

図2 Nonimmuneの旅行者10万人が予防内服なしで1ヵ月滞在したときの、マラリアの罹患と死亡(オーストラリア、ドイツ、スイス)
死亡は、熱帯熱マラリアによる致死率を2%と仮定した(文献1より改変)。

サーベイランスネットワークを設立した。マラリア、住血吸虫症、デング熱を対象としているが、現在参加医療機関は46カ所であり、マラリアについてはヨーロッパ全体の症例の10~12%を把握している。今までマラリアその他についての有意義な疫学データ、臨床データが発表されており⁷⁾、今後も輸入マラリアの問題に取り組むための重要な役割を担うものと期待される。

2. わが国における輸入マラリア

わが国の1990年代の輸入マラリアとしては、伝染病予防法での届け出として年間50~80例が報告されている。しかし、熱帯病治療薬の研究班(現在は「熱帯病に対するオーファンドラッグ開発研究」)によるマラリア実態調査では同時期に、国のサーベイランスよりも多い100~120例を把握していた。その後、1999年4月の「感染症法」施行に伴って国への報告数は増加し、1999年には112例、2000年には154例に達した⁸⁾。ただしそれ以降は米国同時多発テロによる旅行者数の減少を反映してか、2001年には109例、2002年には83例と減少している。

上記の研究班による実態調査での届け出には各症例の詳細が記載されており、国のサーベイランスデータとは異なる特徴を有している⁹⁾。それによると、型別では従来三日熱マラリアが多くを占めていたのが、1990~2000年の期間に徐々に熱帯熱マラリアの比率が上昇傾向を示し、実際、1994年、1998年、2000年には熱帯熱マラリアの比率が最も高かった。これはアフリカ、あるいはバブアニューギニアやソロモンなどへの渡航が増えたためと解釈される。また、この期間の熱帯熱マラリアによる致死率は3.3%でヨ-

ロッパでの平均と比べて高く、取り組むべき問題であることが明らかになった。

1999年4月の「感染症法」施行後の国のサーベイランスデータを用い、解析したところによると(加来, データ未発表)、熱帯熱マラリアの致死例では発症から医療機関受診までの期間が長く、旅行者への啓発が必要であることが示された。旅行目的国でみるとアジアとアフリカへの旅行者では罹患率が大きく異なり、例えば東南アジアとサハラ以南アフリカを比べると、後者は前者の100倍以上の罹患率であり、それらの国々への旅行者に対してはマラリア予防を強化すべきことが明らかになった。

ここまでは国内で把握されたマラリアについて述べたが、日本人が海外で発症し、国内では把握されないこともありうる。

これに関して、外務省在外公館医務官が1987~1997年の期間に経験した日本人のマラリア症例としては、平均して年間約100例が知られている¹⁰⁾。さらに、海外で発症しても在外公館を訪ねない場合もありうるので、それ以上の症例数があると予想される。

わが国と欧米のデータを比べる場合、欧米では予防内服をしている旅行者が多く、日本では少ないことを考えると、日本人旅行者は欧米人旅行者に比べてマラリアのリスクがかなり低い旅行形態(訪問国、期間、行動など)であると考えられる。今後その面での変化が生じて欧米に類似してくる場合には、輸入マラリアの発生がより深刻になるものと危惧される。

III. マラリアの治療(表2)

1. 三日熱・卵形・四日熱マラリアの急性期治療

熱帯熱マラリア以外のマラリアの急性期治療ではクロロキンが第一選択薬である。しかし、1980年代末にバブアニューギニアでクロロキン耐性三日熱マラリアが発見され、その後インドネシア領ニューギニア(イリアンジャヤ)、ミャンマー、南米のガイアナやコロンビアなどからも報告されている。根治療法として用いるプリマキンは赤血球内サイクルにも作用するので、早期に使用するとクロロキン耐性をマスクしてしまう可能性があり、実際のクロロキン耐性三日熱マラリアはより多いことも考えられる。スルファドキシシ/ピリメタミン合剤も通常効果があるが、タイの三日熱マラリアには無効なことが多いと言われている¹¹⁾。

2. 三日熱マラリア、卵形マラリアの根治療法

プリマキンが使われるが、以前からニューギニア

表2 国内で入手可能なマラリア治療薬

入手	商品名	種類	一般名	含量	用法・用量*
国内で発売	塩酸キニーネ	経口	塩酸キニーネ	散剤	1.5~1.8g/日, 分3, 3~7日間. 必要に応じてテトラサイクリン系薬と併用するが, その場合, キニーネを3日間程度に短縮可能.
	ファンシダール	経口	スルファドキシム/ピリメタミン合剤	スルファドキシム500mg/ピリメタミン25mg	3錠の単回投与.
	メファキン	経口	メフロキン	メフロキン塩基250mg	15mg/kgの単回, あるいは2分割(6~8時間間隔)投与. 耐性が予想される場合, 6~8時間後にさらに10mg/kg.
「熱帯病に対するオーファンドラッグ開発研究」班*	Nivaquine 200mg	経口	硫酸クロロキン	クロロキン塩基150mg	クロロキン塩基を初回に10mg/kg, 6, 24, および48時間後にそれぞれ5mg/kg.
	Plasmodin-200, -50, Lactab, Rectocaps	経口, 坐剤	アーテスネート	アーテスネート200mg, 50mg	成人: 1日目400mgを分2, 2~5日目200mgを1回. 重症でない場合, 上記の半量でも可.
	Quinimax 250mg/2mL	注射	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, 全塩基250mg/2mL	成人あるいは30kg以上の小児: 1回量としてキニーネ塩基8.3mg/kgを200~500mLの5%ブドウ糖あるいは生理食塩水に希釈し, 4時間かけて点滴静注. 必要に応じて8~12時間毎に繰り返す.
	Malarone	経口	アトバコン/プログアナール合剤	アトバコン250mg/塩酸プログアナール100mg	成人: 4錠/日の1日1回投与を3日間(同じ時間に, 食べ物あるいはミルクの入った飲み物とともに). 小児: 11~20kg; 1錠/日, 20~30kg; 2錠/日, 30~40kg; 3錠/日をそれぞれ3日間. >40kgでは成人量.
	Riamet	経口	アーテメター/ルメファントリン合剤	アーテメター20mg/ルメファントリン120mg	成人: 4錠を0, 8, 24, 36, 48, 60時間後の計6回投与.
	Primaquine	経口	リン酸プリマキン	プリマキン塩基7.5mg	プリマキン塩基にして成人: 15mg/日, 14日間. 小児: 0.25mg/kg/日, 14日間

*成人での投与を基本とする.

**2004年3月で研究班は終了するが, 新研究班ができるまでは薬剤保管体制を維持する.

島でプリマキン低感受性の三日熱マラリアが知られていた. その後も東南アジア, 中南米, ソマリアの三日熱マラリアで, プリマキン塩基15mg/日・14日間の標準療法で再発を生ずる症例がみられている. しかし, 体重換算した用量を用いていないことが多く, 真のプリマキン耐性かどうかの疑問もある¹²⁾. いずれにしても治療抵抗性が問題となる場合には, 標準療法を1ヵ月間隔で2クール行うとか, 1クールの治療でも総量を増やすことなどが行われる¹¹⁾.

なお, 従来, 卵形マラリアでプリマキン標準療法後の再発は知られていなかったが, 最近では報告されるようになった.

3. 合併症のない熱帯熱マラリアの治療

熱帯熱マラリアは殆どの流行地でクロロキン耐性となっており, スルファドキシム/ピリメタミン合剤にも耐性が増えているので, 両者は標準的治療薬とはみなされない. メフロキンについては, タイ・ミャンマーあるいはタイ・カンボジアの国境などで50%以上が耐性であるが, 他の地域では殆どの場合有効である¹¹⁾. ハロファントリンでは心電図でのQTc間

隔延長が高頻度にみられ, 多くの場合それ以上の問題を生じないが, 稀に心室性不整脈による心停止, 死亡例が報告されており, 注意が喚起されている¹³⁾. 先天性QTc間隔延長症候群のみならず, 投与前の心電図で異常がない例での死亡もみられる.

キニーネはテトラサイクリン系薬(主にドキシサイクリン)との併用で現在でも広く使われており, 治療効果も高い. キニーネの7日間投与では耐容性の問題があったが, ドキシサイクリンを併用すると3日間程度の服用に短縮できる¹¹⁾. また, キニーネとクリンダマイシンの3日間投与は両者とも静注であるが, 効果・耐容性において優れており¹⁴⁾, 嘔吐のために経口投与が不能な症例などで使用価値がある.

最近評価が高まっているアトバコン/プログアナール合剤(Malarone), あるいはアーテメター/ルメファントリン合剤(Coartem, Riamet)については, まだメフロキンほどの使用例数に至っていないが, 今のところ良好な成績が出されている. しかし前者については, 既に耐性変異が確認された熱帯熱マラリア原虫による治療不成功例が報告されており¹⁵⁾, 今後

の耐性株の拡散が懸念される。後者は、迅速な効果を有するアーテメターと長時間作用性のルメファントリンの合剤で理想的な組み合わせと考えられており、non-immuneを対象として国外¹⁶⁾のみならず、国内¹⁷⁾でも使われ始めている。ルメファントリンは構造上ハロファントリンと類似しており、またアーテメターは動物実験での大量投与でQTc間隔延長を生じているが、現在までのところヒトではQTc間隔延長を含む心電図異常はみられてなく、安全な薬剤と考えられる。

4. 重症マラリアの抗マラリア薬治療

重症マラリアでは従来から注射キニーネ(点滴静注)が用いられている。心毒性の注意が必要であるが、標準的な投与量(1回量をキニーネ塩基として8.3mg/kg)を守れば安全性は高い¹¹⁾。重症度が高い場合には、初回投与のみ倍量(loading dose)を用いることもあるが、特に高齢者などでは心毒性に特別の注意を要する。耐性マラリアであると予想される場合には、ドキシサイクリンなどのテトラサイクリン系薬を併用する¹⁸⁾。経口服用が可能になったら経口キニーネに変更するか、あるいは注射キニーネの最終投与終了から12時間以上空けてメフロキンの追加投与を行う。

