

5. 小児、妊婦、授乳婦への対応

1) 小児

a) 概説

マラリア流行地の住民では小児が多く罹患し、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。また、小児では使用できる抗マラリア薬に制限があること、嘔吐しやすいことなどから、治療に難渋をきたしやすい。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。特にヨーロッパやアメリカでは、マラリア流行地からの移住者が流行地の親族を訪問するときに (VFRs: visiting friends and relatives) 小児を帯同し、帰国後に発病する例が多くみられるが、わが国でも最近経験されるようになってきた。

b) 防蚊対策

小児においては、DEETを頻回にスプレーあるいは塗布することにより、全身性の中毒反応や脳症が生じたと報告されている。しかし、DEETの使用量とそれらの副作用には著明な相関はみられず、因果関係が確認されたとは言えない場合も多い。通常の使用では重篤な副作用のリスクは極めて低いものと考えられる。ただし、小児は成人よりDEETに対する感受性が高いと考えて、10%あるいはそれ以下の製剤を使用するのが望ましく、特に眼、鼻腔、口腔に曝露を生ずるようなスプレーや塗布をしないよう注意が必要である。手にスプレーや塗布をすることも、その後に口に入る可能性があるので避けなければならない。できるだけ長袖服・長ズボンなどを着用し、それによりスプレーや塗布を最小限にする。ピレスロイド系殺虫剤に浸漬し

た蚊帳は、小児にとっても安全であるとされている。

c) 予防内服

メフロキンの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。その場合、1回量を5mg/kgとする方法や、体重5～12kgでは1/4錠、13～24kgでは1/2錠、25～35kgでは3/4錠、36kg以上では1錠とする方法がある。ドキシサイクリンの投与は一般に8歳未満の小児には禁忌であるが、国によっては12歳未満を禁忌としているところもある。クロロキン、プログアニルはすべての年齢の小児に投与が可能であるが、薬剤耐性の問題により使用価値は低下している。アトバコン／プログアニル合剤は、11kg未満の小児には推奨されない（最近米国では5kg以上に使用可能とした）。

海外ではクロロキン製剤として小児用シロップがあるが、ほとんどの抗マラリア薬は苦く、小児が嫌うことが多いので、投薬にあたり工夫が必要である。

抗マラリア薬は子供の手の届かないところに保管し、容器は子供が開けられないようにする。

2) 妊 婦

a) 概説

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も起こしやすい。従って、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。

b) 防蚊対策

妊婦は特に蚊に刺されやすいとの報告があるが、これは妊娠による生理学的変化が原因と考えられている。したがって、妊婦は夜間に短時間外出する場合でも、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おり、動物実験でも催奇形性は報告されていない。しかし高濃度のDEETを避け、10~30%の製剤を最小限使用することが勧められる。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。

c) 予防内服

メフロキンについては、欧米では妊娠4ヶ月頃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。ドキシサイクリンの投与は、全妊娠期間を通じて禁忌である。クロロキン、プログアニルは全妊娠期間を通じて安全であるとされるが、薬剤耐性の問題で使用価値は低下している。妊婦におけるアトバコン/プログアニル合剤の安全性を示すデータは少ないことから、現段階では投与は勧められない。

妊娠可能な女性の場合、メフロキンの服用終了後3ヶ月間、ドキシサイクリンの服用終了後1週間は避妊することが望ましい。しかし、それらの予防内服中に妊娠が判明した場合、無条件に妊娠中絶の適応があるわけではない。

3) 授乳婦

メフロキンは母乳中に少量移行するが、欧米では乳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。ドキシサイクリンの投与は禁忌である。クロロキン、プログアニルの母乳中への移行はわずかであり、安全と

されている。授乳婦におけるアトバコン／プログアニル合剤の安全性を示すデータは少ないことから、現段階では勧められない。母親が予防内服を行っている場合、乳児、特に早産の乳児、1ヶ月未満の新生児、G 6 P D 欠損症の乳児などでは、念のため、黄疸、溶血などの副作用について注意深く観察することが勧められる。

なお、母乳中に移行した抗マラリア薬の量では、いずれの薬剤でも乳児に対する予防効果はない。従って、そのような状況下の乳児の予防内服では、通常量の投与が必要となる。

参 考 资 料

参考文献

- 1) “A Step Forward in Family Travel : Malaria Prophylaxis for All Ages”, *J Travel Med*, 10(suppl 1), 2003
- 2) Balakrishnan I, Gillespie SH : Vector-borne Parasitic Diseases. *In* : Principles and Practice of Travel Medicine, Zuckerman JN ed., John Wiley & Sons, Ltd, Chichester, p91-124, 2001
- 3) Bannister B, Hatz C, Toovey S, Price R, Zuckerman JN : The role of standby emergency medication for falciparum malaria : current opinion. *Travel Med Infect Dis* 2 : 119-126, 2004
- 4) CDC : Malaria. Health information for International Travel 2003-1004, Arguin P et al. CDC, NCID, p99-116, 2003
- 5) CDC : Travelers' Health. Malaria (<http://www.cdc.gov/travel/diseases.htm#malaria>)
- 6) Lobel HO, Kachur SP : Malaria. *In* : Textbook of Travel Medicine and Health, DuPont HL, Steffen R ed., BC Decker Inc, Hamilton, p184-205, 2001
- 7) Petersen E : Malaria chemoprophylaxis : when should we use it and what are the options? *Expert Rev Anti-infect Ther* 2 : 89-102, 2004
- 8) “Preventing Malaria in International Travelers”, *J Travel Med* 8(suppl 3), 2001
- 9) “Travelers' Malaria”, Schlagenhauf P ed., BC Decker Inc, Hamilton, 2001
- 10) “Travel Medicine and Malaria-A Review of the Current Issues”, *Travel Med Infect Dis* 2(3-4), 2004
- 11) UK Health Protection Agency : Malaria (http://www.hpa.org.uk/infections/topics_az/malaria/menu.htm)
- 12) WHO : International Travel and Health : Situation as on 1 January 2003, Malaria, p130-148, 2003
- 13) WHO : International Travel and Health. Malaria (http://www.who.int/ith/chapter_07_01.html)

