

一県、スアンブンにある Rajanagarindra Tropical Disease International centre (RTIC) に来訪した患者のうち顕微鏡診断にて三日熱マラリア陽性と診断（熱帯熱マラリアとの mixed infection は除く）された患者で3歳以上を対象とし、研究の趣旨を説明後、参加に同意する患者のみを本研究の研究対象とした。妊娠の可能性のある女性、授乳中の女性は対象から除外した。全研究参加者（18歳以下は保護者）からコンセンツフォームを取得している。また、本研究はマヒドン大学熱帯医学部倫理委員会によって承認されている。研究対象となる患者は Directly Observed Therapy (DOT)グループ、Self Adminstrate Therapy (SAT)グループのいずれかに無作為に振り分けられ、DOT グループには14日間の治療期間、毎日 RTIC のスタッフが訪問し抗マラリア薬の投与を行い、SAT グループには RTIC にて三日熱マラリアと診断された日に、薬の飲み方の説明を行い、14日分すべての抗マラリア薬を渡した。すべての患者は Day 7, 14, 28, 60, 90 に RTIC のスタッフの訪問を受け、マラリア原虫の有無を調べるための顕微鏡診断用の血液採取を行った。また Day 0 にはマラリア原虫の遺伝子型を調べるための血液をフィルターペーパーを用いて採取した。

全例に対して90日間フォローアップを行ったがこの間に三日熱マラリア原虫が顕微鏡検査にて再び認められた場合、再度血液をフィルターペーパーに採取、上記と同じ方法により、三日熱マラリア原虫が再現した日より90日間追跡調査を行った。

## C. 研究結果

### 1) アジア貧困僻地におけるマラリア対策

貧困削減戦略ペーパーとマラリア対策戦略ペーパーについて大きな相違点はなかった。しかしながら、マラリア対策戦略のなかで特に貧困層にたいする対策が特化されているとはいえないこと、また貧困指定郡における聞き取り調査で以下の問題点が明らかにされた。1；僻地の貧困住民が残されたマラリア対策の重点地域であるが、初期診断・治療、健康教育、蚊帳の普及とともに十分にアクセスされていない。これはマラリア初期診断・治療については無償で行われることになっているが、情報伝達と配給システムが整備されておらず実際には行き届いていない。2；ヘルスポストにおける治療は一部の郡において改善されているが、これはEquity Fund等の普及によるものであるが、マラリア対策との連携はなされていない。3；健康教育は少数民族の言語を使用した教育機材の作成等が行われており進展を示しているが、公的保健機関が主導であり住民の自主性を促す戦略が実施となっておらず実際には十分な行動変容は得られていない。4；以上のサービス改善のための僻地へのアクセスに十分な予算付けがなされていない。

### 2) 三日熱マラリアの再発・再燃に関する疫学研究

合計216人（DOTグループ109人、SAT107人）を対象とした。男性/女性比は130/86（DOT 64/45, SAT 66/41）平均年齢22歳であった。90日間の追跡期間中に三日熱マラリア再現のエピソードは18（うち3例は2回再現）reappearance rate は6.94%（2回目の再現は含まず）であ

った。三日熱マラリア再現を Directly Observed Therapy (DOT)グループ、Self Administrate Therapy (SAT)グループの投薬方法別に Kaplan-Meier survival curve を算出して比べたところ有意差が見られた。

(Log-rank test:  $p = 0.021$ )

各関連因子について多重解析 (Multivariate Cox's Proportional Hazard Regression) を行った結果、投薬方法 (HR: 9.33,  $p = 0.011$ )、投薬開始までの発熱日数 (HR: 0.19,  $p = 0.018$ )、マラリア診断時のパラサイト数 (HR: 6.52,  $p = 0.002$ )、初回感染時の多遺伝子型感染の有無 (HR: 3.84,  $p = 0.036$ )、三日熱マラリア治療開始後の熱帯熱マラリア感染の有無 (HR: 11.36,  $p = 0.037$ )が、三日熱マラリア再現となんらかの関係をもつ可能性が示唆された (表 1)。

#### D. 考察

##### 1) アジア貧困僻地におけるマラリア対策

熱帯熱マラリアの感染は東南アジア各地において僻地・貧困地での流行に収束されつつある。しかしながら、上記の結果よりこれらの地域のマラリア制圧が今後容易に行われるとはいえないと推定された。マラリア対策戦略だけでは、これら地域への介入の限界が現在の状況を作り出しており、他プログラムとのインテグレーションが必要となる。

しかしながら、貧困層に対する保健サービスを受けるための Equity Fund は成果を得ているがその財源については一定期間、国際ドナーから受けられる場合のみの成果で、継続的に広範囲に普及されるには限界が指摘される。また他プログラムとのインテグレーションについては末

