

総合的抜本的対策の確立が必要となる。

トルコのマラリア・コントロール計画には多くの改善点が指摘でき、問題点はあるものの、組織化され、診断技術の教育、徹底、殺虫剤、噴霧法の選択、情報の管理において実績があり、少なくとも機能している。我々は、現実に執り得る方策として、トルコ保健省に対し、マラリア・コントロール計画を寄生虫・コントロール計画に改組することを提案している。少なくともリーシュマニア症対策はマラリア対策に並行して行うことが可能である。一方、腸管内寄生虫感染症の予防に関してはGAP地域では全く対策が講ぜられていない。

### 3. 緑化計画と寄生虫病対策

マラリア、住血吸虫症、糸状虫症、トリパノソーマ症、リーシュマニア症等は地球規模での感染危険地域の広さおよび感染者数の多さから重要な寄生虫感染症として知られている（表1）。近年ではさらに再興感染症（reemerging disease）としてそれまでの浸淫地域において、あるいは一度はコントロールに成功した地域における患者数の増加が問題となっている。換言すれば、これら感染症のコントロールが如何に困難であるかを反映している。コントロールの難しさの理由としていくつかの共通の要因が考えられる。これらの寄生虫は複雑な生活環を営む。例えば、何れも病原体の生活史を完結する上で無脊椎動物における発育が必須であり、これら無脊椎動物はヒトへの伝播に生物学的媒介者（biological vector）としての役割を担っている。例えばマラリア原虫は有性生殖をハマダラカの中腸内で営み、感染型であるスポロゾイトは唾液腺に移動、待機している。このため感染蚊がヒトを吸血する際にスポロゾイトがヒト体内に侵入し感染が起こる。ヒトからヒトへの感染は輸血等の場合を除き自然界では起こらない。また、リーシュマニア症のように人獣共通感染症すなわちヒト以外の動物（家畜、野生動物）が保虫宿主として介在する場合はさらに複雑である。すなわちヒトの病原体がヒトを取り巻く他の生物にも感染しているのである。従ってこれら感染症のコントロールはヒトに対する医療的対処だけでは不十分である。ヒトに対する治療、予防だけでは無く、殺虫剤の散布、動物の治療および駆除、土木工事による衛生環境の確立、など総合的アプローチが必要となる。しかし実際のところ感染症の対策としてこれら総合的対策を執ることは経済的、社会的に多くの困難を伴う。我が国はかつてマラリア、住血吸虫、フィラリアの常在地であったが、これら感染症のコントロールに成功した。

我が国では殺虫剤、殺菌剤の集中的散布および水路の整備を短期間に徹底的に行うことによる Vector control によりこれら感染症の撲滅に成功したと言える（The Working Group on Global Parasite Control, 1998）。多くの国が同様の方法を試みたが、結果として DDT 耐性昆虫の出現、生態系の変化、環境破壊など多くの問題を誘起することになり、現在ではこれら感染症コントロールの切り札とは言えない。浸淫地域において、具体的に執り得る方策として、最小限地域住民に対する衛生概念の啓蒙が必要である。ポスターの作製、学校での衛生教育を通じ、これら病原微生物の生態を理解させることにより、社会的防圧法を実行する基盤を確立することができる。実際、地域住民の衛生意識の向上により、特定の感染症のみならず、広く昆虫媒介性あるいは水系感染症の減少をもたらすことが可能である。

複雑な生態系のなかで伝播サイクルが営まれている感染症では、特に、一度その病原体が侵入したあとではその防疫は困難を極め、長期間を必要とする。侵入を防ぐことが唯一の方法とも言える。今後の緑化プロジェクトにおいて感染症の予期せぬ流行という負の側面によりその本来の目的が損なわれないためにも感染症対策の見地から環境アセスメント等を行なう必要がある。すなわち、病原微生物を生態系を構成する一員として捉える新しい視点が必要である。

### 4. おわりに

今回、トルコ南東アナトリア地方を例に挙げ、緑化事業に伴う感染症の新たな流行を紹介した。緑化に伴い、植生が豊かになり、昆虫など無脊椎動物の繁殖が容易になり、野生動物が増加し生態系が豊かになるだけではなく、他地域からの人口の流入、増加および家畜の増加がおこる。このような変化を感染症の疫学の立場から見ると、媒介者（vector）となる蚊や貝の増加、保虫動物となる野生動物、家畜の増加、非免疫者の増加が起きていることになり、新たな感染症の流行は必然の結果となる。我々が調査を実施した大規模緑化計画が進行している地域だけでも、中国新疆ウイグル自治区、中央アジア諸国で同様なことが問題となっている（Matsumoto, 1999）。かつてこれら感染症のコントロールに成功した我が国が関与する緑化計画でこのような問題が起き、その対策が講じられていないのは皮肉なことである（The Working Group on Global Parasite Control, 1998）。寄生虫対策の基本が予防にあることと、これら寄生虫疾患の多くが個々の患者の疾患であるとともに、地域の生態

系、環境、さらに社会的、文化的構造に根差した社会の疾患であることを考えると、緑化計画など地域開発計画の立案時から防疫を考慮し、社会的に組織された防疫体制を確立しておく必要があると考える。

#### 謝 辞

本論は平成8年度より平成12年度までは主として文部科学省科学研究費補助金(10041190)、平成11年度は平和中島財団による国際学術共同研究助成金を受けた「中央ユーラシアにおける沙漠緑地化に伴う新たなリーシュマニア症の流行」に関する海外学術調査により得られた成果をもとに執筆した。これらの海外調査に参加された相川正道、伊藤 守、細川 篤、新垣肇、田原雄一郎、永倉貢一、中井 裕、片倉 賢、河津信一郎、松本安喜の諸先生方に感謝する。

#### 引用文献

- Matsumoto, Y. (1999): *Epidemiology and Control of Leishmaniasis in Central Eurasia*. Research Report Series No.1 (1996-1998), Tokyo.
- Olçay Ünver, I.H. (1998): *Speeches and Presentations on Southeastern Anatolia Project (GAP)*. Republic of Turkey, Prime Ministry, GAP Regional Development Administration.
- The Working Group on Global Parasite Control, Government of Japan (1998): *The Global Parasite Control for the 21st Century*, Tokyo.
- World Health Organization (1995): *Twelfth Programme Report of the UNDP/World Bank/WHO Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases*. Geneva.

Hiroyuki Oku, Keiichi Yamada  
and Ryoichi Katakai\*Department of Chemistry, Gunma University,  
Kiryu, Gunma 376-8515, JapanCorrespondence e-mail:  
katakai@chem.gunma-u.ac.jp

## Key indicators

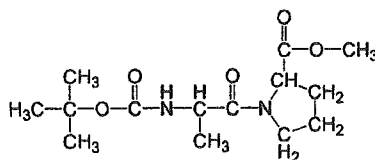
Single-crystal X-ray study  
 $T = 173$  K  
Mean  $\sigma(\text{C}-\text{C}) = 0.015$  Å  
 $R$  factor = 0.089  
 $wR$  factor = 0.193  
Data-to-parameter ratio = 9.8For details of how these key indicators were  
automatically derived from the article, see  
<http://journals.iucr.org/e>.*cis*- and *trans*-Conformers at the urethane  
linkage: *tert*-butoxycarbonyl-*L*-alanyl-*L*-proline  
methyl ester (Boc-*L*-Ala-*L*-Pro-OMe)

Crystals of the title compound,  $\text{C}_{16}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_7$ , were successfully grown from an oily product at low temperature (below 260 K). There are two independent molecules in the asymmetric unit. One molecule has a *cis* and the other a *trans* conformation at the urethane linkage,  $-\text{O}-\text{CO}-\text{NH}-$ . Independent molecules are linked into dimers, but not into chains, by  $\text{N}-\text{H}\cdots\text{O}=\text{C}$  hydrogen bonds.

Received 26 June 2003  
Accepted 3 July 2003  
Online 17 July 2003

## Comment

The title compound, (I), is a key starting material in our studies of synthetic antigens (Ishiguro *et al.*, 2001) and models of enzyme-active sites (Abe *et al.*, 2001). Similar to (I), compounds Boc-*Xaa*-Pro-OMe (where *Xaa* is any amino acid) do not often crystallize at room temperature. Therefore, in this study, the crystal structure of (I) has been determined in order to find out what makes these types of compounds exist in an oily state.

