

寄生虫治療薬—包虫症治療薬

アルベンダゾール (albendazole)

劇

妊婦禁

授乳禁

エスカゾール (gsk) 錠 200 mg ¥413.5

適応 包虫症

用法 600 mg/日, 3 回に分服, 食事と共に服用. 28 日間投与, その後 14 日間休業

禁忌 妊婦・妊娠可能性 (重大) 汎血球減少症, 皮膚粘膜眼症候群, 多形紅斑, 肝機能障害, 黄疸

治療戦略

選び方・使い方 消化管 (回虫, 鉤虫, 蟯虫) 及び全身線虫感染 (旋毛虫等), 全身性条虫感染 (エキノコックス等) に適応がある. 投与量は寄生虫によって異なるが 400 mg 単回投与が回虫症の場合, 糞線虫症では 3 日間である. 成人と小児の差はない. エキノコックスでは 10-15 mg/kg を 28 日間服用し休業期間を 14 日おいて再投与. 有害作用として肝障害, 貧血, 顆粒球減少がある. 妊婦への投与は催奇形が動物実験から報告されており行うべきではない. デキサメタゾンとの同時投与で血中濃度が上昇することが知られている

寄生虫治療薬—回虫症治療薬

サントニン (santonin)

劇

サントニン (日本新薬) 末 1 g ¥246.4

適応 回虫の駆除

用法 6 歳未満: 1 回 20 mg, 6 歳以上 12 歳未満: 1 回 40-80 mg, 12 歳以上: 1 回 100 mg, 2 回/日, 空腹時又は就寝前 1 回・翌朝 1 回

禁忌 肝障害 併禁 油性下剤 (ヒマシ油, 加香ヒマシ油)

ピランテルパモ酸塩 (pyrantel pamoate)

コンバントリン (佐藤) 錠 100 mg ¥51.4 DS 10% 1 g ¥77.3

適応 回虫, 鉤虫, 蟯虫, 東洋毛様線虫の駆除

用法 10 mg/kg, 1 回のみ投与. 食事に関係なく投与可, 下剤不要. (DS のみ) 用時適量の水を加えシロップ剤として, 又はそのまま投与. 体重換算による概算服用量 (10 kg: 100 mg, 20 kg: 200 mg, 30 kg: 300 mg, 40 kg: 400 mg, 50 kg 以上: 500 mg)

併禁 ピペラジン系駆虫薬

治療戦略

選び方・使い方 消化管線虫症 (回虫, 鉤虫, 蟯虫等) が適応となる. 妊婦のデータはないため妊娠中の投与は避ける. 有害作用は消化器症状や肝障害であるが数%に認められる. 投与量は 10 mg/kg 1 回であるがアメリカ鉤虫では 20 mg/kg 1 回を 2 日投与

## 寄生虫症治療薬—鞭虫症治療薬

メベンダゾール (mebendazole)

妊婦禁 授乳禁

メベンダゾール (ヤンセン) 錠 100 mg ¥361.5

〔適応〕 鞭虫症

〔用法〕 1回 100 mg, 2回/日, 朝夕, 3日間. 体重 20 kg 以下の小児: 半量等適量減量

〔禁忌〕 妊婦・妊娠可能性 (重大) ショック・アナフィラキシー様症状, 中毒性表皮壊死融解症, 皮膚粘膜眼症候群

### ▶ 治療戦略

選び方・使い方 消化管 (回虫, 鉤虫, 蟯虫) 及び全身線虫感染 (旋毛虫等), 全身性糸虫感染 (エキノコックス等) に適応がある. ランブル蟯毛虫感染症 (ジアルジア症) にも効果があると報告されている

## 寄生虫症治療薬—糞線虫症治療薬

イベルメクチン (ivermectin)

劇

授乳禁

ストロメクトール (MSD) 錠 3 mg ¥751.1

〔適応〕 ①腸管糞線虫症 ②疥癬

〔用法〕 ①約 200  $\mu$ g/kg, 2週間間隔で2回, 水と共に服用 ②約 200  $\mu$ g/kg, 1回水と共に服用. 体重当たりの1回投与量 (15-24 kg: 3 mg, 25-35 kg: 6 mg, 36-50 kg: 9 mg, 51-65 kg: 12 mg, 66-79 kg: 15 mg, 80 kg 以上: 約 200  $\mu$ g/kg)

〔重大〕 中毒性表皮壊死症, 皮膚粘膜眼症候群, 肝機能障害, 黄疸, 血小板減少

### ▶ 治療戦略

選び方・使い方 広く線虫に効果があり糞線虫, 蟯虫, 鉤虫, 糸状虫治療の適応となる. 特に糞線虫とオンコセルカ, ロアロア等の糸状虫に効果を示す. 更に疥癬にも効果がある. 髄膜炎のような血液脳関門が破綻している状況の患者には投与は行わない

**Evidence** GABA 阻害薬. アフリカでのスタディでは催奇形ははっきりしていない

## 寄生虫症治療薬—糸状虫

ジエチルカルバマジンクエン酸塩 (diethylcarbamazine citrate)

スパトニン (田辺三菱) 錠 50 mg ¥9.7

〔適応〕 フィラリアの駆除

〔用法〕 開始3日間: 1日1回 100 mg (小児: 50 mg), 夕食後. 次の3日間: 300 mg/日 (小児: 150 mg/日), 3回に分服, 毎食後. 以後: 毎週1回, 300 mg/日 (小児: 150 mg/日), 8週間

〔重大〕 発熱, リンパ節腫脹, 陰嚢腫脹, 浮腫, 癢痒, 悪寒, 疝痛, 筋肉痛, 皮疹, 皮膚炎, アレルギー性脳炎等の過敏症状, 過敏症状が眼に及んだときは失明のおそれ

**治療戦略**

**選び方・使い方** 糸状虫のマイクロフィラリアと成虫に対して効果があるがオンコセルカに対してはマイクロフィラリアにのみ効果がある。オンコセルカにおいてはイベルメクチンが適応となる。妊婦には禁忌。バンクロフト糸状虫では6mg/kg/日 分3 12日間マレー糸状虫の場合反応が強いためは半量とする。フィラリア治療時において多数のマイクロフィラリアが死滅することで起こるアレルギー反応 (Mazzotti 反応) がある。場合によってはステロイドを併用

96

原虫病・寄生虫病

## 第I章 内科医に必要な予防接種のポイント

# 5. 海外渡航者用ワクチン(トラベラーズワクチン)

## 3) 狂犬病ワクチン

春木宏介

獨協医科大学越谷病院臨床検査部・感染制御部  
同・附属腎予防医学センター渡航外来部門

- ✓ 狂犬病は発症するとほぼ 100% 死亡する。
- ✓ 狂犬病はイヌだけではなく哺乳類すべてが感染する。
- ✓ 狂犬病の非流行地は日本、英国など少数である。
- ✓ 狂犬病ワクチンの接種方法には曝露前、曝露後がある。
- ✓ 曝露後接種のスケジュールは曝露前接種の有無によって異なる。
- ✓ 抗狂犬病ウイルスヒト免疫グロブリン (HRIG) の導入が望まれる。

### 1) 狂犬病とは？

狂犬病の病原体はラブドウイルス科リッサウイルス属に属する 1 本鎖 RNA ウイルスである。紀元前 25 世紀にはすでに記載がみられ、おそらくは人間とイヌとの関係が始まった太古より存在していたものと考えられる。疾患名よりイヌからのみの感染が想像されるが、実際にはほとんどの哺乳動物が感染し、アメリカ大陸ではコウモリが重要な感染源である。狂犬病の多くは感染した哺乳類による咬傷が原因であるが、そのほか感染し死亡した動物の体液の付着による感染や経気道感染、経口感染、移植による医原性感染、実験室内感染が知られている。潜伏期は咬まれた場所、程度にもよるが、15 日程度～1 年以上とばらつきが多く、なかには 7 年後の発症も報告されている。約 60% は 1～3 カ月で発症する。狂犬病は発症した場合、ほぼ 100% が死亡する疾患であるため、治療よりも予防が重視される。症状はいわゆる恐水症、恐風症として知られる神経症状が中心で、脳炎から呼吸器障害により死亡する。狂犬病は日本、英国、スカンジナビア諸国とオセアニアの一部を除き、世界的に存在する (図)。