端レベルでの従事者の独自裁量によっていることが多く、他範囲における現実的なインテグレーションは示されていない。拡大予防接種事業 (EPI) と母子保健のインテグレーションがパイロット的にある地域で進められているが、実際にはマラリア対策が村落レベルでの PHC 活動をリードしている状態で、マラリア対策のさらなるスケールアップを行うには、財源の確保が一番の課題になってしまうだろう。一方、マラリア対策についてはドナーからの支援はグローバルファンドに現在集約されており期待される場所だが、最終的には貧困・僻地での保健システムの強化が整備されてこそ継続的な問題解決につながると想定される。

##### 2) 三日熱マラリアの再発・再燃に関する疫学研究

SAT グループは DOT グループに比べ三日熱マラリア再現の危険性が crude analysis で 4 倍、その他の要因との補正をしたあとは 9 倍になることが示唆された。SAT グループに対して行われたアンケート (回答数 106) によると、20 名 (18.9%) が 2 週間の投薬のうち少なくとも 1 回は薬を飲み忘れたと回答している。Response bias, Recall bias 等を考慮すればもう少し多くの患者が薬を飲み忘れていると思われる。この飲み忘れが意図的であるかは不明である。

三日熱マラリア治療開始後の熱帯熱マラリア感染は、ホストが再度マラリアに感染した場合に肝臓にある hypnozoite が刺激を受け再発が誘発されるという仮説に合致するが、本研究において治療開始後に熱帯熱マラリアに感染した患者数はわずか 9 名で、この結果は信頼性の低い

ものと思われる。更なる研究が必要である。多遺伝子型感染については、多くの遺伝子型が同時に宿主内に存在する場合の現象等を考えなければならないが今後の研究が必要である。

投薬開始までの発熱した日数は3日以上上のグループのほうがリスクが0.19倍になる。これには2つの理由が考えられる。1つはプリマキン投与開始時期とhypnozoiteの発生から安定するまでの時間的關係である。プリマキンがhypnozoiteにどのような作用を及ぼすか確認はされていないが、ミトコンドリアのubiquinone-linked pyrimidine synthesisを停止させるのではないかと考えられている。ダメージを受けたhypnozoiteは“休眠中”のためにそのダメージを修復することが出来ずにそのまま消滅していくというものである。Hypnozoiteはマラリアに感染後3日目には確認され10-15日で大きさが安定する。機能が“休眠”状態になるのはいつかわかっていない。三日熱マラリアの潜伏期間が12-17日(平均15日)であることから、早期にプリマキンの投与を開始した場合、hypnozoiteがまだ十分な“休眠”状態に入っておらずプリマキンの効果が低下するという事も考えうるのではないと思われる。2つめは、非常に単純だが、マラリアによる臨床症状が比較的軽いうちに治療を開始するため、症状の改善が早く、そのため患者が途中で薬の服用を中止もしくは忘れてしまうため、プリマキンの服用量が十分でなくなるためということも十分考えうることである。

#### E. 結論

邦人のマラリア感染のリスク回避のた

めには現時点ではマラリア感染が未だ蔓延にしている貧困僻地をさけることが最も有効であることはいうまでもない。その地域が近年中に改善されるとはいえない状況であるため、十分な注意が必要である。

また三日熱マラリアの感染については、適切な医療機関での治療を受けることが必要であることはいうまでもない。特に、その不十分な投薬は再発・再燃に関連していると本研究で推定されたため、今後更なる研究の継続が必要であろう。治療指針の策定とその徹底がマラリア流行がある現地中核医療機関や邦人が主に受診する外国人専用の医療機関、さらに日本での医療機関でも行われる必要があるだろう。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

Nonaka D, Kobayashi J, Jimba M, Vilaysouk B, Tsukamoto K, Kano S, Phommasack B, Singhasivanon P, Waikagul. Malaria education from school to community in Oudomxay province, Lao PDR. *Parasitol Int.* 2008 Mar;57(1):76-82.

##### 2. 学会発表

J Kobayashi, M Jimba. What lessons Africa might learn from Asia? *International Congress for Tropical Medicine and Malaria, Jeju, Korea, October 2008*

