprophylaxis decreased dramatically between 1992–1996 and 1997–2001 (48.3 versus 14.3%, $P = 0.0003$). Although chloroquine was the leading agent used between 1992 and 1996 (Table 2), no patients took it from 1997 to 2001. Four patients acquired vivax malaria despite taking mefloquine for chemoprophylaxis. These four cases

TABLE 2

Comparison of chemoprophylaxis between 1992–1996 and 1997–2001

Chemoprophylaxis among Japanese patients N (%)	1992–1996	1997–2001	P value*
Chloroquine	18 (31.0)	0 (0.0)	
CP	2 (3.4)	0 (0.0)	
Mefloquine	1 (1.7)	3 (7.1)	0.0006
SP	1 (1.7)	0 (0.0)	
Others	6 (10.3)	3 (7.1)	
None	30 (51.7)	36 (85.7)	
Total	58 (100)	42 (100)	—

* χ^2 test between 1992–1996 and 1997–2001.

CP, chloroquine/proguanil; SP, sulfadoxine/pyrimethamine.

were thought to represent relapses, as none had taken primaquine after leaving the malarious areas.

Mefloquine has been the most frequently prescribed anti-malarial treatment against *P. falciparum* infection (82.5%, data not shown). Chloroquine was used in several cases in the early 1990s but has not been used since 1997. Atovaquone/proguanil and artesunate have been used in a limited number of patients. Of 80 patients with falciparum malaria, only 4 cases had severe complications; 1 case of cerebral malaria, 2 cases of renal failure, and 1 case of severe anemia. There were, however, no deaths attributable to malaria. Of 38 cases of vivax malaria among Japanese patients, 36 were prescribed primaquine to prevent relapse after successful treatment with schizonticides. Despite primaquine prophylaxis, eight cases (22.2%) experienced relapse. Six of these cases (75.0%) contracted malaria in Oceania; mostly Papua New Guinea (Table 3). In cases in which relapse occurred after standard primaquine treatment (15 mg base per day for 14 days), modified regimens with larger doses or longer periods of primaquine were administered with favorable results (Table 3).

We analyzed the length from onset of symptoms to first medical consultation among Japanese patients (Figure 1). Data was available for 99% of Japanese patients. The mean and median duration was 4.7 days (95% confidence interval [CI]: 3.7–5.7) and 3.0 days (interquartile range [IQR]: 2.0–5.0 days), respectively. The mode was 2.0 days (18.9%). In cases of falciparum malaria, the mean and median duration were 4.1 days (95% CI: 2.5–5.7) and 2.0 days (IQR: 1.0–5.0), respectively. There were 12 falciparum malaria patients who visited clinics 5 days or more after onset of illness. Nine patients had taken chemoprophylaxis (chloroquine: 4; unknown: 1) and/or had self-administered antimalarials (chloroquine: 5; halofantrine: 1) prior to presentation. Of the three patients with delayed presentation who had not received antimalarials, one had renal failure (6 days) and the other two had no complications (7 and 11 days).

DISCUSSION

This retrospective review of malaria cases at a national referral hospital corresponds to 14.9% of the total cases in Japan over 10 years. This study represents the largest review of clinical characteristics and outcomes of patients with malaria in Japan. Falciparum malaria accounted for about 50% of total malaria cases at the IMS Hospital. The proportion of *P. falciparum* cases is relatively high in France (around 80%), moderate in Germany and the United Kingdom (around

TABLE 3
List of vivax malaria cases that had relapses after primaquine treatment

Case	Sex	Age	Year of first episode	Contracted countries	Episode	Schizonticides	Primaquine regimens
1	M	30	1992	Malaysia	1st	CRQ	15 mg base for 14 days
					2nd	CRQ	30 mg base for 7 days
					3rd	CRQ	15 mg base for 14 days × 2 courses
2	M	23	1993	Papua New Guinea	1st	CRQ	15 mg base for 14 days
					2nd	CRQ	15 mg base for 14 days × 2 courses
3	M	44	1993	Papua New Guinea, Indonesia	1st	CRQ	15 mg base for 14 days
					2nd	CRQ	15 mg base for 14 days
					3rd	CRQ	15 mg base for 14 days × 2 courses
4	M	22	1997	Papua New Guinea	1st	CRQ	15 mg base for 14 days
					2nd	CRQ	15 mg base for 14 days × 2 courses
					3rd	CRQ	30 mg for 11 days
5	M	32	1997	Papua New Guinea, Solomon Island	1st	MEF	15 mg base for 9 days
					2nd	CRQ	Lost to follow-up
6	M	34	1998	Philippines	1st	CRQ	15 mg base for 14 days
					2nd	CRQ	15 mg base for 14 days
7	M	49	2001	Papua New Guinea	1st	CRQ	15 mg base for 14 days
					2nd	CRQ	30 mg base for 14 days
					3rd	CRQ	30 mg base for 28 days
8	M	24	2001	Vanuatu	1st	CRQ	15 mg base for 14 days
					2nd	MAL	30 mg base for 14 days

