

We then examined the expression patterns of mRNAs for these molecules by real-time quantitative reverse transcription-polymerase chain reaction (RT-PCR).

## 2. Materials and methods

### 2.1. Co-culture of HUVECs with PRBCs

HUVECs were isolated and cultured with a modified method described by Jaffe et al. [12]. Isolation of HUVECs were conducted as follows [13]: the HUVECs were identified by their typical cobblestone monolayer morphology and were confirmed to constitutively express CD31 and von Willebrand factor by means of immunocytochemistry and flow cytometry (data not shown). For all experiments, the cell cultures passaged two to six times were used.

Six isolates of *P. falciparum* were examined in the present study: two isolates (MP 058 and AA 863) were from patients with uncomplicated malaria, two isolates (NAC 42 and NAC

44) were from patients with severe malaria, and two isolates (AQ 1133 and AQ 1142) were from patients with CM (Table 1). Our classification of uncomplicated malaria, severe malaria, and CM was based on World Health Organization (WHO) criteria [14]. In brief, uncomplicated malaria patients had normal red blood cell (RBC) counts, Hb levels (g/dl), and hematocrit (%), and severe malaria patients had at least one complication of WHO's criteria, such as low RBC counts, Hb levels (g/dl), or hematocrit (%), prostration, jaundice, or renal impairment. CM patients were presenting Glasgow coma score of 9 or less. Collection of patient specimens was approved by the Ethics Committee of the Faculty of Tropical Medicine, Mahidol University, Thailand.

Parasites were cultured with the method of Trager and Jensen [15] with slight modification. To co-culture with HUVECs, schizont-stage parasites were isolated with an isotonic Percoll gradient method [16]. Confluent monolayers of HUVECs were cultured at a density of  $1 \times 10^6$  cells in 25-cm<sup>2</sup> tissue culture flasks containing fresh human endothelial-

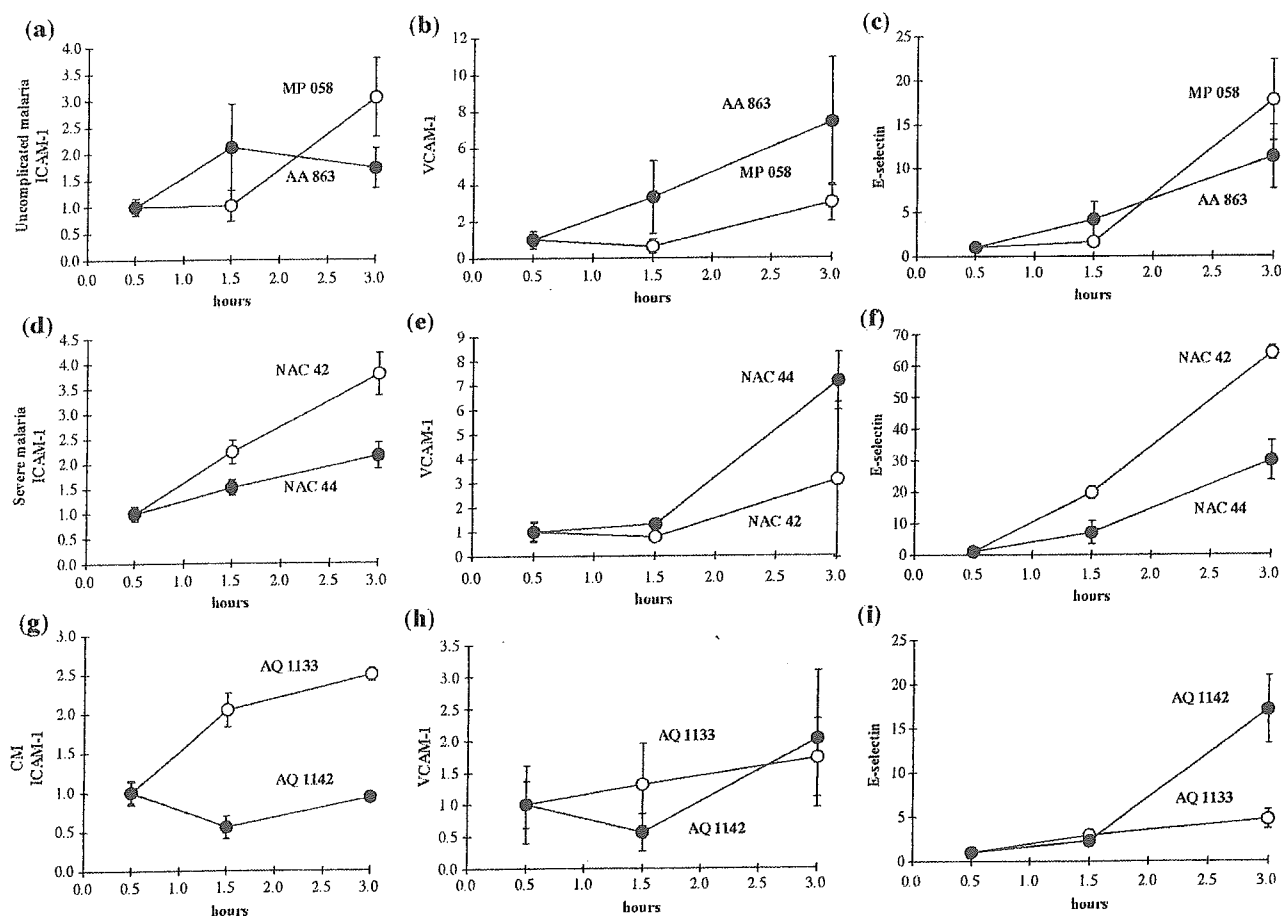


Fig. 1. Patterns of expression of adhesion molecule mRNAs in HUVECs co-cultured with PRBCs from uncomplicated malaria (a–c), severe malaria (d–f), and CM (g–i) patients. The vertical line represents the relative expression values of the specific mRNAs that were normalized with that of the GAPDH mRNAs. Then, each value on the graphs was indicated relative to the value at 0.5 h. Note the difference of the scale of each graph. The horizontal line represents co-culture time (hours). (a), (d), and (g) show expression patterns of ICAM-1 mRNA. (b), (e), and (h) show expression patterns for VCAM-1 mRNA. (c), (f), and (i) show expression patterns for E-selectin mRNA. ○ and ● in (a–c) indicate co-culture with PRBCs from MP 058 and AA 863, respectively. ○ and ● in (d–f) indicate co-culture with PRBCs from NAC 42 and NAC 44, respectively. ○ and ● in (g–i) indicate co-culture with PRBCs from AQ 1133 and AQ 1142, respectively. Each data point is the mean value and the error bars on the each point indicate the standard deviations (±) of the three independent assays. See Table 1 for names of the PRBC isolates.

SFM basal growth medium (Invitrogen, CA, USA) supplemented with 10% heat-inactivated fetal bovine serum (FBS, Invitrogen), 25 µg/ml gentamicin (Invitrogen), and 1% glutamine. Before the experiment, cells were kept quiescent overnight with M199 supplemented with 1% FBS. HUVECs ( $1 \times 10^6$  cells in  $25 \text{ cm}^2$ ) were co-cultured with  $3 \times 10^6$  schizont-stage PRBCs from patients with malaria of different severities.

## 2.2. RNA preparation and real-time quantitative RT-PCR

HUVECs co-cultured with PRBCs were harvested at 0.5, 1.5, and 3 h after the incubation was started. Total RNA (0.5–5.0 µg) was extracted from the HUVECs with TRIzol reagent (Invitrogen). Total RNA was reverse transcribed into cDNA with a Ready-To-Go You-Prime First-Strand Beads kit (Amersham Biosciences, NJ, USA) with NotI-(dT)<sub>18</sub> primer (Amersham Biosciences). Real-time quantitative RT-PCR was performed with the resulting cDNA as template and specific oligonucleotide primers and TaqMan probes. Primers and

TaqMan probes used for the sequence-specific PCR were designed with Primer Express version 1.0 software (Applied Biosystems Japan, Chiba, Japan) according to sequences of each gene available in GenBank (Table 2). TaqMan probes were labeled at the 5' end with FAM (6-carboxyfluorescein) reporter dye and at the 3' end with TAMURA (6-carboxytetramethylrhodamine) quencher dye. Reaction mixtures were amplified with an ABI PRISM 7900 Sequence Detection System (Applied Biosystems). Amplification conditions were 2 min at 50 °C and 10 min at 95 °C followed by 40 cycles of 95 °C for 15 s and 60 °C for 1 min. Continuous fluorescence observation of amplifying DNA was enabled with TaqMan Universal PCR Master Mix (Applied Biosystems). To compare the relative amounts of PCR products, the fluorescence intensity was recorded by cycles for each amplification and analyzed with the ABI PRISM 7900 Sequence Detection System 2.1 Software (Applied Biosystems). The GAPDH gene was amplified with TaqMan GAPDH control reagent (Applied Biosystems) as an internal control.

