

assessed from cases among vaccinated and unvaccinated individuals in Austria, and regardless of the vaccines used, seroconversion rates of >95% were obtained after the 2nd dose [45].

Rabies vaccines induce long-lasting memory cells giving rise to an accelerated immune response when a booster dose is administered. In Western countries, the post-exposure course in individuals who have been fully immunised consists of only two doses two days apart without the need for immune globulin [77]. Appropriate post-exposure rabies vaccination together with thorough wound cleansing and the administration of immune globulin, with infiltration in and around the wound, if indicated, appears to be highly effective in preventing clinical rabies. Most of the fatalities reported were due to a failure to comply fully with all three of the recommendations above or delay in implementing treatment [43,78]. Extremely rare cases of human rabies attributed to genuine post-exposure prophylaxis failure have been documented [79].

Yellow fever vaccine induces neutralising antibodies in 90% of vaccinees within 10 days of injection and in 99% within 30 days [80]. Although under the IHR, a single dose of vaccine should be administered at 10 yearly intervals if required for entry to a country, 80% of vaccine recipients remained seropositive 30 years after a single dose [80]. In another study, protective antibody levels were reported in 95.2% of individuals who had received the vaccine  $\geq 10$  years (median 14 years) previously, including one case where vaccine was administered 60 years previously [81].

### Yellow fever vaccine – vaccine safety

Most AEs associated with travel vaccines are minor and well tolerated by travellers. However, rare but potentially serious AEs caused by yellow fever vaccine should be recognised and discussed fully with the traveller. Neurological and viscerotropic disease are of particular importance with the latter (YEL-AVD) associated with a high fatality rate. Since 1990, 31 cases and 12 deaths due to YEL-AVD were reported in travellers while 6 travellers acquired natural infection (all fatal) which raised concern that the risk of vaccination may outweigh its benefit in travellers [59]. This review reported the rate of vaccine-related serious AEs as 0.4–0.8 per 100,000 travellers, which is higher than other live vaccines, and with a greater risk in individuals aged >60 years. Geographically, the risk of serious vaccine-related AEs may exceed the risk of wild-type virus infection in travellers to tropical America, but the reverse may be true for travel to Africa. Thus, a careful assessment of the risk factors both for naturally acquired infection and YEL-AVD is needed. The vaccine is contraindicated in those with a history of a thymus disorder, with or without thymectomy, and should be withheld or given with caution to those aged  $\geq 60$  and breastfeeding women [77].

### Immunising travellers from Japan

Differences between Japan and Western countries in the national immunisation programmes, production and availability of vaccines merit discussion. Firstly, several vaccines in routine use in many developed countries are not yet

routinely given in Japan. These include mumps, varicella, rotavirus, and hepatitis B vaccine (Table 1), which are licensed but have to be paid for by the vaccine recipient. An exception to this is the hepatitis B vaccine where the cost will be covered by health insurance when given to infants born to a hepatitis B virus-positive mother. Since April 2013, the pneumococcal conjugate vaccine (for children), *Haemophilus influenzae* type b, and the human papillomavirus vaccines have been included in the national immunisation programme; however, of course, most Japanese travellers will not have been immunised with any of these vaccines. These vaccines may therefore be viewed as a priority for Japanese travellers, reducing the time and money available for other vaccines that are recommended for travel. Secondly, several travel vaccines are not licensed in Japan; they are the typhoid fever vaccine (the parenteral Vi polysaccharide and the oral Ty21a), the oral cholera, meningococcal, and tick-borne encephalitis vaccines. This narrows the spectrum of travel-related diseases that can be prevented by immunisation in travellers from Japan. Since, exceptionally, the yellow fever vaccine has been licensed without official national data from Japan, its availability is restricted to a limited number of facilities, most of which are quarantine offices and related facilities. This makes the vaccine less easily accessible for many Japanese travellers in need of it. Thirdly, some vaccines are developed and produced nationally, and are not used outside Japan, i.e., the hepatitis A vaccine, one of two available hepatitis B vaccines, and rabies vaccine. This makes it difficult to apply the large volume of data available from studies on vaccines licensed in Western countries to those manufactured in Japan, e.g., data on the simultaneous administration of vaccines, accelerated schedules and interchangeability of vaccines. In recent years, these issues prompted many travel clinics in Japan to import vaccines from abroad, and therefore, the licensing of such Western vaccines in Japan may be viewed as a matter of priority.

In the meantime, studies on nationally produced Japanese vaccines are ongoing. Takayama et al. [82] examined rabies antibody levels in travellers who were given post-exposure prophylaxis, with initial doses of vaccine manufactured outside Japan and subsequent doses of Japanese manufactured vaccine (interchangeability study). After a total of 5 doses, protective antibody levels were noted in all travellers ( $n = 56$ ), but in one combination of the foreign- and locally-manufactured (Japanese) vaccines, lower titres (<0.5 EU/mL) were noted in some recipients after a third dose of vaccine; however, the clinical significance of this is unknown. Another study revealed that approximately one in four travellers who received two doses of the Japanese-manufactured rabies vaccine as pre-exposure prophylaxis (days 0 and 28) failed to mount protective levels of antibodies [83]. This is a concern since many travellers are unable to complete the full pre-exposure course (days 0, 28, 180 in Japan) before departure. This data, together with other work by Takayama's group showing an excellent response (seroconversion in all subjects) to the accelerated schedule (days 0, 7, 28) with the Japanese rabies vaccine [84], supports the need to introduce an accelerated rabies vaccination schedule in Japan. Studies have also been carried out on the

tolerability of multiple vaccines administered simultaneously, using Japanese vaccines [85]. A critical evaluation of these Japanese studies would be required to establish whether there can be a change to the current immunisation practice in Japan or whether further data is needed beforehand. This role may be better served by a newly formed Japanese organisation equivalent to the Advisory Committee on Immunization Practices in the U.S., a proposal which is currently being promoted in Japan.

A study on vaccine uptake by Japanese travellers was conducted to compare the knowledge, attitudes and practices (KAP) of Japanese travellers and travellers from a number of other nations worldwide. It is clear from this study that vaccine uptake among Japanese travellers is low and their attitude towards vaccination is somewhat unenthusiastic [86]. Travellers may have been influenced by unsubstantiated media reports of vaccine-associated AEs [86]. The attitude towards immunisation is also reflected in the use of prophylactic measures in general. In fact, another KAP study conducted by one of the current authors (M.K.) showed poor use of malaria chemoprophylaxis among Japanese travellers [87].

Travel medicine advisors worldwide should be aware of the differences between Japan and other nations with regard to vaccine availability and vaccine uptake, while in Japan these differences should be discussed openly by professionals, incorporating the views and perceptions of travellers, trying to ultimately bridge those gaps.

## Conflict of interest

The authors declare no conflicts of interest.

## Acknowledgements

This study was supported by a research grant from the Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan (H25-Iryougijutsu-Shitei-012).

## References

- [1] UNWTO (World Tourism Organization). *Tourism Highlights*, 2013 edition. Available at: <http://mkt.unwto.org/en/publication/unwto-tourism-highlights-2013-edition> [accessed 19.08.13].
- [2] Ministry of Justice, Japan. [in Japanese]. Available at: <http://www.moj.go.jp/content/000099305.pdf> [accessed 19.08.13].
- [3] Steffen R, Connor BA. Vaccines in travel health: from risk assessment to priorities. *J Travel Med* 2005;12:26–35.
- [4] Mutsch M, Tavernini M, Marx A, Gregory V, Lin YP, Hay AJ, et al. Influenza virus infection in travelers to tropical and subtropical countries. *Clin Infect Dis* 2005;40:1282–7.
- [5] Miller MA, Hinman AR. Economic analyses of vaccine policies. In: Plotkin SA, Orenstein WA, editors. *Vaccines*. 4th ed. Philadelphia: Saunders; 2004. pp. 1463–90. Chapter 57.
- [6] Aguilera J-F, Perrocheau A, Meffre C, Hahné S, the W135 Working Group. Outbreak of serogroup W135 meningococcal disease after the Hajj pilgrimage, Europe, 2000. *Emerg Infect Dis* 2002;8:761–7.
- [7] Frank C, Walter J, Muehlen M, Jansen A, van Treeck U, Hauri AM, et al. Large outbreak of hepatitis A in tourists staying at a hotel in Hurgada, Egypt, 2004 – orange juice implicated. *Euro Surveill* 2005;10(6):E050609.2.
- [8] Behrens RH, Roberts JA. Is travel prophylaxis worth while? Economic appraisal of prophylactic measures against malaria, hepatitis A, and typhoid in travellers. *BMJ* 1994;309:918–22.
- [9] Papadimitropoulos V, Vergidis PI, Bliziotis I, Falagas ME. Vaccination against typhoid fever in travellers: a cost-effectiveness approach. *Clin Microbiol Infect* 2004;10:681–3.
- [10] Lundkvist J, Steffen R, Jönsson B. Cost-benefit of WC/rBS oral cholera vaccine for vaccination against ETEC-caused travelers' diarrhea. *J Travel Med* 2009;16:28–34.
- [11] World Health Organization, International health regulations (2005). Available at: <http://www.who.int/ihr/en/> [accessed 19.08.13].
- [12] World Health Organization. *International travel and health* (edition 2012). Available at: <http://www.who.int/ith/en/> [accessed 19.08.13].
- [13] Centers for Disease Control and Prevention. *Travelers' health*. Available at: <http://wwwnc.cdc.gov/travel/page/yellowbook-home-2014> [accessed 14.11.13].
- [14] Centers for Disease Control and Prevention. *Measles – United States, 2011*. *MMWR* 2012;61:253–7.
- [15] Centers for Disease Control and Prevention. *Tetanus surveillance – United States, 2001–2008*. *MMWR* 2011;60:365–9.
- [16] Infectious Disease Surveillance Center (Japan). *Tetanus in Japan as of December 2008*. *Infect Agents Surveill Rep* 2009;30:65–6. Available at: <http://idsc.nih.go.jp/iasr/30/349/tpc349.html> [accessed 19.08.13].
- [17] Infectious Disease Surveillance Center (Japan). *Tetanus in Japan as of 2001*. *Infect Agents Surveill Rep* 2002;23:1–2. Available at: <http://idsc.nih.go.jp/iasr/23/263/tpc263.html> [accessed 19.08.13].
- [18] Anonymous. *Diphtheria epidemic – new independent states of the former Soviet Union, 1990–1994*. *J Travel Med* 1995;2:269–71.
- [19] Wiedermann U. Routine adult vaccines and boosters. In: Keystone JS, Freedman DO, Kozarsky PE, Connor BA, Nothdurft HD, editors. *Travel medicine*. 3rd ed. Elsevier (Saunders); 2013. pp. 77–86.
- [20] Shlim DR, Solomon T. Japanese encephalitis vaccine for travelers: exploring the limits of risk. *Clin Infect Dis* 2002;35:183–8.
- [21] Jelinek T. *IXIARO<sup>®</sup> updated: overview of clinical trials and developments with the inactivated vaccine against Japanese encephalitis*. *Expert Rev Vaccines* 2013;12:859–69.
- [22] Burchard GD, Caumes E, Connor BA, Freedman DO, Jelinek T, Jong EC, et al. Expert opinion on vaccination of travelers against Japanese encephalitis. *J Travel Med* 2009;16:204–16.
- [23] Zuckerman JN, Van Damme P, Van Herck K, Löscher T. Vaccination options for last-minute travellers in need of travel-related prophylaxis against hepatitis A and B and typhoid fever: a practical guide. *Travel Med Infect Dis* 2003;1:219–26.
- [24] Steffen R. Hepatitis A and hepatitis B: risks compared with other vaccine preventable diseases and immunization recommendations. *Vaccine* 1993;11:518–20.
- [25] Larouze B, Gaudebout C, Mercier E, Lionsquy G, Dazza MC, Elias M, et al. Infection with hepatitis A and B viruses in French volunteers working in tropical Africa. *Am J Epidemiol* 1987;126:31–7.
- [26] Teitelbaum P. An estimate of the incidence of hepatitis A in unimmunized Canadian travelers to developing countries. *J Travel Med* 2004;11:102–6.

