

Fig. 2. Number of malaria cases by year, officially reported by MHLW, 1990–2001.

3.2. Statistics of malaria officially announced by the MHLW

The MHLW of Japan announced the annual number of malaria cases reported to the ministry (Fig. 2). It seems that the reporting system had not been working effectively under the previous law before the revision in 1999, because the number of the patients is about a half of that reported by the Research Group each year (Table 1). In the National Epidemiological Surveillance of Infectious Diseases (NESID) under the new law conducted by the National Institute of Infectious Diseases (NIID), the number of malaria cases have been officially reported (Table 2) (NIID and IDCD, 2001; NIID, 2003). The largest number of malaria patients ever reported in 2000 may be a reflection of the new regulations on reporting system. However in 2001, as the annual number of Japanese people who

Table 2
Number of malaria cases by year and species, reported in NESID, 1999–2001

Year	Species					Total
	<i>P.f.</i>	<i>P.v.</i>	<i>P.o.</i>	<i>P.m.</i>	Unknown	
1999 ^a	41	53	3	0	13	110
2000	64	55	6	2	25	152
2001	54	39	4	1	11	109

^a The period is from April to December.

went abroad decreased by 1.6 million as a result of the 11 September terrorist attack in 2000, and so did the number of imported malaria patients in Japan. Now the number of cases of falciparum malaria is greater than that of vivax malaria, and the species-unknown cases are far larger than those reported by the Research Group. The ratio of males to females is about 75–25% for the last 3 years (data not shown) (NIID, 2003). Distribution of age of the patients reported in 2001 is shown in Fig. 3. The highest incidence is observed in the late 20 s, and this trend is observed every year. Young patients whose ages are in the 20 s are likely to be infected during their summer vacation through August to September (data not shown) (NIID, 2003).

4. Induced malaria in Japan

4.1. Reports of transfused malaria before and after World War II

The first report of transfusion-transmitted malaria in Japan was described by Sakai (1935) including two vivax malaria cases; one was a 1-year and 6-month-old boy who received 20 ml of whole blood from his father for the auxiliary treatment of bacillary dysentery, and the other was a 1-year and 1-month-old boy who received totally 60 ml of whole blood from his father for the auxiliary treatment of pertussis. Totally 28 cases of transfused malaria were reported before World War II, in which most of the blood donors were patients' parents but 6 paid blood donors were included (Takada and Nakayama, 1948). During wartime, those paid blood donors were likely to be veterans coming back from tropical pacific areas where malaria was very endemic. Of course, the possibility of transfusion-transmitted malaria was well known to medical technicians in those days, but there was no systematic way to identify the infectious blood. After the war, preserved blood was mainly used for the transfusion, which increased the chance of infection. Then, the first case of preserved blood transfusion-transmitted malaria was reported in 1955 in a 28-year-old man receiving totally 3400 ml of the blood during lung surgery (Takada, 1955). Twenty-two transfused malaria cases after World War II were summarized by Ito et al. (1985) reporting also that the total number of reported transfusion-transmitted

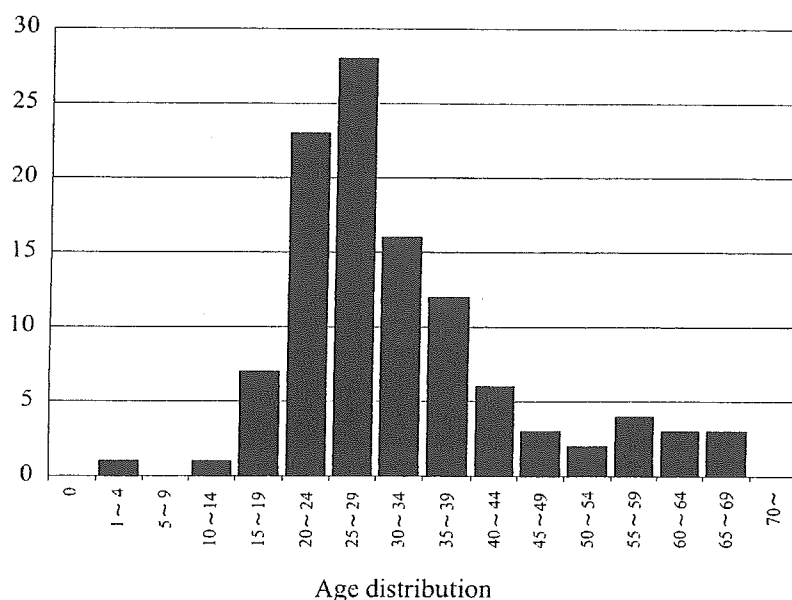


Fig. 3. Age distribution of imported malaria cases in Japan in 2001.

malaria cases in Japan was 57 (1 *Plasmodium falciparum* case, 41 *Plasmodium vivax* cases, 1 *Plasmodium ovale* case, and 14 cases from unknown species). In 1991, platelet transfusion-transmitted malaria was reported in a 70-year-old woman patient suffering from thrombocytopenia, who had been unsuccessfully treated as a consequence (Kano and Suzuki, 1994a). This case was the last case of transfusion-transmitted malaria case in Japan, and is the 75th reported transfused case so far within the authors' investigation.

4.2. Reports of other induced malaria

Malaria infection associated with needle injury or usage of contaminated syringes has also been reported in Japan since 1954. The first report was of nine cases of malaria among drug users sharing the same syringe (Otsuru and Kamo, 1954). After World War II, many people including veterans were homeless and jobless, indulging in the intoxication of drugs or narcotics, sometimes selling their own blood as an act of desperation, and consequently spreading malaria parasites. Morishita (1959) summarized the 346 syringe-associated malaria cases among these people during 1951–1957.

The first nosocomial malaria case was a 21-year-old nurse, most probably transmitted by accidental needle

injury from a falciparum malaria patient whom she was taking care of at the hospital (Amano et al., 1976). Chloroquine 600 mg, sulfamethoxine 1000 mg and pyrimethamine 50 mg treatment was administered through a stomach tube after she fell into coma but this could not save her life. Another needle-associated falciparum malaria case reported in 1983 was a 35-year-old male who was successfully treated and cured (Kimura et al., 2003).

No iatrogenic malaria was reported in Japan transmitted, for example, by non-sterilized surgical operation, through contaminated catheter, or by hypnozoite-infected liver transplantation. So-called laboratory malaria, which may happen among researchers who are cultivating the *P. falciparum* parasites, has never been reported in Japan, either.

5. New drugs to be introduced in Japan

5.1. Lessons learnt from halofantrine

Halofantrine has been reported to be effective since 1984 involving more than 2500 patients in 30 countries, and particularly for the treatment of multi-drug-resistant malaria in the world, because its chemical structure is quite unique and not closely related

to any other antimalarials. The first case of malaria successfully treated with halofantrine in Japan was reported in 1992, who was a 39-year-old Pakistani male suffering from *P. vivax* malaria (Yodonawa et al., 1992). Parasite clearance was rapid and fever dropped dramatically. No adverse reaction caused by the drug was reported except slight nausea. Following this case, the first author (S.K.) of the present paper and his group reported a total of 8 imported cases who were successfully treated with halofantrine: 5 *P.f.* and 2 *P.v.*; all Japanese male, 1 *P.f.* and *P.m.* mixed; foreign female (Masuda et al., 1992; Kano et al., 1993; Obana et al., 1994; Kano and Suzuki, 1994b). It was in 1994 when we first experienced recrudescence of falciparum malaria after treatment with halofantrine (Kano et al., 1994). In order to meet this resistance, we established in vitro halofantrine susceptibility test (Shikado et al., 1996).

We formed the opinion, as a result of this experience, that halofantrine was very effective, safe and tolerable for the treatment of all species of malaria. However, in 1993, a clinical study involving 400 patients on the Thai–Myanmar border revealed cardiac effects of halofantrine, including one sudden death after the treatment (Nosten et al., 1993). Then there were some spontaneous reports of serious ventricular dysrhythmias with prolongation of QT intervals, so we attempted to monitor ECG while we were treating the patients with halofantrine. We instituted the treatment for two Japanese imported malaria cases (*P.o.*: male 22 years old and *P.v.*: male 51 years old) with informed consent, and monitored the ECGs. Consequently, we found that the QT intervals were slightly prolonged with unaffected QRS intervals. No symptoms or signs were observed on their cardiac system other than ECG findings (Kano et al., 1995; Kano, 1995). WHO announced a drug alert for halofantrine in which conditions were described which doctors should abide by (WHO, 1993). Further careful studies on individual Japanese patients to confirm its efficacy or tolerance are needed before halofantrine can be generally used in Japan.