アーテミスニン系薬ではアーテメターあるいはアーテエター(ともに筋注)、アーテスネート(静注、筋注)などが用いられる^{11, 13)}。アーテミスニン系薬の単独短期間投与では再燃を生じやすいので、メフロキンの追加投与を行うのが一般的である¹⁸⁾。アーテミスニン系薬は従来中国、ベトナム、タイなどのアジア地域で使われてきたが、欧米先進国でも評判が高まりつつある。重症マラリアの治療にジヒドロアーテミスニンやアーテスネートの坐剤が使われることもあるが、non-immuneでも非注射製剤で有効であるかについては今後さらなる検討が必要である。

アジア、アフリカ、パプアニューギニアなどでアーテメターとキニーネの比較を目的にランダム化試験が行われたが、それらの試験7件のデータを集めてメタ分析を行ったところ、アーテメター群はキニーネ群と比べて多臓器不全を有する成人例での致死率が低く、全体的な致死率でも少なくとも同等であり、重篤な副作用は少なかった¹⁹⁾。

5. 国内における抗マラリア薬の入手

国内で販売されているマラリア治療薬は塩酸キニーネ、スルファドキシシン/ピリメタミン合剤、メフロキンの3種類のみであり、その他のクロロキン、プリマキン、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、注射キニーネ、アーテスネートの経口剤と坐剤などについては前述の研究班(<http://www.ims.u-tokyo.ac.jp/didai/orphan/index.html>)が国内に導入し、保管している^{9, 13)}(表2)。

6. 重症マラリアの支持療法

重症マラリアについては診断を含めて表1に示したが、実際にはその基準を満たさなくても重症マラリアとしての対処が必要になることもある。治療は可能なかぎり集中治療室が完備した医療機関で行う。急性腎不全は脱水との鑑別が重要である。尿量が保たれていれば保存的治療も可能であるが、乏尿・無尿では遅れずに血液透析や血液濾過を行う必要がある。重症貧血では輸血を行うが、肺水腫/ARDSを起こしやすいので注意する。

輸液の過剰でも肺水腫/ARDSを生じやすいといわれており、輸液を絞る気味にして、中心静脈圧を0～5cmH₂Oと低めに保つことが提唱されている²⁾。脱水でも腎不全を起こしうるが、体液過剰で肺水腫/ARDSを生ずると直ちに生命が危険になるので、輸液量の管理を厳格に行う。

代謝性アシドーシス、特に乳酸アシドーシスは予後不良の徴候であるが、過剰にならない程度の輸液は組織での灌流を改善し、アシドーシスの改善につながると考えられる。臨床の現場では重碳酸ナトリウムを用いることが多いが、その有効性は明らかでなく、逆説的に組織でのアシドーシスを助長する危険も指摘されている。代謝性アシドーシスの治療として血液透析や血液濾過を積極的に行う専門家もみられる。脳症での副腎皮質ステロイドの使用は副作用が問題とされ、DIC様出血傾向でのヘパリンは有効でなく、逆に出血を助長する危険が述べられている²⁾。

最近欧米先進国において交換輸血が積極的に行われている。基準としては、①赤血球感染率>30%、あるいは②赤血球感染率>10～15%でも生命にとっての危険因子がある場合、とすることが多い。②の危険因子には表1の合併症が含まれるが、糖尿病、虚血性心疾患、高齢者や妊婦などを含める場合もある。交換輸血に関するランダム化試験は行われていないが、最近出されたメタ分析の結果によると、交換輸血を受けた群と受けない群とで生存率の差はなかったが、前者では後者に比べて原虫数が多く重症度も高かったため、厳密な比較は不可能であった²⁰⁾。さらに、少数例の検討で赤血球感染率>30%では交換輸血を受けた方が致命率が低いとの結果が出されている。

IV. マラリアの予防

1. マラリア予防の原則

マラリア予防の3原則は、①個人的防蚊手段(蚊に刺されないための工夫)、②予防内服、③スタンバイ緊急治療(マラリアが疑われるときに、旅行者自身の判断で緊急的に治療薬を服用すること)である。なか

でも全ての場合に①が基本となるが、マラリア罹患のリスク、重症化のリスクが高い場合には②や③の薬剤使用も積極的に考慮する必要がある。もちろん薬剤の副作用もありうるので、慎重な判断が要求される。そのためには、刻々と変わりうる訪問地でのマラリアの状況を種々の手段²¹⁾で正確に把握し、旅行者の行動、宿泊場所、年齢、性別、予算など多くの因子を考慮して慎重に判断するが、これらは最近独立した専門分野である「旅行医学」において活発に論議されている。

2. 個人的防蚊手段

ハマダラカが吸血活動するのは日没から夜明けの時間帯なので、この間の外出を避け、エアコン付きの密閉した部屋に宿泊すると効果的である。

ハマダラカが活動する時間帯に外出をする場合には、長袖服・長ズボンを着用する。皮膚の露出部には、昆虫忌避剤の*N,N*-diethyl-*m*-toluamide (DEET)をスプレーあるいは塗布する。欧米では30～35%の濃度が推奨されており、4～6時間有効とされるが、発汗が多いときなどには頻繁に使用する必要がある。国内で市販されているのは10%台のものが多く、この場合には頻繁に使う必要がある。衣類への使用も有効とされるが、変質などがありうる。非常に稀ではあるが小児で脳炎による死亡例があり、眼、口腔、気道などの粘膜への暴露がないよう細心の注意を払う¹⁾。また、室内に入ってから手などを十分に洗い流す必要がある。ピレスロイド系殺虫剤は衣類にも使用可能であるが、使用量を厳守する。

部屋の中では電気式蚊取り器、蚊取り線香、殺虫剤スプレーなどを用いる。蚊帳はピレスロイド系殺虫剤を染み込ませた蚊帳が望ましい。孔が開いていないことを確認し、蚊帳の裾をマットレスの下にきちんと折り込むことが重要であり、そうでないと逆効果にもなる。

3. 予防内服

1) クロロキン単独、あるいはプログアニルとの併用

熱帯熱マラリアのクロロキン耐性が拡大しているため、クロロキン単独の予防内服は中東、中米などの地域に限定される。プログアニルの併用で熱帯熱マラリアに対する予防効果は高まっても、サハラ以南アフリカでは最大70%程度であり、併用効果が認められないとする報告もある。副作用が特別少ないとはいえ、クロロキンが週1回、プログアニルが1日1回の服用で服用方法が複雑であることなどから、欧米ではもはや予防薬の主流ではない。

2) メフロキン

国内で唯一、マラリア予防薬として販売されている薬剤である。

タイ・ミャンマーあるいはタイ・カンボジアの国境な

どの一部の地域を除けば、本薬剤の予防効果は今でも90%を超える。精神神経系副作用が問題となることが多いが、メディアの過剰反応も考慮する必要がある。アトバコン/プログアニル合剤と比べてのランダム化二重盲検試験で、メフロキンは精神神経系副作用が多いことが示されたが、それらの中には不眠、“奇妙なあるいは鮮明な夢”をみることなど、容認可能な症状も多く含まれている。入院を必要とするほどの重篤な副作用は10,000例に1例程度とされている¹⁾。精神疾患、てんかんの既往や家族歴がある場合には投与を避け、服薬期間中に大酒を避けるようにすれば、かなりの程度副作用を避けることが可能である。世界中で服用した人はすでに1,500～2,500万人に達すると言われる。

3) ドキシサイクリン

メフロキンに匹敵する効果があるとされるが、メフロキンに比べるとデータの蓄積は少ない。しかし、世界的にきびの治療に長期投与している経験がある。前述のメフロキン耐性地域、メフロキンの禁忌あるいは服用を嫌う人(メディア情報に影響されることもある)、十分な準備期間がなく出かける人(1～2日前からの開始でよい)などで使用価値がある。しかし、光線過敏症、消化器障害(食道潰瘍を含む)、臍カンジダ症などの副作用もあり、8歳未満の小児、妊婦などは適応外である。

4) アトバコン/プログアニル合剤

前述の予防薬は一次肝臓内ステージには作用せず、赤血球内サイクルに作用するので、現地を去ってから4週間の服用が必要である(抑制的予防薬)。しかし、アトバコンは一次肝臓内ステージに作用するので(原因的予防薬)、現地を去ってから1週間の服用で済む。効果はメフロキンとほぼ同等で、メフロキンよりも精神神経系副作用を起こしにくい²²⁾。また、投与期間は従来4週間程度であったが、6ヵ月間投与での安全性と良好な耐容性も報告され、投与期間を限定しない方向になりつつある。本薬剤の適応はドキシサイクリンと類似するが、値段が高いのが難点である。

4. スタンバイ緊急治療(stand-by emergency treatment, SBET)

SBETとは、マラリアを疑う発熱があつて一定時間以内に医療機関を受診できないときに、緊急避難的に抗マラリア薬を服用することである。欧米では一般的に、熱帯熱マラリアにかかるリスクが高い場合には予防内服を選択するのを原則とする。したがってSBETを選択するのは、①熱帯熱マラリアにかかるリスクが低い地域、②リスクが高い所と低い所を訪問し、一定しない場合、③短期間の頻回な滞在、④年単位の滞在で予防内服では副作用の頻度が高くな

ると予想される場合、などが挙げられる。しかし、最近欧米においても、従来予防内服を勧めた地域でSBETに切り替えるなど、SBETの評価も上がりつつある。また、予防内服を行ってもマラリアにかかることはありうるので、併用としてのSBETが必要になることがある。

実際には次のような条件が満たされたときに実施する。1) マラリア流行地に入ってから少なくとも1週間経過している、2) >37.5°Cの発熱に悪寒その他の症状を伴う、3) 発症後24時間以内に医療機関を受診できない。SBETを行っても可及的速やかに医療機関を受診しなければならない。何故ならば、マラリアと診断されたわけではないし、マラリアであれば薬剤耐性のために治療薬剤の変更の必要がありうるからである。

