

## 5. 特別なグループ

### 5.1. 小児

小児のマラリア予防はまず第一に徹底的な曝露予防にある（ベッドと遊び場の上の蚊帳、殺虫剤を浸透させた衣服）。乳児の予防内服にはクロロキンとプログアニルが向いているが、この組み合わせでは他剤に比較して効果はあきらかに低い。メフロキン（Lariam®）は体重5kg以上、生後3か月以降で認可されている。ドキシサイクリンは歯牙の成長と造骨に対して副作用が出現する可能性から、9歳になってはじめて処方可能となる（生後8年以降）。アトバコン/プログアニル（Malarone®Junior 1錠あたり62.5mg/25mg 含有）は、予防内服では体重11kg以上の小児に認可され、治療では体重5kg以上で使用可能である。CDCはアトバコン/プログアニルにつき、体重5kg以上の乳児において継続的な予防内服を推奨しており、用量は体重5kg－8kgの小児にはMalarone®Junior 1/2錠、体重8kgを超え11kgまではMalarone®Junior 3/4錠である。上記を行う場合は適応外使用が問題となるため、両親に対して適格で十分な、しかも適切に文書化された情報提供が必要となる。体重5kg未満の小児の治療におけるMalarone®Juniorの安全性と有効性に関して、データは示されていない。アルテメーター/ルメファントリン（Riamet®）は体重5kg以上の小児に認可されている。

母乳のみで栄養を行っている乳児でも個別にマラリア予防内服が必要となり、予防内服を行っている母親の母乳では乳児に十分な防御効果を達成できない！

Resochin®は1錠あたりクロロキン塩基155mg、Resochin®juniorは1錠あたりクロロキン塩基50mgを含有する。

表3 小児と若年者のマラリア予防内服の用量

| 体重kg 年齢（月、年） | 週あたりの錠数               |                        |                  | 1日あたりの錠数          |                     |                                   |                           |
|--------------|-----------------------|------------------------|------------------|-------------------|---------------------|-----------------------------------|---------------------------|
|              | クロロキン<br>50mg<br>塩基/錠 | クロロキン<br>155mg<br>塩基/錠 | メフロキン<br>250mg/錠 | プログアニル<br>100mg/錠 | ドキシサイクリン<br>100mg/錠 | アトバコン/プログアニル<br>62.5/25mg/Junior錠 |                           |
| 5-8          | 4か月未満                 | 0.5                    | ---              | 0.125             | 0.25                | ---                               | 1/2                       |
| 9-10         | 4-11か月                | 1                      | ---              | 0.25              | 0.25                | ---                               | 3/4                       |
| 11-14        | 1-2歳                  | 1.5                    | 0.5              | 0.25              | 0.5                 | ---                               | 1                         |
| 15-18        | 3-4歳                  | 2                      | 0.75             | 0.375             | 0.5                 | ---                               | 1                         |
| 19-24        | 5-7歳                  | 2.5                    | 1                | 0.5               | 0.75                | ---                               | 1 (20kg超える場合2錠)           |
| 25-35        | 8-10歳                 | 3.0-3.5                | 1                | 0.75              | 1                   | 0.5                               | 2 (30kg超える場合3錠)           |
| 36-50        | 11-13歳                | 3.5-5                  | 1.5-2            | 1                 | 1-1.5               | 0.75                              | 3 (40kg超える場合<br>成人用の錠剤1錠) |
| >50          | >13歳                  | 5-6                    | 2                | 1                 | 2                   | 1                                 | 成人用の錠剤1錠                  |

#### 予防内服の用量の基準：

クロロキン塩基：5mg/体重1kg/週

プログアニル：3mg/体重1kg/日

メフロキン（体重5kg以上）：5mg/体重1kg/週

アトバコン/プログアニル（体重11kg以上40kgまで）：1日に体重10kgあたり Malarone® Junior (62.5mg/25mg) を1錠

ドキシサイクリン（8歳以上）：1.5－2.0mg/体重1kg/日（最大量は1日100mgまで）

## 緊急にスタンバイ治療行う際の用量の推奨

### クロロキン

クロロキン塩基にして、体重1kgあたり10mgで治療を開始する。  
治療開始6時間後に、クロロキン塩基を体重1kgあたり5mg追加で内服  
治療開始24時間後に、クロロキン塩基を体重1kgあたり5mg追加で内服  
治療開始48時間後に、クロロキン塩基を体重1kgあたり5mg追加で内服

### メフロキン

体重5-45kg：体重1kgあたり15mgを内服し、6-24時間後に体重1kgあたり10mgを追加する。あるいは、体重1kgあたり25mgの単回投与で内服する（単回投与は2回の分割投与と同じ効果があるが、文献上は、より頻回の嘔吐が出現することと関連があるとされる）。

