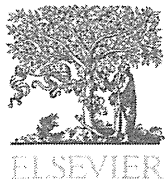
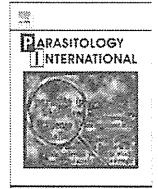


Contents lists available at SciVerse ScienceDirect



Parasitology International

journal homepage: www.elsevier.com/locate/parint

Efficacy and safety of atovaquone–proguanil in treating imported malaria in Japan: The second report from the research group

Mikio Kimura ^{a,*}, Michiko Koga ^b, Tadashi Kikuchi ^b, Toshiyuki Miura ^{b,1}, Haruhiko Maruyama ^c

^a Department of Internal Medicine, Shin-Yamanote Hospital, Japan Anti-Tuberculosis Association, Tokyo, Japan

^b Division of Infectious Diseases, Advanced Clinical Research Center, Institute of Medical Science, University of Tokyo, Tokyo, Japan

^c Department of Infectious Diseases, Division of Parasitology, Faculty of Medicine, University of Miyazaki, Miyazaki, Japan

ARTICLE INFO

Article history:

Received 14 January 2012

Received in revised form 20 February 2012

Accepted 20 March 2012

Available online xxx

Keywords:

Malaria

Atovaquone–proguanil

Antimalarial drug

The Research Group on Chemotherapy of Tropical Diseases

ABSTRACT

Malaria remains an important health risk among travelers to tropical/subtropical regions. However, in Japan, only 2 antimalarials are licensed for clinical use – oral quinine and mefloquine. The Research Group on Chemotherapy of Tropical Diseases introduced atovaquone–proguanil in 1999, and reported on its excellent antimalarial efficacy and safety for treating non-immune patients with uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria (20 adult and 3 pediatric cases) in 2006. In the present study, additional cases of malaria were analyzed to confirm the efficacy and safety of this antimalarial drug. Fourteen adult and 2 pediatric cases of *P. falciparum* malaria and 13 adult cases and 1 pediatric case of *P. vivax/ovale* malaria were successfully treated with atovaquone–proguanil, including 3 *P. falciparum* cases in which the antecedent treatment failed. Two patients with *P. vivax* malaria were treated twice due to primaquine treatment failure as opposed to atovaquone–proguanil treatment failure. Except for 1 patient with *P. falciparum* malaria who developed a moderate liver function disturbance, no significant adverse effects were observed. Despite the intrinsic limitations of this study, which was not a formal clinical trial, the data showed that atovaquone–proguanil was an effective and well-tolerated therapeutic option; licensure of this drug in Japan could greatly contribute to individually appropriate treatment options.

© 2012 Elsevier Ireland Ltd. All rights reserved.

1. Introduction

Malaria is one of the most important, potentially fatal, health problems among travelers from industrialized countries who visit regions with endemic malaria, affecting approximately 10,000 European and North American travelers annually [1]. A study of imported malaria in selected European countries and the United States revealed case fatality rates of 0%–3.6%, averaging 1.6%, for *Plasmodium falciparum* malaria [2]. Treatment is becoming increasingly difficult due to the widespread drug resistance of *P. falciparum*, and the occasional drug resistance of *P. vivax*. Atovaquone–proguanil (Malarone, GlaxoSmithKline) is a fixed-dose combination of 250 mg of atovaquone and 100 mg of proguanil hydrochloride that was originally developed for treating drug-resistant *P. falciparum* malaria. Since its investigational use in endemic areas, such as Africa and Southeast Asia in the 1990s, this agent has been used extensively for prophylaxis and treatment of malaria among

travelers. To date, this agent has been well tolerated and highly effective, with only occasionally reported cases of treatment failure.

In Japan, oral quinine and mefloquine are the only licensed antimalarial drugs, raising concerns that patients may follow an unfavorable clinical course if they do not tolerate these drugs or their illness responds poorly. The Research Group on Chemotherapy of Tropical Diseases, Japan, of which the authors are principal members, advocates the use of medicines that are not nationally licensed for tropical and parasitic diseases [3,4]. This system is indispensable for the appropriate treatment of Japanese patients who contract exotic diseases for which formal compassionate drug use protocols are not available [5]. Atovaquone–proguanil, which is one of those medicines, was imported in 1999, and our experience with this antimalarial drug was reported in 2006. Atovaquone–proguanil was found to be efficacious and safe when used in non-immune patients with uncomplicated *P. falciparum* malaria [4]. Here, we report on additional cases of malaria treated with atovaquone–proguanil, including those due to *P. vivax/ovale* infection.

2. Patients and methods

2.1. The research group and the use of medicines

The Research Group on Chemotherapy of Tropical Diseases was established in 1980 and is currently funded by the Ministry of Health,

* Corresponding author at: Department of Internal Medicine, Shin-Yamanote Hospital, Japan Anti-Tuberculosis Association, Suwa-cho 3-6-1, Higashi-Murayama, Tokyo 189-0021, Japan. Tel.: +81 42 391 1425; fax: +81 42 391 5760.

E-mail address: kimumiki@abox3.so-net.ne.jp (M. Kimura).

¹ Present address: Department of Medical Affairs, ViiV Healthcare K.K. Sendagaya 4-6-15, Shibuya-ku, Tokyo 151-8566, Japan.

Labour and Welfare in Japan. The group has introduced nationally unlicensed medicines such as those against amebiasis, leishmaniasis, trypanosomiasis, fasciolosis, and cryptosporidiosis. In addition to atovaquone–proguanil (purchased from John Bell & Croyden Ltd., London, UK), the group has also introduced other antimalarial drugs, including chloroquine, artemether–lumefantrine, primaquine, injectable quinine, and rectal artesunate [3]. The quality of these medicines was examined at the National Institute of Health Sciences, Tokyo, especially upon their first introduction. Some antimalarials are readily available at 25 registered medical facilities distributed throughout the country. This enables the appropriate treatment of patients, without significant delay, in any area of the country. Other medicines are provided, upon request, to those registered facilities from a central storage facility at the Institute of Medical Science, University of Tokyo, Tokyo.

Members of the registered medical facilities have obtained approval for participating in this program from the research ethics committee of each facility. The use of these unlicensed drugs at the registered facilities is allowed only after obtaining the patient's informed consent that clearly states that the drugs are not licensed in Japan. In exceptional cases, when a patient cannot be referred to one of the registered facilities, e.g., due to disease severity, drugs have been used outside of the registered medical facilities on a humanitarian basis. Following treatment, the physicians-in-charge complete the patient records that were formulated by the research group. Since August 2009, those unlicensed medicines have been used in accordance with the Ethics Guidelines for Clinical Research, Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan (July 31, 2008). Clinical research insurance is made available to cover unexpected health damages that may occur with the use of those medicines.

2.2. Patients and analysis

Cases were excluded if they were enrolled in our previous study [4]. Analyses were conducted using the patients' records; however, when necessary, direct contact with the physicians-in-charge was made in order to gain more detailed information. Each patient's physician was primarily responsible for the selection of the antimalarial (atovaquone–proguanil); in some cases, drug selection was aided by consultation with specialists in the aforementioned research group. Patients were excluded if they received other antimalarials at the same episode, as this could compromise evaluation of the test drug. An exception was made for the use of primaquine as a radical cure of *P. vivax/ovale* malaria.

Non-immune individuals were defined as those who lived in non-endemic countries for at least 1 year and who traveled to an endemic country and contracted malaria [6]. The effectiveness and adverse effects of the antimalarial were evaluated based on the physicians' descriptions, as well as by a review of the laboratory data shown in the patient records.

3. Results

3.1. Treatment of *P. falciparum* malaria

Patients who developed illness between 2003 and 2010 were enrolled (Table 1). Fourteen adult patients were treated, all of whom received 4 tablets, once daily for 3 successive days. Many of the patients were Japanese, most were non-immune, and all were infected while traveling to sub-Saharan African countries. Of those patients, 3 received atovaquone–proguanil after failure of an antecedent treatment, i.e., Case 4, after injectable quinine and mefloquine; Cases 6 and 14, after artemether–lumefantrine. Defervescence and malaria parasite clearance were confirmed in all or in almost all cases, respectively. Possible adverse effects were reported in 2 cases. One patient (Case 5) showed a liver function disturbance (aspartate aminotransferase (AST), 215 IU/L; alanine aminotransferase (ALT), 294 IU/L; total bilirubin (T-Bili), 2.0 mg/dL), leukopenia (2200/ μ L), and thrombocytopenia (48×10^3 / μ L), which worsened after start of the treatment and returned to normal within 4 weeks of treatment. The second patient (Case 11) developed a low-grade headache and diarrhea.

A seventeen-month-old girl (Case 15) developed *P. falciparum* malaria after visiting Guinea and was treated with 3/4 tablet, once daily for 3 days. Another 2-year-old girl (Case 16) developed *P. falciparum* malaria after visiting Uganda and was given 1 tablet, once daily for 3 days. Both of the children were cured without noticeable adverse effects.

3.2. Treatment of *P. vivax/ovale* malaria

Patients who developed illness between 2001 and 2008 were enrolled (Table 2). Thirteen adult patients, one of whom contracted *P. ovale* malaria, were treated with 4 tablets, once daily for 3 days; 2 patients were counted twice, as described below. Most of the cases were non-immune and many were foreign nationals who visited Papua New Guinea. The above 2 patients were counted twice due to demonstrated relapses of *P. vivax* malaria. One patient was infected

Table 1
Atovaquone–proguanil treatment of *P. falciparum* malaria.

Case	Age/sex	Body weight (kg)	Nationality	Semi-immune	Country of disease acquisition	Treatment results				Remarks
						Parasite clearance	Effectiveness	Outcome	Adverse events	
1	47/M	ND ^a	Ghana	Unknown	Ghana	+	++	ND	–	VFRs ^b
2	30/F	52	Japan	–	Mozambique	+	++	Cure	–	
3	40/M	82	Japan	–	Liberia	+	+	Cure	–	
4	44/M	81	Japan	–	Tanzania	ND	+	ND	–	Failure of antecedent therapy
5	29/F	50	Japan	–	Ghana	+	+	Cure	+	Headache, nausea, liver function disturbance, leukopenia, thrombocytopenia
6	58/M	83	Japan	–	Sierra Leone	+	++	ND	–	Failure of antecedent therapy
7	26/F	48	Japan	–	Kenya	+	+	Cure	–	
8	33/M	64	Japan	–	Kenya	+	+	Cure	–	
9	29/F	ND	Japan	–	Ghana	+	++	ND	–	
10	33/M	ND	Ghana	–	Ghana	+	++	Cure	–	VFRs
11	54/M	73	Japan	–	Ghana	+	++	Cure	+	Slight headache, diarrhea
12	52/F	ND	Japan	–	Niger	+	+	Cure	–	
13	39/M	61	Ghana	+	Ghana	ND	+	Cure	–	
14	29/M	65	Japan	–	Uganda/Tanzania	+	++	Cure	–	Failure of antecedent therapy
15	01/F	8.8	ND	–	Guinea	+	+	Cure	–	3/4 tablet/day for 3 days
16	02/F	13	Japan	–	Uganda	+	++	Cure	–	1 tablet/day for 3 days, VFRs

^a ND; not described.

^b VFRs; visiting friends and relatives.

Table 2
Atovaquone–proguanil treatment of *P. vivax/ovale* malaria.

