

脳マラリア

木村幹男¹⁾・狩野繁之²⁾

【要旨】4種類のマラリアの中で、特に熱帯熱マラリアは短期間で重症化・死亡の危険があり、なかでも脳マラリアを合併すると致死率が高い。したがって、マラリアの診断を見逃すことがないよう、注意が必要である。マラリアの診断には古典的な顕微鏡法が基本であるが、他の方法の併用も望まれる。熱帯熱マラリアでは軽度の神経症状でも、脳マラリアを疑って適切な対処が必要である。脳マラリアに対しては適切な抗マラリア薬療法が最も重要であり、非経口投与を行なう。他に、合併症に応じた支持療法も重要である。病態生理としては、脳血管における原虫感染赤血球の sequestration が重要と思われるが、サイトカインや一酸化窒素の役割など、不明な部分も多い。

Key words: 脳マラリア cerebral malaria、熱帯熱マラリア falciparum malaria、

重症マラリア severe malaria、顕微鏡法 microscopy、

熱帯病治療薬研究班 research group on chemotherapy of tropical diseases

はじめに

国際交流の活発化とともに、日本からもマラリア流行地へ渡航する人が多くなっている。マラリアのなかでも熱帯熱マラリアに罹患すると、患者は短期間で重症化や死亡する危険があるが、特に脳マラリアを発症すると致死率が高い。本稿ではマラリア全般の概説、脳マラリアの症状、発生機序、治療、およびマラリア予防の解説を行なう。

マラリアの疫学

世界保健機関 (WHO) の推定によると、2008年に世界全体で2億4,300万人がマラリアに罹患し、86万3,000人が死亡している¹⁾。ヒトのマラリアには4種類あり、熱帯熱、三日熱、卵形、四日熱マラリアであるが、なかでも熱帯熱マラリアは短期間で重症化や死亡の危険があり、しかも薬剤耐性が進行しつつあるので、最も重要である。マラリアは、地理的にはサハラ以南アフリカで流行が最も高度であり、そこでは殆どは熱帯熱マラリアである。南アジア、東南アジアでも流行しており、一般に三日熱マラリアが多いとされるが、熱帯熱マラリアも多く発生し

ている地域がある。特に、タイ・ミャンマーおよびタイ・カンボジアの国境地帯では、熱帯熱マラリアの薬剤耐性が世界中で最も高度である。オセアニアではパプアニューギニア、ソロモン諸島、バヌアツを中心に流行しているが、熱帯熱マラリアよりも三日熱マラリアが多い。中米およびカリブ海諸国では殆どが三日熱マラリアであり、わずかにみられる熱帯熱マラリアでは、クロロキン感受性がほぼ保たれている。南米でも全体的に三日熱マラリアが多いが、アマゾン流域には熱帯熱マラリアも多いとされる。マラリアおよびその疑い患者を扱う際には、このような世界レベルにおけるマラリアの疫学を正確に把握する必要があるが、それにはWHO、米国疾病対策センター (CDC)、英国旅行医学センター (NaTHNaC)、その他の信頼できる情報源の活用が必要である。

我が国では現在土着マラリアの発生はなく、実質的に全て輸入マラリアである。1999年4月にいわゆる感染症法が施行されて以降の届出数では、2000年に154例と増加したが、それ以降はほぼ年毎に減少し、2007年には52例であった²⁾。この減少については、高度マラリア流行地へ出かける日本人の間で、抗マラリア薬の予防服用が増えたことによる可能性が考えられる。

1) (財)結核予防会新山手病院内科 (〒189-0021 東京都東村山市諏訪町3-6-1)

2) 国立国際医療研究センター研究所 熱帯医学・マラリア研究部

マラリアの臨床

マラリアは、基本的には発熱およびそれに付随する症状を示す熱性疾患である。しかし、熱帯熱マラリアでは種々の臓器・系統の障害をおこして重症化しやすく、さらに薬剤耐性のために抗マラリア薬治療に難渋することもある。最近では、稀ではあるが三日熱マラリアで重症化した症例の報告がなされており、その場合の合併症としては肺病変が多い。しかし基本的には、熱帯熱マラリア以外の3種のマラリアで、基礎疾患のない人が重症化することは滅多にない。

マラリアの症状としては発熱がほぼ必発であり、頭痛、関節痛、筋肉痛などを伴うことが多い。熱型に関して、三日熱と卵形マラリアでは1日おき、四日熱マラリアでは2日おきの発熱と記載されることが多いが、いずれのマラリアでも初発時には連日発熱することが多い。下痢、嘔吐、腹痛などの消化器症状、呼吸器症状(乾性咳嗽)を生じることもあり、そのため他の疾患と誤診されることもある。血算では、白血球数は不定であるが血小板減少は高頻度に見られる。貧血に関して、特に輸入マラリアの初期には見られないことも多いが、そのうちの一部は、

発汗などによる脱水で血液濃縮の影響によることもある。血液生化学ではLDHの上昇、総コレステロールの低下、総蛋白/アルブミンの低下が多くみられる。重症マラリアの合併症としては脳症(脳マラリア)、急性腎不全、肺水腫/ARDS、DIC様出血傾向、重症貧血、酸血症/代謝性アシドーシス、低血糖、重症肝障害などがあり、それらの詳細を表1に示す。ただし、重症マラリアでは同一患者に複数の合併症を生じることもあり、病態の解釈を複雑にさせている。

マラリアの診断

マラリア原虫は顕微鏡下で可視的であるので、古典的な血液塗抹ギムザ染色標本の光学顕微鏡検査(顕微鏡法)が今でも診断のgold standardである。理論上は厚層塗抹標本の方が多くの血液量を見られるので、薄層塗抹標本より検出感度が良いと考えられるが、後者の方が形態の観察に適しており、特に非熟練者に対しては薦められる。原虫数が少ない場合、検査担当者が熟練していない場合などにはマラリア原虫の見逃しが生じやすい。特に臨床上危険な熱帯熱マラリアでは、末梢血で見える原虫の殆どは

表1 重症マラリアの合併症(文献³⁾より改変)

臨床像	予後不良の徴
身体所見	
疲憊	
意識障害	昏睡
呼吸窮迫、肺水腫	頻呼吸、努力性の深い呼吸
反復する痙攣	24時間に3回以上
ショック	体液補充後も収縮期血圧 <80 mmHg
異常出血	網膜出血
黄疸	
急性腎不全	体液・電解質異常
肉眼的ヘモグロビン尿	
検査所見	
重症貧血	Ht <15%、あるいはHb <5 g/dL
低血糖	血糖 <40 mg/dL
代謝性アシドーシス	血漿 HCO ₃ ⁻ <15 mEq/L、あるいは動脈血 pH <7.25
腎不全	血清クレアチニン >2.8 mg/dL
高乳酸血症	静脈血乳酸 >36 mg/dL
高原虫血症	>50 万/μL、あるいは原虫感染率 >5~10%
トランスアミナーゼ増加	正常上限の3倍超
ビリルビン増加	血清ビリルビン >3 mg/dL
播種性血管内凝固	

若いステージのもの(輪状体)であり、顕微鏡下で目立たず、特に原虫が少ない場合など、見逃しの危険がある。このため、熟練者による検査が勧められる。また、初診時に顕微鏡法でマラリア原虫を検出できなくても、発熱が続いて確定診断が得られないときには、顕微鏡法での検査を繰り返す必要がある(例、12時間毎に48時間)。顕微鏡法でマラリアの診断を否定するのは相当に慎重でなければならない。具体的には、マラリア原虫を見逃さないように視野をゆっくりと動かしつつ、通常の白血球数の血液検体の場合には、白血球400個程度を観察する視野数を検鏡して原虫が見つからなければ、一応陰性とするのが一つの基準である。

海外ではイムノクロマト法を用いた抗原検出キットが市販されている。これには2種類あり、一方は、熱帯熱マラリア原虫に特異的なHRP2と4種の原虫が保有するアルドラーゼを検出し、他方は、熱帯熱マラリア原虫特異的なpLDHと4種の原虫に共通する別のpLDHを検出する⁴⁾。したがって両者ともに、熱帯熱マラリア原虫は特異的に検出されるが、他の3種のマラリア原虫では相互の区別は付かない。HRP2/アルドラーゼ検出系は熱帯熱マラリア原虫の検出感度に優れ、pLDH検出系は治療経過の追跡に有用である。これらは国内未承認検査薬であるが、顕微鏡法を補う補助的診断法としての価値が高い。

また、世界中のラボで種々のPCR法が開発されたが、我が国では岡山大学・綿矢ら⁵⁾、著者の狩野ら⁶⁾の方法が広く使われており、顕微鏡法の補助的診断法として、あるいは顕微鏡法による判定技術向上のために役立っている。

脳マラリアの臨床

脳マラリアはWHOの専門家委員会により、痛覚刺激に反応しない昏睡(unrousable coma)で、他の原因すなわち低血糖、細菌性髄膜炎、ウイルス性髄膜炎、代謝性要因などが否定されたものと定義された⁷⁾。しかし、この定義は研究目的で策定されたものであり、臨床現場では、このような重度の意識障害のみならず、急性の頭痛、易興奮性、激越、痙攣、精神病、錯乱などの症状や、軽度の意識障害などでも、脳マラリアの症状として疑い、適切な対処をする必要がある。また、実際の症例では意識障害を引き起こす他の原因、特に酸血症/代謝性アシドーシスを合併することが多く、純粋な脳マラリアは必ずしも多くはない。

アフリカの小児と東南アジアの若年成人では、脳マラリアの臨床像に差があるとされており⁸⁾、それらの詳細を表2に示す。日本国内で見る輸入マラリア症例は、東南アジアの若年成人と類似すると思

表2 アフリカの小児と東南アジアの成人における脳マラリアの違い(文献⁸⁾より改変)