5.2. Artemisinin derivatives and their combination therapy

Artemether is a chemical extract of the herb qinghao (*Artemisia annua* L.) that has been used for about

2000 years in Chinese traditional medicine for the treatment of fever and malaria. This drug has been reported to be particularly useful for the treatment of severe and complicated falciparum malaria. The first case of severe malaria treated with artemether (i.m.) in Japan was a 28-year-old Japanese male who had been traveling in Africa (Kano et al., 1988). On admission, he was already comatose with a parasitemia of 17%. Artemether (i.m.) was administered intramuscularly to the patient with the informed consent of his family. He was successfully cured with no consequent sequelae. In those days, artemisinin derivatives were only distributed by limited authorities in China, from whom the drug had been kindly given to the first author (S.K.). The second case treated with artemether (i.m.) in Japan was a much more severe case of a patient with mixed infection with falciparum and vivax malaria, who showed *P. falciparum* parasitemia at 29% (Hosaka et al., 1992). His deep coma improved soon after the administration of the drug. We did not understand why the artemisinin derivatives were so effective, but an experimental study conducted on the morphology of *P. falciparum* in an owl monkey confirmed the effect of artemether (Kawai et al., 1993).

Various regimens of the administration of artemisinin derivatives were introduced in Japan using tablet, suppository, intramuscular or intravenous fluid. About that time, we already knew that the recrudescence rate was high when one of the artemisinin derivatives, artesunate, was used as single monotherapy (Kondou et al., 1994). Anyway, artesunate or other artemisinin derivatives have not been officially registered for use in Japan, the above-mentioned Research Group have stocked Plasmotrim[®]-Lactab (artesunate tablet) and Plasmotrim[®]-Rectcaps (artesunate suppository) in case we need to treat severe and complicated malaria in Japan. Quite recently, several new data have been reported by Looareesuwan and his group in Mahidol University, Thailand, that combination therapy with artesunate (i.v.) followed by mefloquine is quite effective for the treatment of both drug-resistant malaria and severe malaria. This combination has been tried in Japan on three patients and the outcomes reported (Yasuoka et al., 2001; Itoda et al., 2002; Yoshizawa et al., 2002). Now, trends in action towards multi-drug-resistant malaria are being developed with new combination therapies that include artemisinin derivatives. Artemether-lumefantrine (Coartem[®]/

Riamet®) will be one of the very promising combinations (Ishizaki et al., 2003), which will be accepted for general use in Japan.

6. Conclusion

Although the number of Japanese travelers going abroad is increasing, 45% are visiting Europe and North America, 45% are traveling to Asian countries where Korea and Taiwan are the most popular, and only 2% are going to African countries. Therefore, the chances of contracting malaria will be smaller for Japanese travelers than for American or European travelers. Moreover, the number of foreign travelers coming to Japan is not high (about 5 million) as compared to France (>70 million) or United Kingdom (>20 million). Introduction of the parasites through a migrating population who may be frequently visiting friends and relatives is not a primary concern in Japan. Nevertheless, we have to be fully prepared for the continuing increase of malaria patients, particularly from areas where drug-resistant malaria is endemic.

The total amount of blood donations is around 6 million a year in Japan. Therefore, if we apply the estimate of incidence of transfusion-transmitted malaria in the United States which is about 1 or 2 in 10 million Units (Mungai et al., 2001), the possibility of parasitic contamination in preserved blood for transfusion in Japan may be nil, if we abide by the US guidelines on blood donor selection. In fact, the Japanese guidelines are stricter than in the US', so the chance of transfused malaria is very small in Japan.

A surveillance system of malaria patients in Japan has been enforced by the MHLW after the enactment of the revised infectious diseases control law in April 1999. However, the information we get from the survey has to be augmented by that obtained through the activities of the Research Group. Integration of the two independent surveillance systems should be envisaged. Another problem to be solved is the drug preservation and distribution system under the Research Group. The MHLW of Japan only allow use of Fansidar® and Mephaquin® officially, but encourages the Research Group at the same time to be fully prepared with new drug therapy for severe malaria cases. Efforts have to be made by the members of the Research Group, for example, by publishing case reports

and guidelines, until MHLW accept the importance of introducing effective new drugs.

The significance of chemoprophylaxis has not been well recognized in Japan, but after the approval of mefloquine for use by MHLW not only for treatment but also for prophylaxis, physicians are encouraged to prescribe the drug for international travelers. Still, not many Japanese physicians are confident with tropical or travel medicine, and guidelines on the prevention of malaria using appropriate drugs have to be established as soon as possible. Mefloquine resistant malaria has been reported widely in Asian malarious areas, and indeed there are already some reports of its resistance in Japan. We have to prepare for use of another good chemoprophylactic regimen applying, for instance, atovaquone/proguanil, primaquine, doxycycline or minocycline (Lin et al., 2001).

In Japan, there are now some other research groups on travel medicine, on vaccine development, on drug development, and on field survey and control, which are, respectively, supported by grants from the Japanese government. Integration of the malaria research will yield fruitful results for the control of imported malaria cases in Japan.

Acknowledgements

We are grateful to all the members of the Research Group on Chemotherapy of Tropical Diseases, and also to the following financial support: an International Health Cooperation Research (13C-2) and a Grant for Research on Emerging and Re-emerging Infectious Diseases (H15-Shinkou-22) from the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan.

References

- Amano, H., Yamamoto, T., Sano, A., Takahashi, Y., Kurata, S., Ichijima, K., Yamabe, H., 1976. A fatal case of induced cerebral malaria due to *Plasmodium falciparum*. Jpn. J. Trop. Med. Hyg. 4, 195–205 (in Japanese, English abstract available).
- Hosaka, S., Ishikawa, A., Hosono, T., Iikuni, Y., Kondo, H., Kobayashi, Y., Nakamura, T., Ito, Y., Ohtomo, H., Kano, S., Suzuki, M., 1992. A case of severe mixed *Plasmodium falciparum* and *P. vivax* infection successfully treated with artemether. Jpn. J. Trop. Med. Hyg. 20, 305–312 (in Japanese, English abstract available).