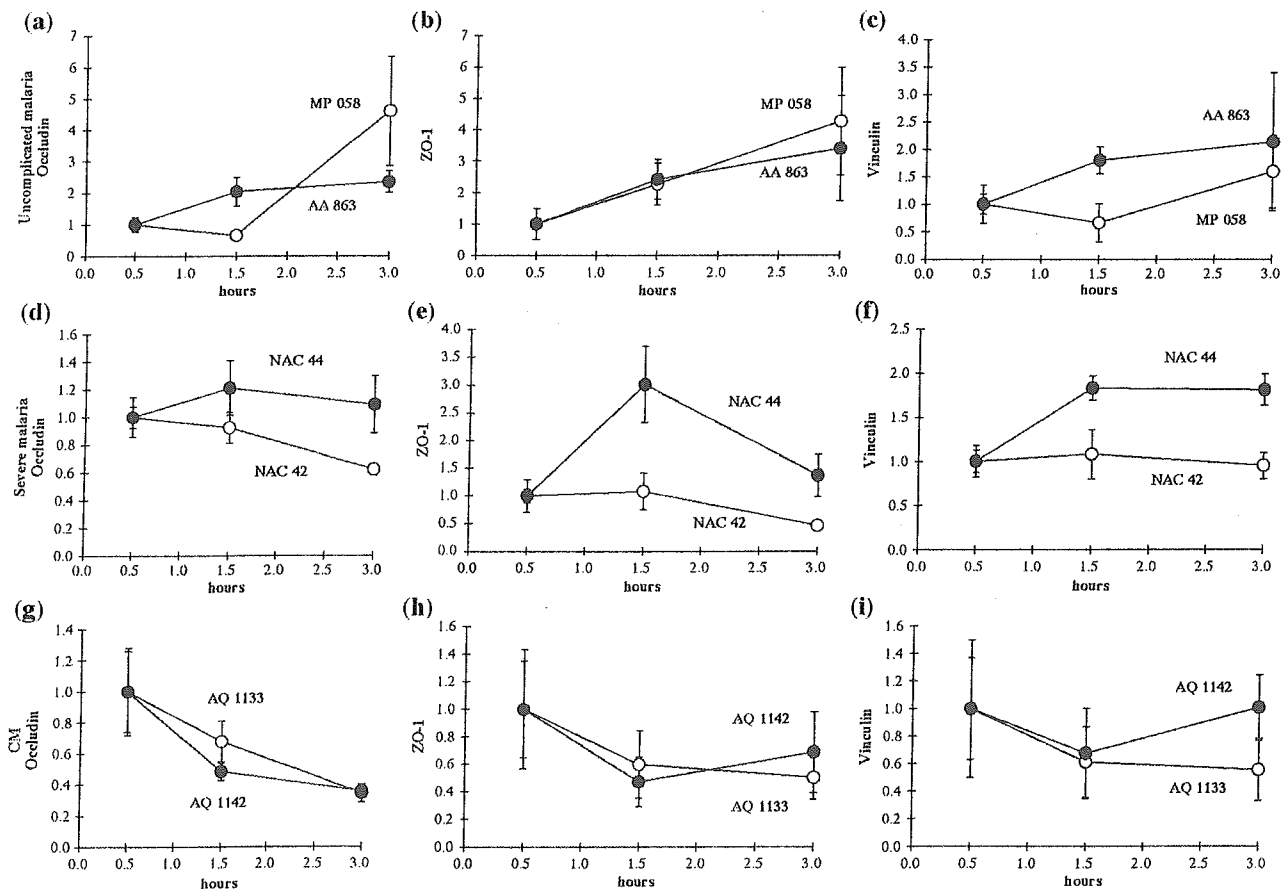


Fig. 2. Patterns of expression of tight junction molecule mRNAs in HUVECs co-cultured with PRBCs from uncomplicated malaria (a–c), severe malaria (d–f), and CM (g–i) patients. The vertical line represents the relative expression values of the specific mRNAs that were normalized with that of the GAPDH mRNAs. Then, each value on the graphs was indicated relative to the value at 0.5 h. Note the difference of the scale of each graph. The horizontal line represents co-culture time (hours). (a), (d), and (g) show expression patterns of occludin mRNA. (b), (e), and (h) show expression patterns for ZO-1 mRNA. (c), (f), and (i) show expression patterns of vinculin mRNA. ○ and ● in (a–c) denote co-culture with PRBCs from MP 058 and AA 863, respectively. ○ and ● in (d–f) denote co-culture with PRBCs from NAC 42 and NAC 44, respectively. ○ and ● in (g–i) denote co-culture with PRBCs from AQ 1133 and AQ 1142, respectively. Each data point is the mean value and the error bars on the each point indicate the standard deviations ( $\pm$ ) of the three independent assays. See Table 1 for names of the PRBC isolates.

### 3. Results

We synthesized cDNAs from total RNAs extracted from HUVEC cells co-cultured with PRBCs and then examined expression of various adhesion molecules by RT-PCR. Patterns of expression of mRNAs for adhesion molecules and tight junction molecules in HUVECs co-cultured with PRBCs are shown in Figs. 1 and 2, respectively. Levels of mRNAs for all three adhesion molecules (ICAM-1, VCAM-1, and E-selectin) were elevated in HUVECs according to the time in culture (0.5, 1.5, and 3.0 h), and the patterns of mRNA expression were similar among co-cultures of HUVECs with PRBCs from patients with malaria of different severities (Fig. 1a–i). In contrast, expression patterns of mRNAs encoding tight junction molecules (occludin, vinculin, and ZO-1) in HUVECs differed depending on the source of the PRBCs (Fig. 2a–i). When HUVECs were cultured with PRBCs from uncomplicated malaria patients, expression of mRNAs for tight junction molecules by HUVECs increased with culture time (Fig. 2a–c). HUVECs co-cultured with PRBCs from severe malaria patients showed no change in levels of tight junction mRNAs during the culture time (Fig. 2d–f). HUVECs co-cultured with PRBCs from CM patients showed decreased expression of tight junction mRNAs with increased culture time (Fig. 2g–i).

### 4. Discussion

In the present study, we observed increased expression of mRNAs encoding adhesion molecules ICAM-1, VCAM-1, and E-selectin by HUVECs co-cultured with PRBCs. Viebig et al. [17] also reported that PRBCs directly stimulate human endothelial cells and induce expression of adhesion molecules, such as ICAM-1 and CD44. This process may not require paracrine stimulation by proinflammatory mediators released from PRBC-stimulated immune cells because the endothelial cell stimulation occurs after a short time (30 to 60 min) of physical contact with PRBCs and is correlated with the number of PRBCs [17]. In cytoadherence assays, the percentages of PRBCs from patients with uncomplicated malaria, severe malaria and CM binding to HUVECs were 10.5%, 22.0%, and 37.5%, respectively (our unpublished data). The fact that PRBCs from CM patients showed a higher affinity for HUVECs suggests that they may provide stronger stimulation of HUVECs. However, in the present study, we did not observe significant differences in relative mRNA levels for adhesion molecules between the three PRBC groups. In contrast, expression of mRNAs for tight junction molecules were lower in the severe malaria group than that in uncomplicated malaria group and lowest in the CM group among the three PRBC groups as culture time increased. It appears that down-regulation of expression of tight junction molecules may be directly associated with adherence of PRBCs to endothelial cells.

The three tight junction proteins (occludin, vinculin, and ZO-1) examined in the present study have been reported to play important roles in construction of the tight junctions of the blood–brain barrier [18]. Down-regulation of expression of

tight junction molecules would decrease the integrity of endothelial cells in the microvasculature and lead to edema, particularly in the brain, which is one of the characteristic features of CM. The results of the present study were also consistent with immunohistochemistry data from post-mortem tissues taken from Vietnamese adults [9] and Malawian children [10], which showed loss of ZO-1, occludin, and vinculin, most notably in vessels containing sequestered PRBCs.

Further studies are needed to clarify the mechanism underlying the down-regulation of expression of mRNAs for tight junction proteins, which is likely caused by the direct contact between PRBCs and endothelial cells, and this information should provide insights into the etiology of tight junction dysfunction in CM and may aid in development of new therapies for CM. This is the first report that suggests that the expression of mRNAs for tight junction proteins in endothelial cells may be altered by direct contact with PRBCs from patients with falciparum malaria.

### Acknowledgments

The present work received financial support from 1) the Royal Golden Jubilee Ph.D. (RGJ PhD) Program, Thailand Research Fund Bangkok to P. Susomboon, 2) a grant from the Faculty of Tropical Medicine, Mahidol University, Ministry of University Affairs, Thailand, and 3) a Grant-in-Aid for Scientific Research (International Research) (16406012) from the Japan Society for the Promotion of Science. We are grateful to the patients admitted to the Hospital for Tropical Diseases (Bangkok) for providing blood samples and would like to thank Rajvithi Hospital for providing fresh umbilical cords from healthy newborns.