Case	Age/sex	Body weight (kg)	Nationality	Semi-immune	Country of disease acquisition	Treatment results				Remarks
						Parasite clearance	Effectiveness	Outcome	Adverse events	
1	23/F	68	U.S.A. ^a	–	Thailand	ND ^b	++	Relapse	–	
2	23/F	68	U.S.A.	–	Thailand	+	++	Cure	–	Retreatment of Case 1
3	30/F	63	South Africa	Unknown	P.N.G. ^c	+	++	Cure	–	
4	62/M	61	Japan	–	P.N.G.	+	++	Cure	–	
5	22/F	66	U.S.A.	–	P.N.G.	+	+	Cure	–	
6	25/M	ND	U.K. ^d	–	P.N.G.	+	++	Relapse	–	
7	25/M	ND	U.K.	–	P.N.G.	+	++	Cure	–	Retreatment of Case 6
8	24/M	72	U.S.A.	–	P.N.G.	+	+	Cure	–	
9	26/M	72	U.K.	–	P.N.G.	+	+	Cure	–	
10	22/F	54	Japan	–	Honduras	+	++	Cure	–	
11	45/M	80	Madagascar	Unknown	Madagascar	+	++	Unknown	+	Slight skin itch
12	21/M	ND	Japan	–	Uganda	+	++	Cure	–	<i>P. ovale</i> malaria
13	24/M	66	Japan	–	Vanuatu	+	++	ND	–	
14	14/F	ND	Japan	–	P.N.G.	+	++	Cure	–	Adult dosage

All but Case 12 were due to *P. vivax* malaria.

^a U.S.A.; the United States of America.

^b ND; not described.

^c P.N.G.; Papua New Guinea.

^d U.K.; the United Kingdom.

in Thailand and initially received atovaquone–proguanil, followed by primaquine base 15 mg/day for 14 days, which led to defervescence (Case 1). However, because of a relapse occurring after 4 months, atovaquone–proguanil was administered again, followed by primaquine base 30 mg/day for 14 days, which resulted in complete cure (Case 2). A second patient was infected in Papua New Guinea and primaquine base 30 mg/day was given for 14 days, following acute-stage treatment with atovaquone–proguanil (Case 6). Due to a relapse that occurred after 3 months, atovaquone–proguanil was administered again, followed by the same daily dosage of primaquine for 28 days, leading to a complete cure (Case 7). Defervescence and malaria parasite clearance were confirmed in all or almost all cases, respectively. As a possible adverse effect, 1 patient reported a low-grade skin itch.

A 14-year-old girl (Case 14) contracted *P. vivax* malaria after visiting Papua New Guinea. She received the adult dosage of atovaquone–proguanil, followed by primaquine, and showed complete cure, without developing adverse effects.

4. Discussion

This study was not conducted as a formal clinical trial and is, therefore, subject to some limitations. One limitation is the non-uniform evaluation of the effectiveness and adverse effects of the drug. Categorization of the therapeutic effectiveness and outcome, as well as the determination of possible adverse effects may have been assessed differently between physicians. In addition, post-treatment follow-up periods may have varied between patients; for example, foreign visitors to Japan may have been observed only for a short period of time prior to their return to their home country. However, it is also plausible that the physicians established close relationships with their patients due to the unique nature of this trial, with the result that most of the unusual events, such as recrudescence/relapse of malaria or delayed adverse effects, were reported even after the patient record was fulfilled and submitted. Thus, despite these limitations, the data contribute to the evaluation of the efficacy and safety of atovaquone–proguanil in malaria treatment in Japan.

In our previously reported study [4], the efficacy and safety of atovaquone–proguanil were compared to those of mefloquine in non-immune patients with uncomplicated *P. falciparum* malaria. In that study, all 20 patients were cured with atovaquone–proguanil compared to 49 cures out of 50 cases treated with mefloquine. The mean fever clearance time and parasite clearance time appeared to be longer in the atovaquone–proguanil group, but the differences were

not statistically significant. Adverse effects were significantly fewer in the atovaquone–proguanil group, with no patients reporting gastrointestinal or neuropsychiatric symptoms, such as dizziness and vivid dreams; these symptoms were occasionally reported by mefloquine recipients. The only reported adverse effect in the atovaquone–proguanil group was mild-to-moderate elevation of liver enzymes, which, however, seemed to be associated with the disease itself. In addition, 3 children with *P. falciparum* malaria (Ages: 1 year and 11 months, 4 years and 1 month, and 5 years and 8 months) were treated successfully and safely with reduced dosages of atovaquone–proguanil. The results of the current study reinforces the observation that atovaquone–proguanil is an effective and well-tolerated malaria treatment regimen in Japan.

Combining studies performed in the 1990s in malaria-endemic regions, such as Southeast Asia, Africa, and South America, atovaquone–proguanil has shown an overall cure rate of >98% for *P. falciparum* malaria [7]. The excellent efficacy of this agent against *P. falciparum* malaria was maintained when studied in Thailand during November 2004–December 2005 (97.8%) [8]. Regarding imported malaria, two studies in France that examined the drug's efficacy against *P. falciparum* malaria, one with 25 cases [6] and the other with 112 cases [9], confirmed the excellent efficacy and safety of atovaquone–proguanil. Another study in France reported the use of the agent in 72 patients with excellent tolerability, with only 1 treatment failure associated with digestive disorders [10]. A Danish study enrolled 50 *P. falciparum* malaria patients, most of whom seemed to be non-immune, and reported successful treatment in all patients and the absence of significant adverse effects [11]. A more recent French study also reported 48 pediatric patients with imported *P. falciparum* malaria who were treated successfully with atovaquone–proguanil [12]. The only reported adverse events were from 3 patients who discontinued the antimalarial because of vomiting. Thus, the available data support the safety and efficacy of atovaquone–proguanil for treating imported, uncomplicated *P. falciparum* cases. These data also provide a rationale for the recommended use of atovaquone–proguanil in malaria treatment guidelines in developed countries. In addition, due to the gradual increases in chloroquine resistance of *P. vivax*, a U.S. recommendation for treatment of malaria positioned this agent as the treatment of choice for the acute stage of *P. vivax* malaria acquired in Papua New Guinea or Indonesia [13].

Proguanil was postulated to exert anti-plasmodial activity after being metabolized to cycloguanil by CYP2C19 rather than in its native form. Because the CYP2C19-related poor metabolizers are more

frequent in East Asian populations, including Japanese [14], concern was raised that Japanese patients might not respond well to treatment with antimalarials containing proguanil. Although a phenotypic or genetic analysis was not conducted, the current study does not support that concern. Additionally, studies on African and Asian populations did not reveal any association between the poor metabolizers and breakthrough parasitemia or treatment failure associated with proguanil use [15].

The *P. falciparum* cytochrome *b* complex is thought to be the target of atovaquone, the major constituent of the combination drug. Since 2002, cases of genetically confirmed atovaquone–proguanil treatment failures have been reported for *P. falciparum*, each showing a modification of codon 268 (wild type, tyrosine) to serine, asparagine, or cysteine, which results in the inhibition of atovaquone binding to the complex, thus conferring resistance [16]. According to Rose et al. [17], most of the resistant parasites were found in cases contracted in sub-Saharan Africa, but cases acquired in other areas such as Comoros [18], South America [19], and the Indian subcontinent [20] were also reported. Other possible causes of treatment failure may include still unidentified mutations of the *Plasmodium* genes, impaired bioavailability of the drug, and heavier than normal patients [21]. Vigilance will necessarily be required to monitor the future occurrence of this drug-resistant form of malaria in travelers returning to Japan.

Generally, treatment with atovaquone–proguanil has been reportedly well-tolerated with fewer reported neuropsychiatric adverse events than those associated with mefloquine. Two reviews of antimalarial drugs' adverse effects mentioned occasional elevation of transaminases [22,23], which, however, often resolved within 4 weeks of atovaquone–proguanil treatment [22]. A systematic summary of studies with this drug indicated that liver function disturbance occurred in <5% of cases [24], while a study in Thailand showed elevation of ALT and AST in 16% and 13% of patients, respectively [25]. An anecdotal report has also been published on a traveler who was prescribed prophylactic atovaquone–proguanil and who developed an acute hepatitis-like illness, with increased levels of ALT (~700), AST (~>200), and with T-Bili levels indicative of jaundice [26]. The liver function disturbance reported in one of the present *P. falciparum* cases, however, may not be totally ascribed to the drug's adverse effects, rather it may have been malaria-related. More data are needed regarding this hepatotoxicity issue, especially when focusing on Japanese patients.

In conclusion, atovaquone–proguanil has, again, been shown to be an effective and well-tolerated therapeutic regimen for *P. falciparum* and *P. vivax* malaria. The licensing of this product in Japan, where only 2 antimalarials are licensed, could greatly contribute to offering individually appropriate treatment options.

5. Conflict of interest

None.

Acknowledgments

We thank all the members of the research group who provided the patients' treatment data. This study was supported in part by a research grant from the Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan (H22-Seisakusouyaku-Ippan-003).

References

- [1] Nakato H, Vivancos R, Hunter PR. A systematic review and meta-analysis of the effectiveness and safety of atovaquone–proguanil (Malarone) for chemoprophylaxis against malaria. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2007;60:929–36.