- Ishigaki City Office, 1999. Malaria after World War II. In: Ishigaki City Editorial Office (Ed.), History of Ishigaki City (Ishigaki-shi Shi), Special Issue on malaria. Ishigaki City Office, Okinawa, pp. 49–70 (in Japanese).
- Ishizaki, A., Kikuchi, Y., Hatabu, T., Kano, S., Yasuoka, A., Oka, S., 2003. An imported case of falciparum malaria successfully treated with artemether-lumefantrine in Japan. J. Jpn. Assoc. Infect. Dis. 77, 34–37 (in Japanese, English abstract available).
- Ito, A., Harano, H., Amano, H., 1985. Ovale malaria suspected to be transmitted by blood transfusion. Kansensho 15, 33–36 (in Japanese).
- Itoda, I., Yasunami, T., Kikuchi, K., Yamamura, H., Totsuka, K., Yoshinaga, K., Teranuma, M., Mizoguchi, H., Hatabu, T., Kano, S., 2002. Severe falciparum malaria with prolonged hemolytic anemia after successful treatment with intravenous artesunate. J. Jpn. Assoc. Infect. Dis. 76, 600–603 (in Japanese, English abstract available).
- Kano, S., 1995. Two cases of Japanese imported malaria cases who showed transient prolongation of QT intervals on ECG after the treatment with halofantrine. Infect. Agents Surveillance Rep. 16, 6–7 (in Japanese).
- Kano, S., Hayashi, A., Kanda, T., Suzuki, M., 1995. Prolongation of the QT interval observed in a Japanese vivax malaria patient following treatment with halofantrine. J. Jpn. Assoc. Infect. Dis. 69, 1408–1412.
- Kano, S., Masuda, G., Suzuki, M., 1993. Four imported cases of falciparum malaria successfully treated with halofantrine. Jpn. J. Trop. Med. Hyg. 21, 245–249.
- Kano, S., Masuda, G., Suzuki, M., 1994. Recrudescence of falciparum malaria following treatment with halofantrine. J. Jpn. Assoc. Infect. Dis. 68, 536–538.
- Kano, S., Suzuki, M., 1994a. A case of accidental transmission of *Plasmodium falciparum* through platelet transfusion. Jpn. J. Trop. Med. Hyg. 22, 193–198 (in Japanese, English abstract available).
- Kano, S., Suzuki, M., 1994b. Two imported cases of vivax malaria successfully treated with halofantrine. Clin. Parasitol. 5, 42–44 (in Japanese).
- Kano, S., Tsuji, M., Hosoya, J., Suzuki, M., 1988. A case of severe malaria treated with qinghaosu. Jpn. J. Trop. Med. Hyg. 16, 301–307 (in Japanese).
- Kawai, S., Kano, S., Suzuki, M., 1993. Morphologic effects of artemether on *Plasmodium falciparum* in *Aotus trivirgatus*. Am. J. Trop. Med. Hyg. 49, 812–818.
- Kimura, M., Suzaki, A., Matsumoto, Y., Nakajima, K., Wataya, Y., Ohtomo, H., 2003. Epidemiological and clinical aspects of malaria in Japan. J. Travel Med. 10, 122–127.
- Kondou, H., Tahara, D., Simomura, A., Terada, M., Kano, S., Suzuki, M., Ohtomo, H., 1994. Recrudescence of falciparum malaria treated with artesunate. Clin. Parasitol. 5, 45–47 (in Japanese).
- Lin, Q., Katakura, K., Oue, M., Kano, S., Suzuki, M., 2001. Effect of Minocycline against Mefloquine-, Chloroquine- and Pyrimethamine-resistant *Plasmodium falciparum* in vitro. Jpn. J. Trop. Med. Hyg. 29, 343–348.
- Masuda, G., Ajisawa, A., Negishi, M., Yamaguchi, G., Kano, S., Suzuki, M., 1992. A case of mix infection with P.f. and P.m. successfully treated with halofantrine. Clin. Parasitol. 3, 38–40 (in Japanese).
- Morishita, K., 1959. Remaining malaria problem in Japan. Jpn. Med. J. 1845, 10–16 (in Japanese).
- Mungai, M., Tegtmeier, G., Chamberland, M., Parise, M., 2001. Transfusion-transmitted malaria in the United States from 1963 through 1999. N. Engl. J. Med. 344, 1973–1978.
- Nosten, F., Ter Kuile, F.O., Luxemburger, C., Woodrow, C., Kyle, D.E., Chongsuphajaisiddhi, T., White, N.J., 1993. Cardiac effects of antimalarial treatment with halofantrine. Lancet 341, 1054–1056.
- NIID, 2003. Infectious Diseases Surveillance Data in Japan, April 1999 to December 2001. Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan (in Japanese).
- NIID and Infectious Diseases Control Division (IDCD), Ministry of Health, Labour and Welfare, 2001. Imported malaria as of December 2000. Infectious Agents Surveillance Report (IASR), vol. 22, pp. 1–2 (in Japanese).
- Obana, M., Oda, T., Matsuoka, Y., Irimajiri, S., Kano, S., Suzuki, M., 1994. A case of *Plasmodium falciparum* malaria successfully treated with halofantrine. J. Jpn. Assoc. Infect. Dis. 68, 399–402 (in Japanese, English abstract available).
- Ohtomo, H., Takeuchi, T., 1998. Studies on current trend of imported malaria in Japan. Jpn. J. Trop. Med. Hyg. 26, 151–156.
- Otsuru, M., Kamo, H., 1954. Malaria among drug users. Jpn. Med. J. 1555, 31–34 (in Japanese).
- Sakai, K., 1935. Precaution for transfusion. Jika Shinryo 1, 620–630 (in Japanese).
- Schlagenhauf, P., 2001. Travelers' Malaria: Some Historic Perspectives. In: Schlagenhauf, P. (Ed.), Travelers' Malaria. BC Decker, Ont., pp. 1–13.
- Shikado, A., Kano, S., Masuda, G., Suzuki, M., 1996. Establishment of an in vitro halofantrine susceptibility test for *Plasmodium falciparum*. Clin. Parasitol. 7, 64–66 (in Japanese).
- Takada, M., 1955. A case of malaria by the transfusion of preserved blood. Blood Transfusion 2, 21–24 (in Japanese).
- WHO, 1993. Drug alert: halofantrine—change in recommendations for use. Wkly. Epidemiol. Rec. 69, 269–270.
- Yasuoka, C., Yasuoka, A., Yamamoto, Y., Genka, I., Hatabu, T., Kohno, S., Oka, S., Kano, S., 2001. A case of falciparum malaria successfully treated with intravenous artesunate. J. Jpn. Assoc. Infect. Dis. 75, 822–825 (in Japanese, English abstract available).
- Yodonawa, S., Kano, S., Saito, T., Yokoyama, Y., Kawai, S., Suzuki, M., 1992. An imported case of vivax malaria treated with halofantrine. Jpn. J. Trop. Med. Hyg. 20, 299–303 (in Japanese, English abstract available).
- Yoshizawa, S., Hike, K., Kimura, K., Matsumoto, T., Furuya, N., Takeda, K., Kano, S., Yamaguchi, K., 2002. A case of falciparum malaria successfully treated with intravenous artesunate. J. Jpn. Assoc. Infect. Dis. 76, 888–892 (in Japanese, English abstract available).

Vaccination and Malaria Prophylaxis for International Travelers

Mikio KIMURA¹

¹Infectious Disease Surveillance Center, National Institute of Infectious Diseases

Developing/tropical countries are becoming preferred travel destinations over previously more popular Western/developed countries. This will lead to an increased risk of infectious diseases, including tropical diseases, among international travelers. However, the infectious disease risks could be lessened significantly by appropriate preventive measures, especially by vaccination and malaria prophylaxis.

Vaccination of international travelers is classified into three categories, each beginning with R. The first category is "Routine vaccination." This category represents vaccines belonging to a country's routine immunization program, and these vaccines can differ between countries. As individuals may contract ubiquitous vaccine-preventable diseases even without international travel, periodic booster doses may be required throughout life, *e.g.*, once in 10 years against tetanus. International travel should be regarded as an excellent opportunity to update such routine vaccinations. The second category is "Required vaccination." These vaccines are mandatory for those entering a country that requires them. The representative of this category has been yellow fever vaccine, and in the past also cholera vaccine. Starting several years ago, quadrivalent meningococcal vaccine has become mandatory for those entering Saudi Arabia to attend Hajj, a large-scale pilgrimage for Muslims, and has contributed significantly in reducing meningitis among returned travelers. Students entering U.S. schools may also need to be vaccinated against measles.

The third category is "Recommended vaccination." These vaccines need to be considered primarily based on the risk of contracting the disease. Therefore, epidemiological data concerning the disease incidence among travelers, but not among the indigenous population, should be taken into account. The disease incidence could vary significantly according to travelers' behavior, being not solely dependent on the destination. Yellow fever vaccine may be administered for this category even when not required by the country. Issues that should also be addressed include treatability, seriousness (case fatality rate, sequelae) of the disease, preventive efficacy, adverse effects (AEs), cost of the vaccine, and the interval before departure. We also take into account to what extent the traveler wants to avoid the disease.

In the field of travel medicine, the above vaccination issues have been investigated extensively and the results have been

put into practice. In general, many specialists put the highest priority on hepatitis A vaccine. The weekly incidence of hepatitis A among travelers is 1/1,000 and 5/1,000 in sightseeing and non-sightseeing areas, respectively. The case fatality rate is >2% among those aged >40. Next, since the traveler may inadvertently receive blood transfusion and/or medical management with improperly sterilized equipment, hepatitis B vaccine should also have a high priority. Data show that the monthly incidence of hepatitis B is 1/10,000–1/2,000 and 1/1,000 for short-term travelers and long-term expatriates, respectively, with no significant influence by destination but instead by travelers' behavior. The monthly incidence of Japanese encephalitis, rabies and tick-borne encephalitis is usually less than 1/1,000,000; however, travelers at a higher risk should be identified and encouraged to receive the vaccine.

If there is insufficient time before departure, travelers may need to receive multiple simultaneous vaccinations or to follow accelerated vaccination schedules. The former has been investigated for various vaccine combinations and the latter mainly for rabies, hepatitis B, and tick-borne encephalitis vaccines. A mathematical model shows a 25-year efficacy of Western hepatitis A vaccines after its primary course (two doses at 0, 6 mo – 1 yr), and that even if the second dose is delayed until 6 years, an effective booster response could be obtained. Unfortunately, vaccines marketed in Japan differ from those in Western countries and therefore the Western data could not be applied directly to our situation.

