

図3 *In vivo* 薬剤耐性度別原虫血症の推移
(文献¹¹⁾より引用・一部改変)

て推定感染地の薬剤耐性マラリア分布状況を考慮しなくてはならない。

a. *In vivo* 薬剤感受性試験

WHOは耐性度の評価を患者の原虫血症の推移を追うことで、RI-RIIIで表現することを推奨している¹¹⁾。薬剤投与開始後2日目にマラリア原虫赤血球寄生率が投薬開始時の1/4以下にならない場合(それどころか寄生率が上昇するような場合)はRIII耐性¹²⁾、7日以内に原虫の消失が認められなければRII耐性、7日目までにいったん原虫血症は消失したものの28日以内に再燃をみるものをRI耐性と定義する(図3)。7日法(7 day test)では感受性とRI耐性の区別がつかないこと、28日法(28 day test)では、流行地に居住する患者の場合ではRI耐性と再感染とが峻別できないことに注意する。また、海

外渡航時に正しい用法・用量の予防内服を行っていたにもかかわらず発症に至った例も、臨床的に薬剤耐性と診断する。

b. *In vitro* 薬剤感受性試験

患者から採血した熱帯熱マラリア原虫寄生赤血球を、一定の薬剤濃度下で培養する*in vitro* 薬剤感受性試験により、原虫の各種薬剤に対する感受性が診断され得る。指標としては対照となる原虫の増殖を50%阻害する濃度(IC₅₀)および100%阻害する濃度(IC₁₀₀)が用いられる。新しく開発された簡易携行型アネロパックガス培養システムを用いれば(図4)通常の検査室で試験が可能となるが、比較的高度な診断技術が要求される¹³⁾。本試験は、患者の治療薬選択の指針を得たり、流行地の薬剤耐性マラリアの疫学指標を得るために極めて有用な手法である。

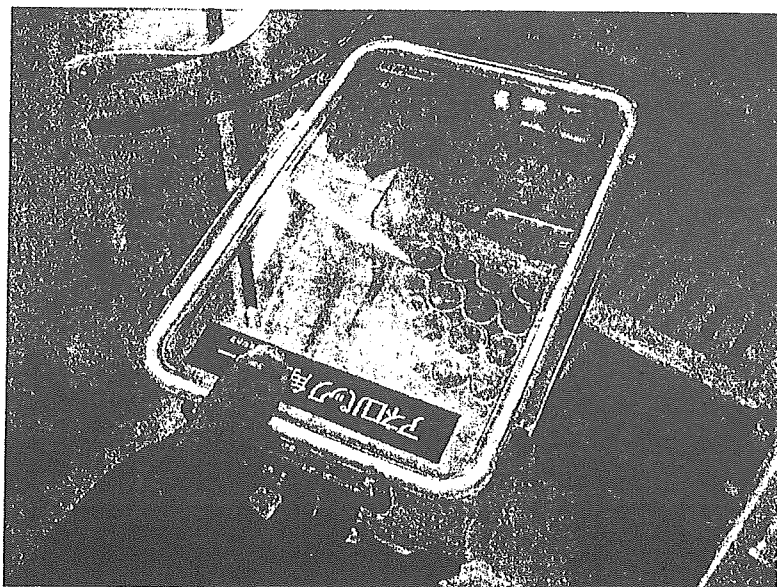


図4 アネロパックガス培養システム

密閉型角形ジャーにガス発生剤を入れるだけで、熱帯熱マラリア原虫の培養ガス条件が整う。このジャーを携帯型インキュベーター内に設置する。

5. 治 療

現在世界で推奨されはじめている薬剤耐性マラリアの治療法は、抗マラリア薬の多剤併用療法(combination therapy: CT)である¹⁴⁾。いまだに有効性を残す数少ない抗マラリア薬を併せ用いることで、それぞれの薬効の相乗効果や原虫耐性の獲得の確率を下げることを狙う治療法である。例えば単一の薬剤に対する耐性の突然変異が 10^{10} 回の核分裂に1回の頻度で起きるものとするれば、2種類のCTに完全に耐性を獲得する原虫が1つ現れるには 10^{20} の分裂回数が必要となる。マラリアの急性期における1人の患者中の原虫のバイオマスはおよそ 10^9 - 10^{14} であることより、2種、3種のCTの有効性が理解される¹⁾。

最も好まれるCTは、チンハオスー(artemisinin)誘導体をベースにして、それと組み合わせた処方である(表1)。artemisininの特徴は、患者の原虫血症を急速に改善し、患者の臨床症状

の改善に即効性を持ち、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。artesunate-mefloquineが最も実績のあるCTで、タイにおけるメフロキン増量療法が既に25%の再燃率を示すようになってい中、95%以上の有効性が既に7年以上続いているとの報告がある¹⁵⁾。

我が国では有効なマラリア治療薬の導入が限定される中、薬剤耐性マラリア患者を適切に治療することはしばしば困難である。患者の臨床経過を常にモニターし、もし有効な治療が得られない場合は薬剤の追加や変更などの迅速な対応が要求される。治療方針の相談は、著者ら国立国際医療センター(03-3202-7181)で受け付ける。

〔追記〕 本稿は「厚生労働省国際医療協力研究委託費(13公-2)」による研究成果の一部を含む。

表1 Artemisinin をベースにした CT 処方例

1. artemisinin (250 mg/tab 経口薬)
初日 20 mg/kg 分2, 2日目 10 mg/kg 分1, 3日目 10 mg/kg 分1
mefloquine (250 mg 塩基/tab)
2日目 15-25 mg 塩基量/kg, 単回または嘔吐を避けるために分2-3
2. artemether (80 mg in 1 ml/ampoule 筋注薬)
4 mg/kg/day 3日間
mefloquine (250 mg 塩基/tab)
1. と同じ
3. sodium artesunate (50 mg/tab 経口薬, 60 mg in 1 ml/ampoule 静注薬, 100 mg in rectal capsule 坐剤)
4 mg/kg/day 3日間
mefloquine (250 mg 塩基/tab)
1. と同じ
4. sodium artesunate
3. と同じ
Fansidar™ (sulfadoxine 500 mg+pyrimethamine 25 mg/tab)
初日 3錠 分1
5. Coartem™ (artemether 20 mg+lumefantrine 120 mg/tab)
初回 4錠, 8時間後 4錠
2日目 8錠 分2
3日目 8錠 分2
6. CV8™ (dihydroartemisinin 32 mg+piperazine phosphate 320 mg+trimethoprim 90 mg+primaquine phosphate 5 mg/tab)
初回 2錠, 8時間後 2錠
24時間後 2錠
48時間後 2錠

■ 文 献

- 1) WHO: Current status of antimalarial drug resistance. In: The Use of Antimalarial Drugs; Report of an Informal Consultation (ed by Poole S), p8-16, Roll Back Malaria WHO, Geneva, 2001.
- 2) Payne D: Spread of chloroquine resistance in *Plasmodium falciparum*. Parasitol Today 3: 241-246, 1987.
- 3) Singhasivanon P, et al: Malaria drug resistance; Mekong malaria. Southeast Asian J Trop Med Public Health 30(Suppl 4): 57-69, 1999.
- 4) Lobel H, Kozarsky P: Special communication: Update on prevention of malaria for travelers. JAMA 278: 1767-1771, 1997.
- 5) Collins WE, Jeffery GM: Primaquine resistance in *Plasmodium vivax*. Am J Trop Med Hyg 55: 254-258, 1996.
- 6) Maguire JD, et al: Chloroquine-resistant *Plasmodium malariae* in south Sumatra, Indonesia. Lancet 360: 58-60, 2002.
- 7) Su X, et al: Complex polymorphisms in an approximately 330-kDa protein are linked to chloroquine-resistant *P. falciparum* in Southeast Asia and Africa. Cell 91: 593-603, 1997.
- 8) Peterson DS, et al: Molecular basis of differential resistance to cycloguanil and pyrimethamine in *Plasmodium falciparum* malaria. Proc Natl Acad Sci USA 87: 3018-3022, 1990.
- 9) Wang P, et al: Sulfadoxine resistance in the human malaria parasite *Plasmodium falciparum* is determined by mutations in dihydropteroate synthetase and an additional factor associated with folate utilization. Mol Microbiol 23: 979-986, 1997.
- 10) Wilson CM, et al: Amplification of *pfmdr 1* associated with mefloquine and halofantrine resistance in *Plasmodium falciparum* from Thailand. Mol Biochem Parasitol 57: 151-160, 1993.