- [27] Steffen R. Changing travel-related global epidemiology of hepatitis A. *Am J Med* 2005;118(Suppl. 10A):46S–9S.
- [28] Askling HH, Rombo L, Andersson Y, Martin S, Ekdahl K. Hepatitis A risk in travelers. *J Travel Med* 2009;16:233–8.
- [29] Nelson KE. Global changes in the epidemiology of hepatitis A virus infections. *Clin Infect Dis* 2006;42:1151–2.
- [30] Mermin JH, Townes JM, Gerber M, Dolan N, Mintz ED, Tauxe RV. Typhoid fever in the United States, 1985–1994: changing risks of international travel and increasing antimicrobial resistance. *Arch Intern Med* 1998;158:633–8.
- [31] Ekdahl K, de Jong B, Andersson Y. Risk of travel-associated typhoid and paratyphoid fevers in various regions. *J Travel Med* 2005;12:197–204.
- [32] Meltzer E, Sadik C, Schwartz E. Enteric fever in Israeli travelers: a nationwide study. *J Travel Med* 2005;12:275–81.
- [33] Lynch MF, Blanton EM, Bulens S, Polyak C, Vojdani J, Stevenson J, et al. Typhoid fever in the United States, 1999–2006. *J Am Med Assoc* 2009;302:859–65.
- [34] Smalligan RD, Lange WR, Frame JD, Yarbough PO, Frankenfield DL, Hyams KC. The risk of viral hepatitis A, B, C, and E among North American missionaries. *Am J Trop Med Hyg* 1995;53:233–6.
- [35] Sonder GJB, van Rijckevorsel GGC, van den Hoek A. Risk of hepatitis B for travelers: is vaccination for all travelers really necessary? *J Travel Med* 2009;16:18–22.
- [36] Nielsen US, Thomsen RW, Cowan S, Larsen CS, Petersen E. Predictors of travel-related hepatitis A and B among native adult Danes: a nationwide case-control study. *J Infect* 2012;64:399–408.
- [37] Taylor DN, Rizzo J, Meza R, Perez J, Watts D. Cholera among Americans living in Peru. *Clin Infect Dis* 1996;22:1108–9.
- [38] Wittlinger F, Steffen R, Watanabe H, Handszuh H. Risk of cholera among Western and Japanese travelers. *J Travel Med* 1995;2:154–8.
- [39] Koch S, Steffen R. Meningococcal disease in travelers: vaccination recommendations. *J Travel Med* 1994;1:4–7.
- [40] Centers for Disease Control and Prevention. Inactivated Japanese encephalitis virus vaccine. Recommendations of the advisory committee on immunization practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 1993;42(RR-1):1–15.
- [41] Hills SL, Griggs AC, Fischer M. Japanese encephalitis in travelers from non-endemic countries, 1973–2008. *Am J Trop Med Hyg* 2010;82:930–6.
- [42] Centers for Disease Control and Prevention. Yellow fever vaccine. Recommendations of the advisory committee on immunization practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2010;59(RR-7):1–27.
- [43] Malerczyk C, DeTora L, Gniel D. Imported human rabies cases in Europe, the United States, and Japan, 1990 to 2010. *J Travel Med* 2011;18:402–7.
- [44] Susilawathi NM, Darwinata AE, Dwija IB, Budayanti NS, Wirasandhi GA, Subrata K, et al. Epidemiological and clinical features of human rabies cases in Bali 2008–2010. *BMC Infect Dis* 2012;12:81.
- [45] Rendi-Wagner P. Risk and prevention of tick-borne encephalitis in travelers. *J Travel Med* 2004;11:307–12.
- [46] Centers for Disease Control and Prevention. Tick-borne encephalitis among U.S. travelers to Europe and Asia – 2000–2009. *MMWR* 2010;59:335–8.
- [47] Fiore AE. Hepatitis A transmitted by food. *Clin Infect Dis* 2004;38:705–15.
- [48] Willner IR, Uhl MD, Howard SC, Williams EQ, Riely CA, Waters B. Serious hepatitis A: an analysis of patients hospitalized during an urban epidemic in the United States. *Ann Intern Med* 1998;128:111–4.
- [49] Crowcroft NS, Walsh B, Davison KL. Gungabissoon U on behalf of PHLS Advisory Committee on Vaccination and Immunisation. Guidelines for the control of hepatitis A virus infection. *Commun Dis Public Health* 2001;4:213–27.
- [50] Bhan MK, Bahl R, Bhatnagar S. Typhoid and paratyphoid fever. *Lancet* 2005;366:749–62.
- [51] Cooke FJ, Wain J. The emergence of antibiotic resistance in typhoid fever. *Travel Med Infect Dis* 2004;2:67–74.
- [52] Sako A, Yasunaga H, Horiguchi H, Hashimoto H, Masaki N, Matsuda S. Acute hepatitis B in Japan: incidence, clinical practices and health policy. *Hepatol Res* 2011;41:39–45.
- [53] Miyoshi T, Hiraoka A, Hidaka S, Shimizu Y, Ninomiya K, Utsunomiya H, et al. An adult patient with acute infection with hepatitis B virus genotype C that progressed to chronic infection. *Intern Med* 2012;51:173–6.
- [54] Yano K, Tamada Y, Yatsushashi H, Komori A, Abiru S, Ito K, et al. Japan national Hospital acute hepatitis study group. Dynamic epidemiology of acute viral hepatitis in Japan. *Intervirology* 2010;53:70–5.
- [55] Ryan ET, Calderwood SB. Cholera vaccines. *J Travel Med* 2001;8:82–91.
- [56] Al-Tawfiq JA, Clark TA, Memish ZA. Meningococcal disease: the organism, clinical presentation, and worldwide epidemiology. *J Travel Med* 2010;17(S1):3–8.
- [57] Black S. Travelers' protection against meningococcal disease: a new vaccine option. *J Travel Med* 2010;17(S1):18–25.
- [58] Brooks R, Woods CW, Benjamin Jr DK, Rosenstein NE. Increased case-fatality rate associated with outbreaks of *Neisseria meningitidis* infection, compared with sporadic meningococcal disease, in the United States, 1994–2002. *Clin Infect Dis* 2006;43:49–54.
- [59] Monath TP. Review of the risks and benefits of yellow fever vaccination including some new analyses. *Expert Rev Vaccines* 2012;11:427–48.
- [60] Willoughby Jr RE, Tieves KS, Hoffman GM, Ghanayem NS, Ammie-Lefond CM, Schwabe MJ, et al. Survival after treatment of rabies with induction of coma. *N Engl J Med* 2005;352:2508–14.
- [61] Centers for Disease Control and Prevention. Recovery of a patient from clinical rabies – California, 2011. *MMWR* 2012;61:61–5.
- [62] Centers for Disease Control and Prevention. Presumptive abortive human rabies – Texas, 2009. *MMWR* 2010;59:185–90.
- [63] Barrett PN, Dorner F, Ehrlich H, Plotkin SA. Tick-borne encephalitis vaccine. In: Plotkin SA, Orenstein WA, editors. *Vaccines*. 4th ed. Philadelphia: Saunders; 2004. pp. 1039–55.
- [64] Haditsch M, Kunze U. Tick-borne encephalitis: a disease neglected by travel medicine. *Travel Med Infect Dis* 2013;11:295–300.
- [65] Infectious Disease Surveillance Center (Japan). A fatal case of tick-borne encephalitis in a Japanese (authors' translation). *Infect Dis Wkly Rep (Japan)* 2002;4(3):11 [in Japanese]. Available at: <http://idsc.nih.go.jp/idwr/kanja/idwr/idwr2002-03.pdf> [accessed 19.08.13].
- [66] Senn N, Genton B. Acute hepatitis A in a young returning traveler from Kenya despite immunization before departure. *J Travel Med* 2009;16:72–3.
- [67] Connor BA, Van Herck K, Van Damme P. Rapid protection and vaccination against hepatitis A for travellers. *Biodrugs* 2003;17(Suppl. 1):19–21.
- [68] Centers for Disease Control and Prevention. Update: prevention of hepatitis A after exposure to hepatitis A virus and in international travelers. Updated recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 2007;56:1080–4.
- [69] Van Damme P, Banatvada J, Fay O, Iwarson S, McMahon B, Van Herck K, et al., The International Consensus Group on

- Hepatitis A Virus Immunity. Hepatitis A booster vaccination: is there a need? *Lancet* 2003;362:1065–71.
- [70] Aono J, Yotsuyanagi H, Moriya K, Koike K. Evaluation of hepatitis B vaccination in nursing school students. *Jpn J Environ Infect* 2012;27:253–8 [in Japanese].
- [71] Gilca V, De Serres G, Boulianne N, Murphy D, De Wals P, Ouakki M, et al. Antibody persistence and the effect of a booster dose given 5, 10 or 15 years after vaccinating pre-adolescents with a recombinant hepatitis B vaccine. *Vaccine* 2013;31:448–51.
- [72] European Consensus Group on Hepatitis B Immunity. Are booster immunisations needed for lifelong hepatitis B immunity? *Lancet* 2000;355:561–5.
- [73] von Seidlein L. The need for another typhoid fever vaccine. *J Infect Dis* 2005;192:357–9.
- [74] Lin FYC, Ho VA, Khiem HB, Trach DD, Bay PV, Thanh TC, et al. The efficacy of a *Salmonella typhi* Vi conjugate vaccine in two-to-five-year-old children. *N Engl J Med* 2001;344:1263–9.
- [75] Levine MM, Ferreccio C, Black RE, Tacket CO, Germanier R, the Chilean Typhoid Committee. Progress in vaccines against typhoid fever. *Rev Infect Dis* 1989;11(Suppl. 3):S552–67.
- [76] Erra EO, Askling HH, Rombo L, Riutta J, Vene S, Yoksan S, et al. A single dose of Vero cell-derived Japanese encephalitis (JE) vaccine (Ixiaro) effectively boosts immunity in travelers primed with mouse brain-derived JE vaccines. *Clin Infect Dis* 2012;55:825–34.
- [77] Chen LH, Hill DR, Wilder-Smith A. Vaccination of travelers: how far have we come and where are we going? *Expert Rev Vaccines* 2011;10:1609–20.
- [78] Wilde H, Briggs DJ, Meslin F-X, Hemachudha T, Sitprija V. Rabies update for travel medicine advisors. *Clin Infect Dis* 2003;37:96–100.
- [79] Wilde H. Failures of post-exposure rabies prophylaxis. *Vaccine* 2007;25:7605–9.
- [80] Torresi J, Kollaritsch H. Special adult travel vaccines: yellow fever, meningococcal, Japanese encephalitis, TBE, rabies, polio, cholera. In: Keystone JS, Freedman DO, Kozarsky PE, Connor BA, Nothdurft HD, editors. *Travel medicine*. 3rd ed. Elsevier (Saunders); 2013. pp. 101–23.
- [81] Coulange Bodilis H, Benabdelmoumen G, Gergely A, Goujon C, Pelicot M, Poujol P, et al. Long term persistence of yellow fever neutralising antibodies in elderly persons (Articles in French). *Bull Soc Pathol Exot* 2011;104:260–5.
- [82] Takayama N, Suganuma A, Kasai D, Kurai D. Anti-rabies antibody titers among subjects who received rabies post-exposure prophylaxis with foreign-made rabies vaccines at the beginning and followed with Japanese rabies vaccine. *Kansenshogaku Zasshi* 2002;76:882–7 [in Japanese with an English abstract].
- [83] Arai YT, Kimura M, Sakaue Y, Hamada A, Yamada K, Nakayama M, et al. Antibody responses induced by immunization with a Japanese rabies vaccine determined by neutralization test and enzyme-linked immunosorbent assay. *Vaccine* 2002;20:2448–53.
- [84] Yanagisawa N, Takayama N, Nakayama E, Mannen K, Suganuma A. Pre-exposure immunization against rabies using Japanese rabies vaccine following the WHO recommended schedule. *J Infect Chemother* 2010;16:38–41.
- [85] Mizuno Y, Kano S, Urashima M, Genka I, Kanagawa S, Kudo K. Simultaneous vaccination in Japanese travelers. *Travel Med Infect Dis* 2007;5:85–9.
- [86] Namikawa K, Iida T, Ouchi K, Kimura M. Knowledge, attitudes, and practices of Japanese travelers on infectious disease risks and immunization uptake. *J Travel Med* 2010;17:171–5.
- [87] Namikawa K, Kikuchi H, Kato S, Takizawa Y, Konta A, Iida T, et al. Knowledge, attitudes and practices of Japanese travelers towards malaria prevention during overseas travel. *Travel Med Infect Dis* 2008;6:137–41.