予防内服とSBETの選択については、それぞれの長所と短所を十分に理解し、状況に応じて適切に使い分けることが求められる¹⁾。



おわりに

マラリアは予防できる疾患であり、仮に罹患しても、迅速かつ適切な対応で治療・救命できる疾患である。前述の研究班および国立国際医療センター「渡航者健康センター」では、そのための診断や治療に関する支援体制を確立しつつある。しかし、熱帯熱マラリアは急速に重症化・死亡する危険をはらんでおり、経験に乏しい医療機関でいたずらに時間を費やすことは厳にいましめなければならない。

* * *

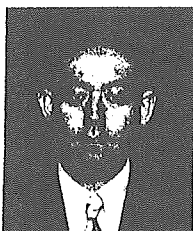
本稿の内容には、厚生労働省国際医療協力研究委託費(13公2)および厚生労働科学研究費補助金新興・再興感染症研究(15-新興-22)の研究結果が含まれる。

文 献

- 1) Steffen, R. : Chapter 7. Strategies of malaria prevention in nonimmune visitors to endemic countries. In "Travelers' Malaria (P. Schlagenhauf ed.)", BC Decker, Hamilton, 2001, pp149-162.
- 2) WHO, Communicable Diseases Cluster : Severe falciparum malaria. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 94(Suppl 1) : S1/1~S1/90, 2000.
- 3) 木村幹男 : マラリアにおける診断と治療の現況. *感染症学雑誌*, 76 : 585~593, 2002.
- 4) Muentener, P., Schlagenhauf, P., Steffen, R. : Imported malaria (1985-95) : trends and perspectives. *Bull. World Health Organ.*, 77 : 560~566, 1999.
- 5) 狩野繁之 : II. グローバル時代の感染症学. 原虫感染症. マラリア. *日本臨床*, 61(増刊号2) : 598~602, 2003.
- 6) Danis, M., et al. : Donnees actuelles sur le paludisme en France metropolitaine. *Med. Trop.*, 62 : 214~218, 2002.
- 7) Jelinek, T., et al. : Imported falciparum malaria in Europe : sentinel surveillance data from the European network on surveillance of imported infectious diseases. *Clin. Infect. Dis.*, 34 : 572~576, 2002.
- 8) 国立感染症研究所, 厚生労働省健康局結核感染症課 : 〈特集〉輸入マラリア 2000年12月現在. *病原微生物検出情報*, 22 : 23~24, 2001.
- 9) Kimura, M., et al. : Epidemiological and clinical aspects of malaria in Japan. *J. Travel Med.*, 10 : 122~127, 2003.
- 10) 鈴木良平ほか : 在外長期滞在在留邦人の疾病動向. *日本醫事新報*, No. 3899 : 39~48, 1999.
- 11) 木村幹男, 金 惠淑, 綿矢有佑 : 4. 抗原虫薬 マラリア. *臨床と微生物*, 30(増刊号) : 621~630, 2003.
- 12) Duarte, E.C., et al. : Association of subtherapeutic dosages of a standard drug regimen with failures in preventing relapses of vivax malaria. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 65 : 471~476, 2001.
- 13) Kano, S., Kimura, M. : Trends in malaria cases in Japan. *Acta Trop.*, 89 : 271~278, 2004.
- 14) Adehossi, E., et al. : Three-day quinine-clindamycin treatment of uncomplicated falciparum malaria imported from the tropics. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 47 : 1173, 2003.
- 15) Färnert, A., et al. : Evidence of *Plasmodium falciparum* malaria resistant to atovaquone and proguanil hydrochloride : case reports. *BMJ*, 326 : 628~629, 2003.
- 16) Toovey, S., Jamieson, A. : Co-artemether has been used in ambulatory treatment of falciparum malaria. *BMJ*, 324 : 1585, 2002.
- 17) 石崎有澄美ほか : わが国で初めてArtemether-Lumefantrine合剤で治療した輸入熱帯熱マラリアの1症例. *感染症学雑誌*, 77 : 34~37, 2003.
- 18) 狩野繁之 : 特集 原虫・寄生虫感染症~診断・治療の新しい展望~. マラリア~診断・治療・予防の現状と展望~. *化学療法の領域*, 19 : 19~24, 2003.
- 19) The Artemether-Quinine Meta-analysis Study Group : A meta-analysis using individual patient data of trials comparing artemether with quinine in the treatment of severe falciparum malaria. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 95 : 637~650, 2001.
- 20) Riddle, M.S., et al. : Exchange transfusion as an adjunct therapy in severe *Plasmodium falciparum* malaria : a meta-analysis. *Clin. Infect. Dis.*, 34 : 1192~1198, 2002.
- 21) 木村幹男, 重松美加 : 旅行者感染症⑦ 旅行者感染症に関する情報の入手. *医学のあゆみ*, 206 : 434~438, 2003.
- 22) Schlagenhauf, P., et al. : Tolerability of malaria chemoprophylaxis in non-immune travellers to sub-Saharan Africa : multicentre, randomised, double blind, four arm study. *BMJ*, 327 : 1078~1083, 2003.

薬剤耐性マラリアの分子メカニズムと疫学

Molecular mechanism of drug resistant malaria



狩野 繁之

Shigeyuki KANO

国立国際医療センター研究所適正技術開発・移転研究部

◎1950年代後半からのクロロキン耐性マラリアの拡散は全世界に及び、現在はすべての抗マラリア薬に対して一定の耐性マラリアが分布しているものと考えられる。薬剤耐性マラリア原虫の出現は薬剤の広範な使用による原虫の遺伝的突然変異と選択に理由を求められ、その分子メカニズムの研究は薬剤トランスポーター様の分子をコードする遺伝子の変異に集中し、分子遺伝学的な薬剤耐性マラリアの疫学に関する報告もあいついでいる。一方、薬剤耐性マラリアの拡散は、戦争、災害、飢饉などによる大規模な人口移動など、社会・経済的ファクターも重要であり、再興感染症の代表的な事例として地球規模の問題となっている。



クロロキン、薬剤耐性マラリア、P-glycoprotein, *pfmdr1*, *pfprt*

抗マラリア薬であるクロロキン(chloroquine)は安価で副作用もきわめて軽微な特効薬として第二次世界大戦前後から世界の流行地で広範に定着した。ところが、1950年代後半になって同薬に対する耐性マラリアの報告が世界の2カ所のフォーカス(コロンビアおよびタイ)から同時にではじめ¹⁾、クロロキン耐性マラリアはつぎつぎと世界に拡散し、とくにタイおよびその周辺のマコン川流域諸国、オセアニア島嶼国、アマゾン川流域、そして東アフリカで高い耐性度が報告されている²⁾。さらに、スルファドキシン(sulfadoxine)/ピリメサミン(pyrimethamine)の合剤であるファンシダール®に対する耐性の拡散、比較的新しく開発されたメフロキン(mefloquine)に対する耐性の出現もつぎつぎと報告され、いまではカンボジア・ミャンマーとタイとの国境付近ではすでに50%以上のマラリアがメフロキン耐性と考えられている³⁾(図1)。また、三日熱マラリアのクロロキンに対する耐性が1989年にパプアニューギニアおよびインドネシアで確認され、その後も散発的なクロロキン耐性三日熱マラリアの報告が続いた^{2,4)}。そして三日熱マラリア原虫の肝内型ステージに有効な薬剤であるプリマキン(primaquine)に対する感受性が低

下している報告も散見される⁵⁾。近年では四日熱マラリアのクロロキンに対する臨床的な耐性がはじめてインドネシアから報告された⁶⁾。卵形マラリアの薬剤耐性は現在のところ認められていない。

サイド
メモ

マラリアとマラリア原虫

“マラリア”という病気は17~18世紀にフランチェスコ・トルチによって“mal(悪い)”“aria(空気)”と命名された。しかし、この病態は古くは紀元前3000年の医学パピルスに現れ、紀元前5世紀ごろにはヒポクラテスが詳細に記載している。病原体である“マラリア原虫(*Plasmodium*)”は1880年にアルフォンス・ラベランによって発見され、彼はその業績でノーベル賞を受賞した。マラリアは人類の歴史に長くかかわってきた疾病であるが、マラリア原虫をヒトが認識してからはまだ1世紀あまりしかたっていない。薬剤耐性マラリアは薬剤耐性マラリア原虫の感染で起こるのみならず、不適切な用法・用量による服薬、服薬後の嘔吐、重症な下痢の合併、さらには偽薬の服用でも報告されてしまう。マラリア(病名)とマラリア原虫(病原体名)をぜひ臨床現場で使い分けたい。顕微鏡を覗いて「マラリアがいました！」などと叫ぶとプロとして失格である。

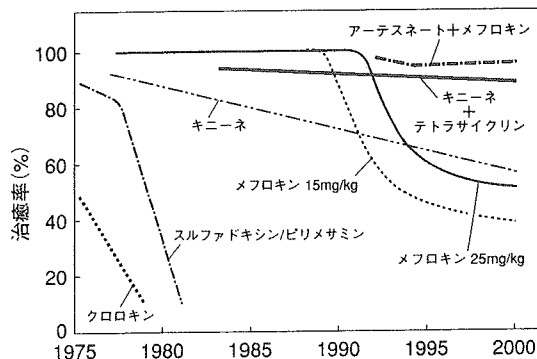


図1 タイにおける種々抗マラリア薬による患者治癒率の推移
(マヒドン大学熱帯医学部長 Sornchai Looareesuwan 教授の厚意による)

薬剤耐性マラリアの定義

1. *In vivo* 薬剤感受性試験

抗マラリア薬に対する耐性とは、一般に推奨される投与量以上の許容範囲内の薬物量が患者に投与され、吸収されているにもかかわらず、ある単一の原因株 (strain) が生き残り分裂増殖することができる能力をいう。臨床的薬剤耐性マラリアの程度を表現するために、患者治療後の原虫血症の推移を追い、RI~RIIIで評価することをWHOは推奨している⁷⁾。薬剤投与開始後、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、7日以内に原虫の消失が認められなければRII耐性、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耐性と定義する(図2)。

2. *In vitro* 薬剤感受性試験

患者末梢血から採血した熱帯熱マラリア原虫寄生赤血球を一定の希釈系列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る。指標としては対照となる原虫の増殖を100%阻害する濃度(IC₁₀₀)および50%阻害する濃度(IC₅₀)が用いられることが多い。本試験にはWHO標準法が好まれて用いられ、クロロキン、メフロキンのほか、数種の薬剤を96穴マイクロプレートに貼り付けたキットを輸入することができる。本試験は患者への治療薬選択の方針を得たり流行地の薬剤耐性マラリア