- 11) Warrell DA: Treatment and prevention of malaria. In: Bruce-Chwatt's Essential Malariology (ed by Gilles HM, Warrell DA), p 164-195, Edward Arnold, London, 1993.
- 12) 金子 明: フィールドにおける抗マラリア剤治療効果モニタリング: *in vivo* テスト. マラリア学ラボマニュアル(田辺和裕ほか編), p 267-272, 菜根出版, 2000.
- 13) 畑生俊光ほか: フィリピンミンダナオ島のマラリア流行調査—携帯型連続培養システムを用いたマラリア原虫薬剤感受性試験—. 熱帯 34: 187-196, 2001.
- 14) WHO: Combination therapy. In: The Use of Antimalarial Drugs; Report of an Informal Consultation (ed by Poole S), p 17-20, Roll Back Malaria WHO, Geneva, 2001.
- 15) Brockman A, et al: *Plasmodium falciparum* antimalarial drug susceptibility on the north-western border of Thailand during five years of extensive use of artesunate-mefloquine. Trans R Soc Trop Med Hyg 94: 537-544, 2000.

FIELD APPLICATION AND EVALUATION OF A RAPID IMMUNOCHROMATOGRAPHIC TEST FOR DETECTION OF *PLASMODIUM FALCIPARUM* INFECTION AMONG THE INHABITANTS OF LAO PDR

Hiromu Toma¹, Jun Kobayashi¹, Yumi Imada², Takeshi Arakawa³, Yumiko Nakajima⁴, Sakhon Laymanivong⁵, Bouakham Vannachone⁵, Khemphabanh Manivong⁶, Samlane Phompida⁵ and Yoshiya Sato¹

¹Department of Parasitology, Faculty of Medicine, University of the Ryukyus, Okinawa; ²Laboratory of Pharmacology and Physiology, School of Health Science, University of the Ryukyus, Okinawa;

³Division of Molecular Microbiology, ⁴Division of Functional Genomics, Center of Molecular Biosciences (COMB), University of the Ryukyus, Okinawa, Japan; ⁵Center of Malariology, Parasitology and Entomology (CMPE), Ministry of Health, Vientiane; ⁶Provincial Malaria Center, Khammouane Provincial Health Office, Thakhek, Khammouane, Lao PDR

Abstract. Field application and evaluation of a rapid immunochromatographic test (ICT) for detection of *Plasmodium falciparum* infection were performed in 13 villages in a southern province of Lao PDR in 1999. More than 2,000 inhabitants, accounting for 61.8% of the total estimated population, were examined. Malaria infection was confirmed in all villages surveyed by ICT and microscopic diagnosis. The positive rates of *P. falciparum* malaria by microscopy ranged from 9.7% to 59.2% (mean 27.2%), whereas by ICT they were from 11.6% to 64.5% (mean 29.8%). The positive rates by ICT were generally higher in 8 out of 13 villages. However, a significant difference between the positive rates by microscopy and ICT was not observed in all villages. *Plasmodium falciparum* infection was actually confirmed by microscopy in 84.1% of specimens that tested positive by ICT. The results by ICT were consistent with those of the microscopic diagnosis, the discrepancy of the results was less than 10% (141/2,066). The ICT was falsely-positive in 4.7% and falsely-negative in 2.1% of the test cases. These results showed the efficacy of ICT not only in the diagnosis of the respective cases, but also in the mass-examination in the field.

INTRODUCTION

Lao PDR, a landlocked Southeast Asian country, is an endemic area for malaria (Giboda *et al.*, 1992; Pholsena, 1992). In our recent active surveys based on microscopy of Giemsa-stained thick and thin blood films, positive rates of malaria from 2% to more than 50% have been demonstrated among the inhabitants in many villages in a southern prov-

ince (Kobayashi *et al.*, 1998, 2000; Toma *et al.*, 2001; Kobayashi, unpublished data). The current malaria situation in Lao PDR is a serious public health problem not only in this country, but also in bordering countries. The operation of an effective malaria control program, is being developed for Lao PDR. One of the more effective control measures of malaria may be active mass-examination and subsequent mass-treatment of the inhabitants. The difficulty for such a mass-control program in this country seems to be that about 85% of people are living in remote rural areas where the inhabitants have little access to any health care system, especially in the rainy season. Many of the remote areas become inaccessible both by transportation and communication procedures during heavy rains.

Correspondence: Dr Hiromu Toma, Department of Parasitology, School of Medicine, University of the Ryukyus, 207 Uehara, Nishihara, Okinawa 903-0215, Japan.

Tel: +81 98 895 1129; Fax: +81 98 895 1409

E-mail: htoma@med.u-ryukyu.ac.jp

Although microscopic diagnosis of blood samples is the only standard method to detect malaria infection in the country, there are inherent problems with this method: lack of skilled microscopists, limited supply of equipment, inadequate quality control, and the time element. The delay in the results of microscopic diagnosis is a serious obstacle for the operation of a mass control program in inaccessible remote areas where health sector personnel operating the control program have to visit several times to treat the positive subjects, as per the results of microscopic examinations.

In the present study, the authors tried to apply a rapid immunochromatographic test, for an active mass survey to detect *Plasmodium falciparum* infection among inhabitants in Lao PDR which can be performed within 5 minutes and allow simultaneous treatment in a single survey operation.

MATERIALS AND METHODS

Study areas and subjects examined

The studies were performed in December (dry season), 1999 in 13 villages in Boualapha district, Khammouane Province. The surveys were conducted under the joint collaboration with the study team of the Center of Malariology, Parasitology and Entomology (CMPE), Vientiane, Lao PDR.

The total estimated population in the villages was 3,345 and a total of 2,066 (61.8%) were actually examined. Among the subjects, children under 15 years old accounted for more than 50% of the subjects. The number of female subjects was 1.3 times that of males. All villagers testing positive following an immunochromatographic test (ICT) were promptly treated with chloroquine or Fansidar®.

Collection of blood

From a single finger-prick, thick and thin blood smears for microscopy were prepared on the same glass slide and stained with 10% Giemsa solution. Approximately 10 µl of blood for immunochromatography testing was also

drawn into an EDTA-treated capillary tube provided with the test kits and the capillary tube blood was promptly transferred onto the sample pad of the test kit.

Immunochromatographic testing

The ICT Malaria Pf Test™ (AMRAD-ICT, Sydney, Australia) for detection of *P. falciparum*-specific HRP2 antigen was used in the present survey (Parra *et al*, 1991; Beadle *et al*, 1994). The test was performed by well-trained workers. After spotting approximately 10 µl of whole blood onto a sample pad, buffer drops (Reagent A) were added per manufacturer's instructions. A test line and positive control line were allowed to develop for 5 minutes and the results were read by one observer to avoid inter-observer variation. For each test, the test line intensity was compared to the internal control line and graded using a (-) to (+) scale as follows: (-), no test line, negative; (±), positive test line, but very faint; (+), positive test line.

Microscopic diagnosis

Geimsa staining and slide interpretation was done by experienced microscopists from the CMPE according to standard operating procedure. The initial thick film was considered negative if no parasite was seen in at least 100 high-power fields. If malaria parasites were seen, the species was identified based on its morphological features on the associated thin smear.

Data analysis

The variables measured were the number of positives both by microscopy and the ICT (PB), of negatives both by microscopy and ICT (NB), of positives only by ICT (PI), and of negatives only by ICT (NI). The sensitivity was calculated as PB/(PB+NI) and specificity was calculated as NB/(NB+PI).

Statistical analysis was performed by either χ^2 test or the linear regression analysis using the computer statistical software program (SPSS). The probability (p value) less than 0.05 was considered to be statistically significant.

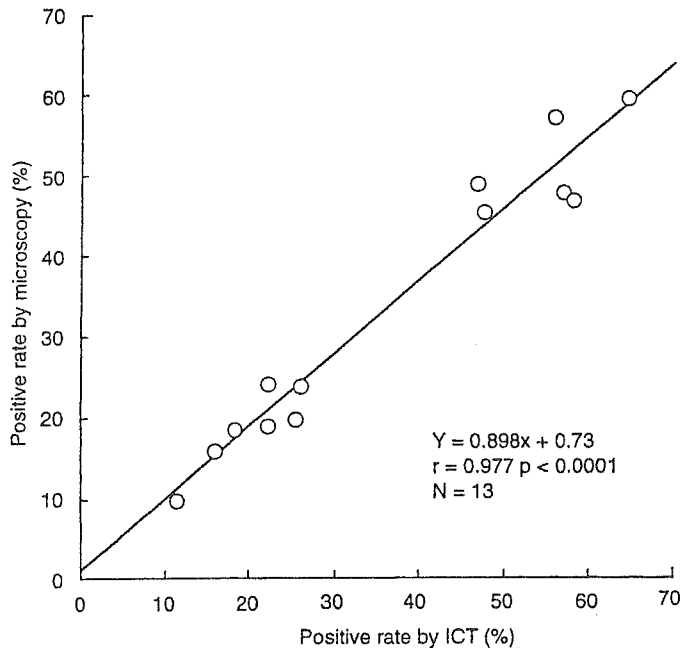


Fig 1—A scatter diagram of positive rate of *Plasmodium falciparum* infection by microscopic examination and ICT and correlation between the two tests performed in 13 villages.

a total, *P. falciparum* infection was actually confirmed by microscopy in 84.1% of specimens tested positive by ICT. On the other hand, 43 specimens, accounting for 2.1% of total specimens, did not show positive results by ICT, in spite of the demonstration of *P. falciparum* parasites by microscopic examination. The specimens which were positive by the ICT but not by microscopy occupied 4.7% of the specimens examined. The overall specificity and sensitivity of the ICT calculated according to the results was 92.2% and 93.5%, respectively.

