

表1 トキソカラ症の病型

病型	好発年齢層	主要症状	主要検査所見
内臓型	小児・成人	発熱，肝腫大，好酸球増多，皮疹，肺炎	好酸球増多，肝肺の小結節陰影（短期間に移動消失）
眼型	小児・成人*	霧視，飛蚊症，失明	網膜中心～周辺部の白色隆起病変，ぶどう膜炎，網膜膠腫様病変。血清抗体は低値，眼内液抗体は高値のことが多い
中枢神経型	成人	四肢のしびれなど多彩	脊髄占拠性病変
潜在型	小児・成人	無症状～慢性腹痛，咳嗽，喘鳴	好酸球数は正常～やや増加，血清特異抗体は低値

* 最近報告される症例は大部分が成人例

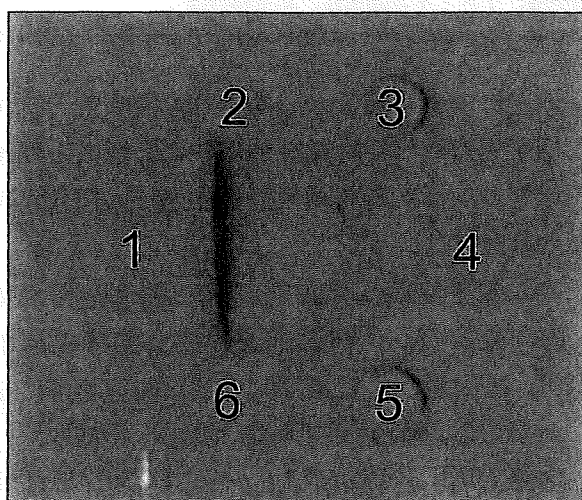


図1 寒天ゲル内二重拡散法によるトキソカラ症患者血清と寄生虫抗原との反応

1：イヌ回虫幼虫排泄物抗原，2：イヌ回虫成虫抗原，3：宮崎肺吸虫抗原，4：アニサキス幼虫抗原，5：ブタ回虫成虫抗原，6：ブタ回虫幼虫排泄物抗原

イヌ回虫幼虫特異的抗原を用いた血清中の抗体検査で強い陽性反応が見られ，トキソカラ症の診断が確定した（図1）。ジエチルカルバマジンの投薬により肝腫大は縮小傾向を示し，白血球数，好酸球数も次第に正常化した。経過中，眼科的検査では異常を認めなかった。

II. 病原体・感染経路

糞便と共に排泄された虫卵は，約2週間でヒトへの感染力を有する幼虫包蔵卵へと発育

する。消化管内で孵化した感染幼虫は消化管壁を穿通し，毛細血管に入り門脈を經由して肝臓に運ばれる。その後，肺，心臓を通り大循環に乗って全身の筋肉や中枢神経系に移行し，最終的には肉芽腫に被囊され長期間生存する。

ヒトへの感染には，①イヌやネコの回虫卵に汚染された砂場の砂を口に入れての感染。②幼虫包蔵卵を摂取した待機宿主（ニワトリやウシ）の肝臓の生食による感染がある。前者は小児の感染経路として重要であり，後者は，健康のためと信じて生肝を食べ続けた成人や飲食店で獣肉肝臓の刺身を喫食した成人でしばしば見られる。

ヒトに感染する動物由来回虫は表2にあげたようにイヌ，ネコ回虫以外にも4種類報告されている。また，動物実験で感染が確認され，ヒトへの感染の恐れが指摘されているものも4種類ある。これらのなかで，アライグマ回虫幼虫感染症は致死的経過をたどることが知られている。

III. 疫学

これまでトキソカラ属幼虫が病理組織学的に確実に検出された症例は表3に示すように3例である。これ以外に幼虫様の虫体断片が見つかり，抗体検査の結果イヌ回虫特異抗体

表2 動物由来回虫類のヒトへの感染性とその病変

ヒトの感染例	種類	固有宿主	ヒトでの病変
あり	イヌ回虫	イヌ科	肝, 眼などに寄生. 多彩な症状
	ネコ回虫	ネコ	イヌ回虫に類似, 稀に成虫が寄生
	ブタ回虫	ブタ	肝や肺の結節性病変
	アライグマ回虫	アライグマ	致命的脳炎, 瀰漫性片眼性亜急性視神経網膜炎
	コウモリ回虫	オオコウモリ	肝炎類似疾患
	小兎唇回虫	ネコ科	頭頸部の皮下膿瘍
			動物モデル (マウス) での病変
なし	クマ回虫	クマ	アライグマ回虫に類似
	イヌ小回虫	イヌ科, ネコ科	イヌ回虫に類似
	タヌキ回虫	タヌキ	肝炎類似疾患, 幼虫は肝臓に限局
	ウシ回虫	ウシ	イヌ回虫に類似
	ウマ回虫	ウマ	データなし
	ニワトリ回虫	ニワトリ	データなし