### References

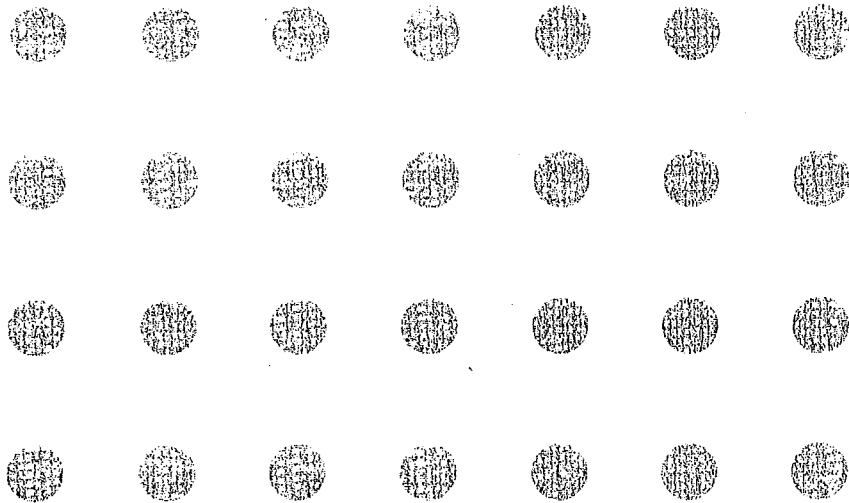
- [1] World Health Organization. World malaria situation in 1994: Parts I–III. *Weekly Epidemiol Rec* 1997;72:269–90.
- [2] Baruch DI, Pasloske BL, Singh HB. Cloning the *P. falciparum* gene encoding PfEMP1, a malarial variant antigen and adherence receptor on the surface of parasitized human erythrocytes. *Cell* 1995;82:77–87.
- [3] Roberts DD, Sherwood JA, Spitalnik SL, Panton LJ, Howard RJ, Dixit VM, et al. Thrombospondin binds falciparum malaria parasitized erythrocytes and may mediate cytoadherence. *Nature* 1985;318:64–6.
- [4] Baruch DI, Rogerson SJ, Cooke BM. Asexual blood stages of malaria antigens: cytoadherence. *Chem Immunol* 2002;80:144–62.
- [5] Barnwell JW, Asch AS, Nachman RL, Yamaya M, Aikawa M, Ingravallo P. A human 88-kD membrane glycoprotein (CD36) functions in vitro as a receptor for a cytoadherence ligand on *Plasmodium falciparum*-infected erythrocytes. *J Clin Invest* 1989;84:765–72.
- [6] Rogerson SJ, Chaiyaroj SC, Ng K, Reeder JC, Brown GV. Chondroitin sulfate A is a cell surface receptor for *Plasmodium falciparum*-infected erythrocytes. *J Exp Med* 1995;182:15–20.
- [7] Fried M, Duffy PE. Adherence of *Plasmodium falciparum* to chondroitin sulfate A in the human placenta. *Science* 1996;272:1502–4.
- [8] Ockenhouse CF, Tegoshi T, Maeno Y, Benjamin C, Ho M, Kan KE, et al. Human vascular endothelial cell adhesion receptors for *Plasmodium falciparum*-infected erythrocytes: roles for endothelial leukocyte adhesion molecule 1 and vascular cell adhesion molecule 1. *J Exp Med* 1992;176:1183–9.

- [9] Brown H, Hien TT, Day N, Mai NT, Chuong LV, Chau TT, et al. Evidence of blood–brain barrier dysfunction in human cerebral malaria. *Neuro-pathol Appl Neurobiol* 1999;25:331–40.
- [10] Brown H, Rogerson S, Taylor T, Tembo M, Mwenechanya J, Molyneux M, et al. Blood–brain barrier function in cerebral malaria in Malawian children. *Am J Trop Med Hyg* 2001;64:207–13.
- [11] Brown HC, Chau TT, Mai NT, Day NP, Sinh DX, White NJ, et al. Blood–brain barrier function in cerebral malaria and CNS infections in Vietnam. *Neurology* 2000;55:104–11.
- [12] Jaffee EA, Nachman RL, Becker CG, Minick CR. Culture of human endothelial cells derived from umbilical veins. *J Clin Invest* 1973;52:2745–56.
- [13] Shen J, T-To SS, Schrieber L, King NJ. Early E-selectin, VCAM-1, ICAM-1, and late major histocompatibility complex antigen induction on human endothelial cell by flavivirus and comodulation of adhesion molecule expression by immune cytokines. *J Virol* 1997;71:9323–32.
- [14] World Health Organization. Severe falciparum malaria. *Tran Roy Soc Trop Med Hyg* 2000;94(suppl. 1):s1–90.
- [15] Trager W, Jensen JB. Human malaria parasites in continuous cultures. *Science* 1976;193:673–5.
- [16] Rivadeneira EM, Wasserman M, Espinal C. Separation and concentration of schizonts of *Plasmodium falciparum* by Percoll gradients. *J Protozool* 1983;30:367–70.
- [17] Viebig NK, Wulbrand U, Forster R, Andrews KT, Lanzer M, Knolle PA. Direct activation of human endothelial cells by *Plasmodium falciparum*-infected erythrocytes. *Infect Immun* 2005;73:3271–7.
- [18] Adams S, Brown H, Turner G. Breaking down the blood–brain barrier: signaling a path to cerebral malaria? *Trends Parasitol* 2002;18:360–6.

改訂 第4版

# 疾患別 最新処方

■監修  
矢崎義雄・菅野健太郎



MEDICAL VIEW

## 原虫感染症

### マラリア

Protozoan infection (Malaria)

<p>[1] 標準的治療法：③は国内未販売</p> <p>①メファキン「エスエス」錠275(塩酸メフロキン275mg/T) 4T, 分1～2</p> <p>②ファンシダール(スルファドキシシ500mg+ピリメタミン25mg/T) 3T, 分1</p> <p>③レゾヒン(クロロキン塩基100mg/T)</p> <p>第1日目初回投薬6T, その6時間後3T, 第2日目3T, 第3日目3T</p>
<p>[2] 三日熱, 卵形マラリアの再発予防(上記標準的治療法に追加する)：①は国内未販売</p> <p>①プリマキン(15mg) 2T, 分1(毎日およそ同じ時間に内服), 14日間</p>
<p>[3] 上記標準的治療薬に対して耐性が疑われる熱帯熱マラリア</p> <p>①メファキン「エスエス」錠275 5T, 分1～2</p>
<p>[4] 多剤耐性が疑われる熱帯熱マラリア：①～④はいずれも国内未販売</p> <p>①コアテム(アーテメサー20mg+ルメファントリン120mg/T)</p> <p>第1日目初回投薬4T, その8時間後4T, 第2日目から4T, 分1, 4日間</p> <p>②マラロン(アトバコン250mg+プログアニル100mg/T) 4T, 分1, 3日間</p> <p>③ハルファン(250mg) 6T, 分3(6時間間隔)</p> <p>④硫酸キニーネ(1,500mg/日)分3+ビブラマイシン(1,000mg/日)分3の併用7日間</p>
<p>[5] 合併症を伴う重症熱帯熱マラリア：①～④はいずれも国内未販売</p> <p>①アーテスネート(アーテスネート粉末60mg/V)</p> <p>初回1Vを5%炭酸水素ナトリウム0.6mLに溶解後, 5%ブドウ糖液5.4mLに混じて10倍に希釈する。これを3～4mL/分の速度で静注。その4時間後, 24時間後, 48時間後に反復静注。</p> <p>②アーテメセリ(アーテメサー100mg)</p> <p>初回投与量2V, 筋注, 以後1Vずつ12時間間隔で4V, 筋注</p> <p>③プラスモトリム(アーテスネート200mg/C)</p> <p>第1日目2C, 分2, 第2日目から1C, 分1, 4日間</p> <p>④キニマックス(キニーネ塩基240mg/V)</p> <p>2Vを500mLの生理食塩水, または, 5%ブドウ糖液に混じて4時間以上かけて点滴静注, 必要に応じて8～12時間後に反復する。</p> <p>(①～④のいずれかの処方急性期原虫血症から回復した後, メファキン「エスエス」錠275:5T, 分2を追加する:再燃予防)</p>
<p>[6] 渡航者の予防内服：①のみが国内で認可, その他は国内未販売</p> <p>①メファキン「エスエス」錠275 1T/週(渡航前1週から帰国後4週まで, 最長12週間)</p> <p>②マラロン(アトバコン250mg+プログアニル100mg/T) 1T, 分1(渡航前1～2日から帰国後7日まで毎日)</p> <p>③ビブラマイシン(100mg) 1T, 分1(渡航前1日から帰国後4週まで毎日, 最長8週間)</p> <p>④パルドリン(プログアニル100mg/T) 2T, 分1(渡航前1日から帰国後4週まで毎日)</p> <p>⑤レゾヒン(100mg) 3T/週(渡航前1週から帰国後4週まで, 総量100gまで)。耐性が報告されている地域では勧められない。</p>



## 処方のポイント

- 人に感染する4種のマラリア(4類感染症)の内、熱帯熱マラリア以外の3種のマラリアは、左頁標準的治療法のいずれかを用いて原虫血症を治療し、三日熱および卵形マラリアでは肝内型原虫に有効なプリマキンによる再発予防を必要に応じて追加する。
- 現在クロロキン耐性熱帯熱マラリアの流行拡散が世界中で認められ、とくにタイおよびその周辺国に頻度および耐性度が高い。他の抗マラリア薬にも一定の耐性が報告されだしており、治療薬が奏効しないと重症化に陥りやすい。
- 抗マラリア薬による治療効果判定のため、末梢血中の原虫寄生率および原虫形態の変化を、必ず毎日モニターする。
- 患者の問診にあたって、渡航歴、予防内服の有無、その薬剤の種類、さらにマラリアの経験がある患者では、既往歴および治療薬の種類を詳細に聞き出し、以前に用いた薬剤は避けて治療薬を選択する必要がある。
- 重症マラリアの合併症として、高度のマラリア原虫血症(5%以上)、昏迷や昏睡状態のいわゆる脳マラリア、重症貧血、黄疸、血清電解質バランス異常、腎不全、39℃を超える高熱、肺水腫、低血糖、ショック、低血圧、凝固系の異常、ヘモグロビン尿症などがその基準としてあげられるが、それぞれ個別の対症療法が必要となる。