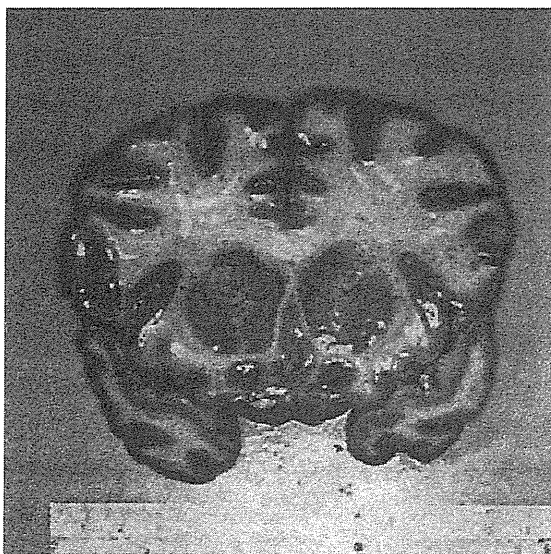
項目	小児(アフリカ)	成人(東南アジア)
昏睡	急激な発症。しばしば痙攣の後に	2~3日の経過で種々の神経症状を示しながら進展
痙攣	80%以上に発症。種々の形の痙攣がみられる。痙攣重積状態も多い	20%程度に発症。殆どが全身性強直性/間代性。痙攣重積状態はまれ
他の症状	蒼白、呼吸窮迫、脱水が多い。黄疸はまれ	黄疸は多く(40~70%)、クスマウル呼吸、ショック、自然出血もみられる
神経症状	脳幹症状が30%以上にみられ、脳圧亢進を伴う。網膜病変が60%以上、CTで脳腫脹が40%	対称性の上位運動ニューロン障害が多い。脳幹症状や網膜病変は少ない
他の合併症	重症貧血が20~50%で、うち30%では輸血が必要。高度の代謝性アシドーシスがみられ(呼吸窮迫の形で)、しばしば血中乳酸値の上昇を伴う。低Na血症(50%以上)、低血糖(30%)、血清K値の変動。腎不全や肺水腫はまれ	MOF(循環器、肝、凝固系、腎、肺)、肺水腫、腎不全、乳酸アシドーシス、血色素尿症。低血糖は8%程度
意識障害の回復	急速(24~48時間以内)	やや緩徐(48時間以内)
致死率	18.6% -- 死亡例の75%は入院24時間以内 --	20% -- 死亡例の50%は入院24時間以内 --
神経学的後遺症	11%に達する。運動失調(2.5%)、片麻痺(4.4%)、四肢麻痺(3.5%)、聴力障害(1.9%)、視力障害(2.3%)、言語障害(2.1%)、行動困難(1.3%)、てんかん	5%未満。単一脳神経麻痺、多発性単ニューロパチー、多発ニューロパチー、錐体外路性振戦や他の小脳症状

われる。眼底血管は脳血管の延長であるので、眼底病変は脳病変を示すものとして注目されている。成人でのデータは少ないが、アフリカ小児における脳マラリアでは頻度の順に、網膜白色化、出血、血管褪色、うっ血乳頭、綿花状白斑などがみられるが⁹⁾、特に網膜出血は重症化と関連があるとされる。画像診断では脳腫脹がみられることが多く¹⁰⁾、これは脳血流量増加によるとされる。頭蓋内圧亢進は小児の脳マラリアでは高頻度に見られるが¹¹⁾、成人では頻度は低い。神経学的後遺症はアフリカの小児では多く、東南アジアの若年成人では少ない。

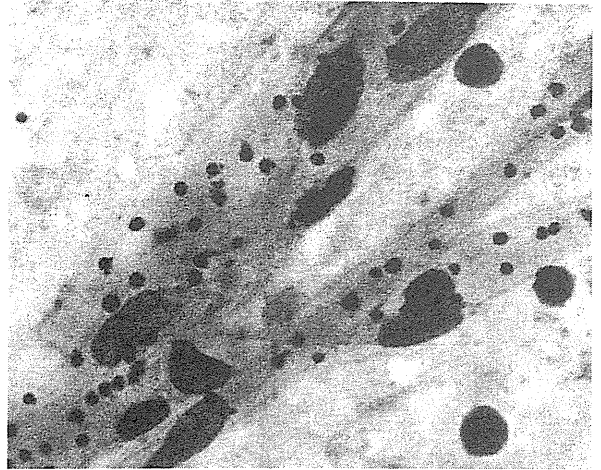
脳マラリアの致死率は、小児および成人でともに20%前後とされているが⁸⁾、多臓器病変があると40%以上に達するとされる。

脳マラリアの病理所見

剖検例では脳断面にて、特に白質に生じる点状出血が特徴的である(図1)。組織所見の特徴は、脳血管、特に微小血管にマラリア原虫感染赤血球が詰まって血流がうっ滞した状態、すなわちsequestrationである(図2)^{8,12)}。脳血管内赤血球の原虫感染率は末梢血に比べて高く、その比率は中央値で40倍に達すると報告された¹³⁾。血管レベルで見ると、sequestrationは動脈側でなく、毛細血管や後毛細血管細静脈に見られ、部位としては大脳、小脳、延髄に多く見られるが、それぞれの組織内での分布は一樣ではない。組織学的にはsequestrationによると思われる血管の途絶、その周囲の出血がみ



(図1) 脳マラリアでの点状出血
白質に所見が強い。(Prof. Srivicha Krudsood,
タイマヒドン大学より提供)



(図2) 脳マラリアで死亡した患者のスタンプ標本
(ギムザ染色)

紫色に染まる粒状のマラリア原虫が、毛細血管中に詰まっていることが観察される。

られることがあり、血管の断面に対して同心円状に発生するring hemorrhageは、脳マラリアの特徴的所見とされる¹²⁾。また、通常の脳梗塞のごとき末梢に壊死を伴うような組織的梗塞所見はみられない。ちなみに、臓器レベルでのsequestrationは脳に最も顕著であるが、心臓、眼、肝臓、腎臓、腸、脂肪組織にも見られることがある。

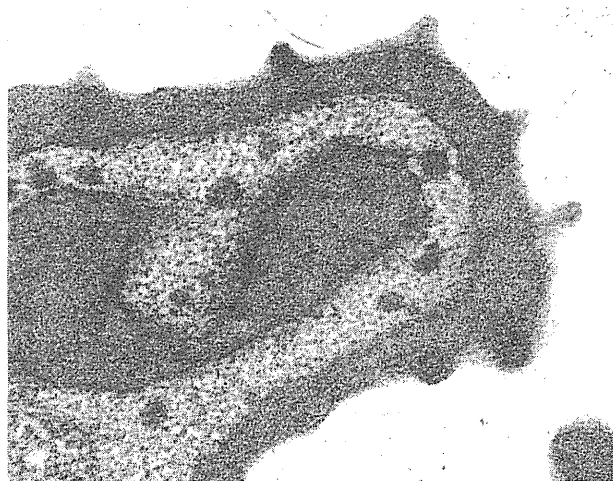
他に、血管内に血小板が集簇する所見が見られることもあり、脳マラリア病変への何らかの関与も考えられている¹⁴⁾。さらに、軸索内輸送の障害を示すアミロイドβ蛋白質前駆体の蓄積が示されており、脳マラリアの神経障害に関係すると考えられる¹⁵⁾。

脳マラリアの発生機序

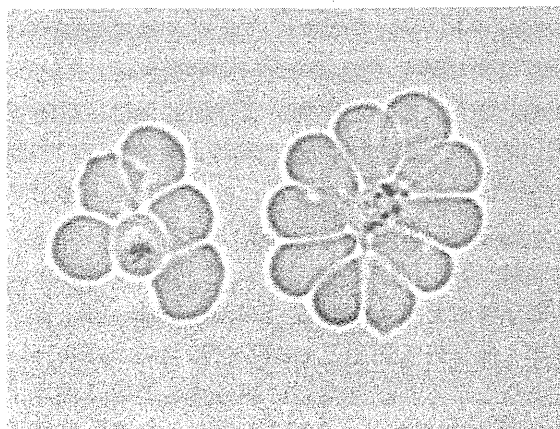
脳マラリアによる意識障害と感染赤血球のsequestrationとが平行することなどから、sequestrationおよびそれに血流うっ滞は脳マラリアの発生に最も重要なこととみなされている^{8,16)}。Sequestrationにより原虫は脾臓における破壊を免れ、酸素分圧が比較的低い静脈血中でマラリア原虫の増殖に最適な環境が得られる。そして、酸素やブドウ糖などの脳組織への供給が妨げられ、原虫からの毒素(詳細不明)が放出されて、脳マラリアの発生に関与すると考えられる。Sequestrationは、感染赤血球と血管内皮細胞との細胞接着(cytoadherence)により生じる。細胞接着に関与する感染赤血球上の代表的な分子は、var遺伝子にコードされる蛋白のPfEMP1であり¹⁷⁾、電子顕微鏡的に感染赤血球表面に見られる“knob”と呼ばれる突起に発現している

(図3)。この var 遺伝子には60種類あり、細胞接着性などが異なる種々のタンパクをコードしているが、ある時点において、一つの原虫では一つの var 遺伝子のみが働いており、原虫の分裂とともに別の var 遺伝子が働くようになる。一方、細胞接着に関与する脳血管内皮細胞上の分子としては、ICAM-1が重要視されている¹⁸⁾。また、血小板が表面上のCD36を介して感染赤血球を結合し、内皮細胞に付着することで、間接的に感染赤血球の sequestration を生じる機序も考えられている¹⁹⁾。

感染赤血球の変形能は低下しており、sequestrationにより狭くなった脳血管内を流れるのに支障をきたし、微小血管における血流うっ滞を促進させるが、非感染赤血球の変形能も低下していることが示された²⁰⁾。また、ロゼット形成は元々試験管内で観察されたものであり、感染赤血球が周囲に



(図3) 感染赤血球膜上に突出する knob の透過型電子顕微鏡像
(故相川正道博士より、生前に提供)



(図4) ロゼット形成 (ギムザ染色)
感染赤血球を中心に花冠を形成する。

非感染赤血球を結合させる現象であるが(図4)、前者では PfEMP1、後者では補体レセプター・タイプ1 (CR1) が関係する。それにより大きな粒子が形成され、血流で発生する“ずり応力”でも崩壊しなければ、血流うっ滞を促進させると考えられる。またCD36を表出する血小板を介して、感染赤血球が相互に凝集する機序も考えられている。

脳マラリアでは血管内皮細胞間連結の障害がみられており、血液脳関門機能の障害があると考えられる²¹⁾。これにより血漿蛋白、サイトカイン、その他の代謝物が血管外に漏出して、神経機能を障害することも考えられる。