表3 我が国で報告された虫体の発見されたトキソカラ症例

	患者	雑誌名	臨床診断	病変部位	幼虫確認	報告者
確 診 例	8歳女児	臨床眼科	左眼の網膜膠腫	網膜肉芽腫	摘出眼球 幼虫断端	吉岡 (1966)
	成人女性	Lancet	好酸球性肺炎	皮疹	皮膚生検 幼虫断端	Aragane et al (1999)
	成人女性	私信		頸髄	頸髄生検 幼虫断端	大津市民病院 (2008)
疑 診 例	成人女性	臨床眼科	ぶどう膜炎	硝子体*	硝子体手術 摘出標本	伊集院ら (1999)
	成人女性	臨床寄生虫誌	ぶどう膜炎	硝子体*	硝子体手術 摘出標本	赤尾ら (2004)

* 硝子体液中のイヌ回虫幼虫排泄物抗原に対する抗体陽性

が証明された例が2例ある。いずれの症例も幼虫の断端構造からだけではイヌ回虫とネコ回虫の幼虫を鑑別することはできない。また、病理組織学的検索で幼虫が発見されることは稀であり、幼虫が排泄する抗原物質に対する抗体の有無を免疫学的手法による検査をして診断することが多い。

図2は過去12年間に医学中央雑誌に収録されたトキソカラ症の報告症例数と同時期に我々の研究室に抗体検査依頼のあった症例数の推移を示している。トキソカラ症例は139例で抗体依頼件数は549検体あり、年平均11~12例の症例とその4倍以上のトキソカラ感染疑いの患者の発生が見られている。全国的には患者数はこの2倍以上に上るものと推測されている。

感染源となるイヌやネコの回虫感染についての調査では、広島県福山市内の家庭内飼育犬の感染率は37.4% (1972年), 31.0% (1995年), 25.9% (2002年)と漸減傾向にあるという²⁾。しかし、2007年度に我々が行った栃木県動物愛護センターに搬入された子イヌ43頭の検査では29頭 (67%) からイヌ回虫卵を検出している。このように、イヌ回虫感染子イヌの割合は減少傾向にあるものの、飼育環境によってはなお高い感染率を示している。

一方、我々が最近行った東京都内10公園15カ所の砂場の調査では、8カ所 (53%) の砂場からトキソカラ属回虫卵が検出され、その98%が幼虫包蔵卵にまで発育していた (図3)。さらに、これらの幼虫包蔵卵からDNAを抽出し、PCR法およびLAMP法で虫種

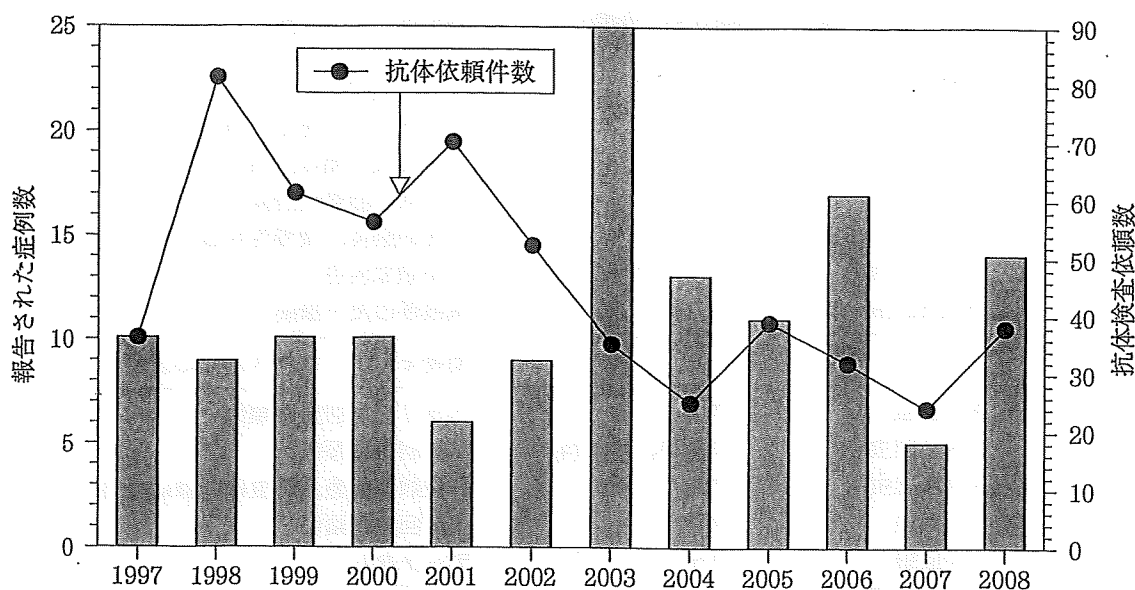


図2 過去12年間のトキソカラ症例報告数と抗体検査依頼数の推移

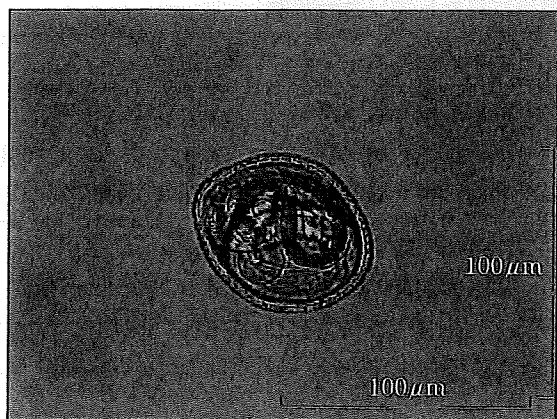


図3 東京近郊公園砂場から発見されるネコ回虫幼虫包蔵卵

の同定を行ったところ、DNA抽出に成功した50個すべてはネコ回虫卵であった³⁾。

IV. 診療上のポイント

内臓型では、持続する発熱、末梢好酸球数の増加、腹部CTや胸部X線像で移動する小結節などが見られ⁴⁾、小児であれば砂場で砂をよく口にするなどの生活歴や生肉・生肝などの喫食歴を参考に血清抗体測定を行う。内臓型では血清抗体は強陽性を呈する。また、呼吸器症状がある例では、気管支洗浄液中の抗体も上昇しており、診断上重要である⁵⁾。