Boc-*L*-Ala-*L*-Pro-OMe

(I)

The structure of the two molecules in the asymmetric unit of (I) is shown in Fig. 1. The difference in the two independent molecules is found at the linkage between Boc and Ala. One has a *cis* and the other a *trans* conformation at the urethane linkage,  $-\text{O}-\text{CO}-\text{NH}-$ . The *cis* conformation is not common, but it is sometimes observed in short peptides (Benedetti *et al.*, 1980).

The *cis*-urethane in one independent molecule forms hydrogen bonds with a *trans*-urethane of the amide group in the other independent molecule. Thus the two independent molecules are linked into dimers by two  $\text{N}-\text{H}\cdots\text{O}=\text{C}$  hydrogen bonds.

Intermolecular interaction networks, such as are formed with  $\text{N}-\text{H}\cdots\text{O}=\text{C}$  hydrogen bonds, especially extended hydrogen-bonded chains, are often found in peptide compounds (Karle, 1992; Goerbitz & Etter, 1992; Clegg *et al.*, 2003). This is an important crystallizing force for peptide compounds. An intermolecular hydrogen-bonded network of molecules is, however, not found in the crystal structure of (I).

A relatively high  $U_{\text{iso}}$  value [0.141 (6) Å<sup>2</sup>] was observed for atom C134. This is probably due to the puckering motion of the five-membered ring in the Pro residue. In this case, disorder, which might be associated with this puckering, was not modelled.

The puckering motion is responsible for the short bond lengths of C135–C134 and C133–C134 [1.43 (2) and 1.37 (2) Å, respectively]. These values are unusual for  $sp^3$ – $sp^3$  bond lengths. These geometries represent the averaged geometries of the puckering conformers of the five-membered ring in the Pro residue.

In conclusion, from the structural analysis, we have found the *cis*–*trans* isomerization of the urethane linkage, the lack of an intermolecular hydrogen-bond network, and the puckering motion of a Pro side chain. These three features can weaken intermolecular association in the crystal and probably lower the melting point of (I).

## Experimental

Crystals of the title compound were successfully grown from a carefully purified oil at low temperature (below 260 K). Analytical data (<sup>1</sup>H NMR, ESI–MS and  $[\alpha]_D$ ) were in accordance with the expected structure;  $[\alpha]_D = -108.4^\circ$  (*c* 0.1, MeOH).

### Crystal data

$C_{14}H_{24}N_2O_5$	$D_x = 1.190 \text{ Mg m}^{-3}$
$M_r = 300.35$	Cu K $\alpha$ radiation
Monoclinic, $P2_1$	Cell parameters from 4739 reflections
$a = 10.131$ (5) Å	$\theta = 6.3$ – $62.2^\circ$
$b = 9.940$ (5) Å	$\mu = 0.75 \text{ mm}^{-1}$
$c = 16.784$ (8) Å	$T = 173.1 \text{ K}$
$\beta = 97.33$ (3)°	Platelet, colorless
$V = 1676.4$ (14) Å <sup>3</sup>	$0.20 \times 0.20 \times 0.10 \text{ mm}$
$Z = 4$	

### Data collection

Rigaku R-AXIS RAPID diffractometer	3190 independent reflections
$\omega$ scans	2122 reflections with $F^2 > 2\sigma(F^2)$
Absorption correction: refined from $\Delta F$ (DIFABS; Walker & Stuart, 1983)	$R_{\text{int}} = 0.040$
$T_{\text{min}} = 0.841$ , $T_{\text{max}} = 0.928$	$\theta_{\text{max}} = 68.3^\circ$
31 310 measured reflections	$h = -12 \rightarrow 11$
	$k = -11 \rightarrow 11$
	$l = -19 \rightarrow 19$

### Refinement

Refinement on $F^2$	All H-atom parameters refined
$R[F^2 > 2\sigma(F^2)] = 0.089$	$w = 1/[0.001F_o^2 + 3\sigma(F_o^2) + 0.5]/(4F_o^2)$
$wR(F^2) = 0.193$	$(\Delta/\sigma)_{\text{max}} = 0.007$
$S = 1.76$	$\Delta\rho_{\text{max}} = 0.59 \text{ e } \text{Å}^{-3}$
2122 reflections	$\Delta\rho_{\text{min}} = -0.33 \text{ e } \text{Å}^{-3}$
217 parameters	

Table 1

Selected geometric parameters (°).

C111–O111–C115–N121	168.1 (6)	C221–N221–C215–O211	176.3 (7)
C141–O141–C132–C131	175.4 (7)	C215–N221–C221–C222	–76.3 (11)
C211–O211–C215–N221	–177.6 (7)	C231–N231–C222–C221	172.0 (7)
C241–O241–C232–C231	172.6 (6)	C222–N231–C231–C232	–61.0 (9)
C121–N121–C115–O111	–6.0 (13)	N121–C121–C122–N131	153.2 (8)
C115–N121–C121–C122	–60.4 (11)	N131–C131–C132–O141	168.7 (8)
C131–N131–C122–C121	173.0 (7)	N221–C221–C222–N231	140.3 (8)
C122–N131–C131–C132	–71.1 (11)	N231–C231–C232–O241	153.3 (7)

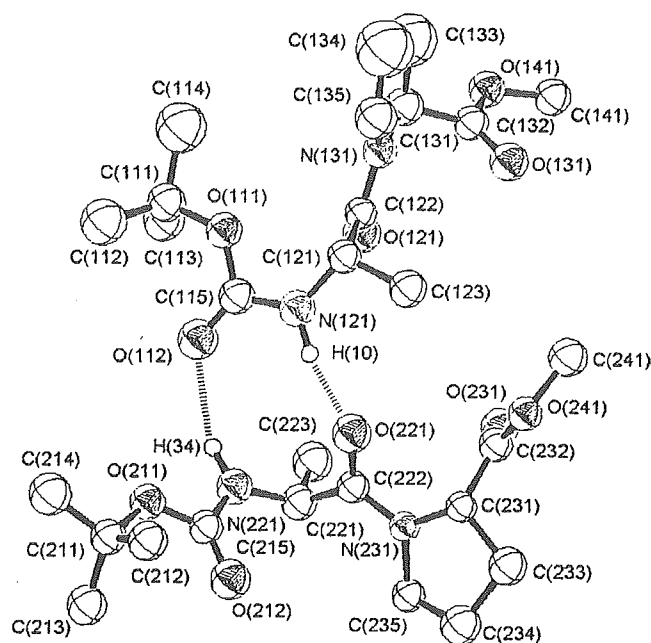


Figure 1

The asymmetric unit of (I) with the atomic numbering scheme. Displacement ellipsoids (spheres) are drawn at the 50% probability level. Hydrogen bonds are shown with dotted lines. All H atoms have been omitted, except for those involved in hydrogen bonding.

Table 2

Hydrogen-bonding geometry (Å, °).

$D-H \cdots A$	$D-H$	$H \cdots A$	$D \cdots A$	$D-H \cdots A$
N121–H10 $\cdots$ O221	0.95	1.86	2.794 (12)	168
N221–H34 $\cdots$ O112	0.95	2.21	3.070 (11)	150

All non-H atoms were refined with isotropic displacement parameters due to the limited numbers of observed reflections. Even at the low-temperature condition (173 K), diffraction from the crystal of (I) was too weak to collect enough data for anisotropic refinement. H atoms were placed in calculated positions ( $C-H = 0.95$  Å) and refined with a riding model, and with  $U_{\text{iso}}$  constrained to be  $1.2U_{\text{iso}}$  of the carrier atom. The absolute stereochemistry was not established from the diffraction experiment. Friedel pairs were averaged. The absolute configuration was confirmed from the spectroscopic data,  $\alpha_D$ , of the compound.

Data collection: *RAPID-AUTO* (Rigaku/MS and Rigaku, 2003); cell refinement: *RAPID-AUTO*; data reduction: *CrystalStructure* (Rigaku/MS and Rigaku, 2003); program(s) used to solve structure: *SIR2002* (Burla *et al.*, 2003); program(s) used to refine structure: *CRYSTALS* (Watkin *et al.*, 1996); molecular graphics: *ORTEP* (Johnson, 1965); software used to prepare material for publication: *CrystalStructure*.

HO acknowledges a Grant-in-Aid for Scientific Research on Priority Areas (No. 14078101, Reaction Control of Dynamic Complexes) from the Ministry of Education Culture, Sports, Science and Technology, Japan.