Fig 1 represents the correlation between positive rates by the ICT and microscopy. The positive rate by the ICT was significantly correlated with that by microscopy ($r=0.977$, $p<0.0001$).

DISCUSSION

Lao PDR covers an area of approximately

240,000 km² in Southeast Asia. The estimated population by census in 1996 was 5.0 million. A large part of the country is mountainous and inaccessible. The climate is tropical, the rainy season is from May to October. In this country, malaria is known to be seriously endemic among the inhabitants (Pholsena, 1992). Although almost all of the data on the current prevalence of malaria in Lao PDR was based on the number of passively detected cases; the official record of malaria cases in 1998 indicated the occurrence of 307,189 cases, including 588 fatal cases. Khammouane Province surveyed in the present study is a southern province which covers about 8% of the country's surface with an estimated population of 170,000 in 1995. The province is also known as a highly endemic area for malaria; a total of 1,630 cases including 24 fatalities were reported in the same year.

On the other hand, there have been few active surveys on the inhabitants to estimate pre-patent or latent infection in this country. In a past survey in the northern areas (Keodom District, Vientiane Province), in which a total of 1,105 villagers accounting for 7.0% of the total population subjected were actively examined for malaria infection, the positive rate was reported to be 2.4% among the villagers (Giboda *et al*, 1992). Most recently, the author and his co-workers have indicated that malaria is more seriously prevalent among the inhabitants in many areas in the southern Khammouane Province, showing that the mean positive rate by microscopy was 16.4% in 26 villages (Kobayashi, unpublished data).

These prevalence rates determined by microscopy, however, may sometimes underestimate true prevalence because of many latent infections among the inhabitants (Elhassan *et al*, 1995; Farnert *et al*, 1997; Babiker *et al*, 1998). The authors have also demonstrated in recent active surveys that, if blood samples were examined simultaneously by polymerase chain reaction assay, the prevalence rate was 2-times higher than that by microscopy (Toma *et al*, 2001). In the present study, therefore, a rapid ICT test for the detection of *P. falciparum*

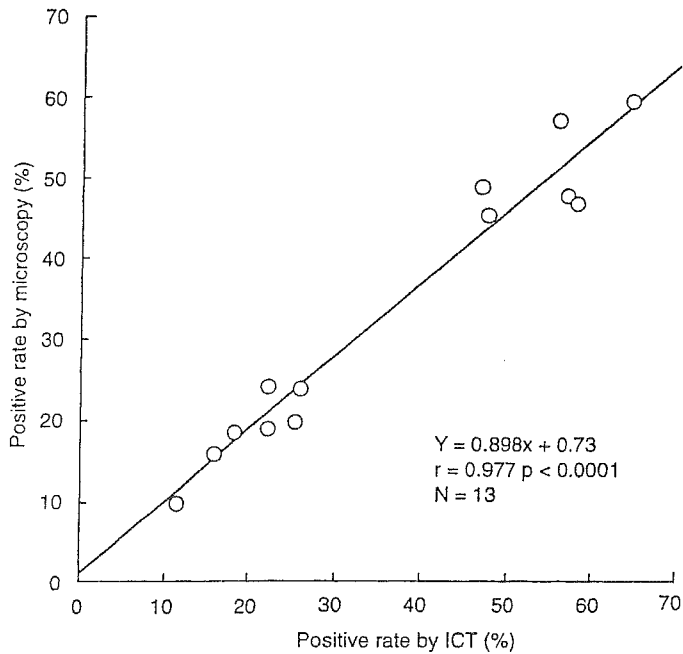


Fig 1—A scatter diagram of positive rate of *Plasmodium falciparum* infection by microscopic examination and ICT and correlation between the two tests performed in 13 villages.

a total, *P. falciparum* infection was actually confirmed by microscopy in 84.1% of specimens tested positive by ICT. On the other hand, 43 specimens, accounting for 2.1% of total specimens, did not show positive results by ICT, in spite of the demonstration of *P. falciparum* parasites by microscopic examination. The specimens which were positive by the ICT but not by microscopy occupied 4.7% of the specimens examined. The overall specificity and sensitivity of the ICT calculated according to the results was 92.2% and 93.5%, respectively.

Fig 1 represents the correlation between positive rates by the ICT and microscopy. The positive rate by the ICT was significantly correlated with that by microscopy ($r=0.977$, $p<0.0001$).

DISCUSSION

Lao PDR covers an area of approximately

240,000 km² in Southeast Asia. The estimated population by census in 1996 was 5.0 million. A large part of the country is mountainous and inaccessible. The climate is tropical, the rainy season is from May to October. In this country, malaria is known to be seriously endemic among the inhabitants (Pholsena, 1992). Although almost all of the data on the current prevalence of malaria in Lao PDR was based on the number of passively detected cases; the official record of malaria cases in 1998 indicated the occurrence of 307,189 cases, including 588 fatal cases. Khammouane Province surveyed in the present study is a southern province which covers about 8% of the country's surface with an estimated population of 170,000 in 1995. The province is also known as a highly endemic area for malaria; a total of 1,630 cases including 24 fatalities were reported in the same year.

On the other hand, there have been few active surveys on the inhabitants to estimate pre-patent or latent infection in this country. In a past survey in the northern areas (Keodom District, Vientiane Province), in which a total of 1,105 villagers accounting for 7.0% of the total population subjected were actively examined for malaria infection, the positive rate was reported to be 2.4% among the villagers (Giboda *et al*, 1992). Most recently, the author and his co-workers have indicated that malaria is more seriously prevalent among the inhabitants in many areas in the southern Khammouane Province, showing that the mean positive rate by microscopy was 16.4% in 26 villages (Kobayashi, unpublished data).

These prevalence rates determined by microscopy, however, may sometimes underestimate true prevalence because of many latent infections among the inhabitants (Elhassan *et al*, 1995; Farnert *et al*, 1997; Babiker *et al*, 1998). The authors have also demonstrated in recent active surveys that, if blood samples were examined simultaneously by polymerase chain reaction assay, the prevalence rate was 2-times higher than that by microscopy (Toma *et al*, 2001). In the present study, therefore, a rapid ICT test for the detection of *P. falciparum*

infection, which accounts for more than 85% of malaria detected in the country, was further applied to evaluate field efficacy for the mass screening survey. The positive rate by ICT was 29.8% which was slightly higher than that by microscopy. The results, however, were consistent with those by microscopy, showing the discrepancy of results between ICT and microscopical examination was less than 10% (141/2,066). The ICT was falsely-positive in 4.7% and falsely-negative in 2.1%. These results confirmed the efficacy of ICT not only in diagnosis of individual cases but also in the mass screening in the field.

The use of ICT for mass diagnosis seems to be applicable for a malaria control program, because of its simple procedure and only 5 minutes of performing time. By application of ICT, malaria positive inhabitants could be treated readily and on the same occasion of mass diagnosis in the present study. The most important point for the villagers is knowledge that they are infected with malaria parasite, as well as dispersing any information for preventive measures of the disease. The mass diagnosis using the ICT, therefore, would be effective enough to attract the villager's attention and persuade them to participate in a control program.

The difficulty in applying the ICT for such a mass screening survey in many villages seems to be the high unit price of testing kits as compared with the ordinary method, Giemsa staining. The total cost of mass control program using the test including transportation fees and personnel expenses is, however, not always higher in comparison with that using the Giemsa staining method, in which several return trips to the same village are necessary to treat malaria-positive persons. It is especially true in Lao PDR where half the villages are located in remote areas and are hard to access from central districts by using conventional transportation methods. The ICT seems to have a great value for a malaria control program in the Southeast Asian region where highly endemic areas of malaria consist mainly of remote villages, unlike Africa.