脳マラリアでは、種々の炎症性サイトカイン (TNF- α 、IL-1、IL-6、IL-18) や抗炎症性サイトカイン (IL-4、IL-10) が増量している^{8,16)}。TNFは血管内皮細胞における ICAM-1 の発現増強作用があり、脳マラリアの発症に重要な役割を有すると考えられた。しかし、三日熱マラリアの発熱発作では重症熱帯熱マラリアより高い血中TNF値を示すこと²²⁾、モノクローナル抗TNF抗体を投与しても、致死率や昏睡持続時間に影響がなかったこと²³⁾などから、脳マラリアの原因として否定的な見方も多い。また、脳マラリアにおける一酸化窒素 (NO) の役割も注目されている。TNFが脳血管壁におけるNO産生を促進し、NOが血液脳関門を通過して脳組織に拡散し、中枢神経機能を障害する機序が考えられている²⁴⁾。しかし逆に、NO産生の低下が脳マラリアの発症に関与するとの考えも出されている^{25,26)}。なお、脳マラリアで危険とされる症状の深昏睡については、むしろ神経保護に役立っている可能性も提唱されており²⁰⁾、脳マラリアの発生機序については不明な点が多い。

脳マラリアの治療

治療で最も重要なことは、適切な抗マラリア薬治療である(表3)。なかでもキニーネ注射薬は古典的薬剤であるが、現在でも標準的治療薬である。ただし治療濃度域が狭いため、投与前に心電図の異常がないことを確認し、治療中も心電図モニターが必要である。本薬剤は国内未承認薬であるが、筆者(木村)が研究代表者を務める熱帯病治療薬研究班(略称、後述)²⁷⁾が海外から輸入して保管している。脳マラリアでは初回のみ、通常量の倍量投与、すなわち負荷投与量 (loading dose) が勧められるが、その場合、心毒性にはより注意が必要である。原虫数が減少し、患者の容態も改善して経口投与が可能になり

表 3 脳マラリアを含む重症マラリアにおける抗マラリア薬療法

薬剤	初期の非経口投与(負荷投与量および維持量)	その後の経口投与*1
キニーネ*2		
キニーネ二塩酸塩		
静注(国内入手困難)	20 mg 塩/kg を 4 時間かけて点滴静注し、その後、10 mg 塩/kg を 4 時間かけて、8~12 時間毎に繰り返す	
グルコン酸キニーネ		キニーネ経口薬 10 mg 塩/kg を 1 日 3 回投与(+ドキシサイクリン*3)
静注(Quinimax、熱帯病治療薬研究班)	16.6 mg 塩基/kg を 4 時間かけて点滴静注し、その後、8.3 mg 塩基/kg を 4 時間かけて、8~12 時間毎に繰り返す	
アーテミスニン系薬		
アーテスネート		
静注(国内入手困難)	1 日目 2.4 mg/kg を 12 時間間隔で 2 回点滴静注し、2 日目以降は 2.4 mg/kg/日 を繰り返す	アーテスネート経口薬(国内入手困難)2 mg/kg/日、あるいはメフロキン*4
坐薬(熱帯病治療薬研究班)*5	1 日目は 200 mg を 12 時間間隔で 2 回直腸内投与し、2 日目以降は 200mg/日 を繰り返す	
アーテメター		
筋注(国内入手困難)	1 日目 3.2 mg/kg を筋注し、2 日目以降は 1.6 mg/kg/日 を繰り返す	アーテメター経口薬(国内入手困難)、あるいはメフロキン*4

*1 経口投与にスイッチする時期は、赤血球の原虫感染率 <1%で、経口摂取が可能となった時であり、それに至らなければ非経口投与を続ける。同じ薬剤で非経口薬から経口薬にスイッチする場合、投与期間は両者の合計で 7 日間

*2 製剤および使用法について、塩としての表示と塩基としての表示があり、明確に区別する必要がある(キニーネ二塩酸塩 20 mg = キニーネ塩基 16.6 mg)。過去 24 時間以内にメフロキンあるいはキニーネが投与されている場合、負荷投与量は用いない。頻回の心電図モニタリング、血糖測定が必要。腎不全でも 1~2 日目の投与量は減らさず、3 日目以降に 2/3~3/4 量に減らす

*3 100~200 mg/日・7 日間。小児、妊婦を除く。

*4 総量として 15~25 mg 塩基/kg を分 1~2(6~8 時間間隔)

*5 緊急避難的な使用であり、吸収のばらつきに注意

次第、キニーネ経口薬にスイッチするが、その段階でドキシサイクリンを併用する。小児や妊婦ではドキシサイクリンが禁忌であり、クリンダマイシンの併用が薦められる。

最近では、アーテミスニン(チンハオス)系薬であるアーテスネート注射薬の評価が高まっている。これは現在中国で製造されており、国内では入手が困難である。キニーネ注射薬と同様、服薬が可能になり次第経口薬にスイッチするが、その代わりにメフロキン(経口薬)を投与することもある。最近、マラリア流行地での経験からアーテスネート坐薬(研究班が保管)の評価が高まっており²⁸⁾、アーテスネート注射薬が入手不可能な場合など、緊急避難的に同薬剤を用いるのも一法である。しかし、坐薬としての性格上、吸収のばらつきが大きい点に注意が必要である。

適切な抗マラリア薬治療の他に、病態に応じた適切な支持療法も重要である。ただし、輸液が過剰では肺水腫を生じやすいと言われており、注意が必要である。輸血の基準については、アフリカの小児では Hb < 5 g/dL、成人では Ht < 20% と示されている。なお、低血糖の頻度は高く、脳マラリアによる

意識障害と決めつけないで、頻繁な血糖測定を行なう必要がある。他の疾患と同様、呼吸不全に対しては機械的人工呼吸法、腎不全に対しては血液浄化法を積極的に行なう。また、欧米では交換輸血が行われることもある。その実施基準は確立されていないが、①赤血球感染率が 30% 以上、②赤血球感染率が 10~30% でも既に重症化している、③赤血球感染率に関わらず血中乳酸高値などの予後不良因子を有する場合、とする基準が示されている¹⁶⁾。抗マラリア薬治療以外の薬物療法、すなわち補助療法については、ステロイド薬は有害で、アセチルサリチル酸、炭酸水素ナトリウム、ヘパリンは有害の可能性があり、デフェロキサミン、デキストランは使用価値が不明とされている³¹⁾。

脳マラリアでは重症度が高くみえても回復する可能性があり、しかも後遺症が生じないことも多い。適切な抗マラリア薬療法を中心に、最後まで諦めずに対処を続けることが重要である。

熱帯病治療薬研究班

国内未承認薬の代表的な抗マラリア薬について

表 4 熱帯病治療薬研究班 (略称) が保管する経口抗マラリア薬

一般名	商品名	成分・含量	適応	成人での用法・用量
リン酸クロロキン	Avloclor	リン酸クロロキン塩 250 mg = クロロキン 塩基 150 mg	三日熱、卵形マラリアの急性期治療、および四日熱マラリア	初回 4 錠(600 mg 塩基)、6、24、48 時間後にそれぞれ 2 錠(300 mg 塩基)、計 10 錠(1,500 mg 塩基)
アトバコン/プログアニル合剤	Malarone	アトバコン 250 mg、 塩酸プログアニル 100 mg	合併症がなく、原虫数が多くない熱帯熱マラリア	1 日 1 回 4 錠を 3 日間、食事あるいは乳製品とともに服用
アーテメター/ルメファントリン合剤	Riamet	アーテメター 20 mg、 ルメファントリン 120 mg	合併症がなく、原虫数が多くない熱帯熱マラリア	1 回 4 錠を、初回、8、24、36、48、60 時間後の計 6 回服用
リン酸プリマキン	Primaquine	リン酸プリマキン塩 13 mg = プリマキン 塩基 7.5 mg	三日熱、卵形マラリアの根治療法(再発予防)	1 日 1 回 2 錠(15 mg 塩基)あるいは 4 錠(30 mg 塩基)*を 14 日間

*最近では 30 mg 塩基/日が主流

は、2010年4月からについては、筆者(木村)が研究代表者を務める厚生労働省科学研究費補助金・政策創薬総合研究事業「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」(略称:熱帯病治療薬研究班)(<http://www.med.miyazaki-u.ac.jp/parasitology/orphan/index.html>)が保管している。前述のように、脳マラリアを初めとする重症マラリアに用いるキニーネ注射薬、アーテメター坐薬以外にも、合併症のない熱帯熱マラリアの治療に用いるアトバコン/プログアニル合剤、アーテメター/ルメファントリン合剤も保管している(表4)。現在、全国25ヶ所の医療機関を薬剤使用機関に指定し、そこでは抗マラリア薬で重要なものを常時保管している。上記2種類の合剤については、熱帯熱マラリアの重症化防止のために早期の適切な使用が望まれる。本研究班はまた、マラリアを含む輸入感染症および寄生虫症の診断や治療に関する医療従事者からの相談にも応じるよう努めており、全国の医療従事者が活用されることを望むものである。

マラリアの予防

マラリアを予防すれば、脳マラリアの問題も生じない。マラリア予防の原則は、①防蚊対策、②予防服用、③スタンバイ治療の3種類である。防蚊対策は、暗くなってからの外出を避けること、外出する場合は皮膚露出部に昆虫忌避剤を使用すること、室内で蚊帳、蚊取線香(あるいは電気式蚊取器)、殺虫剤などを用いることである。これらは、マラリア流行地へ行く全ての場合に強く推奨される。

予防服用とスタンバイ治療はいずれも抗マラリア薬を使用するもので、副作用が全くないとは言えないので、あくまでもオプションであるが、必要に応

じて活用することが勧められる。その際、現地住民でのマラリア罹患頻度のみならず、渡航者における国別マラリア罹患率²⁹⁾などのデータも判断材料とすべきである。我が国で予防服用に認可されているのはメフロキンのみであり、ときに副作用として精神神経症状が生じうる。しかし、サハラ以南アフリカ、パプアニューギニアのごときマラリア高度流行地へ行く場合には、積極的に考慮すべきでもある。メフロキンの場合、過去に服用して副作用がなければ、次の服用でも副作用は出にくいとされる。また、副作用は最初の3回目までの服用で出ることが殆どであるので、初めて服用する時には現地に入る3週間前に服用を開始し、出発前に副作用の発生を監視することが勧められる。欧米ではアトバコン/プログアニル合剤が認可されており、副作用の少なさから好んで用いられている。

スタンバイ治療とは、抗マラリア薬の治療量を携行し、マラリアが疑われる時に服用することである。適用としては、現地へ入って7日(最短潜伏期間)以降に発熱し、症状からマラリアが疑われ、24時間以内に医療機関を受診できない場合に行なうものとする。また、スタンバイ治療を行なった後でも、可及的速やかに医療機関を受診すべきであるが、マラリア以外の他の熱性疾患の可能性、マラリアであってもスタンバイ治療が効いていない可能性などがあるからである。しかし、スタンバイ治療が適切に行われない危険があることや³⁰⁾、用法用量の間違ひなどもありうるので、渡航者に対する十分な指導が必要である。また、我が国で承認されたマラリア治療薬の添付文書には、スタンバイ治療に関する記載はない。欧米では一般に、サハラ以南アフリカへの渡航など、マラリアのリスクが高い場合には予防服用を選択することが多い。