### 2) 狂犬病ワクチンの歴史

1911 年に、Semple により完全不活化狂犬病ワクチンが開発された。このワクチンの成分は動物の脳に狂犬病ウイルスを感染させ、それを石炭酸で不活化したものである。そのため、動物由来の脳の成分が混入しているおり、Guillain-Barré 症



図 狂犬病に注意すべき国・地域

〔World Health Organization. Rabies ([http://www.who.int/rabies/rabies\\_maps/en/](http://www.who.int/rabies/rabies_maps/en/)) (2013年9月13日アクセス)〕

候群や急性脳脊髄炎などの有害作用の発生が報告されている。しかし現在でも、このワクチンは安価であるため途上国の一部では用いられている。その後、1960～1970年代に組織培養不活化ワクチンが開発され、現在に至っている。

### 3 狂犬病ワクチンの種類は？

組織培養不活化狂犬病ワクチンには、ヒト2倍体細胞ワクチン (human diploid cell vaccine : HDCV)、ニワトリ胚細胞不活化狂犬病ワクチン (purified chick embryo cell rabies vaccine : PCECV)、Vero細胞不活化狂犬病ワクチン (purified Vero cell rabies vaccine : PVRV) など Semple型ワクチンを含め8種類のワクチンが知られている。わが国では鶏卵継代 Flury株狂犬病ワクチンが製造されているが、2008年にフィリピンでの邦人の感染が2例みられて以来ワクチン接種数が増加し、2013年現在、需要に供給が追いついていないのが現状である。

### 4 狂犬病ワクチンの接種スケジュールは？

#### 1) 曝露前免疫

ワクチン接種スケジュールは、日本の乾燥組織培養不活化ワクチンと世界保健機関 (World Health Organization : WHO) によって推奨されているものに分けられる。わが国のワクチンは1.0 mLを皮下に0日、4週、6～12カ月の3回接種であるが、WHO方式では0、7、21日あるいは28日の3回接種である。これらは筋

表1 狂犬病ワクチンの曝露前免疫

ワクチンの種類	1回量	接種日程(日)	接種法
乾燥組織培養不活化狂犬病ワクチン(国産)	1.0 mL	0日, 4週, 6~12カ月	皮下注射
Rabipur <sup>®</sup> , RabAvert <sup>®</sup> (PCECV)	1.0 mL	0, 7, 21 or 28	筋肉内注射
IMOVAX <sup>®</sup> (HDCV)	1.0 mL	0, 7, 21 or 28	筋肉内注射
Verorab <sup>®</sup> (PVRV)	0.5 mL	0, 7, 21 or 28	筋肉内注射

PCECV:ニワトリ胚細胞不活化狂犬病ワクチン, HDCV:ヒト2倍体細胞ワクチン, PVRV:Vero細胞不活化狂犬病ワクチン

(日本渡航医学会海外渡航者のためのワクチンガイドライン 2010 作成委員会. 狂犬病ワクチン, 海外渡航者のためのワクチンガイドライン 2010. 協和企画, 2010; 24-28 より引用, 一部改変)

筋肉注射で,量はワクチンによって異なる(表1).国産のワクチンを曝露前免疫に用いるには供給の問題があり入手困難であるため,輸入ワクチンを使用するケースが多い.

ワクチン接種には完了までに約1カ月を要するため,出発前には余裕をもってトラベルクリニック受診を考慮する必要がある.有効期間は約3年と考えられている.また最終接種後6カ月~1年後にブースターを接種することで,有効期間が5年になるとされている.時間的にまにあわず海外での追加接種が必要な場合を考慮して,ワクチン名を記載しておくことが望ましい.また種類の異なるワクチンの接種による免疫については不明な点が多いので,同一のワクチンを接種すべきである.曝露前免疫を行うべき旅行者は,①長期にわたって流行地域に滞在する場合,②動物を扱う職業の場合,である.1週間程度の短期旅行の場合は費用,有害作用などを考慮し決定する.

## 2) 曝露後免疫(表2)

曝露後免疫は,曝露前免疫を受けている場合と受けていない場合で異なる.曝露前免疫を受けていない場合は,WHOの推奨スケジュールでは0,3,7,14,30日に1.0 mL(PVRVは0.5 mL)を筋肉内注射する.わが国のワクチンでは0,3,7,14,30,90日に1.0 mLを皮下注射する.曝露前免疫を6カ月以内に受けている場合には0,3日に接種する.これは,わが国のワクチンも輸入ワクチンも同様である.しかし,曝露前免疫後6カ月を過ぎている場合や曝露前免疫が不十分であった場合には,曝露前免疫なしと同じ扱いとする.すなわち,輸入ワクチンでは0,3,7,14,30日に1.0 mL(PVRVは0.5 mL)を筋肉内注射し,わが国のワクチンでは0,3,7,14,30,90日に1.0 mLを皮下注射する.

## 3) 曝露時の処置

受傷時には部位を石鹸と流水で洗浄する.できれば70%エタノールやポビドンヨードで消毒する.また,抗狂犬病ウイルスヒト免疫グロブリン(human rabies immunoglobulin:HRIG)を受傷部位近傍に20 IU/kg注射する.残余分は曝露後ワ

表2 曝露後免疫の方法

曝露前免疫	方式	種類	1回量	スケジュール(日)
なし	WHO	不活化ワクチン	1.0 mL	0, 3, 7, 14, 30
あり	WHO	不活化ワクチン	1.0 mL	0, 3
6カ月以内				
あり	WHO	不活化ワクチン	1.0 mL	“曝露前免疫なし”に準じる
6カ月以降			Verolab®(PVRV)は 0.5 mL	

クチン接種部位から離れた部分に筋肉内注射する。HRIGはわが国では入手できないため、国内で使用することは現実的に不可能である。そのため、知識として旅行者にアドバイスしておくことが望ましい。また傷の縫合は7日間行わないことが原則である。細菌感染や破傷風予防目的に、必要に応じて抗菌薬投与と破傷風トキソイド接種を行う。

#### 4) 曝露後ワクチン接種の適応

WHOでは狂犬病曝露後免疫の適応について3種に分類し、それぞれの対処の仕方を定義している。単に動物をなでたり餌を与えた場合や傷や病変のない皮膚をなめられた場合には分類1とされ、治療は不要であるとしている。素肌を軽く咬まれた場合や出血のない小さいひっかき傷や擦り傷をなめられた場合では分類2となり、ただちにワクチン接種開始としている。また、それ以上の傷やコウモリとの接触の場合にはワクチン接種とHRIG接種を追加ですすめている(分類3)。また、加害動物を10日間観察し、健康であれば安楽死させて狂犬病の検査を行い、陰性であれば治療を中止してよいとしている(分類2, 3)。しかしながら加害動物の観察はむずかしい場合が多く、これらの分類は定義が複雑なため適宜判断し、曝露後接種の決定を行うことが望ましい。

#### 5) 副反応

主たるものは局所反応である発赤や腫脹であるが、アナフィラキシーについても注意が必要である。輸入ワクチンについては補償に関する保険などへの加入、輸入ワクチンである旨のインフォームド・コンセントは必須である。