機 関 （特定の担当者のみ場合は括弧内氏名）	電 話
市立札幌病院感染症科	011-726-2211
国立病院機構仙台医療センター海外旅行外来	022-293-1111
新潟市民病院健康管理室	025-241-5151
防衛医科大学校衛生学（春木宏介）	042-995-1563
東京大学医科学研究所感染免疫内科	03-5449-5337
東京慈恵会医科大学附属病院感染制御部	03-3433-1111
国立感染症研究所感染症情報センター（木村幹男）	03-5285-1111
国立国際医療センター国際疾病センター渡航者健康管理室	03-3202-7181
東京都立墨東病院感染症科	03-3633-6151
東京都立駒込病院	03-3823-2101
横浜市立市民病院感染症部	045-331-1961
労働者健康福祉機構海外勤務健康管理センター	045-474-6043
名古屋市立大学大学院医学研究科宿主・寄生体関係学	052-853-8184
京都市立病院感染症科	075-311-5311
大阪市立総合医療センター感染症センター	06-6929-1221
りんくう総合医療センター市立泉佐野病院感染症センター	0724-69-3111
愛媛大学医学部病因・病態学講座寄生病原体学分野	089-960-5285
国立病院機構三重病院国際保健医療研究室	059-232-2531
福岡市立こども病院感染症センター	092-713-3111
宮崎大学医学部附属病院感染症外来	0985-85-9224
長崎大学医学部附属病院感染症内科	095-849-7384
国立病院機構長崎医療センター	0957-52-3121
琉球大学医学部付属病院	098-895-3331

海外医療機関参考リスト、

(1) 海外邦人医療基金

<http://www.jomf.or.jp/>

(2) 海外勤務健康管理センター

<http://www3.johac.roufuku.go.jp/>

(3) 在外公館医務官情報

<http://www.mofa.go.jp/mofaj/toko/medi/>

(4) 厚生労働省検疫所

<http://www.forth.go.jp/>

世界のマラリア流行状況と推奨されている予防薬

地域	国名	区分*	流行地域など	予防薬**
アジア	Afghanistan	C	標高2,000m以下の地域(4-12月)	DOX MEF A/P
	Bangladesh	B	Dhakaはリスクなし	DOX MEF A/P
	Bhutan	C	南部インド国境の地域(Chirang, Samchi, Samdrupjongkhar, Sarpang, Shemgang)	DOX MEF A/P
	Burma(Myanmar)	B	Yangon, Mandalayはリスクなし	DOX MEF A/P 東部はDOX A/P
	Cambodia	B	Phnom PenhとTonle Sap湖周囲はリスクなし、Angkor Watはリスクあり	DOX MEF A/P 西部はDOX A/P
	East Timor	A		DOX MEF A/P
	Hong Kong	D	地方に限局	予防内服必要なし
	India	B	Delhi, Bombayもリスクあり、山岳地帯では2,000m以下の地域	DOX MEF A/P
	Indonesia	B	Java, Sumatraなどの都市や観光地を除く、Irian JayaやBorobuduは全域でリスクあり	DOX MEF A/P
	Laos	B	Vientianeはリスクなし	DOX MEF A/P
	Malaysia	C	地方、観光地や都市はリスクなし	DOX MEF A/P
	Nepal	C	Terai地区やインド国境の1,200m以下の地域、Kathmanduやヒマラヤはリスクなし	DOX MEF A/P
	North Korea	D	南部の軍事境界線周辺	予防内服必要なし
	Pakistan	B	2,000m以上の地域はリスクなし	DOX MEF A/P
	Philippines	C	Bohol, Catanduanes, Sebuを除く地方、Subic湾はリスクあり	DOX MEF A/P
	China	C	南部地域(とくに海南省、雲南省はリスクあり、これ以外も福建省、広東省、広西壮族自治区、貴州省、四川省、チベット自治区など)、北緯33度の北では7月から11月、25度から33度の間では5月から12月、25度以南では1年を通してリスクあり	DOX MEF A/P 一部CHL
	South Korea	D	北部の軍事境界線	予防内服必要なし
	Sri Lanka	B	Colombo, Kalutara, Nuwara Eliyaはリスクなし	DOX MEF A/P
	Thailand	B	観光地や都市はリスクなし、とくにカンボジア国境、ラオス国境、ミャンマー国境はリスクあり	DOX MEF A/P
	Viet Nam	B	観光地や都市はリスクなし	DOX MEF A/P
アフリカ	Angola	A		DOX MEF A/P
	Benin	A		DOX MEF A/P
	Botswana	B	北部地方(南緯21度以北)	DOX MEF A/P
	Brundi	A		DOX MEF A/P
	Burkina Faso	A		DOX MEF A/P
	Cameroon	A		DOX MEF A/P
	Cape Verde	C	Sao Tiago島はリスクあり	DOX MEF A/P
	Central African Republic	A		DOX MEF A/P
	Chad	A		DOX MEF A/P
	Comoros	A		DOX MEF A/P
	Congo	A		DOX MEF A/P
	DR Congo(Zaire)	A		DOX MEF A/P
	Côte d'Ivoire	A		DOX MEF A/P
	Djibouti	A		DOX MEF A/P
	Egypt	D	観光地や都市ではなく地方に限局	予防内服必要なし
	Equatorial Guinea	A		DOX MEF A/P
	Eritrea	B	2,200m以下全域にリスクあり、Asmaraはリスクなし	DOX MEF A/P
	Ethiopia	B	2,200m以下全域にリスクあり、Addis Ababaはリスクなし	DOX MEF A/P
	Gabon	A		DOX MEF A/P
	Gambia	A		DOX MEF A/P
	Ghana	A		DOX MEF A/P
	Guinea	A		DOX MEF A/P
	Guinea Bissau	A		DOX MEF A/P
	Kenya	B	2,500m以下全域にリスクあり、Nairobiはリスクなし	DOX MEF A/P
	Liberia	A		DOX MEF A/P
	Madagascar	A		DOX MEF A/P
	Malawi	A		DOX MEF A/P
	Mali	A		DOX MEF A/P
	Mauritania	A	北部を除く全域にリスクあり	DOX MEF A/P
	Mauritius	C	地方に限局してリスクあり	予防内服必要なし
	Mayotte	A		DOX MEF A/P
	Morocco	D	Rabat, Tangier, Casablanca等の都市にリスクはなく地方に限局	予防内服必要なし
	Mozambique	A		DOX MEF A/P
	Namibia	C	Kavango川とKunene川流域のみにリスクあり	DOX MEF A/P
	Nigeria	A		DOX MEF A/P
	Niger	A		DOX MEF A/P
	Rwanda	A		DOX MEF A/P
	São Tome and Principe	A		DOX MEF A/P
	Senegal	A		DOX MEF A/P
	Sierra Leone	A		DOX MEF A/P
	Somalia	A		DOX MEF A/P