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

特になし

表 1. Predictors related to time to *P. vivax* reappearance during 90 days follow-up (Cox's proportional hazard regression)

| Variables   | Adjusted Hazard Ratio [95 % CI] | <i>p</i> -value |
|---|---------------------------------|-----------------|
| <b>Treatment group</b>  |                                 |                 |
| DOT   |                                 |                 |
| SAT   | 9.33 [1.66, 52.60]              | 0.011           |
| <b>Age group</b>  |                                 |                 |
| 3 – 7 years   |                                 |                 |
| 8 – 13 years  | 0.011 [0.00033, 0.37]           | 0.012           |
| ≥ 14 years  | 0.52 [0.14, 1.87]               | 0.314           |
| <b>Number of days having fever before starting treatment</b>      |                                 |                 |
| ≤ 2 days  |                                 |                 |
| ≥ 3 days  | 0.19 [0.049, 0.76]              | 0.018           |
| <b>Parasite count*</b>  |                                 |                 |
| < 8,400 / $\mu$ l (lower)   |                                 |                 |
| ≥ 8,400 / $\mu$ l (higher)  | 6.52 [1.94, 21.98]              | 0.002           |
| <b>Number of <i>P. vivax</i> genotype infection</b>               |                                 |                 |
| Single infection  |                                 |                 |
| Multiple infection  | 3.84 [1.09, 13.50]              | 0.036           |
| <b>Appearance of <i>P. falciparum</i> during follow-up period</b> |                                 |                 |
|   | 11.36 [1.16, 111.32]            | 0.037           |

Test of proportional hazards assumption:  $p = 0.0694$

厚生労働科学研究費補助金（新興・再興感染症研究事業）  
分担研究報告書

マラリア重症患者の管理および治療体制に関する研究

研究分担者 狩野 繁之（国立国際医療センター研究所・部長）  
研究協力者 石上 盛敏（国立国際医療センター研究所・HS 研究員）  
水野 泰孝（国立国際医療センター国際疾病センター・技官）  
竹内 勤（慶応大学医学部・教授）  
畑生 俊光（群馬大学医学部・助教）  
Srivicha Krudsood (Faculty of Tropical Medicine, Mahidol University・Professor)  
Pilarita Tongol-Rivera (College of Public Health, University of the  
Philippines-Manila・Professor)

研究要旨 再興感染症であるマラリアの世界的流行拡散は止まることを知らず、わが国からの渡航者の数や外国からの訪日者の数が増えるに従い、マラリアの防疫にかかる予防の問題、患者管理である治療の問題がますます大きくなってきている。特に薬剤耐性マラリア（熱帯熱および三日熱マラリア）と重症熱帯熱マラリアの治療に関するわが国の医療の質は極めて低く、これらに対する臨床技術の開発と全国への均霑化が強く望まれるところである。

われわれ研究班は、わが国におけるこれらの問題に答えてゆくために、当該3年間の研究期間において、I) マラリア予防ガイドラインの改訂とその評価研究、II) アーテミスニン誘導体との混合療法（ACT: Artemisinin-derivatives Combination Therapy）の有用性に関する臨床研究、さらに III) 輸入マラリア患者の臨床管理に関する研究を行い、わが国におけるマラリアの医療における最先端の臨床研究を展開してきた。当該第3年度は、II) のテーマで大きな成果をえることができたので、その臨床研究成果を報告する。すなわち、1) マヒドン大学での ACT の有用性に関する共同臨床研究、および、2) 国立国際医療センターにおける臨床研究として、ACT の症例報告を行うことができた。具体的には、新薬 Artequick<sup>®</sup>の有用性に関する研究成果、アーテスネート＋メフロキンによる ACT で有性原虫血症が遷延すること、ACT 後の患者白血球数の遷移を中心とした臨床研究成果を報告し、わが国からは初めての Coartem<sup>®</sup>による再燃例を報告した。

今後ともに、世界における最先端の ACT によるマラリア治療研究成果を、わが国のマラリアの医療に均霑化する必要性が政策医療上に強く認められる。

A. 研究目的 するマラリアは、世界で最も患者数および死亡者数が多く（それぞれ 3～5 億人、節足動物媒介感染症の中で、蚊が媒介

150-270万人)、熱帯熱マラリア原虫の薬剤耐性の出現と拡散(近年では三日熱マラリア原虫の薬剤耐性も重要課題であるが)、さらには媒介蚊の殺虫剤抵抗性の出現によって、マラリアの予防・治療・流行対策は困難を極めている。本分担研究では、特にわが国における防疫と患者管理を大きな目的として、薬剤耐性熱帯熱マラリアや三日熱マラリアの治療法、さらには熱帯熱マラリア重症患者の救命・完治に向けた新規治療法の開発研究を行い、その成果をもって国民の健康の安全確保に具体的に貢献することを目的とする。

## B. 研究方法

### ACTの有用性に関する臨床研究

薬剤耐性マラリアおよび重症マラリアに特に有効とされる青蒿素(チンハオスー/Qinghaosu: Artemisinin)誘導体との混合療法(Artemisinin-derivatives Combination Therapy: ACT)の有用性に関する臨床研究を、タイ・バンコクのマヒドン大学熱帯医学病院との共同研究で行い、その有効性を評価した。さらに、ACT治療法の有用性を、国立国際医療センターを訪れた患者で評価した。その臨床管理に関して、詳細な記載を行って論文にまとめることで、新しい診断・治療法の均霑化をわが国で図った。