#### 参考文献

- ・日本渡航医学会海外渡航者のためのワクチンガイドライン2010作成委員会。狂犬病ワクチン。海外渡航者のためのワクチンガイドライン2010。協和企画、2010；24-28
- ・高山直秀。ヒトの狂犬病—忘れられた死の病。第1版、時空出版、2000
- ・World Health Organization. International Travel and Health 2012. 2012；114-120
- ・World Health Organization. Rabies ([http://www.who.int/rabies/rabies\\_maps/en/](http://www.who.int/rabies/rabies_maps/en/)) [2013年9月13日アクセス]

Q11

2カ月後より約3カ月間、観光のために東南アジアの国々を訪れる25歳の男性に破傷風トキソイドを接種しようと思うのですが、どのような接種スケジュールがよいですか？

A11

観光で東南アジアの国々を訪れるのであれば、いろいろな野外の観光地に行かれるのでしょうから破傷風のリスクは比較的高く、破傷風トキソイドの接種は推奨されるべきと考えます。25歳ですので小児期にジフテリア・百日咳・破傷風混合（DPT）ワクチンを接種している可能性が高いため、まずは母子健康手帳などで過去のワクチン接種歴を確認する必要があります。小児期にスケジュールどおりワクチン接種されていれば1回の追加接種で十分と考えられますが、なんらかの理由でDPTワクチンの接種がされてなかったり接種歴不明の場合は、渡航までに1カ月程度の間隔で2回接種されるとよいでしょう。

（渡邊 浩）

Q12

海外で狂犬病ワクチンの曝露前接種を受けた患者さんが来院されました。ワクチンの種類は不明とのこと。この場合、曝露前接種を行うにはどのようにすべきでしょうか？

A12

海外で接種されたワクチンが不明であれば、再度初めから同じワクチンで免疫する必要があると思われます。

（春木宏介）

Q13

黄熱ワクチン接種要求の実例はありますか？

A13

たとえばガーナでは、入国者すべてに黄熱ワクチン接種の要求があります。また、ブラジルからボリビアに入国する際には要求がありますが、ブラジルからアメリカ合衆国に入国する場合には要求はなく、ケニアからインドに入国すると要求がありますが、ケニアからアラブ首長国連邦に入国すると要求はありません。

空港内で乗り換えるだけの場合は原則として要求されませんが、フライト遅延などで予定外に入国する可能性を考えると、入国する前提で接種をすすめるほうがよいと思います。リスク国に行かなければワクチン接種を要求されることはありませんので、p. 59の図1に示す黄熱リスク地域を含む国（リスク国）に行く場合は接種を推奨し、詳細は検疫所に

Q52

62歳になる母親が来月より約1カ月間観光でネパールを訪れるため、3週間前に近くの病院でA型肝炎ワクチンと破傷風トキソイドの同時接種を行ったのですが、破傷風トキソイドを接種した左上腕のみ赤く腫れました。発熱などの症状はなく、腫れや軽度の痛みは5日程度で自然によくなったのですが、2回目の破傷風トキソイドの接種を行っても大丈夫でしょうか？

A52

ワクチン接種後には、きわめてまれではありますが、アナフィラキシーショックなどの重篤なアレルギーが出現することがあります。ワクチン接種後、呼吸困難、血圧低下、意識消失などアナフィラキシーショックを思わせる症状を経験したことがある方には、再度同じワクチンを接種することはできません。この方の場合、ワクチン接種部位の腫れ、痛みがおもな症状で、かつ5日程度で自然に改善していることから、2回目の破傷風トキソイドの接種は問題ないと思われます。ただし、腫れが腕全体に及ぶほど広範囲であった場合には、2回目接種でさらに強い腫れや痛みがでる可能性もありますので、慎重に検討する必要があります。（渡邊 浩）

Q53

海外で子犬をなでましたが狂犬病ワクチンの曝露後接種は必要でしょうか？

A53

皮膚に傷がない場合には曝露後接種の必要はありませんが、その子犬が病気で接触後10日以内に死亡した場合には、曝露後のワクチン接種の必要があります。

（春木宏介）

Q54

黄熱ワクチンを接種するよう要求があるのですが、接種したくありません。接種しなくても入国できますか？

A54

要求は渡航先の国が自国を守るためにするもので、必ずしもあなたのためではありません。黄熱ワクチンの接種証明書または禁忌証明書がなければ入国が認められませんので、ご注意ください。

（菊池 均）

扱いせず, 人権に配慮するとともに心理的支援を行う。

## 住血吸虫症

schistosomiasis

濱田篤郎 東京医科大学教授・渡航者医療センター

### 病態と診断

国内での住血吸虫の流行は終息したが, 世界の熱帯・亜熱帯地域には2億人以上の感染者が存在する。流行地域の川や湖は住血吸虫の感染型幼虫に汚染されていることが多く, この幼虫が水浴などの際に経皮感染する。成虫は血管内に寄生するが, 門脈に寄生すると腸管住血吸虫症を, 膀胱周囲の静脈に寄生すると尿路住血吸虫症を起こす。

### ① 腸管住血吸虫症

日本住血吸虫(中国, フィリピン), メコン住血吸虫(ラオス, カンボジア), マンソン住血吸虫(アフリカ, 南米)が原因になる。感染1-2か月後に発熱, 下痢, 肝機能障害などの急性期症状がみられる。慢性期になると肝硬変や大腸ポリープなどを起こすが, 無症状のケースも多い。日本住血吸虫は1970年代まで国内で流行しており, 現在でも慢性期の症例に遭遇する。マンソン住血吸虫は急性期の輸入例が国内でも報告されている。急性期の診断には糞便中の虫卵検出を行い, 慢性期は直腸粘膜生検などで組織内の虫卵を確認する。血清抗体検査も診断の参考になる。

### ② 尿路住血吸虫症

ビルハルツ住血吸虫(中東, アフリカで流行)が原因になる。急性期には血尿などの膀胱炎症状がみられ, 慢性期には閉塞性尿路障害や膀胱癌を起こす。急性期の輸入例が国内でも報告されている。診断には尿検査や膀胱粘膜生検を行い虫卵を確認する。

### 治療方針

いずれの住血吸虫症も急性期にはビルトリシドで治療する。慢性期の症例は一般に対症療法を行うが, 血清抗体価の高い場合には本剤の投与を検討する。糞便や尿の検査で虫卵を検出した症例については治療1か月後に再検査を行い, 虫卵陰性であれば治癒と判定する。

### ④ 処方例

ビルトリシド錠 (600 mg) 50 mg/kg 分2 2  
日間 (保外)

軽度の消化器症状やめまいなどを起こすことがある。妊婦には安全性が確立されていない。リファン

ピシンは併用禁忌。

### ⑤ 看護・介護のポイント

・住血吸虫卵はヒトへの感染性がないため, 排泄物への特別な処理は必要ない。

## その他の吸虫症 (肺吸虫症, 肝吸虫症, 横川吸虫症, 肝蛭症)

paragonimiasis, clonorchiasis/opisthorchiasis, metagonimiasis, fascioliasis

大前比呂思 国立感染症研究所寄生動物部第三室・室長 (東京)

住血吸虫以外の吸虫は, 生活環の維持に, 第1中間宿主(淡水産巻貝)に加え第2中間宿主も必要で, ヒトへの感染は, 後者からのメタセルカリア経口摂取による。診断の基本は虫卵検出だが, 産卵数は少なく集卵法が利用される。寄生部位にもよるが, 消化管での脱嚢後, 幼虫が腹腔や胸腔に出て移動する例や寄生臓器への侵襲が強い場合, 免疫血清診断の有用性は高い。

### 肺吸虫症

#### 病態と診断

日本では主にウエステルマン肺吸虫と宮崎肺吸虫の2種が問題となる。主な感染源は, 生あるいは調理不十分の淡水甲殻類(ウエステルマン肺吸虫ではサワガニ)だが, イノシシ肉からの感染例もある。脱嚢後は腹腔・胸腔から肺に移動し, 成虫は虫嚢を作って寄生するが, 脳など他臓器での異所寄生も報告される。