- [2] Muentener P, Schlagenhauf P, Steffen R. Imported malaria (1985–1995): trends and perspectives. *Bulletin of the World Health Organization* 1999;77:560–6.
- [3] Kimura M, Suzuki A, Matsumoto Y, Nakajima K, Wataya Y, Ohtomo H. Epidemiological and clinical aspects of malaria in Japan. *Journal of Travel Medicine* 2003;10:122–7.
- [4] Hitani A, Nakamura T, Ohtomo H, Nawa Y, Kimura M. Efficacy and safety of atovaquone–proguanil compared with mefloquine in the treatment of non-immune patients with uncomplicated *P. falciparum* malaria in Japan. *Journal of Infection and Chemotherapy* 2006;12:277–82.
- [5] Teraoka A, Tsutani K. Compassionate use of unapproved drugs — how can we fulfill Japanese patients' needs to access unapproved drugs? *Japanese Pharmacology and Therapeutics* 2010;38:109–50 (Article in Japanese).
- [6] Bouchaud O, Monlun E, Muanza K, Fontanet A, Scott T, Goetschel A, et al. Atovaquone plus proguanil versus halofantrine for the treatment of imported acute uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria in non-immune adults: a randomized comparative trial. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 2000;63:274–9.
- [7] Looareesuwan S, Chulay JD, Canfield CJ, Hutchinson DBA. Malarone™ (atovaquone and proguanil hydrochloride): a review of its clinical development for treatment of malaria. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 1999;60:533–41.
- [8] Krudsood S, Patel SN, Tangpukdee N, Thanachartwet W, Leowattana W, Pompininworakij K, et al. Efficacy of atovaquone–proguanil for treatment of acute multidrug-resistant *Plasmodium falciparum* malaria in Thailand. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 2007;76:655–8.
- [9] Malvy D, Djossou F, Vatan R, Pistone T, Etienne G, Longy-Boursier M, et al. Experience with the combination atovaquone–proguanil in the treatment of uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria—report of 112 cases. *Médecine Tropicale : Revue du Corps de Santé Colonial* 2002;62:229–31 (Article in French).
- [10] Vatan R, Pistone T, Millet P, Etienne G, Mercié P, Longy-Boursier M, et al. Retrospective analysis of 107 imported adult cases of malaria. Experience report of uncomplicated falciparum malaria treatment in adults with oral atovaquone–proguanil. *Presse Médicale* 2006;35:571–7 (Article in French).
- [11] Thybo S, Gjørup I, Ronn AM, Meyrowitsch D, Bygberg IC. Atovaquone–proguanil (Malarone): an effective treatment for uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria in travelers from Denmark. *Journal of Travel Medicine* 2004;11:220–4.
- [12] Blondé R, Naudin J, Bigirimana Z, Holvoet L, Fenneteau O, Vitoux C, et al. Tolerance and efficacy of atovaquone–proguanil for the treatment of paediatric imported *Plasmodium falciparum* malaria in France: clinical practice in a university hospital in Paris. *Archives de Pédiatrie* 2008;15:245–52 (Article in French).
- [13] Griffith KS, Lewis LS, Mali S, Parise ME. Treatment of malaria in the United States: a systemic review. *JAMA* 2007;297:2264–77.
- [14] Man M, Farman M, Dumauval C, Teng CH, Moser B, Irie S, et al. Genetic variation in metabolizing enzyme and transporter genes: comprehensive assessment in 3 major East Asian subpopulations with comparison to Caucasians and Africans. *Journal of Clinical Pharmacology* 2010;50:929–40.
- [15] Kerb R, Fux R, Mörike K, Krensner PG, Gil JP, Gleiter CH, et al. Pharmacogenetics of antimalarial drugs: effect on metabolism and transport. *The Lancet Infectious Diseases* 2009;9:760–74.
- [16] Fivelman QL, Butcher GA, Adagu IS, Warhurst DC, Pasvol G. Malarone treatment failure and *in vitro* confirmation of resistance of *Plasmodium falciparum* isolate from Lagos, Nigeria. *Malaria Journal* 2002;1:1.
- [17] Rose GW, Suh KN, Kain KC, Le Saux N, McCarthy AE. Atovaquone–proguanil resistance in imported falciparum malaria in a young child. *Pediatric Infectious Disease Journal* 2008;27:567–9.
- [18] Savini H, Bogueau H, Bertaux L, Bouchiba H, Kraemer P, Parzy D, et al. First case of emergence of atovaquone–proguanil resistance in *Plasmodium falciparum* during treatment in a traveler in Comoros. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2008;52:2283–4.
- [19] Legrand E, Demar M, Volney B, Ekala M-T, Quinternet M, Bouchier C, et al. First case of emergence of atovaquone resistance in *Plasmodium falciparum* during second-line atovaquone–proguanil treatment in South America. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2007;51:2280–1.
- [20] Perry TL, Pandey P, Grant JM, Kain KC. Severe atovaquone-resistant *Plasmodium falciparum* malaria in a Canadian traveller returned from the Indian subcontinent. *Open Medicine* 2009;3:10–6.
- [21] Durand R, Prendki V, Cailhol J, Hubert V, Ralaimazava P, Massias L, et al. *Plasmodium falciparum* malaria and atovaquone–proguanil treatment failure. *Emerging Infectious Diseases* 2008;14:320–2.
- [22] Taylor WRJ, White NJ. Antimalarial drug toxicity: a review. *Drug Safety* 2004;27:25–61.
- [23] AlKadi HO. Antimalarial drug toxicity: a review. *Chemotherapy* 2007;53:385–91.
- [24] Marra F, Salzman JR, Ensom MHH. Atovaquone–proguanil for prophylaxis and treatment of malaria. *The Annals of Pharmacotherapy* 2003;37:1266–75.
- [25] Looareesuwan S, Wilairatana P, Chalermarut K, Rattanapong Y, Canfield CJ, Hutchinson DBA. Efficacy and safety of atovaquone/proguanil compared with mefloquine for treatment of acute *Plasmodium falciparum* malaria in Thailand. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 1999;60:526–32.
- [26] Grieshaber M, Lämmler J, Marcus L. Acute hepatitis and atovaquone/proguanil. *Journal of Travel Medicine* 2005;12:289–90.

2010年に関東地方で発生が相次いだアジア条虫症について

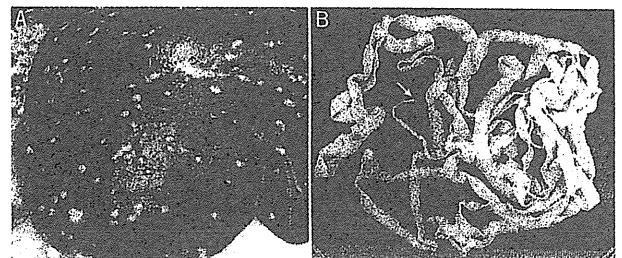
山崎 浩¹⁾, 武藤麻紀¹⁾, 森嶋康之¹⁾, 杉山 広¹⁾, 川中正憲¹⁾, 中村(内山) ふくみ²⁾, 大亀路生²⁾, 小林謙一郎²⁾, 大西健児²⁾, 川合 寛³⁾, 奥山 隆⁴⁾, 斎藤一幸⁴⁾, 宮平 靖⁵⁾, 野内英樹⁶⁾, 松岡裕之⁷⁾, 春木宏介⁸⁾, 三好洋二⁹⁾, 赤尾信明¹⁰⁾, 秋山純子¹¹⁾, 荒木 潤¹²⁾

- 1) 国立感染症研究所 寄生動物部第二室
- 2) 東京都立墨東病院 感染症科
- 3) 獨協医科大学 熱帯病寄生虫病学教室
- 4) 伊勢崎佐波医師会病院 外科
- 5) 防衛医科大学校 国際感染症
- 6) 複十字病院 臨床検査科
- 7) 自治医科大学 医動物学教室
- 8) 獨協医科大学 越谷病院 臨床検査科
- 9) 石心会狭山病院 内科
- 10) 東京医科歯科大学大学院 国際環境寄生虫学分野
- 11) 東京医科歯科大学附属病院 消化器内科
- 12) 目黒寄生虫館

Key Words: アジア条虫, *Taenia asiatica*, アジア条虫症, ブタレバー, 関東地方

はじめに

ヒトに寄生するテニア属条虫として、豚を中間宿主とする有鉤条虫 (*Taenia solium*) と牛を中間宿主とする無鉤条虫 (*Taenia saginata*) はよく知られている。この2種に加え、アジア地域 (韓国, 中国・四川省/雲南省, フィリピン, 台湾, インドネシア・スマトラ島北部, タイ, ベトナム) には、無鉤条虫に形態は酷似するが、豚を中間宿主とする点では有鉤条虫に似るアジア条虫 (*Taenia asiatica*) によるヒトの感染例が知られている¹⁾。アジア条虫の幼虫 (= 囊虫) は、主として豚の肝臓に寄生し (図 1-A), ヒトは豚の肝臓を生食, あるいは加熱不十分な状態で摂食することによって感染する。2~3 ヶ月の潜伏期を経て, 小腸内で成虫となり (図 1-B), 受胎片節が排便時に, あるいは自力で肛門から這い出す。排出された受胎片節から遊離した虫卵が豚に経口摂取されると, 豚



囊虫は白色で, 大きさは直径 3~4 mm. 矢印は成虫の頭節. (写真は韓国・忠北大学校医科大学 巖 教授のご厚意による).

図 1 豚の肝臓に寄生するアジア条虫の幼虫 (囊虫, A) とヒト患者から駆虫された成虫 (B).

の肝臓内で囊虫に発育し, これが終宿主であるヒトへの感染源となり, 生活環が維持される¹⁾。

今般, 2010年6月~11月にかけて関東地方の1都5県 (群馬, 栃木, 埼玉, 東京, 千葉, 神奈川) において, わが国には分布しないと考えられてい

たアジア条虫による国内感染と思われる感染事例が少なくとも 10 例確認されたので、その概要を報告する。

症例

患者は関東地方在住の日本人の男性 6 名と女性 4 名の計 10 名、年齢は 20~50 歳台であった。患者は居住地近くの飲食店でブタレバー刺しを頻繁に喫食、あるいは近所の食肉店で購入したブタレバーを食べるなど、非加熱のブタレバーの摂取歴があった。さらに、最近の 10 年間に海外渡航歴が無いが、あってもアジア条虫症流行地には行っていない、あるいは現地で豚や牛の生肉やレバーは喫食したことがないなど（症例 10）、国内における感染事例と考えられた（表 1, 図 2）。患者に認められた症状は持続的な片節排出による不快感や精神的苦痛であり、下痢などの症状はほと

んど見られていない。

排出された虫体は国立感染症研究所寄生動物部においてミトコンドリア DNA (cox1 遺伝子)²⁾、ならびに核 DNA (elp, ef1- α 遺伝子)³⁾の塩基配列解析から、アジア条虫と同定された。しかしながら、これらの遺伝子は地理的変異に乏しく、今回の原因になったアジア条虫の由来を特定することはできなかった。

考察

わが国では、アジア条虫による感染事例の報告はないと考えられていたが、最近になって、過去に 2 例、鳥取県で発生していたことが retrospective DNA 解析から明らかになったが、それらの詳細は不明である⁴⁾。今回、関東地方で発生したアジア条虫症発生の疫学的背景については未だ不明であるが、感染源となった食材は関東周辺の養

Human cases infected with *Taenia asiatica* occurring in Kanto district, 2010.

Hiroshi Yamasaki¹⁾, Maki Muto¹⁾, Yasuyuki Morishima¹⁾, Hiromu Sugiyama¹⁾, Masanori Kawanaka¹⁾, Fukumi Nakamura-Uchiyama²⁾, Michio Ohgame²⁾, Ken-ichiro Kobayashi²⁾, Kenji Ohnishi¹⁾, Satoru Kawai³⁾, Takashi Okuyama⁴⁾, Kazuyuki Saito⁴⁾, Yasushi Miyahira⁵⁾, Hideki Yanai⁶⁾, Hiroyuki Matsuoka⁷⁾, Kosuke Haruki⁸⁾, Yoji Miyoshi⁹⁾, Nobuaki Akao¹⁰⁾, Junko Akiyama¹¹⁾, Jun Araki¹²⁾

1) Department of Parasitology, National Institute of Infectious Diseases

2) Department of Infectious Diseases, Tokyo Metropolitan Bokutoh General Hospital

3) Department of Tropical Medicine and Parasitology, Dokkyo Medical University School of Medicine

4) Department of Surgery, Isesaki-Sawa Medical Association Hospital

5) Department of Global Infectious Diseases and Tropical Medicine, National Defense Medical College

6) Clinical Laboratory, Fukujuji Hospital

7) Department of Medical Zoology, Jichi Medical University

8) Dokkyo Medical University, Koshigaya Hospital

9) Internal Medicine, Sekishinkai Sayamasogo Clinic

10) Section of Environmental Parasitology, Graduate School of Tokyo Medical and Dental University

11) Department of Gastroenterology, Tokyo Medical and Dental University Hospital

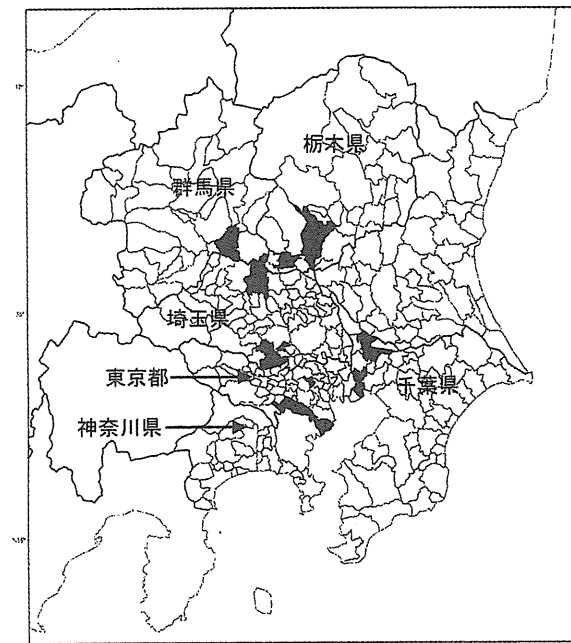
12) Meguro Parasitological Museum

表1 アジア条虫症例

症例	患者(国籍・性別・年齢)	居住地	主訴	レバー生食	海外渡航歴
1	日本人・男性・58歳	千葉県市川市	片節排出	有*	最近の10年間無し
2	日本人・女性・41歳	埼玉県熊谷市	片節排出	有	グアム(2010年)
3	日本人・男性・55歳	埼玉県富士見市	片節排出	有*	オーストラリア(2003年)
4	日本人・男性・40歳	千葉県柏市	片節排出	不明	シンガポール・マレーシア (2004, 2005年)
5	日本人・男性・30歳代	群馬県伊勢崎市	片節排出	不明	不明
6	日本人・男性・39歳	埼玉県所沢市	片節排出	有	無
7	日本人・女性・39歳	栃木県栃木市	片節排出	有	無
8	日本人・男性・30歳	埼玉県狭山市	片節排出	有	無
9	日本人・女性・26歳	神奈川県川崎市	片節排出	不明	無
10	日本人・女性・43歳	東京都中野区	片節排出	有	東南アジア**

* 患者の申告では牛レバー刺し

** 現地で豚や牛の生肉やレバーを喫食したことはない



■患者の居住地

図2 関東地方で発生したアジア条虫症患者の分布.