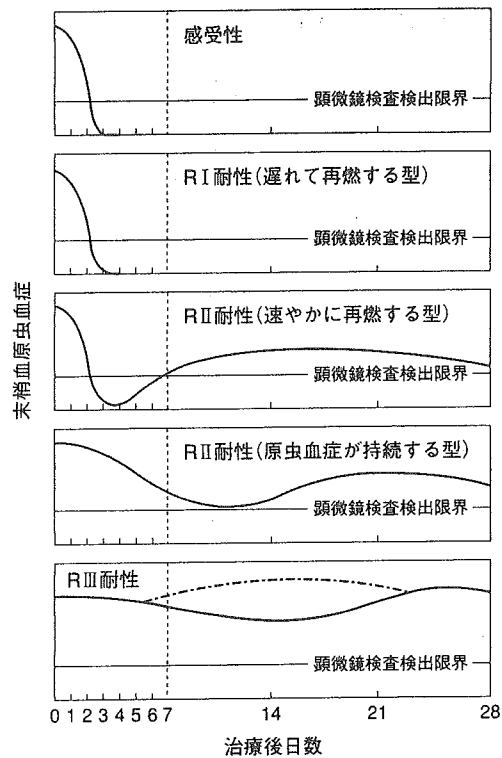


図2 *In vivo* 薬剤耐性度別原虫血症の推移
(文献⁷⁾より改変)

の疫学指標を得るためにきわめて有用な手法であるが、比較的高度な培養実験手技と顕微鏡観察能力が要求され、わが国での汎用性は低い。

薬剤耐性マラリア拡散の引き金

薬剤耐性マラリアの選択と拡散は品質の悪い薬剤の流通や不適切な薬剤投与方法などがその原因となり、抗マラリア薬の血中からの除去半減期が長いものほど耐性が獲得されやすいこと、薬剤の使用頻度が高い地域ほど耐性の出現頻度が高いこと、媒介蚊の棲息密度が高く、それによる伝播が頻繁な流行地域は耐性マラリアの流行が広がりやすいことなどが疫学的に報告されている。一方、戦争、災害、飢饉などによる大規模な人口移動で、薬剤耐性マラリア原虫の拡散が突発的に起こり、世界における再興感染症の代表的な事例として大きな問題となっている。遺伝・生物学的、環境・疫学的、社会・経済的な多因子が地球規模での薬剤耐性マラリアの制圧を困難にしている。

● 薬剤耐性の分子メカニズム

薬剤耐性マラリアを発症するメカニズムは単独のファクターによるものではなく、複雑な事象の積み重ねによる宿主内での原虫の動向がそう観察されるものであると考えられるが、分子レベルでの原虫の薬剤耐性メカニズムが近年徐々に明らかになり、耐性克服のための研究につながる可能性が出てきている。マラリア原虫の薬剤標的部位の分子や、薬剤がそのターゲットに到達するのにかかわる分子、それらの分子の機能や構造に何らかの変異(mutation)が起こり、原虫は薬剤耐性の形質を獲得するものと考えられており、これに薬剤による選択圧(selection)が加わって耐性マラリアが拡散していくことになる。

クロロキンは赤血球の細胞質(pH7.4)に寄生したマラリア原虫の酸性度の高い食胞中(pH5.5)に濃縮されていき、原虫のヘモグロビン代謝におけるヘムの重合(polymerization)を阻害すると考えられている。すなわち、ヘモグロビンから分離された有毒なフェリプロトポルフィリンIX(Ferriprotoporphyrin IX: Fp9)が陽イオン化されたクロロキンをコンプレックスをつくってしまい、Fp9は結晶化した無毒のヘモゾイン(hemozoin)へと重合されなくなってしまう。集積した有毒なFp9は生体膜に障害を与えて原虫はやがて死滅することになる^{8,9)}。感受性株の食胞中のクロロキンの半減期は数時間であるのに、耐性株ではわずかに数分となっており、急速なクロロキンの排出が耐性株において認められる。また、クロロキンを耐性熱帯熱マラリア原虫が感染した赤血球に集積されたクロロキン濃度は感受性の株が感染した赤血球の集積濃度よりも低いと報告される¹⁰⁾。

P-gp(P-glycoprotein)は、多くの薬剤を細胞外に吐き出すポンプとして働き、たとえば癌細胞の多剤耐性(multidrug resistance: MDR)を惹起する分子として知られている¹¹⁾。クロロキンは、このP-gpポンプで汲みだされる物質として知られていること、またP-gpを含むATP-binding cassette familyの膜トランスポーターは汲み出すことのできる物質が共通であること、そして原虫の食胞膜(food vacuolar membrane)には、P-gpのホモログであるPgh1が存在していること¹²⁾の3点を考え

合わせると、マラリア原虫のクロロキン耐性はPgh1ポンプでクロロキンを食胞から汲みだされることによるものと推定される。そして実際、Pgh1をコードする原虫の遺伝子*pfmdr1*Y86の発現とクロロキン耐性との高い相関が認められている^{13,14)}。

さらに、P-gp阻害剤はMDR癌細胞の耐性を感受性に戻すことがわかっているが、同阻害剤であるphenothiazinesやCaチャンネルブロッカーであるベラパミルが、食胞中へのクロロキンの蓄積量を増やすことで、クロロキン耐性熱帯熱マラリア原虫の感受性を上昇させることが報告されている¹⁵⁾。また、タイで分離された熱帯熱マラリア原虫株では*pfmdr1*のコピー数が増大または発現量が増加している株で、メフロキン(mefloquine)やハロファントリン(halofantrine)への耐性度が高まっているとの報告があり、*pfmdr1*は多剤耐性マラリアの責任遺伝子とみなされている¹⁶⁾。

またあらたなトランスポーター-PfCRTの遺伝子*pfcr*tの変異とクロロキン耐性との相関が注目されはじめている。ベラパミルで感受性が逆戻りするクロロキン耐性熱帯熱マラリア原虫株Dd2とクロロキン感受性株HB3との交配を行い、その連鎖地図を描くことで、*pfcr*tは第7染色体に乗る36 kbの領域に同定された。Dd2の*pfcr*t遺伝子の翻訳領域はそれぞれ45~269塩基対からなる13個のエクソン中の延べ3.1 kbであり、424個のアミノ酸(48.6 kDa)をコードし、同蛋白は10カ所の膜貫通領域をもって原虫の食胞膜状に局在する¹⁷⁾。

感受性原虫のPfCRTはヘモグロビンの代謝産物である陽イオン化したアミノ酸分子(AAH⁺)を排出するポンプとして働くが、陽イオン化したクロロキン(CQH⁺)との親和性は低いものと考えられ、積極的にクロロキンを食胞の外へとは汲み出さない¹⁸⁾。ところが、PfCRTのLys⁷⁶→Thr(K76T)とAla²²⁰→Ser(A220S)の2つの変異がアジア、アフリカ、南米からの野生株のクロロキン耐性の表現型と100%相関していること、さらにはクロロキン感受性株のクローンに、Dd2の*pfcr*tシーケンスを原虫のエピゾームに導入してクロロキン耐性を獲得させることに成功し、*pfcr*tがクロロキン耐性を規定している重要な遺伝子であることが証

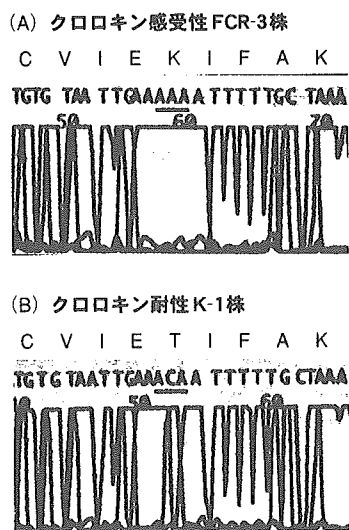


図3 *pfcr* 遺伝子がコードする PfCRT の K76T 変異

明された¹⁷⁾。変異型の PfCRT は積極的に CQH+ を食胞外へ汲み出し、Fp9 の重合を助けることになる。

一方、*pfcr* 遺伝子は薬剤耐性のマーカーとして有用であり、分子遺伝学的な薬剤耐性マラリアの疫学に関する報告があいついでいる¹⁹⁾。とくに 72-76 番目のアミノ酸配列による耐性原虫の地理学的な薬剤拡散にかかわる考察、220, 271, 326, 356, 371 番目のアミノ酸の変異の組合せやその分布などが広く議論されている(図3)。またあらたに、アルテミシニン(artemisinin)やキニーネ(quinine)に対する感受性の上昇などの話題も提供され、今後もこの遺伝子と分子の研究が薬剤耐性の分子論の中心テーマになるものと考えられる²⁰⁾。

わが国で認可されているファンシダール®の1成分であるピリメサミンは原虫の核酸合成における DHFR(dihydrofolate reductase)の阻害剤である。ところが、ファンシダール®耐性の原虫はこの DHFR の活性部分であるアミノ酸のセリン(-108)がアスパラギンに置換されていることが多く、これによりピリメサミンが DHFR に結合することが制限される。この現象はピリメサミンの曝露により原虫の DNA が点変異(point mutation)を起して獲得されたものと考えられている²¹⁾。またもうひとつの成分であるスルファドキシンは PABA

(para-aminobenzoic acid)の拮抗薬であるが、耐性原虫では薬剤ターゲットである DHPS(dihydropteroate synthetase)をコードする遺伝子に同様の点変異が認められている²²⁾。クロロキンに代わりマラリア流行地における first line drug が多くの地域でファンシダール®になっている現在、本剤に対する薬剤耐性の分子メカニズムの研究が深まり、葉酸拮抗薬の抗マラリア薬としての有効性・有用性を長引かせる必要がある²³⁾。

おわりに

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)であり、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²⁴⁾。たとえば、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回の頻度で起こると仮定すれば、2種類のCTに完全に耐性を獲得する原虫がひとつ現れるには 10^{20} 回の分裂回数が必要となる。マラリアの急性期におけるひとりの患者中の原虫のバイオマスはおよそ $10^9 \sim 10^{14}$ 個であることより、2種、3種のCTの有効性が理解される。