Malaria preventive measures should primarily be based on epidemiological data obtained from travelers. South Oceania countries such as Papua New Guinea and the Solomon Islands pose the highest risk of contracting malaria, despite the proportion of falciparum malaria in these areas being smaller than that in sub-Saharan countries. Travelers to malaria endemic areas should be fully compliant with anti-mosquito measures, which rarely produce AEs. However, caution should be taken to minimize possible AEs while using insect repellents and insecticides. Staying in an air-conditioned room and wearing a long-sleeved shirt and long trousers are significantly effective in reducing malaria incidence among travelers.

If the risk of contracting falciparum malaria is significantly high, travelers should also be encouraged to take chemoprophylaxis. This is especially true if there is no reliable medical facility nearby that a traveler with possible malaria can visit without significant delay. On the other hand, travelers should also be aware that no chemoprophylaxis is 100% effective or

¹Address; Infectious Disease Surveillance Center, National Institute of Infectious Diseases, 1-23-1, Toyama, Shinjuku-ku, Tokyo, 162-8640 Japan. TEL: 81-3-5285-1111 (ext. 2043), FAX: 81-3-5285-1129, E-mail: kimumiki@nih.go.jp

completely free from AEs.

In Japan, mefloquine is the only antimalarial drug approved for preventive use. The drug is regarded to produce neuropsychiatric AEs at a higher rate than other antimalarials and is being gradually replaced by atovaquone/proguanil combination in Western countries. However, literature shows that the incidence of serious AEs due to mefloquine is not higher than with chloroquine/proguanil, a classical drug combination believed to be safe with respect to AEs. It should also be borne in mind that worldwide 15–25 million individuals have already taken mefloquine chemoprophylaxis. Considering these findings, the risk of contracting malaria should be carefully weighed against that of developing AEs.

Stand-by emergency treatment (SBET) is an important option of taking antimalarial drugs based on the decision of a febrile traveler in the absence of a nearby medical facility. In particular, SBET should be prepared when travelers at high risk for malaria do not take chemoprophylaxis. Even having taken chemoprophylaxis, travelers may contract malaria due to drug resistance and therefore, SBET would become necessary. Obviously, SBET as well as chemoprophylaxis involves the use of drugs, and advantages of their use should carefully

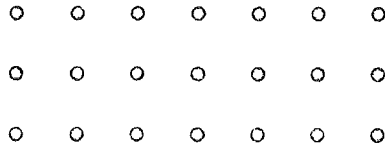
be weighed against their disadvantages. A recent study by our group highlights inappropriate SBET among Japanese travelers with regard to the time elapsed after entering the malarious area, the accessibility to a medical facility, the medical consultation required even after SBET, and the selection of antimalarials. Thus, educating travelers about appropriate SBET use is pivotal. Rapid malaria diagnostic tests are commercially available outside Japan and have high sensitivity and specificity. However, studies have shown that inappropriate performance and interpretation of the tests are likely to occur among lay travelers especially while they are febrile.

Japanese medical personnel are not well trained in prescribing chemoprophylactic antimalarial drugs. Accordingly, future Japanese guidelines for malaria prophylaxis, in which the author has been deeply involved, could prove useful in improving malaria issues for Japanese travelers.

Decisions about preventive measures for travelers, including vaccination and malaria prophylaxis, can be influenced by various factors and can be conflicting even among specialists. Both the development of travel medicine and the establishment of travelers' self-responsibilities should be promoted in a coordinated manner.

マラリア治療の落とし穴

日谷明裕^{1,2)} 木村幹男²⁾ 1) 善仁会総合健診センターヘルチェック 2) 国立感染症研究所感染症情報センター



I

マラリア治療概説

マラリアの診療は特殊であることを理解しなければならぬ。マラリアの疫学、しかも刻々と変化する発生状況、マラリア原虫の生活環（肝臓内休眠原虫の形成を含む）、熱帯熱マラリアの薬剤耐性、しかもその経時的進展、治療薬剤の入手法、抗マラリア薬の薬物相互作用、治療効果の判定法、などの十分な知識を必要とする。したがって、一般医療機関でマラリアの治療を行うにはか

りの注意が必要であり、専門医療機関との密な連携のもとに行うか、場合により転院させることも考慮すべきである。

マラリア治療の概略を表1に簡潔にまとめたが、詳細な記載は他書にゆずる。また、国内未発売の抗マラリア薬については、本号の他稿「稀用薬の保管体制の進歩」(p.152～p.156)を参照されたい。

II

マラリア治療の落とし穴

以下に、マラリア治療において間違いやすい判断の例をいくつかあげ、解説を行う。

1. クロロキンを用いる場合、投与総量は通常1,500mgとされている。今回入手したクロロキンには1錠200mgと記載されている。したがって、総量として7.5錠を使う予定である。

解説

抗マラリア薬の量を示す場合には、塩でなく塩基の量で示すのを原則とする。クロロキンはその代表であり、総量1,500mgとはクロロキン塩でなく塩基としての量である。上記のケースにおいて

は、1錠中200mgが塩の量であるのか塩基の量であるかを知る必要がある。現に、1錠200mg、塩基としては150mgと表示されている製剤もある。クロロキンでの塩と塩基との換算については、硫酸塩204mg、二リン酸塩242mg、塩酸塩184mgのそれぞれが150mg塩基に相当する。

同様にリン酸プリマキン26mgがプリマキン塩基15mgに、塩酸メフロキン274mgがメフロキン塩基250mgに相当する¹⁾。例外はキニーネであり、伝統的に塩の量で表示されてきた。しかし最近では、とくに問題となるキニーネ注射薬の場合に塩基で表示する傾向にもなっており、望ましいといえる。

表1 マラリア治療の概説

適 応	薬品名*	投与方法**	備 考
熱帯熱マラリア以外のマラリア	クロロキン	クロロキン塩基として初回 600mg, 6 時間後 300 mg, 24 時間後 300mg, 48 時間後 300mg	熱帯熱マラリア以外の標準的薬剤。三日熱マラリアで低レベルの耐性が報告されている
	スルファドキシシ (500mg) /ピリメタミン (25mg) 合剤	ファンシダール®3 錠の単回投与	タイにおいては有効でない場合がある。副作用として低頻度であるが、スティープンス・ジョンソン症候群、中毒性表皮壊死症がある
三日熱、卵形マラリアの根治療法	プリマキン	プリマキン塩基 15mg/日を 14 日間。投与前に G6PD 欠損の有無を確認する	プリマキン抵抗性の三日熱マラリアがみられ、総量の増量が試みられる
合併症のない熱帯熱マラリア	メフロキン	通常の場合 15mg/kg の単回あるいは 2 分割投与、メフロキン耐性が予想される地域では、さらに 6~24 時間後に 10mg/kg の追加	タイ・ミャンマーあるいはタイ・カンボジア国境地帯ではメフロキン耐性が高頻度。精神神経系副作用がありうる
	キニーネ経口薬	硫酸キニーネ 1.5g~1.8g/日を分 3 で 5~7 日。ドキシサイクリン 100~200mg/日の併用が主流であるが、その場合キニーネは 3 日間に短縮可能	特徴的な副作用 (cinchonism) でコンプライアンスが低下することあり。タイの国境地帯では、耐性が緩やかに進行している
	アトバコン (250mg) /プログアニル (100mg) 合剤	Malarone™ を 1 日 1 回 4 錠・3 日間	アトバコンはトキソプラズマ、ニューモシスチス・カリニに使われてきた。本合剤は多剤耐性マラリアに有効であるが、耐性変異を有する原虫で治療不成功例が出現している
	アーテメター (20mg) /ルメファントリン (120mg) 合剤	Riamet® を 0, 8, 24, 36, 48, 60 時間後にそれぞれ 4 錠	アーテメターはアーテスネートと同様に、アーテミン誘導体で即効性、ルメファントリンは長時間作用性。多剤耐性マラリアに有効であるが、non-immune でのデータは少ない
重症マラリア	キニーネ注射薬	キニーネ塩基 8.3mg/kg を 5% グルコース 200~500mL に希釈し、4 時間かけ点滴静注。8~12 時間ごとに繰り返す	重症マラリアでの標準的薬剤。治療域と毒性域が接近しているので、投与量の厳守が必要
	アーテスネート坐剤	Plasmotrim® 200mg 坐剤を 1 日目に 2 個・分 2, 2~5 日目に 1 日 1 個	単独で重症マラリアの治療に使用可能かどうかについては、さらに検討が必要。急速な原虫殺滅作用を有し、実質的に耐性が報告されていない。動物実験で中枢神経障害の報告