原 著

## 当院において肺非結核性抗酸菌症と 診断された患者の臨床的・細菌学的特徴

党 雅 子\*1 矢 沢 淳 子\*2 日 谷 明 裕\*3  
相 良 博 典\*4 叶 一 乃\*5 春 木 宏 介\*6

### Clinical and Microbiological Features of Patients with Pulmonary Nontuberculous Mycobacterial Infection

Masako TO, MD, PhD\*1, Junko YAZAWA\*2, Akihiro HITANI, MD\*3,  
Hironori SAGARA, MD, PhD\*4, Ichino KANO, LL.M\*5 and Kosuke HARUKI, MD, PhD, MTropMed\*6

**Backgrounds:** The prevalence of pulmonary nontuberculous mycobacterial infection (pNTM) is currently increasing. Furthermore, its clinical feature is reported to be gradually changing. However, few reports to clarify the current features of pNTM have been published. The aim of this study is to investigate microbiological and clinical features of pNTM.

**Patients and Methods:** This study was a retrospective observational study. Patients with pNTM visited to Dokkyo Medical University Koshigaya Hospital between January 2009 and December 2010 were enrolled. All patients fulfilled the diagnostic criteria in Japanese guidelines for nontuberculous mycobacterial pulmonary disease published in 2008. Medical records were reviewed to obtain information about the enrolled patients.

**Results:** Total 143 patients (49 males and 94 females, age  $67 \pm 10$  yrs) were enrolled in this study. Only 11.9% of patients had malignant diseases and 5.6% had diabetes mellitus whereas 79% had no comorbidity. Nearly 60% of patients showed normal BMI. At the time of diagnosis, 52.0% of patients had no symptom whereas 22.3% had cough and/or sputum, and 7.1% had hemoptysis. The results of smear examination with acid-fast staining were negative in 80.4%,  $\pm$  in 9.8%, 1+ in 7.7% and 2+ in 2.1%. Causative pathogens detected with acid-fast bacillus culture were *Mycobacterium avium* (*M. avium*) (74.8%), *M. intracellulare* (14.0%), *M. fortuitum* (3.5%), *M. abscessus* (2.8%), *M. kansasii* (2.8%) and others.

**Conclusion:** This study showed that majority of patients had no symptoms and/or negative results of smear examination with acid-fast staining. It is crucial to consider these facts when a diagnostic test of pNTM is performed. 【Original】

[Rinsho Byori 61 : 671~678, 2013]

Corresponding author: Masako TO, MD, PhD, Department of Laboratory Medicine, Dokkyo Medical University Koshigaya Hospital, Koshigaya 343-8555, Japan. E-mail: m-to@dokkyomed.ac.jp

受付 2013 年 2 月 28 日 ・ 受理 2013 年 8 月 2 日

\*1~3,5,6 獨協医科大学越谷病院臨床検査部, \*4 同 呼吸器内科 (〒343-8555 越谷市南越谷 2-1-50)

**【Key Words】** pulmonary nontuberculous mycobacterial infection: pNTM(肺非結核性抗酸菌症), smear examination with acid-fast staining(抗酸菌塗抹検査), acid-fast bacillus culture(抗酸菌培養)

非結核性抗酸菌症は、結核菌群とらい菌群以外の *Mycobacterium* 属の細菌感染によって惹き起こされる感染症である。非結核性抗酸菌は肺、脊椎、リンパ節、骨、関節、皮膚等に感染しうるが、特に肺への感染の頻度が高い。しかも、肺非結核性抗酸菌症の進行例では不可逆性の慢性呼吸不全に陥り死に至る可能性があることから、本症は、非結核性抗酸菌感染の中で臨床的に最も注目されている。肺非結核性抗酸菌症は、基礎疾患のない患者に発症する一次性のものと、免疫不全等の基礎疾患のある患者に発症する二次性のものが知られていた。我が国では、かつては結核後遺症のある患者に発症する肺非結核性抗酸菌症が比較的注目されていた。

これに対し、1989年<sup>1)</sup>から1993年<sup>2)</sup>にかけて、基礎疾患のない中高年女性に発症し、中葉、舌区を中心として下葉に及ぶ気管支拡張像、小結節陰影を主体とする所見をとる病型が報告され、広く認知されるようになった。我が国でも、1999年の総説では、基礎疾患のない女性に発症する頻度が男性に比較して高くなったとの報告がある<sup>3)</sup>。近年は、基礎疾患のない痩せ型の女性患者に発症する型の肺非結核性抗酸菌症が増加の傾向にあると言われている。さらには健康診断や人間ドックの普及に伴い、胸部レントゲン撮影で異常を指摘され、精査の結果、臨床症状の出現前に本症と診断される例も経験するようになってきている。

このように、肺非結核性抗酸菌症は現在漸増傾向にある<sup>4)</sup>うえに、臨床的特徴が時代とともに変遷してきている。肺非結核性抗酸菌症の臨床的、細菌学的特徴についての総合的な報告は、1980～1999年ごろには多く存在していたが、近年は同症の臨床的、細菌学的特徴について包括的に解析した報告はごく少ない。しかも、これらの報告は結核病棟を有する病院から報告されていたものが多く、一般の病院では現状が異なる可能性がある。本研究の目的は、当院において呼吸器系の検体から非結核性抗酸菌が検出された患者の臨床的背景について調査することにより、肺非結核性抗酸菌症の現状を明らかにし診断の一助とすることである。

## I. 対象と方法

### A. 対象

2009年1月から2010年12月の間に獨協医科大学越谷病院臨床検査部で呼吸器系の検体から非結核性抗酸菌が分離され、かつ日本結核病学会・日本呼吸器学会の肺非結核性抗酸菌症の診断基準(2008)を満たす患者を対象とした。獨協医科大学越谷病院臨床検査部のデータベースより、呼吸器系の検体(喀痰および気管支洗浄液)から非結核性抗酸菌が検出された患者を抽出し、このうち、日本結核病学会・日本呼吸器学会の肺非結核性抗酸菌症の診断基準(2008)の細菌学的基準<sup>5)</sup>を満たした患者147人をさらに抽出した。これらの患者に関して臨床情報を診療録から調査し、日本結核病学会・日本呼吸器学会の肺非結核性抗酸菌症の診断基準<sup>5)</sup>を満たした患者143人を対象として、さらに詳細な臨床所見を調査した。本研究は、獨協医科大学越谷病院生命倫理委員会で審議され承認を受けている。なお、当院は結核病棟を持たない723床の大学病院で、呼吸器内科を独立して有し、同科の入院患者数1日平均62.7人、外来患者数1日平均116人、外来新患平均209人/月である。

### B. 方法

抗酸菌検査は、結核菌検査指針2007に従い実施した<sup>6)~9)</sup>。喀痰検体の前処置は、均等化集菌法(N-アセチル-L-システイン・水酸化ナトリウム法による)を用いた。抗酸菌塗抹検査は、蛍光染色法にて行い、必要に応じてZiehl-Neelsen染色を併用した。抗酸菌培養はMGIT960(日本BD社)と2%工藤PD培地によって行い、菌種の同定は、DNA-DNAハイブリダイゼーション法で行った。なお、同一患者から同一菌種が複数回検出されている場合、検出数の集計にあたっては、該当菌種1回検出として集計した。なお、同一患者から複数の菌種が検出されている場合は、細菌学的基準を満たす物のみを拾い上げ、各々の菌種がそれぞれ1回検出として集計した。

統計手法としては、2群間の連続変数の比較にはStudent-T testを用い、2群間の因子の検定には、 $\chi^2$ 二乗検定または、Fisher's exact testを用いた。「抗

酸菌塗抹検査陰性にも拘らず抗酸菌培養陽性」となる危険因子の多変量解析には、2 項ロジスティック解析を行った。統計ソフトは、SPSS Ver20.0 (IBM, Somers, NY) を用いた。

## II. 結 果

Table 1 に対象患者の背景を示す。対象となった患者は、男性 49 人 (34.3%)、女性 94 人 (65.7%)、合計 143 人であった。結核の既往は 12 人 (8.4%) に認められた。喫煙歴は、105 人 (82.7%) が非喫煙者であった。合併疾患に関しては、79 人 (55.2%) の患者が全身合併症なしであった。合併疾患で比較的頻度が高かったのが、悪性腫瘍 17 人 (11.9%)、糖尿病 8 人 (5.6%)、胃潰瘍 8 人 (5.6%) であった。HIV 陽性患者や抗 TNF- $\alpha$  製剤を使用していた患者は認められなかった。

対象患者の平均年齢は 67 $\pm$ 10 歳で、男女別の年齢分布に関しては、70 歳代女性が最も頻度が高く 36 人 (25.1%) であった。次いで 60 歳代女性が 32 人 (22.4%)、70 歳代男性 23 人 (16.1%)、60 歳代男性 15 人 (10.5%)、50 歳代女性 12 人 (8.3%)、50 歳代男性 8 人 (5.6%) であった (Fig. 1A)。BMI に関しては、日本肥満学会の肥満の判定と肥満症の診断基準に沿って階層分けしたところ、低体重 (<18.5) は男性 8 人 (10.0%)、女性 20 人 (24.3%)、普通体重 (18.5~25

未満) は男性 19 人 (23.1%)、女性 28 人 (34.0%)、肥満 (25 以上) は男性 4 人 (4.9%)、女性 3 人 (3.7%) であった (身長または体重が不明は 61 人) (Fig. 1B)。

Table 1 Patients characteristics

	n	%
Sex		
Male	49	34.3
Female	94	65.7
History of tuberculosis		
+	12	8.4
-	131	91.6
Smoking history		
Never smoker	105	82.7
Ex-smoker	8	6.3
Current smoker	14	11.0
Unknown	9	
Comorbidity (systemic)		
Non	79	55.2
Malignant diseases	17	11.9
Diabetes mellitus	8	5.6
Gastric ulcer	8	5.6
Ischemic heart diseases	6	4.2
Valvular heart disease	4	2.8
Cerebrovascular disease	4	2.8
Hypertension	3	2.1
Others	14	9.8