そして近年世界的に好まれて用いられる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。artesunate-mefloquine が代表的なCTで、タイにおけるメフロキン増量療法がすでに50%ちかくの再燃率を示すようになってきているなか(図1)、95%以上の有効性が7年以上続いていると報告される²⁵⁾。

わが国では有効なマラリア治療薬の導入が限定されているので、薬剤耐性マラリア患者を適切に治療することがしばしば困難である。もし標準的な治療法が奏効し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ので、国立国際医療センター(東京都新宿区)などの感染症専門医療機関や、最寄りの大学の寄生虫学教室・熱帯医学教室などの専門家に相談する必要がある。

追記：本稿は“厚生労働省科学研究費補助金新興・再興感染症研究推進事業(H15-新興-22)”による研究成果の一部を含む。

文献

- 1) Payne, D. : *Parasitol. Today*, **3** : 241-246, 1987.
- 2) WHO : The use of antimalarial drugs : report of an informal consultation (ed. by Poole, S.), WHO, Geneva, 2001, pp.8-16.
- 3) Singhasivanon, P et al. : *Southeast Asian J. Trop Med. Pub. Hlth.*, **30**(Suppl. 4) : 57-69, 1999.
- 4) Lobel, H. and Kozarsky, P. : *JAMA*, **278** : 1767-1771, 1997.
- 5) Collins, W. E. and Jeffery, G. M. : *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, **55** : 254-258, 1996.
- 6) Maguire, J. D. et al. : *Lancet*, **360** : 58-60, 2002.
- 7) Warrell, D. A. : Bruce-Chwatt's Essential Malariology (ed. by Gilles, H. M. and Warrell, D. A.). Edward Arnold, London, 1993, pp.164-195.
- 8) Slater, A. F. and Cerami, A. : *Nature*, **355** : 167-169, 1992.
- 9) Dorn, A. et al. : *Nature*, **374** : 269-271, 1995.
- 10) Krogstad, D. J. et al. : *Science*, **238** : 1283-1285, 1987.
- 11) Salmon, S. E. and Dalton, W. S. : *J. Rheumatol.* (Suppl), **44** : 97-101, 1996.
- 12) Cowman, A. et al. : *J. Cell Biol.*, **113** : 1033-1042, 1991.
- 13) Djimde, A. et al. : *N. Engl. J. Med.*, **344** : 257-263, 2001.
- 14) Babiker, H. et al. : *J. Infect. Dis.*, **1833** : 1535-1538, 2001.
- 15) Martin, S. K. et al. : *Science*, **235** : 899-901, 1987.
- 16) Wilson, C. M. et al. : *Mol. Biochem. Parasitol.*, **57** : 151-160, 1993.
- 17) Fidock, D. A. et al. : *Molecular Cell*, **6** : 861-871, 2000.
- 18) Wargyrst, D. C. : *N. Engl. J. Med.*, **344** : 299-302, 2001.
- 19) Sidhu, A. B. S. et al. : *Science*, **298** : 210-213, 2002.
- 20) Hastings, I. M. et al. : *Science*, **298** : 74-75, 2002.
- 21) Peterson, D. S. et al. : *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **87** : 3018-3022, 1990.
- 22) Wang, P. et al. : *Mol. Microbiol.*, **23** : 979-986, 1997.
- 23) Sibley, C. H. et al. : *TRENDS Parasitol.*, **17** : 582-588, 2001.
- 24) WHO : The Use of Antimalarial Drugs : Report of An informal Consultation (ed. by Poole, S.). Geneva, 2001, pp.17-20.
- 25) Brockman, A. et al. : *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.*, **94** : 537-544, 2000.

* * *



輸入感染症

1) 国立感染症研究所感染症情報センター 2) 国立国際医療センター研究所適正技術開発移転研究部
木村幹男¹⁾ 狩野繁之²⁾

はじめに

観光、ビジネス、途上国援助、学術調査など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、日本人も世界のほとんどすべての地域に出かける時代である。したがって、一般臨床医にもあらゆる種類の輸入感染症患者が受診する可能性がある。輸入感染症は一般臨床医にとってなじみがうすいので、その診療に適切性を欠くことがないよう、特別に注意が必要である。

I 輸入感染症の診療

① 診断

輸入感染症の診断では、刻々と変わりうる種々の感染症の世界的な発生状況を正確に把握しておかなければならない。そのためにはウェブサイト(例えばWHO, 米国CDCのサイト), 電子メールでの配信(ProMED), 国際的なListserv(日本で言うメーリングリスト, 例えば国際旅行医学会会員専用のTravelMed), コンピュータソフトウェア(例えばGIDEON, Tropimed)などのさまざまな手段¹⁾を駆使することが求められる。もちろん潜伏期, 感染機会(節足動物の刺咬, 淡水との接触など), 随伴する症状などが手がかりになることもあり^{2,3)}, おろそかにしてはならない。

上記のGIDEONはベイズの定理を用いた診断機能を有し, 筆者(木村)は1998年より使用しているが, 鑑別診断名を漏れなく示す手段として有用である。また最近, 国際旅行医学会のメンバーが中心となり, 発熱を有する帰国者を第一線の医療機関で適切に診療するためのアルゴリズムが示さ

れ⁴⁾, ウェブ上(<http://www.fevertravel.ch/>)でも使用可能となっている。これは診断の支援のみならず, 以下に述べる入院の適応, 確定診断を得ていない段階での治療(presumptive treatment)も含む。現在, 世界各地の熱帯病専門医療機関での試用が始まっており, その結果を元に改善を図ることになっている。

旅行後の受診者の主訴としては下痢, 発熱, 皮膚症状などが多いが, 発熱性疾患は急速に重症化したり, 周囲の医療従事者に感染させる可能性がある⁵⁾ので, 短期間に診断をつける必要がある。それが不可能な場合, 専門医療機関に紹介することをためらってはならない。この時間的猶予がどの程度かについては様々であるが, 例えば熱帯熱マラリアの場合には受診後直ちに重症化することもあり, 迅速な対応が必要である。

② 確定診断を得ていない段階での入院, 治療

確定診断が得られてなくても髄膜炎症候, 神経障害, 呼吸窮迫, 血圧低下あるいはショック, 高度の腎機能あるいは肝機能異常, 高度な貧血や血小板減少, 無顆粒球症などがある場合には入院の適応であり, ウイルス性出血熱, 腸チフス/パラチフス, 熱帯熱マラリア, レプトスピラ症, 黄熱などが疑われる場合も適応である。

抗微生物薬による治療は原則として確定診断を得てからであるが, 重症化の危険がある場合にはpresumptive treatmentを考慮すべき場合もある。例えば, マラリアが疑われるが検査結果がすぐに得られず, しかも専門医療機関への迅速な転送が不可能な場合, 腸チフス/パラチフス, リケ

ッチア症、レプトスピラ症、粟粒結核が疑われる場合などが含まれる。

Ⅱ 主要発熱性疾患の診断

発熱性疾患のなかでウイルス性出血熱（クリミア・コンゴ出血熱、エボラ出血熱、マールブルグ病、ラッサ熱）は非常にまれであるが、急速に重症化しやすく、周囲の医療従事者への二次感染が深刻な問題となるので、絶えず念頭におくべき疾患である。出血症状がなくても否定はできない。クリミア・コンゴ出血熱はアフリカのみならず、中東、中央アジア諸国、中国西部にかけて広く分布していることを忘れてはならない。

しかし、発熱患者は一般的にマラリア、腸チフス/パラチフス、デング熱（デング出血熱を含む）、A/E型肝炎、リケッチア症の5疾患のいずれかであることがほとんどなので、それらの可能性を徹底して追求するべきであり、そのポイントを以下に示す。もちろん、それらの診断が得られない場合には、他の疾患⁹⁾も広く追求することを忘れてはならない。

① マラリア

一般検査では、血小板減少、LDH上昇、総コレステロール低下、総蛋白（アルブミン）低下などがみられることが多い。診断の基本はギムザ染色血液塗抹標本の検鏡である。これが確実に行われれば問題ないが、原虫数が少ない場合、熟練していない場合などに見逃しがありうるので、抗原検出キット（国内未発売）の併用が勧められる⁹⁾。

熱帯熱マラリアでは発病後4～5日経過すると重症化する危険が高く（高齢者では2～3日でも）、経験がない医療機関でいたずらに時間を費やしてはならない。筆者の木村が関係する「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/index.html>）の薬剤保管者⁹⁾、あるいは筆者の狩野が関

係する国立国際医療センター「渡航者健康センター」などに連絡を取ることが求められる。治療の場合、国内で発売されている抗マラリア薬は限られているので、上記研究班保管の薬剤が必要となることも多い。

② 腸チフス/パラチフス

下痢はとくに初期には見られないことが多く、逆に便秘になることもある。バラ疹の出現頻度は2～3割程度であり、出ているも見逃してしまうほど軽微なことがある。一般検査では肝機能異常、軽度～中等度の白血球減少、血小板減少がみられることが多い。抗菌薬が投与されていない状況で血液や骨髄の培養を行えば、高率に菌を検出できる。治療では、シプロフロキサシンに低感受性、耐性が増えつつあることにも注意が必要である。

③ デング熱

2相性発熱の場合には後の発熱時、単相性発熱の場合には解熱時に斑丘疹が出現し、白血球、血小板の減少がみられれば可能性は高い。確定診断のためには専門研究機関（国立感染症研究所ウイルス第一部、長崎大学熱帯医学研究所）にPCR法やウイルス分離、抗体測定（とくにIgM抗体）などを依頼する。診断確定後、デング出血熱への移行を監視するためにヘマトクリット値を頻繁に測定し、出血傾向に注意する。

臨床的にはデング熱に類似し、関節炎を特徴とするTogaviridae, alphavirusによる6疾患、すなわちChikungunya, O'nyong nyong, Sindbis, Ross River disease, Barmah Forest disease, Mayaroも世界的に注目されているが、検査可能施設は限られている。