## 使用上の注意

- 左頁の処方例には成人に対する投与量を記載した。小児などでは体重による補正が必要となる。
- わが国では薬価収載された抗マラリア薬はファンシダールおよびメファキンのみであるので、他の希少薬剤の入手は大学医学部などにおける専門家に相談する。
- 希少薬の投薬にあたっては、患者・家族への十分な説明とその同意をとること。
- 予防内服を勧める際は、渡航者の旅行地・滞在期間・行動計画などを聴取し、現地のマラリアの疫学情報と照らし合わせて、その必要性を十分検討すること。
- メファキンの予防内服は無保険診療となるので、服薬は渡航者個人の責任によって行うよう説明と同意をとる。

## 禁忌または慎重投与

- メファキン：悪心・嘔吐，平衡感覚障害，精神・神経症状に注意する。
- ファンシダール：サルファー剤過敏症の人，妊婦，授乳期の女性への投与に注意する。
- プリマキン：G-6-PD欠損症の人で溶血を起こしやすい。
- ハルファン：心電図上QT時間の延長を伴いやすい。心臓疾患を既往にもつ人に注意する。硫酸キニーネとの同時投与は禁忌。妊婦および1歳以下の小児には禁忌。
- マラロン：腎不全の患者の予防内服として禁忌である。テトラサイクリンやリファンピシンとの同時投与で、アトバコンの血中濃度が激減するので注意する。

[狩野繁之]

狩野繁之

1986年群馬大学医学部卒業。91年群馬大学大学院医学研究科博士課程修了。91年群馬大学医学部寄生虫学教室助手。93年同大学講師。96年同大学助教授。98年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、現在に至る。98年よりマヒドン大学熱帯医学部客員教授兼任。研究テーマはマラリアの流行制圧。趣味はマラソン。



Key words : malaria, drug resistance, artemisinin

## マラリアの新しい薬

かのう しげゆき  
■ 狩野 繁之

国立国際医療センター研究所

### Abstract

マラリアは、マラリア原虫がハマダラカで媒介されてヒトに感染して発症する病気である。赤血球に寄生するマラリア原虫は、有効な抗マラリア薬の血中濃度をあげることで100%殺滅することができる。しかしながら、薬剤が広く使われるのに比例して、その耐性原虫も急速に拡散し、今や世界で薬剤耐性マラリアが再興して、その流行は熱帯、亜熱帯の107ヶ国に広がり、年間罹患者数は3～5億人、死亡者数は150～270万人と増加の傾向にある。新規薬剤の開発が、世界で急ピッチに行われている。

ヨーロッパのほとんどの地域にはマラリアの流行が定着しており、このキナ樹脂が黄金に匹敵するほどの価値で取り引きされていたそうである。キニーネが広く使われるに従って、やがてマラリア原虫も同薬剤に対する耐性を獲得してきた。最初にキニーネ耐性が報告されたのは1910年のことである。しかしそれから100年ほど経った現在でも、キニーネは特に重症マラリアの治療薬としての重要な適用を残している。

### 1. 再興感染症としての薬剤耐性マラリア

古くから抗マラリア薬と言えばキニーネが有名である。南米アンデス山脈東側山麓の高山地帯を原産地とするアカネ科の喬木「キナノキ」からとれる成分で、インカ帝国の人々はその樹皮を砕いたり煎じたりして、発熱性疾患の特効薬として用いていたのである(図1)。そのキナノキが大西洋を渡ってヨーロッパに紹介されたのは1632年である。当時の

次に画期的な抗マラリア薬として1945年から全世界に広まったのはクロロキンである。第2次世界大戦後、熱帯地域の国々に欧米諸国が展開してゆくのに、クロロキンはなくてはならない薬剤であった。ところが1957年には早くもタイおよび中南米の2つのフォーカスからクロロキンに対する耐性マラリアが報告されだし、その後瞬く間に同耐性原虫は全世界に拡散していった。現在その報告が少ないのは中央アメリカと中近東、そして中国の

New antimalarial drug development: Shigeyuki Kano, Research Institute, International Medical Center of Japan



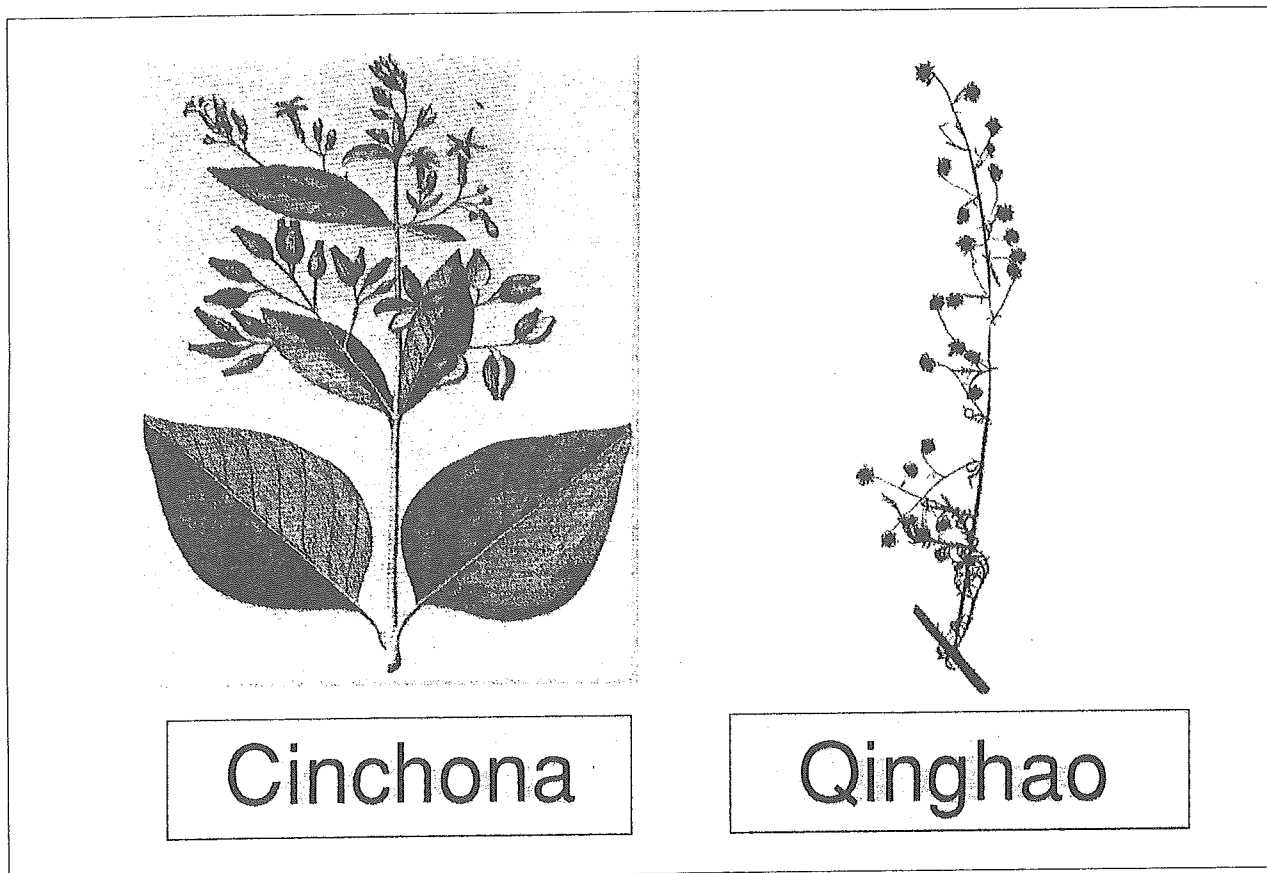


図1. キニーネが抽出される植物 Cinchona とチンハオスーが抽出される植物 Qinghao (マヒドン大学熱帯医学部、Prof. Sornchai Looareeswan の厚意による)

一部だけである。またファンシダール (sulfadoxine/pyrimethamine 合剤) に対する耐性は、同薬剤の使用とほぼ同時の1967年から既に報告され、アフリカはもとより、東南アジアおよび南アメリカに拡散している。1969年、当時のWHO事務局長 Marcolino Candau 博士は、「マラリア撲滅運動に関する限り、われわれはむしろ成功事例を数えるより、失敗例を枚挙するにいとまがない」と述べている。

そして、薬剤耐性マラリアに画期的に有効であるとの評判で、1977年から世界で使いだされたメフロキンに対する耐性は、わずか5年後の1982年に最初の耐性の報告があった。今やタイ王国のミャンマーとの国境付近で

は、50%以上のマラリア患者がメフロキン単剤では治療に失敗してしまうと報告されている (図2)。

## 2. わが国におけるマラリアの治療

わが国において輸入マラリア患者に投与することができる抗マラリア薬 (薬価収載、健保適用) は、ファンシダールおよびメフロキンに実際上限られる。標準的治療法として、軽症の熱帯熱マラリア及び他の3種のマラリア (三日熱、卵形、四日熱) の場合に、以下のいずれかの処方を用いる。