(倫理面への配慮)

本研究は、ヘルシンキ宣言における臨床研究の基準を遵守した。また、本臨床研究遂行にあたっては、事前にマヒドン大学の倫理委員会の審査を通過している。国立国際医療センターにおける臨床データの収集に関しては、薬剤投与前に患者本人に十分な説明を行い、書面にて同意

を得た。また治療後の報告は、医療センターにおける臨床カンファレンス、セミナー、化学療法学会等で随時報告して、その研究の倫理面への配慮に関しても問題がなかったと了承されている。

## C. 研究結果

### 1) マヒドン大学でのACTの有用性に関する共同臨床研究

a) ACTとして開発された新薬Artequick®(artemisinin (80mg) + piperazine (400mg) + primaquine (4mg) / tablet)の治療効果・副作用に関する臨床試験成績を報告した。Artequick®被験熱帯熱マラリア患者は65(男57/女8)名、対照患者65(男62/女3)名はartesunate+mefloquineの標準ACTにより治療した(なお、治療開始時の両群の原虫血症は、被験群:対照群=12,585:10,902/ $\mu$ Lで、統計的に有意な差はない)。治療結果として、発熱消失時間(Fever Clearance Time: FCT)の被験群:対照群=20:24(hr)、原虫消失時間(Parasite Clearance Time: PCT)の被験群:対照群=35:33(hr)、治療後28日目における治癒率(28-day cure rate)の被験群:対照群=98.5:100(%)であった。副作用の発生頻度(人)は、被験群:対照群として、頭痛5:4、倦怠感3:1、耳鳴り3:2、食欲不振3:2、嘔気2:1、不眠1:0、腹痛2:3、下痢1:2であった。新規ACT合剤Artequick®の有用性が例証できた。

b) 合併症の無い熱帯熱マラリア患者342(男241/女101)人、重症熱帯熱マラリア患者217(男159/女58)人をartesunate+mefloquine(A+M)の混合療法(ACT)で治療し、28日後までの患者原虫血症(無性(asexual)および有性

(sexual) 原虫=gametocyte) の推移を観察し、ACT 治療後の軽症患者への抗ガメトサイト療法が伝播阻止のために重要であることを論じた。すなわち、治療開始時の無性原虫血症は、無合併症群：重症群=10,114:56,762/ $\mu$ L と統計的に有意に差があったが ( $p<0.001$ )、有性原虫血症は、無合併症群：重症群=233:210/ $\mu$ L で、有意な差は無かった ( $p=0.333$ )。そして、PCT は無合併症群：重症群=48.8:54.3 (hr) ( $p=0.002$ ) と有意な差はなく、A+M による ACT 治療後 7 日目には、両群共に無性原虫血症からは全員快復したが、有性原虫陽性率は 3、7、14、21、28 日目に無合併症群で 41.5、13.1、3.8、2.0、2.0 であったのに対し (平均 219.8h)、重症群では 33.6、8.2、2.7、0.9、0.9 (平均 188.4h) であった ( $p=0.031$ )。

c) 熱帯熱マラリア患者 718 (男 544/女 174) 例 (Age 15-65, Median=24:入院時原虫血症=11,840/ $\mu$ L) と三日熱マラリア患者 592 (男 381/女 211) 例 (Age 15-61, Median=22:入院時原虫血症=9970/ $\mu$ L) の、入院時、アルテミシニン混合療法経過中、28 病日での白血球数の変移を調べた。なお、入院前発熱日数 Median (Min-Max)=4(1-7):4(1-5) ( $p=0.858$ )、入院時体温 Median (Min-Max)=38.3(37.9-41.2):37.9(37.6-42.3) ( $p<0.001$ ) であった。全体で、入院時の白血球数は平均して減少しており、発熱の程度と逆相関していた。さらに、白血球数は治療の経過で回復するが、熱帯熱マラリアのグループが統計的に低い数値を示した。

## 2) 国立国際医療センターにおける臨床研究

症例は 58 歳の日本人男性。シエラレオ

ーネに 3 ヶ月滞在し、入院前 2 日間の発熱を訴えていた。入院時体温は 38.6°C。血液検査所見では、CRP 値 6.5mg/dl、血小板数 117,000/ $\mu$ L 以外はほぼ正常。原虫血症は 2.78%。重症の合併症は伴っていなかった。新しい ACT である Coartem<sup>®</sup> (20mg artemether + 120mg lumefantrine /錠) による治療方法は、初回 4 錠、そして 7、24、37、48、61 時間後にやはりそれぞれ 4 錠、合計 24 錠を経口投与した。PCT=37h、ACT=37h と治療に良く反応した。臨床症状も治療開始後 61 時間で快復した (治療効果は ACR: adequate clinical response: WHO 基準、と評価できた)。