臨床症状の軽重は侵入した幼虫の多寡や宿主側の免疫応答の程度に左右されるが、局所

の皮疹やネフローゼ症候群、関節リウマチ様関節炎、血球貪食症候群といった多彩な病態と合併することも報告されている⁶⁾。

眼型は1950年代に米国で報告された病態である。網膜芽腫の診断で眼球摘出術を受けた46例の小児の眼球組織標本を詳細に検討したところ、その26眼球からイヌ回虫幼虫の断端が発見されたことで注目を浴びるようになった⁸⁾。しかし、最近の国内発症例の集計では、38例の眼型トキソカラ症のうち、20歳以下の例は4例とそれほど多くはなく、むしろ成人症例が目立っていた⁹⁾。

眼型トキソカラ症では、発熱など内臓型で見られるような臨床症状を呈することは少なく、また好酸球数も正常範囲内のことが多い。血清中の抗体も陰性あるいは弱陽性である。眼科学的には、網膜中心あるいは周辺部の白色隆起物が観察される。なかには白色隆起病変が時間の経過とともに移動する例も報告されている¹⁰⁾。眼内液中の抗体は上昇する例が多く、手術時に採取される眼内液を用いて抗体検査を実施すれば診断に有用である。原因不明のぶどう膜炎ではトキソカラ症の可能性も考慮して抗体検査を実施すべきである。いずれの場合にも、抗体検査にはイヌ回

虫幼虫排泄分泌抗原に対する抗体を測定するのがよく、イヌ回虫成虫粗抗原を用いた検査では非特異反応が見られ診断価値が低い。イヌ回虫とネコ回虫の抗原性はきわめて類似しており、イヌ回虫抗原を用いてもネコ回虫幼虫移行症の診断は可能である。また、マウスを用いた動物実験ではイヌ回虫幼虫は中枢神経系に容易に移行するが、体内に侵入したネコ回虫幼虫の大部分は筋肉組織に移行するという相違がある。

⑤ V. 治療法

内臓型トキソカラ症ではアルベンダゾール 10~15mg/kg/日、分2~3を4~8週間経口投与する。しかし、肝機能障害が高い頻度で出現するので、投薬期間中は注意深い観察が必要である。必要に応じてステロイド剤を併用する。

眼型に対するアルベンダゾールの治療成績は一定していない。著効を示したという報告もあれば無効であったというものもある。眼トキソカラ症の新しい動物モデルであるスナネズミを用いた我々の検討でも、眼内に出現した幼虫に対してアルベンダゾールは何ら効果を示さなかった。しかし、ステロイドの眼注は炎症を抑制した(未発表)。そのため、内臓型だけでなく、眼型トキソカラ症についても、駆虫薬はステロイドと共に投薬するのがよいとされている。また、網膜内を幼虫が爬行して黄斑部に病変が拡大すると急激な視力低下や失明に至ることがあるため、光凝固や冷凍凝固術も考慮する。ぶどう膜炎が遷延した場合には硝子体手術が必要である。

⑥ VI. 予防法

砂場で感染するトキソカラ症では、遊び終わったあとの手洗いの励行が大切である。また、待機宿主となる獣肉・生肝を感染源とするトキソカラ症を予防するためには、獣肉の

生食を避け加熱調理したものを摂取することにより容易に予防することができる。

⑦ VII. ペットを飼う患児・家族へのアドバイス

イヌ回虫は子イヌの時期にのみ消化管内に寄生し、虫卵を排泄する。そのため、子イヌを飼育するときには獣医師による診断を受け、感染している場合には駆虫薬を投与し、完全駆虫を心がけることが大切である。また、感染犬の被毛にも高率に回虫卵が付着しているの、感染犬との密接な接触行動は感染機会を増やすことにもつながる¹⁾。免疫能の低下した成犬では虫卵の経口摂取により感染が成立することもあるので、ヒトと同様に糖尿病などの成人病を患う長寿犬が増えていることから、成犬になってからも定期的な糞便検査は必要であろう。一方、ネコ回虫は幼猫のみならず成猫にも感染がみられるので、獣医師による定期的な診察と駆虫が必要となる。

トキソカラ症は臨床医と獣医師が相互に協力して対処しなければならない動物由来感染症の代表的な疾患であることを強調しておきたい。

文 献

- 1) 堀 司他：著明な好酸球増多を呈した犬回虫症の1例。臨床小児医学 45：157~161, 1997
- 2) 齋藤哲郎他：2002年度福山市内の飼育犬及び飼育猫の内部寄生虫感染状況。獣医畜産新報 57：11~14, 2004
- 3) Macuhova K et al：砂場を汚染する動物由来回虫卵の LAMP 法を用いた種の同定。第68回日本寄生虫学会東日本支部大会，浜松，2008
- 4) 広岡昌史他：肝内に多発小結節像を呈した犬回虫症の1例。肝臓 44：237~242, 2003
- 5) Morimatsu Y et al：A familial case of visceral larva migrans after ingestion of raw chicken livers：appearance of specific antibody in bronchoalveolar lavage fluid of the patients. Am J Trop Med Hyg 75：303~306, 2006
- 6) 吉川正英他：慢性関節リウマチ (RA) 類似の