豚場で生産された豚であった可能性が高い。その根拠として、1) 群馬県や栃木県の患者は、近隣県の食肉衛生検査所で屠畜される国産豚だけを取り扱っている近所の食肉店でブタレバーを購入し、喫食していること、2) 埼玉や東京で発生した症例では、自社ブランドの豚を取り扱う食肉業者

に共通性があったこと、3) 貿易統計上、ブタレバーの輸入実績がないこと、4) 豚肉に関しては、生、あるいは冷蔵品としての輸入実績はあるが、主な輸入先は米国、デンマーク、カナダ、メキシコなど、アジア条虫は分布しない地域であることが挙げられる。患者の中には、牛レバー刺しを摂取したと申告した者もいたが、牛レバーがアジア条虫の感染源になる可能性は感染実験結果からも低いと考えられる⁵⁾。

現時点では、感染豚の生産業者が特定されていないために、今回の発生に至った要因については推測の域を出ないが、養豚場の従業員の中にアジア条虫感染者がおり、感染者の糞便を豚が経口摂取できるような環境が存在した可能性が示唆された。

2010年11月以降、2011年8月までに計19例のアジア条虫症例が確認された(山崎ら2011)⁶⁾。その中で、本稿でも報告した数例については、食品衛生法に則し、「寄生虫による食中毒事例」として届出が検討された。しかしながら、原因食品の具体的な特定が困難であることから食中毒患者等届出票の提出は見送られた。アジア条虫症は感染から発症まで2~3ヶ月を要し、また、片節の排出が認められたにもかかわらず、医療機関をすぐに受診しないケースもあるが、今後、新たな患

者発生が見られるのかについて、医療機関の協力を得て、監視を続けている。また、食肉衛生検査所では、屠畜検査を通じて、国産豚におけるアジア条虫感染の実態解明を進め、感染源の特定を試みている。このように医療機関・地方自治体関連機関との連携を強化し、感染拡大の防止を図る観点から対応を進めていきたいと考えている。

謝辞

本研究の一部は平成 23 年度厚生労働科学研究費補助金、新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業「顧みられない病気に関する研究 H23-新興-一般-016」の助成により実施された。韓国・忠北大学校医科大学寄生虫学教室 巖 基善教授にはアジア条虫感染豚の肝臓の写真をご提供いただいた。桐木雅史・千種雄一（獨協医大・熱帯病寄生虫病）、玉野正也（獨協医大・越谷病院・消化器内科）、鈴木孝雄（自治医大・消化器内科）、天野一夫（自治医大・藤岡診療所）、村松美穂子・本島悌司（医療法人島門会本島総合病院内科）、佐久間 敦（さくま内科・胃腸科クリニック）、海宝雄人（海宝病院）、岩淵千太郎（東京都立墨東病院・感染症科）の各先生には臨床検体のご提供を頂いた。

文 献

- 1) Eom, K.S. (2006) : What is Asian *Taenia* ? Parasitol Int, 55(Suppl), S137-S141.
- 2) Yamasaki, H. *et al.* (2004) : DNA differential diagnosis of taeniasis and cysticercosis by multiplex PCR. J Clin Microbiol, 42, 548-553.
- 3) Okamoto, M. *et al.* (2010) : Evidence of hybridization between *Taenia saginata* and *Taenia asiatica*. Parasitol Int, 59, 70-74.
- 4) Jeon, H.K. *et al.* (2008) : Sympatric distribution of three human *Taenia* tapeworms collected between 1935 and 2005 in Korea. Korean J Parasitol, 47 (Suppl), S115-S124.
- 5) Eom, K.S, Rim, H.J, Geerts S. (1992) : Experimental infection of pigs and cattle with eggs of Asian *Taenia saginata* with special reference to its extrahepatic viscerotropism. Korean J Parasitol, 30, 269-275.
- 6) 山崎 浩, 他 (2011) : 2010 年 6 月以降に続けて関東地方で発生が確認された新興寄生虫感染症としてのアジア条虫症. 病原微生物検出情報, 32, 106-107.

[総 説]

マラリアに関する最近の話題：
第五のマラリア，マラリア診断キットそしてプロカルシトニンを中心に

春木宏介

獨協医科大学越谷病院 臨床検査部

(平成 23 年 5 月 2 日受付)

マラリアは世界では一般的な感染症で年間 80 万人が死亡していると報告されている¹⁾。わが国においては輸入感染症として年間約 60 例が報告されている²⁾。ただしこの数は報告がなされているもののみであり海外での感染例や未報告例を含めるとさらに多くの患者が予想される。マラリアは従来 4 種がヒトに感染するといわれていたが近年東南アジアにおいてサルマラリアのヒト感染例が報告され第五のマラリアとして認知されつつある³⁾。またこれらのうち熱帯熱マラリアは非免疫状態にある日本人にとっては診断治療の遅れが致命的になる可能性が高く注意が必要である。診断にはギムザ染色が必須であるがイムノクロマトを用いた簡易診断キットが海外では広く用いられている。しかしわが国においてのマラリア簡易診断キットは体外診断薬として認可されておらず使用に制限があるのが実情である。またマラリアの重症度判定に敗血症のマーカーであるプロカルシトニンが有用であるとの報告があり今後の検討が必要である。

はじめに

マラリアは原虫 *Plasmodium* 属による感染症で熱帯、亜熱帯、一部温帯の 100 カ国以上で流行が見られる。以前は年間 200~300 万人の死者が報告されていたが WHO による Roll Back Malaria (RBM) が功を奏し 2010 年の報告では死者は約 80 万人と推定されている¹⁾。マラリアの種類は熱帯熱マラリア (*P. falciparum*)、三日熱マラリア (*P. vivax*)、四日熱マラリア (*P. malariae*)、卵形マラリア (*P. ovale*) がいままでよく知られてきた。近年になって東南アジアで保存されていた標本から第五のヒトに感染するマラリアとして注目されるようになったサルマラリア (*P. knowlesi*) がある³⁾。

マラリアの疫学

マラリアの分布は種によって異なる。熱帯熱マラリアは主としてサハラ以南のアフリカに多いがアジア、オセアニア (特にパプアニューギニアなど) にも広く分布する。三日熱マラリアはアフリカではまれであり主としてアジアや南米で見られる。媒介蚊であるシナハマダラカ (*A. sinensis*) が存在する韓国と北朝鮮の非武装地帯では韓国人の感染が報告され、わが国への輸入例も報告されている)。またグルジアやアルメニアなどのコーカサス地方等においても限局的に流行が

みられる。三日熱マラリアには非常に潜伏期が長いものがあり注意を要する。四日熱マラリアはアフリカが主たる流行地である。卵形マラリアも同様にアフリカが中心ではあるがアジアにおいても報告されている。サルマラリアのヒト感染例は現在まで東南アジアから報告されており、宿主であるカニクイザル (*Macaca fascicularis*)、ブタオザル (*M. nemestrina*) の分布と一致している³⁾。輸入感染症としてもフランスからの報告例がある⁴⁾。マラリアは蚊によって媒介されるという性質上、蚊の発生と深くかかわっている。すなわち蚊の生存可能な高度や雨量、湿度、温度によって受ける影響は大きい。マラリアの分布図として国一面が塗りつぶされている地図がしばしば掲載されるが流行の度合いは季節や地形などの条件に影響を受け一定ではない。アフリカのマラリア分布を研究しているグループである MARA/ARMA では季節等を考慮したアフリカのマラリア分布地図を配布しており有用である (<http://www.mara.org.za/>)。ケニアを例にとると砂漠地帯の北部や高地であるナイロビにはマラリアは存在しないことが分かる。一方、ビクトリア湖畔やインド洋沿岸部には十分な温度と湿度があり蚊の生存に適した条件にあるためマラリアが流行していることが分かる。流行の度合いは hypoendemicity, mesoendemicity, hyperendemicity そして holoen-

demicity の順に高まる。これは成人と小児における脾腫の割合と原虫血症で定義され流行の目安として用いられる。

マラリアの生活史

マラリアの終宿主はハマダラカ (*Anopheles* 属) である。それはハマダラカにおいて有性生殖がなされるためヒトでは無性生殖のみである。ハマダラカがヒトを吸血するときスポロゾイトが注入され、血流に乗って肝細胞に到達する。細胞内において無性生殖によりメロゾイトと呼ばれる感染性をもつステージを内蔵する分裂体が形成される。それが破れてメロゾイトが血中に放出され赤血球に侵入し感染する。三日熱マラリアと卵形マラリアは肝細胞内に休眠型 (hypnozoite) を形成し再発 (relapse) の原因となる。熱帯熱や四日熱ではこの休眠型は作らず末梢血管での残存原虫が再び増殖する場合があり、再燃 (recrudescence) として区別される。赤血球内での発育状況は輪状体 (ring form, early trophozoite), 栄養体 (amoebic form, late trophozoite), 分裂体 (schizont) となり赤血球が破壊され分裂体を構成していたメロゾイト (merozoite) が放出され新しい赤血球に感染する。また生殖母体 (gametocyte) と呼ばれる雌雄に分かれた原虫も観察される。これらが蚊によって吸血されると蚊の体内で有性生殖を行いスポロゾイトが形成され感染の機会を待つこととなる。

わが国における現状

わが国においては 2006 年から 2010 年までの報告数は日本人渡航者と外国人を含め 226 例であり、内訳はアフリカ 127 例で最も多く、次いでアジア 58 例、オセアニア 23 例であった。日本人渡航者における種類別、地域別罹患を最も重症な熱帯熱マラリアでみた場合、120 例中 100 例がアフリカであり、とりわけ西アフリカが 73 例と最も多く注意を要する。以前に死亡例は熱帯熱マラリアで年間 6~10 例報告されていたが感染症法では原則診断時のみの報告であり把握できていない。また海外における発症例も報告の対象ではないことを考慮する必要がある²⁾。

マラリアの病態生理

熱帯熱マラリアの病態生理は他のマラリアと異なる。熱帯熱マラリア原虫に寄生された赤血球表面は pfEMP 1 などのリガンドを有し血管内皮細胞の ICAM-1, Thrombospondin, CD36 などのレセプターに結合する。また VCAM に結合することで赤血球の

表 1. 各種診断キットの検出抗原 文献⁵⁾

診断キット	検出抗原	判定
1) OptiMAL-IT	Pf pLDH/pan pLDH	Pf/non-Pf
2) Entebe MC	Pf HRP-II/Pv pLDH	Pf/Pv
3) SD, Ag	Pf pLDH/pan pLDH	Pf/non-Pf
4) SD, Ag Pf/Pan	Pf HRP-II/pan pLDH	Pf/non-Pf
5) Pan-R MC	Pf specific antigen/ pan malaria antigen	Pf/non-Pf
6) BinaxNow	Pf HRP-II/ pan pAldolase	Pf/non-Pf