## References

- Abe, N., Oku, H., Yamada, K. & Katakai, R. (2001). *Peptide Science 2000*, edited by T. Shioiri, pp. 289–292. Osaka: The Japanese Peptide Society.
- Benedetti, E., Pedone, C., Toniolo, C., Nemethy, G., Pottle, M. S. & Scheraga, H. A. (1980). *Int. J. Peptide Protein Res.* **16**, 156–172.
- Burla, M. C., Camalli, M., Carrozzini, B., Casarano, G. L., Giacovazzo, C., Polidori, G. & Spagna, R. (2003). *SIR2002*. The Institute of Crystallography, CNR, Roma, Italy.
- Clegg, W., Jackson, R. F. W. & Wishart, N. (2003). *Acta Cryst.* **E59**, o86–o88.
- Goerbitz, C. H. & Etter, M. C. (1992). *Int. J. Peptide Protein Res.* **39**, 93–110.
- Ishiguro, T., Oku, H., Yamada, K., Sato, K., Kano, S., Suzuki, M. & Katakai, R. (2001). In *Peptide Science 2000*, edited by T. Shioiri, pp. 293–296. Osaka: The Japanese Peptide Society.
- Johnson, C. K. (1965). *ORTEP*. Report ORNL-3794. Oak Ridge National Laboratory, Tennessee, USA.
- Karle, I. L. (1992). *Acta Cryst.* **B48**, 341–356.
- Rigaku/MS & Rigaku (2003). *CrystalStructure* and *RAPID-AUTO*. Rigaku/MS, 9009 New Trails Drive, The Woodlands, TX 77381–5209, USA, and Rigaku Corporation, Tokyo, Japan.
- Walker, N. & Stuart, D. (1983). *Acta Cryst.* **A39**, 158–166.
- Watkin, D. J., Prout, C. K., Carruthers, J. R. & Betteridge, P. W. (1996). *CRYSTALS*. Issue 10. Chemical Crystallography Laboratory, Oxford, England.

理解して実践する 感染症診療・投薬ガイド

第Ⅱ部 疾患各論

Ⅳ. 4類感染症(全数把握)

# 32. マラリア

*Malaria*

大友 弘士 吉川 晃司\*  
OHTOMO Hiroshi YOSHIKAWA Koji

東京慈恵会医科大学熱帯医学研究部客員教授 \*同附属病院感染制御部

最近、エボラ出血熱やニパウイルス感染症などの新興感染症、結核、マラリアなどの再興感染症に属する多くの疾患が、人類の大きな脅威になっていると危惧されている。因みに World Health Report 2000によれば<sup>1)</sup>、1999年の世界総人口59億6千万余人中総死亡者は5,596万人以上とされ、その約18%が感染症・寄生虫疾患によるものである。さらに感染症の疾患別死者数の順位をみると、急性下気道感染症(28%)、AIDS(19%)、下痢症(16%)、結核(12%)、マラリア(7.7%)となっている。

これらのなかで、人類はマラリアに有史以前から悩まされ続けており、今なお熱帯、亜熱帯地域を中心に猖獗を極めており、年間3億人以上が罹患する代表的な再興感染症の一つである。

## I. マラリア撲滅計画の退潮とグローバル時代の対策

マラリア撲滅対策は20世紀初頭から世界各地で試みられてきたが、世界規模の組織的な対策が実施されたのは、WHOが1957年から開始した媒介蚊に対するDDTの残留噴霧を主軸にしたマラリア根絶計画(malaria eradication program)が最初であり、少なくとも当初は各地で著しい成果がみられた。しかし、この計画はまもなく媒介蚊が

DDTに抵抗性を獲得したり、蚊の生態変化、熱帯熱マラリア原虫の薬剤耐性株の出現と拡散のほか、当該国の対策当局の行政能力の脆弱化、財政的、人的資源の枯渇などの要因も加わり、1970年代には熱帯諸国の多くの地域でマラリアの激しい再流行が起こり、撲滅計画はマラリア制圧計画(malaria control program)に変更され、当該国のプライマリーヘルスケアプログラムに組み込まれるに至った<sup>2)</sup>。

一方、1998年、英国のバーミンガムで開催されたサミットで世界のマラリア問題が討議され、当時の橋本首相の提言がそのアジェンダに盛り込まれ、「橋本イニシアティブ」と称する21世紀に向けての国際寄生虫対策が政策として推進されることになった。また、その直後にWHOの新しい事務局長に就任したGro Harlem Brundland女史はこのサミットの支援により、2010年までにマラリアによる死亡率を半減させ、2015年までにさらに半減させるRoll Back Malaria対策推進を宣言した<sup>3)</sup>。

なお、1990年代に始まったグローバリゼーションの波は、ダム建設や森林伐採、砂漠の緑化、可耕地拡大策などの開発事業、人口増加と人の移動、自然災害、戦争や内乱による難民の発生、人の社会的、経済的活動の変遷、国際間旅行者の増加、地球の温暖化に伴う病原体や媒介蚊の生息域の拡大などにより、マラリアは熱帯地特有の疾患では

なく、世界に共通する疾患であり、その再興要因を考え直す契機ともなり、それに伴ってマラリアによる経済損失の議論も高まっている。加えて、マラリア、とくに熱帯熱マラリアの治療は、薬剤耐性原虫株の出現とその拡散によりますます困難になっているが、ゲノムの時代と言われる今日、すでにマラリア原虫のゲノム解析が完了したと報告されており、その知見が創薬に応用されれば、人類の疾病史に幾多の惨禍を記録したマラリアを克服できる日も遠くはないものと期待される。

## Ⅱ. マラリアの病原体

マラリアは、悪い空気を意味するイタリア語に由来する病名であり、1880年に Laveran が初めて病原体を発見する100年以上前の命名である。

人体には、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種が病因となり、いずれも雌の感染ハマダラカの刺咬時にその唾液腺からスポロゾイトが注入されて感染する。このスポロゾイトは直ちに肝細胞内に侵入、そこで赤外期のシゾンに发育する。成熟シゾンの破裂によって放出されたメロゾイトが流血中に移行すると、赤血球内に侵入してシゾゴニーを繰返し、種固有のマラリアを起こすが、その際原虫の分裂周期は熱帯熱、三日熱および卵形マラリアで48時間、四日熱マラリアでは72時間である。なお、赤血球に侵入したメロゾイトの一部は核分裂せずに雌雄の生殖母体に分化し、ハマダラカの吸血時にその体内に取り込まれると、中腸で有性生殖を行い、最終的に生じたスポロゾイトが蚊の唾液腺に移行して人体への感染型になる。

また、三日熱と卵形マラリアでは、肝細胞内发育環の一部から休眠型のヒプノゾイトが形成されて肝細胞内に存続し、両種特有の再発の原因となり、全種マラリアにみられる流血中に残存した赤血球内無性原虫が増殖して再び臨床症状を発現す

る再燃と区別される。

なお、マラリアはハマダラカに媒介される自然感染のほか、保存血、血小板や白血球などの成分輸血<sup>4)</sup>、針刺し事故、あるいは経胎盤感染による先天マラリアもまれに報告されている。

## Ⅲ. マラリア流行の疫学概況

マラリアは今なお世界人口の40%以上が居住する熱帯、亜熱帯地域を中心に蔓延しており、年間3億人以上が罹患し、その犠牲者はアフリカの小児を中心に200万人以上に及ぶと推定されている。なかでも、サハラ以南の熱帯アフリカがもっとも高度の汚染地とされ、とくに海拔1,000m以下、年間の降雨量が2,000mmを越える豊富な水源を有する森林、サバンナ、農作地帯ではもっとも危険な熱帯熱マラリアの伝播が季節に関係なく起こっており、全世界の感染者の90%がここでみられ、幼小児の犠牲者も多い。

アフリカ以外では、インド、ブラジル、スリランカ、ベトナム、コロンビア、ソロモン諸島、パヌアツ、パプアニューギニアなどでの罹患者が多く、しかも、東アジア、オセアニア、アマゾン地帯の各地には熱帯熱マラリアが猛威をふるっている。

ところで、わが国にも古くから国内全土に三日熱マラリアが流行していたほか、戦後は南方諸地域からの引揚者によって持込まれた戦後マラリア、加えて南西諸島では、1945年秋から熱帯熱マラリアを含むマラリアの爆発的な流行が起こり、未曾有の被害を経験しているが<sup>5)</sup>、いずれもすでに根絶され、1961年以降は沖縄南部を含む国内全土でマラリア流行はみられなくなっている<sup>5)</sup>。しかし、驚異的とも言われた経済成長に伴って国際化が急速に進み、海外交流が頻繁になるにつれ、今度は熱帯地からの輸入マラリアの増加が新たな問題となり(表1)、その医療対応と海外赴任者や旅行者に対する感染予防が極めて重要な問題になっている。