* 国内市販、あるいは「熱帯病治療薬研究班 (略称) (本号他稿を参照)」保管薬剤につき記載。
 ** 成人での使用を基本とする。国内未発売の抗マラリア薬の商品名は原語表記。

2. 三日熱マラリアでクロロキンによる急性期治療の後、常法のごとくプリマキン塩基 15mg/日・14 日間による根治療法を行ったが、再発をきたした。プリマキンは毒性が強い薬剤であるので増量することなく、再度同量のプリマキンを投与する予定である。ちなみに、赤血球 G6PD 欠損はない。

解 説

はじめはパプアニューギニア、インドネシアなどでプリマキン抵抗性の三日熱マラリアが見つかったが、今では世界の広い地域で見られる。この場合、プリマキンの総量を増量すると治癒することが多い。例えば、通常の 15mg/日・14 日間の

投与を 4 週間間隔で 2 クール行う方法、22.5~30mg/日の 14 日間投与、あるいは総量を 6mg/kg とし、22.5mg/日で必要日数だけ投与する方法、などがある。感染地域によっては、初回からそれらの量を投与することも行われる。プリマキンの毒性については現在、上記の量ではとくに問題ないとされている²⁾。

3. 顕微鏡検査でマラリア原虫があることは確実であるが、原虫種の識別には自信がない。しかし、バナナあるいはソーセージに似て特徴的な形態をした生殖母体が見られないので、熱帯熱マラ

リア以外のマラリアを対象として治療を行う予定である。

解説

熱帯熱マラリアでは、最初から最後まで特徴的な生殖母体が見られないことは多い。したがって、上記の場合に熱帯熱マラリアを否定することにはならず、現に見えている原虫の形態から原虫種を判定する必要がある。熟練していない施設などでは、国内未発売であるが抗原検出キットを併用することも望まれる。

4. 熱帯熱マラリアで抗マラリア薬による治療を開始した。多少早目に、治療開始2日後には顕微鏡検査を行い、治療効果の判定をする予定である。

解説

とくに熱帯熱マラリアでは短期間のうちに薬剤耐性かどうかの判断を行い、その場合には速やかに薬剤の変更を行う必要がある。そのため、軽症ではあっても最低限1日1回の顕微鏡検査は必要である。一般の細菌感染症で抗菌薬治療を行うときよりは、迅速な判断が迫られる。

5. 熱帯熱マラリアで抗マラリア薬による治療を開始したが、マラリア原虫数は治療開始翌日の顕微鏡検査で、治療開始前の原虫数より3倍程度に増えていた。薬剤耐性マラリアであると短期間で重症化がありうるので、薬剤を変更あるいは追加する予定である。

解説

メフロキンをを用いた場合、治療開始24時間後に原虫数が増えていても、それだけで薬剤を変更あるいは追加する理由とはならない。原虫の形態を観察して薬剤の影響による変形像がみられれば、さらに24時間後（治療開始48時間後）には原虫数が減少する可能性が高い。しかしこの場合、通常よりも頻繁に、しかも注意深く顕微鏡検査を行

う必要がある。ただし、治療開始48時間後にも原虫数が減り始めていない場合、臨床的には耐性と判断すべきであると思われる。Wattらよれば、治療開始後36～48時間において原虫数増加が見られる比率は、治療成功例で5%、不成功例で28%と報告されている（ $P < 0.001$ ，相対危険度6.5）³⁾。ちなみに、末梢血でのマラリア原虫数は、必ずしも体内での原虫数を表すわけではない。

6. 熱帯熱マラリアで抗マラリア薬による治療を開始した。すでに3日間程解熱しており、顕微鏡法での原虫陰性も続いているが、histidine-rich protein 2 (HRP2) 抗原検出キットにて熱帯熱マラリア陽性の状態が続いている。わずかな数でも原虫が残存していると再燃するので、別の薬剤で再度治療を行う予定である。

解説

この検査キットは診断の補助手段としては有用であるが、熱帯熱マラリアの治癒例でも陽性反応が長く続くので、治療効果の判定には向かない。インドのSinghらは113名に使用した結果、治療後に陽性反応が7日持続した例は5例（4.4%）、28日持続した例は1例（0.9%）と報告している⁴⁾。われわれも治療前原虫数が多い場合など、治癒例でもHRP2陽性が4週間続いた例を経験している。ただし、陽性反応が減弱しつつある段階でHRP2の陽性反応が強くなれば、再燃を強く疑う必要がある。別の抗原検出キット、すなわちpLDHの検出系では原虫消失と抗原陰性化が時間的に平行することが多く、治療効果の判定には有用とされる⁵⁾。

7. 熱帯熱マラリアで抗マラリア薬による治療を行ったが、生殖母体がいつまでも消えない。薬剤耐性の可能性を考え、別の薬剤で再度治療を行う予定である。

解説

通常の抗マラリア薬では熱帯熱マラリアの生殖母体を殺滅できないので、それが残ることはありうる。生殖母体は人体内で合体・受精して増えることはなく、ほとんど無害である。熟練した者が顕微鏡検査を行って無性原虫が検出されないのであれば、治癒の可能性が高いとみて、注意深く経過観察に移るのは可能である。ただしすべての場合に、顕微鏡法で原虫が検出されなくなってもわ

ずかの無性原虫が残存しており、その後再燃する可能性を念頭におく必要がある。また、生殖母体が長期残存して貧血の改善を妨げていると考えられる場合には、プリマキン塩基 30mg の単回投与が行われる。

本稿の内容は、創薬等ヒューマンサイエンス総合研究事業による研究費 (KH42074) の研究成果を含む。

(参考文献)

- 1) N. J. White : Malaria. Manson's tropical diseases, 25th edition, Gordon C Cook and Alimuddin Zumla, W.B.Saunders, London, 1205-1295, 2003.
- 2) Eli Schwartz : Primaquine. Travelers' malaria, 1st edition, Schlagenhauf P, BC Decker, Hamilton, 219-226, 2001.
- 3) G.Watt, G.D. Shanks, P. Phintuyothin : Prognostic significance of rises in parasitemia during treatment of falciparum malaria. Trans R Soc Trop Med Hyg, 86 : 359-360, 1992.
- 4) WHO informal consultation on recent advances in diagnostic techniques and vaccines for malaria : A rapid dipstick antigen capture assay for the diagnosis of falciparum malaria. Bulletin of the World Health Organization, 74 : 47-54, 1996.
- 5) Anthony Moody, et al : Performance of the OptiMAL malaria antigen capture dipstick for malaria diagnosis and treatment monitoring at the Hospital for Tropical Diseases, London. British Journal of Haematology, 109 : 891-894, 2000.

Hope for all people's health

大人に、環境に、やさしい医薬品づくり。

肝臓疾患用剤・アレルギー用薬

強力ネオミノファーゲンシー[®]

グリチルリチン製剤 STRONGER NEO-MINOPHAGEN C

包装 20mL×10管、20mL×30管、5mL×5管、5mL×50管

(健保略称 強ミノC)

肝臓疾患用剤・アレルギー用薬

グリチロン錠[®]

グリチルリチン製剤 GLYCYRON[®] Tab.