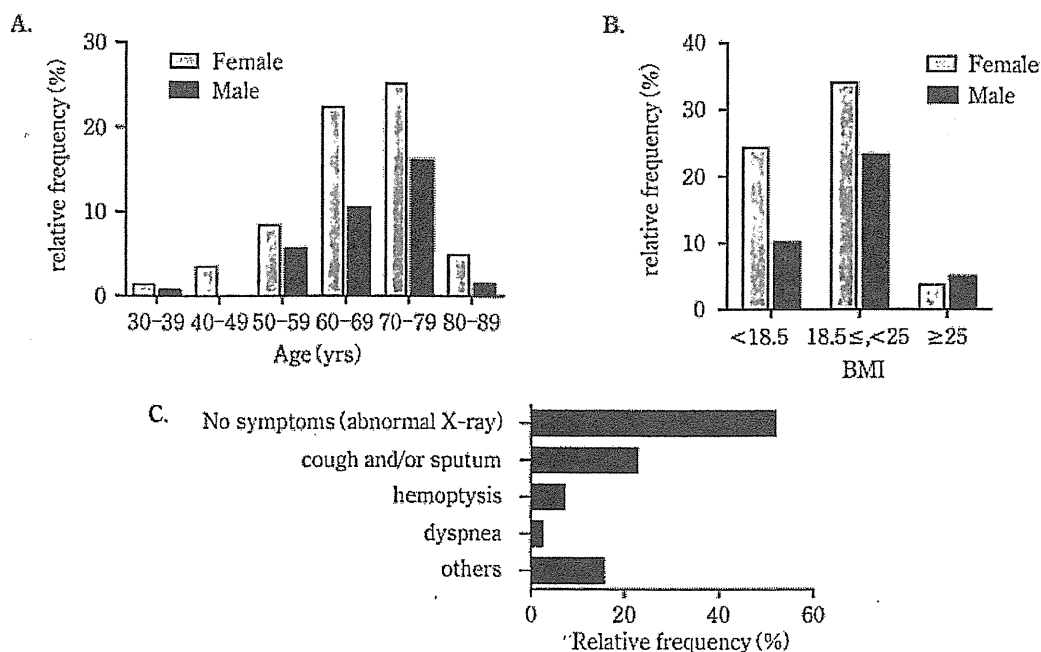


Figure 1 Clinical characteristic of patients with pulmonary nontuberculous mycobacterium infection. A: Age. B: BMI. C: Pulmonary symptoms.

非結核性抗酸菌検出時の非結核性抗酸菌症由来と思われる自覚症状については、症状なし(胸部異常陰影の精査目的に来院)66人(52.0%)、咳または痰29人(22.8%)、血痰9人(7.1%)、呼吸苦3人(2.4%)、その他20人(15.7%) (不明16人)であった(Fig. 1C)。

Fig. 2は、喀痰または気管支洗浄液の抗酸菌検査の結果を示す。抗酸菌塗抹検査の結果は、陰性が115人(80.4%)、±が14人(9.8%)、1+が11人(7.7%)、2+が3人(2.1%)であった。分離された菌種は、*Mycobacterium avium* (*M. avium*)が107人(74.8%)と最も頻度が高く、次いで*M. intracellulare*が20人(14.0%)、*M. fortuitum*が5人(3.5%)、*M. abscessus*が4人(2.8%)、*M. kansasii*が4人(2.8%)であった。*M. avium*と*M. intracellulare*の頻度が高かったので、*Mycobacterium avium* complex (MAC) PCRの役割を明らかにするために、この研究の実施期間中に喀痰のMAC PCRが提出されていた検体について調査し、その感度および特異度を計算した。その結果、MAC PCRは感度75%、特異度100%、陽性的中率100%、陰性的中率67%であった。さらに、喀痰検査で抗酸菌を検出した患者(SP群)と気管支鏡検査による気管支洗浄が抗酸菌検出のために必要であった患者(FB群)の違いを検討するために、患者をSP群とFB群の2群に分けて特徴を検討した(Table 2)。その結果、年齢はFB群で有意に低かったが、性別、BMI、抗酸菌塗抹検査の結果に統計的な有意差を認めなかった。画像上の陰影の広がりについては、SP群とFB群で統計的に有意差を認めた( $\chi^2$ 二乗検定,  $p < 0.01$ )。

抗酸菌検出時の臨床検査所見をFig. 3に示す。白血球数は、Fig. 3Aのヒストグラムに示すように5,500~6,500/ $\mu$ lの階層が最も頻度が高く、123人

(86%)の患者が基準値内であった。CRP値は、84人(59%)の患者が0.25mg/dl以下と基準値内であった(Fig. 3B)。

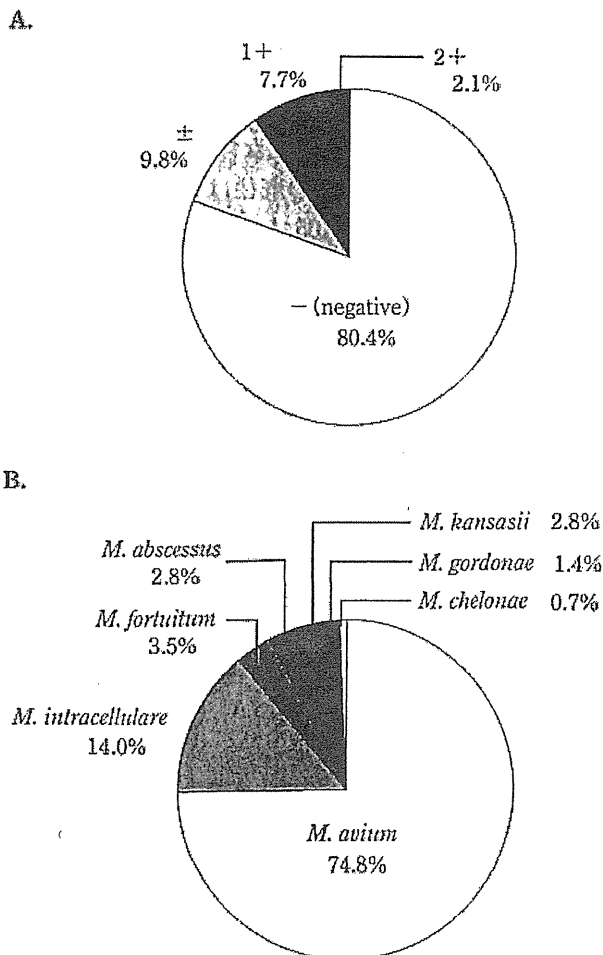


Figure 2 Results of bacteriological examination. A: Smear examination with acid-fast staining. B: Acid-fast bacillus culture.

Table 2 Clinical and radiological differences between patients who was diagnosed with sputum samples and patients who required fiberoptic bronchoscopy for the diagnosis

	SP	FB	p
n	135	8	
Age	68±9	56±15	<0.01
Sex (F:M)	91:44	3:5	NS
BMI	20±3	21±3	NS
Smear negative	107	8	NS
Radiological findings			<0.01
1 lobe	7	5	
Lobes involved			
2 lobes	34	3	
3 or more lobes	94	0	

SP: patients who was diagnosed with sputum samples

FB: patients who required fiberoptic bronchoscopy for the diagnosis



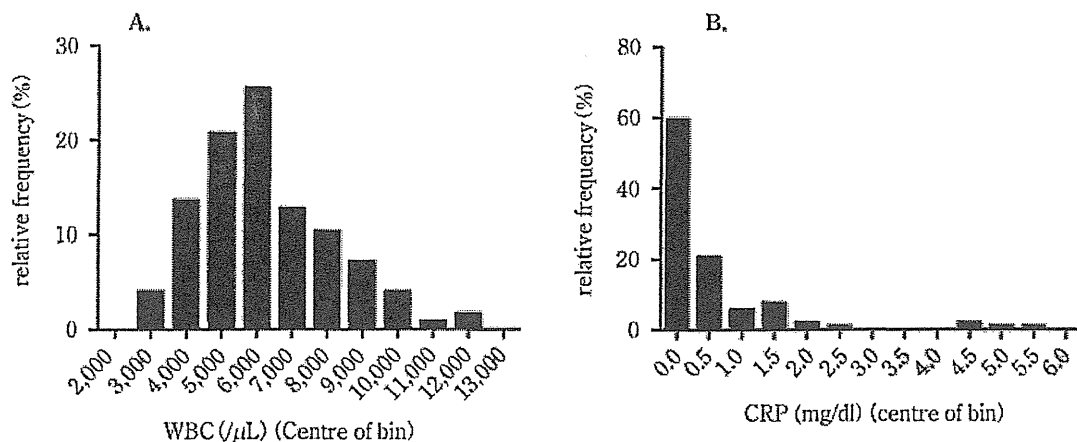


Figure 3 Laboratory examination result at the time of diagnosis of nontuberculous mycobacterial infections.

Table 3 Radiological findings

	NB type	FC type	p
n	113	3	
Lobes involved			] <0.01
1 lobe	6	2	
2 lobes	33	0	
3 or more lobes	74	1	
Age	67±10	74±2	NS
Sex (F : M)	81 : 32	1 : 2	NS
BMI	20±3	19±7	NS

NB type: nodular bronchiectatic type, FC type: fibrocavity type

肺非結核性抗酸菌症の画像所見は、肺 MAC 症においては結節気管支拡張型 (Nodular bronchoectatic type: NB 型) と結核類似型 (Fibrocavity type: FC 型) に分類されている。M. avium または M. intracellulare が検出された患者 126 人についての画像所見をこの分類に基づいて検討した (Table 3)。NB 型が 113 人 (88.9%)、FC 型が 3 人 (2.4%)、分類不能が 11 人 (8.7%) であった。NB 型の陰影の拡がり、陰影が 1 葉に限局していたのが 6 人 (NB 型中 5.3%) で右中葉または左舌区に陰影を認め、2 葉にわたっていたのが 33 人 (NB 型中 29.2%) で全ての症例が右中葉と左舌区に陰影を認めた。NB 型で 3 葉以上に陰影を認めたのが 74 人 (NB 型中 65.5%) で、全ての症例が右中葉と左舌区を含む複数の肺葉に陰影を認めた。FC 型においては、陰影が 1 葉に限局していたのが 2 人 (FC 型中 65.5%)、3 葉以上に認めたのが 1 人であり、分布の形態に NB 型のような法則性は見られなかった。陰影の拡がり度合い (陰影がみられた肺葉の数) には、両群間で  $\chi^2$  二乗検定上有意差がみられた ( $p < 0.01$ )。FC 型と NB の間で、年齢、性別、

BMI については統計的有意差を認めなかった。

次に、当院における肺非結核性抗酸菌症患者において、抗酸菌培養陽性の結果に至るにも拘らず抗酸菌塗抹検査陰性となる危険因子について検索した。この目的のために非結核性抗酸菌症患者を、抗酸菌塗抹検査陰性群と抗酸菌塗抹検査陽性群に分けて、その背景因子および諸検査結果についてロジスティック解析を行った。ロジスティック解析に用いた独立変数のうち、BMI は日本肥満学会の基準に照らして 18.5 未満 (低体重) か否かで名義変数として扱い、他の独立変数は連続変数として扱った。抗酸菌塗抹検査陰性にも拘らず抗酸菌塗抹検査陰性となることと有意な関連がみられた因子は、「BMI」と、「CRP 値」であった。Adjusted relative risk は、「BMI < 18.5」が 0.11 (95%信頼区間 0.02~0.67,  $p = 0.02$ ) で、「CRP 値」が 0.67 (95%信頼区間 0.46~0.98,  $p = 0.04$ ) であった (Table 4)。年齢、性別、喫煙歴、診断時の症状の有無、白血球数は統計的に有意な関連を認めなかった。