CRQ, chloroquine; MAL, atovaquone/proguanil.

60%), and low in the United States (around 40%).⁵ The proportion of falciparum malaria cases in Japan seems to lie between European countries and the United States. European countries are geographically close to Africa where *P. falciparum* is a dominant species, whereas the United States is closer to Central and South America where *P. vivax* is predominant. Japanese travel to both Africa and Asia/Oceania likely accounts for this midrange proportion of *P. falciparum* in IMS Hospital.

VFR, which is one of the most common reasons for travel to malarious areas in Western countries, accounted for only 1.0% of Japanese travelers. In the United Kingdom, where immigrants compose a substantial percentage of populations, VFR, holidays, and business accounted for 56%, 12%, and

6.5%, respectively.⁶ Because Japan is racially homogeneous, VFR is not likely to be a major reason for travel to malaria-endemic countries. Business travels accounted for 70% among Japanese patients throughout the decade. In Germany, where the number of immigrants from malarious countries is small like Japan, however, business travel accounted for only 18%, and 75% was holiday travels.⁷ This contrasting result might be explained by the difference in the number of sightseeing travelers to malarious areas between Japan and Germany. Nevertheless, detailed investigation would be required to clarify it. Improving travel advisements to overseas employees is likely to contribute to reduction in the number of imported malaria in Japan.

There are no national guidelines for malarial prophylaxis or treatment in Japan. At IMS Hospital, mefloquine is used to treat falciparum malaria without complications, intravenous quinine for severe falciparum malaria, and chloroquine for nonfalciparum malaria. Although we have not experienced mefloquine-resistant falciparum malaria, it is well-known that multidrug-resistant falciparum malaria has emerged in Southeast Asia, especially at the border between Thailand and Myanmar and between Thailand and Cambodia.^{8,9} Because many Japanese visit Thailand, health care providers must be aware of potential resistance when treating patients returning from these areas. Fortunately, we experienced no deaths from malaria at our institution. However, we previously reported that the case fatality rate (CFR) nationally from falciparum malaria is 3.3%.² This CFR is as high as that of Germany (3.6%) and much higher than that of France (1.98%), the United States (1.01%), and the United Kingdom (0.65%).⁵ A high CFR could be attributable to better mortality reporting compared with total case reporting,⁵ a high proportion of patients without immunity to malaria,¹⁰ or poor management of complicated malaria.¹⁰ These factors may explain the discrepancy of CFR between the IMS Hospital and the rest of Japan. Alternatively, travelers who are aware of their malaria risk may present earlier to reference hospitals for tropical medicine. Unawareness of malarial risk will lead to delayed

cases

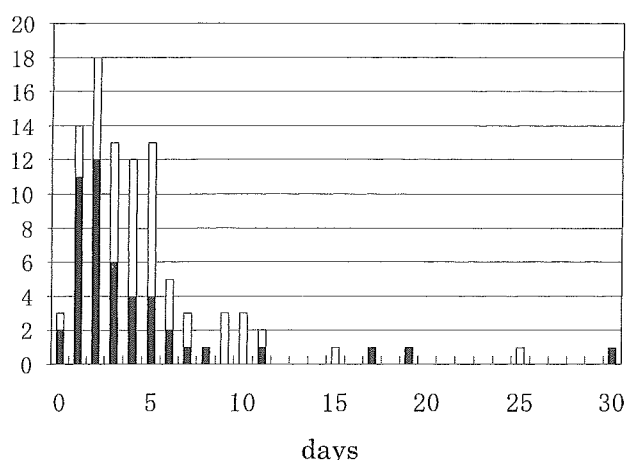


FIGURE 1. Distribution of period from the onset of illness to first medical consultation. Horizontal axis represents days from onset of symptoms to first medical consultation of malaria patients. Longitudinal axis indicates the number of cases. The bar represents total number of cases, and the black portion in each bar corresponds to the cases of falciparum malaria.

infectious diseases physician consultation and result in unfavorable outcomes.