体重45kg以上：成人量を参照

錠剤は粉々につぶして、水、牛乳あるいはその他の飲み物で懸濁して投与することができる。

### アトバコン/プログアニル

体重5-8kg：Malarone®Junior錠を2錠1日1回投与、3日間連続

体重9-10kg：Malarone®Junior錠を3錠1日1回投与、3日間連続

体重11-20kg：Malarone®錠を1錠1日1回投与、3日間連続

体重21-30kg：Malarone®錠を2錠1日1回投与、3日間連続

体重31-40kg：Malarone®錠を3錠1日1回投与、3日間連続

>40kg：Malarone®錠を4錠1日1回投与、3日間連続

製造業者は吸収を改善させるために、食事と一緒に、特に牛乳と一緒に内服することを推奨している。

### アルテメーター/ルメファントリン（20mg/120mgを1錠に含有）

体重5kg以上で、成人の計6回投与（初回、8時間後、24時間後、36時間後、48時間後、60時間後）と同様に認可されている。

体重5kg以上15kg未満：1回量は1錠

体重15kg以上25kg未満：1回量は2錠

体重25kg以上35kg未満：1回量は3錠

体重35kg以上：1回量は4錠

製造業者の情報によると、錠剤は粉砕可能である。吸収を改善するために、飲食物と一緒に内服するべきである。

小児に対して薬物を使用するとき一般的に通用することであるが、服用後30分以内に嘔吐した場合は、新たに全量を投与するべきである。服用後30-60分に嘔吐した時は、半分量を追加投与する。服用後60分経過した後に嘔吐した場合は、すでに服用され吸収されているとして再投与の必要はない。この原則からはずれるが、アトバコン/プログアニルとアルテメーター/ルメファントリンの製造業者は、服用後1時間以内に嘔吐した場合はもう一度全量投与することを推奨している。

## 5.2. 妊婦

原則として、マラリア流行地域への観光旅行は妊娠の後にずらすように助言するべきである。妊娠中のマラリア罹患は母子ともに非常に高いリスクが伴う！

妊娠中の予防内服は条件付きにおいてのみ可能である。服用しても胎児の発育に対して危険がないという確証のある薬剤は存在しない。個々のケースにおいて、経験のある医師によってリスクと有用性を厳格に検討する必要がある。曝露予防のために推奨されている処置はおこなうことができる。

万が一、マラリア流行地への滞在がどうしても避けられないものであれば、第一3半期を過ぎてからメフロキンが予防内服と緊急スタンバイ治療に推奨される。数千人の妊娠女性の経験からすると、メフロキンの予防内服では奇形あるいは胎児毒性のリスクは通常より高くないとされている。スイスと異なりドイツの専門家情報においては、製造業者よりメフロキンの服用中および直近の内服より3ヶ月は避妊することが推奨されている。適切な説明があれば原則として適応外使用は可能であり、高リスクと思われる状況下では合理的でもある。アトバコン/プログアニル (Malarone®) については今日まで十分なデータがなく、万が一妊娠中あるいは授乳中に使用する場合は、厳格にリスクを考慮するべきである。これはアルテメーター/ルメファントリン (Riamet®) による治療にもあてはまる。ジヒドロアルテミシニン/ピペラキン (Eurartesim®) は、他に適格で効果のある抗マラリア薬が使用可能な場合は、妊娠中に使用してはならない。本剤を内服している女性は、治療中は授乳をしてはならない。ドキシサイクリンは妊娠中も授乳中も禁忌である。クロロキン+プログアニル (Resochin®とProguanil®) は今日までの知見からして、他の抗マラリア薬と比較して明らかに効果が低いが、妊娠中と授乳中に予防内服として使用可能である。

## 5.3. 長期あるいは頻回に熱帯地域に滞在する者

すべてのグループに対して、幅広く掘り下げた詳細な個別の熱帯医学的なコンサルテーションが絶対に必要であるが、その中でもとくにこの集団にあてはまり、その際には、いろいろある中でも特に「予測されるマラリアのリスク」(活動、地域、季節、持病、年齢、原虫の薬剤耐性、防蚊対策・使用可能な薬剤の忍容性による)を判定し、適切な推奨事項を明確に伝えるべきである。

このような相談は、もっぱら熱帯医学の追加の専門資格保有者(訳注:ドイツでは内科専門医を取得したあとに追加で取得する資格という意味でZusatzbezeichnungというので、このように訳した)あるいは熱帯にて同等の経験を積んだ医師によってなされるべきである。

長期の外国滞在はさまざまな目的をもって楽しむことができるが、それによって明らかにさまざまなマラリアのリスクをも甘んじることになる。長期の熱帯地域滞在者は以下のグループに分類される。

### 5.3.1. 長期の旅行者でマラリア流行地に4週間以上滞在するもの、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

このグループは以下のように特徴付けられる。:彼らは常に旅行しており、定住することはない。滞在地はかわり続け、その地域はしばしば曝露のリスクが高い(夜間は頻繁に野外で過ごすか、防蚊対策の確実ではないロッジで泊まる)。現地のマラリアの状況や医学的な処置が利用可能であるという知識を持ち合わせていない。辺境の地でマラリアの診断と治療は困難であること、旅行の中止は不愉快であることを伝え、長期旅行者にとって予防内服の推奨は受け入れやすくなる。

**推奨:** DTGの国別の推奨に一致した予防内服、4章・表2、10-21ページ

### 5.3.2. マラリア流行地からの移民とその子供で、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おり、ときおり故国に一すなわち片親または両親の故国に-2~3ヶ月間行く)

慣れ親しんだ地域を訪れ、その地域はしばしば農村であり、実際の感染の危険は認識されない。小児期に獲得した不完全な免疫は、ヨーロッパ滞在により消滅していることを知っている場合はまれである。さらに、ドイツで生まれた子供は不完全な免疫さえもなく、そのためマラリアに罹患すると特に危険にさらされることは見落とされる。予防内服ができることは殆どの場合知られておらず、旅行医学的アド