地域	国名	区分*	流行地域など	予防策**
アフリカ	South Africa	C	北東部のMpumalanga州 (Kruger公園を含む)、北部州、KwaZulu-Natal州などにリスクあり	DOX MEF A/P
	Sudan	A		DOX MEF A/P
	Swaziland	B	全ての低地にリスクあり	DOX MEF A/P
	Tanzania	A	1,800m以下の全域にリスクあり	DOX MEF A/P
	Togo	A		DOX MEF A/P
	Uganda	A		DOX MEF A/P
	Western Sahara	D	地方に局限してリスクあり	予防内服必要なし
	Zambia	A		DOX MEF A/P
	Zimbabwe	B	Harare、Bulawayoにリスクなし	DOX MEF A/P
	太平洋	Papua New Guinea	B	1,800m以下の全域にリスクあり
	Solomon Islands	A	Rennnel、Bellona南部、Temotu東部、Tikopia、Anuta、Fatutakaにリスクなし	DOX MEF A/P
	Vanuatu	A		DOX MEF A/P
中東	Iran	C	南部熱帯地域、Baluchestanなどにリスクあり	DOX MEF A/P
	Iraq	C	Sulaimania、Duhok、Erbil、Ninawa、Tamim、Basrahなどにリスクあり	CHL
	Oman	D	Musandam地方にリスクあり	予防内服必要なし
	Saudi Arabia	C	Jizan地区などの地方にリスクあり、Jeddah、Mecca、Medinaはリスクなし	DOX MEF A/P
	Syria	D	北部国境地域にリスクあり	CHL
	Turkey	D	南部、南東部にリスクあり	CHL
	Yemen	B	Sanaにリスクなし、2,000m以下の地域にリスクあり	DOX MEF A/P
カリブ	Dominican Republic	C	ハイチ国境にリスクあり	CHL
	Haiti	A	Labadee湾にリスクなし	CHL
中米	Belize	B	Belize市にリスクなし	CHL
	Costa Rica	D	Alajuela、Limon (Limon市にはない)、Guanacaste、Heredia州にリスクあり	CHL
	El Salvador	C	地方にリスクあり	CHL
	Guatemala	C	1,500m以下の地域のみリスクあり、AntiguaとAtitlan湖にリスクなし	CHL
	Honduras	C	地方にリスクあり	CHL
	Mexico	C	地方、とくに南部のChipas州、Quintana Roo州、Tabasco州などにリスクあり	CH
	Nicaragua	C	地方とManagua郊外にリスクあり	CHL
	Panama	B	Panama市、運河地帯を除いてリスクあり	DOX MEF A/P
南米	Argentina	D	ボリビア国境、パラグアイ国境にリスクあり	CHL
	Bolivia	C	高度2,500m以下、La Pazを除いてリスクあり	DOX MEF A/P
	Brazil	C	アマゾン地域 (大都市でも流行あり) にリスクあり	DOX MEF A/P
	Colombia	C	600m以下の地域にリスクあり、Bogotaにリスクなし	DOX MEF A/P
	Ecuador	C	1,500m以下の地域にリスクあり、Quitoを含む都市、観光地にリスクなし	DOX MEF A/P
	French Guiana	C	ブラジル、スリナム国境にリスクあり	DOX MEF A/P
	Guyana	C	内陸部のみリスクあり	DOX MEF A/P
	Paraguay	C	Alto Parana、Caaguazu、Canendiyuにリスクあり	CHL
	Peru	B	Lima、Lima南部の海岸部、高地にリスクなし	DOX MEF A/P
	Surinam	B	Paramariboを含む北緯5度以北にリスクあり	DOX MEF A/P
Venezuela	C	地方にリスクあり	DOX MEF A/P	
NIS	Armenia	D	西部国境地帯にリスクあり	予防内服必要なし
	Azerbaijan	D	Agcabdi、Bardaなどにリスクあり	予防内服必要なし
	Georgia	D	南東部に局限してリスクあり	予防内服必要なし
	Kyrgyz	D	南部、西部のタジク、ウズベク国境のみにリスクあり	予防内服必要なし
	Tajikistan	D	南部国境、中部 (Dushanbe)、西部 (Gorno Badakhshan)、北部地域 (Leninabad) にリスクあり	予防内服必要なし
	Turkmenistan	D	Mary地方にリスクあり	予防内服必要なし
	Uzbekistan	D	Uzyskiyなどにリスクあり	予防内服必要なし