臨床経過中に下腿浮腫，好酸球増多，低蛋白血症が出現しイヌ回虫幼虫 ES 抗原に対して高い抗体価を示した1例. *Clinical Parasitology* 14 : 74~76, 2004

- 7) 吉川正英他：イヌ回虫幼虫 Es 抗原に高い抗体価を示したネフローゼ症候群再燃例. *Clinical Parasitology* 15 : 47~49, 2005
- 8) Wilder H C : Nematode endophthalmitis. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* 55 : 99~109, 1950
- 9) Yoshida M et al : A retrospective study of

ocular toxocariasis in Japan : correlation with antibody prevalence and ophthalmological findings of patients with uveitis. *J Helminthol* 73 : 357~361, 1999

- 10) Suzuki T et al : Following the migration of a *Toxocara* larva in the retina by optical coherence tomography and fluorescent angiography. *Jpn J Ophthalmol* 49 : 159~161, 2005
- 11) Roddie G et al : Contamination of dog hair with eggs of *Toxocara canis*. *Vet Parasitol* 152 : 85~93, 2008

お知らせ

「女子系大学小児科医の会」のご案内

小児科医の立場から女子系大学や短期大学等で小児保健や栄養学，公衆衛生などの講義をもたれている小児科医の会です。20年以上毎年一回日本小児科学会総会の開催時にあわせて，1つのテーマについて講演とディスカッションするなかから，どう学生に教えていくかを考えます。女子大学や短期大学で講義をお持ちの小児科の先生方の参加をお待ちしております。今年の開催は以下の通りです。事前お申し込みが必要です。

記

日 時：平成21年4月17日（金） 18時から20時

場 所：奈良県婦人会館 〒630-8213 奈良市登大路町10-1

TEL : (0742) 22-4510・4940 FAX : (0742) 22-4510

テーマ：『気になる子ども』をどう教えるか

参加費：3,000円（会場費・お弁当・飲み物代）年会費はございません。

会 長：岩田 力（東京家政大学）

お申し込み，もしくは，お問い合わせ：事務局担当 鶴見大学短期大学部 前澤 真理子

maezawa-m@tsurumi-u.ac.jp

2 抗微生物薬の治療効果の判定

2—マラリア

おおも ひろし あか お のぶあき
大友 弘士*・赤尾 信明*

はじめに

マラリアは、熱帯、亜熱帯地域に広く分布する住血胞子虫亜目に属する熱帯熱マラリア原虫 (*Plasmodium falciparum*)、三日熱マラリア原虫 (*P. vivax*)、四日熱マラリア原虫 (*P. malariae*) および卵形マラリア原虫 (*P. ovale*) を病因とする急性感染症である。

人類は有史以前からマラリア、特に臨床経過が悪性の熱帯熱マラリアの病苦に悩まされ続けているが、1960年代後半以降は、熱帯地域での流行状況が一挙に悪化し、今日では年間3~5億人が罹患し、200万人が犠牲になっていると推定され、流行地住民の健康と生命を脅かすとともに、甚大な経済損失をもたらしている。加えて、わが国や欧米の非流行地からの熱帯地への旅行者や滞在者が増加するにつれ、現地で病臥したり、帰国後に発症する輸入マラリアが増え死亡例も発生しているなど、今やマラリアは、世界規模の重要な疾患になっている。なお、マラリアは自然界では感染ハマダラカの吸血時に病因原虫が伝播されるが、感染血の輸血、感染母体からの経胎盤感染や汚染注射針の共用による伝播もある。

なお、マラリア診断の基本は現在でも血液薄層ギムザ (Giemsa) 染色法本の鏡検による赤血球内無性原虫の検出である。その診断に正確を期するには、マラリア原虫の複雑な生活史を理解し、赤血球内発育環の形態学的特徴に精通しておくことが重要である。

1 マラリア原虫の 人体内発育環

マラリアは雌感染ハマダラカの吸血の際に、その唾液腺から人への感染型である胞子小体 (スポロゾイト) が注入されて感染が成立する。この胞子小体は速やかに血流を介して肝の類洞に達して肝細胞内に集積、形態を変えて無症状組織期 (または赤外期) の増殖を行い、やがて多数の分裂小体 (メロゾイト) を有する赤外期の分裂体 (シゾン) になるが、それに要する時間は原虫の種類によって異なる。その後、分裂体が成熟して破裂すると、放出された分裂小体が循環血流に移行して赤血球内に侵入し、赤内期の発育を開始する。ただし、熱帯熱マラリア原虫と四日熱マラリア原虫では、赤外期分裂体がいったん破裂すれば肝細胞内に病因原虫の残存を認めないが、三日熱マラリア原虫と卵形マラリア原虫は肝細胞発育環の一部は休眠型原虫 (ヒプノゾイト) となって肝細胞内に残存し、両種特有の初回発作後数か月から数年を要しての再発の原因になる。なお、マラリア原虫はその種類を問わず、いったん赤内期の発育を開始すれば、肝細胞に再侵入することはできないため、赤内型原虫が感染する輸血マラリアでは、赤外期発育環は形成されない。