バイスを利用することも稀であり、とくに親類訪問が予定されていても、担当医師に常に伝えられるとは限らない。

推奨：DTGの国別の推奨に一致した予防内服、4章・表2、10-21ページ

### 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

このような人は累積すると年間では長期間曝露されているが、短期旅行者としてみなされる。現地の医療設備に関する知識は乏しく、他の短期旅行者と同様に滞在国の状況にさらされる。

推奨：DTGの国別の推奨に一致した予防内服、4章・表2、10-21ページ

### 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住むする者

このような人は通常移動することなく、現地のインフラと密接な関係にあり、周囲の環境を整えることができ（網戸や快適な蚊帳の設置など）、しばらくすると、局地的・季節的なマラリア発生に関する経験や、現地のマラリア診断や治療の可能性に関する知識を有するようになる。このような海外勤務者は累積では最高度のリスクを有するが、長期の予防内服をたびたび拒む。予防内服措置を受け入れてリスクを最小にすることは、実際に現地でみられた曝露・その人の経験に基づいた世界観に合い現実即したアドバイスによって、より容易に達成することができる。マラリアの危険について詳細に説明したにもかかわらず、長期の予防内服が受け入れられなかった場合は、リスクを下げるためにアドバイスを行う時に予防内服より効果が劣る措置を推奨する。そのアドバイスを行うための本質的な基準は、現地での医療ケアの質と利便性、個々人の実際の曝露があげられる。

長期予防内服の推奨を原則として疑問視することなく、産業医として活動する熱帯医学専門医は「最低限度の予防」（→5.3.5参照）という措置を使って良い経験を得ている。

5歳未満の小児と特に妊婦のマラリア高度流行地への滞在は、高度の危険から推奨されない。しかし、この場面において常に避けられるものではない。マラリア流行地にて妊娠した場合は無条件に速やかに、経験のある熱帯医学専門医による個々に応じたアドバイスを受け、5.3.5.にそった措置をとるべきである。

#### 医療相談の際に強調すること

- マラリアのリスクの高度な地域では、すくなくとも赴任の始め、主に伝播の起こる季節、および旅行の際に予防内服(P)を防蚊対策（予防内服よりは効果は抑えられる）と共にを推奨する。
- 緊急のスタンバイ治療(T)として薬剤を使えるようにしておくことは、適切な曝露予防と共に、議論の余地のない最低限度のマラリア予防である。

薬剤の選択はDTGの国別の推奨に従って行うべきである。→4章・表2、10-21ページ

長期に、あるいは年に複数回使用しても特別な副作用を惹起せず、同時に相応の予防効果もしくは緊急スタンバイ治療の際の治療効果の期待できる薬剤のみが考慮対象となる。小児と妊婦での使用制限について注意すべきである。外国にて薬剤を必要に迫られて入手する際は、多くの偽造薬が市場に出ているため、細心の注意を払うことが適切である。

#### 上述のような分析の結果として、以下に種々の薬剤の詳細を記載する。

- アトバコン/プログアニルは現在、28日間までの滞在に制限されている。しかし、研究および市販後調査データからは、6ヶ月までおよびそれ以上の内服も安全と示されている。
- ドキシサイクリンは特に瘰癧とQ熱の心内膜炎の治療に、数ヶ月から数年にわたって使われ、その服用は問題ないようである。マラリアの長期予防内服における経験は少ない。

訳注：直訳すると上記のようになるが、ドキシサクリンの長期使用に関する文献は少ない。主なものは以下参照

Raoult D *et. al.* Treatment of Q fever endocarditis: comparison of 2 regimens containing doxycycline and ofloxacin or hydroxychloroquine. Arch Intern Med. 1999 Jan 25;159(2):167-73.

- メフロキンは年余にわたる内服の際も蓄積がなく忍容性が良く、年余にわたる使用が可能である。
- クロロキンは長期内服に適している（長期内服の場合は、眼科医による定期検診が推奨される）。

### 5.3.5 外国での勤務者への推奨

„P” =予防内服、„T” =緊急のスタンバイ治療

| リスクの高い地域<br>(=DTG推奨では„P”の地域) | 成人                          | 小児                            | 妊婦                                   |
|------------------------------|-----------------------------|-------------------------------|--------------------------------------|
|                              |                             | 5歳未満には滞在を思い止まらせるが、不可の場合→以下の措置 | 非常に強く滞在を思い止まらせるが、不可の場合→以下の措置         |
| 医療ケアが不良な場合                   |                             |                               |                                      |
| 標準の備え                        | 継続的にP                       | 継続的にP                         | 継続的にP、加えてTで補足する。                     |
| 最低限度の備え                      | 入国後初めの3ヶ月と主に伝播の起こる季節はP、普段はT | 継続的にP                         | 継続的にP、加えてTで補足する。                     |
| 医療ケアが良好な場合                   |                             |                               |                                      |
| 標準の備え                        | 入国後初めの3ヶ月と主に伝播の起こる季節はP、普段はT | 継続的にP                         | 継続的にP                                |
| 最低限度の備え                      | T                           | 赴任後初めの3ヶ月と主に伝播の起こる季節はP、普段はT   | 継続的にP                                |
| リスクの低い地域<br>(=DTG推奨では„T”の地域) | 成人                          | 小児                            | 妊婦                                   |
| 医療ケアが不良な場合                   |                             |                               |                                      |
| 標準の備え                        | T                           | 赴任後初めの3ヶ月と主に伝播の起こる季節はP、普段はT   | 継続的にP                                |
| 最低限度の備え                      | T                           | T                             | 継続的にP                                |
| 医療ケアが良好な場合                   |                             |                               |                                      |
| 標準の備え                        | T                           | T                             | 入国後の初めと、主に伝播の起こる季節にPを考慮し十分に検討する、普段はT |
| 最低限度の備え                      | T                           | T                             | 入国後の初めと、主に伝播の起こる季節にPを考慮し十分に検討する、普段はT |