*区分

A：全土でマラリアが流行している国。人口密集地や旅行者が訪れることが多い地域でのマラリアリスクが高い場合。

例：ガーナ、コンゴ

B：首都、あるいは大都市とその周辺に存在しないが、他の地域には存在する国。

例：ケニア、エチオピア、モーリタニア（首都を含む北部砂漠地域にはマラリアのリスクはないが人口の多い南部地域にリスクあり）、インド（全土に流行となっているがデリーを中心とした地域でのリスクは低い）

C：限局した地域にリスクがある国。

例：マレーシア、ネパール

D：マラリアの報告はあるものの非常に限局しており、旅行者が罹患する可能性がかなり低いと考えられる国。

例：グルジア、エジプト（特殊な旅行事情、例えば学術調査などで辺境などに滞在する場合には注意）

注）流行は戦争や経済状態悪化によるインフラの破壊などでも常に変化しているため、ここでの区分はあくまで参考として、実際にその地域に出かける前の確認が必要です。

**予防薬

DOX：ドキシサイクリン

MEF：メフロキン

CHL：クロロキン

A/P：アトバコン／プログアニル合剤

ただしクロロキンの適用地域では、わが国の場合メフロキンで代用可能。

参考資料

CDC：Traveler's Health (<http://www.cdc.gov/travel/yb/outline.htm>)

WHO：International Travel and Health (<http://www.who.int/ith/countrylist01.html>)

アフリカに関してはMARA/ARMA Project (<http://www.mara.org.za/>)

感染症 予防必携

第2版

編集

山崎 修道

井上 榮

牛尾 光宏

岡部 信彦

神谷 齊

倉田 毅

竹内 勤

千葉 峻三

西村 和子

箕輪 眞澄

雪下 國雄

吉川 泰弘

渡邊 治雄

財団法人 日本公衆衛生協会

マラリア Malaria (4類-全数)

ICD-10 B50-B54

I 臨床的特徴

1. 症状 マラリアは、発熱・貧血・脾腫をその3徴とする。典型例では、発熱に先立って、全身倦怠感、頭痛、食欲不振などを訴えることが多い。続いて、悪寒戦慄をともなう発熱と、発汗をともなった急速な解熱が観察される。発熱の周期性に感染マラリア原虫種で特徴があるが、これは赤血球に寄生する無性原虫の分裂周期に一致し、三日熱と卵形マラリアでは48時間、四日熱マラリアでは72時間（すなわち、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）である。しかし、発症初期には典型的な周期性を示さないことが多い。また、熱帯熱マラリアでは発熱は弛張または稽留することが多い。

熱帯熱マラリアの経過は急性で、治療が遅れると臨床症状として意識障害（昏睡、精神症状をともなう脳性マラリア）、呼吸困難、痙攣の多発、循環虚脱、肺水腫、血小板減少をともなう異常出血、黄疸などが観察され、検査データでは重症貧血、低血糖、酸血症、高乳酸血症、赤血球寄生率4%を超える高原虫血症、腎機能障害などが認められる（WHOの重症マラリア定義）。このような重症マラリアの合併例では、臨床的管理を強化しないと患者はしばしば致命的となる。

2. 病原体 ヒトに感染するマラリア原虫は、熱帯熱マラリア原虫 *Plasmodium falciparum*、三日熱マラリア原虫 *P. vivax*、四日熱マラリア原虫 *P. malariae*、卵形マラリア原虫 *P. ovale* の4種である。また、2種以上の原虫が混合感染することもある。なお、三日熱と卵形マラリア原虫の肝細胞型に、分裂速度が緩慢な休眠体（ヒプノゾイト）が認められており、これら2種の感染者には、末梢血中の原虫の増殖を阻害する抗マラリア薬の投与に引き続き、肝内型原虫を殺滅する根治療法を併用しないと再発する確率が高い。