ところが、治療後 21 日になって、39.3°C の発熱、顕微鏡下に 0.52% の熱帯熱マラリア原虫を検出した。従来の WHO 基準の RI 耐性と評価できた。しかし、本例の薬剤投与歴を詳細に調べた結果、本例はむしろ Coartem<sup>®</sup> 耐性とするより、Coartem<sup>®</sup> の空腹時投与による lumefantrine の吸収不全とそれによる再燃例であると判断した。

## D. 考察

### 1) マヒドン大学での ACT の有用性に関する共同臨床研究

本年度の分担研究では、マヒドン大学の熱帯医学病院に訪れるマラリア患者に対する 3 つの共同研究テーマを展開することができた。a) Artequick<sup>®</sup> の治療効果・副作用に関する臨床研究では、新たな 3 合剤による ACT の有用性と低い副作用発生率が評価でき、今後世界における適用とわが国への治療法の導入が強く期待されるところである。b) ACT 治療後のガメトサイトの遷延に関する臨床研究では、ガメトサイトが治療終了後も 28 日目

まで遷延して残ることを考慮すると、マラリア流行地域においては、伝播阻止のために、例えばプリマキンなどの抗ガメトサイト薬を A+M にさらに追加して使用することが望まれることを示唆した。c) ACT 治療後の白血球数の変移に関する臨床研究では、入院時患者白血球数を  $8,000/\mu\text{l}$  と見積もって相対感染原虫数を計算する従来の手法は、原虫血症を overestimate することが判明した。また、治療経過により白血球数の回復が期待されることが例証でき、患者管理上のよい指標となることが理解できた。

## 2) 国立国際医療センターにおける臨床研究

本症例は、合併症をもたない熱帯熱マラリアの Coartem<sup>®</sup>による治療例として、その投与の仕方に注意を喚起すべき重要な症例報告となった。従来より Coartem<sup>®</sup> 投与は、牛乳などの脂肪成分の高い食餌とともに行われることが、吸収を高めて良いとの報告があり、そうで無い場合の再燃例も外国では報告されてきていたが、わが国での同様な報告として、初めての再燃例となる。Coartem<sup>®</sup>は、現在世界で広く使用され始め、薬剤耐性が疑われる熱帯熱マラリアの最善の ACT と評価が高い。わが国での使用の導入が最も急がれるべき薬剤であると認識しているが、その投与方法で払うべき細心の注意を示唆する報告を行うことができた。

## E. 結論

本年度の当該分担研究では、ACT の有用性に関する臨床研究および輸入マラリア患者の臨床管理に関する研究を行い、世界における最先端の臨床研究成果を、わが国におけるマラリアの医療に導入する

必要性を提示できたと考える。今後とも、わが国のマラリアをはじめとする国際感染症に関する政策医療の質の向上を図り、さらにその技術の均質化を国内で図ってゆく必要がある。

## G. 研究発表（分担、協力研究者にアンダーライン）

### 1. 論文発表

1) Noppadon Tangpukdee, Srivicha Krudsood, Vipa Thanacharwet, Chaweewan Pengruksa, Nanthaporn Phophak, Shigeyuki Kano, Guoqiao Li, Gary M Brittenham, Sornchai Looareesuwan, Polrat Wilairatana: Efficacy of Artequick versus artesunate-mefloquine in the treatment of acute uncomplicated falciparum malaria in Thailand, Southeast Asian J Trop Med Pub Health, 39(1), 1-8, 2008

2) Noppadon Tangpukdee, Srivicha Krudsood, Sriripun Srivilairit, Nanthaporn Phophak, Putza Chonsawat, Wimon Yanpanich, Shigeyuki Kano, Polrat Wilairatana: Gametocyte clearance in uncomplicated and severe *Plasmodium falciparum* malaria after artesunate-mefloquine treatment in Thailand, Korean J Parasitol, 46(2), 65-70, 2008

3) Noppadon Tangpukdee, Haur-Sen Yew, Srivicha Krudsood, Nattaya Punyapradit, Waraporn Somwong, Sornchai Looareesuwan, Shigeyuki Kano, Polrat Wilairatana: Dynamic changes in white blood cell counts in uncomplicated *Plasmodium falciparum* and *P. vivax* malaria. Parasitol Int, 57(4), 490-494, 2008

4) Francis W. Muregi, Shigeyuki Kano, Hideto Kino, Akira Ishih: Plasmodium

berghei: Efficacy of 5-fluoroorotate in combination with commonly used antimalarial drugs in a mouse model. *Exp Parasitol*, 121, 376-380, 2009