表1 最近のわが国におけるマラリア症例

年	熱帯熱	三日熱	四日熱	卵形	混合	不明	計
1990	41	63	0	3	5	4	116
1991	41	62*	2	0	3	3	114
1992	27	71	0	5	4	5	112
1993	41	60	2	5	3	1	112
1994	48	40	2	5	5	5	105
1995	57	57	1	6	4	0	125
1996	42	50	1	9	0	3	105
1997	46	54	1	2	3	7	113
1998	52	45	1	2	2	4	106
1999	40	66	1	4	4	4	119
2000	61	57	1	7	3	4	133
2001	34	39	1	2	2	1	79

\*輸血による感染の1例を含む。2001年分は中間集計数値(筆者らの実態調査による)

#### IV. マラリアの病因

マラリアの病態生理は複雑でいまだ不明の点が多いが、臨床症状の発現に関与するのは赤血球内に寄生する無性原虫である。

また、悪性の熱帯熱マラリア原虫は、全日齢の赤血球に寄生し、診断が遅れた場合は赤血球の原虫感染率が50%以上になることがある。しかし、幼若赤血球に侵入する三日熱マラリア原虫と卵形マラリア原虫の赤血球感染率は前者で2%、後者で1%以下であり、老熟赤血球にのみ寄生する四日熱マラリア原虫のそれは1%以下である。

感染赤血球の破壊による溶血性貧血、低酸素血症、毒性物質の体温中枢刺激による熱発作、マクロファージの増殖と貪食能の亢進に基づく肝・脾腫、マラリア色素の沈着による組織傷害などが4種のマラリアに共通する病態である。加えて、悪性の熱帯熱マラリアでは、感染赤血球の変形能喪失、感染赤血球による毛細血管栓塞(sequestration)が脳マラリア併発の成因となり、感染赤血球膜表面に形成される knob 様突起を介した接着機序や接着因子の存在が解明されている<sup>67)</sup>。しかし、マラリア合併症の中でもっとも重要な脳性マラリアは、回復後になんら神経学的後遺症を残さないこ

とが多いことから、その病態生理を sequestration のみでは説明できず、血管壁で過剰産生された一酸化窒素(NO)の脳内への拡散や、ペリオキシダントによる脳機能障害が原因とも考えられている。また、尿細管壊死像を示すマラリアによる腎不全は、皮質への循環血量の減少が成因とされ、IFN- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$ などの過剰産生に基づく病態である。さらに重症マラリアに併発する肺水腫は心原性ではなく、肺毛細血管の透過性亢進によるものであり、その病理所見は、脳性マラリアにみられる脳毛細血管のそれよりも、感染赤血球による栓塞像は概して軽微である。

#### V. マラリアの初発症状と臨床経過

マラリアの潜伏期は、通常、7~40日で熱帯熱マラリアがもっとも短く、三日熱マラリアと卵形マラリアがそれに次ぎ、四日熱マラリアが最長であるが、熱帯熱マラリア以外では、さらに延長する例も少なくない。

三日熱、四日熱、卵形マラリアでは、食欲不振、頭痛などを自覚した後で、悪寒、戦慄を伴う高熱を以て発症するのが通例である。しかし、発病初期の発熱は定まった熱型を示さず、5病日頃から病原因虫の分裂周期に同調して三日熱と卵形マラ



リアでは、悪寒期、灼熱期、発汗期からなる熱発作を48時間、四日熱マラリアでは72時間毎に反復するようになり、発熱時には頭痛が増強し、顔面紅潮、頻脈、呼吸切迫、口渇などを伴うが、やがて発汗とともに体温は平熱となり無熱期に移行して患者は気分爽快になる。なお、この熱発作の反復により、次第に貧血と脾腫がみられるようになるが、経過は一般に良性で、死の転帰をとることはまれである。

熱帯熱マラリアは不定の前駆症状を以て、あるいは突然高熱を發し、しかも冷感があっても戦慄を欠くのが通例である。また、病因原虫の分裂周期は概ね48時間であるが、熱型が不規則な高熱を持続するため、インフルエンザなどと誤診されることが少なくない。

熱帯熱マラリアの経過は悪性で、発病後速やかに適正な治療が開始されないと、高度の虫血症、嘔吐、黄疸、異常高熱などを呈して急速に病状が進展し、痙攣、譫妄、昏睡などがみられる脳性マラリア、乏尿、無尿状態に陥る急性腎不全、ARDS/肺水腫、重度貧血、電解質異常、出血傾向、低血糖、代謝性アシドーシス、ヘモグロビン尿症、循環不全などの多彩で重篤な病態や致命的になりうる合併症を発現する危険があるため、適切な初期対応が重要である<sup>8)</sup>。

## VI. マラリアの検査・診断の標準法

少しでもマラリアの可能性のある患者を診た場合は、直ちに血液塗抹標本を作成し、pH 7.2-7.4に調整したギムザ液で染色後、油浸レンズを用いて鏡検し、原虫の有無を検索する。この光学顕微鏡法はマラリア検査の標準法であり、経時的に赤血球の原虫感染率の推移や原虫の形態学的特徴の変化を調べれば、病態把握や治療薬の効果判定にも役立つ。また、原虫核酸が蛍光色素に親和性が高いことを利用し、原虫が発する蛍光を蛍光顕微鏡で観察するアクリジンオレンジ染色法(AO法)

も迅速性の高い検査法であり、血液塗抹標本を直接AO染色する川本法<sup>9)</sup>や、キット化されたQBC法(Becton Dickinson社)などが利用されている。しかし、本法はかなり習熟していないと、原虫種の判定がギムザ染色法より困難である。

さらに、最近の免疫学や遺伝子工学の発展は目覚ましく、それらの知見を応用した蛍光抗体法やPCR法なども開発されているが、抗原の確保、操作や検査時間、その標準化などに難点があり、医療現場において迅速診断に用いられるには至っていない。しかし、これらの検査法は、薬剤服用後の来院で、受診時には原虫陰性の例、原虫を検出してもその同定が困難な例、大量の検体処理が必要な流行地での疫学調査、無症候感染者に対する供血者の適否検査などには威力を発揮する。

また、原虫の特異抗原を検出する抗原検出法は最近長足の進歩を遂げ、海外ではすでにそのキットが発売されており、モノクロナール抗体を用いて熱帯熱マラリア原虫のhistidine rich protein2(HRP2)などを検出するものと、原虫に特異的なLDH(pLDH)を検出するものが主流になっている。いずれも10分程度で反応が完了し、とくに見落とすことはない熱帯熱マラリアに対する特異性が高いことから有力な補助診断法としての応用域を広げ、成田、関西、名古屋、福岡などの国際空港の検疫所で実施している来航者に対するマラリア検査にも、血液塗抹のギムザ染色とAO染色による顕微鏡法とともに採用されている。

## VII. マラリアの臨床検査所見

発病初期には、いずれのマラリアも発病当初は臨床症状の割には検査所見にさしたる異常を認めないことも少なくない。しかし、次第に正球性貧血、赤血球の大小不同、多染性と網赤血球の増加を認めるとともに、赤血球数、Hb、Htなどが低下し、一般に白血球数の減少傾向に随伴する相対的単球増多、血沈亢進、CRP上昇、血小板の著

表2 国内で入手可能な抗マラリア薬とその用法

商品名・剤型	一般名・含量	用法・用量
ニバキン錠	硫酸クロロキン100mg, 150mg 塩基	初回600mg, 6, 24, 48 時間後に各300mg 塩基
ファンシダール錠	スルファドキシム500mg /ピリメサミン25mg	3錠単回投与
メファキン「エスエス」錠275	塩酸メフロキン275mg	初回2錠, 6~8時間後に2錠(体重<45kg以下は1錠)
プラスモトリム経口錠	アーツネート50mg, 200mg	1日目200mgを2回, 2~5日目は200mgを1回内服または直腸内に挿入
プラスモトリム坐剤	アーツネート50mg, 200mg	
マラロン錠	アトバコン250mg/ 塩酸プログアニル100mg	4錠を1日1回, 食事またはミルクの入った飲料とともに投与
リアメット錠	アーツメター20mg/ ルメファントリン120mg	初回, 8, 24, 36, 48, 60時間後, 各4錠投与
硫酸キニーネ		1,500~1,800mgを分3で7日間. 他剤による後療法を行う場合は3~5日
キニマックス注(250mg/2ml)	グルコン酸キニーネ240mg 塩基. 他のアルカロイドを含む全塩基 250mg	体重÷15.1(単位 ml)をアンプルから吸い, 500mlの5%ブドウ糖液(または生理食塩水)に希釈し, 4時間かけて点滴静注. 必要に応じ8~12時間後に反復し, 改善したら経口療法に切り替える
プリマキン錠	硫酸プリマキン7.5mg, 15mg 塩基	通常は15mg 塩基を1日1回, 14日間. 低感受性株には1ヵ月後にさらに1クール繰返す

注)ファンシダールとメファキンは保険適用薬. 硫酸キニーネを除く他の抗マラリア薬は厚生科学研究費「熱帯病に対するオーファンドラッグ開発研究」班から供与可能.