なお、赤血球内に移行した原虫は環状体、栄養体 (アメーバ体)、内部に種により8~36個の分裂小体を有する分裂体に発育し、その成熟により赤血球を破壊して分裂小体を流血中に放出し、熱発

作を起し、この時期の発育環が顕微鏡検査の対象になる。血中に放出された分裂小体は新たな赤血球に侵入し、シゾゴニーと呼ばれる無性生殖を繰り返すが、その周期は熱帯熱マラリア原虫、三日熱マラリア原虫と卵形マラリア原虫で48時間、四日熱マラリア原虫で72時間であり、マラリアではこの過程の無性原虫が臨床症状の発現に関与する。また、赤血球内に侵入した分裂小体の一部は核分裂を行わずに雌雄生殖母体に分化するが、この発育環は人体内ではそれ以上発育せず、媒介蚊に取り込まなければ早晩死滅する。

赤血球への分裂小体の侵入には、原虫種と赤血球日齢との間に特異性がある。熱帯熱マラリア原虫はバンド3やグリコホリンA、B、Cなどの宿主細胞分子を認識する多数の結合蛋白質を保有しているため、全日齢の赤血球への侵入が可能で、時に50%以上の虫血症を呈することがある。これに対して、三日熱マラリア原虫は赤血球表面の特異的結合が選択的で、網状赤血球表面の特異蛋白質、ダフィ・ケモカイン受容体を認識するだけである。そのため、虫血症は最大2%を超えることはなく、ダフィ陰性の個体では三日熱マラリア原虫の感染は起こらない。卵形マラリア原虫は三日熱マラリア原虫と同様に網状赤血球に侵入し、虫血症は通常1%以下であるが、原虫の赤血球認識機構は不明である。さらに、四日熱マラリア原虫は老熟赤血球のみを認識し、虫血症は1%を超えない。

2 マラリア治療に不可欠な診断と赤血球感染密度の把握

マラリアの病因は偏性細胞内寄生原虫であり、臨床症状の発現に関与する赤内型発育環は、末梢血の薄層塗抹ギムザ染色標本の鏡検により、その感染赤血球を顕微鏡下に直視できるのが特徴である。この標本のギムザ染色手技は別項の記載に譲り、4種マラリア原虫の形態学的特徴を表1,2に示す。

臨床で最も重要な熱帯熱マラリア原虫は通常、環状体のみが観察され、感染赤血球は正常赤血球と同大もしくはやや小さく、Maurer(モーラー)

斑点を認めるが、やがて半月状の雌雄生殖母体も出現する、本種は細胞接着蛋白質(PfMPs)からノブを形成し、深部血管内皮に結合するため、通常末梢血には成熟栄養体や分裂体はみられない。なお、この現象により、脳や他臓器の細血管の閉塞、サイトカインや一酸化窒素(nitric oxide, NO)などの血管作動性メディエーターの放出を誘導して脳性マラリアの病因になる。

また、環状体、栄養体、分裂体などの無性原虫と生殖母体の全発育環が鏡検され、感染赤血球が正常赤血球よりも膨大し、Schüffner(シュフナー)斑点を認めれば三日熱マラリア原虫か卵形マラリア原虫であり、感染赤血球が卵円形を呈すれば後者である。さらに、感染赤血球がやや小さく、Maurer 斑点や Schüffner 斑点を欠き、栄養体が帯状体と呼ばれる形状を呈するのは四日熱マラリア原虫である。

このマラリア検査では、単に感染赤血球の形態学的観察により虫種を同定して診断を確定するだけでなく、赤血球を1,000個数え、それに含まれる感染赤血球の百分率を求め、この値を血算で得られた赤血球数に乗ずれば1 μ l当たりの感染赤血球を知ることができ、感染の重度、病態把握や治療薬選択の重要な指標になる。なお、マラリア検査の採血は、患者が急性症状を呈しているときはいつ行っても原虫が検出されるが、熱帯熱マラリアでは少なくとも4時間ごとに1日6回、他種マラリアでは6~8時間ごとに検査を行って環状体、栄養体、分裂体などの赤内型無性原虫数増減の推移を確認することが、感染の重度、原虫の薬剤感受性と治療効果、薬剤耐性の有無とその程度、治癒判定などに重要である。

3 抗マラリア薬の標的発育環

マラリア治療の基本は化学療法であり、その目的に適用されるのが抗マラリア薬であるが、マラリア原虫は宿主体内での発育環によって形態や代謝が変化するだけでなく薬剤に対する感受性が異なるため標的発育環に有効な薬剤を選択しなければならない。例えば、人体への感染型である孢子

表1 末梢血中にみられるマラリア原虫の特徴(血液塗抹ギムザ染色標本)