1) ファンシダール錠 (スルファドキシシ

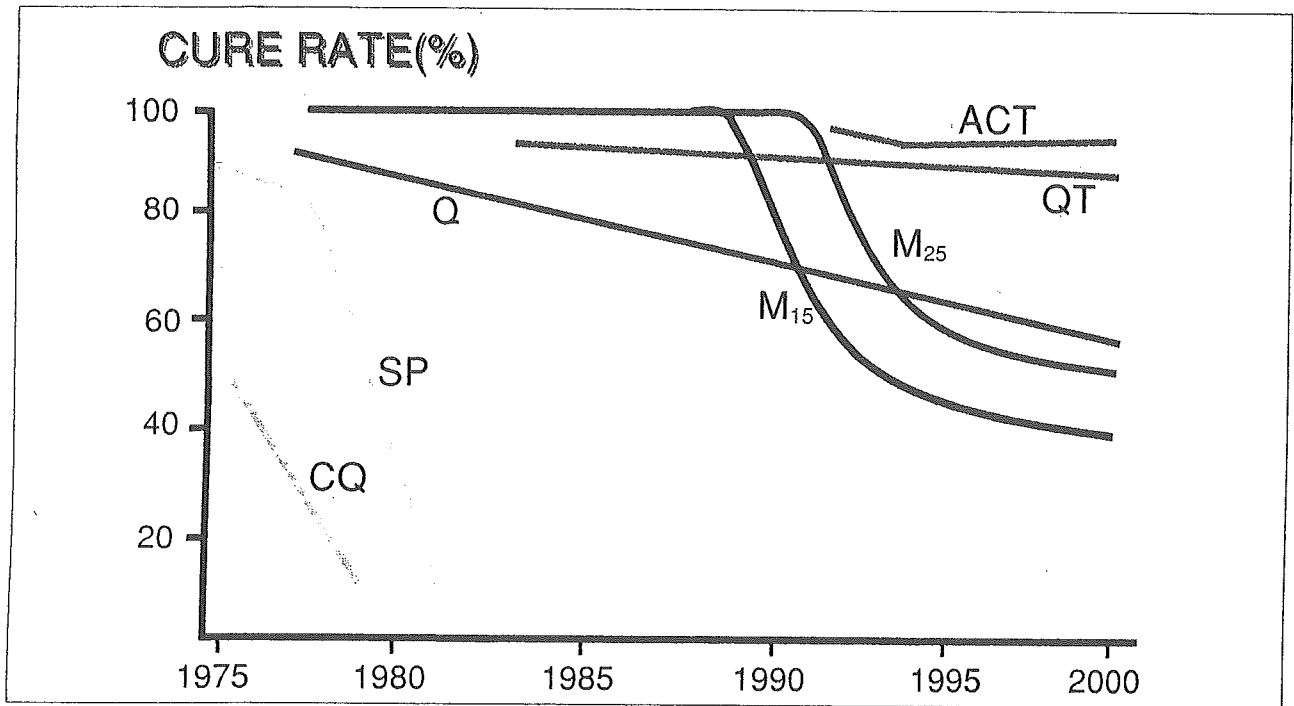


図2 タイ・マヒドン大学熱帯医学病院での種々抗マラリア薬による患者治癒率の推移  
(マヒドン大学熱帯医学部、Prof. Sornchai Looareeswanの厚意による)

CQ：クロロキン、SP：ファンシダール、Q：キニーネ、M15：メフロキン15mg/kg体重、M25：メフロキン25mg/kg体重、QT：キニーネ+テトラサイクリン併用療法、CT：artemisinin-based combination therapy

500mg・ピリメサミン25mg合剤)

通常成人には3錠単回投与。

2) メファキシン「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錠を処方する。

ファンシダールに対しては、Stevens-Johnson症候群が重大な副作用として知られる。メフロキンに対しては消化器症状(嘔気、嘔吐)や平衡感覚障害などの頻度が高いので注意を要する。

上述したように、タイを中心としたメコン川流域では、多剤耐性マラリアが流行しているため、同地で感染して日本国内で発症した

熱帯熱マラリア患者は、わが国の医療事情下では命の救いようがない症例ということがありえる。

### 3. 薬剤耐性マラリア治療の ワールドスタンダード

上記標準的治療法を熱帯熱マラリア患者に施した後、末梢血塗抹標本を必ず顕微鏡学的に経過観察し、3日間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WHO基準「早期治療失敗例(early treatment failure: ETF)」(日本語訳が定着していない)と判定し、早急にMalarone® (atovaquone250mg・proguanil hydrochloride

表1 artemisininをベースにした併用療法 (ACT) 処方例

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

100mg 合剤) や Coartem® (artemether 20mg · lumefantrine 120mg 合剤), キニーネ製剤 (Quinimax®) などのきわめて新しく開発された薬剤に切り替える。また, 治療開始後4~14日以内に原虫の再燃を見た場合は, 「遅延型治療失敗例 (late treatment failure: LTF)」(こちら日本語訳が定着していない) と判定し, やはり他の抗マラリア薬を処方する。

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, 抗マラリア薬の多剤併用療法 (CT: combination therapy) である。未だに有効性を残す数少ない抗マラリア薬を合わせ用いることで, それぞれの薬効の相乗効果

や原虫耐性の獲得の確率を下げることを狙う治療法である。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回の頻度で起きるものとすれば, 2種類のCTに完全に耐性を獲得する原虫が1つ現れるには $10^{20}$ の分裂回数が必要となる。マラリアの急性期における一人の患者中の原虫のバイオマスはおよそ $10^9 \sim 10^{14}$ であることより, 2種, 3種のCTの有効性が理解される。

最も好まれるCTは, 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(ACT)。artemisinin (qinghaosu/青蒿素/チンハオスー) は, 中国で古くから開発されてきた生薬で, 患者の原虫血症を急速に改善し, 重症な臨床症状の快復に即効性を持ち, 多剤耐性マラリア原虫に有効で, 末梢血中生殖母体の数を減らし, 血中半減期が数時間と短く, 副作用もほとんど認められない。(図1)。artesunate-mefloquineが最も実績のあるACTで, タイにおけるメフロキン増量療法がすでに25%の再燃率を示すようになっていいる中, 95%以上の有効性がすでに7年以上続いているとの報告がある。最近治験が進んだACTの処方例を表1に紹介する。

## 4. 重症マラリアの治療

重度の脳性マラリアまたは極めて高度の原虫血症を示す場合にも, チンハオスー誘導体が第一選択薬となりうる。Artesunate®は重症度に応じて剤形を選択することができる(静注薬, 筋注薬, 坐剤, 錠剤の順で即効性があるとの報告がある)。また, Artesunate®は治療後の再燃率が高いことより, 原虫血症が改善後は, メフロキンを通常量追加するのが一般的な治療法となる。

わが国において, 重症マラリアを診断した場合には, 筆者または創薬等ヒューマンサイ

エンス総合研究事業「熱帯病に対する治療薬研究班」(<http://www.iims.u-tokyo.ac.jp/didai/orphan/index.html>)に問い合わせるなどして、患者の救命のために適切な薬剤を速やかに入手しなければならない。

## 5. マラリアの予防

熱帯地への旅行者に、現地でのマラリアなどの感染症予防に関して適切なトラベルアドバイスを提供できる医療の充実が求められている。抗マラリア薬の予防内服は、発症を防ぐために極めて有用であるが、予防内服を勧める場合は、旅行者の滞在地や滞在期間を慎重に考慮して薬剤を選択しなければならない。またその効果・毒性について十分な説明を行い、なおかつ旅行者の責任において服用するよう同意を得ておかなければならない。

わが国ではようやくメフロキンが予防用に処方できるようになった。メファキン「エスエス」錠275（塩酸メフロキン275mg）を、体重30～45kgでは3/4錠、体重45kg以上では1錠を週1回経口投与する。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週までを基準とする。

わが国では認可されていないが、予防用に極めて有用な薬剤が開発された。Malarone<sup>®</sup> (atovaquone・250mg・proguanil hydrochloride 100mg合剤)で、体重40kg以上で毎日1錠を、流行地到着1日前から同地を離れて7日間投与する。マラロン成分であるアトバコンとプログアニルは、共に肝内型の原虫のステージにも有効であるので、causative prophylaxisとして上記のような処方が行える。短期旅行者で薬剤耐性マラリア流行地を訪れる旅行者に極めて有用である。

## 6. 新規薬剤開発の流れ

新規薬剤の開発で注目される潮流は、MMV (Medicines for Malaria Venture) というNPOの活動で、1999年9月にスイスに設立されたpublic-private partnershipである。WHO、World Bank、ゲイツ財団、ロックフェラー財団、Wellcome Trust、世界製薬会社協会などが提携して、候補薬剤の効果や安全性のスクリーニング、さらにはマーケティングまでを極めて迅速に請け負う仕組みである。毎年100前後の有力薬剤候補がスクリーニングされ、2004年6月の段階では21種の新規抗マラリア薬が開発に向かっている。

### おわりに

マラリア薬の開発の歴史は、戦争や征服の歴史と重なり、およそ25%の抗マラリア薬はアメリカの陸軍の研究所が開発した。さらに25%ほどの薬剤は製薬会社が利益を求めて開発したが、現在薬を最も必要としているマラリア流行地は世界の最貧困地域と大きく重なり、抗マラリア薬が大きな利潤を生まないために、製薬会社の薬剤開発のスピードが遅れている。残りの50%は中国政府が開発しているが、膨大な生薬・漢方薬のレパートリーを背景に、最近も新たな有効成分が見つかったとの報告がある。これらの研究成果に期待したい。