感染から呼吸器症状(咳嗽, 血痰)の出現までは約1か月で, 画像所見では虫嚢が結節影を示すが, 気胸や胸水を伴うこともある。呼吸器症状は結核に似るが, 全身症状は乏しい。結節影の鑑別では, 病歴以外に末梢血の好酸球増多, 血清IgE値上昇も参考になるが, 悪性腫瘍との鑑別は難しい。喀痰や糞便からの虫卵検出は確定診断となるが, 人体内では成虫が成熟に至らない宮崎肺吸虫では検出されない。ウエステルマン肺吸虫症も含め, 免疫血清診断が有用である。

#### 治療方針

ビルトリシド(プラジカンテル)は, 添付文書の記載より多めに内服する。Egaten(トリクラベンダゾール)(国内未承認)も駆虫効果を示す。

### ④ 処方例

ビルトリシド錠 (600 mg) 75 mg/kg 分3 3  
日間 (保外) 用量

## II 肝吸虫症

### 病態と診断

日本で主に問題となるのは、肝吸虫とタイ肝吸虫で、前者は主に東アジア、後者はタイやメコン河流域諸国に分布する。最近は国内よりも、国外での感染例が増えている。淡水魚（主にコイ科）の不完全調理や生食が感染リスクを増す。脱囊後、そのまま胆道系に移動して成虫となり寄生する。多数寄生では閉塞性肝胆道系疾患、胆管炎・胆嚢炎を起こす。慢性炎症からの胆管癌発症リスクは、両種で指摘される。診断は、糞便や胆汁・十二指腸液からの虫卵検出が基本で、免疫血清診断は補助的である。

### 治療方針

ビルトリシド（プラジカンテル）投与期間は、日本では2日間が主流だが、国際的には1日での治療が主流である。

〔R〕処方例 下記のいずれかを用いる。

- 1) ビルトリシド錠 (600 mg) 20-40 mg/kg 分2 2日間
- 2) ビルトリシド錠 (600 mg) 75 mg/kg 分3 1日間 (保外) 用量

## III 横川吸虫

### 病態と診断

国内寄生例が多く、健診での発見もある。アユ、シラウオなどの不完全調理や生食が感染リスクとなるが、流通の全国展開がかつての地域性は薄れている。成虫は小腸粘膜に寄生し、腹痛や下痢などの軽

微な症状を示すこともあるが、無症状の場合が多い。診断の基本は糞便や十二指腸液からの虫卵検出である。

### 治療方針

#### 〔R〕処方例

ビルトリシド錠 (600 mg) 20-40 mg/kg 分2 2日間

## IV 肝蛭

### 病態と診断

肝蛭は世界中に分布するが、固有終宿主はウシなどの反芻草食動物で、メタセルカリアの付着した植物や水が感染源となる。ヒトの感染は偶発的で、脱囊後の幼虫は、腹腔を経て肝臓表面から胆道に入り寄生する。短期間、発熱やじん麻疹などの急性症状を示すことはあるが、好酸球増多を伴うのはまれである。慢性症状は胆道閉塞症状が中心で、発癌との関連は否定的である。

### 治療方針

プラジカンテルは効果がなく、Egaten（トリクラベンダゾール）を用いる。本剤は国内での市販はなく、「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入手する（章末⇨272頁参照）。

#### 〔R〕処方例

Egaten 錠 10 mg/kg 分1 食直後、重症例では20 mg/kgに増量し、同日中に2回投与 (保外) 国内未承認

「*Plasmodium* 属原虫」 マラリアの検査

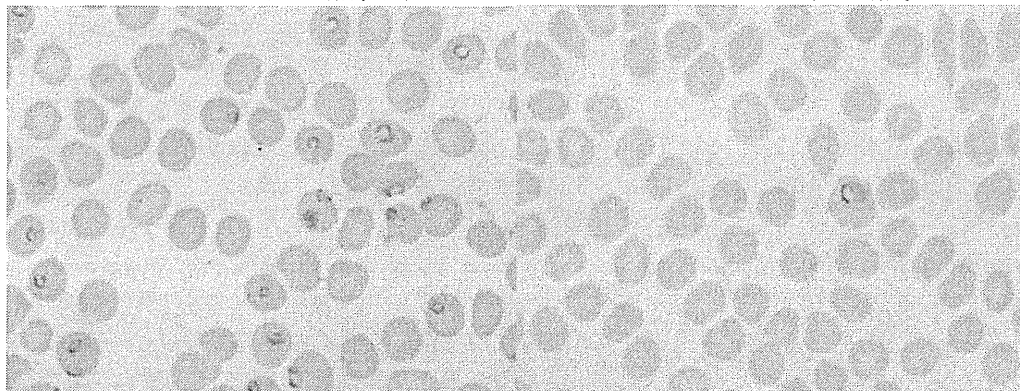
○分類 マラリアの病原体は *Plasmodium* 属の原虫で、ヒトに感染して臨床的問題となるのは、熱帯熱マラリア原虫 (*Plasmodium falciparum*)、三日熱マラリア原虫 (*P. vivax*)、卵形マラリア原虫 (*P. ovale*)、四日熱マラリア原虫 (*P. malariae*) の4種類とされてきた。*P. semium* など、主にサルに寄生するマラリア原虫の一部でヒト感染例の報告はあるものの、基本的には宿主特異性の強い原虫として理解されている。しかし、2004年以降、マカク属のサルで感染が問題となってきた *P. knowlesi* のヒトでの集団感染例が、マレーシア・ヴェトナムなどで報告されている。ただし、4種のマラリア原虫が、媒介動物であるハマダラカ (*Anopheles* 属) とヒトの間で生活環がまわるのに対し、*P. knowlesi* ではヒト→蚊→ヒトの自然感染は、まだ報告されていない。

○形態と特徴 ヒトに寄生する主な4種のマラリア原虫の形態的特徴を以下に示す。

薄層血液塗抹標本によるマラリア原虫4種の観察 (ギムザ染色)

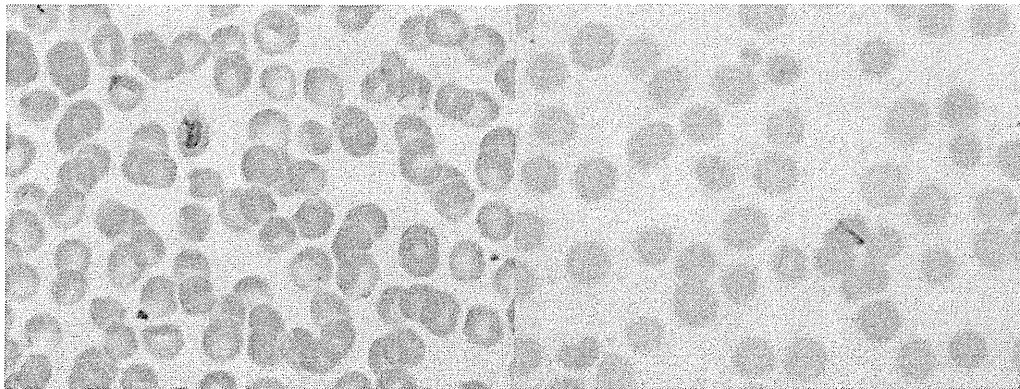
熱帯熱マラリア原虫 (輪状体)

三日熱マラリア原虫 (輪状体)



卵形マラリア原虫 (輪状体)

四日熱マラリア原虫 (帯状体)