Pf: 熱帯熱マラリア原虫, Pv: 三日熱マラリア原虫

ロゼットティングをきたす。血管内皮に感染赤血球が付着し感染、あるいは正常赤血球がさらに付着することが熱帯熱マラリアの病態生理である (Sequestration)。これらが脳内で発生すると機械的な虚血状態を惹起し、それによる低酸素、低血糖、代謝障害が発生し脳マラリアとなる。脳マラリアではヘルニアをきたすこともある。また同様の機序が各臓器で発生すると肺水腫、腎不全、肝機能障害を惹起する。感染赤血球が脾臓等で破壊され貧血や黄疸、肝脾腫が出現する。溶血が急激に発生しヘモグロビン尿症から腎不全に至る場合もある (black water fever)。三日熱、四日熱、卵形マラリアは熱帯熱に比べ良性であるが病態生理としては感染赤血球が破壊されることによる貧血と脾腫、発熱である。四日熱マラリア感染による IgM-malaria antigen complex が糸球体基底膜に沈着し糸球体腎炎、ネフローゼ症候群そして腎不全へと進行する例もアフリカの小児でみられる⁵⁾。

臨床症状・検査成績

熱帯熱マラリアの臨床症状は immune, semi-immune, non-immune の状態によって異なる。Immune の状態は患者がマラリアに繰り返し罹患することで免疫状態になっていることである。hyperendemicity のような流行地では小児期に多くが罹患し生存した児童のみが成人となる。よって免疫力がついた状態となりマラリアに感染しても症状は軽く感冒様症状で回復することがある。原虫血症を示しながら症状を示さない例もみられる。一方、semi-immune はかつて流行地に居住し immune の状態であったものが長期間非流行地に居住するなどマラリアの暴露を受ける機会がなく免疫が落ちたもので家族や友人を訪ねて (VFR: visiting friends and relatives) マラリアに罹患する重篤な症状を示す。non-immune の状態は今までマラリアに罹患したことがなく、全く免疫が確立し

表 2. 研究班が保管している熱帯病・寄生虫治療薬

商品名	一般名	含量	経路	会社	適応
Avloclor	<u>リン酸クロロキン</u>	クロロキン塩基 155 mg	経口	AstraZeneca	マラリア
Malarone	<u>アトバコン/プログアニル合剤</u>	アトバコン 250 mg/ 塩酸プログアニル 100 mg	経口	GlaxoWellcome	マラリア
Riamet	<u>アテメタ/ルメファン トリン合剤</u>	アテメター 20 mg/ルメファン トリン 120 mg	経口	Novartis	マラリア
Plasmotrim Rectocaps	<u>アーテスネート</u>	50 mg, あるいは 200 mg	坐剤	Mepha	マラリア
Quinimax (250 mg/2 ml)	<u>グルコン酸キニーネ</u>	キニーネ塩基 250 mg/2 ml アンブル	注射	Sanofi-Winthrop	マラリア
Primaquine	<u>リン酸プリマキン</u>	プリマキン塩基 7.5 mg	経口	Durbin PLC	マラリア (三日熱, 卵形マラリアの根治療法)
Flagyl Inj.	<u>メトロニダゾール</u>	0.5 w/v% (100 ml)	注射	Rhone-Poulenc Rorer	赤痢アメーバ症
Humatin	<u>パロモマイシン</u>	250 mg	経口	Parke Davis	赤痢アメーバ症 (低吸収性薬剤)
Pentostam	<u>スチボグルコン酸ナ トリウム</u>	100 mg/ml (100 ml)	注射	GlaxoWellcome	リーシュマニア症
Impavido	<u>ミルテフォシン</u>	50 mg	経口	Zentaris	内臓リーシュマニア症
Egaten	<u>トリクラベンダゾール</u>	250 mg	経口	Novartis	肝蛭症
Germanin	<u>スラミン</u>	1 g/バイアル	注射	Bayer	アフリカトリパノソーマ症
Arsobal	<u>メラルソプロール</u>	180 mg/5 ml バイアル	注射	Specia	アフリカトリパノソーマ症
Ornidyl	<u>エフロールニチン</u>	200 mg/ml (100 ml)	注射	Aventis	アフリカトリパノソーマ症
Alinia	<u>ニタゾキサニド</u>	500 mg	経口	Romark	クリプトスポリジウム症 (免疫不全者)
Lampit	ニフルチモックス	120 mg	経口	Bayer	アメリカトリパノソーマ症
Sulfadiazine	スルファジアジン	500 mg	経口	CP Pharmaceuticals	トキソプラズマ症
Daraprim	ピリメタミン	25 mg	経口	GlaxoSmithKline	トキソプラズマ症
Brolen	<u>イセチオン酸プロパ ミジン</u>	0.1% (10 ml)	点眼	—	アカントアメーバ角膜炎

ていないもので、罹患すると非常に重篤な症状を呈し診断治療の遅れが不幸な転機をとるものである。潜伏期は種によって異なるが熱帯熱では9~14日である。non-immuneの状態の症状では発症初期はインフル

エンザ様の症状、全身倦怠感、下痢などさまざまである。熱帯熱の発熱周期は24時間から48時間と一定していないことが多いがその他のマラリアでは時間が経過するとその種得用の発熱周期となる。熱帯熱マラ

表.3. これらの保管機関・担当者については、これからも変更の可能性があるので、常に最新情報に注意。また、すべての保管機関にすべての保管薬剤が配付されているとは限らない点にも注意。これらの機関は治療薬を扱うものであり、予防薬を扱うものではない。

機 関	担当者*	電話	ファックス
市立釧路総合病院小児科	足立憲昭	0154-41-6121	0154-41-4080
市立札幌病院感染症内科/消化器内科	永坂 敦	011-726-2211	011-726-9541
仙台市立病院内科/感染症科	神田暁郎	022-266-7111	022-211-8972
獨協医科大学越谷病院臨床検査部	春木宏介	048-965-1111	048-965-8927
成田赤十字病院感染症科	野口博史	0476-22-2311	0476-22-6477
東京大学医科学研究所 先端医療研究センター 感染症分野	菊地 正	03-5449-5427	03-5449-5338
	三浦聡之		
国立国際医療研究センター病院 国際疾病センター	加藤康幸	03-3202-7181	03-3202-1012
東京都立墨東病院感染症科	大西健児	03-3633-6151	03-3633-6173
東京都立駒込病院感染症科	菅沼明彦	03-3823-2101	03-3824-1552
聖路加国際病院内科感染症科	古川恵一	03-3541-5151	03-3544-0649
結核予防会新山手病院内科	木村幹男	042-391-1425	042-391-5760
横浜州市立市民病院感染症部	立川夏夫	045-331-1961	045-331-1960
新潟市民病院感染症科/呼吸器科	塚田弘樹	025-241-5151	025-248-3507
名古屋市立東部医療センター 東市民病院感染症科	長谷川千尋	052-721-7171	052-721-1308
奈良県立医科大学附属病院感染症センター	三笠桂一	0744-22-3051	0744-24-9212
京都市立病院感染症科	清水恒広	075-311-5311	075-321-6025
大阪市立総合医療センター 感染症センター	後藤哲志	06-6929-1221	06-6929-0886
りんくう総合医療センター市立泉佐野病院内科	玉置俊治	072-469-3111	072-469-7930
神戸大学大学院 医学研究科 微生物感染症学講座 感染治療学分野	岩田健太郎	078-382-6296	078-382-6298
鳥取大学医学部 感染制御学講座 医動物学分野	福本宗嗣	0859-38-6093	0859-38-6090
愛媛大学医学部附属病院 総合臨床研修センター/感染症内科	高田清式	089-960-5098	089-960-5131
福岡市立こども病院・感染症センター	青木知信	092-713-3111	092-713-3120
長崎大学熱帯医学研究所 臨床医学分野	森本浩之輔	095-819-7842	095-849-7843
宮崎大学医学部 感染症学講座寄生虫学分野/膠原病・感染症内科	丸山治彦	0985-85-0990	0985-84-3887
琉球大学大学院医学研究科 感染病態制御学講座 分子病態感染症学分野	健山正男	098-895-1144	098-895-1414

リアでは治療がなされず、数日間放置された場合には合併症を伴い重症化する。マラリアの合併症には脳浮腫を伴い場合によってはヘルニアをきたす脳マラリア、肺水腫、血圧低下、腎不全、溶血性貧血、低血糖、肝機能障害、DIC 様血液凝固障害それに電解質異常とアシドーシスなどがみられる。成人では黄疸を伴うこともあり肝炎と誤診することもある。

マラリアの診断法

マラリアの診断は問診から始まる。マラリア流行地への渡航の有無が非常に重要となる。なかには三日熱マラリアの一部にみられる潜伏期の非常に長いものに注意が必要である。診断方法としてはギムザ染色が必須である。ギムザ染色はバッファーの pH を 7.2~7.4で行ったほうが虫体の染まりが良い。そのほか時間を短縮して行うフィールド染色やアクリジンオレンジを

用いた染色法もある。アクリジンオレンジ法は集団のスクリーニングに適しているがわが国では一般的に行われているギムザ染色が勧められる。抗原を検出するイムノクロマト法 (RDT: rapid diagnostic test) としてはマラリア原虫の pLDH (plasmodium lactose dehydrogenase) や HRP (Histidine Rich Protein), Aldrase などを検出するものがある (表 3)。これらのうち HRP を検出するものは感度が高く少数寄生でも検出することができる一方、治癒後も数カ月の間陽性となる欠点がある。pLDH を検出するものでは少数寄生では感度は落ちるものの治癒により速やかに陰性化するため治癒判定に用いることができる。ともにプロゾーン現象 (原虫血症が多すぎる場合陰性に出る) がみられることがあるのでギムザ染色は必須である。WHO による RDT の評価が進んでおり検出感度は HRP タイプのほうが優れている。擬陽性例や判定不能を示すキットも報告されており RDT の選択には注意を要する⁶⁾。一方、既存の RDT はヒトマラリアを対象としているためサルマラリアでは熱帯熱マラリアや三日熱マラリアと判定されるものがあるので注意が必要である (表 3)。現在マラリアの RDT はわが国では体外診断薬としては認可されていないことに注意する。研究用試薬でありこれを用いての診断は違法となる。もし使用する場合はあくまで目安として用いる。早期の体外診断薬としての認可が望まれる。また特殊な検査としては PCR がありマラリアの種類判別が難しい場合に専門機関に依頼することが可能である。特に海外で治療を受け、マラリア原虫が形態学的に変化し種の診断が難しい場合に適している⁷⁾。ギムザ染色による診断は基本的には血液をスライドグラスに 1 滴落とした高層部分とストリッヒを引いた薄層部分を染色する。高層部分でマラリアの有無を確認し薄層部分で種類の鑑別を行う。しかしながら一般検査室では薄層標本で観察するが多い。形態的には感染している赤血球が腫大している場合には三日熱マラリアを疑う。熱帯熱マラリアは複数感染やクロマチドットが 2 個観察されることがある。熱帯熱マラリアは一般的に末梢血にはリングステージのみが観察されそのほかのマラリアではさまざまなステージがみられる。しかし熱帯熱マラリアであっても脾臓を摘出した患者の場合や非常に多くの原虫が寄生している場合には末梢血中に後期栄養型 (late trophozoite) がみられることもある (図 1)。