④ A/E型肝炎

A型肝炎については肝機能異常、IgM抗体陽性で診断できることが多いが、ときにIgM抗体の出現が遅れることがあり、その場合には再検の必要が

ある。

E型肝炎は診断手段が普及しつつあるためか、世界的に報告が増えている。臨床的にA型肝炎と類似するが、妊婦での死亡が多いことに注意しなければならない。特異的検査は国立感染症研究所ウイルス第二部などに依頼する。

⑤ リケッチア症

発熱に紅斑を伴う場合にはリケッチア症を考える。海外旅行者の感染症としてはアジア地域でのツツガムシ病³⁾、アフリカ地域での紅斑熱群リケッチア症が重要である。後者には地中海紅斑熱、African tick-bite feverの2種類が含まれるが、日本人旅行者で見逃されている例は多いと思われる。特徴的な刺し口は陰嚢部、毛髪部などに隠れていて見つけにくいことがある。確定診断のためには国立感染症ウイルス第一部、場合により海外

の専門研究機関などに依頼し、PCR法、抗体測定などを行う。

おわりに

輸入感染症の診断に関して王道はない。教科書的な基本的知識はもちろん、リアルタイムでの正しい疫学的情報が重要であり、そのためウェブサイト、コンピュータソフト、電子メールなどを駆使することが求められる。さらに、非専門医療機関でいたずらに診断を試みるのではなく、専門医療機関に迅速に紹介することも忘れてはならない。

本稿の内容には、厚生労働省国際医療協力研究委託費（13公2）および厚生労働科学研究費補助金新興・再興感染症研究（15-新興-22）の研究成果が含まれる。

（参考文献）

- 1) 木村幹男、重松美加：旅行者感染症⑦。旅行者感染症に関する情報の入手。医学のあゆみ、206：434-438, 2003.
- 2) 木村幹男、日谷明裕：発熱患者の診療—AからZまで—。海外旅行から帰って発熱した患者への対応、診断と治療、91：985-990, 2003.
- 3) 狩野繁之：発熱—全身的な基礎疾患の理解とその対策について—。感染症と発熱（細菌感染症・ウイルス感染症を除く）、カレントセラピー、21：28-31, 2003.
- 4) D'Acremont V, et al：Practice guidelines for evaluation of fever in returning travelers and migrants. J Travel Med, 10 (Suppl 2)：S25-S52, 2003.
- 5) 木村幹男：マラリアにおける診断と治療の現況。感染症学雑誌、76：585-593, 2002.
- 6) 木村幹男、名和行文：寄生虫症の治療 3。稀用薬の保管体制の進歩。治療学、37：621-626, 2003.

感染症シリーズ

マラリア

狩 野 繁 之

(キーワード: マラリア, 薄層塗抹標本, ディップスティック簡易診断法)

MALARIA

Shigeyuki KANO

(Key Words: malaria, thin smear, dipstick test)

わが国からの日本人年間出国者数は、2001年のアメリカ同時多発テロの影響および2003年のSARS流行の影響で、2001年の16,357,572人をピークにその数は減少傾向を示し、2003年には13,296,330人となった。輸入マラリアの年間届け出患者数も2000年に152人まで増加したものの、2001年には104人、2002年には82人に減少した¹⁾。しかしながら、世界のおよそ100ヵ国で、年間3-5億人が未だにマラリアに罹り、150-270万人が死亡している状況を鑑みると²⁾、やがてまたわが国からの渡航者数が回復するにつれ、輸入マラリア患者数も増加するものと考えられる。引き続き海外渡航者のマラリア感染リスクに関して特別な関心が払われてしかるべきである。

マラリア原虫の生活史と病理

ハマダラカ (Fig. 1) の唾液腺からヒトの末梢血中に刺入されたマラリア原虫をスポロゾイトと呼ぶが、スポロゾイトは直ちに肝細胞の中に侵入してそこで分裂増殖を繰り返す。肝内型の原虫が分裂体 (シゾン) に成熟するのにおよそ1週から1月かかるが、この期間はヒトは無症状であり、いわゆるマラリアの潜伏期にほぼ一致する。三日熱マラリア原虫と卵形マラリア原虫には、肝内で緩徐に分裂する休眠体 (ヒプノゾイト) と呼ばれるステージがあることが知られている。ヒプノゾイトが数ヵ月から1年後に肝内からメロゾイトを血中に放出すると、ヒトが再発 (relapse) をおこす原因となる。

熱帯熱マラリアはヒトを重症化に陥らしめ、とくに脳

症状が合併したいわゆる脳性マラリア (cerebral malaria) は死亡率が高い。これは、熱帯熱マラリア原虫が赤血球内で成熟してゆく過程で、赤血球膜表面上に突起 (knob) を形成し (Fig. 2)、この knob を介して、寄生赤血球は血管内皮細胞や非感染赤血球と接着するためである³⁾ (Fig. 3)。

マラリアの診断

マラリアの確定診断は、ギムザ染色を施した患者末梢血の薄層塗抹標本を顕微鏡で観察し、赤血球に感染した

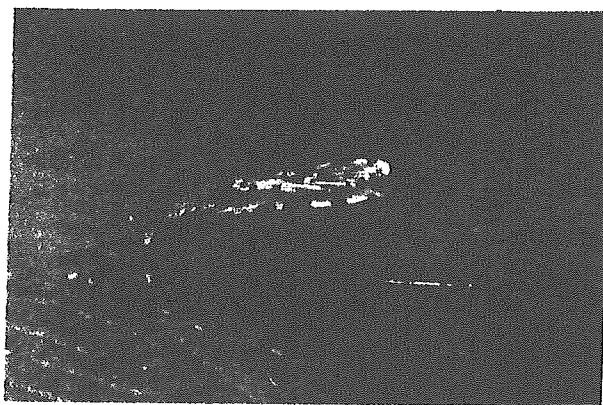


Fig. 1 Female *Anopheles* in the act of feeding on a person.

Human malaria can be transmitted only by anopheline mosquitoes, and most of them rest at an angle as it is shown.

国立国際医療センター International Medical Center of Japan 研究所

Address for reprints: Shigeyuki Kano, Research Institute, International Medical Center of Japan, 1-21-1 Toyama, Shinjuku, Tokyo 162-8655 JAPAN

Received April 20, 2004

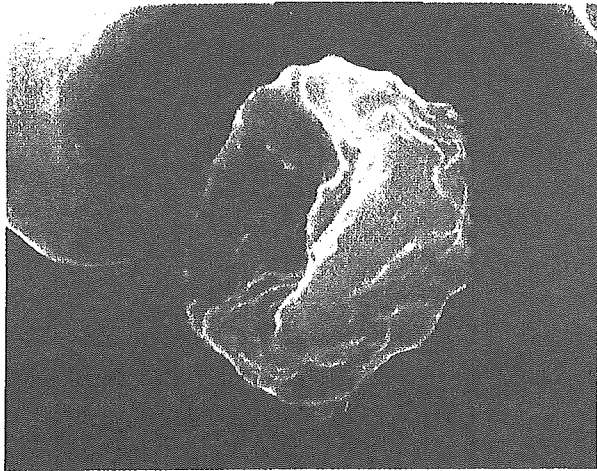


Fig. 2 A parasitized red blood cell with knobs on its surface. The reduced deformability of the parasitized red blood cells (RBCs) with their cytoadherence to endothelium and to non-parasitized RBCs leads to impairment of blood flow.

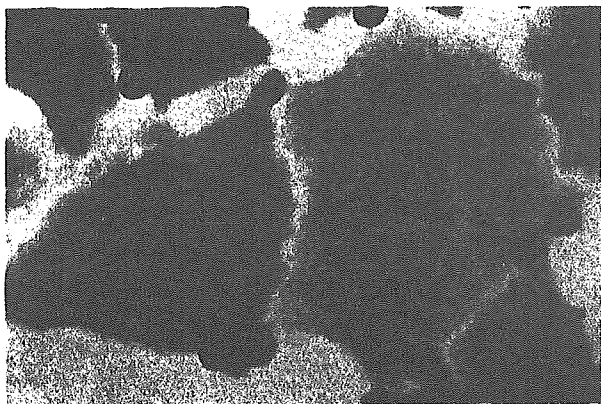


Fig. 3 Parasitized RBCs which adhere to CHO cells. (by Dr. Kawai S, Dokkyo University School of Medicine) Cytoadherence, which is the main pathological finding of severe malaria, is demonstrated with FCR strain of *Plasmodium* (*P.*) *falciparum* and CD36-expressed CHO cells *in vitro*.

マラリア原虫を検出することによる (Fig. 4).

最近では、患者末梢血中のマラリア原虫由来の特異的蛋白を免疫学的な手法を応用して検出できるディップスティック法が市販レベルに到達している⁴⁾(Fig. 5).

PCR 法の応用による診断法では、ヒトに感染する4種の原虫にそれぞれ特異的な DNA 配列を増幅することで、特異度・鋭敏度が高く種の鑑別診断が可能となる⁵⁾.

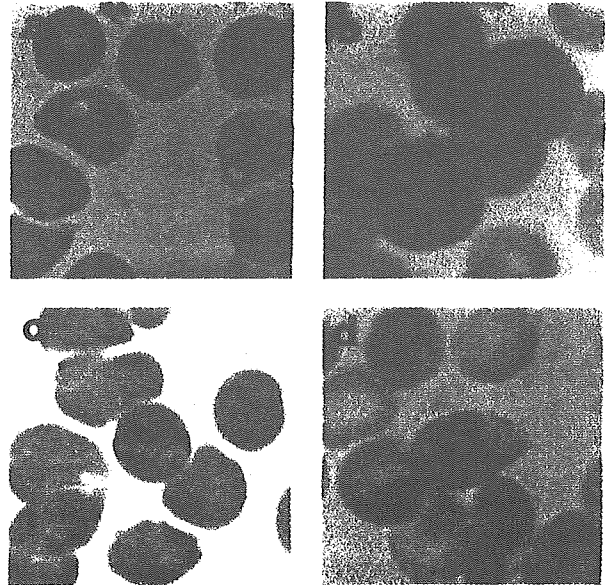


Fig. 4 Appearance of four species of parasites in Giemsa-stained thin films. Parasite species can be discriminated by the comparative characters of the erythrocytic stages, a : *P. falciparum*, b : *P. vivax*, c : *P. malariae*, and d : *P. ovale*.