	熱帯熱マラリア	三日熱マラリア	四日熱マラリア	卵形マラリア
病原体	<i>P. falciparum</i>	<i>P. vivax</i>	<i>P. malariae</i>	<i>P. ovale</i>
発育周期	36~48時間	48時間	72時間	48時間
血中に出現する発育環	通常, 環状体, 生殖母体	全発育環(環状体, 栄養体, 分裂体, 生殖母体)	全発育環	全発育環
感染赤血球	膨大せず, Maurer 斑点出現	膨大し, Schüffner 斑点出現	やや縮小	円形または卵形で一端が鋸歯状, Schüffner 斑点
多重感染	しばしばみられる	時にみられる	極めて稀	稀
環状体	環は小さく, 時にクロマチンが2個	環は大きく細い	三日熱原虫よりやや小さく, 環は太い	三日熱原虫より緻密
栄養体(アメーバ体)	大きく, 空胞は不顕著(濃青)*	大きく, 空胞があり, アメーバ状(淡青)	細胞質が緻密で, しばしば帯状体になる(青)	やや大きく緻密, 円形または卵形(濃青)
分裂体(シゾン)	赤血球より小さく円形または類円形(濃青)*	赤血球より大で, 円形(淡青)	赤血球より小さく, 円形または類円形(青)	赤血球またはそれより大で円形(濃青)
分裂小体(メロゾイト)数	8~36個	8~24個	6~12個	6~16個
色素顆粒	黒色または黒褐色で粗大	黄褐色で微細	黒褐色粗大	黒褐色微細
雄性生殖母体	半月状でクロマチンは中央にびまん性, 色素は粗大で散在, 核は大(淡青)	球形で緻密, 空胞なく大きな1個の核, 色素はびまん性で粗大(淡緑青)	三日熱原虫に類似するがいくぶん小さい(淡緑青)	三日熱原虫に似るがいくぶん小さい(淡緑青)
雌性生殖母体	半月状で雄より細長い, クロマチンは中央に局在し, 色素はより緻密(濃青)	球形で緻密, 核は比較的小さい(濃青)	三日熱原虫に類似するが, やや小さい(濃青)	三日熱原虫に類似するがやや小さい(濃青)

* 通常, 末梢血には出現しない。

(文献1より転載, 改変)

小体に有効な薬剤は未開発なため, 初期感染の薬物治療は不可能であるが, 臨床症状を発現している患者の赤内型無性原虫を殺滅して治癒に導くことは可能である。しかし, 肝内・赤血球発育環の両者に有効な薬剤はほとんどなく, 三日熱マラリアと卵形マラリアの根治を図るには赤内型原虫を殺滅する薬剤とヒプロゾイトを殺滅して再発を阻止するプリマキンの併用が必要であるが, このプリマキンは熱帯熱マラリアの生殖母体殺虫にも特異的に作用する。また, 比較的新しく開発されたアトバコン・プログアニル合剤は熱帯熱マラリア原虫の赤内型原虫だけでなく, 赤外型原虫も標的になるため治療薬としてだけでなく, 予防内服薬としての応用範囲を広げている特異な薬剤である。

4 マラリアの化学療法の変遷

マラリアの化学療法は, その臨床的適用において発熱抑止療法, 再発阻止を図る根治療法, 伝播阻止が目的の抗生殖母体療法に大別される。このなかで最も重要なのは急性期患者の臨床症状を軽快させ, 生命の危険を回避する熱発作治療とも呼ばれる発熱抑止療法であり, その目的に用いられる薬剤が殺シゾン薬である。発熱抑止療法の経過中は経時的に血液検査を実施し, 赤血球内寄生原虫の変性および消失, さらに再燃の有無を確認することが重要である。

17世紀前半にペルーで使用されたキナ樹皮がマラリアの化学療法^{こうし}の嚆矢であり, やがてヨーロッパに導入され近年は有効成分のキニーネは合

表2 4種マラリア原虫の鏡検像(血液薄層塗抹ギムザ染色標本)(×1,000)

種	熱帯熱マラリア原虫	三日熱マラリア原虫	四日熱マラリア原虫	卵形マラリア原虫
環状体	10 μm			
栄養体				
分裂体				
雌性生殖母体				

* 通常、末梢血中に出現するのは稀。

(文献1より転載, 改変)

成薬に代わったが、300年近くもマラリア治療の主演であった。このキニーネに代わる合成薬として1934年にドイツ、1943年に米国で開発されたクロロキンは抗マラリア活性に優れ、キニーネよりも毒性が低く、妊婦や小児にも使用できるとして、1950年代には画期的な抗マラリア薬としての評価が定まっていた。しかし、1957年にタイとカンボジアとの国境地帯、次いで1960年コロンビアから熱帯熱マラリア原虫の本剤耐性株の出現が報告され、以後急速に熱帯各地に出現し、今日では中米と中東の一部地域の熱帯熱マラリア原虫しかクロロキンに感受性を示さなくなっている。

このクロロキン耐性マラリアの克服のため、1970年代以降スルファドキシシン・ピリメタミン合剤、メフロキン、ハロファントリンが次々と開発されたが、これらに対するクロロキンとの交差耐性株の出現も報告され、熱帯熱マラリア治療の大きな障害になっているほか、ハロファントリンは治療時の心臓死の問題が派生し、次第に使用されなくなっている。また、多剤耐性マラリアの治療には古典的なキニーネの効果が1970年代に再評価され、テトラサイクリン系抗生物質との併用