マラリア原虫4種の寄生赤血球の特徴

	熱帯熱マラリア	三日熱マラリア	四日熱マラリア	卵形マラリア
感染血球				
大きさ	変化なし	大きい	小さい	大きい
形	変化なし	変化なし	変化なし	楕円形, 辺縁不正
斑点	Mauer 斑点+	Scuffner 斑点++	なし	Scuffner 斑点++
球齡	すべて	幼弱	老衰	幼弱
血球内原虫数	1, 2 時に3	1	1	1
特徴的な栄養体		アメーバ状	带状体	アメーバ状
分裂体	末梢血中は通常(-)	16~24核	6~8核	8~10核
生殖母体	鎌形	球形	球形	球形
原虫血症				
平均原虫血症	1%	0.5%	0.1%	0.05%
最大原虫血症	40%超のこともある	2%	2%	2%

### ○生育環境

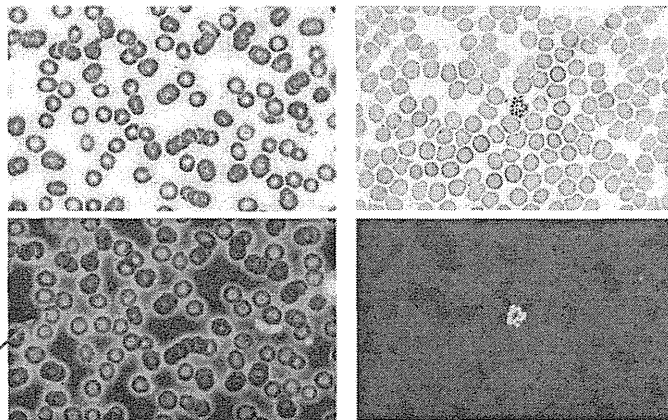
マラリア原虫の媒介蚊は変温動物で、蚊体内における原虫の生育状態は、温度と湿度、特に温度の影響を強く受ける。原虫種によっても異なるが、20–30℃の条件で、ヒトへの感染型であるスポロゾイトへの発育が可能でなる。発育可能な限界温度は、熱帯熱マラリア原虫で19℃、三日熱マラリア原虫では16℃程度である。冬季を中心に、この温度よりはるかに低い気温となる地域でもマラリアの流行が見られるのは、ヒトに寄生したまま冬を越した原虫が、媒介蚊が繁殖する時期になって感染源となり得るからと考えられ、特に肝内休眠体が年単位で長期間ヒト体内で生存可能な三日熱マラリア原虫は、かなり高緯度地方まで流行域がひろがっている。

### ○検査ならびに培養条件

#### 検査診断法

血液塗抹標本を染色し、光学顕微鏡で検査する形態学的診断法が gold standard である。塗抹標本には厚層塗抹と薄層塗抹があり、理論上は厚層塗抹の方が多くの血液量を検査できるので診断感度が高く、血液検体を剥がせば再利用できるので、途上国のマラリア流行地では一般的である。日本国内では、通常の血球形態検査と同様、複数の血液薄層標本を作製し、鏡検する方が実際のだが、いずれにしろ顕微鏡検査での診断精度は、検査者の経験と技量によるところが大きい。一般的には、前頁にあげたように Ph7.2 に調整されたギームザ液が利用されることが多いが、染色条件によっては、血球内の原虫と血小板の重なりやごみなどは、区別しにくいことも多い。細胞内の核質が緑～黄白色、細胞質が赤～橙色に染まるアクリジン・オレンジ (AO) 染色法は、染色に時間がかからない、油浸レンズを用いない低倍率で観察可能である、といった利点がある。

#### 熱帯熱マラリア原虫輪状体と生殖母体、三日熱マラリア原虫分裂体の比較 (川本文彦博士 提供)



熱帯熱マラリア原虫

三日熱マラリア原虫

ギームザ染色像とAO染色像

また世界的には、主に熱帯熱マラリアを対象に特異抗原検出用キットも多数開発されており、経験がなくても15分程で迅速に診断できる。しかし、キットによる感度の違いは問題で、WHOを中心に、原虫密度100/μl以上であれば、検出できるような品質管理を目指している。遺伝子を用いた診断法としては、PCR法やLAMP法が、日本国内でも複数の研究室で開発され、*P. knowlesi*も含め原虫種の鑑別が可能となっている。

さらに、実際の診断にあたっては、患者の行動歴や臨床情報とならび世界的なマラリアの疫学的状況の把握も重要である。熱帯地域から帰国後の熱性疾患では、デング熱などのアルボウイルス感染との鑑別が重要だが、マラリア原虫を媒介する *Anopheles* 属の蚊は、アルボウイルス群を媒介する *Aedes* 属の蚊と異なり、都市環境では生息できない。アフリカやインド等の一部の国を除き、熱帯の都市に滞在し日本人が、マラリアに罹患する可能性はかなり低い。また、発熱以外に消化器症状が前面に出た場合、腸チフスとの鑑別も問題となる。

#### 培養条件

熱帯熱マラリア原虫の培養法は、1976年に Trager と Jensen が連続培養に成功して以来、種々の点で改良が加えられ、現在に至っている。ヒトに寄生する他のマラリア原虫についても、培養法に関する研究は進んでいるが、長期間の連続培養には成功していない。

培地の調整では、培地 RPMI1640 と緩衝剤 HEPES を基本とし、炭酸水素ナトリウムと水酸化ナトリウムを加えるのが一般的である。従来、それにヒト血清 10%を加えることが多かったが、最近では、別の増殖因子を加えたヒト血清無添加培養法も試みられ、良好な結果を得ている。多く用いられるガス混合比は、窒素 90%、酸素 5%、二酸化炭素 5%だが、世界中で用いられている簡便法はキャンドルジャー法である。この方法での熱帯熱マラリア原虫の培養を利用し、*in vitro* 薬剤耐性検査を行うこともできる。プレートにキャンドルジャー内に設置し、ろうそくを燃焼して低酸素濃度に調整したガス条件下、37℃で 24 時間培養する。培養が終了したら、各穴より塗抹標本を作製し染色後顕微鏡で観察する。200 個のマラリア原虫を数えるうち、3 個以上のクロマチンを有する分裂体が一つも観察されなくなった薬剤濃度を成熟完全阻止濃度とする。

#### ○死滅条件（衛生管理）

日本でも土着のマラリアがみられた時期、輸血マラリアが問題となっていたが、4～6°で保存された血液中でも 1、2 週間はマラリア原虫が生存していた。また、現在は行われている血液製剤に対する放射線照射で、原虫は死滅するとされるが、1992 年日本国内でみられた輸血マラリアは、当時から放射線照射が一般的であった血小板製剤の輸血による可能性が高い。

#### ○日本と世界における疫学的状況

マラリアは世界 100 カ国余りでみられ、WHO の推計によると、年間 2 億人以上の罹患者と 200 万人の死亡者があるとされる。死亡例の大部分はサハラ以南アフリカにおける 5 歳未満の小児である。アフリカ以外では、熱帯アジアや南太平洋諸島、中南米などにおいても多くの発生がみられる。重症化しやすく死亡率も高い熱帯熱マラリアは、アフリカやアジア・太平洋地域の熱帯地域が流行の中心だが、三日熱マラリアは、韓国や中国といった温帯地域でも問題である。黒人は遺伝的に三日熱マラリア原虫に感染しにくく、三日熱マラリアの流行は、アフリカでは報告されてこなかったが、アジア系住民の流入増加もあって、東アフリカを中心に感染者の報告がみられるようになった。また、マラリア対策が進捗すると、流行の中心が熱帯熱マラリアから三日熱マラリアに移っていく傾向があり、現在、東南アジアや中南米ではマラリア患者数が減少するとともに、相対的に三日熱マラリアの比率が増している。卵形マラリアや四日熱マラリアは、熱帯熱マラリアや三日熱マラリアに比して報告数は少ない。旅行医学の領域でもマラリアは重要な疾患で、全世界では、旅行者が帰国してから発症する例が年間 3 万人程度であるとされる。マラリアに対して免疫がない旅行者では、成人でも致死的となることが稀ではなく、的確な診断と治療が求められる。感染症法では、マラリアは四類感染症に分類され、診断した医師は直ちに最寄りの保健所に届け出なければならない。日本国内での報告数は、1990 年代増加傾向を示し、2000 年には年間 154 例に達したが、最近では年間 50～70 例とやや減少している。現在、国内での報告例は、感染症法施行後は輸入例のみだが、輸血（保存血、血小板、交換輸血）、針刺し事故などによる感染も起こり得るので、検査検体を取り扱う際にも注意を要する。また、マラリア原虫を媒介する *Anopheles* 属の蚊は、日本国内にも生息しており、同じように国内に媒介蚊 *Aedes* 属が生息するデング熱やチクングニア熱と同様、検疫法の対象疾患となっている。もともと、最近の温暖化傾向の中で、特に媒介蚊の生息地拡大や生息数増加を指摘する報告はない。