REFERENCES

- Babiker HA, Abdel-Muhsin AM, Ranford-Cartwright LC, Statti G, Walliker D. Characteristics of *Plasmodium falciparum* parasites that survive the lengthy dry season in eastern Sudan where malaria transmission is markedly seasonal. *Am J Trop Med Hyg* 1998; 59: 582-90.
- Baedle C, Long GW, Weiss WR, *et al.* Diagnosis of malaria by detection of *Plasmodium falciparum* HRP-2 antigen with a rapid dipstick antigen-capture assay. *Lancet* 1994; 343: 564-8.
- Elhassan IM, Hviid J, Jensen JB, Theander TG. High proportion of subclinical *Plasmodium falciparum* infections in an area of seasonal and unstable malaria transmission in Sudan. *Am J Trop Med Hyg* 1995; 53: 78-83.
- Fernert A, Snounou G, Rooth I, Bjorkman A. Daily dynamics of *Plasmodium falciparum* subpopulations in asymptomatic children in a holoendemic area. *Am J Trop Med Hyg* 1997; 56: 538-47.
- Giboda M, Pholsena K, Hongvanthong B, Gutvirth J, Rubik I. Malariometric survey in Keoudom District, Lao PDR: Sensitivity of *Plasmodium falciparum* to anti-malarials and automedication with chloroquine. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1992; 23: 383-8.
- Kobayashi J, Nambanya S, Miyagi I, *et al.* Collection of anopheline mosquitos in three villages endemic for malaria in Khammouane, Lao PDR. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1997; 28: 616-20.
- Kobayashi J, Samboon P, Keomanila H, *et al.* Malaria prevalence and brief entomological survey in a village surrounded by rice field in Khammouane province, Lao PDR. *Trop Med Int Health* 2000; 5: 17-21.
- Kobayashi J, Vannachone B, Sato Y, *et al.* Current status of malaria infection in a southern province of Lao PDR. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1998; 29: 236-41.
- Parra ME, Evans CB, Taylor DW. Identification of *Plasmodium falciparum* histidine-rich protein 2 in the plasma of humans with malaria. *J Clin Microbiol* 1991; 29: 1629-34.
- Pholsena, K. The malaria situation and antimalaria program in Lao PDR. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1992; 23 (suppl 4): 36-42.
- Toma H, Kobayashi J, Vannachone B, *et al.* A field study on malaria prevalence in southeastern Lao PDR by polymerase chain reaction assay. *Am J Trop Med Hyg* 2001; 64: 257-61.

寄生虫症の治療 3

稀用薬の保管体制の進歩

木村幹男 名和行文

Mikio Kimura : 国立感染症研究所感染症情報センター, Yukifumi Nawa : 宮崎医科大学寄生虫学 教授

● はじめに

観光, 企業活動, 学術調査, 途上国援助など種々の形で国際交流が活発化し, 大量航空機輸送の発達と相まって, 日本からの海外への旅行者や長期滞在者が増加しつつある。旅行目的国として熱帯・亜熱帯地域や途上国も増えており, 熱帯病・寄生虫症に罹患する日本人も増加しつつある。したがって, 国内においてもそれらの疾患に対する治療薬剤の医療上の有用性は高くなっている。しかしながら, 患者数が多くないため開発費に見合うほど収益が期待できないことから, 国内製薬企業はその開発に積極的でない。そのため, 熱帯病・寄生虫症治療のための稀用薬(オーファンドラッグ)の確保が, 厚生労働省関連の研究事業として研究班レベルで行われてきた。本稿ではそれらの薬剤や研究班の活動について述べ, 国内で熱帯病・寄生虫症の診療が適切に行われるようになることを目的とする。

● 研究班の沿革

稀用薬の問題は1980年当時の厚生省薬務局審査課を中心に検討され, 研究班を発足させて対処することが決定された。その結果, 同年に下記の研究班が発足して, 熱帯病・寄生虫症の稀用薬の保管・供給体制を確立し, 治療効果や副作用などに関連する研究も開始された。以来, 研究班の母体や名称は異なっても現在まで継続している。以下にその沿革を述べる。

1980年に厚生省研究事業「輸入熱帯病の薬物治療法に関する研究」班(班長: 東京大学医科学研究所 田中寛)が発足し, クロロキン, スルファドキシシン/ピリメタミン合剤(ファンシダール), キニーネ二塩酸塩注射液, プリマキンなどの抗マラリア薬を含む国内未承認薬15種類につき, 海外製薬企業からの輸入を開始した。国立衛生試験所(現 国立医薬品食品衛生研究所)での薬剤試験により, これらの輸入薬剤がわが国での医薬品製造基準に適合することを確認してから保管機関に配備し, 治療担当医の要請に応じて治験薬として配布する体制を確立した。この時期には, 研究班からの供与薬剤でのデータが参考とされ, 1987年には抗糞線虫薬のチアベンダゾール, 抗マラリア薬のスルファドキシシン/ピリメタミン合剤, 抗鞭虫薬のメベンダゾールが国内で承認されるに至った。

1988~1992年には厚生省新薬開発研究事業として, 1993~1997年には厚生省オーファンドラッグ研究事業として「熱帯病治療薬の開発研究」班(班長: 東京慈恵会医科大学 大友弘士)の名称で継続された。この時期に研究班のデータを参考として国内で承認された薬剤としては, 抗吸虫薬のプラジカンテル, 抗包虫薬のアルベンダゾールがあげられる。

さらに1998年からは, 創薬等ヒューマンサイエンス総合研究事業「輸入熱帯病・寄生虫症に対するオーファンドラッグの臨床評価に関する研究」班(班長: 東京慈恵会医科大学 大友弘

士)に再編成された。この時期からは特にヨーロッパの専門病院との交流を開始し、有用な情報を入手して適切な薬剤使用法を確立することに努めた。

2001年からは厚生科学研究費補助金・創薬等ヒューマンサイエンス総合研究事業「熱帯病に対するオーファンドラッグ開発研究」班(班長:東京慈恵会医科大学 大友弘士)として、熱帯病・寄生虫症の治療薬に関しての海外専門機関との情報交換を促進し、新規に必要な薬剤の導入を行い、薬剤保管機関の見直しも行った。さらに、研究班のホームページを立ち上げて一般医療機関からのアクセスを容易にすることを図り、薬剤保管者間でのメーリングリストを開設して保管薬剤の効率的使用を図るとともに、実際の症例に関するディスカッションを行うなど、インターネットを介した情報公開、情報交換活動にも力を注いでいる。薬剤購入に関しては、ロンドンの総合薬品販売会社から複数の薬剤を購入するルートを確立した。またこの時期より厚生労働省担当官の指導により、旅行者用ワクチンの検討も開始することになった。

2001年10月からはマラリア治療のみならず、予防も対象として(ただし保険適応なし)メフロキン(メファキン)が市販されたが、この正式治験には当研究班が多大な協力を行った。さらに2002年12月からは、糞線虫症を保険適応としてイベルメクチン(ストロメクトール®)が市販されたが、疥癬に関しては未だ保険適応になっていない。

● 最近の寄生虫症治療薬剤と研究班

1 マラリア

合併症のない熱帯熱マラリアの治療薬としては、古典的なキニーネ経口薬が併用療法で価値を保っている。テトラサイクリン(特にドキシサイクリン)の併用が最も古典的であるが、最近ではクリンダマイシン、アジスロマイシンなども併用される。メフロキン単独も使われているが、予防に比べて治療に用いた場合に精神神経系副作用が多いとする報告もある。また、タイ・ミャンマーやタイ・カンボジアなどの国境

地帯ではメフロキン耐性が50%以上にも達し、他の地域でも散発的にみられている。ハロファントリンは致死的な心毒性の問題から先進国では使われない傾向にあり、本研究班でも導入しなかった。

合剤の使用は一般に耐性を出現しにくくすると考えられている。アトバコン/塩酸プログアニル合剤は予防薬としても治療薬としても、効果と副作用の両面で良好な評価を得ている。しかし、2001年には英国で、本薬剤による治療を受けた後再燃した1例でアトバコンに対する耐性変異が確認され¹⁾、その後もヨーロッパで治療抵抗性の症例が数例把握されている(Jelinek私伝)。今後どの程度の速度で耐性が拡大するか懸念される。その後の世代の合剤としてはアーテメター/ルメファントリンがある。前者はアーテミシニン(別名チンハオス)の誘導体であり、即効性ゆえに症状と原虫血症を急速に改善し、後者はハロファントリン類似薬であるが長時間作用性で、前者の単独使用の場合に起こりやすい再燃を防止する。最近では、non-immuneでの有効性・安全性を示すデータが出つつある²⁾。

重症マラリアでは相変わらずキニーネ注射薬に対する信頼が高い。治療域と毒性域が接近してはいるが、治療前に適切な心機能評価を行い、1回投与量、投与時間、投与間隔などを厳守し、しかも心電図モニターにてQT間隔延長、不整脈の発生を監視すれば、ほとんどの場合に問題なく使用できる。しかし最近では、上記アーテミシニン誘導体の非経口薬の評判が高まりつつあり、以前には中国、タイ、ベトナムなどのアジア諸国でのみ使用されていたのが、今では先進国でも徐々に使われつつある。静注や筋注のみならず、坐剤でも重症マラリアに対して十分な効果を示すとする報告もある³⁾。

