

エンス総合研究事業「熱帯病に対する治療薬研究班」(http://www.iims.u-tokyo.ac.jp/didai/orphan/index.html)に問い合わせるなどして、患者の救命のために適切な薬剤を速やかに入手しなければならない。

5. マラリアの予防

熱帯地への旅行者に、現地でのマラリアなどの感染症予防に関して適切なトラベルアドバイスが提供できる医療の充実が求められている。抗マラリア薬の予防内服は、発症を防ぐために極めて有用であるが、予防内服を勧める場合は、旅行者の滞在地や滞在期間を慎重に考慮して薬剤を選択しなければならない。またその効果・毒性について十分な説明を行い、なおかつ旅行者の責任において服用するよう同意を得ておかなければならない。

わが国ではようやくメフロキンが予防用に処方できるようになった。メファキン「エスエス」錠275(塩酸メフロキン275mg)を、体重30～45kgでは3/4錠、体重45kg以上では1錠を週1回経口投与する。流行地到着1週前から同地を離れて4週まで、最長投与期間は12週までを基準とする。

わが国では認可されていないが、予防用に極めて有用な薬剤が開発された。Malarone®(atovaquone・250mg・proguanil hydrochloride 100mg合剤)で、体重40kg以上で毎日1錠を、流行地到着1日前から同地を離れて7日間投与する。マラロンの成分であるアトバコンとプログアニルは、共に肝内型の原虫のステージにも有効であるので、causative prophylaxisとして上記のような処方が行える。短期旅行者で薬剤耐性マラリア流行地を訪れる旅行者に極めて有用である。

6. 新規薬剤開発の流れ

新規薬剤の開発で注目される潮流は、MMV (Medicines for Malaria Venture) というNPOの活動で、1999年9月にスイスに設立されたpublic-private partnershipである。WHO、World Bank、ゲイツ財団、ロックフェラー財団、Wellcome Trust、世界製薬会社協会などが提携して、候補薬剤の効果や安全性のスクリーニング、さらにはマーケティングまでを極めて迅速に請け負う仕組みである。毎年100前後の有力薬剤候補がスクリーニングされ、2004年6月の段階では21種の新規抗マラリア薬が開発に向かっている。

おわりに

マラリア薬剤の開発の歴史は、戦争や征服の歴史と重なり、およそ25%の抗マラリア薬はアメリカの陸軍の研究所が開発した。さらに25%ほどの薬剤は製薬会社が利益を求めて開発したが、現在薬を最も必要としているマラリア流行地は世界の最貧困地域と大きく重なり、抗マラリア薬が大きな利潤を生まないために、製薬会社の薬剤開発のスピードが遅れている。残りの50%は中国政府が開発しているが、膨大な生薬・漢方薬のレパートリーを背景に、最近も新たな有効成分が見つかったとの報告がある。これらの研究成果に期待したい。

<Bio Information>

第58回日本胸部外科学会

日本胸部外科学会は下記の日程で学会を開催します。

会長：清水信義

会期：平成17年10月5日(水)、6日(木)、7日(金)

開催場所：岡山コンベンションセンター 他

〒700-0024 岡山市駅元町14-1

TEL 086-214-1000

マラリア予防・ 治療ガイドライン

狩野 繁之*

わが国における輸入感染症の制御という課題は、近年ますますその重要性が認識されてきている。その中で、世界最大の国際感染症であるマラリアの予防・治療に対しては、熱帯医学、寄生虫学、国際保健医療学、そして旅行医学の学際的学問領域の専門家が、つとにその重要性を指摘し、具体的な研究・診療活動を続けてきた。特に2001年には、それらの研究の成果もあって、メフロキンによる治療と予防内服目的の投与が国内で承認され、同薬の適切な処方に関して特別な注意が必要となってきた。そこで、国際医療協力研究委託費「海外旅行者の健康管理及び疾病予防に関する研究(13公2)」および厚生労働科学研究費新興・再興感染症研究事業「マラリアの感染予防および治療に関する研究(H15-新興-22)」等で、それらに関わる研究班員を中心とした「マラリア予防専門家会議」を特別に編成し、まず、わが国のマラリア予防ガイドライン作成作業を行った。同専門家会議には、国立国際医療センター、国立感染症研究所、成田空港検疫所、労働者健康福祉機構海外勤務管理センターなどの厚生労働省系の技官ら、また、東京大学医科学研究所、東京慈恵会医科大学、東京女子医科大学に所属する文部科学省系の基礎・臨床研究者ら、さらには外務省福利厚生室、陸上自衛隊衛生学校、防衛医科大学校などの医(務)官ら、さまざまな省庁からの専門家が集まって、それぞれの立場と経験から議論を重ねた。このたび出版された「日本の旅行者のためのマラリア予防ガイドライン」はその研究成果であって、わが国の医療従事者にとって真に役立つものになっていると自負している。一方、わが国のマラリア治療ガイドラインはいまだに上梓できず、限られた抗マラリア薬で輸入マラリア患者に対応しなくてはならない医療環境が大きな問題となっている。

はじめに

マラリア予防専門家会議により、2005年3月に「日本の旅行者のためのマラリア予防ガイドライン」(ISBN4-434-06047-3)が発刊された。本ガイドラインは、2004年10月に第45回日本熱帯医学会大会(山口恵三大会長)のワークショップで公開討論を経たため¹⁾、日本熱帯医学会(竹内勤理事長)の後援で作成することができた。わが国における抗マラリア薬の使用は、限られた薬剤しか認可されていない現状を踏まえて、極めて実用的なガイ

*Shigeyuki KANO 国立国際医療センター研究所/部長

ドラインとなったが、本稿ではその内容を紹介し、さらに将来のマラリア治療ガイドライン作成に向けた展望を解説したい。

I. マラリア概説

(以下ガイドラインの目次に従う)

1. マラリアとは？

具体的にまとめると：①マラリアはメスのハマダラカの刺咬で感染する。②ヒトのマラリアには4種類(熱帯熱、三日熱、卵形、四日熱マラリア)ある。これらの種類と特徴は、ガイドライン中に

表1 マラリアの種類と特徴（文献2より抜粋）

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

表で示した(表1)．③短期間で重症化し，あるいは死亡に至る可能性があるのは熱帯熱マラリアである．④したがって，マラリア予防にあたっては熱帯熱マラリアの予防が最優先課題となる．⑤熱帯熱マラリアでは薬剤耐性の問題が深刻で，予防と治療の両方に影響を与えている．⑥三日熱マラリアでもクロロキン耐性が出現し始めており，再発抑制に用いるプリマキンに対しても治療抵抗性の報告がある．

2. 世界におけるマラリア

①世界全体でのマラリア罹患者は年間3～5億人とされ，死亡者は150～270万人とされていること，②この中でサハラ以南の割合が大きく，死亡者の90%以上は同地域での5歳未満の小児とされていること，を特記した．地域ごとの特徴は，世界におけるマラリア分布地図をガイドライン中に示すと共に概説した．

3. 旅行者のマラリア

①先進国の人間が罹患するマラリアの症例数は年間3万人に上るとされていること，②地域としては，サハラ以南アフリカに滞在した時には東南アジアに比べてマラリア罹患率は100～500倍程度高く，しかも前者の場合，殆どが熱帯熱マラリアであることを地域ごとの旅行者のマラリア罹患

数と共に概説した．③日本での輸入マラリアの症例数は，1999年4月にいわゆる感染症法が施行されてからは年間100人を超える数が報告されるようになってきていること，また国内のみでなく，日本人が海外で罹患する例も無視できないことに注意を要する．

4. マラリアのリスク

マラリアのリスクについては，マラリア罹患のリスクと，発症後の重症化あるいは死亡に至るリスクの2段階に分けて概説した．①まず，マラリア罹患のリスクについては，地域ごとのマラリアの分布，季節的な変動，滞在期間，暗くなってからの行動，宿泊形態，防蚊対策，予防内服などが関係すること，特にマラリアを媒介するハマダラカは夜間の吸血性が高く，旅行者が夕方～夜明けの時間帯に外出をする場合に罹患のリスクが高くなることを示した．②発症後の重症化あるいは死亡に至るリスクについては，旅行者の特異的な獲得免疫が関係すること，マラリア予防内服を行っていると，仮に発症しても軽く済むことが多いことなどを記載した．③一方，重症化あるいは死亡のリスクをなくすには，早期に診断して適切な治療を開始することが重要であること．具体的には，マラリアが疑わしい時には，国内外の専門医療機関を早期に受診できるかどうかとその分かれ道と