Table 4 Risk factors of positive finding of culture results despite negative finding of smear examination

	Adjusted relative risk (95% C.I.)	p
Age	0.98 (0.89–1.07)	0.60
Sex	0.81 (0.08–7.85)	0.86
No symptom	3.40 (0.37–30.88)	0.28
BMI < 18.5	0.11 (0.02–0.67)	0.02
Smoking	1.03 (0.08–12.64)	0.98
WBC	1.00 (1.00–1.00)	0.49
CRP	0.67 (0.46–0.98)	0.04

### III. 考 察

本研究の結果より、当院における非結核性抗酸菌症の臨床的背景は、中高年に多く男女比は女性が65.7%、男性が34.3%であった。BMIは正常の患者が多かった。検査所見上は炎症所見に乏しく、かつ抗酸菌塗抹検査陰性で抗酸菌培養陽性の割合が約75%を占めていた。

肺非結核性抗酸菌症の臨床的、細菌学的特徴についての現在までの報告をまとめると、本症患者の年齢は平均で50歳代後半から60歳代半ばで<sup>10)~13)</sup>、男女比は、1980年以前は男性が多く、1980年以降女性が増加し始め、現在は女性の方が多いとされている<sup>10)</sup>。患者はやせ型が多いとの記載が多いものの、BMIのデータとしては、平均で18から21である<sup>10)11)</sup>。診断時の臨床症状は、咳、痰が最も多く、次いで血痰であった<sup>14)</sup>。臨床検査所見では、炎症所見はいずれも軽度で白血球は平均で6,000/ $\mu$ l前後、CRPは平均で0.3~2.9mg/dlであった<sup>10)~13)15)</sup>。抗酸菌培養結果では、*M. avium* または *M. intracellulare* が検出される頻度が70.0~91.1%で最も高かった<sup>3)14)16)</sup>。

今回の我々の研究と過去のデータを比較すると、年齢、男女比、炎症所見、培養で検出された菌種は、ほぼ同様の結果が示されていた。しかし、BMIに関しては過去の報告と異なり、本研究では普通体重(18.5~25)の患者が65.4%を占め、平均値でも20.0であり、必ずしも「痩せ型」の患者が多いわけではないことが示されている。2010年の報告では、本症患者のBMIが増加傾向にあるとの報告もあり<sup>14)</sup>、我々のBMIのデータは近年の本症の現状をよく反映しているものと推定できる。

MAC症に関しては、1990年台前半から、結節気管支拡張型の病変の増加が注目され始め、中年女性に多いとされてきた。これらの報告と本研究を比較

する目的で、MAC症に関しては、画像所見からNB型とFC型に分類して各種の検討を行った。当院では、NB型113人、FC型3人と分類できた患者のなかではNB型が97%を占め、過去の報告(結核病棟を有した病院からの報告)<sup>10)13)</sup>よりもさらにNB型の割合が多い結果であった。また、性別に関しても、過去の報告とは異なりNB型とFC型の間で統計的には有意な違いは見られなかった。このような結果は、さらなる近年の傾向を反映している可能性と、結核病棟を持たない大学病院の特色を反映している可能性の2者が考えられる。本データおよび検索しうる限りの文献からでは確定的な結論を導くことは現在のところ困難で、多施設からのデータの集積が望まれる。

今回の細菌学的解析は、呼吸器系の材料(喀痰と気管支洗浄液)を合わせて行ったが、喀痰で診断がつく患者と気管支鏡検査による気管支洗浄液が必要になる患者とではその特徴が異なる可能性があるため、SP群とFB群に分けてその違いを検討した。その結果、FB群では年齢はより低く、画像上の陰影の拡がりがあり狭いという結果で、このことから、より早期の病変の患者では喀痰では診断がつきにくい、気管支鏡が必要となる可能性が推定された。なお、抗酸菌塗抹検査結果は両群間で統計的な有意差を認めなかったが、これは、気管支鏡を必要とした患者数が少なかったために、FB群全員抗酸菌塗抹陰性であったにも拘らず $\chi^2$ 乗検定上有意差が検出できなかったものと考えられる。この点に関しては、さらにn数を増やして評価していく必要がある。

さらに本研究のデータで興味深いのは、健康診断等で胸部X線写真にて本症を疑う陰影を指摘されて来院し、臨床症状出現前に本症と診断された患者が50%近くを占めていた点である。臨床症状出現前に本症と診断された患者の割合についての報告は、

2008年の診断基準改定以降(臨床症状が診断基準から削除された)には、我々が検索しえた範囲で認められなかった。臨床症状出現前に健診等を契機に診断される症例が約半数を占めることと普通体重の患者が増加していることをあわせて考えると、現在は、より早期に本症と診断される例が増えてきている可能性があると思われる。

このような早期診断例が増えてきている現状を反映してか、今回の研究では、抗酸菌検査の過程で培養陽性にも拘らず塗抹陰性であった患者が75%近くを占めていることが判明した。各種の診断技術が発展した昨今でも、抗酸菌培養は、結果が判明するまでかなり時間がかかるのが現実である。また遺伝子検査での確定診断が可能な菌種もあるが、すべての全菌種が保険適応になっているわけではない。臨床症状がないか、または乏しい患者が外来で精査をうけている場合、抗酸菌培養結果が出るころに外来受診を指示しておいても患者が受診しない可能性がある。患者が来院しない際は、多忙な外来診療の現場では確定診断や経過観察から漏れてしまう危険性もある。これを防ぐためには、画像上本症を疑う所見のある患者の場合は、たとえ臨床症状に乏しくかつ塗抹検査が陰性であっても、抗酸菌培養結果までを確実に確認できるように、検査側が臨床の担当医と直接コミュニケーションをとって支援していくことが必要である。

このような支援に役立つ目的で、本研究では抗酸菌培養陽性の結果に至るにも拘らず抗酸菌塗抹検査陰性となる危険因子について、2項ロジスティック解析で検討した。その結果、BMIが18.5以上であることとCRPが低いことが、抗酸菌培養陽性の結果に至るにも拘らず抗酸菌塗抹検査陰性となる危険因子であることが判明した。このような患者の場合は、特に抗酸菌培養結果の見逃しがないように積極的に臨床側にコミュニケーションをとっていくことが重要である。一般的に非結核性抗酸菌症の患者はやせ型の女性が多いとの知識が広まっており、画像上本症を疑う所見があっても、BMIが正常の場合は、塗抹検査陰性の確認のみで確定診断や経過観察から漏れてしまう危険性がありうる。これを防ぐためには、本研究のデータを検査側から臨床側に示し、確実に培養の結果まで確認することの重要性を啓蒙していくことや、培養の結果を単に電子カルテに表示するだけでなく、陽性の際は主治医に直接連絡す

る等の配慮が必要である。

しかしながら、BMI、CRPともに相対的な因子であり、検査医学的な理想としては、より客観的な早期診断のための検査の確立が望まれる。本症の治療の開始時期については議論があるものの、診断に関しては、より早期に確定診断を行うことが重要である。それによって必要な経過観察を行い適切な治療開始時期を決定することで、進行の抑制、予後の改善につながる可能性があるからである。現在行われているMAC PCRは、一般的に特異度は高いが、感度は70%前後であると言われている。我々の施設での検討でも、感度75%、特異度100%、陽性的中率100%、陰性的中率67%と同様の結果を得ており、MAC PCRは菌量が少ない時期の早期の診断には適していないと考えられる。近年、MAC症に関しては血清診断が可能になり保険適応も認められている。この検査は*M. avium*と*M. intracellulare*のglycopeptidolipidsに対する血清中のIgA抗体を検出するものである<sup>17)18)</sup>。この検査は喀痰の検体が採取しづらい(喀痰がほとんどでない)ごく早期病変の患者においても実施が可能であり、非侵襲的な検査として期待されている。しかし今のところ、国内の研究では感度84.3%、特異度100%<sup>18)</sup>、海外でのデータでは感度70.1%、特異度93.9%<sup>19)</sup>と診断能力は優れているものの、本疾患の患者を早期の段階で拾い上げるという点ではあまり適した検査であるとはいえないと考えられる。一方、肺非結核性抗酸菌症の患者のpredisposing factorについての研究も進んできている。例えば、肺非結核性抗酸菌症患者の全血培養では*M. intracellulare* やリポ多糖体に対するinterferon- $\gamma$ やIL-10の反応がコントロールと比較して低下しているとの報告がある<sup>20)</sup>。また、肺非結核性抗酸菌症患者の気道上皮は線毛運動の回数が低下しており、かつToll様受容体の反応が健常人の気道上皮と比較して低下しているとの報告もある<sup>21)</sup>。本症に罹患しやすい免疫学的バックグラウンド等の検索も含めた本症の検査の開発が進めば、補助診断の可能性が広がるかもしれない。

#### IV. 結 語

当院において肺非結核性抗酸菌症の診断基準を満たした患者143人を対象とし、臨床的、細菌学的背景について調査した。その結果、当院で肺非結核性抗酸菌症と診断された患者は、自覚症状が乏しく、

かつ胸部異常陰影の精査の結果，本症と診断される患者が多くを占めていることが判明した。さらに，抗酸菌培養陽性の結果に至るにも拘らず抗酸菌塗抹検査陰性であった患者が75%近くを占めていた。確定診断のために必要な培養検査の結果が判明するまでは時間がかかるため，多忙な外来診療の中ではこのような患者が確定診断や経過観察から漏れてしまう危険性もある。これを防ぐためには，本研究のデータを臨床側にも知ってもらうとともに，検査側から臨床側に対し，臨機応変な支援を行っていくように常に工夫していくことが必須である。