#### ○参考文献

World Malaria Report 2012. WHO, Geneva, Switzerland. 2012

[www.who.int/malaria/world\\_malaria\\_report\\_2011/en](http://www.who.int/malaria/world_malaria_report_2011/en)

マラリアとは 大前比呂恵，中野由美子，国立感染症研究所 2013 年

<http://www.nih.go.jp/niid/ja/encyclopedia/392-encyclopedia/519-malaria.html>

人獣共通感染性・サルマラリアに関する最近の知見. 川合寛 モダンメディア 56:139-127. 2010 年

Malaria Rapid Diagnostic Test Performance, 2011. WHO Geneva, Switzerland.

[www.finddiagnostics.org/.../Full-report-malaria-RDTs.pdf](http://www.finddiagnostics.org/.../Full-report-malaria-RDTs.pdf)

International Travel Health 2012 edition, WHO Geneva, Switzerland. 2012 [www.who.int/ith](http://www.who.int/ith)

## II 感染性疾患

### 原虫感染症

## 脳マラリア

### Cerebral malaria

加藤 康幸

Key words : 脳マラリア, 熱帯熱マラリア, *Plasmodium falciparum*

### はじめに

プラスモジウム(*Plasmodium*)属は、脊椎動物にマラリアを発症させる原虫(マラリア原虫)として知られている<sup>1)</sup>。ヒトに感染するマラリア原虫には *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae* の4種ある(東南アジアの森林地帯に常在するサルマラリア原虫 *P. knowlesi* も含めて5種とする考えもある<sup>2)</sup>)。なかでも *P. falciparum* は致死率の高い熱帯熱マラリアの原因である。熱帯熱マラリアでは、興味深い脳マラリア(cerebral malaria)という病態を呈することがある。

本稿では、この脳マラリアについて概説する。

### 1. 概念・定義

狭義には、マラリアの経過中に昏睡や痙攣をきたした症例について、脳マラリア(cerebral malaria)の用語が適応される。成人の場合には、腎不全などの臓器不全を合併しつつ、昏睡や痙攣に至らないものの、様々なレベルの意識障害を呈す症例も多い<sup>3)</sup>。一般には、中枢神経症状を示す急性マラリア症例で、他の原因(低血糖、脳血管障害、細菌感染症など)が除外された場合に脳マラリアと診断する。

### 2. 疫学

世界人口の約20%がマラリア感染リスクにさらされており、年間約66万人の死亡者が発

生していると推定されている<sup>5)</sup>。死亡のほとんどはサハラ以南アフリカの熱帯地方に住む5歳未満の小児である。なお、サハラ以南アフリカにおいて、脳マラリアはマラリアによる入院の10%を占めている。その発生頻度は小児千人あたり1.12/年、その死亡率は18.6%と推定されている<sup>3)</sup>。

昨今の国際化を背景にして、渡航者における、いわゆる輸入マラリアの発生は年間3万人に上るともいわれている<sup>6)</sup>。特に、母国に帰省する際に罹患する移民患者(visiting friends and relatives)の増加が指摘されるようになった。これらの患者ではマラリア常在地出身でない渡航者に比べて死亡率は低いが、マラリアにある程度免疫がある(partial immunity)ためと考えられている。輸入マラリア25,054例の英国における検討では、死亡率は全体で0.73%であるものの、65歳を超える高齢者で有意に高いこと(4.6%)が指摘されている<sup>7)</sup>。

我が国では1960年代までにマラリアは国内から排除されたが、渡航者による輸入マラリアは発生し続けており、最近では年間70例程度が報告されている。2006-09年に報告された226例では、男性が多く(70%)、20-39歳までが好発年齢(70%)であった<sup>8)</sup>。原虫種では熱帯熱マラリア原虫が最も多く(56%)。ついで、三日熱マラリア原虫(35%)となっている。推定感染地域は、アフリカが最も多く(56%)。特に西アフリカと東アフリカがアフリカ全体の94%

Yasuyuki Kato: Division of Preparedness and Emerging Infections, Disease Control and Prevention Center, National Center for Global Health and Medicine 国立国際医療研究センター 国際感染症センター 国際感染症対策室

を占めた。死亡は1例(70歳代女性)であった。脳マラリアの発生頻度は不明である。

### 3. 病 因

脳マラリアをきたすマラリア原虫は、ほぼ *P. falciparum* に限られるため、以下、本原虫について記載する。ヒトにおける生活環はハマダラカの吸血時に、唾液腺から原虫(スポロゾイト)が注入されることで始まる。循環血液を通じて、原虫は肝細胞に速やかに侵入する。その後、分裂を繰り返し、一定期間(7日間程度)を経て、感染肝細胞からメロゾイトが放出される。メロゾイトは赤血球に侵入、発育し、増殖体(シゾン)を形成する。この増殖体から新たなメロゾイトが放出され、赤血球に侵入、発育することを48時間ごとに繰り返す<sup>1)</sup>。体内の原虫量が一定値を超えると発熱、頭痛などの臨床症状が発現する。潜伏期は通常28日以内である。

### 4. 病 態

脳マラリア患者の脳は浮腫状であるが、炎症所見に乏しく、点状出血のほか異常を認めないこともある。組織学的な特徴は、毛細血管と細静脈に赤血球が密に連なってみられることである(sequestration)<sup>2,4)</sup>。感染赤血球の細胞膜に発現したPfEMP1と血管内皮細胞のCD36やICAM-1が特異的に結合することが知られている。また、非感染赤血球も感染赤血球に結合しやすい状態になっている(rosetting)。これらにより、血流不全が起きるほか、血管内皮細胞の活性化による血液脳関門障害、炎症性サイトカイン産生が、脳マラリアの病態に関与していると考えられている<sup>9)</sup>。

臨床像は、アフリカにおける小児と成人では著しく異なることが知られており、表1のようにまとめられる。

### 5. 診断と鑑別診断

マラリアの常在地でない我が国では、渡航歴の問診が極めて重要である。熱帯熱マラリアに罹患しやすい地域はサハラ以南アフリカの熱帯地方(特に西アフリカ)、パプアニューギニアな

どの大洋州である。これらの地域への渡航歴があり、発熱を訴える患者では常にマラリアを考える。熱帯熱マラリアの場合、潜伏期は1-4週間であることも診断に役立つ。発熱、頭痛のような非特異的な症状が多いため、検査診断が必須である。一般血液検査所見では、血小板減少、高ビリルビン値がみられやすい<sup>10)</sup>。

末梢血塗抹標本の鏡検がゴールドスタンダード法である。ギムザ染色にはpH 7.2程度の緩衝液を使用すると原虫を認識しやすい。熱帯熱マラリアでは、通常、輪状体のみを認める(図1)。原虫寄生率が低い場合は偽陰性となることもあるため、12時間ごとに3回連続の陰性を確かめるまではマラリアの診断を除外できない。研究用試薬として販売されている抗原検出試薬は補助診断として有用である。熱帯熱マラリア原虫に特異的なhistidine-rich protein 2を検出する抗原検出試薬は1回の鏡検法より感度が高いとも報告されている<sup>11)</sup>。