#### 5.4. 持病のある旅行者

以下の薬剤は相互作用の可能性がある。

(いかなる併用の場合も添付文書に注意すること、場合によっては熱帯医学の専門施設と話し合うことを推奨する。)

|                       |   |
|-----------------------|---|
| アルテメーサー/<br>ルメファントリン  | CYP3A4を阻害する薬剤（例えばエリスロマイシン、ケトコナゾール、シメチジン）、CYP2D6によって分解される薬剤（例えばメトプロロール、イミプラミン、アミトリプチリン、クロミプラミン）、グレープフルーツジュースはアルテメーサー/ルメファントリンの分解を阻害するかもしれない。<br>QTc間隔延長をきたす可能性のある薬剤との同時投与（例えば神経弛緩薬、抗うつ薬、一定の抗生物質：マクロライド、フルオロキノロン、一定の・鎮静作用のない・抗ヒスタミン薬：テルフェナジン、アステミゾールおよびその他）   |
| アトバコン/プログアニル          | テトラサイクリン、リファンピシン、リファブチン、メトクロプラミド、インジナビル、クマリン  |
| クロロキン                 | アンピシリン、制酸薬、アミオダロン、抗ヒスタミン薬、ジゴキシン、シクロスポリンおよびその他   |
| ジヒドロアルテミシニン/<br>ピペラキン | エリスロマイシン、ケトコナゾール、シメチジンなどのCYP3A4を阻害する薬剤、QTc間隔延長をきたす可能性のある薬剤との同時投与、例えば抗不整脈薬（例えばアミオダロン、ジソピラミド、ドフェチリド、イブチリド、プロカインアミド、キニジン、ヒドロキニジン、ソタロール）、神経弛緩薬（例えばフェノチアジン、セルチンドール、スルトプリド、クロルプロマジン、ハロペリドール、メソリダジン、ピモジドあるいはチオリダジン）、抗うつ薬、一定の抗生物質およびその他、マクロライド（例えばエリスロマイシン、クラリスロマイシン）、フルオロキノロン（例えばモキシフロキサシン、スパロフロキサシン）、イミダゾール系・トリアゾール系の抗真菌薬、同様にペンタミジンとサキナビル、一定の・鎮静作用のない・抗ヒスタミン薬（例えばテルフェナジン、アステミゾール、ミゾラスチン）、同様にシサプリド、ドロペリドール、ドンペリドン、ベプリジル、ジフェマニル、プロブコール、レボメタジル、メタドン、ビンカアルカロイド、三酸化ヒ素、グレープフルーツジュースの摂取はおそらくピペラキンの血漿中濃度の増加を招くだろう。<br>脂肪分の多い飲食物の摂取はピペラキンの吸収を高めるため、同様にQTc間隔への影響も高めるかもしれない。従ってジヒドロアルテミシニン/ピペラキンは食後に最低3時間あけて水と一緒に服用すべきである。また服用の際はその都度、服用後3時間は飲食物の摂取はしてはならない。 |
| ドキシサイクリン              | 経口糖尿病薬（スルフォニル尿素誘導体）、避妊薬、血液凝固阻止剤、テオフィリンおよびその他、同様にアトバコン/プログアニルとの同時服用  |
| メフロキン                 | 経口糖尿病薬、血液凝固阻止剤と相互作用があり得る（出発前に血糖とPT-INRの調節をコントロール）アミオダロン、β-遮断薬、カルシウム拮抗薬およびその他  |
| プログアニル                | 三ケイ酸マグネシウムとの同時服用にてプログアニルの吸収は明らかに低下することが観察されている。従ってPaludrine®とマグネシウムを含有する制酸剤との同時投与は推奨されない。   |

以下の禁忌を基本的に注意する。

|                       |   |
|-----------------------|---|
| アルテメーサー/<br>ルメファントリン  | 重篤な肝疾患（下記参照）、心疾患（下記参照）  |
| アトバコン/プログアニル          | 重篤な肝疾患（下記参照）、腎不全（下記参照）  |
| クロロキン                 | 網膜症、視野障害、重症筋無力症、G6PD欠損症、肝性ポルフィリア、重篤な肝疾患（下記参照）、腎不全（下記参照）、乾癬                |
| ジヒドロアルテミシニン/<br>ピペラキン | 中等度あるいは重度の腎機能障害、肝機能障害（下記参照）、65歳以上の患者では今までに調査されていない。従ってこのような患者への使用は注意を要する。 |
| ドキシサイクリン              | 重篤な肝障害（下記参照）、妊娠、授乳、8歳未満の小児  |
| メフロキン                 | てんかん（下記参照）、重篤な肝障害（下記参照）、精神神経系の疾患、心電図にて刺激伝導系異常が判明している場合                    |
| プログアニル                | 重篤な肝障害（下記参照）、腎不全の場合は用量を調節   |