—<Bio Information>

#### 第58回日本胸部外科学会

日本胸部外科学会は下記の日程で学会を開催します。

会長：清水信義

会期：平成17年10月5日(水)、6日(木)、7日(金)

開催場所：岡山コンベンションセンター 他

〒700-0024 岡山市駅元町14-1

TEL 086-214-1000

解説 [ I ]

# マラリア予防・ 治療ガイドライン

狩野 繁之\*

わが国における輸入感染症の制御という課題は、近年ますますその重要性が認識されてきている。その中で、世界最大の国際感染症であるマラリアの予防・治療に対しては、熱帯医学、寄生虫学、国際保健医療学、そして旅行医学の学際的学問領域の専門家が、つとにその重要性を指摘し、具体的な研究・診療活動を続けてきた。特に2001年には、それらの研究の成果もあって、メフロキンによる治療と予防内服目的の投与が国内で承認され、同薬の適切な処方に関して特別な注意が必要となってきた。そこで、国際医療協力研究委託費「海外旅行者の健康管理及び疾病予防に関する研究(13公2)」および厚生労働科学研究費新興・再興感染症研究事業「マラリアの感染予防および治療に関する研究(H15-新興-22)」等で、それらに関わる研究班員を中心とした「マラリア予防専門家会議」を特別に編成し、まず、わが国のマラリア予防ガイドライン作成作業を行った。同専門家会議には、国立国際医療センター、国立感染症研究所、成田空港検疫所、労働者健康福祉機構海外勤務管理センターなどの厚生労働省系の技官ら、また、東京大学医科学研究所、東京慈恵会医科大学、東京女子医科大学に所属する文部科学省系の基礎・臨床研究者ら、さらには外務省福利厚生室、陸上自衛隊衛生学校、防衛医科大学校などの医(務)官ら、さまざまな省庁からの専門家が集まって、それぞれの立場と経験から議論を重ねた。このたび出版された「日本の旅行者のためのマラリア予防ガイドライン」はその研究成果であって、わが国の医療従事者にとって真に役立つものになっていると自負している。一方、わが国のマラリア治療ガイドラインはいまだに上梓できず、限られた抗マラリア薬で輸入マラリア患者に対応しなくてはならない医療環境が大きな問題となっている。

## はじめに

マラリア予防専門家会議により、2005年3月に「日本の旅行者のためのマラリア予防ガイドライン」(ISBN4-434-06047-3)が発刊された。本ガイドラインは、2004年10月に第45回日本熱帯医学会大会(山口恵三大会長)のワークショップで公開討論を経たため<sup>1)</sup>、日本熱帯医学会(竹内勤理事長)の後援で作成することができた。わが国における抗マラリア薬の使用は、限られた薬剤しか認可されていない現状を踏まえて、極めて実用的なガイ

\*Shigeyuki KANO 国立国際医療センター研究所/部長

ドラインとなったが、本稿ではその内容を紹介し、さらに将来のマラリア治療ガイドライン作成に向けた展望を解説したい。

## I. マラリア概説

(以下ガイドラインの目次に従う)

### 1. マラリアとは?

具体的にまとめると：①マラリアはメスのハマダラカの刺咬で感染する。②ヒトのマラリアには4種類(熱帯熱、三日熱、卵形、四日熱マラリア)ある。これらの種類と特徴は、ガイドライン中に

表1 マラリアの種類と特徴 (文献2より抜粋)

種類	潜伏期	発熱パターン	合併症	地理的分布	薬剤耐性
熱帯熱マラリア	7~21日, あるいはそれ以上	毎日, ときに 1日複数回	脳症, 肺水腫/ ARDS, 急性腎不 全, DIC様出血傾 向, 重症貧血, 代 謝性アシドーシ ス, 低血糖, 肝障 害	サハラ以南アフリ カ, 南アジア, イ ンドシナ半島, イ ンドネシア, フィ リピン, 中国南部, メラネシア, 南米 アマゾン川流域	深刻
三日熱マラリア	12~17日, あるいはそれ以上	初め毎日, その後1日おき	特になし	北アフリカ, 中東, アジア全域, メラ ネシア, 中南米	多少問題
卵形マラリア	16~18日, あるいはそれ以上	初め毎日, その後1日おき	特になし	サハラ以南アフリ カ	殆ど問題なし
四日熱マラリア	18~40日, あるいはそれ以上	初め毎日, その後2日おき	長期化するとネフ ローゼ症候群	世界各地に巣状に 分布	不明

表で示した(表1). ③短期間で重症化し, あるいは死亡に至る可能性があるのは熱帯熱マラリアである. ④したがって, マラリア予防にあたっては熱帯熱マラリアの予防が最優先課題となる. ⑤熱帯熱マラリアでは薬剤耐性の問題が深刻で, 予防と治療の両方に影響を与えている. ⑥三日熱マラリアでもクロロキン耐性が出現し始めており, 再発抑止に用いるプリマキンに対しても治療抵抗性の報告がある.

## 2. 世界におけるマラリア

①世界全体でのマラリア罹患者は年間3~5億人とされ, 死亡者は150~270万人とされていること, ②この中でサハラ以南の割合が大きく, 死亡者の90%以上は同地域での5歳未満の小児とされていること, を特記した. 地域ごとの特徴は, 世界におけるマラリア分布地図をガイドライン中に示すと共に概説した.

## 3. 旅行者のマラリア

①先進国の人間が罹患するマラリアの症例数は年間3万人に上るとされていること, ②地域としては, サハラ以南アフリカに滞在した時には東南アジアに比べてマラリア罹患率は100~500倍程度高く, しかも前者の場合, 殆どが熱帯熱マラリアであることを地域ごとの旅行者のマラリア罹患

数と共に概説した. ③日本での輸入マラリアの症例数は, 1999年4月にいわゆる感染症法が施行されてからは年間100人を超える数が報告されるようになってきていること, また国内のみでなく, 日本人が海外で罹患する例も無視できないことに注意を要する.

## 4. マラリアのリスク

マラリアのリスクについては, マラリア罹患のリスクと, 発症後の重症化あるいは死亡に至るリスクの2段階に分けて概説した. ①まず, マラリア罹患のリスクについては, 地域ごとのマラリアの分布, 季節的な変動, 滞在期間, 暗くなってからの行動, 宿泊形態, 防蚊対策, 予防内服などが関係すること, 特にマラリアを媒介するハマダラカは夜間の吸血性が高く, 旅行者が夕方~夜明けの時間帯に外出をする場合に罹患のリスクが高くなることを示した. ②発症後の重症化あるいは死亡に至るリスクについては, 旅行者の特異的な獲得免疫が関係すること, マラリア予防内服を行っていると, 仮に発症しても軽く済むことが多いことなどを記載した. ③一方, 重症化あるいは死亡のリスクをなくすには, 早期に診断して適切な治療を開始することが重要であること. 具体的には, マラリアが疑わしい時には, 国内外の専門医療機関を早期に受診できるかどうかとその分かれ道と

もなることを強調した。

## II. マラリア予防

(以下ガイドラインの内容に従い解説する)

### 1. 原則

マラリア予防の原則には3項目あり、それぞれを正しく理解し、使い分け、あるいは組み合わせることが重要である。マラリア流行地での、①最も基本的な予防法は、蚊に刺されないための工夫、すなわち防蚊対策、②抗マラリア薬を予防目的で服用すること、すなわち予防内服、③マラリアに罹ったと思われるときに、旅行者自らの判断で抗マラリア薬の治療量を服用すること、すなわちスタンバイ治療である。防蚊対策は徹底して行えば予防効果は高く、マラリア流行地に赴く全員が必ず実施すべきものと位置づけられる。薬物を用いる手段は、個々の旅行者におけるマラリア感染のリスク、および発症後の重症化あるいは死亡のリスク、さらには薬剤の副作用のリスクを総合的に判断して慎重に決定すべきである。

### 2. 防蚊対策

マラリアを媒介するハマダラカは、夕方から明け方の時間帯に活動し、屋内外で吸血する。旅行者は複数の防蚊対策を実施することで、マラリア罹患率を低下させることができる。以下に、防蚊対策のポイントを示す。①住居：屋内への蚊の侵入を防ぐことが重要である。窓には網戸を張る。エアコン付きの部屋では窓を開ける必要がないのでよい。②服装：長袖服・長ズボンなどを着用し、肌の露出を少なくする。③昆虫忌避剤(虫除け剤)：代表的な昆虫忌避剤は*N, N*-diethyl-*m*-toluamide(DEET)である。DEETの濃度が10%であれば2時間程度効果が持続するが、スプレーや塗布を頻繁に繰り返す必要がある。④殺虫剤：部屋を閉め切って、ピレスロイド系薬剤(特にペルメトリン)を含む蚊取り線香や電気式蚊取り器などを使用する。⑤蚊帳：使用前に孔やほつれがないかを確認する必要がある。蚊帳の裾を、マットレスなどの下に隙間なくもぐりこませることが重要

である。ピレスロイド系薬剤に浸した蚊帳(impregnated bed-net)の忌避効果は高いが、6ヵ月毎に薬剤に浸ける必要がある。

### 3. 予防内服

クロロキン耐性マラリアが広汎な地域に分布しており、世界的に使用されている予防薬は、クロロキン/プログアニル併用、メフロキン、ドキシサイクリン、アトバコン/プログアニル合剤などである。このなかで、日本で現在マラリア予防薬として認可されているのはメフロキン(商品名メファキン「エスエス」錠275)のみである。マラリアの感染リスクが高い地域に滞在する場合、欧米では予防内服を推奨することが多い。しかし、どの予防薬を投与しても効果は100%でないこと、副作用の発生がおりうることを認識する必要がある。