P. vivax infection generally causes nonfatal disease. Primaquine administration after treatment with schizonticides is required to eradicate the dormant form of *P. vivax* in the liver. Because primaquine is not always effective against hypnozoites, relapse is occasionally observed even after adequate primaquine therapy.^{11,12} Of the cases of vivax malaria that relapsed after primaquine therapy at IMS Hospital, 75% were from Oceania. Both primaquine and chloroquine resistant *P. vivax* have emerged in the same area.¹³ We have shown that the number of malaria cases from Oceania has increased from 1997 to 2001. And further increases are likely, as Japanese travel to Papua New Guinea is increasing. We, therefore, are more likely to encounter imported cases of primaquine and/or chloroquine resistant *P. vivax*. Cases of vivax malaria from Oceania, therefore, require careful observation during treatment of the acute febrile phase and consideration for a modified dosage or duration of primaquine (for example, a longer duration or higher dose of primaquine therapy).¹⁴

Although there had been neither guidelines nor approved drugs for malaria chemoprophylaxis in Japan until 2001, travelers used to collect information and get drugs in a variety of ways. We unexpectedly found that the proportion of Japanese patients who were taking chemoprophylaxis had dropped drastically in 1997–2001. The difference may reflect the absence of chloroquine failures, as this drug was used less frequently for prophylaxis. This suggests that Japanese travelers are correctly informed of chemoprophylactic regimens that successfully prevent malaria acquisition. In support of this speculation, the annual number of imported malaria cases at the IMS Hospital and nationally has remained stable in the past decade despite record high levels of travel by both Japanese people and foreigners in 2000 (see <http://www.immi-moj.go.jp/toukei/index.html>). However, given the substantial number of travelers who still contract malaria without chemoprophylaxis, further efforts must be made to educate travelers.

The interval between the onset of symptoms and presentation to a hospital is another concern because any delay in diagnosis can lead to increased mortality with falciparum malaria. Kain and others reported that the mean duration from onset of symptoms until first medical consultation in Canadian travelers was 3.6 days (95% CI: 2.5–4.7) in hospitals without expertise in tropical medicine and 3.8 days (95% CI: 2.3–5.3) in hospitals with a tropical medicine unit.¹⁵ The mean duration in our cases was 4.7 days (95% CI: 3.7–5.7). However, because the duration in our cases was not normally distributed (Figure 1), a precise comparison with our data is difficult. Nevertheless, even a median duration of 3.0 days in our cases is an unacceptable length that could cause severe malaria or death in a nonimmune population. Delayed diagnosis despite early presentation to hospitals is another common problem that can increase mortality of falciparum malaria at health care facilities lacking an infectious diseases unit. However, because almost all cases in the IMS Hospital were diagnosed on the first day of presentation, the data shown above also represents the duration from the onset of symptoms to diagnosis.

This retrospective study reveals clinical problems relevant to malaria imported to Japan. A high frequency of relapse of

vivax malaria despite primaquine administration in patients from Oceania must be relayed to health care providers. In addition, the absence of chemoprophylaxis and the delay in initial medical consultation suggest a continued ignorance of travelers regarding malarial risk. To reduce morbidity and mortality due to malaria, travelers must be informed of malaria risks, the necessity of chemoprophylaxis, and the importance of immediate medical consultation if fever develops. To this end, it is important to develop travel medicine referral centers to coordinate the education of health care providers and travel companies regarding malaria.

Received August 18, 2004. Accepted for publication March 20, 2005.

Acknowledgments: The authors thank Dr. Jay Keystone (Division of Infectious Diseases, Department of Medicine, University of Toronto) for his advice for the treatment of primaquine-resistant vivax malaria. We also thank Dr. Philip Peters (Division of Infectious Diseases, Emory University) for reviewing the language of the manuscript.

Financial support: This work was sponsored by the research grant for "Research on Health Sciences Focusing on Drug Innovation" from the Japan Health Sciences Foundation and Health and Labor Science Research Grants from the Ministry of Health, Labor and Welfare in Japan.