もなることを強調した。

II. マラリア予防

(以下ガイドラインの内容に従い解説する)

1. 原則

マラリア予防の原則には3項目あり、それぞれを正しく理解し、使い分け、あるいは組み合わせることが重要である。マラリア流行地での、①最も基本的な予防法は、蚊に刺されないための工夫、すなわち防蚊対策、②抗マラリア薬を予防目的で服用すること、すなわち予防内服、③マラリアに罹ったと思われるときに、旅行者自らの判断で抗マラリア薬の治療量を服用すること、すなわちスタンバイ治療である。防蚊対策は徹底して行えば予防効果は高く、マラリア流行地に赴く全員が必ず実施すべきものと位置づけられる。薬物を用いる手段は、個々の旅行者におけるマラリア感染のリスク、および発症後の重症化あるいは死亡のリスク、さらには薬剤の副作用のリスクを総合的に判断して慎重に決定すべきである。

2. 防蚊対策

マラリアを媒介するハマダラカは、夕方から明け方の時間帯に活動し、屋内外で吸血する。旅行者は複数の防蚊対策を実施することで、マラリア罹患率を低下させることができる。以下に、防蚊対策のポイントを示す。①住居：屋内への蚊の侵入を防ぐことが重要である。窓には網戸を張る。エアコン付きの部屋では窓を開ける必要がないのでよい。②服装：長袖服・長ズボンなどを着用し、肌の露出を少なくする。③昆虫忌避剤(虫除け剤)：代表的な昆虫忌避剤は*N, N*-diethyl-*m*-toluamide (DEET)である。DEETの濃度が10%であれば2時間程度効果が持続するが、スプレーや塗布を頻繁に繰り返す必要がある。④殺虫剤：部屋を閉め切って、ピレスロイド系薬剤(特にペルメトリン)を含む蚊取り線香や電気式蚊取器などを使用する。⑤蚊帳：使用前に孔やほつれがないかを確認する必要がある。蚊帳の裾を、マットレスなどの下に隙間なくもぐりこませることが重要

である。ピレスロイド系薬剤に浸した蚊帳(impregnated bed-net)の忌避効果は高いが、6ヵ月毎に薬剤に浸ける必要がある。

3. 予防内服

クロロキン耐性マラリアが広汎な地域に分布しており、世界的に使用されている予防薬は、クロロキン/プログアニル併用、メフロキン、ドキシサイクリン、アトバコン/プログアニル合剤などである。このなかで、日本で現在マラリア予防薬として認可されているのはメフロキン(商品名メファキン「エスエス」錠275)のみである。マラリアの感染リスクが高い地域に滞在する場合、欧米では予防内服を推奨することが多い。しかし、どの予防薬を投与しても効果は100%でないこと、副作用の発生がおりうることを認識する必要がある。

1) 絶対的適応：マラリア流行地域に滞在し、下記a)、b)の両者に該当する場合は、防蚊対策に加えて予防内服を行うことが強く勧められる。

a) 熱帯熱マラリアの高度流行地域に滞在する：通常はサハラ以南アフリカ、パプアニューギニア、ソロモン諸島、南米アマゾン川流域などがこの地域に該当する。

b) マラリア発症後に適切な医療対応が期待できない：この項目は、マラリア流行地に入ってから日本に帰国するまでの期間が7日未満の場合には該当しない。なぜなら、マラリアの潜伏期間は短くても7日で、それ以内に帰国するのであれば発症は日本国内となり、十分な医療対応が期待できるからである。

2) 相対的適応：上記の2項目の両者を満たさなければ、防蚊対策を中心に感染予防のアドバイスをする。それでも旅行者の希望が強く、予防内服を選択する場合は、マラリアのリスクと予防内服による副作用のリスクを勘案した上で実施すべきである。

3) マラリア予防薬(メフロキン)：以下に、国内でマラリア予防薬として認可されているメフロキンについて述べる。

- a) 用法・用量：1週間に1錠(塩酸メフロキンとして275mg, メフロキン塩基としては250mg)を同じ曜日に経口投与する。流行地に入る1～2週間前に開始するが、過去に服用歴がない場合には、2～3週間前から開始することが勧められる。また、流行地を離れてからも4週間投与する必要がある。
- b) 副作用：悪心・嘔吐など胃腸症状の頻度が高く、精神神経系副作用もみられることがある。めまい、平衡感覚障害、うつ、急性精神病、痙攣など、軽度から重度の症状までが報告されている。服用者の20%以上が何らかの副作用を訴えると言われるが、その殆どは不眠、悪夢などの軽度なものである。
- c) 禁忌：てんかんの患者またはその既往歴のある患者、精神病の患者またはその既往歴のある患者。慎重投与：腎障害のある者、肝障害のある者、心臓の伝導障害のある者、 β -遮断薬・Ca拮抗薬を服用している者、服薬中に航空機や車の運転・登山などを行う者。
- d) 診療にあたっての留意事項：マラリア予防に関する指導・処方などの医療行為は健康保険の適用外であり、自費診療で実施しなければならないが、特に下記の事項に留意する。
- ・対象者は海外渡航を前提とする者でなければならない。
 - ・医師は対象者の問診および診察を行い、副作用が発生する可能性の高い者を除外しなければならない。
 - ・医師は対象者に服用法ならびに副作用の可能性について十分に説明し、最終的には対象者の同意を得てから処方箋を発行する。
- 4) 長期間の投与：メフロキンの投与期間は、わが国の添付文書では12週間を原則としている。

4. スタンバイ治療

スタンバイ治療とは、マラリアを疑わせる発熱があり、迅速に医療機関を受診できない場合に、緊急避難的に抗マラリア薬を投与する方法で、マラリアによる重症化や死亡を予防する方法と捉えることができる。わが国では予防内服は法的に確立した医療行為であるが、スタンバイ治療はその点不明確である。具体的には以下の条件で行う。

- a) マラリア流行地に入ってから7日以上が経過している。
- b) マラリアを疑わせる38℃以上の発熱がある。
- c) 24時間以内に医療機関を受診するのが不可能である。

本法はあくまでも緊急避難的な処置であり、医療機関の受診に取って代わるものではない。また、発熱の原因がマラリア以外の疾患の可能性もあり、また、マラリアであったとしても、スタンバイ治療で服用した薬剤が無効のこともありうるので、スタンバイ治療後も可及的速やかに医療機関を受診しなければならない。わが国でスタンバイ治療の対象となる薬剤は、メフロキン、スルファドキシシン/ピリメタミン合剤(商品名ファンシダール)、キニーネ経口薬の3種類である。

5. 小児、妊婦、授乳婦への対応

1) 小児：マラリア流行地の住民では小児の罹患が多く、特に死亡例の殆どは小児であるとされる。Non-immuneの小児はマラリアに罹患すると、特に重症化や死亡の危険が高くなる。したがって、マラリア流行地に小児を帯同するのはできるだけ避けるべきである。小児は成人よりDEETに対する感受性が高いと考えられるが、通常の使用での重篤な副作用のリスクは極めて低いと考えられる。また、メフロキンの予防投与はわが国では小児を対象としていないが、欧米では5kg以上の小児に処方されている。

2) 妊婦：免疫力を持たない妊婦がマラリアに罹患すると、低血糖や肺水腫/ARDSを起こして重症化や死亡の危険が高くなり、また流産、早産、低体重児出産や、先天性マラリアの児の出生など

表2 予防内服とスタンバイ治療の比較(文献3より, 抜粋・加筆)

	長所	短所
予防内服	<ul style="list-style-type: none"> ・投薬方法が比較的簡単 ・全面的な効果がなくても, マラリアの発症を抑える一定の効果が得られる場合がある 	<ul style="list-style-type: none"> ・副作用のリスクが, 予防内服の効果(ベネフィット)を上回る場合もある ・誤った安心感を与える可能性がある
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可能性が高い ・旅行者の自己責任の概念・危機管理意識を植え付けられる 	<ul style="list-style-type: none"> ・マラリアの感染自体は抑えられない ・服用方法が煩雑で間違いやすい ・効果の判定が困難 ・治療に失敗すると次の手段が限られる ・他の疾病であった場合に, それが悪化する可能性がある ・法的な問題が残る