5) Moritoshi Iwagami, Ichiro Itoda, Seung-Young Hwang, Weon-Gyu Kho, Shigeyuki Kano: Plasmodium vivax PCR genotyping of the first malaria case imported from South Korea into Japan. *J Infect Chemother*, 15, 27-33, 2009

6) Yasutaka Mizuno, Yasuyuki Kato, Koichiro Kudo, Shigeyuki Kano: First case of treatment failure of artemether-lumefantrine in a Japanese traveler with imported falciparum malaria. *Jpn J Infect Dis* 62 (in press)

7) 狩野繁之: マラリアの効果的な防除等の対策研究、*Clinical Parasitology* 19(1), 2008

8) 狩野繁之: マラリアの旅行医学、*日本旅行医学会誌*, 2009 (印刷中)

9) 狩野繁之: マラリア、今日の治療指針 2008 年版、山口徹、北原光夫、福井次矢、総編集、(株)医学書院、東京、pp. 180-182, 2008

10) 狩野繁之: マラリア、新版処方計画法、*総合臨床*, 57 (増刊), 363-367, 2008

11) 狩野繁之: 抗原虫薬、化学療法の領域、24 (S-1), 235-242, 2008

12) 狩野繁之: マラリア、E. 原虫感染症、I 感染症呼吸器疾患、呼吸器症候群 (第2版) I - その他の呼吸器疾患を含めて -、別冊日本臨床 新領域別症候群シリーズ No. 8、日本臨床社、東京、201-206, 2008

13) 狩野繁之: 地球の温暖化と我が国の感染症対策 - マラリアを中心に -。愛知県小児科医会会報、87, 22-28, 2008

14) 狩野繁之: 熱帯熱マラリア、*medical*

*forum CHUGAI*, 12(4), 41-42, 2008

15) 狩野繁之: 変貌するマラリア、*総合臨床*, 57(11), 2656-2661, 2008

## 2. 学会発表

1) Iwagami M., Susomboon P, Itoda I, Hwang SY, Kho WG, Kano S: DNA analyses of a *Plasmodium vivax* isolates from the first imported malaria case from South Korea into Japan. XVIIth International Congress for Tropical Medicine and Malaria, International Convention Center Jeju, Jeju, Korea, September 29- October 3, 2008

2) Kano S: Monitoring of antimalarial resistance: Use of in-vitro method and molecular markers. International Partners' Forum on Important Viral and Parasitic Infections, Auditorium, Annex II Bldg., College of Public Health, University of the Philippines Manila, November 5, 2008

3) 石上盛敏、織田聡、山本豊、松浦康弘、青墳信之、脇田久、狩野繁之: 原虫のミトコンドリアゲノム解析による日本人三日熱マラリア患者の感染地の推定、第77回日本寄生虫学会大会、長崎ブリックホール・長崎新聞文化ホール、20-08. 4. 3-4.

4) 狩野繁之: マラリアの効果的な防除等の対策研究、第19回日本臨床寄生虫学会、京都府立医科大学図書館ホール、2008. 6. 7.

5) 加藤康幸、水野泰孝、竹下望、高崎仁、金川修造、工藤宏一郎、狩野繁之: 合併症のない熱帯熱マラリアにおけるアーテメター・ルメファントリン合剤の使用経験、第57回日本感染症学会東日本地方会学術集会・第55回日本化学療法学会東日本支部総会合同学会、大宮ソニックシティ、2008. 10. 23-24.

H. 知的財産権の出願・登録状況

- |           |    |
|-----------|----|
| 1. 特許取得   | なし |
| 2. 実用新案登録 | なし |
| 3. その他    | なし |

研究成果の刊行に関する一覧表（平成20年度）

書籍

| 著者氏名 | 論文タイトル名         | 書籍全体の<br>編集者名        | 書籍名  | 出版社名  | 出版地 | 出版年  | ページ     |
|------|-----------------|----------------------|--|-------|-----|------|---------|
| 狩野繁之 | マラリア            | 山口 徹<br>北原光夫<br>福井次夫 | 今日の治療指針<br>2008年版  | 医学書院  | 東京  | 2008 | 180-182 |
| 狩野繁之 | E.原虫感染症<br>マラリア |                      | 別冊日本臨牀・新<br>領域別症候群シリーズ*<br>No. 8<br>I. 感染症呼吸器疾<br>患・呼吸器症候群<br>(第2版) I - その他<br>の呼吸器疾患を含<br>めて- | 日本臨牀社 | 東京  | 2008 | 201-206 |