熱帯熱マラリアの重症度判定

熱帯熱マラリアの病態は前述の Sequestration に

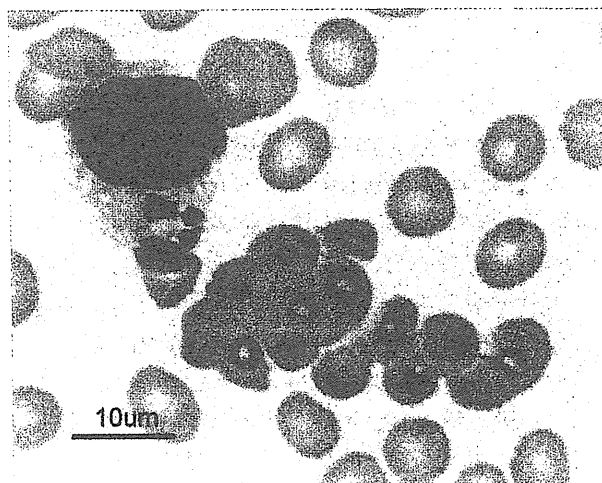


図 1. 熱帯熱マラリア原虫: 後期栄養型が末梢血にみられロゼットを形成している。重症と考えられる。

起因するが末梢血中にみられる寄生率は毛細血管に付着している原虫数を反映しているとは限らず末梢血中の寄生率が低くても重症である可能性は否定できない。脾摘患者ではさまざまなステージの原虫がみられる。一方、脾摘患者ではなく末梢血に後期栄養型がみられる場合は重症と考えて良い。また脳症による徐脳硬直や肺水腫、腎不全などの合併症を有する場合は重症と考える。近年、敗血症の指標として注目を浴びているプロカルシトニンがマラリア患者でも上昇することが知られており Chiwakata らは治療前のプロカルシトニン値が 25 ng/ml を超えた場合死亡の確率が高くなると報告している⁸⁾。今後の検討がさらに必要と思われる。

治療⁹⁾

マラリアの治療はすべてのマラリアで共通するが薬剤耐性が問題となっている熱帯熱マラリアでは他と異なり合併症の有無で治療法を選択する必要がある。メフロキンを除いてわが国では認可されていないものが多く合併症を有する場合の治療には「国内未承認薬の使用も含めた熱帯病・寄生虫症の最適な診療体制の確立」に関する研究班から薬剤を入手して使用する必要がある (ホームページ: <http://www.med.miyazaki-u.ac.jp/parasitology/orphan/index.html>)。よって以下に紹介する治療法は一般的には不可能である。しかし前述の研究班より緊急に薬剤を入手し使用することは可能である。クロロキニンに感受性がある熱帯熱を含む 5 種のマラリアでは成人でクロロキニン塩基 600 mg を 2 日間投与し 3 日目に 300 mg を投与する (合

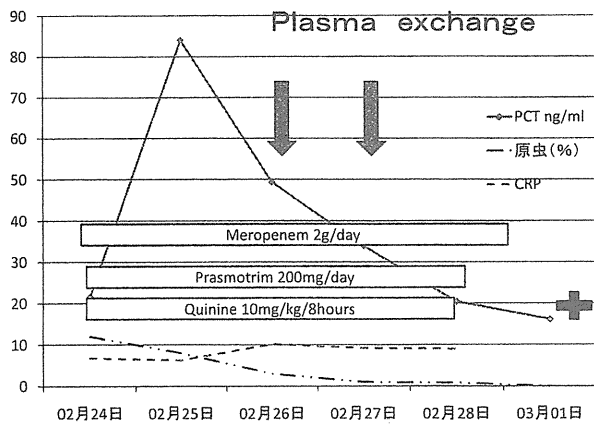


図2. 熱帯熱マラリアの重症例の経過: プロカルシトニンが21 ng/mlと治療前に高値を示し治療後80 ng/ml以上に一過性的上昇を示している。

計1,500 mg)。小児では10 mg 塩基/kgを2日間投与し3日目に5 mg 塩基/kg投与する。休眠型となる三日熱、卵形マラリアではプリマキンによる追加治療を要する。投与量は成人で15 mg 塩基/1日を4~17日あるいは45 mg/1週を8週間継続する。妊婦とG6PD欠損症には禁忌である。小児では1日量0.25 mg/kgを4~17日投与あるいは0.75 mg/kg/週を8週間投与する。クロロキン耐性熱帯熱マラリアあるいは種が不明で合併症がなく経口摂取が可能な場合以下の治療法がある。

1. メフロキン (Mefloquine): 成人15~25 mg 塩基/kgを2回投与する(6~8時間開ける)。わが国では15 mg 塩基/kgを初回投与し(体重50 kgで3錠)6~8時間後に10 mg 塩基/kg(同2錠)投与する場合が多い(メファキン(ヒサミツ: 275 mg 錠 塩基250 mg))。

小児25 mg 塩基/kg 2回投与(6~8時間開ける)⁴⁾。

2. マラロン (Malarone: proguanil 100 mg and atvaquone 250 mg): 成人4錠1回/1日を3日間投与。小児11~20 kgでは1錠, 21~30 kgでは2錠, 31~40 kgで3錠を1日1回3日間投与する。

3. リアメットあるいはコアーテム (artemether 20 mg and lumefantrine 120 mg): 成人1回4錠を1日2回(計8錠/1日)を3日間投与する。小児では15 kg未満には1錠, 15~25 kg未満では2錠, 25~35 kg未満では3錠を1日2回3日間投与する。

合併症を伴った重症マラリアでは注射薬あるいは座薬による治療が中心となる。ともに研究班からの入手となる。

1. キニーネ (Quinimax: quinine gulconate) loa-

ding dose (初回投与量) 16.6 mg/kgを5%ブドウ糖液あるいは生理食塩水500 mlで4時間かけて点滴静注。開始後8~12時間ごとに8.3 mg/kgを4時間かけて点滴静注。併用薬としてクリンダマイシン1,200 mg/1日を4回に分けて点滴静注する。またアーテスネート座薬 (plasmotrim 200 mg)を併用することも可能である⁴⁾。キニーネで治療を行う場合には低血糖, QT延長などの不整脈に注意しモニタリングを頻回に行う必要がある。緊急時にはキニーネの光学異性体であるキノジンをを用いる場合もあるができるだけ避けるべきである。治療後経口摂取が可能となればメフロキンなどの経口の抗マラリア薬にスイッチする。熱帯熱マラリアの重症例では脳症やDIC様の所見を示すカステロイドとヘパリンは禁忌とされている。抗マラリア薬投与後48時間で原虫数は減少するが24時間では増殖がみられることがある。また急激な溶血による貧血や腎不全にも注意を要する。腎不全では透析が必要となる場合もある。

経過・予後

熱帯熱マラリア以外のマラリアでは経過も予後も良好であるが熱帯熱マラリアでは診断治療の遅れで重症化し死亡する場合もある。早期の診断治療では後遺症を残さず完治する。合併症で脳症, 肺水腫, 腎不全がある場合には予後は悪い。

症 例

75歳男性, 西アフリカを2週間旅行。帰国後2週間で全身倦怠感, 38°Cの発熱, 下痢を認めたため近医受診し急性胃腸炎の診断で帰宅。その後も発熱が続き4日目に意識もうろうとなり再受診, 血小板減少と意識障害を認め大学病院のICUに転送となった。血液標本のギムザ染色でマラリア原虫(寄生率14%)を認めた。マラリアRDTはOptiMAL-IT, Entebe MC SD, Ag, SD, Ag Pf/Panの4種類すべてで熱帯熱マラリアの判定となった。研究班よりキニマックス(グルコン酸キニーネ)およびプラスモトリム座薬(アーテスネート)を取り寄せ治療開始した。キニマックスは初回投与16.6 mg/kgを5%ブドウ糖液500 mlで4時間かけて点滴静注。開始後8時間より維持量8.3 mg/kgを4時間かけて点滴静注。併用薬としてアーテスネート座薬(plasmotrim 200 mg)を併用した。治療前のプロカルシトニンは21 ng/mlと上昇していた。48時間後にはマラリア原虫は陰性化したが多臓器不全のため入院後5日目に死亡した。診断後の治療に関しては問題なく行われた。しかしわが国では

RDT が体外診断薬として認可されておらずまた研究用試薬としても知名度が低く普及していないことが大きな問題点と考えられた (図 1)。

予 防¹⁰⁾

予防方法は大きく分けて防蚊対策、抗マラリア薬の予防内服、適切な医療機関を受診できない特殊事情にある場合にマラリアと自己判断し抗マラリア薬を自分で服用するスタンバイ治療であるがスタンバイ治療は議論の分かれるところでありここでは言及しない。防蚊対策であるがマラリアを媒介するハマダラカは夕方から朝にかけて活動するため夜間の外出は控えること、宿泊施設は上の階でエアコンディショナーがあること、DEET などの昆虫忌避剤を使用すること、殺虫剤に浸した蚊帳を使用することである。DEET 含有薬はわが国では数%と低濃度のものがほとんどであるが海外では 50% の高濃度のものが市販されている。熱帯地域では汗をかくため数時間ごとに塗布する必要がある。有害事象としては小児のけいれん (指をくわえるなどして経口的に DEET を摂取してしまう) や紫外線との作用で皮膚に色素沈着をきたすことが知られている。予防内服としてはわが国ではメフロキン、ドキシサイクリンのみが入手可能である。研究班の保管するマラロンなどの薬剤は治療用であり予防内服には提供できない。メフロキンの予防内服は 250 mg 塩基を毎週 1 回服用する。小児では 5 mg 塩基/kg とする。体重が 15 kg 以下には投与しない。またメフロキンは心伝導障害を引き起こすことがある。さらにめまいなどの神経症状も出現するためパイロットやスキューバダイビングを行う場合には注意を要する。タイ-カンボジア、タイ-ミャンマー国境などメフロキン耐性の熱帯熱マラリアの流行地ではドキシサイクリン 100 mg 錠を毎日服用する。予防内服は流行地に入る 1~2 週間前から開始し帰国後 4~6 週間継続する必要がある。マラロンやクロロキシンとプログアニールの併用を希望する場合は海外のトラベルクリニックで処方してもらう必要がある。なお予防内服の効果は 100% ではないということに留意する。

治療薬研究班

「国内未承認薬の使用も含めた熱帯病・寄生虫症の最適な診療体制の確立」に関する研究班は熱帯病・寄生虫症の治療薬として海外では標準的に使われる薬剤でありながら国内では未承認のものを導入し、日本人におけるそれら薬剤の有効性や安全性を確認することで、わが国における熱帯病・寄生虫症治療の最適な治

療体制の確立を目指している。海外との交流の活発化に伴い熱帯病・寄生虫症に罹患する日本人も増加しつつある。国内においてもそれらの治療薬剤の医療上の有用性は高くなっているが、患者数が収益性に見合うほど多くはない。よって製薬企業はその開発に積極的でない。1980 年に厚生省研究事業「輸入熱帯病の薬物治療法に関する研究班 (班長: 東京大学医科学研究所 田中 寛)」が発足したて以来、1988 年 4 月~1993 年 3 月には厚生省新薬開発研究事業として、1993 年 4 月~1998 年 3 月には厚生省オーファンドラッグ研究事業として「熱帯病治療薬の開発研究班 (班長: 東京慈恵会医科大学 大友弘士)」の名称で継続された。2004 年からは厚生労働科学研究費補助金・創薬等ヒューマンサイエンス総合研究事業「熱帯病・寄生虫症に対する稀少疾病治療薬の輸入・保管・治療体制の開発研究」(班長: 宮崎大学医学部 名和行文)、2007 年 4 月からは厚生労働科学研究費補助金・政策創薬総合研究事業「輸入熱帯病・寄生虫症に対する稀少疾病治療薬を用いた最適な治療法による医療対応の確立に関する研究」(班長: 結核予防会新山手病院 木村幹男) として活動を行った。2010 年 4 月からは厚生労働科学研究費補助金・創薬基盤推進研究事業「国内未承認薬の使用も含めた熱帯病・寄生虫症の最適な診療体制の確立」(班長: 結核予防会新山手病院 木村幹男) として発足したが、臨床研究保険への加入も含め、「臨床研究に関する倫理指針」(平成 20 年 7 月 31 日全部改正) を遵守した薬剤使用体制を確立した。現在では表 3 に示すように薬剤保管機関は全国に広がっている。また取り扱っている薬剤は表 2 のように 19 薬剤となっている。