## 文 献

- 1) Prince DS, Peterson DD, Steiner RM, et al. Infection with *Mycobacterium avium* complex in patients without predisposing conditions. *N Engl J Med* 1989; 321: 863-8.
- 2) Reich JM, Johnson RE. *Mycobacterium avium* complex pulmonary disease presenting as an isolated lingular or middle lobe pattern. The Lady Windermere syndrome. *Chest* 1992; 101: 1605-9.
- 3) 坂谷 光. 非定型抗酸菌症の疫学と臨床. *結核* 1999; 74: 377-84.
- 4) 森本 耕, 岩井 和, 大森 正, 他. 日本の非結核性抗酸菌症死亡に関する統計的分析. *結核* 2011; 86: 547-52.
- 5) 倉島 篤, 鈴木 克, 網島 優, 他. 肺非結核性抗酸菌症診断に関する指針 2008 年. *結核* 2008; 83: 525-6.
- 6) 樋口武史. 検査材料. 編集 日本結核病学会抗酸菌検査法検討委員会. *結核菌検査指針 2007*. 東京: 財団法人結核予防会; 2008. p.13-20.
- 7) 樋口武史. 塗抹検査. 編集 日本結核病学会抗酸菌検査法検討委員会. *結核菌検査指針 2007*. 東京: 財団法人結核予防会; 2008. p.22-30.
- 8) 斉藤 肇. 分離培養法. 編集 日本結核病学会抗酸菌検査法検討委員会. *結核菌検査指針 2007*. 東京: 財団法人結核予防会; 2008. p.31-50.
- 9) 斉藤 肇. 抗酸菌同定. 編集 日本結核病学会抗酸菌検査法検討委員会. *結核菌検査指針 2007*. 東京: 財団法人結核予防会; 2008. p.51-80.
- 10) 奥村 昌, 岩井 和, 尾形 英, 他. 肺 *Mycobacterium avium* complex (MAC) 症の結核類似空洞型と結節性気管支拡張型, その発症要因ならびに予後因子に関する臨床的検討. *日本呼吸器学会雑誌* 2006; 44: 3-11.
- 11) Yamazaki Y, Kubo K, Takamizawa A, et al. Markers indicating deterioration of pulmonary *Mycobacterium avium*-intracellulare infection. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 1851-5.
- 12) 岡村 英, 塚口 勝, 生野 雅, 他. 肺非定型抗酸菌症の増悪因子の検討 栄養障害との関連. *結核* 1999; 74: 341-5.
- 13) 森本 耕, 石川 理, 守屋 敦, 他. 肺 MAC 症の病型, 男女別の臨床的検討. *結核* 2008; 83: 711-5.
- 14) 恐田 尚, 小林 英. 一次感染型肺 *Mycobacterium avium*-intracellulare complex 症の経年的変化. *結核* 2010; 85: 447-52.
- 15) 原田 進, 原田 泰, 落合 早, 他. 肺 MAC 症の死亡例の臨床的検討 5 年以上経過を観察した生存例と対比して. *結核* 2002; 77: 709-16.
- 16) 東村道雄, 下出久雄, 喜多舒彦, 他. 日本における肺非定型抗酸菌症の疫学的・細菌学的研究. *結核* 1980; 55: 273-80.
- 17) Schorey JS, Sweet L. The mycobacterial glycopeptidolipids: structure, function, and their role in pathogenesis. *Glycobiology* 2008; 18: 832-41.
- 18) Kitada S, Kobayashi K, Ichiyama S, et al. Serodiagnosis of *Mycobacterium avium*-complex pulmonary disease using an enzyme immunoassay kit. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177: 793-7.
- 19) Kitada S, Levin A, Hiserote M, et al. Serodiagnosis of *Mycobacterium avium* complex pulmonary disease in the USA. *Eur Respir J* 2013; 42: 450-60.
- 20) Kartalija M, Ovrutsky AR, Bryan CL, et al. Patients with nontuberculous mycobacterial lung disease exhibit unique body and immune phenotypes. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187: 197-205.
- 21) Fowler CJ, Olivier KN, Leung JM, et al. Abnormal nasal nitric oxide production, ciliary beat frequency, and Toll-like receptor response in pulmonary nontuberculous mycobacterial disease epithelium. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187: 1374-81.

## 形態学的な診断が困難であった卵形マラリアの1例

日谷明裕\*<sup>1</sup> 大槻和花\*<sup>2</sup> 高谷 周\*<sup>3</sup>  
党 雅子\*<sup>4</sup> 春木宏介\*<sup>5</sup>

### A Case of *Plasmodium Ovale* Malaria

#### —Morphological Diagnostic Difficulty and Utility of Rapid Diagnostic Tests—

Akihiro HITANI, MD\*<sup>1</sup>, Waka OTSUKI\*<sup>2</sup>, Shu TAKAYA, MD, PhD\*<sup>3</sup>,  
Masako TO, MD, PhD\*<sup>4</sup> and Kosuke HARUKI, MD, \*<sup>5</sup>

A 46-year-old Japanese man was referred to our travel clinic because of high fever for the past 7 days. He worked as an engineer for a month in Zambia and returned to Japan 2 days ago. He had a high-grade fever of 40.5°C. Examination of the palpebral conjunctiva showed no evidence of anemia. Liver and spleen were not palpable. Blood sample was collected at the time of the febrile paroxysm. Malaria parasites were detected by examination of Giemsa-stained thin blood films. The dominant feature of parasite was early trophozoite with a low parasitemia (0.0469%, 1,857.6/ $\mu$ L). The James' stippling was absent. Schizonts and gametocytes were scarce. As ring morphology was quite variable, identification of species might not be possible. Identification of species is more difficult than usual, on the grounds that: 1) the blood sample contains rare early trophozoites, 2) the level of parasitemia is low, and 3) it is quite possible for parasites to be transformed due to the inappropriate treatment. Finally, the diagnosis was confirmed by nested PCR.

Examination of Giemsa-stained blood films is the "gold standard" for detection and identification of organisms. However, in non-endemic countries, trained laboratory personnel are scarce and the most may be inexperienced in malaria diagnosis. It is recommended that personnel continue to gain experience by participating in external quality assurance schemes, and that routine laboratories utilize rapid diagnostic tests (RDTs) concurrently. The availability of simple and accurate RDTs could aid the diagnosis in no-endemic countries. 【Case Report】

[Rinsho Byori 61 : 32~37, 2013]

Corresponding author: Akihiro HITANI, MD, Department of Clinical Laboratory, Dokkyo Medical University Koshigaya Hospital, Koshigaya 343-8555, Japan. E-mail: hitani@dokkyo.med.ac.jp

【Key Words】 *Plasmodium ovale* malaria (卵形マラリア), early trophozoite (早期栄養体), rapid diagnostic test (迅速診断キット)

受付 2012 年 8 月 6 日・受理 2013 年 1 月 21 日

\*<sup>1,4,5</sup> 獨協医科大学越谷病院臨床検査部 (〒343-8555 越谷市南越谷 2-1-50)

\*<sup>2</sup> 聖隷横浜病院薬剤課, \*<sup>3</sup> 同 救急科 (〒240-8521 横浜市保土ヶ谷区岩井町 215)

\*<sup>5</sup> Dr. Med. Sci, M. Trop. Med. (Liverpool)

マラリアは致死的にもなりうる重要な感染症であるため帰国者の診療時に早急な診断確定が必須である。しかし一般医療機関の医師、臨床検査技師にとっては診断が非常に困難である。標準的な診断法は光学顕微鏡を用いたギムザ染色による。我が国では症例数が少なく臨床検査技師の大多数は日常の業務でマラリア原虫に遭遇することがほとんどなく原虫の形態に熟知することができない。顕微鏡による診断法を補助するものとして迅速診断キット(以下、RDT と略)と、ある程度時間を費やす PCR による遺伝子検査があるが両者とも保険適応はなく普及していない。一般的に RDT の有用性は明らかであるが我が国で認可された検査法ではないので、これを用いて診断を確定することはできない<sup>1)</sup>。

今回、我々は形態学的に診断に苦慮した卵形マラリアの一例を経験した。その理由として幼若な栄養体が多数を占めたこと、低い原虫血症、現地における不完全な治療の可能性などが考えられた。診断確定の補助として RDT を使用し迅速に治療を開始することができた。RDT の有用性について考察したので報告する。

## I. 症例(46 歳男性)

主 訴：発熱、悪寒戦慄

既 往：腎癌にて左腎摘出(35 歳)

職 業：医療機器エンジニア

現病歴：2011 年 5 月 4 日より 31 日までザンビア東部のチピタに国際医療協力の専門家として滞在中。滞在中、深夜以降に屋内で蚊に刺された。28 日より発熱あり、30 日に現地の医療機関を受診しマラリアの検査を行ったが陰性であった。6 月 3 日に聖隷横浜病院トラベルクリニックを受診し末梢血の薄層塗抹標本にてマラリア原虫を認めた(Fig. 1)。ほとんどの原虫が幼若な栄養体であり、赤血球の感染率は 0.0469%、感染赤血球は正常赤血球よりやや大きく卵形で鋸歯状縁を認めた。また斑点は認められなかった。30 分程の観察の後、ようやく分裂体と雄性生殖母体をわずかに観察した。渡航地域が東アフリカである事と原虫の形態から卵形マラリアを最も疑い入院となった。

身体所見(入院時)：体温 40.3°C、顔面の軽度浮腫あり、肝脾は触れず。

画像所見(入院時)：腹部超音波検査では肝腫大なく脾腫を認めた(Spleen index: 21.9)。入院時検査所

Table 1 Laboratory study at admission

WBC	3,870/ $\mu$ L
neutrophil	77.5 %
RBC	396 $\times$ 10 <sup>4</sup> / $\mu$ L
Hb	13.5 g/dL
Ht	37.1 %
Plt	3.3 $\times$ 10 <sup>4</sup> / $\mu$ L
CRP	3.1 mg/dL
Parasite density	1,857.6/ $\mu$ L
Parasitemia percentage	0.0469 %
AST	29 IU/L
ALT	31 IU/L
$\gamma$ -GTP	16 IU/L
ALP	163 IU/L
LDH	333 IU/L
BUN	15.2 mg/dL
Cre	1.39 mg/dL
Urinary protein	1+
Occult hematuria test	Negative

見を Table 1 に示す。

経 過：メフロキン 275mg 錠を 3 錠、2 錠、1 錠と 8 時間おきに内服し症状は改善した。ヒト感染性マラリア原虫 4 種鑑別 nested PCR を依頼し卵形マラリア原虫の単純感染と診断した。PCT<sub>10</sub>(治療開始後に原虫数が初期値の 10%に低下するまでの時間)は 60 時間、FCT(治療開始後に 37.5°C未滿に解熱するまでの時間)は 6 時間であった。根治療法に先立ち赤血球内の G6PD(glucose-6-phosphate dehydrogenase)の活性測定を依頼し正常の活性であると確認した。プリマキンは熱帯病治療薬研究班(略称)より供与を受け、使用に関しては聖隷横浜病院倫理委員会に承認された。プリマキン塩基 15mg/日を 14 日間投与し合併症は認められなかった。

## II. 考 察

我々が苦慮した理由として、以下四つの理由が考えられる。まず幼若な栄養体が多数を占めたことが挙げられる。分裂体の破裂とともに多数のメロゾイトが放出され新たな赤血球に感染する<sup>2)</sup>が、熱発作は分裂体の破裂に一致する(Fig. 2)。Plasmodium vivax(以下、Pv と略)、Plasmodium ovale(以下、Po と略)、Plasmodium malariae(以下、Pm と略)ではほとんどの場合、種々の発達段階が同時に観察されるが、採血の時期により一定の段階の形態が優勢となる<sup>2)</sup>。すなわち悪寒戦慄の時期には分裂体が最も多