3. 検査 従来マラリアの確定診断は、末梢血中の原虫を顕微鏡下に認めることによりなされてきた。しかし、最近のマラリア診断法の進歩は顕著で、DNA診断法、ディスプレイスティック法、間接蛍光抗体法などが導入されている。

1) 顕微鏡検査法 マラリアの急性期にある患者であれば、発熱時でなくても赤血球内に寄生した原虫が見いだされる。スライドグラス上に患者の血液を1滴落とし、薄層

塗抹標本を作製し、すばやく乾燥させた後、メタノールで1分間固定する。リン酸緩衝液(1/15M, pH.7.2)でギームザ原液を5% (V/V) に調整し、固定した塗抹標本を30分間染色する。十分に水洗後、油浸レンズを用いて1,000倍で顕微鏡下に観察し、赤血球内に寄生したマラリア原虫の検出ならびに形態による種の鑑別を行う。またマラリア原虫寄生赤血球率が重症度の指標となるので、その率をカウントする。血液の厚層塗抹標本は観察上の鋭敏度を増すが、むしろ診断に熟練を要する。マラリア患者は早急な治療を必要とするので、この顕微鏡検査は他のあらゆる検査に先立って行われなければならない。

2) マラリア原虫蛋白検出法 熱帯熱マラリア原虫由来の特異的蛋白(HRP-II)および、その他の原虫に共通な蛋白を同時に検出できる簡易キットが数種完成している(厚生労働省の国内での検査目的使用認可は下りていない)。デイツプスティックに少量の被検末梢血液を沁み込ませる方法で、陽性検体には有色の線が肉眼で観察できる。1検体10分ほどで検査が終了する。

3) 核酸検出法 PCR法による末梢血中のマラリア原虫のDNAを検出する方法が開発・応用されてきている。鋭敏度の上昇は特筆すべきであり、特異的プライマーの設定で4種のマラリアを鑑別することができる。基本的な技術や設備が整っている実験室で検査可能と考えられるが、診断になお数時間を要することなど、その優れた診断法としての有用性は臨床的に限定されることが多い。

4) 抗体検査法 マラリア患者は、発症後間もなくより治癒後およそ1年にわたり、マラリア原虫に対する抗体を血清中に保つ。間接蛍光抗体法は、信頼度の高い抗体検査法として、特にマラリアの既往診断に有用である。

II 疫学的特徴

1. 発生状況 マラリアは、熱帯、亜熱帯地方に広く蔓延する世界有数の疾患で、WHOの(2003)によれば、世界の100か国以上の流行地で、年間罹患者3~5億人、死亡者150~270万人(そのうち100万人が5歳以下の幼小児)が発生すると報告されている。一般に熱帯熱、三日熱マラリアは広く世界に分布し、四日熱マラリアの発生域は比較的限局され、卵形マラリアは西アフリカに主に分布する。クロロキン耐性熱帯熱マラリアの世界的拡散が、大きな問題となっている。特にタイおよびその周辺では、ファンシダールやメフロキンなどに対する多剤耐性熱帯熱マラリアの分布が深刻さを増しており、その地域からのマラリア患者の治療を困難にしている。三日熱マラリアのクロロキンに対する耐性の報告は1989年にパプアニューギニアで報告され出し、さらにプリマキンに対する感受性が低下しているとの報告も散見される。四日熱マラリアのクロロキンに対する臨床的耐性も、近年初めて報告された。卵形マラリアの薬剤耐性は現在のところ認められていない。マラリアの流行を再興させる要素として、この薬剤耐性マラリアの出現のほか、流行地における大規模な開発事業とそれともなう人口移動や都市化、異常気象や自然災害、そして戦争などが大きく論じられ、こ

れらに加えて当該国でのマラリア流行の調査・対策組織の崩壊は、流行地の人々の生命に大きな脅威を与えている。

一方わが国にはかつて土着のマラリアが全土に存在し、1903年には年間20万人の罹患者と1,000人を超える死亡者があったと推定されている。ハマダラカを介した国内でのマラリア伝播は1960年以後は認められなくなっているが、流行地で感染し日本国内で発症するいわゆる「輸入マラリア」の患者報告数は年間100人を超え、その数は年々増加の傾向にある。そして不幸にも、適切な診断と治療が得られずに死亡するケースも報告されている。

2. 感染源 マラリアの直接感染源は、原虫感染ハマダラカ *Anopheles* である。病原巣はヒトであるが、高等猿類も病原巣となりうる。また、*P. knowlesi*, *P. cynomolgi*, *P. brasilianum*, *P. inui*, *P. schwetzi*, *P. simium* などのサルマラリア原虫もヒトに感染可能であるが、その自然感染は極めてまれであり、臨床的、疫学的に大きな問題とならない。

3. 伝播様式 最も重要な伝播様式は、雌のハマダラカが刺咬時に唾液腺からヒトの末梢血中に孢子小体（スポロゾイト）を注入することである。世界の400種余りのハマダラカのうち、68種がマラリアを媒介すると報告されているが、流行地固有の種がその疫学相を左右する。また、蚊の吸血時間のピークは多くの種が深夜であるが、若干種が薄暮から夜明け前に固有の吸血ピークを持つ。流血中に注入されたスポロゾイトは、およそ30分以内には肝細胞に侵入して発育・分裂を開始する。三日熱と卵形マラリア原虫の肝内型には、長期間静止状態にとどまった後に分裂増殖を開始する休眠体（ピポゾイト）というステージがあり、両種に特有の再発の原因になる。肝細胞内で1万個以上まで分裂・増殖したメロゾイトは、肝細胞を破ってそれぞれ赤血球内に侵入し、一定周期の無性増殖（シゾゴニー）を繰り返す赤内型の発育を行う。分裂体（シゾン）感染赤血球が破裂するごとに、患者は特有の熱発作を起こす。なお、赤内型のメロゾイトの一部は分裂せずに1核のまま雌雄の生殖母体（ガメトサイト）に分化し、媒介蚊に取り込まれない場合は流血中でやがて死滅する。