### 腎不全

クロロキンとプログアニルは腎排泄であるため、腎不全の場合は用量調節しての処方が必要となる。メフロキン (Lariam®) とドキシサイクリンは主として肝臓で代謝され、透析患者には用量の調節なく投与できる。アトバコン/プログアニル (Malarone®) は、クレアチニンクリアランス30mL/分未満では禁忌である。ジヒドロアルテミシニン/ピペラキン (Eurartesim®) については、中等度と重度の腎機能障害の患者では調べられていない。従ってこのような患者で本剤を使用する場合は、注意が必要である。

### 重篤な肝疾患

重篤な肝疾患では (Child-Pugh分類のBとC、さらに/あるいはトランスアミナーゼが正常上限の2倍より上昇している場合)、全ての抗マラリア薬は禁忌である。このようなケースでは旅行を思い止まらせるべきである。

### 重篤な心疾患

クロロキン (Resochin®) は過量投与した場合、急性中毒を起こしQT延長、心室性不整脈、Torsades de Pointes頻拍を来す。メフロキン (Lariam®) は刺激伝導系異常が判明している場合、同時期にキニジン系薬剤での治療が行われている場合に投与してはならない。β-遮断薬を内服している場合、不整脈がなければメフロキンの処方は可能である。アルテメーター/ルメファントリン (Riamet®) は心疾患で、症状のある不整脈、臨床的に重要な徐脈、あるいは左室駆出率低下を伴う心不全がある場合には禁忌である。これは家族歴に突然の心臓死のある者、あるいは心電図にて先天的QT延長が認められる者にも当てはまる。ジヒドロアルテミシニン/ピペラキン (Eurartesim®) は心疾患で、臨床的に重要な不整脈、臨床的に重要な徐脈、あるいは左室駆出率低下を伴う心不全では禁忌である。これは、家族歴で突然死あるいは先天性QTc間隔延長がある者、QTc延長を来す全ての臨床状況、同じく不整脈を起こしやすい心疾患のすべて（重症の高血圧、特に低カリウム血症、低カルシウム血症、低マグネシウム血症などの電解質異常）も当てはまる。

### 血液疾患、免疫系疾患

脾摘をした患者の場合は一貫したマラリア予防内服に留意せねばならない。マラリアに罹患した場合、劇症の経過をたどることが確実に示されていない場合もそのように留意する。基本的にマラリア流行地への滞在をやめるように助言する必要はないが、同じことは、薬物治療による結果として免疫低下を生じている患者（例えば、臓器移植）にも当てはまる。



てんかん患者にとって、クロロキンによる予防内服でてんかん発作を起こすリスクは、自然に発生する場合より高くないと思われる。従って、てんかん患者でマラリア予防内服が絶対的に必要な場合は、クロロキンを使うことは是認される。メフロキン (Lariam®) はてんかんをもつ人に用いてはならない。これは、てんかんの病因が特発性で原因がわからなくても、てんかん患者の血縁者にメフロキンを使用する場合にも当てはまる（投与してはならない）。それにもかかわらず、メフロキンをどうしても使わなければならない時は、事前に脳波検査を行うと、その血縁者にてんかん気質があるか否かについて、ある程度の情報をもたらす可能性がある。クロロキン+プログアニルあるいはドキシサクリンによるマラリア予防内服はてんかん患者で可能である。ドキシサクリンはカルバマゼピンのような酵素を誘導する薬剤と同時に服用すると、血漿中濃度低下を引き起こすため、用量調整を考慮すべきである（例えば、ドキシサイクリン—水和物200mg/日に増量する）。アトバコン/プログアニル (Malarone®) による予防内服と緊急スタンバイ治療、アルテメーサー/ルメファントリン (Riamet®) による緊急スタンバイ治療をてんかん患者で行った経験は、今まで少ない。従って、その適応は慎重にする必要がある。ジヒドロアルテミシニン/ピペラキン (Eurartesim®) では、酵素を誘導する薬剤（例えばカルバマゼピン、フェニトイン、フェノバルビタール）がおそらくピペラキンの血漿中濃度低下を引き起こすため注意が必要である。もしかすると、ジヒドロアルテミシニン濃度も同様に低下するかもしれない。このような薬剤と同時に治療を行うことは推奨されない。

### HIV感染症

メフロキン (Lariam®) はチトクローム-P-450系を誘導すると思われ、このためプロテアーゼ阻害薬の血清中濃度が低下する可能性がある。他方、プロテアーゼ阻害薬はメフロキン濃度に影響をおよぼす可能性がある。密に監視することが必要である。NNRTI（非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤）との相互作用は予想できない。

訳注：上記のように、成書にエファヴィレンツとの併用を懸念する記載がある。

Schlagenhauf-Lawlor, Kain KC. Malaria Chemoprophylaxis. In: Keystone JS, Kozarsky PE, Freedman DO, Nothdurft HD, Connor BA ed. Travel Medicine, 2nd ed. Mosby Elsevier, Philadelphia, 2008; p.153.