おわりに

臨床現場では、マラリア特に熱帯熱マラリアを見逃さないこと、脳マラリアの発症を見逃さないこと、重度の脳マラリアであっても回復の可能性があることで治療を諦めないこと、などが重要である。

附 記

本稿の一部には、厚生労働省科学研究費補助金・政策創薬総合研究事業研究班(KHA2031、研究代表者：木村 幹男)の研究成果を含む

文 献

- World Health Organization. Impact of malaria control. In World Malaria Report 2009, pp 27-44, 2009, World Health Organization, Geneva.
- 国立感染症研究所感染症情報センター：
<http://idsc.nih.go.jp/idwr/ydata/report-Ja.html>
- Rosenthal PJ: Artesunate for the treatment of severe falciparum malaria. *N Engl J Med* 358:1829-1836, 2008.
- 木村幹男, 高崎智彦, 狩野繁之: マラリア, デング熱. *小児科臨床* 71:137-144, 2008.
- Kimura M, Miyake H, Kim H-S. et al: Species-specific PCR detection of malaria parasites by microtiter plate hybridization: clinical study with malaria patients. *J Clin Microbiol* 33:2342-2346, 1995.
- Katakai Y, Chiabchalard T, Komaki-Yasuda K, et al: Application of real-time polymerase chain reaction (PCR) analysis for detection and discrimination of malaria parasite species in Thai patients, *Southeast Asian J Trop Med Pub Health* 35 (suppl 2): 10-14, 2004.
- World Health Organization: Severe falciparum malaria. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 94(suppl 1):1-90, 2000.
- Idro R, Jenkins NE, Newton CRJC. Pathogenesis, clinical features, and neurological outcome of cerebral malaria. *Lancet Neurol* 4:827-840, 2005.
- Lewallen S, Harding SP, Ajewole J, et al. A review of the spectrum of clinical ocular findings in *P. falciparum* malaria in African children with a proposed classification and grading system. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 93:619-622, 1999.
- Newton CRJC, Peshu N, Kendall B, et al: Brain swelling and ischaemia in Kenyans with cerebral malaria. *Arch Dis Child* 70:281-287, 1994.
- Newton CRJC, Kirkham FJ, Winstanley PA, et al: Intracranial pressure in African children with cerebral malaria. *Lancet* 337:573-576, 1991.
- Halder K, Murphy SC, Milner DA Jr, et al: Malaria: mechanisms of erythrocyte infection and pathological correlates of severe disease. *Annu Rev Pathol* 2:217-249. 2007.
- Silamut K, Phu NH, Whitty C, et al: A quantitative analysis of the microvascular sequestration of malaria parasites in the human brain. *Am J Pathol* 155:395-410, 1999.
- Grau GE, Mackenzie CD, Carr RA, et al: Platelet accumulation in brain microvessels in fatal pediatric cerebral malaria. *J Infect Dis* 187:461-466, 2003.
- Medana IM, Day NP, Hien TT, et al: Axonal injury in cerebral malaria. *Am J Pathol* 160:655-666, 2002.
- Dondorp AM. Pathophysiology, clinical presentation and treatment of cerebral malaria. *Neurol Asia* 10:67-77, 2005.
- Magowan C, Wollish W, Anderson L, et al: Cytoadherence by *Plasmodium falciparum* - infected erythrocytes is correlated with the expression of a family of variable proteins on infected erythrocytes. *J Exp Med* 168:1307-1320, 1988.
- Turner GDH, Morrison H, Jones M, et al. An immunohistochemical study of the pathology of fatal malaria. Evidence for widespread endothelial activation and a potential role for intercellular adhesion molecule-1 in cerebral sequestration. *Am J Pathol* 145:1057-1069, 1994.
- Wassmer SC, Lépolard C, Traoré B, et al:

- Platelets reorient Plasmodium falciparum-infected erythrocyte cytoadhesion to activated endothelial cells. *J Infect Dis* 189:180-189, 2004.
20. Dondorp AM, Kager PA, Vreeken J, et al: Abnormal blood flow and red blood cell deformability in severe malaria. *Parasitol Today* 16:228-232, 2000.
21. Brown H, Rogerson S, Taylor T, et al: Blood-brain barrier function in cerebral malaria in Malawian children. *Am J Trop Med Hyg* 64:207-213, 2001.
22. Karunaweera ND, Grau GE, Gamage P, et al: Dynamics of fever and serum levels of tumor necrosis factor are closely associated during clinical paroxysms in Plasmodium vivax malaria. *Proc Natl Acad Sci USA* 89:3200-3203, 1992.
23. van Hensbroek MB, Palmer A, Onyiorah E, et al: The effect of a monoclonal antibody to tumor necrosis factor on survival from childhood cerebral malaria. *J Infect Dis* 174:1091-1097, 1996.
24. Clark IA, Rockett KA, Cowden WB. Possible central role of nitric oxide in conditions clinically similar to cerebral malaria. *Lancet* 340:894-896, 1992.
25. Weinberg JB, Lopansri BK, Mwaikambo E, et al: Arginine, nitric oxide, carbon monoxide, and endothelial function in severe malaria. *Curr Opin Infect Dis* 21:468-475, 2008.
26. Dhangadamajhi G, Mohapatra BN, Kar SK, et al: Genetic variation in neuronal nitric oxide synthase (nNOS) gene and susceptibility to cerebral malaria in Indian adults. *Infect Genet Evol* 9:908-911, 2009.
27. 熱帯病治療薬研究班 (略称) : <http://www.med.miyazaki-u.ac.jp/parasitology/orphan/index.html>
28. Karunajeewa HA, Manning L, Mueller I, et al: Rectal administration of artemisinin derivatives for the treatment of malaria. *JAMA* 297:2381-2390, 2007.
29. Tada Y, Okabe N, Kimura M. Travelers' risk of malaria by destination country: A study from Japan. *Travel Med Infect Dis* 6:368-372, 2008
30. Kimura M, Kawakami K, Hashimoto M, et al. Malaria prevention and stand-by emergency treatment among Japanese travelers. *Travel Med Infect Dis* 4:81-85, 2006.

熱帯病・寄生虫症に対する研究班保管国内未承認薬

木村幹男・丸山治彦*・三浦聡之**

(財)結核予防会新山手病院内科・*宮崎大学医学部感染症講座寄生虫学分野・

**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/きむら・みきお まるやま・はるひこ みうら・としゆき

研究班の目的・沿革

観光、企業活動、学術調査、途上国援助など種々の形で国際交流が活発化し、大量航空機輸送の発達と相まって、日本からの海外渡航者や海外長期滞在者が増加しつつある。そして、渡航目的国としては熱帯・亜熱帯地域や途上国も増えており、熱帯病・寄生虫症に罹患する日本人も増加しつつある。したがって、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ので、国内製薬企業は新規薬剤の開発に積極的でない。その問題が1980年当時の厚生省薬務局審査課を中心に検討され、研究班を発足させて国内未承認薬を導入し、熱帯病・寄生虫症患者に対して適切な治療を提供することを目指した。

その結果、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」(代表者：東京大学医科学研究所・田中 寛)が発足し、クロロキン、スルファドキシリン/ピリメタミン合剤(当時、国内未承認薬)、キニーネ注、プリマキンなどの抗マラリア薬を含む15種類の国内未承認薬の保管を開始した。また、国立衛生試験所(現：国立医薬品食品衛生研究所)でそれらの薬剤の品質検査を行い、わが国の製剤基準に合致することを確認してから使用することとした。その後の研究班の母体は、厚生省新薬開発研究事業、厚生省オーファンドラッグ研究事業、創薬等ヒューマンサイエンス総合研究事業(代表者：東京慈恵会医科大学・大友弘士、その後、宮崎大学・名和行文)、厚労科研費補助金政策創薬総合研究事業(代表者：名和行文、その後、木村幹男)と変遷を重ね、現在の研究班は、平成22年4月に発足した厚労科研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」(代表者：木村幹男)である。な

お、本研究班は略称で「熱帯病治療薬研究班」とも呼称される。

研究班の活動

現在では、抗マラリア薬のアトバコン/プログアニル合剤、アーテメター/ルメファンリン合剤、抗赤痢アメーバ薬のメトロニダゾール注、パロモマイシンその他、種々の疾患に対する治療薬も導入し(表1, 2)、わが国で発生する患者に対して、欧米先進国並みのレベルで治療が行える体制の構築を目指している。さらに近年、全国の医療従事者からの診断や治療に関する問い合わせにも対応し、症例の相談においては、血液塗抹顕微鏡像、CT/MRIなどの画像、皮膚症状の写真などを添付した電子メールを通じて症例検討を行ってきた。また、ほぼ3年に一度、「寄生虫薬物治療の手引き」(現在は改訂7.0版)を出版して、各種学術集会などで広く配付した。さらに、医療従事者に対する有用な情報提供の場として、研究班ホームページ¹⁾を更新しているが、そこには「寄生虫薬物治療の手引き」の電子版を掲載し、随時その電子版の改訂を行うなど、わが国における熱帯病・寄生虫症の総合的ネットワークとしての役割を果たしてきた。

薬剤使用後は、主治医からの治療報告書の提出を求めるが、それらの記載内容を検討し、必要に応じて主治医に詳細を問い合わせ、有効性と安全性に重点をおいた解析を行っている。最近、筆者・木村が中心となり、合併症のない熱帯熱マラリアにおけるアトバコン/プログアニル合剤²⁾、中等症～重症の赤痢アメーバ症におけるメトロニダゾール注³⁾の使用経験をまとめ、雑誌に発表した。また研究報告書レベルでは、マラリアにおけるアーテメター/ルメファンリン合剤、肝蛭症におけるトリクラベンダゾールの有効性と安全性を報告し、リーシュマニア症におけるスチボグル

熱帯病治療薬研究班(略称)は熱帯病・寄生虫症の総合的ネットワークである。
 研究班保管薬剤の使用にあたっては、倫理指針を遵守する必要がある。
 研究班保管薬剤は、あらかじめ登録された医療機関で使用する。