包装 100錠(PTP)、300錠(PTP)、500錠(PTP)、1,000錠(バラ)
2,100錠(PTP)、5,000錠(PTP)

薬価基準収載

「効能・効果」、「用法・用量」、「禁忌を含む使用上の注意」等は、現品添付文書をご参照ください。*資料は当社学術部担当者にご請求ください。

三ノファージェン製薬

資料請求先 〒107-0052 東京都港区赤坂8-10-22
TEL 03(3402)6201(代)

03.12

好発時期：①②③④⑤⑥⑦⑧⑨⑩⑪⑫月

マラリア

malaria

病原体：熱帯熱マラリア原虫 *Plasmodium falciparum*、三日熱マラリア原虫 *P. vivax*、卵形マラリア原虫 *P. ovale*、四日熱マラリア原虫 *P. malariae*

好発年齢：特になし

性 差：なし

分 布：サハラ以南アフリカ、インド亜大陸、東南アジア、オセアニア、中南米、その他

図1 熱帯熱マラリアでの高度原虫血症



◎感染経路

- ハマダラカによる刺咬、まれに輸血や針刺し事故、母児感染

◎潜伏期間

- 熱帯熱マラリアで1～3週間、他のマラリアで10日～4週間であるが、予防薬を服用しているときなど数カ月、あるいは1年以上

◎伝播可能期間

- ハマダラカによる感染では、血液に有性原虫(生殖母体)がある期間、輸血、針刺し事故、母児感染では、血液に無性原虫がある期間

◎症状

- 発熱、悪寒、戦慄、頭痛、全身倦怠感、時に腹部症状や咳、重症マラリアでは脳症、肺水腫/ARDS、急性腎不全、重症貧血、出血傾向、代謝性アシドーシス、低血糖、肝障害など

◎オーダーする検査

- 血算、血液生化学、検尿、血液塗抹ギムザ染色標本

◎確定診断のポイント

- 血液塗抹ギムザ染色標本でのマラリア原虫証明

◎治療のポイント

- マラリアの種類による薬剤の選択、熱帯熱マラリアにおける薬剤耐性の考慮、重症マラリアでの適切な支持療法

感染症法

◎報告の基準

- 診断した医師の判断により、症状や所見から当該疾患が疑われ、かつ、以下のいずれかの方法によって病原体診断がなされたもの。
- 病原体の検出：[例]血液塗抹標本による顕微鏡下でのマラリア原虫の証明と、鏡検による虫種の確認など。
- 病原体の遺伝子の検出：[例]PCR法など。

マラリアの流行状況

■疫学状況

- 世界全体でマラリア罹患者は年間3億～5億人、死亡者は年間150万～270万人と推定されている。そのほとんどはサハラ以南アフリカの小児であるが、インド亜大陸、東南アジア、オセアニア、中南米、そのほかにも広く分布する。
- 疫学的にもマラリア流行は改善どころか悪化している面が大きく、特に熱帯熱マラリアでの薬剤耐性は深刻な問題である。
- わが国への輸入例は、最近では年間100例前後である。それ以外に、日本人の現地での発病や死亡も無視できない。特に、途上国援助、若者の旅行形態の変化などは重要な原因である。

■病原体・毒素

- 熱帯熱マラリア原虫 (*Plasmodium falciparum*)、三日熱マラリア原虫 (*P. vivax*)、卵形マラリア原虫 (*P. ovale*)、四日熱マラリア原虫 (*P. malariae*) の4種類がある。
- 原虫由来マラリア毒素もあると考えられるが、明確に示されていない。

■感染経路

- 有性原虫(生殖母体)を有するヒトをメスのハマダラカが吸血すると、蚊の体内で原虫が増え、スポロゾイトとして唾液腺に移行し、他のヒトを刺したときに感染させる。

まれには輸血や針刺し事故、母児感染による伝播もある。

■潜伏期

- 熱帯熱マラリアでは1～3週間であり、他のマラリアでも通常は10日～4週間であるが、予防薬を服用しているときなど数カ月、あるいは1年以上にわたることもある。

診断

■臨床症状

◎三日熱マラリア、卵形マラリア、四日熱マラリア

- 基本的に良性マラリアであり、発熱とそれによる症状はあっても、通常生命が危険になることはない。初期には毎日発熱し、悪寒のみならず戦慄を伴うことが多い。
- 三日熱マラリアと卵形マラリアでは症状は似ており、治療が開始されないと数日後に1日おきの発熱パターンに移行するが、四日熱マラリアでは2日おきの発熱パターンに移行する。
- 四日熱マラリアが慢性化した場合に、ネフローゼ症候群を合併することが知られている。

◎熱帯熱マラリア

- 毎日あるいは1日2～3回不規則に発熱し、悪寒を伴うが戦慄は必ずしも伴わない。
- 発熱に伴う頭痛、倦怠感、筋肉痛、関節痛なども高度で、解熱している時間帯でも健康感はない。
- 熱帯熱マラリアで診断・治療の開始が遅れた場合、治療が適切でない場合などに種々の臓器あるいは系統の障害をきたし、重症マラリアとなる。
- 脳症では軽度の場合には頭痛、傾眠程度であるが、重度になると、錯乱、痙攣、昏睡にまで発展し、死亡の危険もある。

四類感染症

• 肺水腫/ARDS では息切れ，呼吸困難，起坐呼吸などから呼吸不全で死亡することもある。

• 急性腎不全では尿毒症症状を起し，他に重症貧血，出血傾向，代謝性アシドーシスなどがみられる。黄疸を呈するほどの肝機能異常もみられる。特に，小児や妊婦の場合，あるいはキニーネ使用時などに低血糖を生じやすい。

■検査所見

• 一般検査では貧血は初期にはみられないこともある。白血球数は不定であるが，血小板減少は高率にみられる。生化学検査ではLDH，間接ビリルビンの上昇，総コレステロールや総蛋白（アルブミン）の低下などが高率に生じる。

• 薄層，厚層血液塗抹標本をギムザ染色し，光学顕微鏡で観察する。その際，4種のマラリア原虫の鑑別を行う。

• 原虫の核酸に結合し蛍光を発するアクリジンオレンジ色素を用い，蛍光顕微鏡で観察する方法もある。これにはある程度の熟練が必要であるが，慣れれば低倍率で見逃しなく検出できる利点がある。

• 他に補助的手段として，熱帯熱マラリア原虫特異蛋白(histidine-rich protein II)の検出キット，原虫由来のpLDHを検出するキットがあるが，国内では販売されていない。筆者らが岡山大学綿矢らと行っている4種のマラリア原虫を区別して検出するPCR法もあり，原虫数が少ない場合などに有用である。

■診断・鑑別診断

◎確定診断

• 血液塗抹ギムザ染色標本の光学顕微鏡検査，あるいは血液塗抹アクリジンオレンジ染色標本の蛍光顕微鏡検査で確定する。いずれも熟練が必要である。

• Histidine-rich protein II 検出法では，近い過去における感染でも陽性がありうること，リウマチ因子による偽陽性反応があること，などの限界を知っておくことが重要である。

◎鑑別診断

• 腸チフス，パラチフス：バラ疹や血液，骨髓，尿，便などの培養，特に血液培養。

• デング熱，デング出血熱：1相性発熱では解熱時に，2相性発熱では2度目の発熱時に一致して出現する全身性の猩紅熱様発疹。発病後4～5日までは血液でのPCR法，それ以後はIgM抗体。

• A型肝炎：心窩部不快感や心窩部痛，全身倦怠感，食欲不振，黄疸，褐色尿，灰白色便。肝機能異常とIgM抗体。

• アメーバ性肝膿瘍：右上腹部痛や圧痛，右肩への放散痛，白血球増多，画像診断，抗体。時に，穿刺して得られた膿中に栄養型虫体。

• リケッチア症：発疹，リンパ節腫脹，場合により刺し口。初期には血液からのリケッチア分離やPCR法，その後には抗体。

■治療

• 国内で認可されているのはキニーネ経口薬，ファンシダール®，メファキン®と，抗マラリア薬でなく抗菌薬としてのテトラサイクリン系薬のみである。他の抗マラリア薬の使用にあたっては創薬等ヒューマンサイエンス総合研究事業「熱帯病・寄生虫症に対する稀少疾病治療薬の輸入・保管・治療体制の開発研究」班（主任研究者：名和行文）の薬剤保管機関に問い合わせされたい（表1）。

◎三日熱マラリア，卵形マラリア，四日熱マラリア

• クロロキン：クロロキン塩基にして初回600 mg，6時間後，24時間後，48時間後

表1 薬剤保管機関、担当者と連絡先

保管機関	担当者	電話	ファックス
市立釧路総合病院内科	阿部 敬	0154-41-6121	0154-41-6511
市立札幌病院感染症科	滝沢 慶彦	011-726-2211	011-726-9541
仙台市立病院感染症科	山陰 敬	022-266-7111	022-214-7706
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 2043	03-5285-1129
東京慈恵会熱帯医学研究部	大友 弘士	03-3433-1111 内 2850	03-3436-2203
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
都立墨東病院感染症科	大西 健児	03-3633-6151	03-3633-6173
国立国際医療センター病院・エイズ治療 ・研究開発センター	岡 慎一 (源河いくみ)	03-3202-7181 内 2319	03-5273-5193
横浜市立市民病院感染症部	相楽 裕子	045-331-1961	045-331-1960
新潟市立市民病院内科	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
京都市立病院感染症科	清水 恒広	075-311-5311	075-321-6025
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
鳥取大学医学部分子医動物学分野	福本 宗嗣	0859-34-8028	0859-34-8354
愛媛大学医学部病因・病態学講座寄生虫病原体分野	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
宮崎大学医学部感染症学講座寄生虫病学分野	中村ふくみ	0985-85-0990	0985-85-3887
琉球大学医学部第一内科学講座	健山 正男	098-895-1144	098-895-1414