も起こしやすい。したがって、妊婦がマラリア流行地へ旅行することはできるだけ避けるべきである。防蚊対策として昆虫忌避剤の使用が望ましい。DEETを通常通りに使用した場合には、胎児に対する影響はないと考えられている。ピレスロイド系殺虫剤に浸漬した蚊帳も問題ないとされている。メフロキンの予防内服は、欧米では妊娠4ヵ月以降からの処方が行われているが、わが国では妊婦への投与は認められていない。また、妊娠可能な女性の場合、メフロキンの服用終了後3ヵ月間は避妊することが望ましい。

3) 授乳婦：メフロキンは母乳中に少量移行するものの、欧米では児には安全とされている。しかしわが国では、メフロキン服用中は授乳を避けることとされている。

Ⅲ. 予防ガイドライン巻末参考資料

本ガイドライン巻末に、①参考文献(CDCやWHOからの旅行医学関連の冊子や、有用なホームページリスト)、②マラリア予防専門医療機関等リスト(全国23カ所の医療機関名と電話番号)、③海外医療機関参考リスト(海外邦人医療基金、海外勤務健康管理センター、在外公館医務官情報、厚生労働省検疫所のホームページURL)、④世界のマラリア流行状況と推奨されている予防薬(世界のマラリア流行108国・地域を、大きく4つのリスクグループに分類し、簡単なコメントと同地

域で推奨される予防薬を記載した)を資料として掲載して、ガイドライン利用者に有用な情報を提示した。

Ⅳ. 「マラリア予防ガイドライン」今後の課題

ガイドライン作成の目的は、わが国の一般臨床医によるマラリア予防の円滑な実施が行えるための指針を示すこと、特に化学的予防法(予防内服、スタンバイ治療)が行えるようにすることである。目標としては、①日本からの旅行者のマラリア感染を予防し、不慮の感染による重症化や死亡を回避すること、②不必要な化学的予防による副作用の発生を防ぐこと、を掲げた。留意事項としては、①日本で入手できる薬剤を中心に記載したこと、②国内法の遵守を原則としたことである。

一方、本ガイドラインでは、予防内服とスタンバイ治療の長所と短所を比較した十分な議論³⁾を掲載しなかったため(表2)、両者いずれの選択を行うかに関して、一般臨床医に明確な判断基準を提示しきれなかった感もある。スタンバイ治療の法的な問題についても、①医師が診察することによって、相談者に対する抗マラリア薬の使用に関して医学的な問題がないことを確認すること、②抗マラリア薬の服用の留意点、逆に副作用を含めた服用すべきでない場合の留意点を相談者に十分説明すること³⁾、など具体的な診療行為上徹底すべき点を強調して、より積極的な姿勢を示しても

良かったと個人的には考えている。

V. 「マラリア治療ガイドライン」への展望

わが国において輸入マラリア患者に投与することができる抗マラリア薬(薬価収載, 保険適用)は, ファンシダール, メファキン, キニーネ末に限られる。世界での多剤耐性熱帯熱マラリアの猖獗と拡散の現状にあって⁴⁾, わが国の医療事情下では効果的な治療ができない症例も報告されだしている⁵⁾。

薬剤耐性マラリア治療のワールドスタンダードは, 上記いずれか3剤をマラリア患者に施した後, 末梢血塗抹標本を必ず顕微鏡学的に経過観察し, 3日間寄生率が減る傾向が認められない場合(それどころか寄生率が上昇する場合はWHO基準「早期治療失敗例(early treatment failure: ETF)」(日本語訳が定着していない)と判定し⁶⁾, 早急にMalarone[®](atovaquone 250mg・proguanil hydrochloride 100mg合剤)やCoartem[®](artemether 20mg・lumefantrine 120mg合剤), キニーネ製剤(Quinimax[®])などの新しく開発された薬剤に切り替える。また, 治療開始後4~14日以内に原虫の再燃を見た場合は, 「遅延型治療失敗例(late treatment failure: LTF)」(こちらも日本語訳が定着していない)と判定し, やはり他の抗マラリア薬を処方する。

現在世界で推奨されはじめている薬剤耐性マラリアの治療法は, 抗マラリア薬の多剤併用療法(CT: combination therapy)である⁷⁾。最も好まれるCTは, artemisinin誘導体をベースにしてそれと組み合わせた処方(artemisinin-based combination therapy: ACT)である⁸⁾。artemisinin(qinghaosu/青蒿素/チンハオスー)は, 中国で古くから開発されてきた生薬で, 患者の原虫血症を急速に改善し, 重症な臨床症状の快復に即効性を持ち, 多剤耐性マラリア原虫に有効で, 末梢血中生殖母体の数を減らし, 血中半減期が数時間と短く, 副作用もほとんど認められない⁹⁾。

これらのマラリア治療における最先端の話題と処方例などを慎重に考察して, 日本における輸入マラリア治療ガイドラインの作成を手がけている。

追記: 「日本の旅行者のためのマラリア予防ガイドライン」の著作権は, マラリア予防専門家会議にあることを付記し, 本稿を表すにあたり, 同会議のメンバーに厚く感謝を表します。また本稿には「厚生労働省科学研究費補助金新興・再興感染症研究推進事業(H15-新興-22)」による研究成果の一部を含みます。

文 献

- 1) Kano S: Purposes of establishing preventive guidelines against malaria, Proceedings of the 45th annual meeting of Japanese Society of Tropical Medicine, Jpn J Trop Med 2005; 33: 43
- 2) 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, フリープレス, 東京 2005; p.1~43
- 3) 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; 422: 26~31
- 4) 狩野繁之: 薬剤耐性マラリアの分子メカニズムと疫学, 医学のあゆみ—特集: 抗菌薬UPDATE 2004; 209: 564~568
- 5) 狩野繁之, 木村幹男: マラリアの輸入は続く, 保健の科学 2004; 46: 574~578
- 6) WHO: Current status of antimalarial drug resistance, The use of antimalarial drugs, WHO/CDS/RBM/2001 2000; 33: 8~11
- 7) WHO: Combination therapy in the context of treatment policy, Antimalarial drug combination therapy, WHO/CDS/RBM/2001 2001; 35: 6~8
- 8) WHO: Artemisinin-based combinations, Antimalarial drug combination therapy, WHO/CDS/RBM/2001 2001; 35: 12~15
- 9) Wilairatana P, Looareesuwan S: The clinical use of artemisinin and its derivatives in the treatment of malaria, Artemisia, Wright CW ed, Taylor & Francis, London 2002; 289~307

10. 海外旅行とマラリア

狩野 繁之*

ヒトは有史以前よりマラリアを運び、マラリアに倒れ、そしてマラリアを克服しながら現代にまで至っている。今、世界で新興・再興感染症が猖獗する中、海外旅行とマラリアというテーマは、旅行者にとって最も楽しいことと楽しくないことが裏腹に起きることを思い出させる。医療を提供する現場においては、マラリア感染後の診断・治療体制を確立するだけでなく、旅行前のトラベルアドバイスを充実させ、しかるべき予防法を旅行者に講じさせる必要がある。現在、わが国では治療および予防のためにメフロキンが使用できるようになった。マラリア予防ガイドラインも編まれ、専門家のネットワークで新規抗マラリア薬も確保されている。薬剤耐性マラリアをはじめとする世界のマラリア流行状況と、わが国での発生動向をよく理解し、最もアップデートされた診断・治療・予防法に関して知識を深めておくことが肝要である。

Key Words : マラリア / 旅行者 / メフロキン / マラリア予防ガイドライン

I はじめに

マラリアと旅行者。この2つは人類の開祖以来、もつれ合ってほどけない糸のような関係を保ち続けている¹⁾。近年の研究では、熱帯熱マラリア原虫の起源はおよそ8～900万年前で²⁾、ヒトがチンパンジーから別れたおよそ680万年前には、すでにエチオピアを中心としたアフリカ大陸で待機していたものと考えられている。そしてマラリアが今のように世界に広く分布できたのも旅行者のおかげであり、ヒト科の先祖に始まり、植民地移住者、奴隷、探検家、移民・難民、観光旅行者など、様々な異なった旅行形態を行ってきた人々が、まさにマラリアの旅行鞆となって原虫を運んだと考えられている。本稿では、現在の旅行医学におけるマラリアの問題点を解説する。