Authors' addresses: Toshiyuki Miura, Tokiomi Endo, Hitomi Nakamura, Takashi Odawara, and Aikichi Iwamoto, Division of Infectious Diseases, Advanced Clinical Research Center, Institute of Medical Science, University of Tokyo, 4-6-1 Shirokanedai Minato-ku, Tokyo 108-8639 Japan, Telephone: +81-3-5449-5338, Fax: +81-3-5449-5427. Tomohiko Koibuchi and Tetsuya Nakamura, Department of Infectious Diseases and Applied Immunology, Institute of Medical Science, University of Tokyo, 4-6-1 Shirokanedai Minato-ku, Tokyo 108-8639, Japan, Telephone: +81-3-5449-5338, Fax: +81-3-5449-5427. Mikio Kimura, Infectious Disease Surveillance Center, National Institute of Infectious Diseases, 1-23-1 Toyama Shinjuku-ku, Tokyo 162-8640, Japan, Telephone: +81-3-5285-1111, Fax: +81-3-5285-1129. Yusuke Wataya, Department of Drug Informatics, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Okayama University, 1-1-1 Tsumishima-naka, Okayama 700-8530, Japan, Telephone: +81-86-251-7976, Fax: +81-86-251-7974.

Reprint requests: Tetsuya Nakamura, Department of Infectious Diseases and Applied Immunology, Institute of Medical Science, University of Tokyo, 4-6-1 Shirokanedai, Minato-ku, Tokyo, 108-8639, Japan, Telephone: +81-3-5449-5338, Fax: +81-3-5449-5427, E-mail: tnakamur@ims.u-tokyo.ac.jp.

REFERENCES

1. Kano S, Kimura M, 2004. Trends in malaria cases in Japan. *Acta Trop* 89: 271–278.
2. Kimura M, Suzaki A, Matsumoto Y, Nakajima K, Wataya Y, Ohtomo H, 2003. Epidemiological and clinical aspects of malaria in Japan. *J Travel Med* 10: 122–127.
3. Ohtomo H, Takeuchi T, 1998. Studies on current trend of imported malaria in Japan. *Jpn J Trop Med Hyg* 26: 151–156.
4. Kimura M, Miyake H, Kim HS, Tanabe M, Arai M, Kawai S, Yamane A, Wataya Y, 1995. Species-specific PCR detection of malaria parasites by microtiter plate hybridization: clinical study with malaria patients. *J Clin Microbiol* 33: 2342–2346.
5. Muentener P, Schlagenhauf P, Steffen R, 1999. Imported malaria (1985–95): trends and perspectives. *Bull World Health Organ* 77: 560–566.
6. Bradley DJ, Warhurst DC, Blaze M, Smith V, Williams J, 1998. Malaria imported into the United Kingdom in 1996. *Euro Surveill* 3: 40–42.
7. Apitzsch L, Rasch G, Kiehl W, 1998. Imported malaria in Germany in 1996. *Euro Surveill* 3: 35–36.
8. Nosten F, ter Kuile F, Chongsuphajaisiddhi T, Luxemburger C, Webster HK, Edstein M, Phaipun L, Thew KL, White NJ,

1991. Mefloquine-resistant falciparum malaria on the Thai-Burmese border. *Lancet* 337: 1140-1143.
9. Smithuis FM, van Woensel JB, Nordlander E, Vantha WS, ter Kuile FO, 1993. Comparison of two mefloquine regimens for treatment of *Plasmodium falciparum* malaria on the northeastern Thai-Cambodian border. *Antimicrob Agents Chemother* 37: 1977-1981.
 10. Jelinek T, Schulte C, Behrens R, Grobusch MP, Coulaud JP, Bisoffi Z, Matteelli A, Clerinx J, Corachan M, Puente S, Gjorup I, Harms G, Kollaritsch H, Kotlowski A, Bjorkmann A, Delmont JP, Knobloch J, Nielsen LN, Cuadros J, Hatz C, Beran J, Schmid ML, Schulze M, Lopez-Velez R, Fleischer K, Kapaun A, McWhinney P, Kern P, Atougia J, Fry G, da Cunha S, Boecken G, 2002. Imported falciparum malaria in Europe: sentinel surveillance data from the European network on surveillance of imported infectious diseases. *Clin Infect Dis* 34: 572-576.
 11. Kimura M, Tomizawa I, Takizawa Y, Ohtomo H, 1996. A study of relapsed cases of vivax malaria after standard primaquine therapy. *Kansenshogaku Zasshi* 70: 1086-1091.
 12. Jelinek T, Nothdurft HD, Von Sonnenburg F, Loscher T, 1995. Long-term efficacy of primaquine in the treatment of vivax malaria in nonimmune travelers. *Am J Trop Med Hyg* 52: 322-324.
 13. Schuurkamp GJ, Spicer PE, Kereu RK, Bulungol PK, Rieckmann KH, 1992. Chloroquine-resistant *Plasmodium vivax* in Papua New Guinea. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 86: 121-122.
 14. Hatz C, 2001. Clinical treatment of malaria in returned travelers. Schlagenhauf P, ed. *Travelers' Malaria*. Hamilton: BC Decker Inc., 431-445.
 15. Kain KC, Harrington MA, Tennyson S, Keystone JS, 1998. Imported malaria: prospective analysis of problems in diagnosis and management. *Clin Infect Dis* 27: 142-149.