アトバコン/プログアニル (Malarone®) は同様に、ホスアンプレナビル以外のプロテアーゼ阻害薬の血漿中濃度に影響する可能性があり、密に監視することが必要である。NNRTI（非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤）との相互作用は予想できない。

ドキシサイクリン：プロテアーゼ阻害薬とNNRTI（非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤）との相互作用は上記よりさらに予想できない。

アルテメーサー/ルメファントリン (Riamet®) は基本的にプロテアーゼ阻害薬と同時に投与すべきでない。さらに、NNRTI（非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤）との相互作用がありうる。

ジヒドロアルテミシニン/ピペラキン (Eurartesim®)：CYP3A4を阻害する薬剤との同時の治療は、ピペラキンの血漿中濃度を際立って上昇させる可能性があり、結果としてQTc間隔延長作用をよりひどくさせる（上述）。従って、例えばアンプレナビル、アタザナビル、インジナビル、ネルフィナビル、リトナビル等のプロテアーゼ阻害薬を内服している患者がEurartesim®を内服するときは、特別な注意を払う。ピペラキンの血漿中濃度がさらに高くなるリスクに基づき、心電図による監視を考慮せねばならない。

多剤併用療法（ART）を行っている患者にマラリア予防を指示する場合、基本的に可能性のある相互作用について[www.hiv-druginteractions.org](http://www.hiv-druginteractions.org)に問い合わせ、場合によっては専門施設と連絡をとるべきである。個々の症例においては、血清中濃度の測定が必要なこともありうる。

## 6. 医師が行うマラリア相談のためのチェックリスト

1. 旅行者にマラリアのリスクについて説明する：意識を高める。
2. 妊婦と5歳未満の小児は、高い感染のリスクから、マラリア流行地に休暇目的で滞在しないように助言する。
3. 虫さされの防御措置について情報提供を行う。
4. 予防内服を行っていてもマラリアを発症する可能性があることを警告する。
5. マラリアの症状について、および症状が出現した場合は医師の診察をうけることが絶対必要であることを情報提供する：診断・治療が遅れると生命の危険がある！
6. 既往歴、定期的な薬剤の内服、アレルギー、場合によっては現在妊娠していないかにつき、質問する。
7. 旅行中に例えば、ダイビング、登山などの活動を予定していないか質問する。
8. 予防内服、あるいは緊急スタンバイ治療のために処方された薬剤の定期的に内服するように説明する。
9. マラリア流行地を離れた後も予防内服を継続する必要性について、注意喚起する。
10. 処方した薬剤の副作用について説明する。
11. 「旅行中にマラリア罹患あるいはマラリアの疑いのあった場合は、帰国後かならず医師の診察を受けねばならない」と注意喚起する。
12. 旅行者が滞在する行先の情報について記載された書面による資料をもたせる。
13. しばしば作用物質の純度（含有量）が算出不能な製品があるため、外国では抗マラリア薬を購入しないように旅行者に勧告する。

## 7. さらに情報を得るために

前述のマラリア予防の推奨は旅行医学（渡航医学）からの経験とデータを元にしており、企画準備されたパッケージ旅行の旅行者の通常例に当てはまる。

マラリアのリスクが例えば、旅行スタイル、滞在期間、地域、季節、あるいは目下の通常でない特別の出来事により、典型的な観光旅行休暇に比べてあきらかに高い、あるいは低いと評価される場合、渡航医学相談を行う医師は、個々人の相談という枠内において、WHOの指針に注意を払い、かつドイツ国内の認可の事情を鑑み、専門的な根拠から（前述の推奨以外の）他のやり方を（よく吟味したうえで）決断をくだすことも可能である。このような場合、旅行者は自由裁量の余地という枠内において（個人の判断に任された余地として）、全ての選択肢について十分説明を受け、その決断にあたって決定的な役割を果たさねばならない。結果は必ず文書化し、記録の裏付けをせねばならない。

我々は、特殊な質問（マラリアの予防、正確な評価・識別、治療）については熱帯医学の専門資格をもつ医師または熱帯医学の専門施設にて助言をもらうように勧める。

この小冊子は、1.45€の切手を貼った返信封筒に宛名書きしてDTGに送って下されば、A5版フォーマットで入手可能である（住所は下記参照）。DTG小冊子「渡航ワクチンの推奨」と「渡航医学専門医・熱帯医学専門施設リスト」も同様に入手できる。これらの小冊子と更なる情報はまたインターネットにでも取り出すことができる（アドレスは下記参照）。DTGの刊行物の複製は、部分的な抜粋も含めて、書面による許可を取り承諾を得ることによってのみ可能である。DTG自身は渡航医学相談の業務を請け負っていない！

Deutsche Gesellschaft für Tropenmedizin und Internationale Gesundheit (DTG) e.V.  
Infoservice: Georgenstr.5 80799 München, Internet: <http://www.dtg.org>

この小冊子はDTGの委任を受けた渡航医学専門委員会により作成された。

(編集: Dr. Christian Schönfeld, Berlin)

Prof. Dr. R. Bialek, Kiel

Dr. G. Boecken, Nairobi

Prof. Dr. G.-D. Burchard, Hamburg

PD Dr. T. Jelinek, Berlin

Prof. Dr. H. D. Nothdurft, München (委員長)

Dr. C. Schönfeld, Berlin

Dr. P. Zanger, Tübingen

外部アドバイザー:

Dr. Bernhard Boeck (Zürich und Basel)