減, LDHの増加などをみるようになる.

また, 熱帯熱マラリアでも合併症のない軽症例では, AST, ALT, ビリルビンなどの軽度上昇をみる程度である. しかし, 重症例では, 高度の虫血症(ときに<50%), 重度貧血(Ht<20%, Hb<6g/dl), LDH著増, 重度肝障害, 血小板著減, プロトロンビン, 部分的トロンビン時間の延長, 黄疸, 総コレステロールの著減と中性脂肪の増加, FDPの増加と第V凝固因子の減少, 乏尿や無尿に伴うクレアチンやBUNの上昇, 低血糖, 電解質異常, 低ナトリウム血症, 高γグロブリン血症, 代謝性アシドーシスなどの所見を呈するようになる.

## VIII. マラリアの治療

マラリア治療は抗マラリア薬による化学療法が基本であり, すべてのマラリアに行う急性期熱発作療法と, 引き続き三日熱と卵形マラリアの再発

防止に必要な根治療法に大別されるが, 重症マラリアには合併症に対する支持療法の併用が救命に不可欠である.

急性期熱発作の選択薬はクロロキンであるが, 近年, 熱帯熱マラリア原虫の耐性株が熱帯各地に拡散したため, 現在では多くの地域で治療薬の価値を喪失しており, 後に開発された代替薬が使用されている. しかし, わが国で薬価収載され保険診療が可能な抗マラリア薬は1988年に承認されたファンシダール錠と, 2001年承認のメファキン「エスエス」錠の2剤に過ぎず, 多くの治療に後述のオーファンドラッグが適用されている(表2).

### 1. 発熱抑止療法

1940年代後半に人類が300年以上マラリア治療に使用してきたキニーネに代わる合成薬として, 1934年にドイツで開発されたクロロキンはかつて全種マラリアの熱発作療法の選択薬であった. しかし, 1960年前後にタイとコロンビアに出現した

熱帯熱マラリア原虫の耐性株が急速に熱帯各地に拡散し、マラリア治療の大きな障害になった。そのため、1970年代以降に新たに開発されたスルファドキシシン/ピリメサミン合剤、メフロキン、ハロファントリン、アルテミシニン誘導体(アーテメター、アーテスネートなど)、アトバコン/プログアニル合剤、アーテメター/ルメファントリンなどによる治療のほか、1970年代にその効果が再評価された古典的なキニーネとテトラサイクリンなどの抗生物質との併用療法が行われている。しかし、特定の流行地ではスルファドキシシン/ピリメタミン、ハロファントリンやメフロキンとの交差耐性株も出現しているが、現在のところ多剤耐性マラリアにもアトバコン/プログアニル合剤やもっとも新しいアーテメター/ルメファントリン合剤による治癒率が高いとする報告が多い。また、これらの中でハロファントリンは、抗マラリア活性は高いが、心電図上のQT延長から心室性不整脈の発現による死亡例の発生があり、次第に使用されなくなりつつある。

加えて、1990年代後半からパプアニューギニアやインドネシアなどで、三日熱マラリア原虫のクロロキン耐性株も出現している。事実上、熱帯熱マラリアにみられる重症例には、キニーネ塩基8.3mg/Kgを200~500mlの5%ブドウ糖液や生食水に溶解、4時間かけて点滴静注し、必要に応じて8~12時間毎に繰返す非経口療法が比較的安全性の高い救命療法になっており、軽快したらキニーネの最終投与12時間後にメフロキンの単回投与を行う。さらに、最近では即効性の高いアルテミシニン誘導体のアーテメターの筋注や、アーテスネートの静注も重症例に有効であるとする報告が多い<sup>10)~12)</sup>。

## 2. 根治療法

三日熱マラリアと卵形マラリアでは、クロロキンなどによる発熱抑止療法後に肝細胞内発育環の休眠原虫をプリマキンで殺滅する根治療法を併用しないと、後の再発防止が困難になる。しかし、以前から知られていたパプアニューギアのほか、最近では各地から三日熱マラリア原虫のプリマキン低感受性株の出現が報告されており、プリマキンの用法・用量の再検討が必要になっている。

## 3. 抗マラリア薬の入手法

国内に流通している抗マラリア薬は、キニーネ末(硫酸塩、塩酸塩)、ファンシダール錠(スルファドキシシン/ピリメタミン)、メファキン錠の3剤に過ぎず、保険適用になるのは後の2剤である。そこで、患者治療にクロロキン、アーテスネート(錠、坐剤)、アトバコン/プログアニル合剤、アーテメター/ルメファントリン合剤、キニーネ注、プリマキンなどが必要ならば、厚生科学研究費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(ホームページ：<http://ims.u-tokyo.ac.jp/didai/orphan/index.html>)にアクセスすればよい。

## 4. 重症マラリアに対する支持療法

重篤な病態や合併症を発現した重症マラリアには、原因療法だけでなく、病態に応じた支持療法の強化が不可欠である。この点に関しWHOは、重症マラリアの判定基準や治療のガイドラインを策定しており、随時改訂している。そこで、脳症、急性腎不全、ARDS/肺水腫、代謝性アシドーシス、出血傾向、重症貧血などを併発した患者に対しては、適切な化学療法と支持療法を加えた臨床管理をいかに適切に行うか否かが、その予後に直接影響することを銘記すべきである。

## 文 献

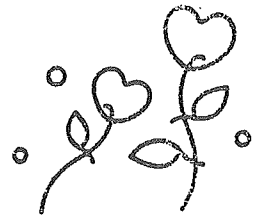
- 1) WHO: The World Health Report 2000 (<http://www.who.int/whr>) .

- 2) Najera J, et al : Malaria Control. In : Malaria, Health Sector Prionities Review : 13-25, The World Bank, Washington, D.C, 1991.
- 3) WHO : Roll Back Malaria, A global partnership, RBM/Draft/1 : 1-8, WHO, 1998.
- 4) 大友弘士 : 輸血における原虫感染症, 総合臨牀 51 : 20-210, 2002.
- 5) 大友弘士 : 日本におけるマラリア, 化学療法の領域 14 : 789-194, 1998.
- 6) 相川正道 : 重症マラリアの病因, 医学のあゆみ 189 : 395-397, 1999.
- 7) 木村幹男 : マラリアの病態, 診断, 治療, 治療 81 : 178-183, 1999.
- 8) WHO : Severe Falciparum malaria, Trans. R.Soc.Trop.Med.Hyg, 94 (Supple 1) , S1 : 1-90, 2000.
- 9) Kawamoto F : Rapid diagnosis of malaria by fluoresce microscopy with light microscope and interference filter. Lancet, 337 : 200-202, 1999.
- 10) 木村幹男 : マラリアにおける診断と治療の現況, 感染症誌 76 : 585-593, 2002.
- 11) 大友弘士, 狩野繁之 : 抗マラリア薬, 医学のあゆみ 191 : 109-113, 1999.
- 12) Karbwang J, et al : Chemotherapy of malaria in Southeast Asia. Mahidol University, Bangkok, 1992.