*：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。

にそれぞれ 300 mg を投与する。副作用として胃腸障害、平衡感覚障害その他があるが、一般には耐薬性は優れている。

●プリマキン：三日熱マラリア、卵形マラリアでの急性期治療の後に根治療法薬として使用されるが、肝細胞内休眠原虫に対する効果による。プリマキン塩基にして 15 mg/日、14 日間投与が標準である。腹痛、メトヘモグロビン血症のほかに、グルコース-6-リン酸脱水素酵素(G6PD)欠損者に使用すると溶血発作を起こすので、特に欠損頻度の高い人種の場合などには使用前の検査が不可欠である。

◎合併症のない熱帯熱マラリア

●ファンシダール®：スルファドキシニ 500 mg とピリメタミン 25 mg の合剤であるが、3 錠の単回投与を原則とする。副作

用として胃腸障害、顆粒球減少、まれにステイブンス・ジョンソン症候群や中毒性表皮壊死症が問題にされる。

●キニーネ経口薬：硫酸キニーネを 1.5～1.8 g/日、分 3 で 3～7 日間投与する。タイ・カンボジアあるいはタイ・ミャンマー国境地域での感染例では耐性がみられ、そのような場合ドキシサイクリンなどの併用が勧められる。服用しにくい薬剤であり、胃腸障害、耳鳴り、めまいなどがみられる。

●ドキシサイクリン：単独では使用されず、キニーネとの併用で使われるが、100～200 mg/日、7 日間程度用いる。ドキシサイクリンの代用としてテトラサイクリン、ミノサイクリンなども使用される。副作用としては胃腸障害、光線過敏、カンジダ性膈炎などがある。

四類感染症

●メファキン®：一般名メフロキンであるが、クロロキン耐性のマラリアが予想される場合に多く使われている。通常 15 mg/kg を 6～8 時間間隔で 1～2 回に分けて内服する。しかし、タイ・カンボジア国境やタイ・ミャンマー国境ではメフロキン耐性の頻度が高く、その場合 25 mg/kg を 2～3 回に分服する。副作用としては消化器症状のほかに、めまい、頭痛、不眠、悪夢、洞性徐脈などがみられている。他に、重篤な精神神経症状、痙攣には特に注意を払わねばならない。精神神経疾患、痙攣の既往のある者、また 1 親等にそれらの家族歴のある者は服用を避ける。β-ブロッカー、カルシウム拮抗薬やキニジンなどの抗不整脈薬を服用している者、パイロットや登山者など、平衡感覚や細かい微妙な動作を必要とする者も避ける。

●Malarone®：アトバコン(250 mg)/プログアニル(100 mg)合剤であるが、耐性マラリアに対する効果が高い薬剤であり、4 錠を 1 日 1 回、3 日間服用する。副作用として腹部症状、咳などがあるが、軽微とされている。

◎重症マラリア

●キニーネ注射薬：キニーネ塩基にして 8.3 mg/kg を 5% ブドウ糖あるいは生理食塩水 500 ml に希釈し、4 時間かけて点滴静注し、必要に応じて 8～12 時間毎に繰り返す。その後はキニーネ経口薬、ファンシダール®, メフロキンなどを追加する。血圧や不整脈の頻繁な監視が必要であり、心疾患、心電図異常などがある場合には、特に慎重に行う。低血糖、精神神経症状、平衡感覚障害などの出現にも注意する。

●アーテミスニンおよびその誘導体：アーテミスニン、アーテメター、アーテエター、アーテスネート、ジヒドロアーテミスニン

の 5 種類がある。速効性に優れ、特に注射用製剤や坐剤などは重症マラリアでの価値がある。用法・用量についてはあまり確定していない。再燃が多いので、メフロキンなどの追加投与が勧められる。特別な副作用はないとされるが、動物実験でみられた中枢神経障害の注意が必要である。

■経過・予後・治療効果判定

●熱帯熱マラリアでは抗マラリア薬の有効性を細かく評価し、無効であれば遅れないうちに別の抗マラリア薬の投与を行う。クロロキン、ファンシダール®, 時にメファキン®, キニーネなどにも耐性の可能性がある。有効であれば 3～4 日のうちに高熱は消失し、間もなく原虫も検出されなくなる。しかし、その後少なくとも 1 カ月程度は再燃の注意が必要である。

●三日熱マラリア、卵形マラリアでのクロロキンに対する反応は良好で、3～4 日のうちに高熱は消失し、間もなく原虫も検出されなくなる。ただし最近、パプアニューギニアやインドネシアで感染した三日熱マラリアで、耐性の症例が報告されている。

●三日熱マラリア、卵形マラリアでプリマキン療法を行わないと、数カ月以内に高率に再発する。時には 1 年ほど経ってからの再発もみられる。三日熱マラリアでプリマキンの標準的投与を行っても再発がみられることがあり、パプアニューギニアでの感染例に多い。

■合併症・続発症とその対応

●熱帯熱マラリアではマラリア原虫治療のみでなく、病状を的確に把握し、さまざまな支持療法を適切に行うことが予後に影響する。ちなみに、脳性マラリアでの致死率は 20% にも上る。また、WHO 専門家部会での意見では、脳症における大量ステロイドやマニトール、DIC 様出血傾向でのヘパ

リンなどを禁忌としており、マラリア治療における特殊性も念頭に置く必要がある。

- ・脳症：全身管理，抗痙攣剤。
- ・腎不全：血液透析や腹膜灌流。
- ・肺水腫/ARDS：酸素，瀉血，利尿剤，血管拡張剤。
- ・重症貧血：輸血。
- ・高度出血傾向：ビタミンK，新鮮凍結血漿，濃厚血小板。
- ・高度原虫血症：交換輸血。

・代謝性アシドーシス：アルカリ化剤。

■2次感染予防・感染の管理

- ・通常の接触では2次感染はないと考えてよい。わが国では，一度でもマラリアに罹患した者は一生供血者とはなれない。針刺し事故では詳細に観察を行い，発病時には早期に治療を開始するが，この場合の三日熱マラリア，卵形マラリアではプリマキンによる根治療法を必要としない。

(木村幹男)

四類感染症

研究班の薬剤保管体制と 熱帯病・寄生虫症薬物治療の動向

木村 幹男¹⁾、中村 哲也²⁾、名和 行文³⁾

1) きむら みきお／国立感染症研究所感染症情報センター 室長

2) なかむら てつや／東京大学医科学研究所附属病院感染免疫内科・助教授

3) なわ ゆきふみ／宮崎大学 副学長

- ◇厚生労働省関連の研究事業である熱帯病治療薬研究班(略称)では、国内未発売の数種類の抗マalaria薬、およびその他の薬剤を導入し、国内での使用を可能としている。
- ◇合併症のない熱帯熱マalariaに対する治療薬として、アトバコン/塩酸プログアニル、アーテメター/ルメファントリンなどの合剤の評価が高まっている。
- ◇赤痢アメーバ症の重症例で経口服用不能な症例にメトロニダゾール注射剤を用い、顕著な効果を得ている。
- ◇上記研究班が新規に導入したニタゾキサニドは原虫、蠕虫、細菌などに幅広いスペクトラムを有する薬剤で、特に免疫不全者に合併したクリプトスポリジウム症の治療薬として期待されている。
- ◇上記研究班では、電子メールに添付された顕微鏡写真、内視鏡写真、画像写真などにより診療の相談に応じる、“テレメディシン”的な活動が増えている。

KeyWords

熱帯病治療薬研究班
稀用薬
熱帯病
寄生虫症
薬剤耐性
テレメディシン

【連絡先】 木村 幹男

〒162-8640 東京都新宿区戸山1-23-1

国立感染症研究所感染症情報センター

はじめに

観光、企業活動、学術調査、途上国援助などで国際交流が活発化し、航空機による大量輸送の発達と相まって、熱帯・亜熱帯地域や途上国へ旅行したり、滞在する日本人が増えており、国内での熱帯病・寄生虫症患者の発生に対する医療対応の整備が急務となっている。

これらの疾病を適切に治療するためには国内未発売の治療薬剤が必要とされることが多いが、国内製薬企業は、開発費に見合うほどの収益が期待できないため、それらの薬剤の国内導入に積極的ではない。この対策として、熱帯病・寄生虫症治療のための稀少疾病治療薬(稀用薬)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いる。