NOTE

Takeshi Matsumura · Takeshi Fujii · Toshiyuki Miura
Tomohiko Koibuchi · Tokiomi Endo · Hitomi Nakamura
Takashi Odawara · Aikichi Iwamoto · Tetsuya Nakamura

Questionnaire-based analysis of mefloquine chemoprophylaxis for malaria in a Japanese population

Received: January 31, 2005 / Accepted: May 10, 2005

Abstract Although mefloquine is the only drug licensed for malaria chemoprophylaxis in Japan, there have been few reports describing the effects of and adverse events in the prophylactic usage of mefloquine in a Japanese population. We therefore performed a questionnaire-based study in 21 travelers who were prescribed mefloquine for malaria chemoprophylaxis between October 2001 and December 2003. The study revealed that only 8 out of 21 (38.1%) of the travelers could complete the prophylaxis schedules. Another 8 travelers (38.1%) with incomplete adherence stated that they did not take mefloquine because of either actually experienced or anticipated adverse events. Twelve of the 16 travelers (75.0%) who took mefloquine complained of at least one adverse event probably related to mefloquine. As an overall impression about mefloquine chemoprophylaxis, 14 of the 21 travelers stated that they would take mefloquine again for the next travel to malaria-endemic areas, although 5 of them were concerned about adverse events. These results suggest that, although mefloquine is an indispensable drug for malaria prevention, other effective and well-tolerated chemoprophylactic antimalarials should be available for Japanese travelers who do not tolerate mefloquine.

Key words Malaria · Mefloquine · Chemoprophylaxis · Travel medicine · Adverse effect · Adherence

In Japan, 100–160 cases of imported malaria have been reported annually for the past 10 years.^{1–3} Although caution against mosquito bites is an essential preventive measure,

chemoprophylaxis using antimalarial drugs is important when travelers stay in highly endemic areas for a substantial period. Mefloquine is a quinine-related compound with strong antimalarial activity, and has been proven to be highly effective not only for the treatment of the acute phase of malaria but also for its prophylaxis.^{4,7} In Japan, mefloquine was approved, in November 2001, for both the treatment and prophylaxis of malaria, and it was the only drug licensed for malaria chemoprophylaxis as of October 2004. However, several studies have shown that mefloquine is not well tolerated, due to adverse events.^{4,8–10} To our knowledge, only two clinical trials in Japanese subjects have reported the effects of and adverse events in mefloquine chemoprophylaxis, and these trials were in members of the Japan Self Defense Force.^{6,7} Although several groups in other countries have reported clinical data on mefloquine chemoprophylaxis in travelers,^{5,8,11} information in Japanese travelers is essential for its safe and effective use for chemoprophylaxis in Japan.

The subjects chosen for the present study were 62 Japanese travelers who were prescribed mefloquine as malaria chemoprophylaxis at the hospital of the Institute of Medical Science, University of Tokyo, between October 2001 and December 2003. The travelers were informed of the risks and benefits of malaria chemoprophylaxis, and mefloquine was prescribed based on the travelers' decision. The schedule of mefloquine chemoprophylaxis was 250 mg (one tablet of Mephaquin; Mepha Aesch BL, Switzerland) per week, starting from 2–3 weeks before arrival in the malarious area and continuing until 4 weeks after leaving the area. We recommended starting chemoprophylaxis from 2–3 weeks before arrival, because it has been shown that many adverse events of mefloquine occurred within three doses from starting.¹² Questionnaires were mailed all together at the end of December 2003, with a notification that there would be a 3000-yen (approximately US\$ 26) gratuity for responders. Information that was requested in the questionnaires included age, sex, present and past illnesses, destination, duration of travel, purpose of travel, adherence to mefloquine, details of adverse events, and whether they would consider taking mefloquine when they