CT検査の感度は一般に高くない。MRI検査の報告は限られるが、T2強調画像で半卵円中心、脳梁、視床、島皮質に高信号を認めたとする報告がある<sup>12)</sup>。

鑑別診断では、その他の病原微生物による脳炎/脳症があげられる。髄液検査所見が参考となる。また、低血糖、代謝性アシドーシス、電解質異常は補正を速やかに試みる。

### 6. 治療と予後

抗マラリア薬を速やかに使用するのが肝要である。我が国で承認されている抗マラリア薬は、塩酸キニーネ、塩酸メフロキン、アトバコン・プログアニル合剤である。いずれも内服薬であり、意識障害などのため内服治療が行えない場合は、熱帯病治療薬研究班に所属する薬剤使用機関に患者を紹介する。同機関はキニーネ系注射薬(キニマックス<sup>®</sup>)を常備している。患者の転院が難しい場合は、中央薬剤保管機関である独立行政法人国立国際医療研究センター国際感染症センター国際感染症対策室に相談することができる<sup>13)</sup>。

キニーネの副作用は、シンコニズム(耳鳴、

表1 アフリカの小児および成人例における脳マラリアの臨床像(文献<sup>3)</sup>より引用)

	アフリカの小児	成人
臨床像		
昏睡	痙攣後などに突然発症	傾眠, 見当識障害, せん妄など経て数日で発症
痙攣	80%以上の症例にあり, 入院中に60%単純部分発作(>50%) 全般発作(34%) Jackson発作(14%) 重積発作はよくある	20%までの患者に発生, 全身痙攣で重積発作はまれ
その他の所見	蒼白, 呼吸不全, 脱水, まれに黄疸	黄疸(40-70%), クスマウル呼吸, ショック, 出血
神経学的所見	脳幹所見(>30%) 網膜所見(>60%) CT検査で脳浮腫(40%)	対称的な上位ニューロン所見 脳幹症状と網膜所見はまれ
合併する臓器障害	重症貧血(20-50%), 代謝性アシドーシス, 低血糖(30%) 腎不全と肺水腫はまれ	肺水腫, 腎不全, 乳酸アシドーシス, ヘモグロビン尿 低血糖(8%)
予後		
意識回復	24-48時間	48時間以内
死亡率	18.6%, 入院後24時間以内の死亡が75%	20%, 入院後24時間以内の死亡が50%
神経学的後遺症	11%: 運動失調(2.5%), 片麻痺(4.4%), 四肢麻痺(3.5%), 聴覚障害(1.9%), 視覚障害(2.3%), 構語障害(2.1%), 失行(1.3%), てんかん	<5%: 脳神経障害, 多発単神経炎, 多発ニューロパチー, 錐体外路性振戦, 小脳症状

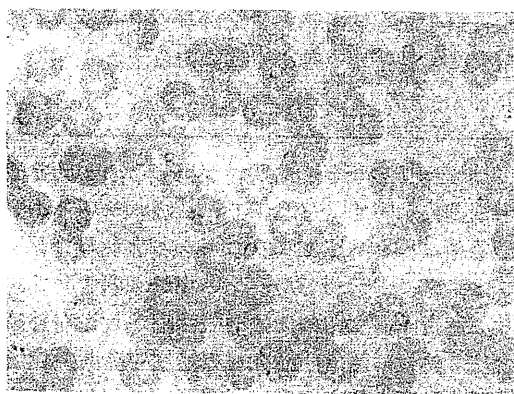


図1 重症熱帯熱マラリア患者の末梢血塗抹標本

高音性難聴, 視覚障害など)が有名であり, 薬剤の中止により速やかに症状は消失する。また, インスリン分泌が促進され低血糖が惹起されやすいこと, 急速な静脈内使用は低血圧を招くこ

とに留意する<sup>1)</sup>。

セブシスの管理として, 低酸素血症, 脱水や血糖値の補正などは速やかに行う必要がある。特に成人では急性腎不全や肺水腫がみられることもある。血液浄化療法, 人工呼吸療法を導入する。

脳浮腫改善を目的としたステロイド, マンニトールの有効性については議論がある。痙攣予防を目的としたフェノバルビタールの使用は一般に推奨されない<sup>3)</sup>。

マラリア常在地における脳マラリアなど重症熱帯熱マラリア症例の死亡率は約20%とされており, 来院24時間以内の死亡が多い。小児では脳幹症状・呼吸停止を認めtent切痕ヘルニアの示唆されることが多い<sup>3)</sup>。成人例では合併する腎不全や肺水腫による死亡も多い。

アフリカにおける脳マラリア罹患小児の長期

予後については不明な点が多い<sup>13)</sup>。脳マラリア後に認知障害が発生している可能性があり、今後の研究が待たれる。成人では小児より神経学的後遺症は少ない(<5%)と考えられている。回復期に一過性の痙攣や精神症状を特徴とする‘マラリア後神経学的症候群(post-malaria neurological syndrome)’はベトナムで治療薬としてメフロキンが多用された頃に発生し、同薬が使用されなくなると減少したことが知られている。我が国でも報告がある<sup>15)</sup>。

## おわりに

我が国では経験することが極めて少ない疾患だが、脳マラリアは世界規模で見れば、患者発生数の最も多い感染性脳症の一つである。その病態は未解明の部分が多いが、抗マラリア薬が早期に適切に使用されれば予後は一般に良好である。発熱、意識障害を呈する患者には渡航歴も聴取し、マラリアを鑑別診断に入れることが重要である。

II  
感染性疾患

## 参考文献

- 1) 吉田幸雄, 有蘭直樹: マラリア. 図説人体寄生虫学, 改訂8版, p62-74. 南山堂, 2011.
- 2) Tanizaki R. et al: First case of Plasmodium knowlesi infection in a Japanese traveller returning from Malaysia. Malar J 12: 128. 2013.
- 3) Idro R. et al: Pathogenesis, clinical features, and neurological outcome of cerebral malaria. Lancet Neurol 4: 827-840. 2005.
- 4) Newton CR. et al: Cerebral malaria. J Neurol Neurosurg Psychiatry 69: 433-441. 2000.
- 5) WHO: World Malaria Report. 2012.
- 6) Leder K. et al: Malaria in travelers: a review of the GeoSentinel Surveillance Network. Clin Infect Dis 39: 1104-1112. 2004.
- 7) Checkley AM. et al: Risk factors for mortality from imported falciparum malaria in the United Kingdom over 20 years: an observational study. BMJ 344: e2116. 2012.
- 8) 国立感染症研究所感染症情報センター: マラリア 2006-2009年. IDWR. 2011.
- 9) Shikani HJ. et al: Cerebral malaria. We have come a long way. Am J Pathol 181: 1484-1492. 2012.
- 10) Taylor SM. et al: Does this patient have malaria? JAMA 304: 2048-2056. 2010.
- 11) Stauffer WM. et al: Diagnostic performance of rapid diagnostic tests versus blood smears for malaria in US clinical practice. Clin Infect Dis 49: 908-913. 2009.
- 12) Rasalkar DD. et al: Magnetic resonance imaging in cerebral malaria: a report of four cases. Br J Radiol 84: 380-385. 2011.
- 13) 熱帯病治療薬研究班ホームページ: <http://www.med.miyazaki-u.ac.jp/parasitology/orphan/>
- 14) Vinetz JM. et al: Chemotherapy of malaria. In: Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 12th ed(ed by Brunton L. et al), p1383-1418. McGraw-Hill. 2011.
- 15) Mizuno Y. et al: A case of postmalaria neurological syndrome in Japan. J Infect Chemother 12: 399-401. 2006.