Key Word マラリア Roll Back Malaria 薬剤耐性マラリア

## 細菌・原虫

## 2. マラリア



東京慈恵会熱帯医学研究部\* 東京慈恵会医科大学附属病院 感染制御部\*\*  
大友弘士\*・水野泰孝\*\*・吉川晃司\*\*

## はじめに

輸血は、それが適応となる患者には最たる補充療法である。また、近年の献血への移行やスクリーニング法の進歩などにより、血液製剤の安全性が向上し、輸血に伴う感染症の伝播は著しく減少した。しかし、わが国の国際化が進むにつれ、熱帯地からの輸入マラリア症例が増加している現状では、無症候感染者からの輸血、移植、偶発的な針事故などの医原的な感染の危険性があることの認識が必要である。そこで本稿では、輸血マラリア発生概況と供血者に対するマラリア検査法などについて紹介する。

## 誘発マラリア

マラリアの自然感染はハマダラカに媒介されるが、輸血、臓器移植、麻薬常習者間での汚染注射器の共用、針事故など、カ吸血によらない経路での感染を誘発マラリア (induced malaria) と称し、なかでも輸血による医原的な伝播がもっとも重要である。この誘発マラリアでは、自然感染の場合と異なり病因原虫が肝細胞内発育環を形成せずに、無性原虫が直接赤血球内に侵入して増殖するのが特徴である。

## 1) 輸血マラリアの発生概況

輸血マラリアは Woosley (1911 年) によってはじめて報告され、Bruce-Chwatt (1974 年, 1982 年), WHO (1996 年) により、1911~1950 年に 245 例 (三日熱 62.8%, 四日熱 15.5%, 熱帯熱 9.8%, 不明 11.8%), 1951~1972 年には 1,756 例 (四日熱 47.1%, 三日熱 19.1%, 熱帯熱 4.6%, 混合感染 0.22%, 卵形マラリア 0.11%, 不明 29.0%), 1973~1980 年には 1,069 例 (三日熱と卵形マラリア 21.0%, 四日熱 18.6%, 熱帯熱 9.7%, 混合感染および不明 50.6%) の発生が集計されている。しかし、最近熱帯各地におけるマラリア流行の悪化、補充療法としての輸血の増加に加えて、国際間の人の移動が頻繁になったことに呼応して、医原的なマラリア感染の潜在的な危険性が增大しているが、全世界規模での正確な患者発生数は把握されえなくなっている。

一方、わが国における輸血マラリアの第 1 例は 1935 年に酒井によって報告された。すなわち、赤痢後の栄養失調のため父親の血液 20 ml を静注された 1 歳 6 カ月男児と、百日咳の際に父親の血液 20 ml を殿部に 3 回筋注された 1 歳 1 カ月男児の三日熱マラリアである。また、保存血からの輸血マラリアは、1955 年の高田の報告が最初である。

さらに、針事故などを含む広義の輸血マラリアの国内での発生状況をみると、これまでに少なくとも 77 例存在し (図 1)、三日熱マラリアが圧倒的に多く、しかも大部分が戦中・戦後の混乱期の発生であり、1965 年に麻疹の予防目的で父親の血液 20 ml を殿部に筋注されて感染した 4 歳男児の四日熱マラリア以後は、久しくその報告はなかった。

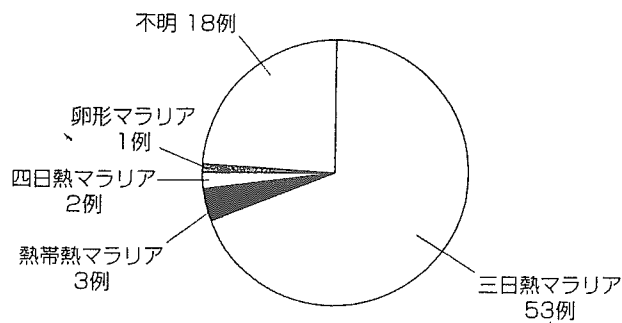


図 1 わが国の輸血マラリアの種別

表 1 近年における広義の輸血マラリア

発生年	症例	種	感染要因	転帰	発生地
1973	21 歳, 女性	熱帯熱	針事故?	死亡	奈良
1975	39 歳, 男性	三日熱	輸血歴あり	治癒	愛知
1981	14 日, 女性*	三日熱	分娩時の創傷感染	治癒	滋賀
1983	19 日, 男性*	三日熱	交換輸血	治癒	沖縄
1983	35 歳, 男性	熱帯熱	針事故	治癒	神奈川
1983	45 歳, 女性	卵形	血小板輸注	治癒	神奈川
1985	60 歳, 男性	三日熱	血小板輸注	治癒	大阪
1991	70 歳, 女性	熱帯熱	血小板輸注	死亡	東京

\*: ベトナム人 (親の国籍), 他は日本人患者。

しかし、わが国の国際化に伴う熱帯諸国との交流が盛んになるにつれ、輸入マラリアが増加傾向を示した 1970 年代からふたたび針事故などを含む広義の輸血マラリアの発生が散発している (表 1)。この他、医原的な感染ではないが、大鶴・加茂 (1953 年) は覚醒剤常用者間で注射器の共用によって感染した誘発マラリア 9 例を報告し、森下 (1959 年) も 1945~1958 年におけるこのような誘発マラリア 346 例の発生を集計している。

## 2) 輸血マラリアの成因となる血液製剤

現在、日本赤十字社血液センターから供給されている血液製剤には、保存血 CPD (クエン酸, リン酸, デキストロース), CPD 加新鮮血, ヘパリン加新鮮血などの全血製剤と、赤血球 MAP (マンニトール, アデニン, リン酸), 洗浄赤血球, 解凍赤血球濃厚液, 合成血, 新鮮凍結血漿, 濃厚血小板, 濃厚血小板 HLA などの成分製剤があり, それぞれ独自の保存法と有効期限が決められている。

輸血マラリアの感染源は, 初期には肉親や職業的供血者からの新鮮血であったが, その後保存血に変遷している。しかも輸血マラリアは, 全血だけでなく白血球 (Dover ら, 1971 年), 濃厚血小板血漿 (CDC, 1970 年, Garfield, 1978 年), 新鮮血漿 (Dike, 1970 年) など成分輸血でも起こることが知られており, わが国での最近の輸血マラリアの 3 例はいずれも血小板の成分輸注によるものである。しかも最近, 病因虫種, 感染要因が多様化していることが注目される。

なお, 保存血中のマラリア原虫の生存期間に関しては多くの報告があり, 村瀬ら (1956

表 2 末梢血中のマラリア原虫の特徴 (ギムザ染色薄層標本)

	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
病原体	<i>P. falciparum</i>	<i>P. vivax</i>	<i>P. malariae</i>	<i>P. ovale</i>
発育周期	36~48 時間	48 時間	72 時間	48 時間
血中に出現する発育環	通常, 輪状体, 生殖母体	全発育環	全発育環	全発育環
感染赤血球	膨大せず Maurer 斑点出現	膨大し, Schüffner 斑点出現	やや縮小	円形または卵形で一端鋸歯状, Schüffner 斑点
輪状体	環は小さく, ときにクロマチンが2コ	環は大きく細い	三日熱原虫よりやや小さく, 環は太い	三日熱原虫より緻密
アメーバ体	大きく, 空胞は不顕著(濃青)*	大きく, 空胞があり, アメーバ状(淡青)	細胞質が緻密で, しばしば帯状体になる(青)	やや大きく緻密, 円形または卵形(濃青)
シizont	赤血球より小さく円形または類円形(濃青)*	赤血球より大で, 円形(淡青)	赤血球より小さく, 円形または類円形(青)	赤血球大またはそれより大で円形(濃青)
メロゾイト数	8~32 コ	8~24 コ	8~12 コ	6~16 コ
色素顆粒	黒色または黒褐色で粗大	黄褐色で微細	黒褐色粗大	黒褐色微細
生殖母体	半月状	球形	球形	球形

\*通常, 末梢血には出現しない.

(文献<sup>3)</sup>より引用)

年)は6~18日, 加藤ら(1956年)は4~6°Cで14日と記載しており, Covellら(1951年)は14日間の保存血で発症した熱帯熱マラリアの1例を報告している. さらに, マラリア原虫は-80°C前後の冷凍血中では数カ月間生存するといわれ, 事実 Millerら(1975年)は冷凍血からの感染例を報告している.

### 3) 輸血マラリアの潜伏期

輸血マラリアの潜伏期は, 輸血量とその感染密度, 原虫種, 受血者の基礎疾患と免疫状態などにより異なるが, わが国における輸血マラリア56例を分析した伊藤ら(1985年)によれば, 3日から90日に及び, 全症例の55%が14日以内の発症であったとしている. また, Doverら(1971年)は, 1958~1971年に米国で発生した112例の平均日数(範囲)は, 熱帯熱が16.0日(8~29日), 三日熱19日(8~30日), 四日熱57.2日(6~106日), 卵形マラリア23日, Bruce-Chwatt(1972年)は, 熱帯熱10.5±4.9日(平均±SD), 三日熱16.6±8.2日, 四日熱41.1±21.3日であったとし, いずれもハマダラカによる自然感染の時の潜伏期に近いが, Boyd(1949年)は, 人体内に注入される原虫数が10<sup>6</sup>コであれば, 三日熱で1日, 四日熱では8.2日の潜伏期で発症するとしている.