Dr. Maia Funk (Zürich)

Prof. Dr. C. Hatz (Basel und Zürich)

Dr. E. Jeschko (Wien)

## 8. 訳者あとがき

1999年の夏に、短期間であるがノートドゥルフト教授の好意によりミュンヘン大学熱帯医学研究所のトラベルクリニックにて研修する機会を得た。午前は外来診療に付き、午後は渡航医学に関するドイツ語文献の分析に没頭した。天井の高い図書室でノートドゥルフト教授より本冊子を手渡された時のことをよく覚えており、図書室はドイツの習慣から蛍光灯は点けられず、窓から高い木々を通して自然な柔かい太陽の光が差し込んでいた。以後毎年改訂版を読み診療の参考に使っている。ここ数年は3月～4月にネット上でupdateされている。なるべく原文に忠実に翻訳したが必要に応じて訳注を挿入した。難解な訳語に関してはDuden Deutsches Universal-Wörterbuch 2012の説明を参考にした。ノートドゥルフト教授より翻訳・配布の許可を2013年3月12日に頂いた。

このガイドラインが他国のものとはっきり異なる点は、

- ①メフロキンはもはやスタンバイ治療の第一選択薬ではない。
- ②国別リストが詳細であり充実している。
- ③長期滞在者への対応がわかりやすく記載されている。

の三つがある。さらに全体的に、使用する医師にとって非常にわかりやすく書かれている。これが翻訳を開始した理由である。

エビデンスレベル・推奨度の記載がない、作成委員会のメンバーが全て該当領域の臨床医のみであるという点もあるが、ガイドラインとしては有用と考えられる。著者らも参加した「日本の旅行者のためのマラリア予防ガイドライン」、初版（マラリア予防専門家会議編）、フリープレス、東京、2005. と一緒に活用して下されば幸甚である。

注意することとして、予防内服とスタンバイ治療の適応、薬剤の用量、認可の状況は我が国とは大きく異なっている。したがって、この訳書の適応と用量をそのまま我が国のトラベルクリニックの診療にあてはめてはならない。これを参考に診療を行う場合は、原文と照らし合わせて十分に検討した後に行うことが望ましい。

2013年4月6日

日谷 明裕

原 著

## 医療ケア関連肺炎に関する前向き疫学調査

獨協医科大学越谷病院<sup>1)</sup>臨床検査部<sup>2)</sup>呼吸器内科

水口 真理<sup>2)</sup> 落合亜貴子<sup>2)</sup> 党 雅子<sup>1)</sup>  
日谷 明裕<sup>1)</sup> 相良 博典<sup>2)</sup> 春木 宏介<sup>1)</sup>

**要 旨** 医療ケア関連肺炎 (HCAP) は, ATS/IDSA の肺炎のガイドライン (2005年) にて提唱された概念である。当院における HCAP の特徴を明らかにする目的で前向き研究を行った。2010年1~12月に獨協医科大学越谷病院呼吸器内科に市中肺炎で入院した患者を対象とした。HCAP と市中肺炎 (CAP) の判断にあたっては, HCAP 疑い因子の有無をアンケートにより調査した。それ以外の介入は行わず, 背景因子, 肺炎重症度, 肺炎の再燃の有無について調査した。年齢は HCAP 73±10 歳, CAP 65±9 歳 ( $p<0.05$ ) と両群間で有意差を認め, HCAP 群では悪性腫瘍の合併が多く ( $p<0.05$ ), 自立度が低かった ( $p<0.05$ )。入院時検査所見, 胸部 X 線点数は, 両群間に有意差を認めなかった。肺炎重症度は, A-DROP では, HCAP 群が, 軽症 30%, 中等症 63%, 重症 7%, CAP 群が, 軽症 75%, 中等症 12%, 重症 13% で, 有意差がみられた ( $p<0.05$ ) が, PSI スコアでは, 重症度に有意差を認めなかった。30 日以内の肺炎再燃は HCAP 群で 21%, CAP 群では 0% であった。本研究より, HCAP では, 入院時の重症度に関らず, より慎重な経過観察が必要であることが示唆された。詳細に HCAP 危険因子に関する病歴を聴取し, HCAP を CAP と誤認しないようにすることが重要である。

**Key Words** : 医療ケア関連肺炎, 市中肺炎, 前向き研究, 肥満

### 緒 言

厚生労働省より発表された 2011 年度人口動態統計の概況によると, わが国の肺炎による死亡者は 124,749 人で, 肺炎は死因の第 3 位に浮上してきている<sup>1)</sup>。肺炎による死亡率は高齢になるにしたがって上昇し, 肺炎での死亡者は高齢者が多くを占めている。肺炎のコントロールは, 今なお重要な医療上の課題である。

医療ケア関連肺炎 (HCAP : Health care-associated pneumonia) は, 2005 年に American Thoracic Society (ATS) /Infectious Diseases Society of America (IDSA) の肺炎のガイドラインにて提唱された新しい概念である<sup>2)</sup>。同ガイドラインでは, 肺炎を市中肺炎 (CAP : Community-acquired pneumonia) と院内発症の肺炎 (HAP : Hospital-acquired pneumonia) とに分

けている。HCAP は, 発症時入院してはいるが, 同文献内<sup>2)</sup> で定義されている因子 (医療ケアとの関連) を持った患者に発症した肺炎をさしている。これらの患者は, CAP として救急外来から入院することが多いのも特徴である。