II 世界におけるマラリアの発生動向

最新のWHOとUNICEFの報告(<http://rbm.who.int/wmr2005>)³⁾では、マラリアの流行は世界の熱帯、亜熱帯、さらには温帯の合計107カ国に及んでおり、およそ32億人が流行の危険性のある地域に居住している。そこでは年間罹患者数は3億5,000万人から5億人、少なくとも100万人以上の死亡者数が計上されている。現在のマラリアによる世界全体の経済的損失は、39 millions DALYs (Disability adjusted life years) と計算されるが、その流行はおよそ世界の貧しい地域に猖獗する傾きがあり、いわゆる最貧国におけるマラリアによる死亡率は最富国の250倍と見積もられる。国はマラリア対策に十分な費用が供出できないどころか、貧しさを増す一方に傾き、未来の国家の発展・開発をも阻害する。マラリアは貧困の単なる結果ではなく原因ともなっている。

Travelers' Malaria

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

特集◎ 海外旅行と感染症

現在マラリアが世界で再興 (re-emerge) しているファクターとしては、① 原虫要因：1950 年代後半からの薬剤耐性マラリア原虫の世界的拡散、② ベクター要因：1960 年代後半からの殺虫剤に対するハマダラカの抵抗性の獲得、③ 宿主要因：ヒトを取りまく社会経済学的なファクター（大規模な開発、内乱・戦争、人口移動や難民の発生など）、④ 環境要因：地球の温暖化や津波・洪水などの自然災害など、が重要である。すなわちマラリアとは、病原体-媒介蚊-ヒトの微妙なバランスが保たれた生態系で維持されている疾病であり、そのバランスの崩壊が時にマラリアの突発性流行 (epidemic) を許すこととなる。旅行者は、このマラリアの生態系に自らを曝して移動するのであるから、旅行者自身へのリスク回避を図らねばならないが、世界の旅行者総数が年間累計で 50 億人と見積もられている現在¹⁾、旅行者がマラリアの生態系側に与えるインパクトも省みなければならない。

III 薬剤耐性マラリアの現状

古典的抗マラリア薬キニーネ (quinine) はアカネ科の喬木「キナノキ」からとれる成分で、大西洋を渡ってヨーロッパに紹介されたのは 1632 年であった。このキニーネが広く使われるに従って、やがてマラリア原虫も同薬剤に対する耐性を獲得し、最初にキニーネ耐性が報告されたのは 1910 年である。しかしそれから 100 年ほど経った現在でも、キニーネは特に重症熱帯熱マラリアの治療薬としての重要な適用を残している。

次に、画期的な抗マラリア薬として 1945 年から全世界に定着したクロロキン (chloroquine) に対する耐性が、1957 年に世界の 2 カ所のフォーカス (コロンビアおよびタイ) から次々に報告された。その後、クロロキン耐性熱帯熱マラリアは世界中に拡散したと考えられ、現在までその耐性の報告がないのは、中国、中近東の一部だけである。またファンシダール[®] (スルファドキシシン / ピリメサミン合剤) に対する熱帯熱マラリアの耐性は、同薬剤の使用とほぼ同時の 1967 年から既に報告され、これもクロロキン耐性マラリアと同様に世界中に拡散した (中米にはまだ報告がない)。さらに上記薬剤耐性熱帯熱マラリアに有効で、1977 年

から世界で使いだされたメフロキン (mefloquine) は、わずか 5 年後の 1982 年に最初の耐性の報告があった。現在タイ、ミャンマー、カンボジアのメコン川流域国で高度の耐性が認められ¹⁾、南米の一部でも報告されている (図 1)。

一方、三日熱マラリアのクロロキンに対する耐性の報告も、アジア地域で散見されるようになった。また、肝内型原虫を殺滅するプリマキン (primaquine[®]) に対する耐性三日熱マラリア原虫が拡散しだしており、再発防止のための薬剤プロトコールの変更を余儀なくされている⁵⁾。

海外旅行者のマラリアの予防薬・治療薬の選択にあたっては、これら薬剤耐性マラリアの流行状況を十分に鑑みる必要がある。

IV わが国での発生状況

1999 年 4 月、伝染病予防法改め「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」が施行され、マラリアの「全数届け出」が法的に強化されたことで、1999 年には 112 例、2000 年には 154 例まで輸入マラリアの届け出数が増加した。一方わが国からの日本人年間出国者数は、2001 年のアメリカ同時多発テロの影響および 2003 年の重症急性呼吸器症候群 (SARS) 流行の影響で、2001 年の 16,357,572 人をピークにその数は減少傾向を示し、2003 年には 13,296,330 人となった (法務省出入国管理局統計)。この数値と連動して、輸入マラリアの年間届け出患者数は減少し、2001 年には 109 例、2003 年には 78 例になった。ところが 2004 年に出国者数が 16,831,112 人と回復したにもかかわらず、年間マラリア届け出数は 73 例とさらに減少し、この発生動向の原因を究明中である。

上記のわが国における輸入マラリア症例の特徴を調べると、1990 年からの 10 年余りで、徐々に熱帯熱マラリアの比率が三日熱マラリアのそれより増えてきて、およそ 50% に達している。これはアフリカ地域からの熱帯熱マラリア症例が増えていることによる。日本人患者数対外国人患者数はおよそ 2 対 1、男性患者数対女性患者数もおよそ 2 対 1 というのが近年の傾向である。年齢階級別には、20 代から 30 代に患者数のピークが認められる。輸入熱帯熱マラリア患者で、適切な診断と治

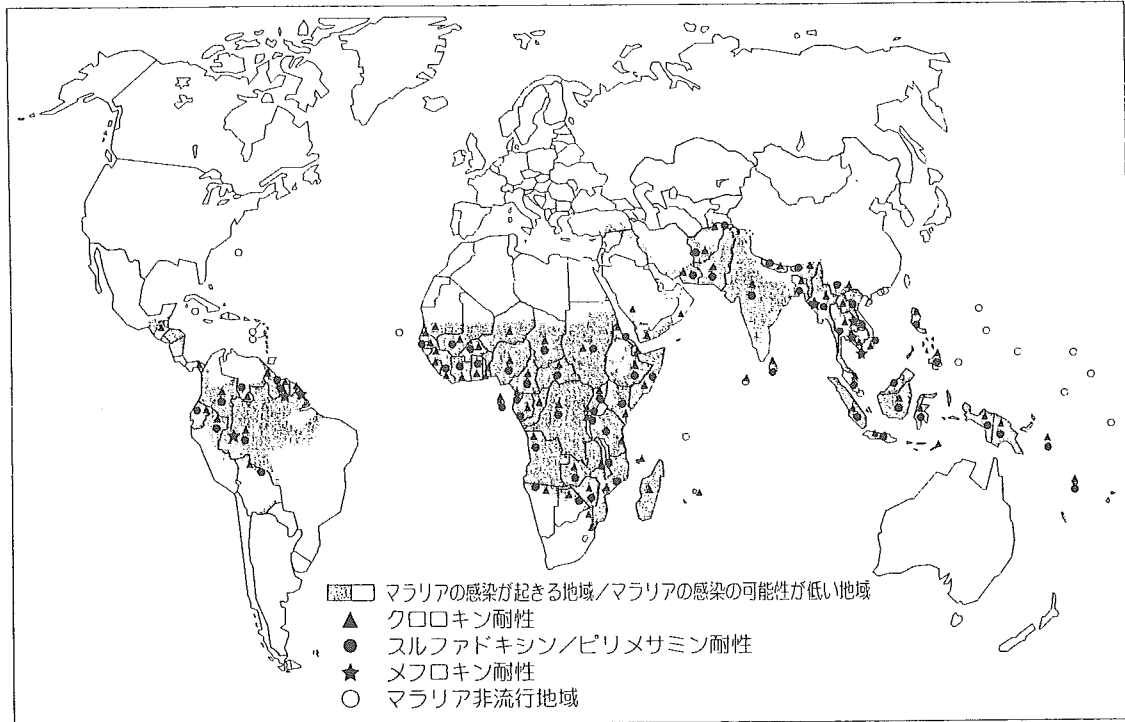


図1 マラリア流行度と薬剤耐性熱帯熱マラリア原虫の分布

クロロキンに対する耐性が、1957年にコロンビアおよびタイから次々に報告された。現在までその耐性の報告がないのは、中国、中近東の一部だけである。またスルファドキシシン/ピリメサミン合剤に対する熱帯熱マラリアの耐性は、同薬剤の使用とほぼ同時の1967年から報告され、これもクロロキン耐性マラリアと同様に世界中に拡散した(中米にはまだ報告がない)。さらに、1977年から世界で使いだされたメフロキンは、わずか5年後の1982年に最初の耐性の報告があった。現在タイ、ミャンマー、カンボジアのメコン川流域国で高度の耐性が認められ、南米の一部でも報告されている。