### 4) 輸血マラリアの危険性

輸血マラリアの場合は, 一般の輸入マラリアに比して感染状況の把握が困難なせいも, 診断確定に12~40日を要したとする報告が多い. また, Kark(1982年)によれば, 自然感染の場合の死亡率が0.22~0.6%であるのに対し, 輸血マラリアのそれは8.3~21.1%に達したとしている.

米国のCDC(1980年)によれば, 近年の輸血マラリアの特徴として, ①通常の輸入症例より死亡率が高い, ②脾臓摘出後の発症例が多い, ③人工心肺を使用した心臓手術後の発症例が多い. さらに, 1961~1980年に米国で発生した輸血マラリアの20%は心臓手術後に起こっており, その理由として使用血液量が多いことよりも細網内皮系の活

性減弱が主因としている。ちなみに心臓手術後の輸血マラリアの発生頻度は、米国では一般輸血の場合の36倍に達するという。

## マラリア検査

日本赤十字社血液センターでは、献血時の医師の問診を強化し、マラリア既往者は生涯、流行地からの帰国者は3年間採血しないことを業務基準にして輸血マラリアの発生予防を図っており、少なくとも1992年以降の患者発生の報告はみられない。しかし、海外旅行者や来日外国人の輸入マラリアが増加しており、しかも医療現場では輸血の需要が飛躍的に増大している現状では、問診の強化だけで無症候性供血者からの輸血マラリアの誘発を皆無にすることは困難である。そこで、ここでは輸血マラリアの病因原虫の特性と血液製剤の安全性を確保するスクリーニング法について解説する。

### 1) マラリア原虫の人体内寄生期間

熱帯熱マラリア原虫は通常人体内では1年以上の生存はまれであり、三日熱マラリア原虫と卵形マラリア原虫の最長寄生期間も3年程度とされている。また、四日熱マラリア原虫は数十年間も無症候状態で感染が持続し、輸血マラリアの感染源になりうるとされている。しかし、実際には熱帯熱でも初発症状から5年後、三日熱で3年後、卵形マラリアで7年後、四日熱では44年後に輸血マラリアの感染源になった事例の報告がある。

### 2) マラリア原虫の顕微鏡的検査法

マラリア感染の検査は、その対象が献血者であれ患者であれ基本的には同じである。すなわち、患者血液もしくは血液製剤の塗抹標本を作製し、メタノール固定後にpH7.2~7.4に調製したギムザ液で染色後、油浸レンズを用いて原虫感染の有無を検索する。この方法は、迅速性、簡便性に優れ、病因原虫を直接観察できるため、今日でもマラリア

種	輪状体	栄養体	シゾン	雌性生殖母体	雄性生殖母体
熱帯熱マラリア原虫					
三日熱マラリア原虫					
四日熱マラリア原虫					
卵形マラリア原虫					

図2 4種のマラリア原虫の鏡検像(ギムザ染色薄層標本)

\* 通常末梢血には出現しない。



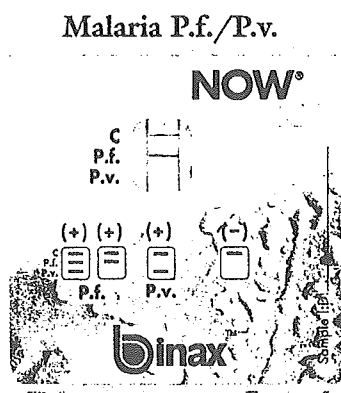


図 3 カード式特異抗原  
検出キット  
熱帯熱マラリア陽性例.

検査の標準法になっており，習熟すれば感染赤血球の検出限界は 10 コ/ $\mu$ l 程度である (図 2).

また，原虫核酸が蛍光色素に親和性が高いことを利用し，原虫が発する蛍光を蛍光顕微鏡で観察するアクリジン・オレンジ染色法 (AO 法) も迅速性の高い検査法として広く応用されており，血液塗抹標本を直接 AO 染色する川本法や，海外ではキット化された QBC 法などが利用されているが，虫種の鑑別がギムザ染色法より困難である．しかし実際には，献血者の血液標本から原虫を検出するのは並大抵のことではない．

### 3) 免疫および遺伝子学的検査法

最近の免疫学や遺伝子工学の進歩は目覚ましく，その知見を応用した蛍光抗体法や原虫の DNA を増幅して検出する PCR 法などの有用性が評価されているが，抗原の確保，操作や迅速性，その標準化などに問題があり，日常検査として普及するには至っていない．しかし，供血者に対する今後のスクリーニングとしての有用性が期待されている．

原虫の特異抗原を検出する抗原検出法は近年長足の進歩を遂げ，海外ではモノクローナル抗体を用いてマラリア原虫の histidine rich protein-II などを検出する dip stick 型やカード式のもの，原虫の LDH (pLDH) を検出する簡便性の高いキットも市販されている．いずれも十数分で反応が完了し，とくに見落としとしてはならない熱帯熱マラリアに対する迅速性の高い補助診断法としての応用域を拡大しつつある検査法として不動の地位を保っている (図 3).

### おわりに

わが国では，1992 年以降の輸血マラリアの発生は皆無である．また，わが国よりも早くから供血者の適否判定基準を設けている米国 (アメリカ血液銀行協会：AABB, FDA) では，1963～1998 年までの期間に輸血マラリアの発生がみられなかったのはわずか 5 年にすぎないとされているが，それでも，輸血 100 万単位当りの発生件数は 1984 年以降は 0.5 人，1995 年以降はさらに減少し 0.1 人以下になっている．さらに，フランスでは従来輸血マラリアはまれとされていたが，移民の増加と海外旅行者の増加に伴って輸血マラリアの発生も増加しているといわれる．そのため，海外渡航者や来日外国人の輸入マ



Brief review

## Trends in malaria cases in Japan

Shigeyuki Kano<sup>a,\*</sup>, Mikio Kimura<sup>b</sup>

<sup>a</sup> *Research Institute, International Medical Center of Japan, 1-21-1 Toyama, Shinjuku, Tokyo 162-8655, Japan*

<sup>b</sup> *Infectious Disease Surveillance Center, National Institute of Infectious Diseases, 1-23-1 Toyama, Shinjuku, Tokyo 162-8640, Japan*

### Abstract

Just after World War II, more than 10,000 malaria cases per year were reported in Japan, including indigenous, imported and induced malaria. Malaria has been successfully eradicated since 1961 in Japan and now only imported malaria cases are encountered. However, as the number of Japanese people who are going abroad and also the number of foreigners who are visiting Japan increases (about 16 and 5 millions, respectively, in 2001), so does the chance for Japanese doctors to see imported malaria or transfusion-transmitted malaria cases. In fact, the total number of the patients with acute malaria in Japan has been around 100–150 annually for the last 10 years. Of those, about 75% are Japanese and 25% are foreigners, and about 75% are male and 25% are female. The peak age is in the 20 s. Recently, about 45% of patients are *Plasmodium falciparum* and another 45% *Plasmodium vivax* infections. The former species is likely to be seen in travelers coming back from African countries and the latter is mainly from Asian countries. The important issue is that patients in Japan have not been diagnosed promptly nor treated properly because doctors in Japan are no longer familiar with tropical medicine. Therefore, some patients are dying from severe malaria as a consequence. As it is, most of the effective medicines for drug-resistant malaria or severe malaria have not been registered in Japan. There is now a need for medical practitioners to focus on travel medicine in Japan.

© 2003 Elsevier B.V. All rights reserved.

*Keywords:* Imported malaria; Japan; Travel medicine

### 1. Introduction

In 1947 just after World War II, about 12,000 malaria cases including indigenous, imported or transfused malaria were reported according to the surveillance and statistics of the Ministry of Health and Welfare, currently the Ministry of Health, Labour and Welfare (MHLW) of Japan. Owing to the dedicated effort made through the community-based malaria

control programs in local settings in Japan, indigenous malaria has been eradicated since 1961 (Ishigaki City Office, 1999). In time, the Japanese economy grew and the density of the responsible mosquitoes for the transmission such as *Anopheles sinensis* and *Anopheles minimus* decreased with the promotion of hygiene. However, the malaria situation in endemic areas, particularly in developing countries in the tropics, has not improved dramatically; in fact, it is reported to be worse partly because of the emergence of drug-resistant malaria and insecticide resistant mosquitoes. Deterioration of the current malaria situation has also been caused by global environmental

\* Corresponding author. Tel.: +81-3-3202-7181; fax: +81-3-3202-7364.