雑誌

| 発表者氏名   | 論文タイトル名  | 発表誌名                              | 巻名    | ページ      | 出版年  |
|---|--|-----------------------------------|-------|----------|------|
| Kobayashi M, Komagata O, Nihei N.                 | Global warming and vector-borne infectious diseases  | J. Disaster Res.                  | 3(2)  | 105-112  | 2008 |
| Kobayashi M, Kasai S, Sawabe K, Tsuda Y.          | Distribution and ecology of potential vector mosquitoes of West Nile fever in Japan  | Global Environ. Res.              | 12(1) | 27-33    | 2008 |
| Tsuda Y, Kim KS.                                  | Sudden autumnal appearance of adult <i>Culex tritaeniorhynchus</i> (Diptera: Culicidae) at a park in urban Tokyo: first field evidence for prediapause migration   | Journal of Medical Entomology     | 45    | 610-616  | 2008 |
| Kim KS, Tsuda Y, Sasaki T, Kobayashi M, Hirota Y. | "Blood-fed mosquito analysis" for avian malaria study in wild bird communities: laboratory verification and application to blood-fed <i>Culex sasai</i> (Diptera: Culicidae) collected at a park in urban Tokyo, Japan | Medical and Veterinary Entomology |       | in press | 2009 |

|   |   |   |      |         |      |
|---|---|---|------|---------|------|
| Tsuda Y, Komagata, O, Kasai S, Hayashi T, Nihei N, Saito K, Mizutani M, Kunida M, Yoshida M, Kobayashi M. | A mark-release-recapture study on dispersal and flight distance of <i>Culex pipiens pallens</i> in an urban area of Japan.  | Journal of the American Mosquito Contorol Association | 24   | 339-343 | 2008 |
| Kasai S, Ishii N, Natsuaki M, Fukutomi H, Komagata O, Kobayashi M, Tomita T.                              | Prevalence of <i>kdr</i> -like mutations associated with pyrethroid resistance in human head louse populations in Japan   | Journal of Medical Entomology                         | 46   | 77-82   | 2009 |
| 富田隆史  | アタマジラミ症の現状と対策   | 保育と保健ニュース   | 42号  | 4       | 2008 |
| 富田隆史  | アタマジラミの流行<br><a href="http://medical.radionikkei.jp/premium/entry-157465.html?login">http://medical.radionikkei.jp/premium/entry-157465.html?login</a><br>2008年4月3日放送       | 薬学の時間   |      |         |      |
| 小曾根恵子, 伊藤真弓, 金山彰宏   | 横浜市街地におけるアカイエカ及びチカイエカの捕獲状況と季節変化   | ペストロジー  | 23   | 47-52   | 2008 |
| 在津 誠, 小川保得, 黒川憲次, 三根真理子, 吉井 勇, 内田桂吉, 江下優樹, 小田 力   | 浄化槽における犬系状虫伝搬蚊, チカイエカ <i>Culex pipiens molestus</i> Forskal 幼虫の季節的变化, 特に夏季における高温の影響   | 長崎県生物学会誌  | (64) | 4-10    | 2008 |
| Jose DJ, Diaz Aquino, Wei-Feng Tang, Ishii R, Ono T, Eshita Y, Aono H, Makino Y                           | Molecular epidemiology of dengue virus serotypes 2 and 3 in Paraguay during 2001-2006: The association of viral clade introductions with shifting serotype dominance        | Virus Research  | 137  | 266-270 | 2008 |
| 牧野芳大, 江下優樹  | 地球温暖化の影響による亜熱帯地域の感染症拡大に関する疫学研究  | 国立大学法人 大分大学環境報告書<br>2008 (2007年度)                     | 2007 | 25-26   | 2008 |
| Tajima S, Takasaki T, Kurane I  | Characterization of Asn130-to-Ala mutant of dengue type 1 virus NS1 protein   | Virus Genes   | 36   | 323-329 | 2008 |
| Dewi BE, Takasaki T, Kurane I   | Peripheral blood mononuclear cells increase the permeability of dengue virus-infected endothelial cells in association with downregulation of vascular endothelial cadherin | J Gen Virol   | 89   | 642-652 | 2008 |