(WHO センチネルサイトの報告による：文献1より改変して引用)

療が得られずに死亡する例が散見され、その致死率は3.3%と、他の先進国に比べて高い値を示していることが大きな問題である⁶⁾。

V 臨床像および診断・治療法

マラリアは、悪寒戦慄を伴う発熱(多くの例で40°Cを超える)、貧血、全身倦怠感、頭痛、食欲不振などが初発症状として現れることが多い。発熱の周期性(三日熱・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)で、感染原虫種を推定できることがある。いずれにせよ、熱帯・亜熱帯を中心とするマラリア流行地からの帰国者・渡航者で発熱を主訴とする患者を診た場合には、まずマラリアを疑うことが重要である。また、熱帯熱マラリアは病状の進行が極めて速く、患者は時間単位で重症化して危機的状況に追い込まれてゆく。表1に重症マラリアの診断基準を示すが⁷⁾、

それぞれには対症的な集中治療が必要となる。

マラリア患者を重症化に陥らせず適切な治療に導くために最も大切なことは、いかに迅速かつ正確にマラリアと鑑別診断できるかである。マラリアの確定診断は、ギムザ染色を施した患者末梢血の薄層塗抹標本を顕微鏡で観察し、赤血球に感染したマラリア原虫を直接検出することによる。感染した原虫の形態から種を鑑別し、赤血球寄生率をもとめることが、治療方針に必要である。一方、患者末梢血中のマラリア原虫由来の特異的蛋白を、免疫学的な手法で迅速に検出できる簡易法が種々キット化されている。原虫特異蛋白に対するモノクローナル抗体が帯状に張り付けてある短冊状濾紙(ディップスティック)に、少量の末梢全血をしみ込ませると、陽性検体では抗体の位置に一致して紫色の線が現れる。本法は熟練した技術が必要とせず、1検体10分程度で検査が終了する。

表1 重症マラリアの合併症

項目	定義
脳マラリア	錯乱, 譫妄, 昏迷, 感覚鈍麻, 昏睡, 痙攣, 精神神経症状を伴うもの
重症正球性貧血	ヘマトクリット < 15%, ヘモグロビン濃度 < 5 g/dL
腎不全	尿量 < 400 mL/24h, 血清クレアチニン濃度 \geq 3.0 mg/dL
肺水腫	呼吸状態, 胸部レ線像, 中心静脈圧などを総合的に判断
低血糖	血糖値 < 2.2 mmol/L (40 mg/dL) 未満
虚脱, ショック	低血圧 (5歳以下で収縮期血圧 < 50 mmHg 未満, 成人で < 70 mmHg)
凝固系の異常	高度血小板数の低下, DIC (播種性血管内凝固症候群), 眼底出血など
代謝性アシドーシス	動脈血 pH < 7.25, あるいは血清 HCO_3^- < 15 mmol/L
抗原虫血症	赤血球寄生率 \geq 4%
ヘモグロビン尿症	尿が暗赤色で顕微鏡的血尿を示さないときに疑う

上記いずれか1項目でも満たせば重症と診断される。

すなわち鋭敏性, 簡易性, 迅速性に優れ, 今後わが国におけるマラリア診断法として, その導入が強く望まれる。

わが国で輸入マラリア患者に投与することができる抗マラリア薬(薬価収載, 保険適用)は, ファンシダール® およびメフロキンに事実上限られる。標準的治療法として, 軽症の熱帯熱マラリア及び他の3種のマラリア(三日熱, 卵形, 四日熱)の場合に, 以下のいずれかの処方を用いる。

(1) スルファドキシシン/ピリメサミン合剤(ファンシダール® 錠)

通常成人には3錠単回投与。

重大な副作用としてStevens-Johnson症候群が知られる。

(2) 塩酸メフロキン(メファキン「エスエス」錠 275®)

通常成人には体重に応じて, 30 kg以上45 kg未満は, 初回2錠, 6~8時間後に1錠。45 kg以上では, 初回2錠, 6~8時間後に2錠を処方する。

副作用として消化器症状(嘔気, 嘔吐)や平衡感覚障害などの頻度が高い。

(3) 三日熱マラリアおよび卵形マラリアでは, 肝内の休眠型原虫(ヒプノゾイト)を殺滅し再発を防止する根治療法として, primaquine® を追加しなくてはならない(30 mg/日, 14日間)。

上記標準的治療法をマラリア患者に施した後, 末梢血塗抹標本を必ず顕微鏡学的に経過観察し, 3日間寄生率が減る傾向が認められない場合(そ

れどころか寄生率が上昇する場合はWHO基準「早期治療失敗例(early treatment failure: ETF)」「日本語訳が定着していない」と判定し, 早急にMalarone® (atovaquone 250 mg・proguanil hydrochloride 100 mg 合剤)やRiamet® 別名Coartem® (artemether 20 mg・lumefantrine 120 mg 合剤), キニーネ製剤(Quinimax®)などの新規薬剤に切り替える。また, 治療開始後4~14日以内に原虫の再燃を見た場合は, 「遅延型治療失敗例(late treatment failure: LTF)」「こちらも日本語訳が定着していない」と判定し, やはり他の抗マラリア薬を処方する。

重度の脳性マラリアまたは極めて高度の原虫血症を示す場合には, アルテミシニン誘導体が第一選択薬となりうる。アルテミシニン誘導体は, 重症度に応じて剤形を選択することができる(静注薬, 筋注薬, 坐剤, 錠剤の順で即効性があるとの報告がある)。また, アルテミシニン誘導体は治療後の再燃率が高いことより, 原虫血症が改善後は, メフロキンを通常量追加する混合療法が一般的な治療法となる(Artemisinin-based combination therapy: ACT)⁸⁾。

上記(1), (2)以外の薬剤の入手法や治療の実際に関する相談などは, 厚生労働科学研究費補助金・創薬等ヒューマンサイエンス総合研究事業「熱帯病・寄生虫症に対する稀少疾病治療薬の輸入・保管・治療体制の開発研究」班(<http://www.ims.u-tokyo.ac.jp/didai/orphan/index.html>)に

問い合わせる。

VI 旅行中の注意と予防法

流行地でのマラリア予防3原則は、①蚊に刺されないための工夫、すなわち防蚊対策、②抗マラリア薬を予防目的で服用すること、すなわち予防内服、③マラリアに罹ったと思われるときに、旅行者自らの判断で抗マラリア薬の治療量を服用すること、すなわちスタンバイ治療である。防蚊対策は徹底して行えば予防効果は高く、マラリア流行地に赴く全員が必ず実施すべきものと位置づけられる。薬物を用いる手段は、個々の旅行者におけるマラリア感染のリスク、および発症後の重症化あるいは死亡のリスク、さらには薬剤の副作用のリスクを総合的に判断して慎重に決定すべきである⁹⁾。

1. 防蚊対策

マラリアを媒介するハマダラカは、夕方から明け方の時間帯に活動し、屋内外で吸血する。旅行者は複数の防蚊対策を実施することで、マラリア感染の可能性を低下させることができる。以下に、防蚊対策のポイントを示す。①窓に網戸を張るなど、屋内への蚊の侵入を防ぐ。エアコン付きの部屋が望ましい。②長袖服・長ズボンなどを着用し、肌の露出を少なくする。③DEET (*N,N*-diethyl-*m*-toluamide)などの昆虫忌避剤を用いると、2時間程度の効果の持続が期待できる。④蚊取り線香や電気式蚊取器などを使用する。⑤蚊帳を就寝時に使用する。ピレスロイド系薬剤に浸した蚊帳 (impregnated bed-net) の忌避効果は高い。

2. 予防内服

日本で現在マラリア予防薬として認可されているのはメフロキンのみである。マラリアの感染リスクが高い地域に滞在する場合、欧米では予防内服を推奨することが多い。

1) 絶対的適応

マラリア流行地域に滞在し、下記a), b)の両者に該当する場合は、防蚊対策に加えて予防内服を行うことが強く勧められる。

a) 熱帯熱マラリアの高度流行地域に滞在する：通常はサハラ以南アフリカ、パプアニューギニア、ソロモン諸島、南米アマゾン川流域などが

この地域に該当する。

b) マラリア発症後に適切な医療対応が期待できない：この項目は、マラリア流行地に入ってから日本に帰国するまでの期間が7日未満の場合には該当しない。なぜなら、マラリアの潜伏期間は短くても7日で、それ以内に帰国するのであれば発症は日本国内となり、十分な医療対応が期待できるからである。