*E-mail address:* [kano@ri.imcj.go.jp](mailto:kano@ri.imcj.go.jp) (S. Kano).

changes and population movements. Many people now are traveling in malarious areas, visiting friends and relatives, and coming (back) to regions or countries where there is no malaria. Consequently, the spread of malaria is now a very big burden not only for people in malarious areas but also for those in non-malarious areas (Schlagenhauf, 2001). Japan is not an exception to this problem, because the number of international travelers from/to Japan is steadily increasing (16,215,647 Japanese people traveled abroad and 5,286,310 foreign citizens came to Japan in 2001). As a result, no fewer than 100 imported malaria cases have been reported annually since 1990 (Ohtomo and Takeuchi, 1998). A higher incidence of fatalities than that reported in other developed countries has also been seen in Japan, because prompt and proper diagnosis and treatment are not readily instituted by physicians. In this article, we review current trends of imported malaria cases in Japan.

## 2. The Research Group supported by the MHLW

### 2.1. The role of the Research Group

Because of the side effects of chloroquine such as retinopathy among chronic users with renal diseases, administration of the drug has been prohibited for malaria patients as well. Since then, oral quinine had been the only licensed drug for malaria for decades. In order to conquer the situation of the shortage of the available drugs in Japan for the treatment of malaria and other tropical diseases, a Research Group on the Chemotherapy of Tropical Diseases has been established since 1980 supported by a grant from the MHLW. At last in 1987, “Fansidar® (pyrimethamine/sulfadoxine)” was registered in Japan, and quite recently in October 2001, “Mephaquin® SS tablets 275 (mefloquine)” was allowed to be marketed in Japan as a result of the continuing effort of the Research Group.

The Research Group is importing other non-registered antimalarials after obtaining permission for their use as orphan drugs from the MHLW and checking their quality at the National Institute of Health Sciences to clear the Japanese Good Manufacturing Practice standards. The drugs are then distributed to 23 Research Group member hospitals or universities throughout Japan for the malaria patients

have access ready to the drugs. Those antimalarials are chloroquine, primaquine, injectable quinine, artesunate (i.v.) (oral/rectal/intramuscular/intravenous), atovaquone/proguanil, and artemether/lumefantrine. The web page of the Research Group is now a useful one (<http://www.ims.u-tokyo.ac.jp/didai/orphan/>, at present in Japanese only).

### 2.2. Statistics of malaria

The Research Group analyzes demographic data together with questionnaire-based studies on imported malaria cases. Purpose of the travels, destination and period of travels, prophylactic antimalarials used, initial diagnosis made, chief complaint, present and past histories, species of the parasites infected, and laboratory data during hospitalization, have been asked and compiled. The Research Group is also collecting data on the efficacy or adverse effects of the drugs when they are used.

Table 1 shows the number of malaria cases through 1990–2000. During those 11 years, 103–132 cases were identified annually and, of them, 19–36% were foreign visitors. People coming from India have been the largest in number followed by those from the Philippines. The highest number of fatalities was observed in 1998 when the number of deaths was four (data not shown). Because of the increasing number of Japanese travelers to African countries nowadays, the proportion of falciparum malaria cases seems to be

Table 1  
Number of malaria cases by year and species, reported by the Research Group, 1990–2000

Year	Species						Total <sup>a</sup>
	<i>P.f.</i>	<i>P.v.</i>	<i>P.o.</i>	<i>P.m.</i>	Mix	Unknown	
1990	40	62	3	0	5	6	116 (28)
1991	43	63	0	3	3	2	114 (41)
1992	26	70	3	0	4	9	112 (38)
1993	40	60	5	2	3	2	112 (27)
1994	46	39	4	3	5	7	104 (28)
1995	56	58	6	1	4	0	125 (30)
1996	42	49	8	1	0	3	103 (36)
1997	46	53	2	1	3	7	112 (28)
1998	51	45	2	1	2	3	104 (20)
1999	40	66	4	1	4	4	119 (28)
2000	61	56	7	1	3	4	132 (27)

<sup>a</sup> Figures in the parentheses are the number of foreign patients.

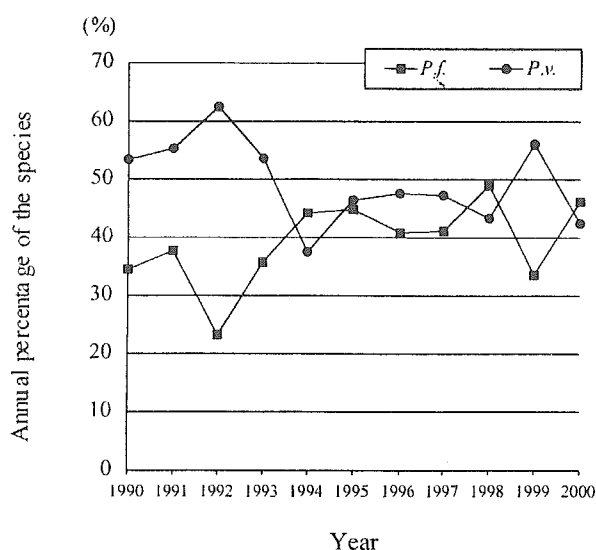


Fig. 1. Annual percentage of falciparum and vivax malaria cases, 1990–2000.

gradually increasing. This trend is illustrated in Fig. 1. From 1994, the proportion of falciparum malaria patients became comparable to that of vivax patients, and the available data on Japanese patients show that nearly three-fourth of them were suffering from falciparum malaria (data not shown).

Trends of malaria treatment have been analyzed and precisely reported by one of the present authors (Kimura et al., 2003). Briefly, mefloquine was used for treatment only in 4.4% of cases in 1990, whereas it has now become more widely used at 78% in 2000. To our surprise, artesunate was administered initially for 36% of the total number of patients in 2000.

### 3. Current statistics for malaria under the new law

#### 3.1. The revised law for the control of infectious diseases

On and after 1 April 1999, a new law which is called “The law concerning the prevention of infectious diseases and medical care for patients of infectious diseases” was effective. The law before the revision was enacted in 1898 and was quite outdated after 100 years of application. In the new law, infectious diseases are categorized in five groups according to the

severity and infectivity: “Group 1” consists of seven diseases namely Ebola hemorrhagic fever, Lassa fever, Crimean-Congo hemorrhagic fever, Marburg disease, Pest (Plague, Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) and Smallpox); “Group 2” has six diseases namely Typhoid fever, Paratyphoid fever, Diphtheria, Cholera, Bacillary dysentery (Shigellosis), Acute poliomyelitis (Polio); “Group 3” has only *Escherichia coli* diarrhea such as O157; “Group 4” is currently made up of 30 diseases including such vector-borne diseases as Malaria, Yellow fever, and West Nile fever; and “Group 5” is of 42 other diseases i.e. Amoebiasis, Syphilis, and Influenza. There is another category of “New infectious diseases” which will include emerging infectious diseases human beings have never before contracted.

Under the new law, malaria is now one of the diseases to be reported to the Governor by the physician who diagnoses a patient within 7 days. The reporting system has been simplified after the revision of the law by submitting a questionnaire in which the following questions are asked: (1) sex, (2) age, (3) how the diagnosis was made (microscopic, serologic, symptomatic, or by other instruments), (4) description of the chief complaints, (5) date of onset, (6) date of admission to hospital, (7) date of definitive diagnosis, (8) suspected date of contraction, (9) date of death (if the patient is already dead when diagnosed), (10) places of residence for the last few years, (11) suspected place of where malaria was acquired, (12) possibility of being bitten by the mosquitoes, (13) suspected route of infection, and (14) if there are friends or relatives around who are complaining of similar symptoms at the same time. Through this questionnaire, we cannot identify the patient or even know his/her citizenship. Doctors are not asked to submit slide smears of the patient to be re-checked by experts, therefore we suspect there might be some misdiagnosis in deciding the species. In fact, there were some symptomatically diagnosed malaria cases reported without our knowing whether the patients were showing parasitemia. Severity of the patient is not fully described, drugs used for the treatment are not reported, and, as it is, the outcome is not known at all. However, the number of cases reported has been increasing because, under the new law, doctors not reporting a case will be punished with a fine of no more than 300,000 Japanese yen (around 2150 €).