2 赤痢アメーバ症

大腸などの組織に侵入した赤痢アメーバに対してメトロニダゾールなどで治療を行うが、それが奏効しても腸管内に赤痢アメーバの嚢子(シスト)が残存しやすいので、その後にフロ酸ジロキサニドなどの低吸収性薬剤(luminal

drug) を投与するのが勧められている⁴⁾。また、メトロニダゾール経口薬の吸収は良好であるが、内服不能例などでは非経口薬が必要になり、海外ではとくにアメーバ性肝膿瘍⁵⁾におけるメトロニダゾール注射薬の有用性が示されている。当研究班でも2001年にメトロニダゾール注射薬を導入して以来、HIV感染に合併したアメーバ赤痢の重症例や非HIVでの肝膿瘍などで有用であった例を経験している。

3 肝蛭症

本症の治療には従来ピチオノールが使用されてきたが、製造・販売が中止となり、国内では現在プラジカンテルが使用されている。しかし、欧米でも国内でも、本症に対するプラジカンテルの治療効果は疑問視されている。1983年以来、獣医領域の肝蛭症に使用されてきたベンズイミダゾール誘導体のトリクラベンダゾールは、ヒトでもキューバ⁶⁾などでの治験において良好な成績を示している。ヒト用トリクラベンダゾール (Egaten) はエジプトではすでに認可され、本症の多いフランスやスイスなどでもオーファンドラッグとして使用され、良好な治療成績が報告されている。本研究班でも2001年に導入している。

4 疥癬

研究班では以前からオンコセルカ症、糞線虫症の治療を主目的としてイベルメクチン (Mectizan, その後ストロメクトール) を導入してきた。しかし、海外では本薬剤が疥癬にも有効であるとの評価がなされ⁷⁾、2002年12月より糞線虫症を保険適応として国内で販売開始になるまでは、研究班からも多数の疥癬症例に対する供与を行った。現在までのところその効果は高く、特別問題となる副作用もみられていない。なかには、病院内の集団発生を終焉させるのに多大な威力を発揮した事例もある。

5 リーシュマニア症

国内では本症の皮膚型の輸入症例がときにみられており、内臓型 (カラ・アザール) は非常にまれと思われる。内臓型は治療しない場合の致死率は90%にも上り、海外ではHIV感染との合併も問題となっている。研究班では従来ス

チボグルコン酸ナトリウムを保管しているが、内臓型を生ずる病原リーシュマニアでは耐性が問題となっている。その点、最近開発された内臓型の治療薬剤ミルテフォシンは経口薬である利点があり⁸⁾、しかも治癒率95%を示すとされている。現在インドで認可されているが、本研究班でも導入を検討している。

6 アフリカトリパノソーマ症 (睡眠病)

国内では20年近く前に都立駒込病院で1例経験された程度である。しかるに2001年2~6月にはヨーロッパで9例の輸入例が経験された⁹⁾。いずれもタンザニアの国立公園 (サファリ) を訪ねてからの発病であり、それらは日本人も訪ねているところなので、当研究班で治療薬剤を保管する必要性が生じた。そして、ヨーロッパの旅行者疾患を扱うネットワークとの交流から、世界保健機関 (WHO) の一部局が供給するとの情報を得て、いく度かの交渉の末にスラミン、メラルソプロール、エフロールニチンの3種類を確保した。

スラミンはペンタミジンとともに、病変が中枢神経系に及んでいない病期の治療薬である。メラルソプロールは元来ガンビア型、ローデシア型両者のすべての病期に使用可能であるが、実際は病変が中枢神経系に及んでいる場合に使われる。しかし、毒性が非常に強いのが難点とされている。この病期の薬剤で最も新しいものがエフロールニチンであり、適応はガンビア型のみであるが、耐薬性はメラルソプロールより優れている¹⁰⁾。

7 クリプトスポリジウム症

本症は免疫能に問題がない場合には通常自然治癒を来すが、HIV感染症などの免疫不全状態では重症化しがちであり、有効な治療薬が望まれてきた。ニタゾキサニドはニトロチアゾールベンザミド系薬であるが、エジプト¹¹⁾などで行われた治験にて本症による下痢に対して優れた効果を示した。さらにこの薬剤はジアルジア、赤痢アメーバ、トリコモナスなどの原虫、回虫、鞭虫、肝蛭などの蠕虫、さらにはクロストリジウム属、バクテロイデス属、ヘリコバクター・ピロリなどの細菌にも効果を示す広域スペクトラ

表 1 研究班の活動

- ◆熱帯病・寄生虫症治療のための稀用薬（オーファンドラッグ）の輸入、保管、供給
 - 1) 海外における熱帯病・寄生虫症治療薬の開発・使用状況の調査や、海外先進国の熱帯病・寄生虫症専門病院との交流などから、新規薬剤の導入や既存薬剤の中止などを検討
 - 2) 海外の製薬企業に直接、あるいは薬品販売会社に注文
 - 3) 薬剤が国内に到着した後、輸入許可の取得、輸入通関手続き、薬剤の受け取りと保管機関への配布
 - 4) 治療担当医の要請に応じて、保管機関から薬剤の供給
 - 5) 薬剤使用後の治療報告書の回収、解析、治療へのフィードバック
- ◆熱帯病・寄生虫症の診療、特に治療の進歩に必要な研究の実施（班員）
- ◆マラリアを対象とするアンケート調査（毎年1回、全国約1,700の医療機関を対象）の実施、解析
- ◆「マラリア診断治療研修会」の開催（毎年1回。医師、看護師、薬剤師、検査技師などを対象）
- ◆「寄生虫症薬物治療の手引き」の発行（数年に一度）
- ◆ホームページ（<http://www.ims.u-tokyo.ac.jp/didai/orphan/>）の作成、更新。薬剤保管者の間でのメーリングリストの運営

表 2 研究班保管薬剤

一般名	商品名	製造	投与経路	含量	適応疾患	対象
硫酸クロロキン	Nivaquine 150 mg(旧 100 mg)	Rhône-Poulenc Rorer	経口	クロロキン塩基 150 mg (旧 100 mg)	マラリア	成人、小児
アトバコン/塩酸プログアニル	Malarone	Glaxo Wellcome	経口	250 mg/100 mg の合剤	マラリア	成人、小児 (11 kg 以上)
アーテメーター/ルメファントリン	Riamet	Novartis	経口	20 mg/120 mg の合剤	マラリア	成人、小児 (10 kg 以上)
グルコン酸キニーネ他、計4種のアルカロイド	Quinimax 250 mg/2 mL	Sanofi Winthrop	注射	キニーネ塩基 240 mg/2 mL, 全塩基 250 mg/2 mL	マラリア	成人、小児 (31 kg 以上)
アーテスネート	Plasmotrim-200 Lactab, Rectocaps	Mepha	経口、坐剤	200 mg	マラリア	成人
アーテスネート	Plasmotrim-50 Lactab, Rectocaps	Mepha	経口、坐剤	50 mg	マラリア	小児
リン酸プリマキン	Primaquine	Durbin PLC, タイ政府製薬所	経口	プリマキン塩基 7.5 mg, 15 mg	三日熱、卵形マラリアの再発予防	成人、小児
メトロニダゾール	Flagyl Injection	Rhône-Poulenc Rorer	注射	0.5% w/v (100 mL)	赤痢アメーバ症	成人、小児
フロ酸ジロキサニド	Diloxanide (旧 Furamide)	Sovereign (旧 Knoll)	経口	500 mg	赤痢アメーバ症 (低吸収性薬剤)	成人、小児 (25 kg 以上)
スチボグルコン酸ナトリウム	Pentostam	Glaxo Wellcome	注射	100 mg/mL	リーシュマニア症	成人、小児
イベルメクチン	Stromectol	Merck Sharp & Dohme	経口	3 mg	オンコセルカ症、疥癬	成人、小児 (15 kg 以上)
リバビリン	Ribavirin	B & S Durbin	経口	200 mg	ラッサ熱、その他	成人
トリクラベンダゾール	Egaten	Novartis	経口	250 mg	肝蛭症、肺吸虫症	成人、小児 (6 歳以上)
スラミン	Germanin	Bayer	注射	1 g	アフリカトリパノソーマ症	成人
メラルソプロール	Arsobal	WHO 指定	注射	180 mg/5 mL	アフリカトリパノソーマ症	成人
エフロールニチン	Ornidyl	Aventis	注射	200 mg/mL (100 mL)	アフリカトリパノソーマ症	成人