T. Matsumura · T. Fujii · T. Miura · T. Koibuchi · H. Nakamura · A. Iwamoto
Division of Infectious Diseases, Advanced Clinical Research Center, Institute of Medical Science, University of Tokyo, Tokyo, Japan

T. Endo · T. Odawara · T. Nakamura (✉)
Department of Infectious Diseases and Applied Immunology, Institute of Medical Science, University of Tokyo, 4-6-1 Shirokanedai, Minato-ku, Tokyo 108-8639, Japan
Tel. +81-3-5449-5338; Fax +81-3-5449-5427
e-mail: tnakamur@ims.u-tokyo.ac.jp

next traveled to a malarious area. The degree of severity of adverse events caused by mefloquine was defined as "mild" for trivial, "moderate" for those that lowered travel quality, and "severe" for those compelling travelers to change their schedule of travel.

Questionnaires were mailed to 62 travelers, and 21 of them (33.9%) responded to the questionnaires. None of the responders had a neuropsychiatric disease, epilepsy, or hypertensive disease for which a Ca blocker or a β blocker had been prescribed. As for adherence to mefloquine, only 8 of the 21 respondents (38.1%) could complete the course of chemoprophylaxis (Table 1). Six respondents terminated the course earlier than scheduled, and three of them stated that the reason for early termination was adverse events. Other early terminations occurred inadvertently or for unspecified reasons, including one person who had taken mefloquine twice, but cancelled travel after that. Surprisingly, five respondents (23.8%) did not take mefloquine at all.

Of the 16 respondents who took mefloquine with some adherence to the prescription, 12 (75.0%) experienced at least one adverse event (Table 2). One respondent suffered from severe dizziness, nausea, headache, anxiety, and anorexia for about 1 month after the first dose and had to delay leaving for 1 month. All adverse events occurred within three doses from the start of administration, and the durations of the symptoms varied. The most frequent adverse events were dizziness, nausea, headache, and unpleasant dreams. For their next travel to malaria-endemic areas, 14 of the 21 respondents (66.7%) answered that they would take mefloquine again, although 5 (23.8%) of them stated that they would do so with concern about adverse events.

Four respondents (19.0%) stated they would not take mefloquine again because of adverse events.

Because the data for this study were collected through mailed questionnaires, the data obtained were limited. In addition, the response rate to the questionnaires was low (33.9%), which may have caused bias in the sampling data from the mother population. Travelers who have experienced adverse events may respond to questionnaires more readily than those without such events. However, the data described here should be useful, because it was urgent to obtain data on the safe and effective administration of mefloquine chemoprophylaxis in a Japanese population.

Table 1. Results of mefloquine chemoprophylaxis

	Number (%)
Adherence (<i>n</i> = 21)	
Completed	8 (38.1%)
Skip	2 (9.5%)
Early termination	6 (28.6%)
Did not take at all	5 (23.8%)
Reasons for "skip" (<i>n</i> = 2)	
Inadvertently	2
Reasons for "early termination" (<i>n</i> = 6)	
Adverse events	3
Inadvertently	1
Not specified	2
Reasons for "did not take at all" (<i>n</i> = 5)	
Concerned about adverse events	2
Kept for stand-by therapy	3
Contraction of malaria in travelers	
With chemoprophylaxis with any adherence (<i>n</i> = 16)	0
With no chemoprophylaxis (<i>n</i> = 5)	1

Table 2. Characteristics of adverse events in travelers who took mefloquine for chemoprophylaxis