吸血時に媒介蚊に取り込まれた雄性生殖母体は、蚊の中腸内で6～8個の雄性生殖体（マイクロガメート）を生じ、成熟した雌性生殖体（マクロガメート）と受精して融合体（ザイゴート）となる。さらに運動性のある虫様体（オーキネート）となって中腸壁に侵入し、漿膜下に胞嚢体（オーシスト）を形成する。オーシストの内部で発育した多数のスポロゾイトは、その壁を破って体腔に遊出し、最終的に唾液腺に集合してヒトへの感染能力を持つ。蚊の体内での原虫の成熟には、およそ1～2週間が必要である。

蚊による感染のほかに、まれではあるが汚染注射針による伝播、輸血、骨髄・臓器移植にともなう感染、経胎盤感染の報告もある。

4. 潜伏期 蚊からの伝播による自然感染の潜伏期の平均日数は、熱帯熱マラリアで12日、三日熱マラリアで15日、卵形マラリアで17日、四日熱マラリアでは28日と報告されている。ただし三日熱マラリアでは、6～12か月にもわたる潜伏期の例もまれではない。

5. 感染期間 媒介蚊に対する感染期間は、患者流血中に生殖母体が見られる期間。熱帯熱マラリアでは抗マラリア薬で解熱してからも血流中に1~2か月間生殖母体が残存することがある。わが国で熱帯熱マラリアを媒介できるハマダラカの棲息密度は極めて低いので、蚊による二次感染の危険はほとんどない。ほかの3種のマラリアでは治療が奏効すれば数日間で生殖母体も消失する。なお、保存血でのマラリア原虫の生存期間は4~6℃で14日との報告がある。

6. ヒトの感受性 一般に感染性が高く、マラリアに対して免疫を持たないヒトが、感染蚊に1回でも刺されれば感染が成立すると考えられている。また、自然感染による有効な獲得免疫は得ずらく、再感染もしばしば起こる。一方、遺伝的素因によるマラリア感染への抵抗性を示す集団も存在する。例えば、西アフリカの黒人に、三日熱マラリア原虫が赤血球に接着、侵入する際の赤血球膜上のレセプターを先天的に欠く例(Duffy negative)が多く、三日熱マラリアに対する抵抗性を有する。また、鎌形赤血球症患者(HbSS)およびその形質保有者(HbAS)は、熱帯熱マラリア原虫感染に強い抵抗性を示す。

III 予防・発生時対策

A. 方針

1950年代後半から開始されたWHOのマラリア根絶計画は、殺虫剤であるDDTに対する抵抗性媒介蚊の出現ならびに熱帯熱マラリア原虫のクロロキン耐性株の出現とその拡散によって失敗に終わり、1976年をピークとする再燃現象が熱帯各地に起こってマラリア情勢は一挙に悪化した。そのため、WHOは1979年よりマラリア対策の目標を根絶から制圧に格下げし、流行国のプライマリーヘルスケア組織に包含する自助努力と、国際機関や先進国の援助による現実的な対策を推進させるよう指導するに至った。1992年に、アムステルダムで先進国のヘルスリーダーが集まる「マラリアサミット」が開催され、WHOは1993年から1999年に至るマラリア対策長期展望を具体性を持って整えた。また、1998年よりは「ロールバックマラリア」計画として、2010年までに世界のマラリア死亡者数を半減し、2015年までにさらに半減させるという目標を提示している。わが国もG8のリーダーとして、世界における寄生虫対策・マラリア対策に、政府を通じて積極的な支援を展開している。なお、2003年のわが国からの海外渡航者数は年間1330万人で(1997)、2000年に1781万人を記録して以来、テロ、戦争、SARSの発生などでその数は減少傾向にあるものの、熱帯地への旅行者や滞在者、あるいは輸入症例に対するマラリア対策は、以前にもまして重要な問題になっている。

B. 防疫

1. 流行地では幼虫の棲息場所となる水域の排水をよくするなど、衛生環境の整備や殺幼虫剤の利用、幼虫を捕食する淡水魚を放流する生物学的防除などが有効であることが多い。

2. ハマダラカの特に吸血後の休止習性を利用し、残留効果のある殺虫剤を室内の壁

など、蚊の止まる場所に散布する必要がある地域がある。

3. 個人的感染防止策は、夜間吸血性の媒介蚊に刺されないように努める。外出時は、日中であっても長袖・長ズボンの着用などに心がける。住宅は、空調設備の整った部屋でない場合、窓に網戸をつけ、さらに蚊帳を吊って就寝するほか、蚊取線香や殺虫スプレー、昆虫忌避剤の適宜使用が効果的である。