商品名や含有量などは変更になることがある。

表 3 薬剤保管機関および担当者

機関	担当者	電話	ファクス
市立釧路総合病院内科	阿部 敬	0154-41-6121	0154-41-6511
市立札幌病院南ヶ丘診療所	滝沢 慶彦	011-813-1122	011-813-1272
東北大学大学院病態制御学講座分子診断学分野	賀来 満夫	022-717-7373 あるいは、-7371	022-717-7390
仙台市立病院感染症科	山陰 敬	022-266-7111	022-214-7706
群馬大学医学部寄生虫学教室	鈴木 守	027-220-8020	027-220-8025
東京慈恵会医科大学熱帯医学研究部	大友 弘士	03-3433-1111 内線 2850	03-3436-2203
国立感染症研究所感染症情報センター*	木村 幹男	03-5285-1111 内線 2043	03-5285-1129
東京大学医科学研究所感染免疫内科	中村 哲也	03-5449-5338	03-5449-5427
東邦大学医学部微生物学講座	山口 恵三	03-3762-4151	03-5493-5415
国立国際医療センター・エイズ治療研究開発センター	岡 慎一	03-3202-7181 内線 2319	03-5273-5193
都立駒込病院感染症科	根岸 昌功	03-3823-2101	03-3824-1552
横浜市立市民病院感染症部	相楽 裕子	045-331-1961	045-331-1960
新潟市民病院内科	吉川 博子	025-241-5151	025-248-3507
名古屋市立大学医学部医動物学教室	太田 伸生	052-853-8184	052-842-0149
京都府立医科大学医動物学教室	有菌 直樹	075-251-5325 あるいは、-5326	075-251-5328
大阪市立総合医療センター感染症センター	阪上 賀洋	06-6929-1221	06-6929-1090
りんくう総合医療センター・市立泉佐野病院内科	玉置 俊治	0724-69-3111	0724-69-7930
鳥取大学医学部医動物学講座	平井 和光	0859-34-8028	0859-34-8354
愛媛大学医学部寄生虫学教室	鳥居 本美	089-960-5285	089-960-5287
福岡市立こども病院感染症センター	青木 知信	092-713-3111	092-713-3120
長崎大学熱帯医学研究所感染症予防治療研究分野	大石 和徳	095-849-7842	095-849-7843
宮崎医科大学寄生虫学講座	名和 行文	0985-85-0990	0985-84-3887
琉球大学医学部第一内科学講座	斎藤 厚	098-895-1142	098-895-1414

すべての保管機関にすべての薬剤が配付されているとは限らない。* 薬剤保管はしていないが、薬剤に関する相談は引き受ける。

ム薬剤である。HIV 感染での症例に対しては少数例しか治験が行われていないので、効果と安全性は確立されていないが、本研究班では導入を積極的に検討している。

● 薬剤供与・使用の実際

研究班では、その活動を記載した表 1 に示す流れに沿って薬剤輸入、保管、供給を行っている。保管する薬剤のリストは表 2 に、保管機関、担当者、連絡先は表 3 に示す。

薬剤は特定の班員の個人輸入の形で輸入するが、国内で認可されていないものなので、「医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構」の対象とはならない。したがって、その薬剤の使用が

必要かつ最適であるとの判断をし、副作用を生じない使用法を工夫する必要がある。保管薬剤は海外の少数あるいは多数の国で認可されているが、使用例数が通常の薬剤に比べて少ないものが多く、日本人での使用例数は特に少ないものもある。したがって薬剤使用に当たっては、そのような不明な副作用のリスクを上回る必要があると判断されなければならない。

具体的には医師が「治療担当医の責任において使用する」の文が含まれる治験薬交付申請書を研究班に提出し、患者に対して治療効果や副作用などについて十分な説明を行ったうえで、「当該薬剤の使用を納得した」意味の治験薬臨床試験承諾書を得る(表 4)。治療後一定期間の観

表 4 研究班保管薬剤使用上の手続き

- 1) 受持医が薬剤保管者と相談し、使用薬剤を決定。
- 2) 「治験薬交付申請書」の提出と薬剤の入手。
- 3) 「治験薬臨床試験承諾書」を記入し、各症例のカルテに綴じる。
- 4) 薬剤使用後一定期間の観察を経てから、マラリアの場合は「マラリア治療報告書」、その他の場合は「治療成績報告書」を記載し、提出。

註) 記載が不十分なことも見受けられるが、旅行歴、現病歴、治療前の状態、治療内容、治療後の経過（効果、副作用）などが明らかになるよう記載すること。

察を経て、治療成績報告書を研究班に提出する。

● 研究班のさまざまな活動

研究班の主たる活動は薬剤の確保・供給であるが、それ以外にもさまざまな活動を通して、国内における熱帯病・寄生虫症の診療が適切に行われることを目指している（表 1）。

マラリアは、「感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律（いわゆる感染症法）」が施行された 1999 年 4 月より以前には、届け出患者数が年間 50～80 例であったが、施行後の 1999 年 4～12 月、2000 年の 1 年間の報告数は大幅に増加した。これは主に、法律改正により届け出が多くなったためと思われる。しかし、研究班が年 1 回実施しているアンケート調査では、1990～1998 年にもすでに年間 100～120 例を把握していた。このアンケート調査には、旅行目的、予防内服、治療薬剤、転帰、マラリアの診断に至る過程なども含まれるために、より詳細な臨床的評価を可能とする利点がある。

「マラリア診断治療研修会」では講義のみならず討論時間を十分に確保し、参加者がすべてマラリアを理解するよう目指している。「寄生虫症薬物治療の手引き」については、2003 年 6 月頃に第 5 版が出版される予定である。

薬剤の供給のみならず、診断その他の相談も増えつつある。熱帯病・寄生虫症の分野では、

医療従事者の認識や経験の不足から診断の遅れや誤りが後を絶たないので、研究班が熱帯病・寄生虫症の臨床に関する総合的ネットワークとして機能し、よりいっそう世の中に役立つものとなることが期待されている。

● おわりに

戦後間もない時期には回虫症、鉤虫症、鞭虫症などの土壌媒介寄生虫症が多くみられたが、衛生環境の改善によりいずれも国内における感染例は極めて稀になった。しかし最近、食物媒介性寄生虫症や輸入寄生虫症が目立つようになり、今でも寄生虫症の重要性は低下していない。これらの疾患に対する医療機関の知識や経験のなさから、不幸な転帰をとる例も散見される。今後も、国内で発生する寄生虫症例に対しては、当研究班を中心とする十分な体制が必要と考える。

文献

- 1) Fivelman QL, Butcher GA, Adagu IS, Warhurst DC, Pasvol G. Malar J 2002 ; 1 : 1.
- 2) Toovey S, Jamieson A. BMJ 2002 ; 324 : 1585.
- 3) Wilairatna P, Krudsood S, Silachamroon U, Singhasivanon P, Vannaphan S, Faithong S, et al. Am J Trop Med Hyg 2000 ; 63 : 290-4.
- 4) Di Perri G, Strosselli M, Rondanelli EG. J Chemother 1989 ; 1 : 113-22.
- 5) Satpathy BK, Acharya SK, Satpathy S. J Indian Med Assoc 1988 ; 86 : 38-40.
- 6) Millán JC, Mull R, Freise S, Richter J : Triclabendazole study group. Am J Trop Med Hyg 2000 ; 63 : 264-9.
- 7) del Giudice P. Curr Opin Infect Dis 2002 ; 15 : 123-6.
- 8) Guerin PJ, Olliaro P, Sundar S, Boelaert M, Croft SL, Desjeux P, et al. Lancet Infect Dis 2002 ; 2 : 494-501.
- 9) Jelinek T, Bisoffi Z, Bonazzi L, van Thiel P, Bronner U, de Frey A, et al. Emerg Infect Dis 2002 ; 8 : 634-5.
- 10) Legros D, Ollivier G, Gastellu-Etchegorry M, Paquet C, Burri C, Jannin J, et al. Lancet Infect Dis 2002 ; 2 : 437-40.
- 11) Rossignol JFA, Ayoub A, Ayers MS. J Infect Dis 2001 ; 184 : 103-6.

旅行者感染症に関する情報の入手

Collecting information on travelers' infectious diseases

木村幹男 重松美加(国立感染症研究所感染症情報センター)

Mikio KIMURA and Mika SHIGEMATSU

◎海外旅行者にとって問題となる感染症の適切な情報を入手することは、旅行前のトラベルヘルスアドバイス、また、旅行後健康問題を生じた人の診療を行うにあたって必須である。しかも現在では、従来行われていなかった形で情報収集が可能となっている。これらの情報源は書籍、ウェブサイト、Listserv、コンピュータ(PC)ソフトウェアなどに分けられ、それらの多くを網羅した優れた文献¹⁾もあるが、本稿ではとくに著者が普段用いているものを中心に解説を行う(表1)。



旅行医学, ウェブサイト, Listserv(メーリングリスト), PC ソフトウェア

書籍

世界保健機関(WHO)が毎年発行している『International Travel and Health』(いわゆるGREEN BOOK)は旅行医学に関係する世界の専門家を広く集めて討議して作成されるが、この分野での標準となっている。広がりつつある旅行医学に対応し、感染症のみならず旅行者の疾患・健康問題を広く扱っている。とくに2001年度版からは大幅な改訂がなされ、ページ数も2倍近くとなったが、感染症については個々の疾患を独立させて説明し、地理的分布、旅行者にとってのリスクの程度、予防法などを記載している。また、個々の疾患の地理的分布を地図上に示している。ワクチンによる予防が可能な疾患については、接種の具体的方法、注意事項なども充実させた。また、旅行者の多様化に対応するため、小児、高齢者、妊婦、HIV感染者などの問題も記載している。