による治療効果の増強も図られているほか、1990年代にはアトバコン・プログアニル合剤が開発され、多くの症例で良好な治療成績が得られている。

なお、中国において二千年もの間、民間療法に用いられてきたヨモギ科の薬草から1972年までに有効成分のアルテミシニンが抽出され、その半合成誘導体のアーテメター、ジヒドロアルテミシニン、アーテスネートなどがすでに製剤化されている。これら一群の誘導体は少なくとも熱帯熱マラリア原虫と三日熱マラリア原虫に対しては即効的に作用し、他剤に対する交差耐性をもたない半面、半減期が短く、単独使用した場合の再燃率が高いことが難点になっている。そのため、メフロキンと併用すれば薬物動態に影響を及ぼさず薬物相互作用もみられないとされている。なお、海外ではアーテメター・ルメファントリン合剤がすでに製剤化されており、これは前述のアトバコン・プログアニル合剤と同様に作用機序と体内での消失半減期が異なる薬剤の配合により、治療効果の増強と耐性獲得の阻止を図ったものである。いずれにしても、このすぐれた抗マラリア活性から今後はアルテミシニン・コンビネーション・ト

表3 国内で入手可能な薬剤による抗マラリア療法

A. 三日熱, 卵形, 四日熱マラリアの発熱抑止療法(熱発作治療)	
①クロロキン(国内未承認, 研究班保管)	クロロキン塩基として初回 600 mg, 6, 24, 48 時間後に 300 mg 経口投与。耐性を示す三日熱マラリアはメフロキンで治療
B. 三日熱, 卵形マラリアの根治療法	
②プリマキン(国内未承認, 研究班保管)	プリマキン塩基として 15 mg/を 1 日 1 回, 14 日間経口投与。この場合, プリマキン低感受性株の出現が確認されている地域での感染者には 22.5~30 mg/日の増量を考慮
C. 合併症のない薬剤耐性熱帯熱マラリア	
③メフロキン(保険適用, 250 mg 塩基/錠)	3~4 錠単回(3 錠: <45 kg), または初回 2 錠, 6~8 時間後 2 錠または 1 錠(体重 <45 kg)
④硫酸キニーネ末(国内流通)	1.5 g~1.8 g/日, 分 3, 5~7 日間経口投与。テトラサイクリン系抗生物質の併用により治療効果を増強(保険適用外)。入手困難であれば塩酸キニーネを用いてもよい。
⑤アトバコン 250 mg/プログアニル 100 mg 合剤(研究班保管)	4 錠を 1 日 1 回, 3 日間投与(食事または牛乳などとともに服用)
⑥アーテメター 20 mg/ルメファントリン 120 mg 合剤(研究班保管)	1 回 4 錠を初回, 8, 24, 36, 48, 60 時間後の計 6 回経口投与
D. 合併症を発現している重症マラリアの治療	
⑦キニーネ注射薬(研究班保管)	キニーネ塩基 8.3 mg/kg を患者の水分状態に応じて 5%ブドウ糖液または生理食塩水 200~500 ml に溶解し, 4 時間かけて点滴静注。赤血球の原虫感染密度の推移を確認しながら必要に応じて 8~12 時間ごとに繰り返す。改善傾向が確認されたら最終点滴の 12 時間後にメフロキン 4 錠を単回投与する。また, アーテスネートの静注も有効とされているが, 国内での入手は困難である。
⑧アーテスネート坐薬(研究班保管, 200 mg/カプセル)	初日に 400 mg/日を 2 回に分けて投与し, 2~5 日目に 200 mg 1 回投与。その後, メフロキンの投与を追加する。

リートメントの確立に向かう趨勢である。

重症マラリアに対しては, 1970 年代に再評価されたキニーネの持続点滴療法やアーテスネートとメフロキンとの併用療法が良好な治療効果を示すが, このような場合は重篤な合併症を併発しているため, 化学療法だけでなく病態に応じた支持療法の強化が患者救命に不可欠である。そのほか最近ではパプアニューギニア, インドネシアと南米の一部地域からクロロキン耐性三日熱マラリアもみられるので, この場合はメフロキンで発熱抑止療法を行う。

5 マラリア治療の実際と治療効果の判定

現在, 薬剤耐性マラリアの克服のため数多くの殺シズント薬が開発されており, その種類により作用機序, 体内動態のほか, 原虫消失時間(parasite clearance time, PCT)や発熱消失時間(fever clearance time, FCT)が異なるので, その特質を踏まえた合理的な投与設計に基づく選択

薬(表 3)による迅速な治療開始が重要になる。いずれのマラリアの治療においても, 治療開始前の赤血球感染密度を把握しておき, 治療開始後 2, 3 日以内に感染赤血球数が著減または消失せず, 症状が改善されないときは選択薬に耐性であるとして, 速やかに治療薬を変更する。このマラリアにおける耐性には図 1 に示すパターンがあるので, 感染赤血球の消失と臨床症状の改善により患者が退院した後であっても, 治療開始後 4 週間は週に 1 回は必ず外来で血液検査をして感染赤血球再現の有無を確認すべきである。なお, この耐性と不完全治療による赤内型無性原虫の再増殖に基づく再燃とは区別されなければならない。また, 最近いくつかの医療機関に導入されている抗原検出キットは診断における有用性は高いが, 治癒後も一定期間血中に抗原が存続することがあるので, 治癒判定には用いられない。