2) 相対的適応

上記の2項目の両者を満たさなければ、防蚊対策を中心に感染予防のアドバイスをする。それでも旅行者の希望が強く、予防内服を選択する場合は、マラリアのリスクと予防内服による副作用のリスクを勘案した上で実施すべきである。

3) マラリア予防薬の用法・用量・副作用

メフロキンを1週間に1錠 (250 mg) を同じ曜日に経口投与する。流行地に入る1~2週間前に開始するが、過去に服用歴がない場合には、2~3週間前から開始することが勧められる。また、流行地を離れてからも4週間投与する必要がある。投与期間は、わが国での薬剤添付文書では12週間を原則としている。副作用として悪心・嘔吐など胃腸症状の頻度が高く、精神神経系副作用も見られることがある。めまい、平衡感覚障害、うつ、急性精神病、痙攣など、軽度から重度の症状までが報告されている。服用者の20%以上が何らかの副作用を訴えと言われるが、その殆どは不眠、悪夢などの軽度なものである。

その他、予防薬として chloroquine, proguanil, doxycycline, Malarone[®] などの適用が考えられるが、用法・用量は成書にあたること。

4) 診療にあたっての留意事項

マラリア予防に関する指導・処方などの医療行為は健康保険の適用外であり、自費診療で実施しなければならないが、特に医師は相談者に服用法ならびに副作用の可能性について十分に説明し、最終的には相談者の同意を得てから処方箋を発行する。

3. スタンバイ治療

スタンバイ治療とは、マラリアを疑わせる発熱があり、迅速に医療機関を受診できない場合に、緊急避難的に抗マラリア薬を投与する方法である。わが国では予防内服は法律的に確立した医療

特集◎ 海外旅行と感染症

行為であるが、スタンバイ治療はその点不明確である。具体的には以下の条件で行う。

① マラリア流行地に入ってから7日以上が経過している。

② マラリアを疑わせる 38℃ 以上の発熱がある。

③ 24 時間以内に医療機関を受診するのが不可能である。

本法はあくまでも緊急避難的な処置であり、医療機関の受診に取って代わるものではない。また、発熱の原因がマラリア以外の疾患の可能性もあり、また、マラリアであったとしても、スタンバイ治療で服用した薬剤が無効のこともありうる。スタンバイ治療後も可及的速やかに医療機関を受診しなければならない。わが国でスタンバイ治療の対象となる薬剤は、メフロキン、スルフアドキシシン/ピリメサミン合剤、キニーネ経口薬の3種類である。

VII 今後の課題と展望

わが国の渡航者のマラリア感染管理という課題は、熱帯医学、寄生虫学、国際保健医療学、そして旅行医学の学際的学問領域の専門家が、つとにその重要性を指摘し、具体的な研究・診療活動を続けてきた。特に2001年には、それらの研究成果もあって、メフロキンによる治療と予防内服目的の投与が国内で承認され、同薬の適切な処方に関して特別な注意が必要となってきた。そこで、厚生労働科学研究費新興・再興感染症研究事業「マラリアの感染予防および治療に関する研究(H15-新興-22)」(主任研究者：狩野繁之)等で、その研究班員を中心とした「マラリア予防専門家会議」を特別に編成し、わが国の「マラリア予防ガイドライン」を上梓することができた⁹⁾。ガイドライン作成の目的は、わが国の一般臨床医によるマラリア予防の円滑な実施が行えるための指針を示すこと、特に化学的予防法(予防内服、スタンバイ治療)が行えるようにすることである。目標としては、①日本からの旅行者のマラリア感染を予防し、不慮の感染による重症化や死亡を回避すること、②不必要な化学的予防による副作用の発生を防ぐこと、を掲げた。

一方、わが国からのマラリア流行地への渡航者

に、現地でのマラリア感染予防に関して適切なトラベルアドヴァイスができる医療の充実が求められている。筆者が併任する「国立国際医療センター渡航者健康管理室」には、現在旅行医学の専門分野の情報を結集して、有用な情報提供や予防内服薬の処方、さらには万一感染した場合の診断・治療に関して、十分な医療の提供が行えるような体制が整備されている。わが国へのマラリアの輸入が増えてゆく見通しの中で、今後医療従事者のみならず渡航者自身のマラリア感染への関心を高めてゆく必要がある。

文 献

- 1) Shlagenthauf P: Travelers' malaria, some historic perspectives. "Travelers' malaria" Shlagenthauf P ed. BC Decker Inc, London, 2001, p1-13
- 2) Escalante AA, Ayala FJ: Phylogeny of the malarial genus *Plasmodium* derived from the rRNA gene sequences. Proc Natl Acad Sci USA 91: 11373-11377, 1994
- 3) WHO and UNICEF: Global malaria situation. "World Malaria Report 2005" WHO, Geneva, 2005, p5-17
- 4) Singhasivanon P, et al.: Antimalarial drug efficacy and resistance; Mekong malaria II. Southeast Asian J Trop Med Pub Health 34 (supplement 4): 71-87, 2003
- 5) Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Prevention of relapses of *P. vivax* and *P. ovale*: terminal prophylaxis with primaquine. "Health Information for International Travel 2003-2004" Arguin PM, et al. ed. US Department of Health and Human Services, Public Health Service, Atlanta, 2003, p109-110
- 6) 木村幹男, 狩野繁之: 輸入マラリアの現状と治療・予防. 感染症 34: 29-39, 2004
- 7) WHO, Communicable Disease Cluster: Severe falciparum malaria. Trans Roy Soc Trop Med Hyg 94 (supplement 1): 1-90, 2000
- 8) WHO: Antimalarial drug combination therapy-report of a WHO Technical Consultation (WHO/CDS/RBM/2001.35), RBM/WHO, Geneva, 2001
- 9) マラリア予防専門家会議: マラリア予防. "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. フリープレス, 東京, 2005, p19-34

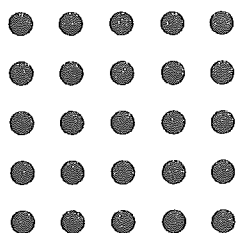
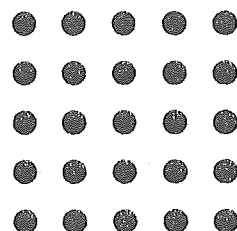
症例に学ぶ

EBM指向

輸血検査・治療

Evidence-based Medicine Oriented Case Studies in Transfusion Medicine

●編集代表 大戸 齊
●編集 金光 靖
佐藤進一郎
東谷 孝徳
藤井 康彦
安田 広康



医歯薬出版株式会社

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

70歳代、女性

千葉県船橋市在住の日本人。海外渡航歴なし。麻薬、覚醒剤等の常用歴なし。

既往歴

6年10カ月前：A型肝炎，血小板減少症（8万/ μ l）。

3年前：鼻出血が止まらず入院（1カ月間），血小板数4.7万/ μ l。

2年前：腰痛で入院（1カ月間），血小板数6.6万/ μ l。

2カ月前：腰痛のため再度入院（1カ月間）。

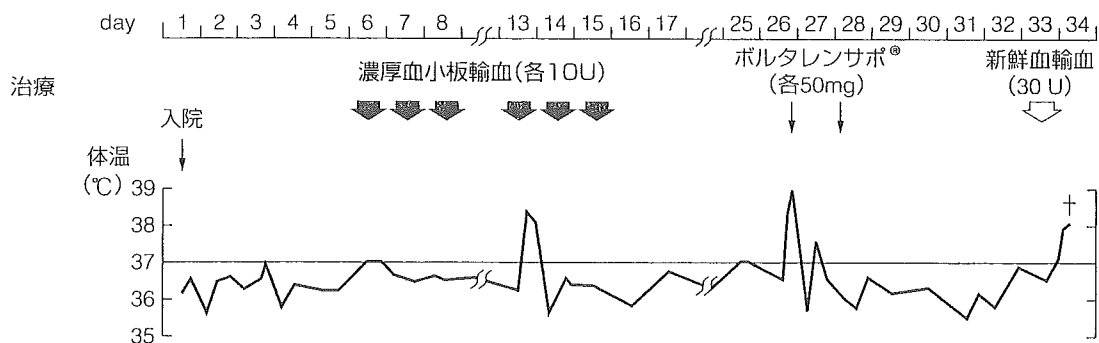
現病歴と現症

腰痛の悪化を主訴として入院した。単純X線写真で第3腰椎に圧迫骨折像が認められ、骨粗鬆症と診断された。また、右上肢手拳大皮下出血，白血球数の減少（3,000/ μ l），血小板数の減少（5.8万/ μ l）が認められた。