1) 絶対的適応：マラリア流行地域に滞在し、下記a)、b)の両者に該当する場合は、防蚊対策に加えて予防内服を行うことが強く勧められる。

a) 熱帯熱マラリアの高度流行地域に滞在する：通常はサハラ以南アフリカ、パプアニューギニア、ソロモン諸島、南米アマゾン川流域などがこの地域に該当する。

b) マラリア発症後に適切な医療対応が期待できない：この項目は、マラリア流行地に入ってから日本に帰国するまでの期間が7日未満の場合には該当しない。なぜなら、マラリアの潜伏期間は短くても7日で、それ以内に帰国するのであれば発症は日本国内となり、十分な医療対応が期待できるからである。

2) 相対的適応：上記の2項目の両者を満たさなければ、防蚊対策を中心に感染予防のアドバイスをする。それでも旅行者の希望が強く、予防内服を選択する場合は、マラリアのリスクと予防内服による副作用のリスクを勘案した上で実施すべきである。

3) マラリア予防薬(メフロキン)：以下に、国内でマラリア予防薬として認可されているメフロキンについて述べる。

a) 用法・用量：1週間に1錠(塩酸メフロキンとして275mg, メフロキン塩基としては250mg)を同じ曜日に経口投与する。流行地に入る1～2週間前に開始するが、過去に服用歴がない場合には、2～3週間前から開始することが勧められる。また、流行地を離れてからも4週間投与する必要がある。

b) 副作用：悪心・嘔吐など胃腸症状の頻度が高く、精神神経系副作用もみられることがある。めまい、平衡感覚障害、うつ、急性精神病、痙攣など、軽度から重度の症状までが報告されている。服用者の20%以上が何らかの副作用を訴えると言われるが、その殆どは不眠、悪夢などの軽度なものである。

c) 禁忌：てんかんの患者またはその既往歴のある患者、精神病の患者またはその既往歴のある患者。慎重投与：腎障害のある者、肝障害のある者、心臓の伝導障害のある者、 $\beta$ -遮断薬・Ca拮抗薬を服用している者、服薬中に航空機や車の運転・登山などを行う者。

d) 診療にあたっての留意事項：マラリア予防に関する指導・処方などの医療行為は健康保険の適用外であり、自費診療で実施しなければならないが、特に下記の事項に留意する。

- ・対象者は海外渡航を前提とする者でなければならない。
- ・医師は対象者の問診および診察を行い、副作用が発生する可能性の高い者を除外しなければならない。
- ・医師は対象者に服用法ならびに副作用の可能性について十分に説明し、最終的には対象者の同意を得てから処方箋を発行する。

4) 長期間の投与：メフロキンの投与期間は、わが国の添付文書では12週間を原則としている。

#### 4. スタンバイ治療

スタンバイ治療とは、マラリアを疑わせる発熱があり、迅速に医療機関を受診できない場合に、緊急避難的に抗マラリア薬を投与する方法で、マラリアによる重症化や死亡を予防する方法と捉えることができる。わが国では予防内服は法的に確立した医療行為であるが、スタンバイ治療はその点不明確である。具体的には以下の条件で行う。

a) マラリア流行地に入ってから7日以上が経過している。

b) マラリアを疑わせる38℃以上の発熱がある。

c) 24時間以内に医療機関を受診するのが不可能である。

本法はあくまでも緊急避難的な処置であり、医療機関の受診に取って代わるものではない。また、発熱の原因がマラリア以外の疾患の可能性もあり、また、マラリアであったとしても、スタンバイ治療で服用した薬剤が無効のこともありうるので、スタンバイ治療後も可及的速やかに医療機関を受診しなければならない。わが国でスタンバイ治療の対象となる薬剤は、メフロキン、スルファドキシシン/ピリメタミン合剤(商品名ファンシダール)、キニーネ経口薬の3種類である。

#### 5. 小児、妊婦、授乳婦への対応

1) 小児：マラリア流行地の住民では小児の罹患が多く、特に死亡例の殆どは小児であるとされる。Non-immuneの小児はマラリアに罹患すると、特に重症化や死亡の危険が高くなる。したがって、マラリア流行地に小児を帯同するのはできるだけ避けるべきである。小児は成人よりDEETに対する感受性が高いと考えられるが、通常の使用での重篤な副作用のリスクは極めて低いと考えられる。また、メフロキンの予防投与はわが国では小児を対象としていないが、欧米では5kg以上の小児に処方されている。

2) 妊婦：免疫力を持たない妊婦がマラリアに罹患すると、低血糖や肺水腫/ARDSを起こして重症化や死亡の危険が高くなり、また流産、早産、低体重児出産や、先天性マラリアの児の出生など



表2 予防内服とスタンバイ治療の比較(文献3より, 抜粋・加筆)

	長所	短所
予防内服	<ul style="list-style-type: none"> <li>・投薬方法が比較的簡単</li> <li>・全面的な効果がなくても, マラリアの発症を抑える一定の効果が得られる場合がある</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・副作用のリスクが, 予防内服の効果(ベネフィット)を上回る場合もある</li> <li>・誤った安心感を与える可能性がある</li> </ul>
スタンバイ治療	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ベネフィットが副作用のリスクを上回る可能性が高い</li> <li>・旅行者の自己責任の概念・危機管理意識を植え付けられる</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・マラリアの感染自体は抑えられない</li> <li>・服用方法が煩雑で間違いやすい</li> <li>・効果の判定が困難</li> <li>・治療に失敗すると次の手段が限られる</li> <li>・他の疾病であった場合に, それが悪化する可能性がある</li> <li>・法的な問題が残る</li> </ul>

も起こしやすい。したがって、妊婦がマラリア流行地へ旅行することはできるだけ避けるべきである。防蚊対策として昆虫忌避剤の使用が望ましい。DEETを通常通りに使用した場合には、胎児に対する影響はないと考えられている。ピレスロイド系殺虫剤に浸漬した蚊帳も問題ないとされている。メフロキンの予防内服は、欧米では妊娠4ヵ月以降からの処方が行われているが、わが国では妊婦への投与は認められていない。また、妊娠可能な女性の場合、メフロキンの服用終了後3ヵ月間は避妊することが望ましい。

3) 授乳婦：メフロキンは母乳中に少量移行するものの、欧米では児には安全とされている。しかしわが国では、メフロキン服用中は授乳を避けることとされている。

### III. 予防ガイドライン巻末参考資料

本ガイドライン巻末に、①参考文献(CDCやWHOからの旅行医学関連の冊子や、有用なホームページリスト)、②マラリア予防専門医療機関等リスト(全国23カ所の医療機関名と電話番号)、③海外医療機関参考リスト(海外邦人医療基金、海外勤務健康管理センター、在外公館医務官情報、厚生労働省検疫所のホームページURL)、④世界のマラリア流行状況と推奨されている予防薬(世界のマラリア流行108国・地域を、大きく4つのリスクグループに分類し、簡単なコメントと同地

域で推奨される予防薬を記載した)を資料として掲載して、ガイドライン利用者には有用な情報を提示した。

### IV. 「マラリア予防ガイドライン」今後の課題

ガイドライン作成の目的は、わが国の一般臨床医によるマラリア予防の円滑な実施が行えるための指針を示すこと、特に化学的予防法(予防内服、スタンバイ治療)が行えるようにすることである。目標としては、①日本からの旅行者のマラリア感染を予防し、不慮の感染による重症化や死亡を回避すること、②不必要な化学的予防による副作用の発生を防ぐこと、を掲げた。留意事項としては、①日本で入手できる薬剤を中心に記載したこと、②国内法の遵守を原則としたことである。

一方、本ガイドラインでは、予防内服とスタンバイ治療の長所と短所を比較した十分な議論<sup>3)</sup>を掲載しなかったため(表2)、両者いずれの選択を行うかに関して、一般臨床医に明確な判断基準を提示しきれなかった感もある。スタンバイ治療の法的な問題についても、①医師が診察することによって、相談者に対する抗マラリア薬の使用に関して医学的な問題がないことを確認すること、②抗マラリア薬の服用の留意点、逆に副作用を含めた服用すべきでない場合の留意点を相談者に十分説明すること<sup>3)</sup>、など具体的な診療行為上徹底すべき点を強調して、より積極的な姿勢を示しても

良かったと個人的には考えている。

## V. 「マラリア治療ガイドライン」への展望

わが国において輸入マラリア患者に投与することができる抗マラリア薬(薬価収載, 保険適用)は, ファンシダール, メファキン, キニーネ末に限られる。世界での多剤耐性熱帯熱マラリアの猖獗と拡散の現状にあって<sup>4)</sup>, わが国の医療事情下では効果的な治療ができない症例も報告されだしている<sup>5)</sup>。

薬剤耐性マラリア治療のワールドスタンダードは, 上記いずれか3剤をマラリア患者に施した後, 末梢血塗抹標本を必ず顕微鏡学的に経過観察し, 3日間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WHO基準「早期治療失敗例(early treatment failure: ETF)」(日本語訳が定着していない)と判定し<sup>6)</sup>, 早急にMalarone<sup>®</sup>(atovaquone 250mg・proguanil hydrochloride 100mg合剤)やCoartem<sup>®</sup>(artemether 20mg・lumefantrine 120mg合剤), キニーネ製剤(Quinimax<sup>®</sup>)などの新しく開発された薬剤に切り替える。また, 治療開始後4~14日以内に原虫の再燃を見た場合は, 「遅延型治療失敗例(late treatment failure: LTF)」(こちらも日本語訳が定着していない)と判定し, やはり他の抗マラリア薬を処方する。