この薬剤耐性マラリアは薬剤の標準的な用法・用量によるマラリア治療後 28 日以内に無性原虫の再現を認めるときに選択薬に耐性と判定とすることは上述の通りであり, 患者感染赤血球を用いた *in vitro* 試験法も開発されている。しかし, こ

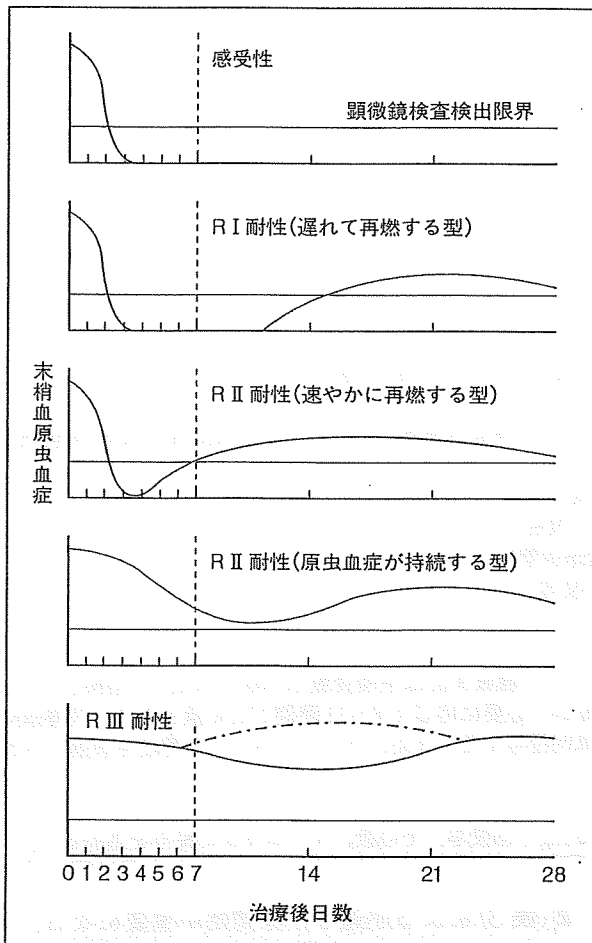


図1 薬剤耐性のパターン(WHO)

感受性株であれば、投薬後、血中の原虫が消失し、28日以内の再燃もない。耐性株では、原虫がいったん消失、もしくは減少しても再燃するか、ほとんど減少せず、その耐性のパターンを示す。

の試験は国内では限られた研究機関でのみ実施が可能で、判定までに30時間を要するので、結果が出るまで治療開始を控えることは極めて危険である。そのため、実際には患者の推定感染地とそこに分布する耐性マラリアの拡散状況を考慮して有効と考えられる薬剤を選択し、速やかに治療を開始し、経時的な感染赤血球数の減少と臨床症状の改善を確認すべきである。

三日熱マラリア、卵形マラリアの熱発作治療にはクロロキンが選択薬である。しかし、最近パプアニューギニア、インドネシア、南米の一部地域からはクロロキン耐性株の出現が報告されている

ので、治療中はその有効性を慎重に判定し、無効の場合はメフロキンによる治療に変更する。また、上記2種のマラリアには熱発作治療に肝内ヒノゾイトを標的にした根治療法を併用するが、パプアニューギニアやインドネシアにはプリマキン低感受性株がみられるので、投与量の増量も考慮する。四日熱マラリアはクロロキンに対する感受性にさしたる問題はない。

いずれにしても、マラリアは全身感染症である。そのため、治癒判定には虫血症、熱発作、貧血などの消失だけでなく、感染の経過中に異常を示したALT、AST、ビリルビン、総コレステロール、中性脂肪、血小板数、FDP、尿量、クレアチニン、BUN、血糖値低下、電解質、高γグロブリン血症、代謝性アシドーシスなどの臨床検査値の改善を確認して、総合的に判断する。

おわりに

マラリアは現在のわが国には常在しない疾患である。しかし、海外旅行者や来日外国人が国内で発症する輸入マラリアが少なくなく、時に診断や治療開始の遅延による死亡例も発生していることが憂慮される。このマラリアは他の感染症と異なり、病因原虫を顕微鏡下で直接観察でき、診断はもとより、その消長から選択薬の感受性、さらに治癒判定も可能な疾患であることを理解し、赤血球内無性原虫の形態学的特徴に精通しておくことが必要である。

文献

- 1) 大友弘士, 赤尾信明: 末梢血におけるマラリア原虫の検出. 検査と技術 36: 311-316, 2008
- 2) WHO: New Perspectives Malaria Diagnosis, WHO, Geneva, pp 1-47, 2001
- 3) 大友弘士: マラリア診療における診断と治療のコツ. 斎藤厚(編): 感染症診療のコツと落とし穴. 中山書店, pp 188-189, 2004
- 4) 厚生労働科学研究費補助金「熱帯病治療薬研究班」: 寄生虫薬物治療手引き, pp 1-90, 2007
- 5) WHO: Severe Falciparum Malaria. Trans R Roy Trop Med Roy 94(Supple 1): 1-90, 2000
 (* 東京医科歯科大学大学院国際環境寄生虫学分野)
 ☎113-8519 東京都文京区湯島 1-5-45