Characteristics of adverse events	Number (%)									
Frequency (<i>n</i> = 16)										
Any	12 (75.0%)									
None	4 (25.0%)									
Severity (<i>n</i> = 11)										
Mild	7 (43.8%)									
Moderate	3 (18.8%)									
Severe	1 (6.3%)									
Symptoms (<i>n</i> = 16)	Number (%)	Details of adverse events								
		Severity			Time of onset (after the)			Duration (recovered within)		
		Mild	Moderate	Severe	First dose	Second or 3rd dose	Later	24 h	Several days	More
Dizziness ^a	5 (31.3%)	3	1	1	3	1		1	1	2
Nausea	5 (31.3%)	2	2	1	5			3		2
Unpleasant dreams ^a	3 (18.8%)		2		2	1		2	1	
Headache	3 (18.8%)	1	1	1	1	2		1	1	1
Anxiety	1 (6.3%)			1	1					1
Abdominal pain	1 (6.3%)		1		1					1
Anorexia	1 (6.3%)			1	1					1
Fever	1 (6.3%)		1		1				1	
Palpitation	1 (6.3%)		1		1			1		
Somnolence ^a	1 (6.3%)									
Insomnia	1 (6.3%)	1				1		1		
Irritability	1 (6.3%)	1				1		1		
Tinnitus	1 (6.3%)	1				1		1		

^aTotals for details do not agree with numbers because a respondent did not answer appropriately

Previous studies in other countries have shown that the frequency of adverse events caused by mefloquine varied from 18.8% to 67.3%.^{5,9-11} We can not explain why the incidence of adverse events was higher in our study (75%). We speculate that most of our participants took mefloquine for the first time, and may have been particularly aware of the drug's adverse effects, which we informed them of when prescribing. Mefloquine is really necessary and is an indispensable drug for the prevention of falciparum malaria, although our study showed poor adherence to the prescribed mefloquine. Education of travelers regarding the risk of malaria and the importance of adherence to chemoprophylaxis is important. In addition, our study indicates the necessity for the use in Japan of other effective and well-tolerated chemoprophylactic antimalarial drugs; for example, proguanil plus chloroquine; atovaquone plus proguanil; and doxycycline.^{1,8-9,11}

Acknowledgments This study was supported by grants from the Japan Health Sciences Foundation (Development of the Therapeutic Network for Tropical and Parasitic Diseases: KH42075), and the Ministry of Health, Labour, and Welfare of Japan (Research on Emerging and Re-emerging Infectious Diseases: #22).

References

1. Kano S, Kimura M. Trends in malaria cases in Japan. *Acta Trop* 2004;89:271-8.
2. Kimura M, Suzaki A, Matsumoto Y, Nakajima K, Wataya Y, Ohtomo H. Epidemiological and clinical aspects of malaria in Japan. *J Travel Med* 2003;10:122-7.
3. Ohtomo H, Takeuchi T. Studies on current trend of imported malaria in Japan. *Nippon Nettai Igakkai Zasshi* 1998;26:151-6.
4. Croft AM, Garner P. Mefloquine to prevent malaria: a systemic review of trials. *BMJ* 1997;315:1412-6.
5. Wooltorton E. Mefloquine: contraindicated in patients with mood, psychotic or seizure disorders. *Can Med Assoc J* 2002;167:1147.
6. Takeshima S. Side effects with mefloquine for long-term malaria prophylaxis. *Nippon Nettai Igakkai Zasshi* 1994;22:185-92.
7. Suginuma T, Terada S, Ieda K, Tsuji A, Miyamori S. Side effects of mefloquine, an antimalarial agent, observed during its chemoprophylactic administration. *Boei Eisei* 1994;41:49-55.
8. Overbosch D, Schilthuis H, Bienzle U, Behrens RH, Kain KC, Clarke PD, et al. Atvaquone-Proguanil versus mefloquine for malaria prophylaxis in nonimmune travelers: results from a randomized, double-blind study. *Clin Infect Dis* 2001;33:1015-21.
9. Barrett PJ, Emmins PD, Clarke PD, Bradley DJ. Comparison of adverse effects associated with use of mefloquine and combination of chloroquine and proguanil as antimalarial prophylaxis: postal and telephone survey of travelers. *BMJ* 1996;313:525-8.
10. Croft AM, Herxheimer A. Adverse effects of the antimalaria drug, mefloquine: due to primary liver damage with secondary thyroid involvement? *BMC Public Health* 2002;2:6-13.
11. Schlagenhauf P, Tschopp A, Johnson R, Nothdurft HD, Beck B, Schwartz E, et al. Tolerability of malaria chemoprophylaxis in non-immune travelers to sub-Saharan Africa: multicentre, randomized, double blind, four arm study. *BMJ* 2003;327:1078-84.
12. Bradley D, Bannister B. Guidelines for malaria prevention in travelers from the United Kingdom for 2003. *Commun Dis Public Health* 2003;6:180-99.