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, 抗マラリア薬の多剤併用療法(CT: combination therapy)である<sup>7)</sup>。最も好まれるCTは, artemisinin誘導体をベースにしてそれと組み合わせた処方(artemisinin-based combination therapy: ACT)である<sup>8)</sup>。artemisinin(qinghaosu/青蒿素/チンハオスー)は, 中国で古くから開発されてきた生薬で, 患者の原虫血症を急速に改善し, 重症な臨床症状の快復に即効性を持ち, 多剤耐性マラリア原虫に有効で, 末梢血中生殖母体の数を減らし, 血中半減期が数時間と短く, 副作用もほとんど認められない<sup>9)</sup>。

これらのマラリア治療における最先端の話題と処方例などを慎重に考察して, 日本における輸入マラリア治療ガイドラインの作成を手がけている。

追記: 「日本の旅行者のためのマラリア予防ガイドライン」の著作権は, マラリア予防専門家会議にあることを付記し, 本稿を表すにあたり, 同会議のメンバーに厚く感謝を表します。また本稿には「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みます。

## 文 献

- 1) Kano S: Purposes of establishing preventive guidelines against malaria, Proceedings of the 45th annual meeting of Japanese Society of Tropical Medicine, Jpn J Trop Med 2005; 33: 43
- 2) マラリア予防専門家会議: 日本の旅行者のためのマラリア予防ガイドライン, マラリア予防専門家会議編, フリープレス, 東京 2005; p.1~43
- 3) 日谷明裕, 木村幹男: マラリア予防におけるスタンバイ治療の位置づけ, 日本醫事新報 2005; 422: 26~31
- 4) 狩野繁之: 薬剤耐性マラリアの分子メカニズムと疫学, 医学のあゆみ—特集: 抗菌薬UPDATE 2004; 209: 564~568
- 5) 狩野繁之, 木村幹男: マラリアの輸入は続く, 保健の科学 2004; 46: 574~578
- 6) WHO: Current status of antimalarial drug resistance, The use of antimalarial drugs, WHO/CDS/RBM/2001 2000; 33: 8~11
- 7) WHO: Combination therapy in the context of treatment policy, Antimalarial drug combination therapy, WHO/CDS/RBM/2001 2001; 35: 6~8
- 8) WHO: Artemisinin-based combinations, Antimalarial drug combination therapy, WHO/CDS/RBM/2001 2001; 35: 12~15
- 9) Wilairatana P, Looareesuwan S: The clinical use of artemisinin and its derivatives in the treatment of malaria, Artemisia, Wright CW ed., Taylor & Francis, London 2002; 289~307

## 10. 海外旅行とマラリア

狩野 繁之\*

ヒトは有史以前よりマラリアを運び、マラリアに倒れ、そしてマラリアを克服しながら現代にまで至っている。今、世界で新興・再興感染症が猖獗する中、海外旅行とマラリアというテーマは、旅行者にとって最も楽しいことと楽しくないことが裏腹に起きることを思い出させる。医療を提供する現場においては、マラリア感染後の診断・治療体制を確立するだけでなく、旅行前のトラベルアドバイスを充実させ、しかるべき予防法を旅行者に講じさせる必要がある。現在、わが国では治療および予防のためにメフロキンが使用できるようになった。マラリア予防ガイドラインも編まれ、専門家のネットワークで新規抗マラリア薬も確保されている。薬剤耐性マラリアをはじめとする世界のマラリア流行状況と、わが国での発生動向をよく理解し、最もアップデートされた診断・治療・予防法に関して知識を深めておくことが肝要である。

**Key Words** マラリア/旅行者/メフロキン/マラリア予防ガイドライン

## I はじめに

マラリアと旅行者。この2つは人類の開祖以来、もつれ合っただけでない糸のような関係を保ち続けている<sup>1)</sup>。近年の研究では、熱帯熱マラリア原虫の起源はおよそ8～900万年前で<sup>2)</sup>、ヒトがチンパンジーから別れたおよそ680万年前には、すでにエチオピアを中心としたアフリカ大陸で待機していたものと考えられている。そしてマラリアが今のように世界に広く分布できたのも旅行者のおかげであり、ヒト科の先祖に始まり、植民地移住者、奴隷、探検家、移民・難民、観光旅行者など、様々に異なった旅行形態を行ってきた人々が、まさにマラリアの旅行鞆となって原虫を運んだと考えられている。本稿では、現在の旅行医学におけるマラリアの問題点を解説する。

## II 世界におけるマラリアの発生動向

最新のWHOとUNICEFの報告(<http://rbm.who.int/wmr2005>)<sup>3)</sup>では、マラリアの流行は世界の熱帯、亜熱帯、さらには温帯の合計107カ国に及んでおり、およそ32億人が流行の危険性のある地域に居住している。そこでは年間罹患者数は3億5,000万人から5億人、少なくとも100万人以上の死亡者数が計上されている。現在のマラリアによる世界全体の経済的損失は、39 millions DALYs (Disability adjusted life years) と計算されるが、その流行はおよそ世界の貧しい地域に猖獗する傾きがあり、いわゆる最貧国におけるマラリアによる死亡率は最富国の250倍と見積もられる。国はマラリア対策に十分な費用が供出できないどころか、貧しさを増す一方に傾き、未来の国家の発展・開発をも阻害する。マラリアは貧困の単なる結果ではなく原因ともなっている。

Travelers' Malaria

\* 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 部長

(1459) 81

## 特集◎ 海外旅行と感染症

現在マラリアが世界で再興 (re-emerge) しているファクターとしては、① 原虫要因: 1950 年代後半からの薬剤耐性マラリア原虫の世界的拡散、② ベクター要因: 1960 年代後半からの殺虫剤に対するハマダラカの抵抗性の獲得、③ 宿主要因: ヒトを取りまく社会経済学的なファクター (大規模な開発、内乱・戦争、人口移動や難民の発生など)、④ 環境要因: 地球の温暖化や津波・洪水などの自然災害などが重要である。すなわちマラリアとは、病原体-媒介蚊-ヒトの微妙なバランスが保たれた生態系で維持されている疾病であり、そのバランスの崩壊が時にマラリアの突発性流行 (epidemic) を許すこととなる。旅行者は、このマラリアの生態系に自らを曝して移動するのであるから、旅行者自身へのリスク回避を図らねばならないが、世界の旅行者総数が年間累計で 50 億人と見積もられている現在<sup>1)</sup>、旅行者がマラリアの生態系側に与えるインパクトも省みなければならない。

### III 薬剤耐性マラリアの現状

古典的抗マラリア薬キニーネ (quinine) はアカネ科の喬木「キナノキ」からとれる成分で、大西洋を渡ってヨーロッパに紹介されたのは 1632 年であった。このキニーネが広く使われるに従って、やがてマラリア原虫も同薬剤に対する耐性を獲得し、最初にキニーネ耐性が報告されたのは 1910 年である。しかしそれから 100 年ほど経った現在でも、キニーネは特に重症熱帯熱マラリアの治療薬としての重要な適用を残している。

次に、画期的な抗マラリア薬として 1945 年から全世界に定着したクロロキン (chloroquine) に対する耐性が、1957 年に世界の 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。その後、クロロキン耐性熱帯熱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、中国、中近東の一部だけである。またファンシダール® (スルファドキシシン/ピリメサミン合剤) に対する熱帯熱マラリアの耐性は、同薬剤の使用とほぼ同時の 1967 年から既に報告され、これもクロロキン耐性マラリアと同様に世界中に拡散した (中米にはまだ報告がない)。さらに上記薬剤耐性熱帯熱マラリアに有効で、1977 年

から世界で使いだされたメフロキン (mefloquine) は、わずか 5 年後の 1982 年に最初の耐性の報告があった。現在タイ、ミャンマー、カンボジアのメコン川流域国で高度の耐性が認められ<sup>4)</sup>、南米の一部でも報告されている (図 1)。

一方、三日熱マラリアのクロロキンに対する耐性の報告も、アジア地域で散見されるようになった。また、肝内型原虫を殺滅するプリマキン (primaquine®) に対する耐性三日熱マラリア原虫が拡散しだしており、再発防止のための薬剤プロトコールの変更を余儀なくされている<sup>5)</sup>。

海外旅行者のマラリアの予防薬・治療薬の選択にあたっては、これら薬剤耐性マラリアの流行状況を十分に鑑みる必要がある。

### IV わが国での発生状況

1999 年 4 月、伝染病予防法改め「感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律」が施行され、マラリアの「全数届け出」が法的に強化されたことで、1999 年には 112 例、2000 年には 154 例まで輸入マラリアの届け出数が増加した。一方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 年の重症急性呼吸器症候群 (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)。この数値と連動して、輸入マラリアの年間届け出患者数は減少し、2001 年には 109 例、2003 年には 78 例になった。ところが 2004 年に出国者数が 16,831,112 人と回復したにもかかわらず、年間マラリア届け出数は 73 例とさらに減少し、この発生動向の原因を究明中である。

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。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で、適切な診断と治