4. 化学的予防は、抗マラリア薬の定期的な服用により発症を抑制するもので、感染を完全に防止するものではない。WHO（2003）は流行地における薬剤耐性熱帯熱マラリアの拡散状況と耐性の程度を勘案して、1) クロロキン（成人量：週1回300mg塩基）、2) クロロキンとプログアニル（200mg/日）の併用内服、3) メフロキン（週1回250mg塩基）またはドキシサイクリン（100mg/日）のいずれかで予防内服するように推奨している。近年では、肝内型の原虫にも効果のあるアトバコンとプログアニルの合剤による予防内服（1錠/日）も勧めている。これらの薬剤の内服に当たっては、禁忌や副作用、最長投薬期間などを確認し、必ず医師の指導下で投薬されるべきである。

C. 流行時対策

現在のわが国の環境において、マラリアが流行性になる可能性はまず考えられない。しかし、わが国ではマラリアは全数届出の4類感染症に分類され、医師はマラリア患者を診断した時は、直ちにその者の氏名、年齢、性別その他厚生労働省で定める事項を最寄りの保健所長を経由して都道府県知事に届け出なければならない（感染症の予防および感染症の患者に対する医療に関する法律第12条の1：平成15年一部改正）。

D. 国際的対策

1. マラリア媒介蚊が存在する地域から、すでに根絶されている地域に航行する船舶、航空機などは、定める方法でその駆除を実施すべきとされている（国際保健規則第68条、同83条）。

2. 検疫空港と港湾地域については、マラリア媒介蚊を含めた衛生害虫の調査と、必要に応じた対策措置を行うことができる（検疫法第27条）。

3. マラリアはWHOの疾病監視下におかれている疾患で、全世界の疫学状況に関する情報が毎年刊行されている。

E. 治療方針

1. 原虫増殖抑止療法（成人量）

1) メフロキン（250mg/錠） 4錠，分1～2。

2) スルファドキシシン・ピリメタミン合剤（ファンシダール） 3錠1回内服。

3) クロロキン クロロキン塩基として第1日初回600mg，第2回（6時間後）300mg，第2日300mg，第3日300mg内服。

上記いずれかで治療した後，三日熱と卵形マラリアにはプリマキン30mg塩基を1日1回，14日間内服させて再発防止を図る（根治療法）。

2. 多剤耐性熱帯熱マラリア治療法（成人量）

4) メフロキン（250mg/錠） 5錠，分1～2。

5) アーテメサー・ルメファントリン合剤（コアーテム） 第1日初回4錠，8時間後4

錠, 第2～5日4錠/日内服。

6) アトコバン・プログアニル合剤 (マラロン) 4錠, 分1, 3日間内服。

7) 硫酸キニーネ (1.5g, 分3) +テトラサイクリン (1g, 分3) の併用療法を7日間。

3. 重症熱帯熱マラリア治療法

9) キニーネ注射液 (キニマックス) 480mgを500ml生理食塩水または5%ブドウ糖液に混じて, 4時間以上かけて点滴静注。必要に応じ8～12時間後に反復する。患者が重症を脱したら速やかに経口療法に切り替える。

10) アルテミシニン誘導体 (アーテメサー) (80mg/アンプル) 初回2アンプル筋注, 以後1アンプルずつ12時間間隔で4アンプル筋注。

11) アルテミシニン誘導体 (アーテスネート坐剤) (200mg/カプセル) 第1日2カプセル, 分2。第2～5日1カプセル/日。

上記10) および11) のアルテミシニン誘導体は, 重症マラリアからの回復には極めて有効であるが, 再燃率が高いので, 重症化を脱した後, 上記4)～7) のいずれかを追加する。

なお, かかる療法が必要となる重症例の場合には, 多彩な病態や合併症の発現が見られるので, 特異療法だけでなく対症療法の強化が救命に必要となる。

付記 現在わが国で市販されている抗マラリア薬はメフロキンとファンシダールのみである。その他の抗マラリア薬が患者治療に必要な場合は, 最寄りの大学医学部寄生虫学教室・熱帯医学教室・医動物学教室や国立国際医療センターに相談して入手する。

Synthesis and Properties of Trans-Membrane Sequences from *Plasmodium falciparum* Chloroquine Resistant Transporter Protein (PfCRT)

Hiroyuki Oku, Hiroshi Suzuki, Keiichi Yamada, and Ryoichi Katakai

Department of Chemistry, Gunma University, Kiryu, Gunma 376-8515, Japan.

We have prepared partial sequences of a membrane protein, Plasmodium falciparum chloroquine-resistance transporter (PfCRT) which has been proposed as a molecular marker for the detection of chloroquine-resistant (CQR) falciparum malaria in field. Mutations in the protein, such as Lys76Thr (K76T), are considered to be associated with the chloroquine resistance. To clarify the molecular mechanism of PfCRT, we have compared the structural properties of the model peptides having CQR and CQS (chloroquine sensitive) type sequences.

Introduction

P. falciparum chloroquine-resistance transporter protein (PfCRT) is a membrane protein which has recently been proposed as a molecular marker for the detection of chloroquine-resistant (CQR) falciparum malaria in field [1-3]. Mutations in the protein, such as Met74Glu, Asn75Glu, Lys76Thr, are considered to be associated with the chloroquine resistance. Among them, Lys76Thr (K76T) is widely recognized as a common replacement site. PfCRT is located in the vacuolar membrane of the intra-erythrocytic parasite and probably transport to reduce the accumulation of anti-malarial drug, chloroquine (CQ) from digestive vacuole, although the exact function is yet to be identified.