ほとんど同じスタイルで編集されているものとして、米国疾病対策予防センター(CDC)が発行している『Health Information for International Travel』(いわゆるYELLOW BOOK)がある。ワクチンにつ

いてはアメリカで認可されている製品の詳細な記載をしており、旅行者下痢症、HIV感染者の旅行のほか、『International Travel and Health』よりも詳細な部分も多い。WHOとCDCでは内容に差異がみられる事柄もある。たとえば、CDCが対象とするマラリアのスタンバイ治療薬(2003/2004年版)はアトバコン/プログアニル合剤(Malarone)のみであるが、WHOの2003年版ではクロロキン、メフロキン、キニーネ単独あるいはドキシサイクリンやテトラサイクリンとの併用、アトバコン/プログアニル合剤、アーテメーター/ルメファントリン合剤などを薦めている。

教科書としては『Textbook of Travel Medicine and Health』がスタンダードである。これは旅行医学関連の文献を多数引用し、具体的な数値も示して、controversialな事柄にも言及している。『Principles and Practice of Travel Medicine』は旅行医学が早くから発達したイギリスの著者を中心に書かれているが、記載はややコンパクトである。『Travelers' Malaria』はおもに旅行者、すなわちマラリア流行地の住民と異なり免疫を有しない(すなわち

表 1 旅行医学的情報のソース

<p>1. 書籍</p> <p>a) WHO : International Travel and Health. 2003.</p> <p>b) CDC : Health Information for International Travel. 2003-2004.</p> <p>c) Textbook of Travel Medicine and Health, 2nd ed.(ed. by Dupont, H. L. and Steffen, R.). BC Decker, Hamilton, 2001.</p> <p>d) Principles and Practice of Travel Medicine(ed. by Zuckerman, J. N.). John Wiley and Sons), Chichester, 2001.</p> <p>e) Travelers' Malaria(ed. by Schlagenhauf, P). BC Decker, Hamilton, 2001.</p> <p>f) 国際旅行医学会 : <i>J. Travel Med.</i></p> <p>2. ウェブサイト</p> <p>a) WHO, International Travel and Health : http://www.who.int/ith/index.html</p> <p>b) CDC, Travelers' Health : http://www.cdc.gov/travel/</p> <p>c) Health Canada, Travel Medicine Program : http://www.hc-sc.gc.ca/pphb-dgspsp/tmp-pmv/</p> <p>d) Fit for travel : http://www.fit-for-travel.de/en/default.asp</p> <p>e) Travel Health Online : http://tripprep.com/</p> <p>f) 国際旅行医学会 : http://www.istm.org/</p> <p>g) Forth : http://www.forth.go.jp</p> <p>h) 在外公館医務官情報 : http://www.mofa.go.jp/mofaj/toko/medi/index.html</p> <p>i) 海外勤務健康管理センター : http://www.johac.rofuku.go.jp/</p> <p>j) マラリアウェブ : http://idsc.nih.go.jp/travel/ML/index.html</p> <p>k) 熱帯病に対するオーファンドラッグ開発研究班 : http://www.ims.u-tokyo.ac.jp/didai/orphan</p> <p>3. Listserv</p> <p>a) ProMED : http://www.promedmail.org</p> <p>b) TravelMed : 上記国際旅行医学会の会員専用</p> <p>c) JOHAC Forum : 上記海外勤務健康管理センター</p> <p>4. PC ソフトウェア</p> <p>a) GIDEON : http://www.gideononline.com/</p> <p>b) Tropimed : http://www.tropimed.com</p>
--

non-immune)人のマラリアを扱うが、移民、難民などのマラリアも取り上げている。

『*Journal of Travel Medicine*』は国際旅行医学会の機関誌で隔月の発行であるが、最近“Index Medicus”にも収載され、impact factor がつくようになった。

ウェブ사이트

WHO のウェブサイトには『International Travel and Health』がそのまま掲載されている。CDC の『Travelers' Health』には『Health Information for International Travel』に記載されている以外の疾患も掲載されている。Health Canada の“Travel Medicine Program”は、カナダの委員会(Committee to Advise on Tropical Medicine and Travel: CAT-MAT)が作成した旅行者に対する recommendation を掲載しているが、随所にエビデンスの程度を示している特徴がある。

“Fit for travel”は旅行医学の実践と研究におい

て第一線にあるミュンヘン大学熱帯医学研究所が監修しているが、それぞれの国で旅行者にとって問題となる感染症の最新情報を毎月更新している。“Travel Health Online”は旅行医学の実践のためのソフトウェアである“Travax”を販売している会社が運営している。感染症の情報のみならず、各国における交通事故や犯罪の状況などの記載が詳細である。

国際旅行医学会のホームページでは、会員でトラベルクリニックあるいは帰国者の診療を行っている医療機関を掲載し、対応可能な言語や、旅行前のワクチン接種、旅行後の診療、その場での診断的検査が可能かどうかなどが示されている。海外でワクチン接種を継続したり、診療を受ける場合などには便利である。“Forth”は厚生労働省検疫所が多大な努力を払って日本語で情報発信しているサイトである。感染症の情報がリアルタイムで配信される“ProMED”(後述)の日本語訳を提供している。“在外公館医務官情報”は在外の日本大使

館医務官がその国の疾患の状況を述べたものであるが、現地で医療機関を選ぶ際に役立つ。“海外勤務健康管理センター”は加盟する企業が社員を海外赴任させる場合に、赴任の前、中、後の健康相談・健診・管理を系統的に行っており、その経験を生かして情報発信をしている。

著者(木村)が作成したものとして“マラリアウェブ”と“熱帯病に対するオーファンドラッグ開発研究班”のホームページがある。前者では緊急の場合、たとえば海外から帰国してマラリアを疑わせる発熱がある場合などに相談するのも可能である。後者のホームページの研究班は、国内で認可されていないマラリアその他の熱帯病治療薬を輸入して使用可能にしている。また、薬剤供給のみならず、一般医療機関で診断に困るような場合に、この薬剤保管者のネットワークが相談にもなる方向で活動している。

サイド
メモ

旅行医学(travel medicine)

旅行医学とは、国境を超える移動、すなわち旅行に伴う健康問題を広く学際的に扱う専門分野である。もともとは熱帯・亜熱帯地域に旅行/滞在する場合の熱帯病の問題を扱っていたが、現在ではそれらの地域での感染症以外の疾患、あるいは先進国に旅行/滞在する場合の健康問題も扱う。熱帯病の分野でもマラリア予防、その他の感染症の問題、ワクチン接種などにおいて、従来の熱帯医学では扱っていなかった実際的な事柄も積極的に取り上げており、独立した専門分野であると認知されるようになった。

旅行医学の実践においては本稿で一部述べたように、世界の種々の地域での感染症の状況をリアルタイムに把握するためにITを最大限利用している。また、旅行医学ではエビデンスが得られていないことも多いので、旅行医学独自の研究も行われている。これらの中心になっているのは国際旅行医学会であり、会員に対しては旅行医学の実践および研究が適切に、しかも活発に行われるよう、種々の形で支援をしている。また、2003年5月には国際旅行医学会の主催で、医師、看護師、薬剤師、検査技師など医療従事者を広く対象とし、第1回の旅行医学認定試験が行われ、この分野における知識のスタンダードが確立されつつある。

Listserv (いわゆるメーリングリスト)

電子メールのネットワークで、登録された参加者が投稿するとそれが参加者全員に配信され、それに対する応答もやはり全員に配信されるシステムを Listserv とよぶ。それには2種類あり、モデレーターが介在して配信するものと、介在せずに自動的に配信するものがある。国内ではこの両者を含めて(とくに後者を)メーリングリストとよんでいる。

“ProMED(Program for Monitoring Infectious Diseases)”は1994年に開始された Listserv であるが、モデレーターが介在する。ロックフェラー財団その他からの寄付金で運営され、国際感染症学会の正式プログラムにもなっている。特徴は情報源の種類を問わないことであり、メディア報告、公式報告、オンライン情報、地元の情報源などさまざまなところからの情報を配信する。したがって、詳細な点での信頼性よりも感染症情報をいち早く把握することを趣旨としている。ヒトのみならず、動物および植物の感染症も対象とする。現在、140カ国以上の24,000人が参加している。

国際旅行医学会が運営する“TravelMed”はモデレーターが介在しない Listserv であるが、会員専用であり、現在参加者は500名ほどである。旅行医学では controversial なことが多く、教科書などでは解決できない具体的な問題も多い。さまざまなテーマが討論されており、たとえば、あまり情報がない地域に出かける旅行者のマラリア予防やワクチン接種が必要かどうか、という問いに対し、その地域に詳しい専門家が返答をすることもある。これはほかの手段では期待できないことであり、旅行医学の進歩に貢献することが期待される。著者(木村)は他の2名(氏田、春木)とともに、この内容のいくつかを日本語抄訳して海外勤務健康管理センターの Listserv (JOHAC Forum) 上で配信する活動を行っている²⁾。