今後の展望と必要性

熱帯熱マラリアを見逃さない、重症化させないために発熱疾患ではマラリアを鑑別疾患の一つとして認識し必ず海外渡航歴の聴取を行うと同時に通常からしかるべき医療機関を把握しておき緊急の場合には早期転送を行う体制を整えておく必要がある。

文 献

- 1) WHO Global Malaria Programme. 2011. Statement by the United Nations Secretary-General, p. V, In World Malaria Report 2010, WHO.
- 2) 国立感染症研究所 感染症情報センター: マラリア 2006-2009 年 (2010 年 6 月 1 日現在) <http://dsc.nih.gov/jp/disease/malaria/2010/week38.html> (アクセス: 2011 年 3 月 7 日).
- 3) Kawai, S., M. Hirai, K. Haruki, et al. 2009. Cross-

- reactivity in rapid diagnostic tests between human malaria and zoonotic simian malaria parasite *Plasmodium knowlesi* infections. Parasitology International 58: 300-302.
- 4) Berry, A., X. Iriart, N. Wilhelm, et al. 2011. Imported *Plasmodium knowlesi* Malaria in a French tourist returning from Thailand. Am. J. Trop. Med. Hyg., 84, pp. 535-538.
 - 5) Warrell, D. A. 2002: Clinical features of malaria, In: Essential malariology, 4th ed. (D. A. Warrell, H. M. Gilles, eds.) 191-205, ARNOLD, 2002.
 - 6) Malaria RDT performance in Phase 2 of Rounds 1 and 2 against wild type samples containing *P. falciparum* at low (200) and high (2000 or 5000) parasite densities (parasites/microl) and clean-negative samples. 2009, p. 4, In: Malaria Rapid Diagnostic Test Performance. WHO.
 - 7) Haruki, K., K. Kaku, T. Yasmamoto, et al. 2006. A case of mixed infection of *Plasmodium falciparum* and *Plasmodium ovale* from Nigeria: Difficulty of microscopic diagnosis after inappropriate treatment. Clin. Parasitol. 17: 125-126.
 - 8) Chiwakata, C. B., C. Manegold, L. Bönicke, et al. 2001. Procalcitonin as a parameter of disease severity and risk of mortality in patients with *Plasmodium falciparum* malaria. J. Infect. Dis. 183: 1161-1164
 - 9) 三浦聡之. 2010. マラリア, 「寄生虫症薬物治療の手引き改訂(2010年)第7.0.1版」2010, 「国内未承認薬の使用も含めた熱帯病・寄生虫症の最適な診療体制の確立」に関する研究班編, p. 1-6.
 - 10) マラリア予防専門家会議. 2005. II マラリア予防 p. 20-23, 日本の旅行者のためのマラリア予防ガイドライン, フリープレス, 東京.

Cerebral Schistosomiasis Due to *Schistosoma haematobium* Confirmed by PCR Analysis of Brain Specimen[∇]

Kentaro Imai,¹ Tomohiko Koibuchi,^{1*} Takashi Kumagai,² Takuya Maeda,³ Yoshio Osada,⁴
Nobuo Ohta,² Michiko Koga,^{5,6} Hitomi Nakamura,^{5,6} Toshiyuki Miura,⁶
Aikichi Iwamoto,^{1,6} and Takeshi Fujii¹

Department of Infectious Diseases and Applied Immunology, Research Hospital of the Institute of Medical Science, The University of Tokyo, Tokyo, Japan¹; Section of Environmental Parasitology, Department of International Health Development, Division of Public Health, Tokyo Medical and Dental University, Tokyo, Japan²; Department of Infectious Diseases and Pulmonary Medicine, National Defense Medical College, Saitama, Japan³; Department of Immunology and Parasitology, University of Occupational and Environmental Health, Fukuoka, Japan⁴; International Research Center for Infectious Diseases, Institute of Medical Science, The University of Tokyo, Tokyo, Japan⁵; and Division of Infectious Diseases, Advanced Clinical Research Center, Institute of Medical Science, The University of Tokyo, Tokyo, Japan⁶

Received 26 May 2011/Returned for modification 29 June 2011/Accepted 9 August 2011

The case of a 25-year-old Japanese male who had cerebral schistosomiasis caused by *Schistosoma haematobium* is reported here. Although serum antibody tests showed a cross-reaction with other helminths and no ova were excreted in urine or feces, the existence of *Schistosoma haematobium* in the brain was confirmed by PCR analysis.

CASE REPORT

In October 2009, a 25-year-old Japanese man was admitted to a local community hospital in Japan with a 1-week history of mild headache and sporadic paraphasia. He had worked as an agricultural consultant in the Republic of Malawi from April 2007 to June 2009. During his stay, he lived with local residents, consumed water from a well, and had swum in a lake at least twice. He had been in excellent health until October 2009, except for a *Giardia lamblia* infection in 2008. At the community hospital, a computed tomography (CT) scan of the patient's head showed four hyperdense and edematous lesions in the left parietal lobe, and these lesions were suspected to be related to tropical infectious diseases due to the fact that the onset of his symptoms appeared soon after his return from the Republic of Malawi. Subsequently, the patient was referred to our institution for further workup.

Upon presentation to our institute, the patient's temperature was 36.8°C, his pulse was 60 beats per minute (bpm), and his blood pressure was 120/70 mm Hg. Although the patient was alert and appropriate at a glance, verbal paraphasia was occasionally observed. Laboratory evaluation revealed the following: white blood cell count, 8,780/ μ l (67.5% neutrophils, 25.0% lymphocytes, 1.5% eosinophils); serum C-reactive protein, 0.03 mg/dl; IgE, 18 U/ml; HIV antibody negative; toxoplasma IgM and IgG negative; and *Entamoeba* antibody negative. A magnetic resonance imaging (MRI) scan of the brain with gadolinium enhancement showed a couple of ill-defined,

heterogeneously enhancing lesions. They were each approximately 10 mm in diameter, in the left parietal lobe, with increased intensity of the signal on the T1-weighted image (Fig. 1). A lumbar puncture was not performed. The patient's headache and nausea worsened rapidly, and we were obliged to relieve his symptoms as soon as possible. Based on the clinical presentation and characteristic imaging finding, we clinically concluded that the cerebral lesions were neurocysticercosis. Albendazole (15 mg/kg of body weight per day) was administered with dexamethasone (0.1 mg/kg per day) for a total of 8 days. The patient's headache and nausea then subsided, and the verbal paraphasia disappeared. The findings from an MRI scan of the brain were improved but still remained.

One week after the initiation of treatment, the results of the commercially available serum enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA; SRL, Tokyo, Japan), which can detect IgG antibody for 12 helminthic diseases as a screening (22), were reported: *Spirometra erinacei* (also known as *Spirometra mansoni*) antibody on admission was positive, whereas *Taenia solium* antibody was negative. *Schistosoma* species are not included in this screening ELISA. Repeated microscopic examination of urine and stool specimens disclosed no ova or parasites. An enhanced CT scan from the neck to the pelvis was unremarkable, without evidence of subcutaneous nodules. From these findings, cerebral sparganosis, which is due to *Spirometra* species, was strongly suspected as the cause of the cerebral lesions. Cerebral sparganosis responds best to surgical excision of the parasite, because praziquantel has limited success or no effect on adult worms (14, 17). Eleven days after admission, subtotal excision of the nodules at left parietal lobe was achieved by a craniotomy. No live worms or degenerative worms were observed in the surgical field. Pathological examination of the specimen revealed gliosis and multiple necrotizing granulomas scattered within the parenchyma of the brain,

* Corresponding author. Mailing address: Department of Infectious Diseases and Applied Immunology, Research Hospital of The Institute of Medical Science, The University of Tokyo, 4-6-1 Shirokanedai, Minato-ku, Tokyo 108-8639, Japan. Phone: 81-3-5449-5338. Fax: 81-3-5449-5427. E-mail: tkoibuch@ims.u-tokyo.ac.jp.

[∇] Published ahead of print on 17 August 2011.

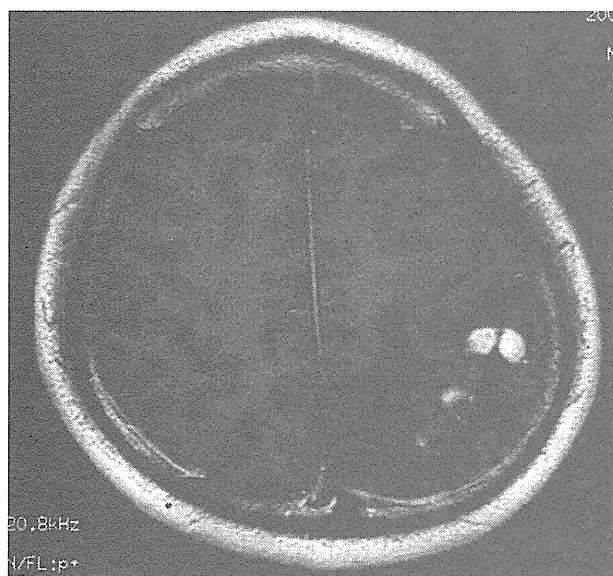


FIG. 1. T1-weighted MRI scan with enhancement, obtained at admission, showed tumor-like lesions in the left parietal lobe with the presence of edema.

with deposits of helminth ova in the center of these granulomas (Fig. 2a). Granulomas had multinucleated giant cells around these ova, which seem to have a prominent terminal spine (Fig. 2b). These morphological characteristics suggested that the helminth ova were eggs of the *Schistosoma* species, particularly *S. haematobium*. To identify *Schistosoma* species, we performed serological tests in our laboratory in the Section of Environmental Parasitology, Tokyo Medical and Dental University (Tokyo, Japan). The result of ELISA revealed increases in serum IgG antibodies against the ova of *S. haematobium* and *Schistosoma mansoni* (*S. mansoni*) and against the larvae of *Spirometra erinacei*. The serum IgG antibodies against *S. haematobium* and *S. mansoni* increased to a level higher than those against *S. erinacei*. For the treatment for the residual lesion, oral praziquantel was commenced at a dose of 20 mg/kg twice a day for a total of 3 days. An MRI scan of the brain with gadolinium enhancement 3 months after the excision and the

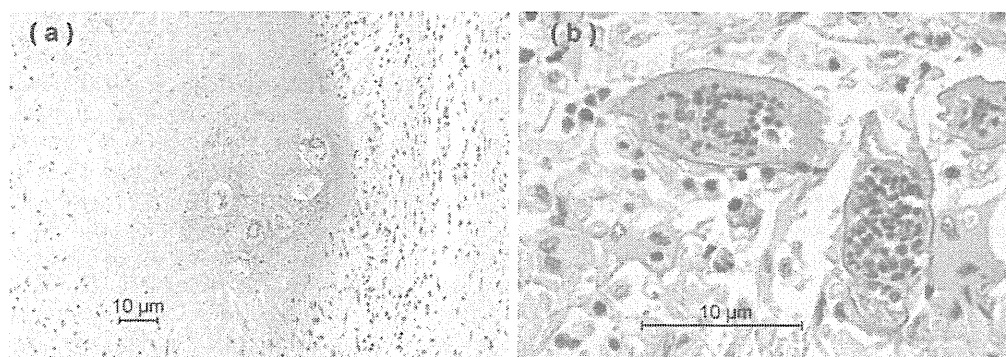


FIG. 2. (a) Photomicrograph showing nodular granulomas within the parenchyma of the brain containing deposits of *S. haematobium* ova in the center of the granulomas (hematoxylin-eosin stained; magnification, $\times 100$). (b) Ova of *S. haematobium* with a characteristic prominent terminal spine (hematoxylin-eosin stained; magnification, $\times 400$).