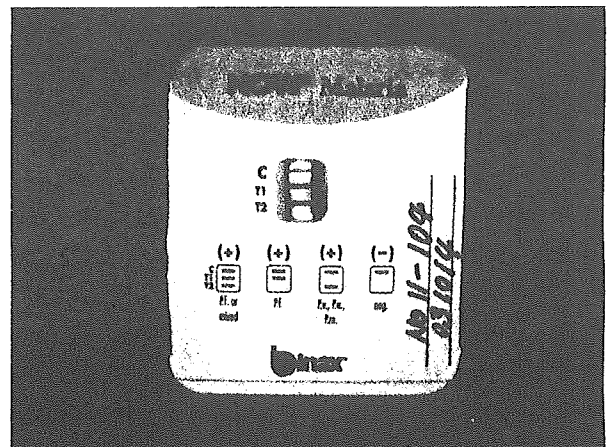


Fig. 5 A rapid diagnostic dipstick test (Now[®] ICT Malaria test for Whole Blood, Binax, Inc., USA)

A rapid whole blood immunochromatographic test (ICT) for detecting circulating *Plasmodium* antigen is now available, but not in Japan yet. Results are interpreted by the pattern of the visible lines in the test window.

フローサイトメトリーによる診断法も開発途上にあり、原虫の核を蛍光色素ヨウ化プロピジウムで染色して検出する (Fig. 6). 本法は、一般検査室で大量に処理することができるので、今後輸血製剤のスクリーニングなど

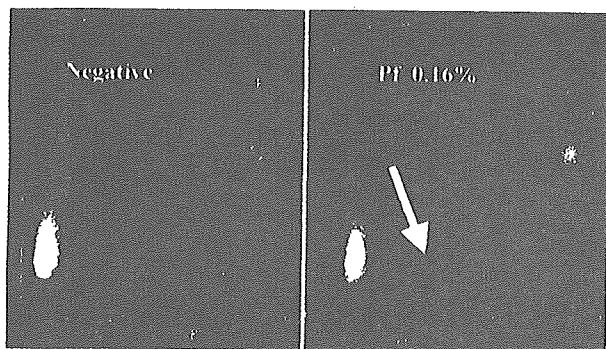


Fig. 6 Scattergrams of the flow cytometry
Stained parasites can be detected by the flow cytometer and shown in the gate indicated by the arrow in the right scattergram.

で有用性を発揮すると考えられる。

血清学的診断法としては、間接蛍光抗体法が信頼度の高い標準法として用いられている。マラリア患者は発症後一定量の抗体を血清中に保つため、マラリアの既往の診断に有用である⁶⁾。

マラリアの治療

わが国でマラリア患者に投与することができる標準的抗マラリア薬（薬価収載，健保適用）は、ファンシダール[®]およびメファキン[®]に限られるので、適切な治療が国内では施しづらい環境にある。三日熱マラリアおよび卵形マラリアでは、ヒプロゾイトを殺滅し再発を防止する根治療法として、プリマキンを追加しなくてはならない。

上記標準的治療法を熱帯熱マラリア患者に施した後も、末梢血の赤血球寄生率が減る傾向が認められない場合（それどころか寄生率が上昇する場合）は、同薬に対して高度の耐性と判定し、早急に Malarone[®] (atovaquone 250 mg・proguanil hydrochloride 100 mg 合剤) や Coartem[®] (artemether 20 mg・lumefantrine 120 mg 合剤)、キニーネ製剤 (Quinimax[®]) などに切り替える必要がある。現在世界で推奨されはじめている薬剤耐性マラリアの治療法は多剤併用療法で、チンハオソー (artemisinin) 誘導体をベースにした処方好まれて用いられる。

顕微鏡検査で原虫の赤血球寄生率が4%以上で重症マラリアと診断する。また WHO 重症マラリア基準⁷⁾ である意識障害、痙攣、呼吸不全、肺水腫、高度の貧血、

低血糖、低血圧、アシドーシス、不正出血、黄疸、ヘモグロビン尿、高乳酸血症、腎不全、高度の衰弱感などの合併が1つでもあれば、重症と判断して特別な患者管理が必要となる。

おわりに

マラリア流行地への渡航者に、現地での感染予防や帰国後の診断・治療法に関して適切なトラベルアドバイスが提供できる医療の充実が求められている。国立国際医療センターにはトラベルクリニック「渡航者健康センター」が設置された。今後わが国におけるマラリアに関する医療では、渡航者自身の関心とともに医療従事者の関心も高めていく必要がある。

追記：本稿は「厚生労働省科学研究費補助金新興・再興感染症研究推進事業 (H15-新興-22)」による研究成果の一部を含む。

文 献

- 1) Kimura M et al : Epidemiological and clinical aspects of malaria in Japan. J Travel Med 10 : 122-127, 2003
- 2) WHO : Malaria In : International travel and health, WHO, Geneva, p.130-148, 2002
- 3) Kawai S, Aikawa M, Kano S et al : A primate model for severe human malaria with cerebral involvement ; *Plasmodium coatneyi*-infected *Macaca fuscata*. Am J Trop Med Hyg 48 : 630-636, 1993
- 4) Wongsrichanalai C and Gasser RA Jr : Current status of malaria rapid diagnostic devices : an update. Trends in Parasitol 18 : 107-108, 2002
- 5) Kimura M Kaneko O, Liu Q et al : Identification of the four species of human malaria parasites by nested PCR that targets variant sequences in the small subunit rRNA gene. Parasitol Int 46 : 91-95, 1997
- 6) Kano S : Retrospective malaria diagnosis by indirect fluorescent antibody titration on Japanese patients. Jpn J Parasitol 39 : 475-481, 1990
- 7) WHO : Severe falciparum malaria. Trans Roy Soc Trop Med Hyg 94 (supple) : 1-31, 2000
(平成16年4月20日受付)

特集 新興・再興感染症の今

マラリアの輸入は続く

狩野 繁之¹⁾, 木村 幹男²⁾

はじめに

マラリア流行地に渡航して蚊の吸血を受け、感染地とは別の（特に国境を越えた）移動先で発症した場合、それを「輸入マラリア（imported malaria）」と呼ぶ。世界のおよそ100カ国のマラリア流行地で、年間3～5億人が発症し、150～270万人が死亡している現状と、わが国からの渡航者数やわが国への入国者数の増加の状況を合わせて考えると、「輸入マラリア」に特別な関心ははられてしかるべきである。本稿では、わが国に続いて輸入されるマラリアの疫学・診断・治療・予防について述べ、「旅行医学」の発展と渡航者の健康に資することを目指す。

1. 再興感染症としてのマラリア

いったん成功しはじめたと考えられたマラリアの世界的流行対策を振り出しに戻すほどの出来事が、1950年代後半に起こりはじめた。当時マラリアの特効薬として広く世界に定着したクロロキン（chloroquine）に対する薬剤耐性熱帯熱マラリアが、世界の2カ所のフォーカス（コロンビアおよびタイ）から次々に報告されたのである¹⁾。

その後、クロロキン耐性マラリアは世界中に拡散したと考えられ、現在までその耐性の報告がないのは、中央アメリカ、中国、中近東の一部だけとなった²⁾。またファンシダール®という商品名の合剤、スルファドキシシン（sulfadoxine）/ピリメサミン（pyrimethamine）、に対する高い耐性の報告も、南米アマゾン川流域、東南アジア全領域に広がっている。上記2剤に耐性の熱帯熱マラリアに有効とされ、わが国でもメファキン「エスエス」錠275®という商品名で流通しているメフロキン（mefloquine）に対しても、今やタイ国においては日常的に耐性が認められ、カンボジアとミャンマーとの国境付近では50%以上がそうであると報告されている³⁾。多剤耐性マラリアの治療には、古典的な抗マラリア薬であるキニーネ（quinine）が有効であることが多いが、このキニーネの有効性の低下も東南アジアのいくつかの国やブラジルで報告されている（図1）。かくして薬剤耐性マラリアは、世界の再興感染症としての地位を不動のものとしたのである。

マラリアの流行を再興させるファクターは原虫だけにとどまらず、多くの場合われわれ人間こそが、その流行をグローバルに拡散させる方向に生態系全体を動かしている。たとえば流行地におけ

筆者：1) かのう しげゆき（国立国際医療センター研究所適正技術開発移転研究部部長）

2) 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）

0018-3342/04/¥250/論文/JCLS

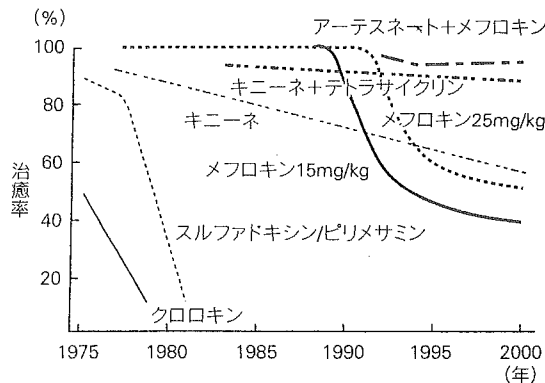


図1 種々抗マラリア薬によるタイの熱帯熱マラリア患者 治癒率年次推移 (Sornchai Looareesuwan, JITMM, Dec 2003より改変)

るダムの建設、森林伐採、農地開拓など、人の開発事業によって媒介蚊の棲息地域を拡大し、そこに爆発的なマラリアの流行を招いた例があった。さらに大規模な開発に伴う地球の温暖化現象は、特定地域の異常気象や干ばつなどをもたらし、人の移動までを余儀なくさせている。マラリア非流行地から流行地に人が移住する場合はもちろんのこと、マラリア流行地から非流行地に原虫を運んで人が集まる場合も大きな問題となる。人口移動の問題としてはこのほかにも、内乱・戦争などが大規模な難民の発生をもたらし、マラリアの流行状況を一変させた例がある。

一方、乗客数500人を超えるジャンボジェット機などの同時大量高速輸送機で即日地球の裏側にでもたどり着けるようになった現代、マラリアは世界のどの地域でも発生し、もはや熱帯地特有の病気と言えない時代となっている。このようにして、わが国へのマラリアの輸入は続くのである。