表1 研究班が保管する抗マラリア薬

一般名	商品名(含量)	疾患	用法・用量(成人を基本)	備考
クロロキン	Avloclor (250 mg 塩=155 mg 塩基)	三日熱, 卵形マラリア(いずれも急性期治療), 四日熱マラリア	クロロキン塩基にして初回 10 mg/kg, 6, 24, 48 時間後にそれぞれ 5 mg/kg	熱帯熱マラリアでは薬剤耐性のため, ほとんど使われない。三日熱マラリアでも耐性が出現している
プリマキン	Primaquine (7.5 mg 塩基)	三日熱, 卵形マラリア(休眠原虫に対する根治療法)	プリマキン塩基にして 15 mg/日, 14 日間。低感受性が予想される三日熱マラリアでは 30 mg/日, 14 日間	G6PD 欠損では禁忌
アトバコン/プログアニル合剤	Malarone (250 mg/100 mg)	熱帯熱マラリア(非重症例)	4 錠を 1 日 1 回, 3 日間	欧米では治療のみならず, 予防にも評価が高い
アーテメター/ルメファントリン合剤	Riamet (20 mg/120 mg)	熱帯熱マラリア(非重症例)	4 錠を 0, 6, 24, 36, 48, 60 時間後に投与	欧米では治療薬としての評価が高い
キニーネ注	Quinimax (250 mg 塩基/2 ml)	熱帯熱マラリア(重症例)	キニーネ塩基として 1 回量 8.3 mg/kg を 200~500 ml の 5% ブドウ糖液あるいは生理食塩液に希釈し, 4 時間かけての点滴静注を 8~12 時間ごとに繰り返す	重症度が高い場合, 初回のみ倍量の負荷投与量 (loading dose) も考慮
アーテスネート坐薬	Plasmotrim Recto-caps (200 mg)	熱帯熱マラリア(重症例)	1 日目 200 mg を 2 回, 2~5 日目それぞれ 200 mg/日 を直腸内投与	上記のキニーネ注が使用不可能なときに緊急避難的に使用

クロロキン, プリマキン, キニーネでは, 塩あるいは塩基としての表示がありうることに注意。治療量については, 塩基として示すのが原則。

コン酸ナトリウム, クリプトスポリジウム症におけるニタゾキサニド使用例の解析も行っている。

国内未承認薬とその使用基準●

研究班が保管する国内未承認薬は, わずかな例外を除いて先進国で承認されており, 標準的薬剤と位置づけられる。これらの薬剤を使用する基準は患者に対する最大限の利益であり, 国際的標準からすると研究的な使用とは考えられない。しかし国内未承認薬であるために, 健康被害に対して副作用被害救済制度が適用されない問題がある。そして, 臨床研究に際しては厚生労働省「臨床研究に関する倫理指針(平成 20 年 7 月 31 日)」⁴⁾の遵守が求められている。本倫理指針では, 「通常の診療を超えた医療行為」は「介入」として扱われ, 臨床研究保険に加入することが義務づけられた。研究班保管薬剤を用いることは国際的標準では通

常の診療の範囲内と判断されるが, わが国では国内未承認薬であることから, 「介入」として扱うべきである。本稿が出版されるころには, 本研究班において臨床研究保険の契約がなされているはずである。

研究班保管薬剤の使用が可能となるのは, 以下のいずれかの場合である。

1) 当該疾患/病態に対して国内承認薬がなく, 研究班保管の国内未承認薬による治療が必要と判断される場合。

2) 当該疾患/病態に対する国内承認薬があるが, 効果や副作用を勘案し, 国際的標準に照らしても国内未承認薬のほうを選択すべきであると判断される場合。

3) 当該疾患/病態に対して国内承認薬を用いたが, 効果あるいは副作用の面から, 国内未承認薬

- いくつかの抗マラリア薬では、塩としての表記と塩基としての表記がある。
- メトロニダゾール注は重症赤痢アメーバ症での使用価値が高い。
- ニタゾキサニドは免疫不全者でのクリプトスポリジウム症を対象とする。

表2 研究班が保管する抗マラリア薬以外の主要薬剤

一般名	商品名(含量)	疾患	用法・用量(成人を基本)	備考
メトロニダゾール注	Flagyl Inj. (500 mg/バッグ)	赤痢アメーバ症 (経口投与不能例)	500 mg を 8 時間ごと, 7 日間	筆者らにより, 重症例での優れた効果が示されている
パロモマイシン	Humatin (250 mg)	赤痢アメーバ症 (根治療法)	1,500 mg/日・分3, 10 日間	効果の判定が難しい
スルファジアジン	Sulfadiazine (500 mg)	トキソプラズマ症	エイズ患者の脳炎では, スルファジアジン 4~6 g/日・分4, ピリメタミン初日 200 mg/日・分2, その後 50~75 mg/日の併用で, 症状が軽快してからも 4~6 週間	ロイコポリンを併用
ピリメタミン	Daraprim (25 mg)	トキソプラズマ症		
ニタゾキサニド	Alinia (500 mg)	クリプトスポリジウム症(免疫不全者)	1~2 g/日・分2, 14 日間	難治性のジアルジア症にも使われる
スチボグルコン酸ナトリウム	Pentostam (100 mg/ml)	リーシュマニア症	内臓型, 粘膜皮膚型では 20 mg/kg を 1 日 1 回静注あるいは筋注, 28 日間. 皮膚型では 10~20 mg/kg を 1 日 1 回局注, 静注, あるいは筋注, 10 日間(あるいはそれ以上)	内臓型では薬剤耐性が問題になりつつある
ミルテフォシン	Impavido (50 mg)	リーシュマニア症(内臓型)	100 mg/日・分2, 28 日間	エイズ患者では長期の服用が必要
トリクラベンダゾール	Egaten (250 mg)	肝蛭症	10 mg/kg を食直後に単回服用, 重症例では 20 mg/kg・分2(食直後)	本研究班における使用で, 優れた効果がみられている
スラミン	Germanin (1 g/バイアル)	アフリカトリパノソーマ症(別名, 睡眠病) (ローデシア型の早期)	初めに 100 mg の試験的静注, その後 20 mg/kg(最大 1 g)を 0, 3, 7, 14, 21 日に計 5 回	発熱, 発疹, 消化器症状などの副作用. ガンビア型の早期ではペンタミジン
メラルソプロール	Arsobal (180 mg/5 ml バイアル)	アフリカトリパノソーマ症 (ローデシア型の後期)	1 日目 1.2 mg/kg, 2 日目 2.4 mg/kg, 3 および 4 日目 3.6 mg/kg の静注. 7 日間の休薬を 3 回繰り返す(計 26 日間)	毒性は高度で, 2~10% に脳症を生じ, うち 50% 近くが死亡
エフロールニチン	Ornidyl (200 mg/ml) (100 ml ボトル)	アフリカトリパノソーマ症 (ガンビア型の後期)	100 mg/kg の静注を 6 時間ごと, 14 日間	貧血, 消化器症状, けいれんなどの副作用
ニフルチモックス	Lampit (120 mg)	アメリカトリパノソーマ症 (別名, シャーガス病)	8~10 mg/kg/日・分4, 3~4 ヶ月間	小児では 15 mg/kg/日まで増量可能

による再治療が必要と判断される場合。

● 薬剤使用の実際

研究班保管薬剤の使用にあたっては, 以下の手順に従う。薬剤の使用は登録された機関(薬剤使用機関)(研究班ホームページに掲載)で行う。患者の容態などから薬剤使用機関への搬送が不可能

な場合などで, 人道的観点から緊急避難的使用として一般の医療機関で薬剤を使用せざるを得ない場合, 研究班員(木村幹男, 三浦聡之, 丸山治彦のいずれか)から許可を得なければならない。

1) 薬剤使用機関の責任者は, 研究班作成の「薬剤使用説明書」を患者に渡し, それを元に, 患者

三日熱マラリアのプリマキン療法では、投与量が多くなりつつある。
欧米では、合併症のない熱帯熱マラリアの治療に合剤が多く使われる。
キニーネ注の投与では、心毒性に注意が必要である。

が自由に質問できる状況下で十分な説明を行う。

2) 「薬剤使用承諾書」に患者の署名を得る。

3) 「薬剤使用登録書」を東京大学医科学研究所の関係者に郵送、ファクス、あるいは電子メール添付で送付する。

4) いわゆる重篤有害事象がみられたら、直ちに「重篤有害事象報告書」を東京大学医科学研究所の関係者にファクス送付する。

5) 治療終了後は一定期間内に、「治療報告書」(マラリア用、非マラリア用)を東京大学医科学研究所の関係者に送付する。

抗マラリア薬治療の概説

紙面の都合上、マラリアに限って治療の概説を行う。三日熱、卵形マラリアの急性期治療、四日熱マラリアの治療においては、クロロキンをを用いるのが世界的標準である。ただし、三日熱マラリアでは軽度であるがクロロキン耐性が出現していることに注意する。また、三日熱、卵形マラリアで急性期治療の後に、再発予防の目的でプリマキンをを用いるが、三日熱マラリアではプリマキン低感受性が増えている。そのため、従来のプリマキン塩基 15 mg/日・14 日間に代わり、倍量にあたる 30 mg/日・14 日間が多く使われつつある。

合併症のない熱帯熱マラリアで原虫数が多くなければ、国内承認薬のメフロキン、キニーネ末(+ドキシサイクリン)も選択肢の一つであるが、前者の薬剤では精神神経系副作用が出やすく、耐性も増えており、後者の薬剤では忍容性の問題がある。欧米ではアトバコン/プログアニル合剤、アーテメター/ルメファントリン合剤が多く使われている。

合併症を有する熱帯熱マラリア(重症マラリア)、あるいは原虫数が多い熱帯熱マラリアでは非経口投与を選択し、キニーネ注が第一選択薬である。ただし、心伝導障害などでは禁忌となり、

投与中も心電図のモニターが必要である。重症度が高い場合、倍量の負荷投与量(loading dose)も考慮するが、心毒性にはより十分な注意が必要である。キニーネ注が禁忌の場合、入手不可能な場合などでは、緊急避難的なアーテスネート坐薬の使用も考慮するが、注射薬よりも効果の発現は遅いこと、吸収にばらつきが出る可能性にも注意する。これら非経口投与により、赤血球感染率<1%で経口摂取が可能となれば、それぞれキニーネ経口薬、アーテスネート経口薬(国内での入手は困難)にスイッチし、非経口投与と経口投与とを合わせて7日間用いる⁵⁾。最近では、同一薬剤による経口投与の替わりにメフロキン、アトバコン/プログアニル合剤、アーテメター/ルメファントリン合剤のいずれかを投与することも多くなっている。ただし、キニーネ注の後にメフロキンをを用いる場合には、前者の投与終了後12時間以上経ってからとする。