PC ソフトウェア

1. GIDEON(図1)

イスラエルの GIDEON Informatics 社が発売している感染症に関する総合的 PC ソフトウェアで、3カ月ごとに更新されるが、最近価格が大幅

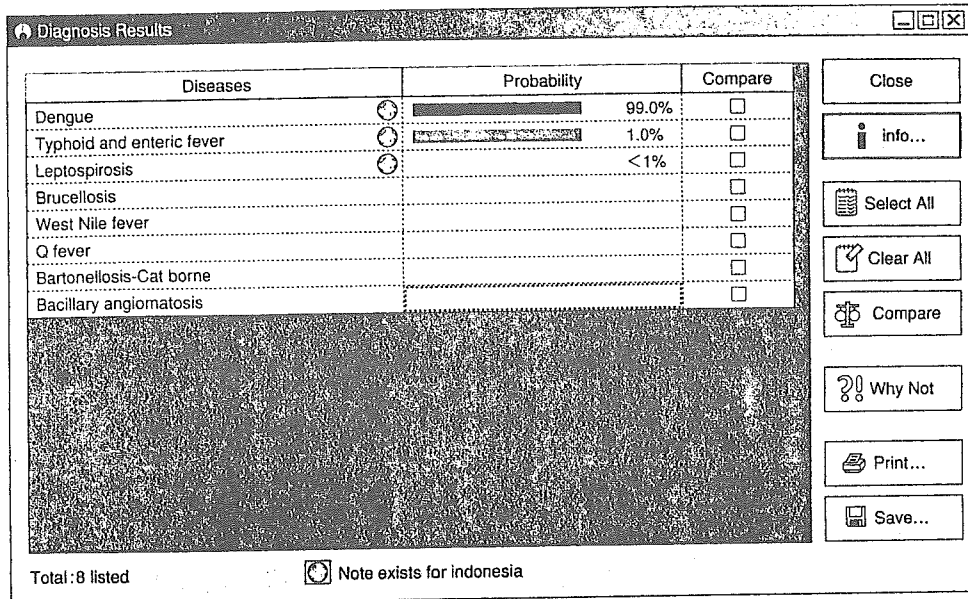


図 1 GIDEON での診断

具体的な症例の診断を試みたが、もっとも可能性がある疾患としてデング熱が表示された。

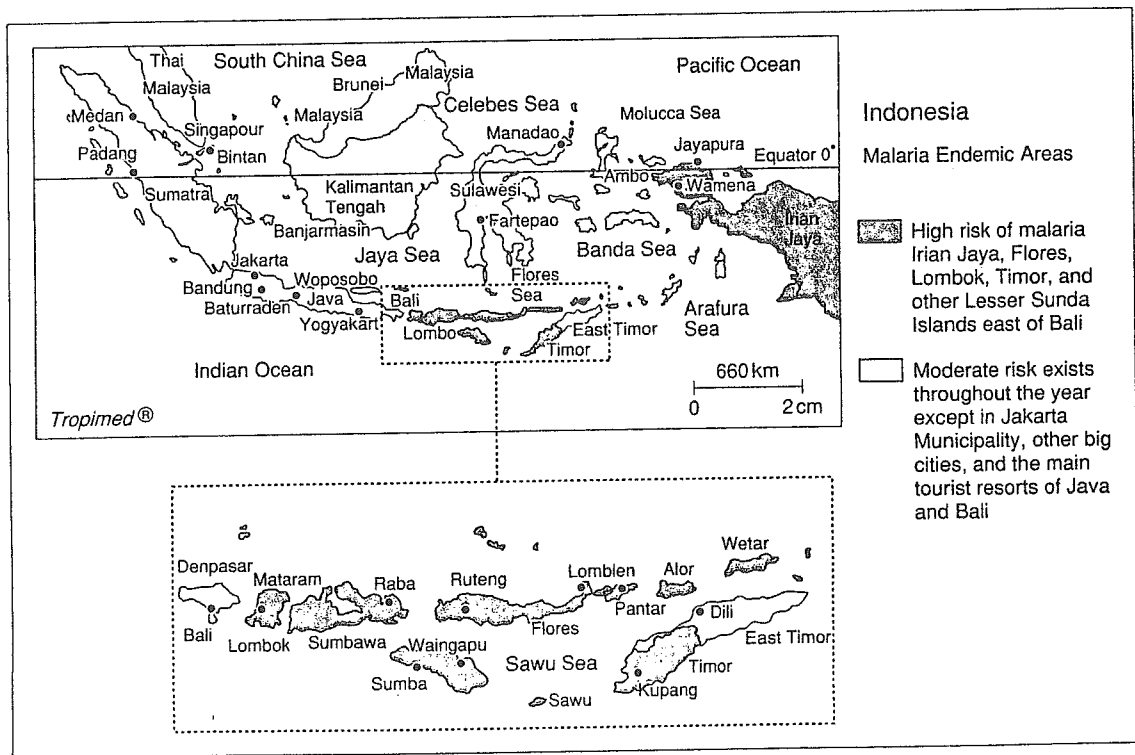


図 2 Tropimed でインドネシアにおけるマラリア流行地を示す地図

に値上げされたのは残念である。“疫学”，“診断”，“治療”，“微生物学”の4種類のモジュールがある^{3,4)}。“疫学”については計336の感染症を扱い、それぞれの疾患の疫学データを国別に示している。各感染症の病原体、伝播経路、症状、治療などに

ついてコンパクトに理解するのもも適している。“診断”はベイズの定理に基づいて行われるが、症状や検査所見だけでなく、旅行国、旅行期間、発症日なども入力するので、潜伏期間や国ごとでの感染症の状況も勘案して診断をする。レトロス

ペクティブではあるが、横浜市立市民病院と著者(木村)とが共同で、帰国後発熱した症例を対象に診断的中率の検討を行った。その結果、正しい診断名が第一位に示されたのが51%、診断候補のどこかに表示されたのが90%であり、有用であるとの印象を得た(第41回日本熱帯医学会大会発表)。原疾患に由来しない症状や検査所見がある場合、それらを入れると正しい診断名が示されないなど改善すべき点があるが、書籍を調べるだけでは期待できない特徴を有している。また、複数の疾患を鑑別するためのそれぞれの特徴を比較する表が出せるなど、教育の場でも活用が可能である³⁾。

“治療”では治療薬剤の作用機序、副作用、他の薬剤との相互作用、抗菌薬についてはブレイクポイントなどが簡潔に示されている。また、薬剤の一般名から商品名を調べる、あるいは逆の場合などに有用である。薬剤のみならず、ワクチンについての記載も含まれている。

“微生物学”では“診断”と同じ原理で病原体の同定を行うが、細菌検査室などにおいて、通常の方法では同定不可能な病原体があるときなどに有用である。

2. Tropimed(図2)

スイスのAstral社が販売するPCソフトウェアであり、旅行者への実際的なアドバイスを行ううえで有用である。半年に一度更新される。国ごとにマラリア、とくに熱帯熱マラリアの状況(薬剤耐性も含めて)、推奨するマラリア予防薬、他の疾患の状況、ワクチン接種の適応などが示される。複数国へ行く場合などでは多数のワクチン接種が必要となり、接種スケジュールの作成に苦勞すること

もあるが、接種スケジュールの例が示される(ただし、海外で発売されている製品を対象とする)。さらに、小児、高齢者、慢性疾患保有者など特殊条件者の旅行における注意点なども示される。英語、ドイツ語、フランス語の3種類があり、アメリカのガイドラインに沿った内容は英語で示され、スイスについてはドイツ語とフランス語で、ドイツについてはドイツ語で示されている。

最近インターネットでウェブ版を利用するのも可能となり、そこではたえず内容の更新が行われている。

おわりに

海外旅行者にとって重要な感染症の情報が、つい10年ほど前には考えられなかった形で入手することが可能な時代である。一方で、豊富な情報量に圧倒されることなく、情報を整理あるいは取舍選択するだけの力も必要になる。それができてはじめて、IT化時代の恩恵を旅行者に提供することができるのであろう。

文献

- 1) Keystone, J. S. et al. : Internet and computer-based resources for travel medicine practitioners. *Clin. Infect. Dis.*, **32** : 757-765, 2001.
- 2) 木村幹男 : 旅行医学における理論と実践の特徴. *日本検疫医学会誌*, **4** : 8-16, 2002.
- 3) Keystone, J. S. : GIDEON computer program for diagnosing and teaching geographic medicine. *J. Travel Med.*, **6** : 152-154, 1999.
- 4) 菊池 均, 木村幹男 : 感染症の診断・治療・疫学情報収集用ソフトウェア GIDEON. *日本醫事新報*, **3982** : 26-32, 2000.

* * *