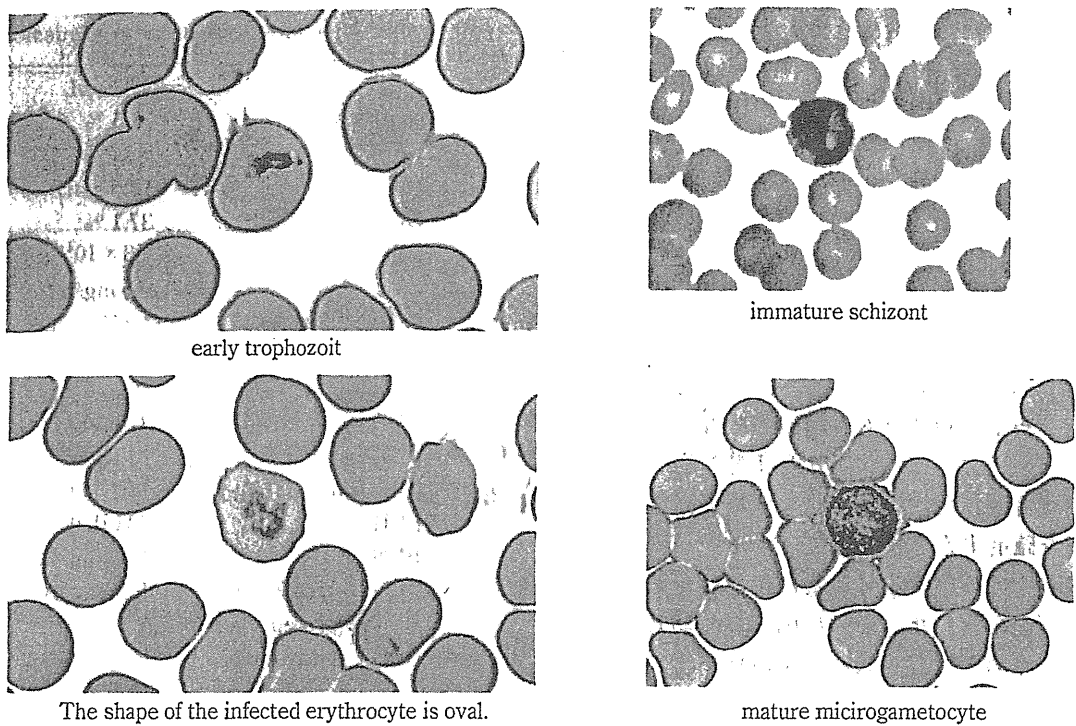


Figure 1 Photomicrographs of *Plasmodium ovale* in this case (×1,000)

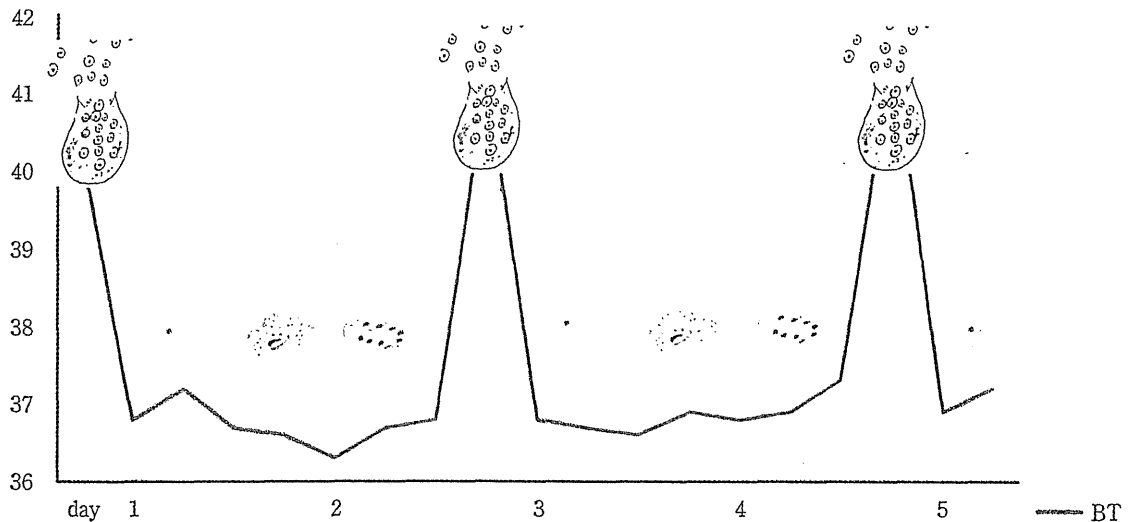


Figure 2 Life cycles of *P. ovale* and malaria paroxysms.

Within erythrocytes, merozoites develop from ring forms into trophozoites and then into schizonts over 48 hours (*P. ovale*). The classic malaria paroxysm lasts several hours, can occur with a regular periodicity coinciding with the synchronous rupture of blood schizonts.

(\*This drawing is truly original and illustrated by the first author.)

く観察される。本症例は熱発作の直後に採血を行っており、このため観察しうる形態のほとんどが幼若な栄養体であったと考えられる。Fig. 3はそれぞれの原虫の発育段階を特色がわかるように筆者がスケッチしたものである。幼若な早期栄養体は種の区別

がむずかしいことがわかる。さらにPoの栄養体にはJames' stippling (Schüffner 様斑点)があるとの先入観が強く、その考えが診断に至る過程を難しくした。

次に低い原虫血症が挙げられる。low parasitaemiaの定義は薄層塗抹標本にて0.5%未満の感染率と定

義され<sup>3)</sup>、本症例では 0.0469%であり、この基準を満たしていた。受診時の標本の観察にかけた時間は 30 分程度であり、帰国後診療の多忙な外来の合間にこれ以上の時間は費やせなかった。以下に、原虫血症が低い場合の診断の困難さについて記載された教科書の一部を引用する。少数の幼若な栄養体のみを含む標本では種の同定は不可能と推測される。リング状の形態は変異に富み、*Plasmodium falciparum* (以下、Pf と略)の早期栄養体は Pm の早期帯状体または Pv の早期アメーバ体によく似ていることがあり、リング状の形態だけを基に Pf を除外しないことが大切である<sup>4)</sup>。

三番目の理由として現地の医療機関にて投薬を受けていることが挙げられる。本人に確かめたところ、現地の医師は“解熱鎮痛薬”と話したそうだが、抗マalaria薬を 100%服用していないと断言できなかった。医療教育を受けていない人が通訳をした場合、意図的ではなく医師の話す言葉の意味を変えるかも知れないからである<sup>5)</sup>。たとえばスワヒリ語の homa は「発熱」と「マalaria」という二つの意味があり間違えやすい。このため不完全な治療により原虫の形態が変化している可能性も考慮せねばならなかった。

最後の理由として、ザンビア滞在の前にベナン、ソロモン諸島などマalaria流行地へ頻繁な滞在があった。したがって混合感染の可能性も考慮しなければならなかった。混合感染は実際より低く見積もられているがサハラ砂漠以南のアフリカでは Pf の感染はしばしば Po または Pm と同時に起こる<sup>6)</sup>。

最終的に、分裂体と雄性生殖母体をわずかに観察した事と患者の滞在地域より Po あるいは Pm による感染を推測したが上述の四つの理由により確定はできなかった。Pf との混合感染を完全に否定できなかったため受診時に塩酸メフロキンの投与を開始し、同時に補助診断法として RDT を使用した。さらに nested PCR の検査を依頼し Po の単純感染と診断した。

マalaria診断の遅れは、まず問診により医師が疾患を思い浮かべないことが挙げられる。次に診断の gold standard はギムザ染色によって濃塗標本と薄層塗抹標本を作製し観察することに尽きるが、いかに犀利な感覚であっても熟練しなければ原虫を検出し種の鑑別を行うことは難しい。初診でどの程度の診断の間違いがあるかについて文献的に調べると、少し古い引用ではあるが、1979 年から 1993 年の間にカリフォルニア州ロサンジェルス市の ER(救命救急

外来)を受診した 20 例の熱帯熱マalaria患者で初期に診断確定され ER 内で抗マalaria薬の投与ができたものは 4 例であったという報告がある<sup>7)</sup>。また、1992 年の英国における 267 例のマalaria患者を対象とした調査では、4 つの種のなかでも特に卵形マalariaの診断がむずかしく、17 例の卵形マalaria患者のうち最初の検査室で正確に診断できたのは 5 例ほどであった<sup>8)</sup>。

診断確定するまでの時間を調査した我が国の報告では、国立国際医療研究センターを 2005~2010 年に受診した輸入マalaria 50 例を対象とした調査<sup>9)</sup>において、同施設を最初に受診した者の診断確定までの平均日数は 2.8±1.2 日であった。一方、他院を受診後に同院を受診した者の日数は 4.9±2.5 日であり診断の遅れが認められた。

マalaria非流行地にて、診断の間違い・遅れを改善するためには、①医師、技師へ生涯教育を行う、②専門家へ早急に相談できるシステムを利用する、③補助診断法を活用する、などが挙げられる。WHO においても光学顕微鏡と臨床診断の限界を克服するために簡単で費用効果の高いマalaria検査の必要性が強調されている (WHO 1996)。

補助診断法においてはマalaria抗原を検出するキットは多種類あり入手可能であるが、研究用試薬の範疇に入り、我が国では法的にこれを用いて診断することはできない<sup>1)</sup>。キットに用いられる原虫特異蛋白としては、①Pf 原虫(栄養体および早期生殖母体)に存在する可溶性蛋白 histidine-rich protein 2 (HRP-2)、② plasmodium lactate dehydrogenase (pLDH) (これには血中の Pf 原虫に特異的なもの、Pv 原虫に特異的なもの、Pf 以外の 3 種の原虫に共通なものがある。)、③4 種の原虫が共通して保有する aldolase の三つが挙げられる。これらが組み合わせたいくつかのキットが販売されている。

本症例では上述の①と②に対するモノクローナル抗体を用いた SD BioLine Malaria Antigen P.f/Pan<sup>®</sup> (STANDARD DIAGNOSTICS 社)、Entebe Malaria Cassette<sup>®</sup> (Laboratorium Hepatika 社)を使用した。前者は HRP-2 と 4 種の原虫すべてに共通する pLDH を検出し Pf とその他の原虫との鑑別が可能である。後者は HRP-2 と Pv に特異的な pLDH を検出することが可能で Pf と Pv の鑑別が可能である。

Fig. 4 のごとく SD キットにおいて Malaria Antigen P.f/Pan の 4 種の原虫すべての pLDH を検出する



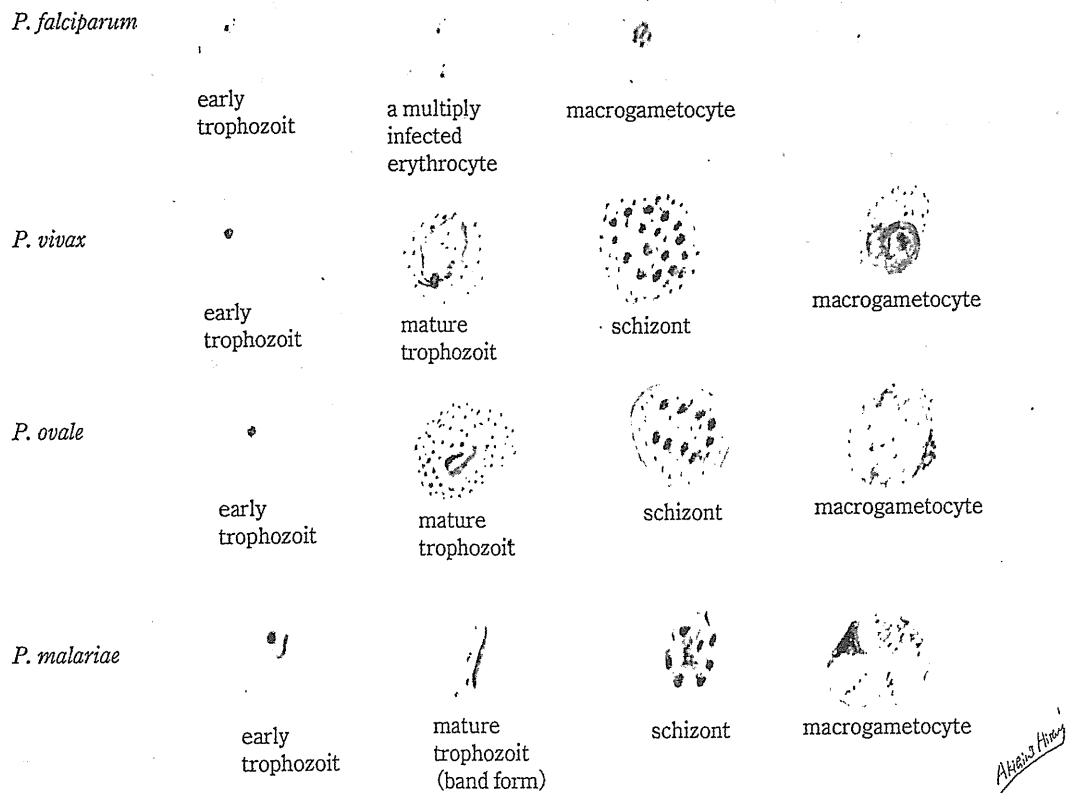


Figure 3 *Plasmodium* parasites: morphology of successive developmental stages in Giemsa-stained thin blood smears. (\*This drawing is truly original and illustrated by the first author.)