本稿の内容には、厚生労働科学研究費補助金創薬基盤推進研究事業(H22-政策創薬一般-003)による研究成果を含む。

文献

- 1) <http://www.med.miyazaki-u.ac.jp/parasitology/orphan/index.html>
- 2) Hitani, A. et al. : Efficacy and safety of atovaquone-proguanil compared with mefloquine in the treatment of nonimmune patients with uncomplicated *P. falciparum* malaria in Japan. *J Infect Chemother* 12 : 277-282, 2006
- 3) Kimura, M. et al. : Experience with intravenous metronidazole to treat moderate-to-severe amebiasis in Japan. *Am J Trop Med Hyg* 77 : 381-385, 2007
- 4) <http://www.mhlw.go.jp/general/seido/kousei/i-kenkyu/rinsyo/dl/shishin.pdf>
- 5) 木村幹男ほか：脳マラリア。Neuroinfection (印刷中)

旅行者下痢症に関するアンケート調査

党 雅子*¹, 貫田 宗男*², 叶 一乃*¹, 春木 宏介*¹

*¹ 獨協医科大学越谷病院臨床検査部

*² ウェック・トレック株式会社

要 旨

今回我々は、旅行者下痢症の実態を調査し旅行者下痢症の危険因子を検索する目的で、ネパールでのトレッキングツアーの参加者に対して、旅行者下痢症についてのアンケート調査を実施した。

120名（年齢：61±10歳（25-76歳）、海外渡航歴：30±82回（0-100回以上））からアンケートが回収された。今回の旅行での下痢は、72%に見られた。下痢の発生率と有意な関連因子は、過去の渡航回数（下痢発生率：渡航30回以下72%、31回以上52%）、実施会社（下痢発生率：A社70% B社44% C社83%）、ツアー出発月（下痢発生率：3月95%、4月100%、5月62%、10月76%、11月69%、12月20%）であった。年齢、過去の旅行者下痢症の有無、持病の有無、整腸剤の前投与の有無、ツアー日程、宿泊形式と、下痢の発生率の間には有意な関連は認められなかった。

B社のツアーはスタッフへの衛生教育が徹底しており、これが下痢の頻度低下に寄与したと思われる。今回の研究から、海外渡航経験、現地の気候、ツアースタッフに対する衛生教育が下痢の頻度を減少させる一つの因子である可能性が示唆された。

序

日本人の海外旅行者数は飛躍的に伸び、2010年は1年間で16,637,224人の日本人が出国している¹⁾。これは、30年前の約4倍（3,909,333人/年¹⁾）、50年前の約139倍（119,420人/年¹⁾）である。この数字は、海外旅行が一般化し、多くの人々が気軽に旅行できるようになった事を示している。このような背景の中、十分な準備、現地の情報収集をすることなく、気楽に海外旅行をする人が増えているものと考えられる。旅行者が、海外旅行先で罹患する疾患で最も頻度の高いのは下痢である。

旅行者下痢症とは、旅行中もしくは帰国後に、24時間あたり3回以上の下痢となんらかの随伴症状（悪心・嘔吐、しぶり腹、血便、粘血便などの消化器症状や発熱など）を認めた状態をさす。旅行者下痢症は、途上国への旅行においては、50%前後に見られると報告されている²⁻⁵⁾。下痢の原因としては、体調不良やストレスによ

るもの、現地の硬水や香料など慣れない飲食物や刺激物によるもの、病原体によるものがある。

ネパールは、北緯26-30度に位置し、気候的には亜熱帯に属している。北方をチベット自治区にそれ以外をインドに接する場所に位置し、エベレストを含むヒマラヤ山脈を擁している。産業としては、農業と観光業が盛んな国であり、ヒマラヤ登山や、その他の観光目的に世界中から人々が集まる国である。ネパールを訪問する外国人の68%が下痢を経験しているとの報告があり、ネパールは、旅行者下痢症の危険性が高い地域の一つに挙げられている⁶⁾。このような背景を踏まえ、今回我々は、旅行者下痢症の実態を調査し、旅行者下痢症を減少させるための因子を検索する目的で、ネパールでのトレッキングツアーの参加者に対して、旅行者下痢症についてのアンケート調査を実施した。

対象と方法

ウェックトレック社が販売している日本発のヒマラヤトレッキングツアーに参加した旅行者を対象にアンケート調査を行った。ツアー参加者は日本人で、ツアーは7-29日間の行程であった。日本各地の空港からカトマンズ経由で山岳部に入ってトレッキングを行い、カトマンズから帰国するという行程であった（表1）。ツアーは

連絡先：春木 宏介

〒343-8555 埼玉県越谷市南越谷2-1-50

獨協医科大学越谷病院 臨床検査部

TEL：048-965-1111

E-mail：kos-h@dokkyomed.ac.jp

表1 トレッキングツアーの日程の一例

日程	行程	宿泊
1	出発地から成都へ	ホテル
2	成都からカトマンズ	ホテル
3	カトマンズから山岳部へ移動とトレッキング	テント
4	トレッキング	ロッジ
5	トレッキング	テント
6	トレッキング	テント
7	カトマンズへ移動	ホテル
8	カトマンズ観光	ホテル
9	日本各都市着	

表2 回答者の背景

回収数	120名
年齢	61±10歳 (25-76歳)
性別	男性73名, 女性44名, 無回答3名
海外渡航歴	30±82回 (0-100回以上)
旅行者下痢症の既往	なし56名, (無回答2名)
(複数回答あり)	あり62名 ネパール 36名, 中国 15名, インド 9名, パキスタン 6名, トルコ 3名, アフリカ 2名, エジプト 2名, 韓国 2名, タイ 2名, その他 10名
持病	あり 33名
(複数回答あり)	高血圧 27名, 糖尿病 5名, 高脂血症 3名, 甲状腺疾患 2名, 緑内障 2名, 肝疾患 2名, 痛風 2名, その他 12名

A社, B社, C社の3社が各々独自に企画していた。宿泊, および食事の提供に関しては, ホテル, ロッジ, テント泊とさまざまであったが, トレッキング中の昼食とテント泊の際の食事は, 地元で雇用されたキッチンボーイとよばれる人々が提供を行っていた。

アンケートは, 旅行前にツアーコンダクターに渡し, ツアー終了時にツアーコンダクターが, 参加者への配布と依頼, 回収を行った。

アンケート内容は, 年齢, 性別, 持病の有無などの基本事項に加え, 過去の渡航回数, 過去の旅行者下痢症の既往, 今回の旅行での下痢の有無, 下痢の性状と回数, 整腸剤の予防投与の有無, 下痢の処置についての質問事項であった。

結果

総回収数は, 120枚であった。回答者は男性73名, 女性44名, 年齢は, 25-76歳 (平均61±10歳), 過去の海外渡航回数は0-100回以上であった。旅行者下痢症の既往は62名にみられており, 下痢をした旅行先は, ネパール36名, 中国15名, インド9名, パキスタン6名, トルコ3名, アフリカ2名, エジプト2名, 韓国2名, タイ2名, その他10名であった。旅行時, 持病を持って

いると答えたのは33名で, 高血圧27名, 糖尿病5名, 高脂血症3名, 甲状腺疾患2名, 緑内障2名, 肝疾患2名, 痛風2名, その他12名であった。

今回の旅行で, 下痢があったと回答したのは全体の72%で, なしと回答したのは28%であった。次に下痢の発生率と関連のある因子について統計学的に検索した。過去の海外渡航回数が本研究参加者の平均以下か平均を超えるかでグループ分けし (30回以下 vs 31回以上), 下痢の発症率を調査したところ, 31回以上のグループの下痢の発生率は52%, 30回以下のグループの下痢の発生

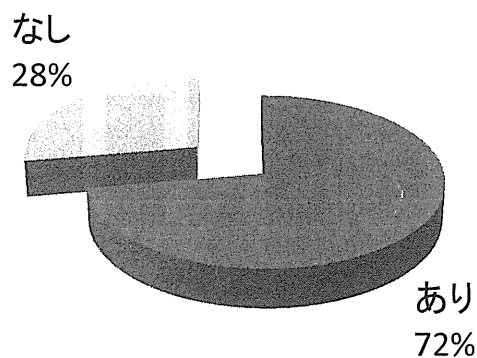


図1 今回の旅行での下痢の有無

率は77%で、 χ^2 乗検定で、有意な独立性が認められた ($p=0.02$) (図2 A). 企画旅行社別では、下痢の発生率は、A社70%、B社44%、C社83%で、 χ^2 乗検定で、有意な独立性がみられた ($p=0.0009$) (図2 B). そこで、まず企画旅行社ごとに参加者の特徴を調査した(表3). 参加者の平均年齢は、A社56±15歳、B社60±12歳、C社62±7歳と有意差はなく、海外渡航回数もA社53±64回、B社35±62回、C社20±90と有意差を認めなかった. ツアーの出発月については、A社は4、5、10月に出発、B社は10月と11月に出発、C社は3、5、10、11、12月に出発していた. 宿泊施設に関しては、B社はすべてのツアーで、ホテル、ロッジ、テント泊を使用していた. C社のツアーでは、ホテル、ロッジ、テント泊を使用のものと同数(不明を除く)であった. なお、ツアーの出発月の影響を除外する目的で、10月と11月の出発ツアーに限って下痢の発生率を調査したところ、A社80%、B社44%、C社91%であった.

ツアーの出発月ごとにグループ分けし、下痢の発生頻度を調査すると、3月95% (参加人数22名)、4月100% (参加人数5名)、5月62% (参加人数16名)、10月76% (参加人数41名)、11月69% (参加人数26名)、12月20%

(参加人数10名)であり、統計学的に有意な独立性が認められた ($p=0.0004$) (図2 C). なお、企画旅行社の因子を除外するために、C社の参加者のみをツアーの出発月ごとにグループ分けして下痢の発生率を調べると、3月95%、5月83%、10月91%、11月93%、12月20%と12月の発症率が低かった.

これに対して、今回の旅行での旅行者下痢症の有無でグループ分けを行い、それぞれの両群の年齢を調べたところ、下痢あり群61±11歳、下痢なし群59±9歳で、有意差はみられなかった. さらに、旅行者下痢症の既往の有無、持病の有無、整腸剤の前投与の有無、ツアー日程(20日未満または20日以上)、宿泊形式(ホテル、ロッジのみまたは、ホテル、ロッジとテント)と下痢の発生率の関連について χ^2 乗検定によって検討したが、有意な独立性は認めなかった.