## 特集 TVF

# マラリアの臨床

加藤 康 幸

キーワード：マラリア、VFR、熱帯熱マラリア、熱帯病治療薬研究班、ヒト *P. knowlesi* 感染症

マラリアは、メスのハマダラカの刺咬により感染する原虫性疾患である。原虫種に応じて、熱帯熱マラリア（原虫は *Plasmodium falciparum*）、三日熱マラリア（*P. vivax*）、卵形マラリア（*P. ovale*）、四日熱マラリア（*P. malariae*）に分類される。原虫はハマダラカの唾液腺からスポロゾイトとして体内に侵入し、肝内ステージを経て、分裂小体が血中に放出されて赤血球に侵入する。赤血球内でも分裂小体が形成され、これが新しい赤血球に侵入するサイクルを繰り返す（赤血球内サイクル）。1サイクルで原虫は8～32倍ずつ増えていき、発熱などの症状が出現する。通常、潜伏期は2から3週間であるが、三日熱や卵形マラリアでは、肝内に休眠原虫を形成し、感染してから半年以上経って発症することがある。

マラリアなどの輸入感染症の鑑別には、この潜伏期に加えて、流行地の知識が欠かせない。世界保健機関（WHO）によると、マラリアによる死亡（66万人/年）のほとんどはサハラ以南アフリカにおける5歳未満の熱帯熱マラリア患者が占める。渡航者におけるマラリア（輸入マラリア）も同地（とくに西アフリカ）での感染が最も多く、年間数万人が感染しているともいわれている。我が国の感染症発生動向調査では、2000年の154名から漸減傾向で、最近では年間70名前後の患者報告がある。20～30代の男性に多く、半数以上がアフリカで感染した熱帯熱マラリアの症例である。近年、流行地に帰省する移民（VFR: visiting friends and relatives）に患者が多いと指摘されている。渡航者の疾病に関する国際的な定点サーベイランス（Geo Sentinel）のまとめでは、熱帯熱マラリア患者の約60%がVFRだったと報告されている<sup>1)</sup>。

症例：40歳代 男性 ナイジェリア人

主訴：発熱、頭痛、倦怠感

病歴：10年前に日本人女性と結婚し来日。20XX年10月1日から7日までナイジェリアに帰省した。22日、全身倦怠感、頭痛、発熱が出現。29日、マラリアと診断、当院に転院。

所見：体温 38.0℃、P 60、BP 110/62、肝脾をふれず。

検査：WBC 4,300、Hct 38.2%、Plt 3.7、AST 37、ALT 26、LDH 573、T-Bil 1.3、CRP 32.0。

体温は通常 39℃ 以上を示す。三日熱、卵形マラリアでは48時間毎、四日熱マラリアでは72時間毎の周期的発熱が見られるが、いずれも病初期でははっきりしないこともある。次いで、頭痛、悪寒・戦慄、悪心・嘔吐が多く、乾性咳嗽がみられることもある。発熱に加えて、マラリアの三徴とされる貧血と脾腫は、急性のマラリア患者においては、はっきりしないことが多い。VFRにおいては、マラリアにある程度免疫があり（semi-immune）、典型的な症状を示さないことがある。症例のように発症から1週間以上経過して来院することも少なくない。一方で、わが国のようなマラリア非常在地出身の免疫のない（non-immune）旅行者ではしばしば重症化することになる。

症例：40歳代 男性 日本人

主訴：発熱、意識障害

病歴：20XX年1月16日から2月2日までインドネシア・スマトラ島の森林で撮影を行った。現地で購入したマラリア予防薬を週に2回内服してい

た。5日、発熱が出現。6日、近医でインフルエンザ陰性。14日、前医に入院。17日に転院。  
所見：見当識あるが傾眠傾向。体温 39.0℃、P 120、BP 98/58、貧血・黄疸あり、肝脾腫あり。

東南アジアでの罹患はアフリカと比べると少ないものの、症例のように森林での活動がある場合などにはマラリアが経験されることがある。インフルエンザが流行する冬期においては、輸入マラリアはインフルエンザとしばしば間違われることがある。発症5日目を過ぎると熱帯熱マラリアでは死亡例も発生してくるが、本症例は治療から発症までに10日以上経過していた。意識障害、貧血、黄疸を認め、重症マラリアと判断された。WHOでは、以下の臨床的特徴、または検査所見のうち、1つ以上に合致するマラリア症例を重症マラリアと定義している。通常は、熱帯熱マラリアに合併する。

#### 臨床的特徴

- 意識障害、昏睡
- 疲憊（脱力）
- 哺乳不良
- 痙攣
- 頻呼吸
- ショック
- 黄疸（他の臓器不全の兆候を伴う）
- ヘモグロビン尿
- 出血傾向
- 肺水腫（胸部X線所見による）

#### 検査所見

- 低血糖
- 代謝性アシドーシス ( $\text{HCO}_3^- < 15 \text{ mEq/L}$ )
- 重症貧血 ( $\text{Hb} < 5 \text{ g/dL}$ )
- ヘモグロビン尿
- 高原虫寄生率 ( $> 2\%$ あるいは $100,000/\mu\text{L}$ )
- 高乳酸血症 ( $> 5\text{mEq/L}$ )
- 腎障害（血清クレアチニン  $> 3.0 \text{ mg/dL}$ ）

重症マラリアでみられる脳症などの臓器不全は、

感染赤血球が細小血管に閉塞する（sequestration）ためと考えられるが、詳細な機序は明らかでない。このように熱帯熱マラリアは死亡するリスクの高い緊急疾患である。予後不良因子は、高齢、発症から治療までの時間が長い、意識障害、ARDS、急性腎不全などである。

#### 検査診断

一般血液検査所見では、血小板減少とビリルビン高値（重症例では直接>間接）の診断価値が高い<sup>2)</sup>。貧血は必ずしも多くない。白血球数は正常範囲のことが多いが、重症例では高値を示すことがある。生化学検査ではAST、ALT、LDH高値、総コレステロール低値などがよくみられる。CRPやPCTは一般に高値を示す。意識障害、頻呼吸、乏尿のみられる患者では、低血糖や代謝性アシドーシス、高乳酸血症、クレアチニン高値を認めることがある。

マラリアの診断は血液塗抹ギムザ染色標本の鏡検により行う。厚層塗抹標本の方が感度は良いが、日常診療でも作成される薄層塗抹標本を丹念に観察するのもよい。原虫が検出されたら、形態学的特徴から種の鑑別を行なう。熱帯熱マラリア原虫であるか否かの鑑別には、感染赤血球と非感染赤血球の大きさ（三日熱マラリアでは前者が後者より大きい）、原虫の形態（熱帯熱マラリアでは赤血球辺縁部に環状体のみ認めることが多い）、シュフナー斑点の有無（熱帯熱マラリアではなし）などが参考となる。重症度と治療判定のために原虫数（寄生率）を算定す

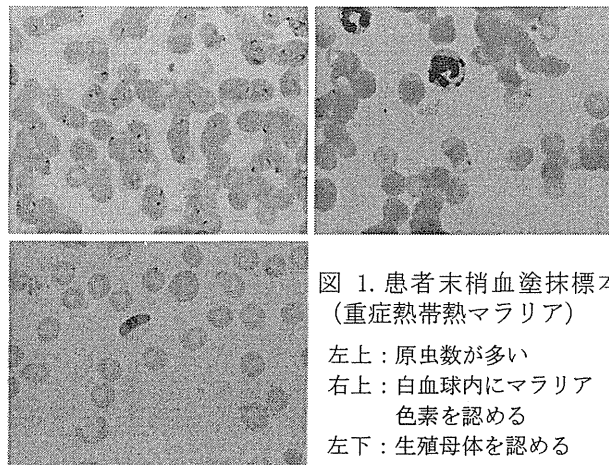


図 1. 患者末梢血塗抹標本（重症熱帯熱マラリア）

- 左上：原虫数が多い
- 右上：白血球内にマラリア色素を認める
- 左下：生殖母体を認める