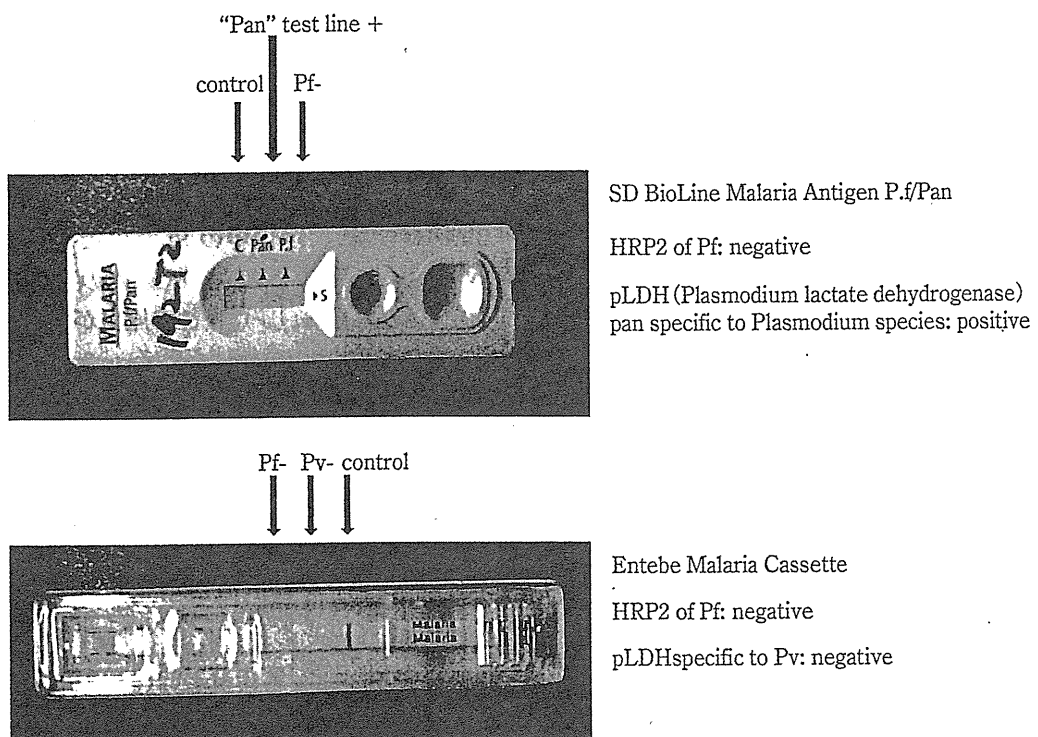


Figure 4 Reactivity to *Plasmodium ovale* malaria parasite in SD BioLine Malaria Antigen P.f/Pan and the Entebe Malaria Cassette.

バンドのみが薄く陽性に検出された。すなわち SD キットでは Pf 陰性で Pan が陽性、Entebe キットでは Pf と Pv はともに陰性であった。したがって RDT のみによる解釈では、Pf と Pv ではないマラリアということになる。この結果は nested PCR による最終的な診断と一致した。本症例では、このように RDT を組み合わせることにより、形態学的診断が難しい Po の診断の推測が可能であった。

最近、期待がもたれている RDT としては、Binax NOW<sup>®</sup>がある。HRP-2 とヒトに感染を起こす 4 種の原虫すべてに共通する aldolase を検出する。このキットはサルマラリア原虫 *Plasmodium knowlesi* のヒト感染の際も aldolase を検出したとの報告がある<sup>10)</sup>。他の RDT の操作も簡便であるが、このキットはさらに取扱いが易しく、判定までの時間は 15 分程度である。さらに試薬が一つであることが検査者の負担を軽減すると思われる。添付文書上、Pf の感度 99.7%、特異度 94.2% である。興味深いことに、Pf の原虫血症が高度な場合、それを半定量的に検出するマーカーとしての有用性が検証されつつある<sup>11)</sup>。オランダの van Gool らによる 257 名の海外渡航後の Pf 患者を対象とした研究によれば、栄養体が 50,000/ $\mu$ l (赤血球の感染率 > 1%) をこえる患者 (n = 23) のすべてに、aldolase と HRP2 の両方が陽性に検出され、aldolase 陰性で HRP2 のみが陽性の場合、「赤血球の感染率 > 1%」を除外する信頼できるマーカーとなると示されている。本キットは我々も参加している「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」に関する研究班において既に使用されており、現在我が国の輸入症例に対して評価が行われている。帰国後診療を行う医療機関において将来的に導入することが望ましいと考えられる。

### III. 結 語

本症例のように種々の条件によりマラリア原虫の形態は変化に富む。今回我々は採血時期により早期栄養体が優勢に観察され形態学的診断が困難であった卵形マラリアを経験し、RDT の組み合わせにて診断を推測し nested PCR にて最終診断を行った。一般的に RDT の有用性は明らかであり顕微鏡法と組み合わせると診断能力の向上を図ることができる。これから増えていくと予測される帰国後診療を行う医療機関において、形態学的診断の更なる教育と

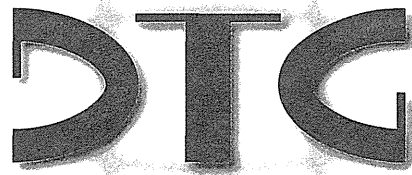
RDT の導入を提案する。

nested PCR は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、狩野繁之先生にお願いしたので、ここに感謝する。

### 文 献

- 1) 春木宏介. マラリアの診断と治療. *Medical Practice* 2008; 25: 835-9.
- 2) Nothdurft HD. Apicomplexa/Sporozoa: Hämosporidien. In: Neumeister B, Geiss HK, Braun RW, et al. editors. *Mikrobiologische Diagnostik*. 2nd ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2009. p.1045-54.
- 3) White NJ. Malaria. In: Cook GC, Zumla AI, editors. *Manson's Tropical Diseases*. 22<sup>nd</sup> ed. London: SAUNDERS ELSEVIER; 2009. p.1237.
- 4) Rogers WO. *Plasmodium* and *Babesia*. In: Murray PR, Baron EJ, Landry ML, et al. editors. *Manual of Clinical Microbiology*. 9th ed. Washington, DC: ASM PRESS; 2007. p.2040-51.
- 5) Maartens G, Mwaba P, Zumla AI. General Approach to the Patient. In: Cook GC, Zumla AI, editors. *Manson's Tropical Diseases*. 22<sup>nd</sup> ed. London: SAUNDERS ELSEVIER; 2009. p.96.
- 6) White NJ. Malaria. In: Cook GC, Zumla AI, editors. *Manson's Tropical Diseases*. 22<sup>nd</sup> ed. London: SAUNDERS ELSEVIER; 2009. p.1224.
- 7) Kyriacou DN, Spira AM, Talan DA, et al. Emergency department presentation and misdiagnosis of imported falciparum malaria. *Ann Emerg Med* 1996; 27: 696-9.
- 8) Milne LM, Kyi MS, Chiodini PL, et al. Accuracy of routine laboratory diagnosis of malaria in the United Kingdom. *J Clin Pathol* 1994; 47: 740-2.
- 9) 水野泰孝, 加藤康幸, 竹下 望, 他. 最近 5 年間の輸入マラリア 50 例の検討 (抄). *感染症学雑誌* (第 85 回総会抄録集) 2011; 85: 172.
- 10) van Halbeek JJ, Rutten M, Koelewijn R, et al. Human *Plasmodium knowlesi* infection detected by rapid diagnostic tests for malaria. *Emerg Infect Dis* 2009; 15: 1478-80.
- 11) van Gool T, van Wolfswinkel ME, Koelewijn R, et al. A simple and fast method to exclude high *Plasmodium falciparum* parasitaemia in travellers with imported malaria. *Malar J* 2011; 10: 300.

ドイツ熱帯医学国際保健協会・マラリア予防ガイドライン  
(2012年4月の状況)



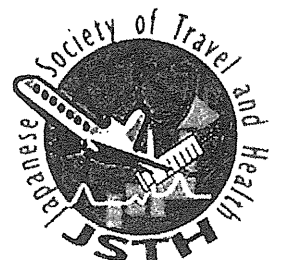
*Deutsche Gesellschaft für Tropenmedizin und  
Internationale Gesundheit (DTG)*

*Empfehlungen zur Malariavorbeugung*

Stand April 2012

翻訳：日谷明裕<sup>1,2)</sup> 党雅子<sup>1)</sup> 叶一乃<sup>1)</sup> 大槻和花<sup>3)</sup> 木村幹男<sup>4)</sup> 春木宏介<sup>1,2)</sup>

- 1) 獨協医科大学越谷病院 臨床検査部
- 2) 獨協医科大学越谷病院 感染制御部
- 3) 聖隷福祉事業団 聖隷横浜病院 薬剤課
- 4) 財団法人 結核予防会新山手病院 内科



# 目 次

	頁
1. マラリア予防	3
1.1. 虫さされを避けること（暴露予防）	3
1.2. 薬剤による予防（化学予防）	3
2. 抗マラリア薬	4
2.1. アルテメーサー/ルメファントリン	4
2.2. アトバコン/プログアニル	4
2.3. クロロキン	4
2.4. ドキシサイクリン	4
2.5. メフロキン	5
2.6. その他の抗マラリア薬	5
2.7. 体重に応じた投与量の調整	6
表1 予防内服と治療に用いる抗マラリア薬の量	7
3. 発症した場合の行動	8
4. 旅行地域に応じたマラリア予防の推奨	9
表2 マラリア薬物予防、スタンバイ治療の国別の推奨方法	10
地図 マラリア予防2012	22
5. 特別なグループ	23
5.1. 小児	23
表3 小児と若年者のマラリア予防内服の用量	23
5.2. 妊婦	25
5.3. 長期あるいは頻回に熱帯地域に滞在するもの	25
5.3.1. 長期の旅行者でマラリア流行地に4週以上滞在するもの、例) バックパッカー、世界一周をする旅行者、ビジネス目的の旅行者	25
5.3.2. マラリア流行地からの移民とその子供（現在はドイツに住んでいるか場合によってはドイツで出生している。ときおり故国に2-3ヶ月-すなわち片親または両親の故国-に行く。）	25
5.3.3. マラリア流行地への短期の旅行を頻回におこなう旅行者	26
5.3.4. 海外勤務者とその家族で3ヶ月を超えてマラリア流行地に定住するもの	26
5.3.5. 外国での勤務者への推奨	28
5.4. 持病のある旅行者	29
6. 医師が行うマラリア相談のためのチェックリスト	32
7. さらに情報を得るために	32
8. 訳者あとがき	34