下痢の性状に関しては、軟便(36名)、水様性下痢(58名)のみであり、血性下痢との回答はなかった. 下痢の回数は1日3-5回が41名と多数を占めた. 6-10回が13名、10回以上が2名であった. 下痢に対して行われた処置は、無治療18名、整腸剤投与42名、電解質飲料15名、抗菌薬投与18名、その他17名であった.

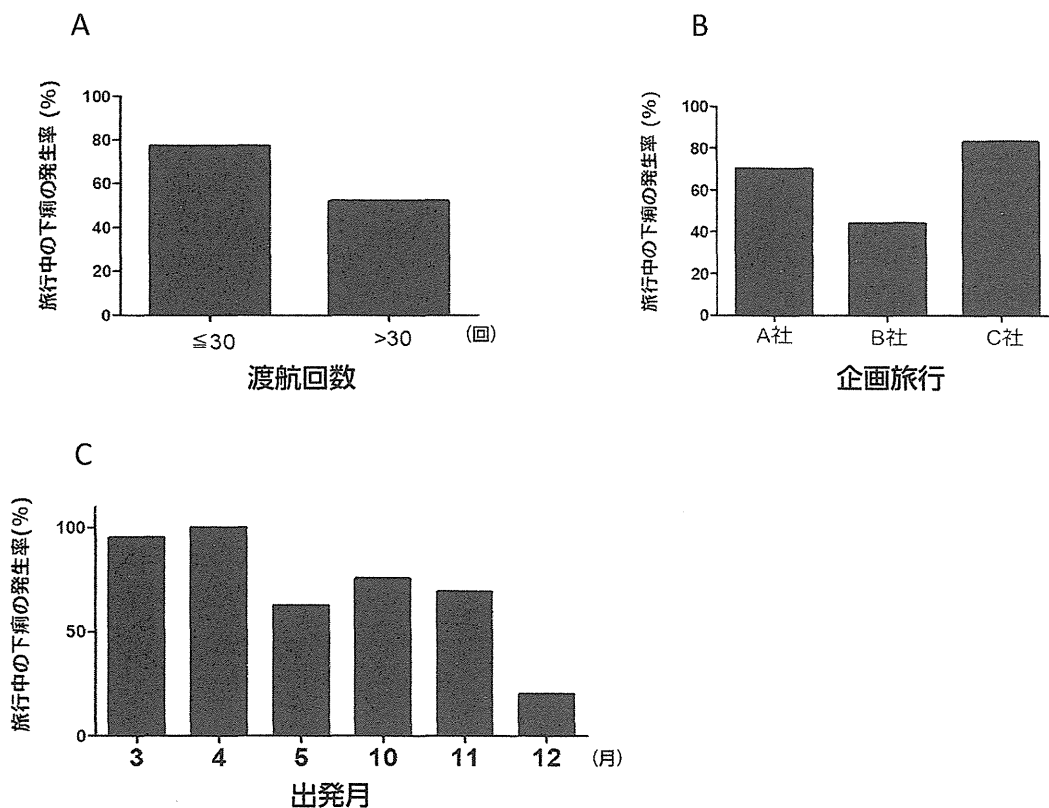


図2 今回の旅行での下痢の発生率と関連のあった因子
過去の海外渡航回数 (A), ツアーの実施会社 (B), ツアーに出発した月 (C)

表3 企画会社別の参加者の特徴

	A社	B社	C社
参加人数	20	25	75
年齢	56±15歳	60±12歳	62±7歳
海外渡航回数	53±64	35±62	20±90
出発月			
3月	0	0	22
4月	5	0	0
5月	10	0	6
10月	5	15	21
11月	0	10	16
12月	0	0	10
宿泊施設			
HR	記載なし	0	29
HRT	記載なし	25	20
不明		0	26

HRT：ホテルまたはロッジとテントで宿泊。
 HR：ホテルまたはロッジのみで宿泊、テント泊はなし。

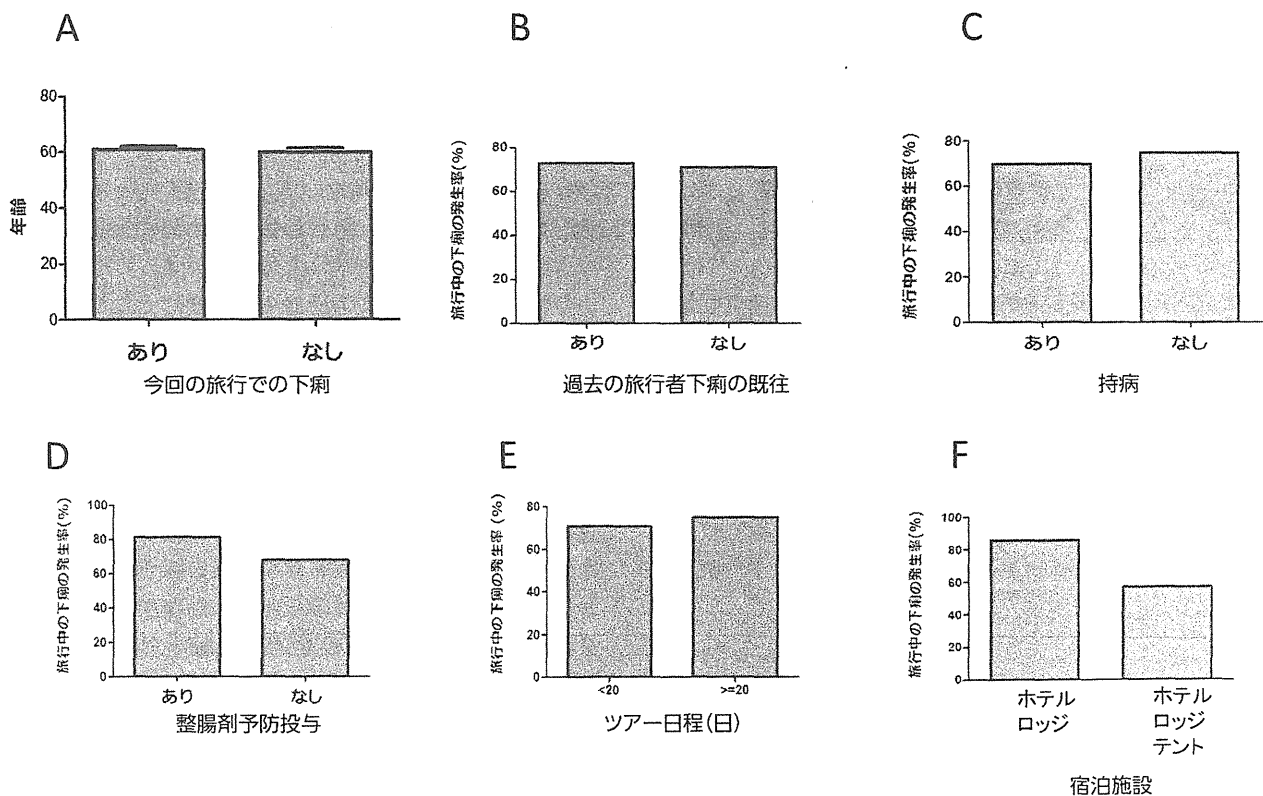


図3 今回の旅行での下痢の発生率と関連のなかった因子

年齢 (A), 過去の旅行者下痢症の既往 (B), 持病の有無 (C), 整腸剤予防投与の有無 (D), ツアー日程 (E), 宿泊施設 (F)

考 察

ネパールでのトレッキングツアーへの参加者を対象としたアンケート調査の結果、旅行者下痢症の発生率と関連のあった因子は、参加者の過去の海外渡航回数、ネパー

ル現地の気候とツアー実施会社であった。今回のアンケート調査の対象となったツアーは、3、4、5、10、11、12月に行われていた。この中で12月に行われていたツアーで、下痢の発生率が低かった。ネパールの平年の月別最高気温は、12月と1月が20℃以下、2月には20℃

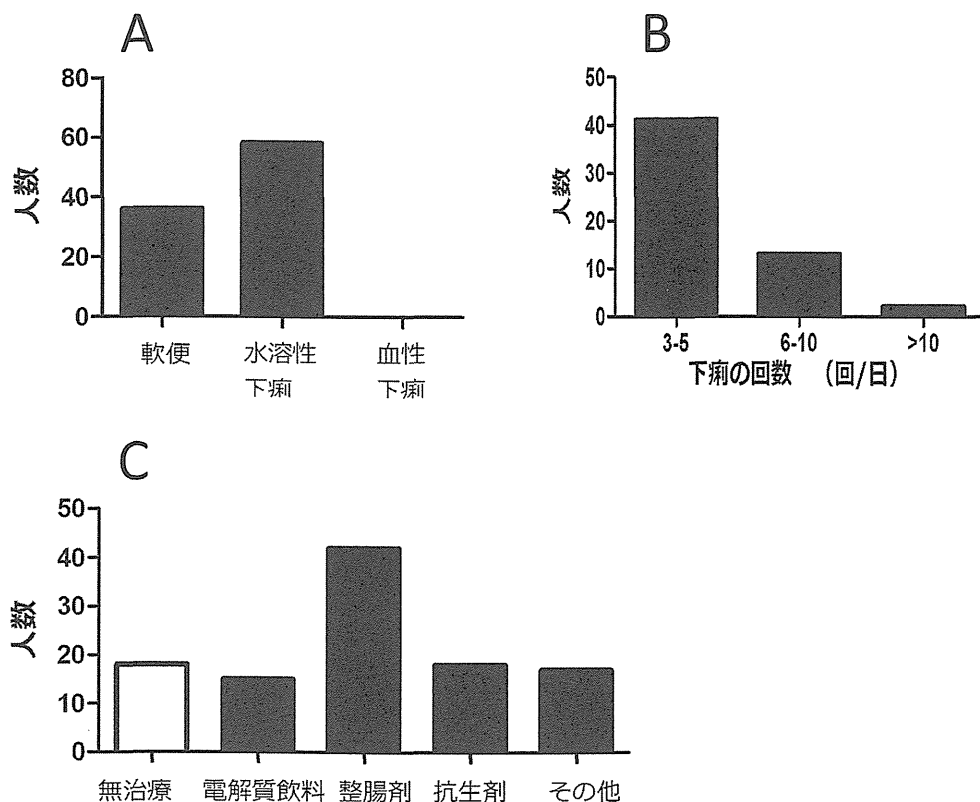


図4 下痢の性状と下痢に対する処置
下痢の性状 (A), 下痢の回数 (B), 下痢に対する処置 (C)

を越えはじめ, 3月から11月は24℃から29℃の間で推移している⁷⁾ (図5). 12月は1年のうちで最も涼しい時期であり, この気候の因子が下痢の発生率と関連していると思われる. 事実, 春木がネパールの小学校で行った調査では, 現地の小学生の下痢の発生件数は, 12月から2月の間が最も低く, 6月-7月の半数であった (未発表データ). このように, 旅行者下痢症の発生頻度は, 地元に住んでいる人々の下痢の発生頻度とよく一致していた.