2. 輸入マラリアの動向

わが国からの日本人年間出国者数は、2001年のアメリカ同時多発テロの影響および2003年のSARS流行の影響で、2001年の16,357,572人をピークにその数は減少傾向を示し、2003年には13,296,330人となった(法務省出入国管理局統計)。

輸入マラリアの年間届け出患者数は、1999年4月の「感染症法」の施行で「全数届け出」が法的に強化され、1999年には112例、2000年には154人まで増加したものの⁴⁾、2001年には109人、2002年には83人に減少した⁵⁾。しかしながら2004年になって、わが国からの渡航者数が回復する兆しが認められ、輸入マラリア患者数もそれにつれて増加するものと考えられる。

上記のわが国における輸入マラリア症例の特徴を調べると、1990年からの10年余りで、徐々に熱帯熱マラリアの比率が三日熱マラリアのそれより増えてきて、およそ50%に達している⁶⁾。これはアフリカ地域からの熱帯熱マラリア症例が増えていることによる。日本人患者数対外国人患者数はおよそ2対1、男性患者数対女性患者数もおおよそ2対1というのが近年の傾向である。年齢階級別には、20代から30代に患者数のピークが認められる。輸入熱帯熱マラリア患者の中には、適切な診断と治療が得られずに死亡する例が毎年のようにでており、致死率は3.3%と他の先進国に比べて高い値を示していることが大きな問題である。

一方、北米や西欧諸国などの特にアフリカ系の移民が、里帰りして流行地に住む親戚や友人などを訪ね、帰国後発症する輸入マラリアが重大な関心事項となっている。英語で「VFRs (visiting friends and relatives) のマラリア」と区別することがあり、イギリスではアフリカへの一般旅行者の3倍のリスクがVFRsのマラリア発生率に認められている⁷⁾。ヨーロッパでは、特にフランスでの輸入マラリア報告数の増加が目立ち、1998～2001年では年間2,900～4,200例が報告され、実際には5,900～8,100例の発生があると推定されている⁸⁾。そのうち9割以上がアフリカで感染していると考えられ、なかでもVFRsの割合が多く、種別では8割以上が熱帯熱マラリアである。その他、英国では年間1,100～2,100例、ドイツでは800～1,000例の輸入マラリアが報告されている。

3. 輸入マラリアの診断・治療法

1) 病原体・蛋白・遺伝子の検出

輸入マラリア患者を重症化に陥らせず適切な治療に導くためにもっとも大切なことは、いかに迅速かつ正確にマラリアと鑑別診断できるかである。従来よりマラリアの確定診断は、ギムザ染色を施した患者末梢血の薄層塗抹標本を顕微鏡で観察し、赤血球に感染したマラリア原虫を直接検出することによる。感染した原虫の形態から種を鑑別し、赤血球寄生率をもとめることが、治療方針に必要である。本法は、診断法としての確実性、簡易性、迅速性を総合して、他の高度な診断法の追従を許さない。わが国で輸入マラリア患者を診断する場合には、この顕微鏡観察による検査が、他のあらゆる臨床検査に優先されるべきで、各医療機関における検査診断能力の一層の向上が望まれるところである。

一方、患者末梢血中のマラリア原虫由来の特異的蛋白を、免疫学的な手法を応用して検出できる簡易法が種々キット化され、市販のレベルに到達している⁹⁾。原虫特異蛋白に対するモノクローナル抗体が帯状に張り付けてある短冊状濾紙（ディップスティック）に、少量の末梢全血をしみ込ませると、陽性検体ではモノクローナル抗体の位置に一致して紫色の線が現れる（写真1）。本法は熟練した技術を必要とせず、1検体10分程度で検査が終了する。すなわち鋭敏性、簡易性、迅速性に優れ、今後わが国におけるマラリア診断法として、その導入の必要性が強く望まれるものと考えられる。

また、PCR法の応用による診断法では、ヒトに感染する4種のマラリア原虫にそれぞれ特異的なDNA配列を増幅することで、種の鑑別診断が可能となる¹⁰⁾。とくに本法は鋭敏度が高く、顕微鏡検出限界以下の低い寄生率の検体でも診断が可能ながある。現在多くの病院の検査室では、感染症をはじめとする各種疾病のPCR診断が日常的に行なわれるようになってきており、マラリアの診断においても、適切なプライマーの入手でそ

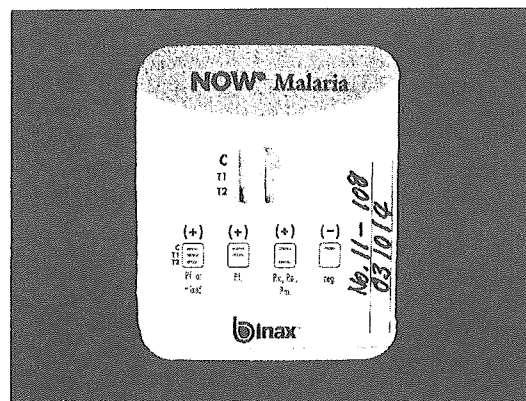


写真1 Now® Malaria for Whole Bloodテスト (Binax社, USA)

さまざまなディップスティック法の中で、普及度の高いカード型テストキット。中央の小窓にディップスティックが見えるが、C（対照）およびT1の位置にバンドが出ているので、熱帯熱マラリアと判定される。

の汎用性が高まることが期待される。

2) わが国における治療方針

わが国においてマラリア患者に投与することができる簡易な処方例（薬価収載、健保適用）は、実際的には次の2法に限られてくる。病態によっては適切な治療を施すことが困難である。

(1) ファンシダール錠®（スルファドキシシン500mg/ピリメサミン25mg合剤）

通常成人には3錠単回投与。

(2) メファキン「エスエス」錠275®（塩酸メフロキン275mg）

通常成人には体重に応じて、30kg以上45kg未満では初回2錠、6～8時間後に1錠、45kg以上では初回2錠、6～8時間後に2錠。

三日熱マラリアおよび卵形マラリアでは、肝内の休眠型原虫（ヒプノゾイト）を殺滅し再発を防止する根治療法として、プリマキンを追加しなくてはならない。

上記の標準的治療法を施した後も、末梢血の赤血球寄生率が減る傾向が認められない場合（それどころか寄生率が上昇する場合）は、同薬に対して高度の耐性と判定し、早急に、Malarone®

(atovaquone/proguanil hydrochloride 合剤) や Coartem® (別名 Riamet®) (artemether/lumefantrine 合剤) などを投与する必要がある。また、重症をきたした例では、キニーネの製剤 (Quinimax®) やチンハオス誘導体 (artesunate®) などを駆使しながら患者の全身管理にあたらなければならない。(上記 (1), (2) 以外の薬剤の入手法や治療の実際に関する相談などは、筆者または「熱帯病治療薬研究」班 (<http://www.ims.u-tokyo.ac.jp/didai/orphan/index.html>) に問い合わせる)

4. 渡航者の感染予防—マラリア予防の原則

マラリア予防の3原則は、1) 個人的防蚊手段 (蚊に刺されないための工夫)、2) 予防内服、3) スタンバイ緊急治療 (マラリアが疑われるときに、旅行者自身の判断で緊急的に治療薬を服用すること) である。すべての渡航者で1) が基本となるが、マラリア罹患のリスク、重症化のリスクが高い場合には2) や3) の薬剤使用も積極的に考慮する必要がある。もちろん薬剤の副作用もありうるので、慎重な判断が要求される。

1) 個人的防蚊手段

日本人海外渡航者の80%は8日未満の短期滞在であることより、この個人的防蚊手段がマラリア感染予防法としてもっとも勧められるが、数カ月から数年の滞在を必要とする渡航者にとっては、蚊の吸血を防ぎきることは決して容易ではない。ハマダラカの種により吸血時間のピークが薄暮、深夜、薄明と異なり、さらに屋外で好んでヒトを吸血する種や、屋内での吸血を専らにする種など、その吸血パターンにより防衛策が異なってくる。戸外では長袖長ズボンを着用し、肌の露出部をできるだけ少なくすること。また、市販の虫避けスプレーなどの昆虫忌避剤を肌に塗布することも効果的である。忌避効果のある成分 *N, N*-diethyl-*m*-toluamide (DEET) は、欧米では30~35%の濃度が推奨されており、4~6時間有効とされるが、

発汗が多いときなどには頻繁に使用する必要がある。国内で市販されているのは10%台のものが多く、この場合にはさらに頻繁に塗布する必要がある。夜間屋内で就寝するときは、網戸や蚊帳、電気式蚊取器、蚊取線香、殺虫剤スプレーの使用が推奨される。蚊帳としては、ピレスロイド系殺虫剤を染み込ませたものが防蚊効果が高い。エアコンの付きの密閉した部屋に宿泊するのも、当然のことながら望ましい。

2) 予防内服

抗マラリア薬の予防内服も発症を防ぐために極めて有用であるが、わが国からの渡航者へ予防内服薬としては、ようやくメファキン®が予防用に処方できるようになった。渡航者の滞在地や滞在期間を慎重に考慮して、予防投薬の必要性を勘案する必要がある。またその効果・毒性について十分な説明を行ない、服用の同意を得ておかなければならない。メフロキンはとくに精神神経系副作用が多いことが報告されているが、それらの中には不眠、“奇妙なあるいは鮮明な夢”をみることなど、容認可能な症状が多く含まれている。入院を必要とするほどの重篤な副作用は10,000人に1例程度とされている。世界中で服用した人はすでに1,500~2,500万人に達するといわれる。

(1) 用法・用量

体重30~45kgでは3/4錠、体重45kg以上では1錠を週1回。流行地到着1週間前から同地を離れて4週まで。最長投与期間は12週までが原則。

(2) 禁忌・副作用

新生児・乳児、妊婦 (その可能性のある人) ・授乳婦、てんかん患者、精神病患者に禁忌。クロロキン、キニーネ、ハロファントリン投与中のマラリア患者に併用禁忌。副作用としては嘔気・嘔吐などの消化器症状、平衡感覚障害、精神神経症状の頻度が高い。スティーブンス・ジョンソン症候群、中毒性表皮壊死症などの重大な副作用も報告されている。