|  |   |   |               |               |      |
|--|---|---|---------------|---------------|------|
| Ishikawa T, Widman D<br>G, Bourne N, Konishi E,<br>Mason PW.   | Construction and evaluation of a<br>chimeric pseudoinfectious virus<br>vaccine to prevent Japanese<br>encephalitis  | Vaccine                                     | 26            | 2772-<br>2781 | 2008 |
| Matsunaga T, Shoda M,<br>Konishi E.  | Japanese encephalitis remains<br>common in Japan  | Pediatric Infectious<br>Disease Journal     | 27            | 769-770       | 2008 |
| Konishi E, Yagawa K,<br>Yamanaka A.  | Vero Cells Infected with Vaccinia<br>Viruses Expressing Japanese<br>Encephalitis Virus Envelope Protein<br>Induce Polykaryocyte Formation<br>under Neutral Conditions | Japanese Journal of<br>Infectious Diseases  | 61            | 410-411       | 2008 |
| 小西英二   | 日本脳炎ワクチンに関する最近の話<br>題   | 臨床と微生物                                      | 36(1)         | 41-44         | 2008 |
| 小西英二   | 日本脳炎DNAワクチンの開発  | 臨床獣医  | 27            | 印刷中           | 2009 |
| Nonaka D, Kobayashi J<br>Jimba M, Vilaysouk B,<br>Tsukamoto K, Kano S,<br>Phommasack B,<br>Singhasivanon P,<br>Waikagul  | Malaria education from school to<br>community in Oudomxay province,<br>Lao PDR  | Parasitol Int.                              | Mar.<br>57(1) | 76-82         | 2008 |
| Noppadon Tangpukdee,<br>Srivicha Krudsood,<br>Vipa Thanacharwet,<br>Chaweewan Pengruksa,<br>Nanthaporn Phophak,<br>Shigeyuki Kano, Guoqiao<br>Li, Gary M Brittenham,<br>Sornchai Looareesuwan,<br>Polrat Wilairatana | Efficacy of Artequick versus<br>artesunate-mefloquine in the<br>treatment of acute uncomplicated<br><i>falciparum</i> malaria in Thailand                             | Southeast Asian J<br>Trop Med Pub<br>Health | 39(1)         | 1-8           | 2008 |
| Noppadon Tangpukdee,<br>Srivicha Krudsood,<br>Sriripun Srivilairit,<br>Nanthaporn Phophak,<br>Putza Chonsawat, Wimon<br>Yanpanich, Shigeyuki<br>Kano, Polrat Wilairatana   | Gametocyte clearance in<br>uncomplicated and severe<br><i>Plasmodium falciparum</i> malaria<br>after artesunate-mefloquine<br>treatment in Thailand                   | Korean J Parasitol.                         | 46(2)         | 65-70         | 2008 |

|   |   |                         |             |               |      |
|---|---|-------------------------|-------------|---------------|------|
| Noppadon Tangpukdee,<br>Haur-Sen Yew,<br>Srivicha Krudsood,<br>Nattaya Punyapradit,<br>Waraporn Somwong,<br>Sornchai Looareesuwan,<br>Shigeyuki Kano,<br>Polrat Wilairatana | Dynamic changes in white blood cell counts in uncomplicated <i>Plasmodium falciparum</i> and <i>P. vivax</i> malaria          | Parasitol Int           | 57(4)       | 490-494       | 2008 |
| Francis W. Muregi,<br>Shigeyuki Kano,<br>Hideto Kino,<br>Akira Ishii  | <i>Plasmodium berghei</i> : Efficacy of 5-fluoroorotate in combination with commonly used antimalarial drugs in a mouse model | Exp Parasitol           | 121         | 376-380       | 2009 |
| Moritoshi Iwagami,<br>Ichiro Itoda,<br>Seung-Young Hwang,<br>Weon-Gyu Kho,<br>Shigeyuki Kano  | <i>Plasmodium vivax</i> PCR genotyping of the first malaria case imported from South Korea into Japan.                        | J Infect Chemother      | 15          | 27-33         | 2009 |
| Yasutaka Mizuno,<br>Yasuyuki Kato,<br>Koichiro Kudo,<br>Shigeyuki Kano  | First case of treatment failure of artemether-lumefantrine in a Japanese traveler with imported <i>falciparum</i> malaria     | Jpn J Infect Dis        | 62          | in press      |      |
| 狩野繁之  | マラリアの効果的な防除等の対策研究   | Clinical Parasitology   | 19(1)       |               | 2008 |
| 狩野繁之  | マラリアの旅行医学   | 日本旅行医学会誌                |             | 印刷中           | 2009 |
| 狩野繁之  | マラリア、新版処方計画法  | 総合臨床                    | 57<br>増刊    | 363-367       | 2008 |
| 狩野繁之  | 抗原虫薬  | 化学療法の領域                 | 24<br>(S-1) | 235-242       | 2008 |
| 狩野繁之  | 地球の温暖化と我が国の感染症対策—マラリアを中心に   | 愛知県小児科医学会報              | 87          | 22-28         | 2008 |
| 狩野繁之  | 熱帯熱マラリア   | medical forum<br>CHUGAI | 12(4)       | 41-42         | 2008 |
| 狩野繁之  | 変貌するマラリア  | 総合臨床                    | 57<br>(11)  | 2656-<br>2661 | 2008 |