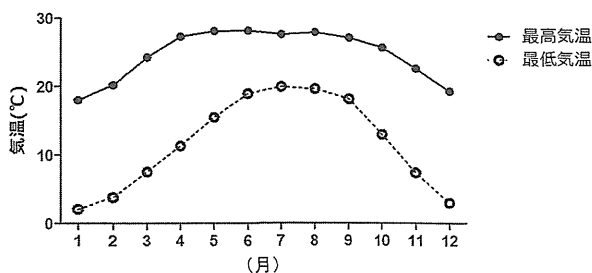


図5 カトマンズ (ネパールの首都) の月別気温
World weather information service (World meteorological organization より提供)
<http://worldweather.wmo.int/031/c00114.htm> のデータをもとに作成

今回対象となったツアーは3つの異なる旅行社によって独自に実施されていた. この中で, B社のツアーでの下痢の発生頻度が低かった. そこで, まず, 各社のツアーの参加者の特徴について解析してみた. その結果, 参加者の年齢および海外渡航回数は3社間で有意差がなかった. また, ツアーの出発月に関しても, B社の出発月は10月と11月のみであり, 他社と比較して, 下痢の少ない時期に出発しているわけではなかった. 現に, 10月と11月の出発のツアーに限って下痢の発生率を見ると, A社80%, B社44%, C社91%であり, 出発月の要素を除外しても, なお, B社での下痢の発生率は低かった. よって, 出発月 (季節) および海外渡航回数が, 企画旅行社間の旅行者下痢症の発生率の違いに関与している可能性は否定された. ツアーの内容について実際に同行して調査したところ, B社のツアーでは, 最も衛生教育が徹底していた. 例えば, ツアーに同行して食事の世話をするキッチンボーイに対して, 水は必ず煮沸してから提供する, 生のものは提供しないなどの具体的な指導が行き届いていた. このような衛生教育が, 下痢の頻度の低下につながったものと思われる.

さらに今回のアンケートでは, 過去の海外渡航回数と今回の下痢の発生率に有意な関連があった. 一方, 過去の海外渡航回数と旅行者下痢症の既往の有無には関連が

なかった（旅行者下痢症の既往があるのは、31回以上の渡航経験者の72%、30回以下の渡航経験者の49%）。このことから、下痢の既往のない人が海外旅行を重ねているのではなく、多くの人が過去に一度ならずとも下痢を経験しながら、今回の旅行では下痢にかかることなく過ごせたことが示されている。海外渡航経験と下痢の発生率の関連の理由については、様々な可能性が考えられる。ひとつは、過去の下痢の経験や同行者の下痢の経験により、下痢を防ぐためにはどのようにしたらよいか学習してきている可能性が考えられる。また、旅行回数を重ねるごとに何らかの自然免疫を獲得する可能性が考えられる。下痢の危険地域の住民の間でも、下痢は子供に多く、年をとるごとに下痢の頻度は低下することが報告されている⁸⁾。さらには、現地への滞在が長い方が、また熱帯地域への旅行経験がある方が旅行者下痢症の危険性が低かったとの報告がある⁹⁾。このような報告から、下痢を起こす危険性のある病原微生物に長期間暴露されることで免疫が獲得され、さらに下痢のパンデミックが起こることで自然のブースター効果があり、免疫が維持されるのではないかとの報告もある⁸⁾。

今回のアンケートでは、整腸剤の予防投与と下痢の発生率に関しては、関連がみられなかった。しかし、本研究は、アンケートによるものであり、このような、正確な医学的知識を要する項目は慎重に評価されなければならない。事実、整腸剤の具体的な名前を回答していない者が多く、また回答してある者でも、整腸剤ではなく、胃薬（制酸剤）等が記載してあったものがあった。整腸剤の予防投与が旅行者下痢症の頻度を減少させるかどうかについての報告に関しては、明確な結論が出ていない。効果がないとされている報告¹⁰⁾と、予防投与群で下痢の発生率が低下したとの報告がある^{11;12)}。いくつかの報告をまとめた総説では、整腸剤の予防投与に関しては、明らかに有効と認められる臨床的なエビデンスがあるとは言えないとの結論が出されている¹³⁾。しかしながら、整腸剤の予防投与は、副作用もなく旅行上のQOLを阻害することのない手段である。よって、安易にその効果が否定されることなく、薬の投与方法、使う整腸剤（菌）の種類、確実な投与方法を十分に検討し、その効果の可能性について、慎重に検討されることが望ましい。

今回の研究から、海外渡航経験、現地の気候、ツアースタッフに対する衛生教育が下痢の頻度を減少させるこ

とが判明した。スタッフのみならず、旅行者、企画会社自身が現地の状況をよく勉強し、旅行者下痢症についてよく理解することが、本疾患の予防上で大切であると考えられた。なお、整腸剤の予防投与に関しての効果は今後の課題であり、更なる研究の発展が望まれる。

文 献

- 1) 法務省出入国管理統計 http://www.moj.go.jp/housei/toukei/toukei_ichiran_nyukan.html
- 2) von SF, Tornieporth N, Waiyaki P et al. Risk and aetiology of diarrhoea at various tourist destinations. *Lancet* 2000; 356 (9224):133-134.
- 3) Steffen R, van der Linde F, Gyr K et al. Epidemiology of diarrhea in travelers. *JAMA* 1983; 249 (9):1176-1180.
- 4) Ericsson CD, DuPont HL, Mathewson III JJ. Epidemiologic Observations on Diarrhea Developing in U.S. and Mexican Students Living in Guadalajara, Mexico. *J Travel Med* 1995; 2 (1):6-10.
- 5) Piyaphanee W, Kusolsuk T, Kittittrakul C et al. Incidence and impact of travelers' diarrhea among foreign backpackers in Southeast Asia: a result from Khao San road, Bangkok. *J Travel Med* 2011; 18 (2):109-114.
- 6) Pandey P, Bodhidatta L, Lewis M et al. Travelers' diarrhea in Nepal: an update on the pathogens and antibiotic resistance. *J Travel Med* 2011; 18 (2):102-108.
- 7) world weather information service. <http://worldweather.wmo.int/031/c00114.htm>
- 8) McKenzie R, Clemens JD. Natural Immunity with Exposure. In: Ericsson CD, Dupont HL, Steffen PR, editors. *Travelers' Diarrhea*. Hamilton: BC Decker Inc, 2008: 210-214.
- 9) Steffen R, Tornieporth N, Clemens SA et al. Epidemiology of travelers' diarrhea: details of a global survey. *J Travel Med* 2004; 11 (4):231-237.
- 10) Katelaris PH, Salam I, Farthing MJ. Lactobacilli to prevent traveler's diarrhea? *N Engl J Med* 1995; 333 (20):1360-1361.
- 11) Oksanen PJ, Salminen S, Saxelin M et al. Prevention of travellers' diarrhoea by Lactobacillus GG. *Ann Med* 1990; 22 (1):53-56.
- 12) Hilton E, Kolakowski P, Singer C et al. Efficacy of Lactobacillus GG as a Diarrheal Preventive in Travelers. *J Travel Med* 1997; 4 (1):41-43.
- 13) Kollaritsch H, Sazawal S. Probiotics in travelers' diarrhea. In: Ericsson CD, Dupont HL, Steffen PR, editors. *Travelers' Diarrhea*. Hamilton: BC Decker Inc, 2008: 210-214.

帰国後診療機関を訪れた線虫症の一例

日谷明裕¹⁾, 大槻和花²⁾, 党 雅子¹⁾, 春木宏介¹⁾

¹⁾ 獨協医科大学越谷病院 臨床検査部

²⁾ 聖隷福祉事業団 聖隷横浜病院 薬剤課

Key Words: 糞線虫症, トラベルクリニック, 帰国後診療, スクリーニング

諸言

糞線虫症は我が国では、奄美、沖縄になお多くの感染者が存在している。一方欧米では古典的に移民の疾患であった。しかし最近旅行者の輸入例が増加し注目されている。今回我々は、頻回に海外渡航を行う日本人旅行者に、感染経路を明白に決めることが困難な糞線虫症と思われる一例を経験したので報告する。

症例

症例：53歳女性

主訴：鼓腸

既往歴：特記事項なし

現病歴：海外旅行が趣味で東南アジアを中心に年に2-3回の2週間程の旅行をしていた。2007

年にカナダ、南アフリカ、ジンバブエ、2008年にベトナム、カンボジア、トルコ、台湾に渡航した。

2008年10月頃より腹部膨満感が出現したが特に気にしなかった。12月に食品会社にパート勤務が決まり虫卵検査をおこなったところ、たまたま線虫が検出され聖隷横浜病院トラベルクリニックを受診した。

身体所見：特記事項なし

検査所見：WBC 4,380/mL, 好酸球 12.1%以外に血液生化学で異常なし。HTLV-1抗体 (CLEIA) は陰性であった。新鮮な便を用いて集卵法を行い糞線虫のR型幼虫, F型幼虫と考えられる活発に動き回る虫体を数個確認した (×600倍)。R型幼虫と推測される虫体には短い口腔が確認され、食道には棍棒状の前部と狭窄した後中部、球部を観察することができた (図1)。F型幼虫と推測される虫体には長い食道を確認したが、撮影が不明瞭

A case of chronic strongyloidiasis in a Japanese tourist: the site where the infection was occurred was not identified

Akihiro Hitani¹⁾, Waka Ohtsuki³⁾, Masako To¹⁾, Kosuke Haruki¹⁾

¹⁾ Department of Laboratory Medicine, Dokkyo Medical University Koshigaya Hospital

²⁾ Department of Pharmacy, Seirei Yokohama Hospital

論文請求先: 日谷明裕 〒343-8555 埼玉県越谷市南越谷 2-1-50 獨協医科大学越谷病院 臨床検査部