経過（図1）

血小板減少症の治療のため，day 6, 7, 8, 13, 14, 15に10単位ずつ合計60単位濃厚血小板輸血を行ったが，改善は認められなかった。

day 26, 突然の悪寒戦慄，発汗を伴う39℃の発熱を示した。ボルタレンサポ®50mgを投与し，いったん解熱した。day 27, 悪寒を伴う37.6℃の発熱が再度出現し，翌朝ボルタレンサポ®50mgで解熱した。day 31の19時，顔色優れず，21時より



WBC (μ l)	3,000	2,800	3,500	3,000	17,300	20,400
RBC ($\times 10^4/\mu$ l)	364	364	374	368	223	233
Hb (g/dl)	12.2	12.2	12.6	12.4	7.2	7.6
Ht (%)	36.1	35.9	36.4	35.6	22.1	22.9
Plt ($\times 10^4/\mu$ l)	5.8	5.8	4.7	4.1	2.7	2.1

マラリア原虫赤血球寄生率 (%)	0	(day 19)0	0.06	5.5	1.9
抗熱帯熱マラリア原虫抗体価			<1:4	1:256	1:256
抗三日熱マラリア原虫抗体価			<1:4	1:16	1:4

図1 患者経過

酸素吸入を開始した。day 32, 食欲低下, 傾眠傾向, 悪寒を訴えるも平熱。ところが day 33 の 6 時, 朦朧状態となり尿閉に陥った。10 時, 眼球運動が停止したが, 呼嚕には反応した。中脳における出血を疑い, 脳 CT スキャンを行うが異常を認めなかった。血糖値 14 mg/dl, インスリン値 3.3 μ U/ml を示し, 低血糖による脳機能低下を疑いブドウ糖を投与するも効果が認められなかった。22 時 15 分, 37.1°C の発熱, 顔面に痙攣が認められ, 意識は消失に至った。23 時, 顔色悪く, 貧血も高度になり, 新鮮血 3 単位を輸血した。day 34 の 6 時, 体温 38.1°C。意識消失状態。徐々に血圧, 呼吸数, 脈拍数が低下し, 8 時, 心停止をきたして死亡した。

エビデンス への 道しるべ

輸血後に一過性の発熱をみることは临床上よく経験される。これを輸血による医原性感染症の発熱や, 患者の基礎疾患による発熱などと鑑別することが重要である。以下の 3 つの場合に分けて考察するとよい。

- ①患者状態をよく観察し, 原因検索 (感染症, 悪性腫瘍, 膠原病など) を優先する。
- ②一般細菌 (とくに MRSA, 緑膿菌, 腸内細菌), ウイルス, 抗酸菌, 真菌, 寄生虫などの感染症を, 一般検査や特異的検査を参考に鑑別する。感染症の関与が強く疑われる場合には, 原因病原体が絞り込めなくても, 広域抗菌薬や多剤併用療法で治療を開始する場合がある。治療効果が逆に病原体の鑑別に参考となる場合もある。
- ③ HIV 関連の発熱は, 原因特定に注意を要する。感染症の頻度が高いが, 悪性リンパ腫, 薬剤熱などが重要となる。感染症の原因病原体も HIV/AIDS 患者では特異的になり, 臨床症状も非定型的になりやすいので, 特段の注意が必要である。

本症例の場合には, まずマラリアの感染様式を整理しておくことが, 原因解明へのキーポイントとなる (表 1)。それぞれの感染ルートの可能性の有無を, 患者への問診などによりまず確認することが重要である。

表 1 マラリアの感染様式

1) 土着マラリア (indigenous malaria)	マラリア流行地で, 感染蚊の吸血で唾液腺から原虫 (スポロゾイト) が血中に刺入されて感染し, 現地で発症する例
2) 導入マラリア (introduced malaria)	流行地以外で, 感染蚊の吸血で感染する例
①空港マラリア (airport malaria)	感染蚊が飛行機などによって流行地から運ばれてきて, 非流行国の国際空港などで吸血を受けて感染する例
②旅行鞆マラリア (baggage malaria)	さらに旅行者のカバンの中などに感染蚊が潜み, 流行地をはるかに離れた地域に運ばれた蚊で感染する例
3) 輸入マラリア (imported malaria)	流行地で蚊の吸血により感染し, 潜伏期間内に非流行地域に移動した後に発症する例 (わが国のマラリア患者のほとんどはこのパターンである)
4) 誘発マラリア (induced malaria)	原則として蚊の吸血以外で感染する例
①医原性マラリア (iatrogenic malaria)	病院内で検査・治療などの医療行為に伴って, 他のマラリア患者の検体から, 無性生殖期の原虫が感染する例
a) 移植マラリア (transplanted malaria)	臓器移植 (肝臓など) や輸血で, マラリア患者から直接感染する例
・輸血マラリア (transfused malaria)	供血者の赤血球に寄生したマラリア原虫が, 直接受血者に輸注されて感染する例
b) 院内感染マラリア (nosocomial malaria)	院内針刺し事故などで, 患者血液で感染する例
②実験室マラリア (laboratory malaria)	マラリア原虫を取り扱う研究室などで, 誤って感染蚊に刺されたり, 感染血液から直接感染する例

下線は日本語訳が定着していない

1. 検査法

ヒトに感染する4種のマラリア（熱帯熱マラリア，三日熱マラリア，四日熱マラリア，卵形マラリア）のうち，熱帯熱マラリアは病状の進行がきわめて速く，時間単位で患者は危機的状況に追い込まれていくので，迅速かつ適切な診断技術が求められる．血液塗抹標本の顕微鏡検査がスタンダードであるが，さまざまな補助診断法も有用である．

1) 顕微鏡検査法

マラリアの確定診断は，ギムザ染色を施した患者末梢血の薄層塗抹標本を顕微鏡で観察し，赤血球に感染したマラリア原虫を検出することによる．その形態的特徴によって，4種のマラリアを鑑別することができる．

2) 迅速診断法（ディップスティック法）

患者末梢血中のマラリア原虫由来の特異的蛋白を，免疫学的な手法を応用して検出できるさまざまな簡易法がキット化されている．原虫特異蛋白に対するモノクローナル抗体が帯状に張り付けてある短冊状濾紙（ディップスティック）に，少量の末梢全血をしみ込ませる．陽性検体はモノクローナル抗体に一致して紫色の線が認められる．本法は熟練した技術を必要とせず，1検体10分程度で検査が終了する．その鋭敏性，特異性，再現性，簡易性のうえで，今後わが国でも診断法としての有用性が高まるものと考えられるが，現在はまだ検査法として認可されていない．

3) 原虫の核酸検出法

マラリア患者末梢血中の原虫由来の核酸を検出することで，顕微鏡検査にまさる鋭敏性，特異性をもった検査法が開発されている．polymerase chain reaction (PCR)法の応用による診断法では，ヒトに感染する4種の原虫にそれぞれ特異的なDNA配列を増幅することで，種の鑑別診断が可能となる．

4) フローサイトメトリーによる原虫検出法

感染赤血球を溶血させ，原虫の核を蛍光色素ヨウ化プロピジウム（PI：propidium iodide）で染色した後フローサイトメーターで解析する方法が開発過程にある．一般検査室で大量に処理することができるので（1検体およそ30秒ほど），今後輸血製剤のスクリーニングなどで有用性を発揮できると考えられている．

5) 抗体検出法

間接蛍光抗体法が，マラリアの血清学的診断法としては信頼度の高い標準法として用いられている．マラリア患者は，発症後数日から治癒後およそ1年にわたりマラリア原虫抗原に対する一定量の抗体を血清中に保つが，本法はこの原虫特異抗体の検出を目的とする．臨床的にはマラリアを疑うけれども顕微鏡検査で原虫が確認できない場合や，マラリア流行地での発熱の原因を帰国後確定したい場合などできわめて有用である．