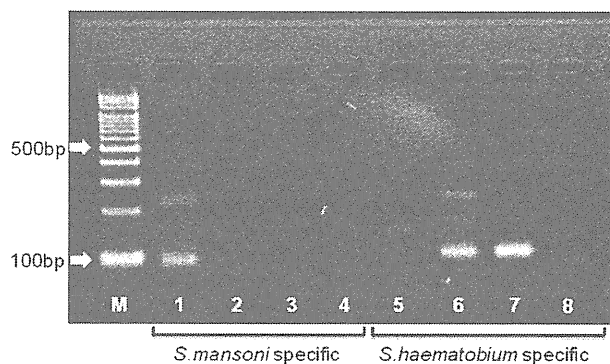


FIG. 3. PCR assay for *Schistosoma haematobium* and *S. mansoni*. M, marker; lanes 1 and 5, *S. mansoni* DNA; lanes 2 and 6, *S. haematobium* DNA; lanes 3 and 7, patient DNA; lanes 4 and 8, no DNA; lanes 1 to 4, *S. mansoni*-specific 121-bp tandem repeat sequence; lanes 5 to 8, *S. haematobium*-specific *Dra*I sequence.

chemotherapy showed a significant reduction in the high signal change. The patient remained in stable condition without clinical complications 4 months after completion of the therapy.

In order to make the definitive diagnosis, the brain specimen was tested by PCR assays. DNA extraction from a paraffin-embedded section of the brain specimen was carried out by using a PCR template preparation kit (TaKaRa DEXPAT Easy; TaKaRa, Shiga, Japan). DNA was amplified with two PCR assays utilizing distinct primer pairs. The first primer targeted to the 97-bp repeated DNA sequence, *Dra*I, which is specific to *S. haematobium* (10). The second primer targeted to the 121-bp tandem repeated DNA sequence, which is specific to *S. mansoni* (11, 25). These specific DNA sequences are not contained in the DNA of *S. japonicum*. As shown in Fig. 3, the PCR amplification using the brain specimen showed an intense band of *S. haematobium* DNA; however, there was no band specific to *S. mansoni* DNA. Therefore, we finally diagnosed the patient's cerebral lesions as cerebral schistosomiasis due to *S. haematobium*.

Diagnosis of a focal lesion in the brain of patients with a

recent history of a stay in sub-Saharan Africa is usually challenging. Since there were no systemic findings characteristic of a specific tropical disease in this patient, we were obliged to rely on epidemiologic and brain MRI features to establish the provisional diagnosis. The patient's final diagnosis was made by PCR assay using a brain specimen from the surgical excision. Although the prevalence of central nervous system (CNS) invasion in schistosomal infection has been considered to be low (20), CNS involvement in *S. haematobium* infection may be underdiagnosed. An autopsy study in Africa showed that over half of patients infected with *S. haematobium* in the bladder had brain lesions (8). Another pathological study in Africa has found scattered ova of *S. haematobium* or *S. mansoni* in the brain at autopsy in over a quarter of 150 unselected cadavers (1).

Among 22 previous cases of cerebral schistosomiasis due to *S. haematobium*, 7 cases were diagnosed by ovum excretion in urine or feces (15, 23), and 15 cases were diagnosed by immunological testing (18). However, the detailed mechanism of egg deposition in the brain remains unknown. The presence of egg deposits may reflect either an aberrant migration of worms or the embolization of eggs from a remote location (19, 27). In this case, no worms were detected in the brain specimen, and portal hypertension or liver cirrhosis, which could increase the possibility of worm migration to the CNS (26), was not observed. These findings suggest that cerebral schistosomiasis in this case was caused by translocated eggs from a remote location rather than by eggs from ectopically parasitizing adult worms in the brain.

Diagnosing cerebral schistosomiasis can be difficult, since neurological symptoms and radiological findings are nonspecific. In some reported cases of neuroschistosomiasis, brain tumors, such as meningioma and glioma, had been suspected initially (2, 13, 23). Moreover, as in the present case, patients with cerebral schistosomiasis may have no clinical evidence of systemic disease (21, 28). The presence of parasite ova in the urine and/or stool can be detected in only 40 to 50% of neuroschistosomiasis patients (7). Antibody-based assays are quite sensitive but cannot distinguish a history of exposure from acute infection; they can also cross-react with other helminths (3, 9), such as *T. solium* (12). In our patient, the elevated IgG antibody of *Spirometra erinacei* screened by the commercial ELISA led to a presumptive diagnosis of cerebral sparganosis, which in radiological findings mimics cerebral schistosomiasis. The further ELISA performed after histopathological analysis of the brain specimen revealed that IgG antibody titers of *S. haematobium*, *S. mansoni*, and *Spirometra erinacei* were increased. An elaborate examination to screen the infectious focus outside the brain could not detect any abnormality. We then tried to detect the parasite DNA directly from the brain specimen and successfully amplified *S. haematobium* DNA by PCR assay (Fig. 3). These results strongly suggest that PCR assays are helpful means of confirming the results of serum ELISAs for schistosomiasis. Identification and differentiation of human schistosomiasis by PCR in the laboratory setting (16) and in clinical specimens (24, 26) have been reported.

Praziquantel, a pyrazinoisoquinoline derivative, is the mainstay of the treatment for human schistosomiasis. While the standard regimen for chronic systemic schistosomiasis is 40 to 60 mg/kg of praziquantel in divided doses for 1 day, as described in the Centers for Disease Control and Prevention

database (http://www.cdc.gov/parasites/schistosomiasis/health_professionals/index.html), the length of the treatment for cerebral schistosomiasis has not been clearly established (4). To reduce the severity of the inflammatory reaction in the brain parenchyma, corticosteroids are commonly used for CNS invasion. Repeated courses of praziquantel and corticosteroids may be required to reduce neurological symptoms in a severe case (13). Our patient responded well to 40 mg/kg of praziquantel in two divided doses for a total of 3 days after surgical excision of the nodules (5, 6).

In conclusion, we report the first case of cerebral schistosomiasis due to *S. haematobium* that was diagnosed by molecular methods. We successfully treated the patient with surgical excision and oral praziquantel. PCR assay is a promising method for definitive diagnosis and species identification of cerebral schistosomiasis when *Schistosoma* ova in urine and/or stool are absent.

We are grateful to Nobuaki Akao for support of the diagnosis, and Yukari Horie, Naoki Oyaizu, and Haruo Onoda for their excellent technical assistance. We thank Kei Ouchi for his comments on drafts of the manuscript.

REFERENCES

- Alves, W. 1958. The distribution of schistosoma eggs in human tissues. *Bull. World Health Organ.* 18:1092-1097.
- Braga, B. P., L. B. da Costa Junior, and J. R. Lambertucci. 2003. Magnetic resonance imaging of cerebellar schistosomiasis mansoni. *Rev. Soc. Bras Med. Trop.* 36:635-636.
- Carod-Artal, F. J. 2008. Neurological complications of Schistosoma infection. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 102:107-116.
- Carod-Artal, F. J. 2010. Neuroschistosomiasis. *Expert Rev. Anti Infect. Ther.* 8:1307-1318.
- Chen, A. W., M. H. Alam, J. M. Williamson, and L. A. Brawn. 2006. An unusually late presentation of neuroschistosomiasis. *J. Infect.* 53:e155-e158.
- Doherty, J. F., A. H. Moody, and S. G. Wright. 1996. Katayama fever: an acute manifestation of schistosomiasis. *BMJ* 313:1071-1072.
- Ferrari, T. C., P. R. Moreira, and A. S. Cunha. 2004. Spinal cord schistosomiasis: a prospective study of 63 cases emphasizing clinical and therapeutic aspects. *J. Clin. Neurosci.* 11:246-253.
- Gelfand, M. 1950. Schistosomiasis in South Central Africa, p. 194-202. Post Graduate Press, Capetown, South Africa.
- Gryseels, B., K. Polman, J. Clerinx, and L. Kestens. 2006. Human schistosomiasis. *Lancet* 368:1106-1118.
- Hamburger, J., Na He, I. Abbasi, R. M. Ramzy, J. Jourdane, and A. Ruppel. 2001. Polymerase chain reaction assay based on a highly repeated sequence of *Schistosoma haematobium*: a potential tool for monitoring schistosomiasis-infested water. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 65:907-911.
- Hamburger, J., Y. X. Xu, R. M. Ramzy, J. Jourdane, and A. Ruppel. 1998. Development and laboratory evaluation of a polymerase chain reaction for monitoring *Schistosoma mansoni* infestation of water. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 59:468-473.
- Handali, S., et al. 2010. Multiantigen print immunoassay for comparison of diagnostic antigens for *Taenia solium* cysticercosis and taeniasis. *Clin. Vaccine Immunol.* 17:68-72.
- Houston, S., et al. 2004. First report of *Schistosoma mekongi* infection with brain involvement. *Clin. Infect. Dis.* 38:e1-e6.
- Ishii, H., et al. 2001. A rare case of eosinophilic pleuritis due to sparganosis. *Intern. Med.* 40:783-785.
- Jaureguiberry, S., et al. 2007. Acute neuroschistosomiasis: two cases associated with cerebral vasculitis. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 76:964-966.
- Kato-Hayashi, N., et al. 2010. Identification and differentiation of human schistosomes by polymerase chain reaction. *Exp. Parasitol.* 124:325-329.
- Kim, D. G., et al. 1996. Cerebral sparganosis: clinical manifestations, treatment, and outcome. *J. Neurosurg.* 85:1066-1071.
- Liu, H. Q., X. Y. Feng, Z. W. Yao, and H. P. Sun. 2006. Characteristic magnetic resonance enhancement pattern in cerebral schistosomiasis. *Chin. Med. Sci. J.* 21:223-227.
- Liu, L. X. 1993. Spinal and cerebral schistosomiasis. *Semin. Neurol.* 13:189-200.
- Maguire, J. H. 2010. Trematodes (schistosomes and other flukes), p. 3595-3605. *In* G. L. Mandell, J. E. Bennett, and R. Dolin (ed.), *Mandell, Douglas, and Bennett's principle and practice of infectious diseases*, 7th ed., vol. 2. Churchill Livingstone, Philadelphia, PA.
- Massachusetts General Hospital. 2001. Case records of the Massachusetts

- General Hospital. Weekly clinicopathological exercises. Case 21-2001. A 31-year-old man with an apparent seizure and a mass in the right parietal lobe. *N. Engl. J. Med.* **345**:126–131.
22. Nawa, Y. 1997. Histopathological and immunological diagnosis for parasitic zoonoses, p. 39–52. *In* H. Ishikura (ed.), *Host response to international parasitic zoonoses*. Springer, Tokyo, Japan.
 23. Pollner, J. H., A. Schwartz, A. Kobrine, and D. M. Parenti. 1994. Cerebral schistosomiasis caused by *Schistosoma haematobium*: case report. *Clin. Infect. Dis.* **18**:354–357.
 24. Sandoval, N., et al. 2006. A new PCR-based approach for the specific amplification of DNA from different *Schistosoma* species applicable to human urine samples. *Parasitology* **133**:581–587.
 25. Suzuki, T., et al. 2006. Early detection of *Schistosoma mansoni* infection by touchdown PCR in a mouse model. *Parasitol. Int.* **55**:213–218.
 26. van Dijk, K., et al. 2010. The potential of molecular diagnosis of cutaneous ectopic schistosomiasis. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **83**:958–959.
 27. Wang, P., et al. 2010. Research development of the pathogenesis pathways for neuroschistosomiasis. *Neurosci. Bull.* **26**:168–174.
 28. Zhou, J., et al. 2009. Cerebral schistosomiasis japonica without gastrointestinal system involvement. *Surg. Neurol.* **71**:481–486.