In this report, continuing studies of membrane proteins [4] and malarial antigens [5], we have prepared partial peptides containing Lys76Thr region and compares the structural properties of those sequences from CQR (1-3) and chloroquine sensitive (CQS) strains (4) (Fig. 1).

Materials and Methods

All the model peptides were prepared manually by 9-fluorenylmethyloxycarbonyl (Fmoc) strategy on link-amide resin (Fmoc- β -Ala-resin, 0.02 mmol/g) using successive diisopropylcarbodiimide + *N*-hydroxybenzotriazole (or 2-(1H-benzotriazole-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium + diisopropylethylamine) coupling and Fmoc-deprotection with 20% (v/v) piperidine/dimethylformamide. The completion of coupling reaction was confirmed by Kaiser test at each step. Deprotection and cleavage from the resin were achieved by treatment with triisopropylsilane-water-ethanedithiol in trifluoroacetic acid (0° C, 12 h). The crude peptides were washed by water 5-10 times and purified by the repeated

recrystallization from hexafluoroisopropanol, successively. Analytical data for **1-4** are summarized in Table 1.

Circular dichroism (CD) spectra were recorded on a Jasco J-720 spectropolarimeter (conditions: hexafluoroisopropanol (HFIP)-butanol (1 mg/mL), 20 nm/min scanning rate, 0.1 mm step, 1 s time constant, 6 scans). Obtained spectra were converted and expressed as mean residue molar ellipticity ($[\theta]_R$, deg.cm².dmol⁻¹).

- (a) H-Leu-Ser-Ile-Ile-Tyr-Leu-Ser-Val-**Ser***-Val-Ile-Glu-Thr-Ile-Phe-Ala-NH₂
 (b) H-Leu-Ser-Ile-Ile-Tyr-Leu-Ser-Val-**Ser**-Val-Met-Asn-Thr-Ile-Phe-Ala-NH₂
 (c) H-Leu-Ser-Ile-Ile-Tyr-Leu-Ser-Val-**Ser***-Val-Met-Glu-Thr-Ile-Phe-Ala-NH₂
 (d) H-Leu-Ser-Ile-Ile-Tyr-Leu-Ser-Val-**Ser***-Val-Met-Asn-Lys-Ile-Phe-Ala-NH₂
 (* Cys residues found in the native sequences have been replaced with Ser*.)

Fig. 1. Model peptide sequences of PfcRT used in this study. Sequences from (a-c) CQR strain (**1-3**) and (d) from CQS strain (**4**). The 76th residues are indicated as bold faces.

Table 1. Amino acid analysis and electrospray mass spectral data for the model peptides from (a-c) CQR strain (**1-3**) and (d) from CQS strain (**4**). Phenyl thioisocyanate was used as a labeling reagent for amino acid analysis.

Peptides	ESI-MS	Amino Acid Analysis
1 (SVIET)	Calcd: [M] = 1766.0 (monoisotopic). Found: 1789.1 ([M+Na] ⁺), 1766.0 ([M+H] ⁺).	Leu, 0.63(2); Ile, 2.8(4); Ser, 0.92(3); Val, 2.00(2); Ala, 1.00(1); Phe, 1.00(1); Tyr, 0.35(1); Thr, 0.57(1); Glu, 0.69(1).
2 (SVMNT)	Calcd: [M] = 1769.0 (monoisotopic). Found: 1786.9 ([M+O+H] ⁺), 1770.0 ([M+H] ⁺).	Leu, 0.69 (2); Ile, 1.80(3); Ser, 0.81(3); Val, 2.00(2); Ala, 0.85(1); Phe, 1.00(1); Tyr, 0.37(1); Thr, 0.48(1); Asp, 0.92(1); Met, 0.23(1).
3 (SVMET)	Calcd: [M] = 1784.0 (monoisotopic). Found: 1801.0 ([M+H+O] ⁺), 1784.9 ([M+H] ⁺).	Leu, 1.10 (2); Ile, 2.10(3); Ser, 0.93(3); Val, 2.00(2); Ala, 1.20(1); Phe, 1.20(1); Tyr, 0.19(1); Thr, 0.58(1); Glu, 0.90(1); Met, 0.24(1).
4 (SVMNK)	Calcd [M] = 1796.0 (monoisotopic). Found: 1813.1 ([M+H+O] ⁺), 1797.0 ([M+H] ⁺).	Leu, 0.88(2); Ile, 2.00(3); Ser, 0.78(3); Val, 2.00(2); Ala, 1.70(1); Phe, 1.10(1); Tyr, 0.54(1); Lys, 1.20(1); Asp, 0.80(1); Met, 0.22(1).

Comparison of CD Spectra

Fig. 2 shows the comparison of CD spectra for **1-4**. In hexafluoroisopropanol (= HFIP) solution, each spectrum of **1-4** exhibits negative bands at 207 and 222 nm and a positive band at 191 nm, which indicate weak α -helical property.

In the case of **1**, the CD bands intensities increase at the same position until the addition of n-butanol from 0 to 50%. Further addition of n-butanol to 80%, a new band gradually appears at 217 nm (Fig. 2a). This spectral change suggests the conformational transition from α -helix to β -sheet. Interestingly in the presence of chloroquine (1 eq.), the spectral change was not observed (Fig. 2d). Chloroquine suppresses the structural change.