2. 本症例の血液検査所見

1) 顕微鏡検査

day 33 の血液薄層塗抹標本像を図 2 に、マラリア原虫赤血球寄生率の推移を図 1 に示した。熱帯熱マラリア原虫の寄生率は患者の死亡前に急激に上昇していた。

2) 抗体検査

間接蛍光抗体法による血清中のマラリア抗体価の推移を図 1 に示した。day 33 になって熱帯熱マラリア原虫に特異的な抗体が高く検出された。

3) 血液検査

経時的な血液細胞学的検査所見を図 1 に示した。また、入院初期 (day 4)、初回発熱時 (day 27)、死亡直前 (day 34) のおもな血液生化学的所見を表 2 に示した。貧血、血小板減少、肝機能障害、腎機能障害など、マラリア合併症候が顕著である。なお、day 26 に血液の一般細菌培養を行ったが、陰性の結果を得た。

図 2 血液薄層塗抹標本像

表 2 本症例のおもな血液生化学的所見

	採血日	day 4	day 27	day 34
TP	(g/dl)	7.0	7.1	4.0
ALB	(g/dl)	3.4	3.5	2.2
TTT	(U)	8.7	8.5	7.9
ZTT	(U)	22.9	23.3	12.0
T - Bil	(mg/dl)	0.7	1.2	11.0
D - Bil	(mg/dl)	0.2	0.4	5.8
AST	(IU)	69	81	7,710
ALT	(IU)	75	57	1,425
LD	(IU)	531	553	15,105
ALP	(K - U)	17.2	14.3	36.5
γ - GTP	(IU)	35	31	14
LAP	(IU)	73	79	91
ChE	(IU)	197	232	138
UN	(mg/dl)	7.7	29.5	83.4
Creatinin	(mg/dl)	0.8	1.3	4.7
Na	(mEq/l)	135	138	145
K	(mEq/l)	3.5	3.3	6.8
Cl	(mEq/l)	102	102	95
Ca	(mg/dl)	8.6	8.1	6.4
T - cho	(mg/dl)	172	149	50
TG	(mg/dl)	84	130	110

どう考える？

マラリア

マラリアの診断においてもっとも重要なことは、発熱者が流行地帰りか否かをきくことである。その他、マラリアの感染様式（表1）にあるような機会が患者にあったか、一つ一つ確認してゆかなければならない。まず、本患者は海外渡航歴がなく、「輸入マラリア」ではありえない。また、千葉県船橋市に在住していたが、成田空港からの直線距離は40 kmであり、万一マラリア感染蚊が外国から運び込まれたとしても、その飛翔距離には入っていないと考えられ、「導入マラリア」の可能性は否定できる。最終的には、「誘発マラリア」の中の「輸血マラリア」の可能性が、現病歴から残ることとなる。

輸血マラリア

果たして本症例はきわめて不幸な転帰をたどったが、医師がその経過でマラリアを疑うには、あまりに非定型的な例であったと考えられる。死亡直前に至っては、傾眠傾向、眼球運動障害、意識消失などの精神神経症状を合併した脳性マラリアに陥ったと診断でき、本患者は、マラリアによる急速な多臓器重症合併症（WHO基準：文献2参照）により死亡したと考えられる。しかしながら、本患者にはマラリアの治療は施されなかった。day 33に検査室が作製した薄層塗抹標本中にマラリア原虫を検出するのが、翌早朝の死亡時より遅れたためである。さらに後になって、day 4, 19, 27の標本が保存されていることが判明し、それらを注意深く鏡検したところ、day 4, 19の標本には原虫が確認することができなかったが、day 27の標本には赤血球寄生率0.06%の熱帯熱マラリア原虫が検出された。標本中の原虫は形態的に定型的でなく、また感染率も低いことより、この標本からの虫体の検出は一般検査技師・医師に要求される能力をこえていると考えられた。一方、後日行った間接蛍光抗体法によるマラリア抗体検査で、day 33, 34の血清は抗熱帯熱マラリア原虫抗体価が1:256と高値を示し、血清学的にも熱帯熱マラリアとの診断が可能である。またday 27の血清は、抗体価は陰性であった。一般に原虫血症を示してから血清中の抗体価が上昇するまでには数日かかり、day 27は感染してまだ間もない時期であったと考察される。

熱帯熱マラリア

以上標本観察と抗体検査との所見により、本患者のマラリア感染の経過は、day 6以来一連にわたって行われた濃厚血小板輸血により、マラリア原虫が感染した赤血球が混入して本患者に輸注されたと考えるのがもっとも考えやすい。

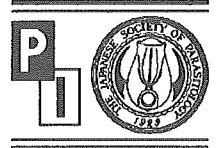
結論は？

濃厚血小板輸血により感染したと考えられる熱帯熱マラリア

文 献

- 1) 狩野繁之, 他: 日本における輸血マラリア—血小板輸血により感染したと考えられる熱帯熱マラリア1症例を中心に—. 日熱医会誌, 22:193~198, 1994.
- 2) WHO: Severe falciparum malaria. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 94(supple):1~31, 2000.

(狩野繁之・鈴木 守)



Keys to success for a school-based malaria control program in primary schools in Thailand

Hironori Okabayashi ^{a,b,*}, Pimpimon Thongthien ^c, Pratap Singhasvanon ^a, Jitra Waikagul ^a,
Sornchai Looareesuwan ^a, Masamine Jimba ^d, Shigeyuki Kano ^e, Somei Kojima ^{a,f},
Tsutomu Takeuchi ^g, Jun Kobayashi ^{a,b}, Seiki Tateno ^b

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

^b Expert Service Division, Bureau of International Cooperation, International Medical Center of Japan, Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan

^c Office of Basic Education Commission, Ministry of Education, Thailand

^d Department of International Community Health, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo, Japan

^e Research Institute, International Medical Center of Japan, Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan

^f Center for Medical Science, International University of Health and Welfare, Japan

^g Department of Tropical Medicine and Parasitology, Keio University School of Medicine, Japan

Received 7 September 2005; accepted 25 November 2005

Abstract

School-based malaria control has been recognized as a new approach for the control of this disease in the Greater Mekong Subregion since 2000. We evaluated a school-based malaria control program near the western border of Thailand using a before–after intervention study. The major intervention activities included teacher training with specialized malaria teaching materials and participatory learning methods. The target population was 17 school principals, 111 teachers and 852 schoolchildren of grade 3, 4, and 5 in 17 schools. After the intervention, the teachers taught about malaria more actively than before. The teachers who could design a lesson plan on malaria increased from 30.7% to 47.7% ($p=0.015$) and the teachers who had taught about malaria increased from 71.9% to 84.3% ($p=0.035$). As a result of the program, the schoolchildren changed their behavior positively towards malaria prevention with significant difference in 6 of 7 questions. For example, the schoolchildren ‘who always took care of mosquito bites’ increased from 42.7% to 62.1% ($p<0.001$) and the schoolchildren ‘who always reported their parents or teachers when they had fever’ increased from 36.0% to 56.0% ($p<0.001$). In conclusion, the keys to a successful intervention lie in good teaching materials and a participatory approach utilizing the well-established Thailand’s school health system. Beyond Thailand, school-based malaria control could be applied to other Greater Mekong Subregion countries with careful analysis of school health context in each country. © 2005 Elsevier Ireland Ltd. All rights reserved.

Keywords: Malaria control; School health; Education; Schoolchildren; Thailand

1. Introduction

In many tropical countries, malaria control programs have used community-based approaches. For example, community members have received antimalarial treatment, indoor spraying with insecticides, insecticide-treated mosquito nets and health education through such programs [1,2]. These community-

based approaches are indeed essential for malaria control. However, we need other inexpensive but effective approaches to change the behaviors of people at risk of malaria to supplement these community-based approaches in tropical countries [3].

As for a possible approach to changing malaria-related high risk behaviors, health education programs were implemented for malaria control in schools beginning in the late 1980s and positive changes in knowledge and attitudes have been observed [4–6]. During the 1950s and 1960s, before such programs were developed, antimalarial drugs were distributed to schoolchildren resulting in reductions in parasite prevalence in some parts of Africa [7]. Moreover, a program in which

* Corresponding author. Expert Service Division, Bureau of International Cooperation, International Medical Center of Japan, Ministry of Health, Labour and Welfare, 1-21-1 Toyama, Shinjuku-ku, Tokyo 162-8655, Japan. Tel.: +81 3 3202 7181x2739; fax: +81 3 3205 7860.

E-mail address: h-okabayashi@it.imej.go.jp (H. Okabayashi).