本稿ではその研究班の活動について紹介するとともに、研究班が保管する薬剤を中心として熱帯病・寄生虫症治療の最近の動向について述べる。

研究班の活動および保管薬剤の使用

研究班は昭和55年に発足し、名称や組織体制を変えながら現在に至っている。平成16年度からは、創薬等ヒューマンサイエンス総合研究事業「熱帯病・寄生虫症に対する稀少疾病治療薬の輸入・保管・治療体制の開発研究」班(略称:熱帯病治療薬研究班、URLは<http://www.ims.u-tokyo.ac.jp/didai/orphan/>)として活動している。研究班の活動内容を表1に、保管薬剤のリストを表2に示す。保管薬剤や保管機関のリスト、および個々の薬剤の説明については上記ホームページに掲載されている。

表1 研究班の活動

◆ 熱帯病・寄生虫治療のための稀用薬の導入と使用 1) 海外における熱帯病・寄生虫治療薬の開発・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に、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) 原則として薬剤保管機関において薬剤を使用 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・寄生虫の診療、特に治療の進歩に必要な研究の実施
◆ 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)
◆ ホームページ(http://www.ims.u-tokyo.ac.jp/didai/orphan/)の作成、更新
◆ 『寄生虫薬物治療の手引き』の発行(冊子は数年に一度であるが、ホームページでは随時、PDF版での小規模改訂を行っている)
◆ 薬剤保管者の間での Listserv(わが国で言うメーリングリスト)の運営(必要に応じた薬剤の相互融通と、症例のディスカッション)

研究班では国内未発売の薬剤を特定の班員の個人輸入の形で導入しており、そのため、万一治療によって副作用が生じた場合には「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。また、これらの稀用薬は海外で発売・認可されているが、使用例数は通常の薬剤に比べて世界的にも少ないものがほとんどである。従って、その薬剤の使用が必要かつ最適であるとの判断が必須であり、薬剤の不明な副作用のリスクを上回る治療上の必要性がなくてはならない。

具体的には、患者に対して治療効果や副作用などの十分な説明を行った上で、「当該薬剤の使用を納得した」旨の承諾書を得る。その後、医師が研究班に「治療担当医の責任において使用する」との趣旨の使用登録書を提出する。薬剤を使用してからは一定の観察期間を経て、研究班に治療報告書を提出することとなっている。

なお、臨床医の大多数にとってはなじみのない

表2 研究班が保管する薬剤(商品名や含有量などの変更があり得る)

商品名	投与経路	製造	一般名	含量	適応疾患	対象
Nivaquine (200mg)	経口	Rhône-Poulenc Rorer	硫酸クロロキン	クロロキン塩基 150mg	マラリア	成人、小児
Malarone	経口	Glaxo Wellcome	アトバコン / 塩酸プログアニル	250mg/100mg の合剤	マラリア	成人、小児 (11kg 以上)
Riamet	経口	Novartis	アーテメター / ルメファントリン	20mg/120mg の合剤	マラリア	成人、小児 (10kg 以上)
Quinimax (250mg/2mL)	注射	Sanofi Winthrop	グルコン酸キニーネ他、計4種のアルカロイド	キニーネ塩基 240mg / 2mL アンプル (全塩基 250mg/2mL アンプル)	マラリア	成人、小児 (31kg 以上)
Plasmodrim (-50、-200、Lactab、Rectocaps)	経口、坐剤	Mepha	アーテスネート	50mg、200mg	マラリア	成人、小児
Primaquine	経口	Durbin PLC	リン酸プリマキン	プリマキン塩基 7.5mg	三日熱、卵形マラリア(再発予防)	成人、小児
Flagyl Injection	注射	Rhône-Poulenc Rorer	メトロニダゾール	0.5% w/v (100mL)	赤痢アメーバ症	成人、小児
Diloxanide	経口	Sovereign	フロ酸ジロキサニド	500mg	赤痢アメーバ症 (低吸収性薬剤)	成人、小児 (25kg 以上)
Pentostam	注射	Glaxo Wellcome	スチボグルコン酸ナトリウム	100mg/mL (100mL)	リーシュマニア症	成人、小児
Egaten	経口	Novartis	トリクラベンダゾール	250mg	肝蛭症、肺吸虫症	成人、小児 (6歳以上)
Germanin	注射	Bayer	スラミン	1g / バイアル	アフリカトリパノソーマ症	成人
Arsobal	注射	Specia	メラルソプロール	180mg/5mL バイアル	アフリカトリパノソーマ症	成人
Ornidyl	注射	Aventis	エフロールニチン	200mg/mL (100mL)	アフリカトリパノソーマ症	成人
Alinia	経口 (懸濁液)	Romark	ニタゾキサニド	20mg/mL (60mL)	クリプトスポリジウム症	成人、小児

疾患が多いので、不適切な治療のみならず、診断の遅れや誤りも危惧される。本研究班では、それらの症例について、電子メールに添付された各種写真を基に、診断に関する相談も積極的に引き受ける方向で活動している。マラリアでは血液塗抹標本の顕微鏡写真、赤痢アメーバ症では大腸内視鏡写真、便などの塗抹標本や大腸粘膜生検標本の顕微鏡写真、肝膿瘍の画像写真などにより、“テレメディシン”的な相談も増えつつある。

最近の熱帯病・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では、古典的なキニーネ経口剤がテトラサイクリン系薬(主に塩酸ドキシサイクリン)との併用で使われている。また、キニーネ注射剤とクリンダマイシン注射剤の併用も報告されている。塩酸メフロキンの単独投与も行われるが、予防内服に比べて治療では用量が多いため、精神神経系副作用が多く見られる。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塩酸メフロキン耐性例が50%以上にも達し、ほかの地域でも耐性例が散発的に見られている。ハロファントリンは、致死的な心毒性の問題から使われない傾向にある。

合剤は、薬剤耐性の出現を抑えると期待されている。研究班保管のアトバコン/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良好な評価を得ている。ただ、2001年に英国にて、本薬剤での治療を受けた後に再燃した1例でアトバコンに対する耐性変異が確認された。その後も欧州で治療抵抗性の症例が報告されているが、現在までのところ、薬剤耐性の急速な進行は見られていない。

その後に開発され、研究班でも保管しているアーテメター/ルメファントリン合剤は、アーテメシニン(別名チンハオス)誘導体であるアーテメターとハロファントリン類似薬のルメファントリンとの合剤である。アーテメターは即効性であり、ルメファントリンは長時間作用性であることから、理想的な合剤と考えられる。最近では、non-immune(マラリアに対する免疫がない)患者での有効性・安全性を示すデータが出つつある¹⁾。

重症マラリアでは相変わらず、研究班が保管するキニーネ注射剤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間隔延長や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、上記アーテメシニン誘導体の非経口剤の評価が高まりつつあり、以前には中国、タイ、ベトナムなどのアジア諸国のみで使用されていたが、今では先進国でも使われる傾向がある。また静注や筋注のみならず、アーテメシニン誘導体の坐剤が重症マラリアの初期治療として有効であるとする報告もある²⁾。研究班では、アーテスネートの経口剤と坐剤を保管している。

2. 赤痢アメーバ症

急性期治療にはメトロニダゾールやチニダゾールを用いるが、それらが奏効しても腸管内に嚢子(シスト)が残存して再発することがあるので、これらの薬剤での内服治療後に研究班保管の低吸収性薬剤(luminal drug)であるフロ酸ジロキサニドを投与する。また、メトロニダゾール経口剤の吸収は良好であるが、重症例で内服不能な場合などでは非経口剤が必要になる。そのため研究班では、2001年にメトロニダゾール注射剤を導入した。HIV感染などの免疫不全者に合併した重症赤痢アメーバ症に用いて、顕著な効果が見られている。

3. 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見られるが、内臓型(カラ・アザール)はまれである。内臓型では治療しない場合の致死率は90%にも上り、海外ではHIV感染との合併が問題となっている。研究班では以前からスチボグルコン酸ナトリウムを保管しているが、内臓型では本薬剤の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治癒率95%を示し、しかも経口剤である³⁾。インドで認可されており、本研究班でも導入を図っているが、まだ輸入・保管に至っていない。

4. アフリカトリパノソーマ症(睡眠病)

欧州では、2001年2~6月の期間に本症9例の輸入例が集積して見られた⁴⁾。患者は、いずれもサフ