ATS/IDSA の肺炎のガイドラインでは<sup>2)</sup>, HCAP の疫学のパターンは CAP よりも HAP と類似しており, 耐性菌のリスクを有するため, 重症度によらず HAP/VAP : Ventilator-associated pneumonia と同様の広域抗菌薬による治療が推奨されている。しかしながら, 医療を取り巻く環境は米国とわが国ではかなりの違いがあり, 同ガイドラインをそのままわが国の実情に合わせてよいかどうかは疑問が残る。一方本邦でも最近, CAP と HCAP の背景, 検出菌, 予後を後ろ向きに比較検討した報告 (診療録の調査による) が散見される<sup>3-6)</sup>。しかし, HCAP の患者は, 上述のように外来から入院してくる患者であるため, CAP として来院し, 詳細な病歴聴取がなされないまま CAP として治療されていることも多いとされており, HCAP の研究において, 後ろ向きの検討には限界がある。

平成 25 年 2 月 6 日受付, 平成 25 年 4 月 19 日受理  
別刷請求先 : 党 雅子

〒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

表 1 患者背景

|         | HCAP       | CAP       | p     |
|---------|------------|-----------|-------|
| n       | 27         | 8         |       |
| 年齢 (歳)  | 73±10      | 65±9      | <0.05 |
| 性別      | 男性 21 女性 6 | 男性 5 女性 3 | NS    |
| BMI     | 21±4       | 20±3      | NS    |
| -----   |            |           |       |
| 合併疾患    |            |           |       |
| 悪性腫瘍    | 18         | 1         | <0.05 |
| 慢性呼吸器疾患 | 12         | 4         | NS    |
| 心血管疾患   | 5          | 1         | NS    |
| 肝胆道系疾患  | 1          | 1         | NS    |
| 糖尿病     | 3          | 2         | NS    |
| 膠原病     | 2          | 1         | NS    |
| 慢性消化管疾患 | 1          | 0         | NS    |
| 脳血管疾患   | 1          | 0         | NS    |
| -----   |            |           |       |
| 日常生活動作  |            |           |       |
| 完全自立    | 12         | 7         | <0.05 |
| 部分介助    | 15         | 1         |       |

我々は、当院における HCAP の特徴を詳細に明らかにする目的で前向き研究を行った。肺炎で入院した患者に HCAP 関連因子に関するアンケート調査を行い、それによって HCAP と CAP を厳密にわけ、各々の特徴について解析したので報告する。

### 対象と方法

2010 年 1 月から 12 月までに獨協医科大学越谷病院呼吸器内科に市中肺炎で入院した患者で研究に同意を取得できた患者を対象とした。患者の選択基準は、①市中肺炎と診断された患者、②入院患者、③本研究の参加に関して同意が文書で得られた患者である。除外基準は、院内肺炎と診断された患者で、これには転院患者も含まれている。当院は 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/月の病院である。

本研究は、Prospective observational study である。HCAP と CAP の判断にあたっては、ATS/IDSA ガイドライン<sup>2)</sup> の HCAP 疑い因子の有無をアンケートにより調査した。アンケート以外の介入は行わず、通常の肺炎治療を行い、評価項目の観察を行った。評価項目は、患者背景因子 (性別、年齢、身長、体重、合併症、日常生活の自立度) と入院時の検査所見、肺炎重症度、肺炎治療後 30 日以内の肺炎の再燃の有無である。肺炎の重症度の評価にあたっては、日本呼吸器学会呼吸器感染症に関するガイドライン「成人市中肺炎ガイドライン」の定める A-DROP システムと米国感染症学会の定める PSI

スコアを用いた。胸部 X 線点数は、日本化学療法学会の呼吸器感染症における新規抗菌薬の臨床評価法に定められた評価方法を用いた。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。

統計手法としては、2 群数量データの比較には、Mann-Whitney *U* test を用い、独立性の検定には Fisher's exact test および  $\chi^2$  二乗検定を用いた。背景因子の多変量解析には木村式数量化 II 類を用いた。統計ソフトは、数量化 II 類には Microsoft Excel 2010 (Microsoft, Seattle, WA) を、他の統計には SPSS Ver 20.0 (IBM, Somers, NY) を用いた。

### 結 果

本研究に期間内に登録された患者は、HCAP 27 人、CAP 8 人、合計 35 人であった。対象患者の臨床的背景を表 1 に示す。年齢は、HCAP 73±10 歳、CAP 65±9 歳で、HCAP 群が有意に高い値を示した ( $p<0.05$ )。男女比 ( $p=0.40$ ) および BMI ( $p=0.67$ ) は両群間で有意な差を認めなかった。合併疾患に関しては、HCAP で悪性腫瘍の合併が有意に多い結果であったが ( $p<0.05$ )、他の疾患の合併は両群で有意差を認めなかった。日常生活動作に関しては、今回登録された患者は完全自立または部分介助であったが、HCAP 群で部分介助が有意に多い結果であった ( $p<0.05$ )。

HACP と CAP に関与している背景因子の関連性の強さを総合的に判断する目的で、数量化 II 類を用いて解析を行った。図 1A はサンプルスコアを示す。サンプルスコアは、各因子内の各要素間の HCAP または CAP へ

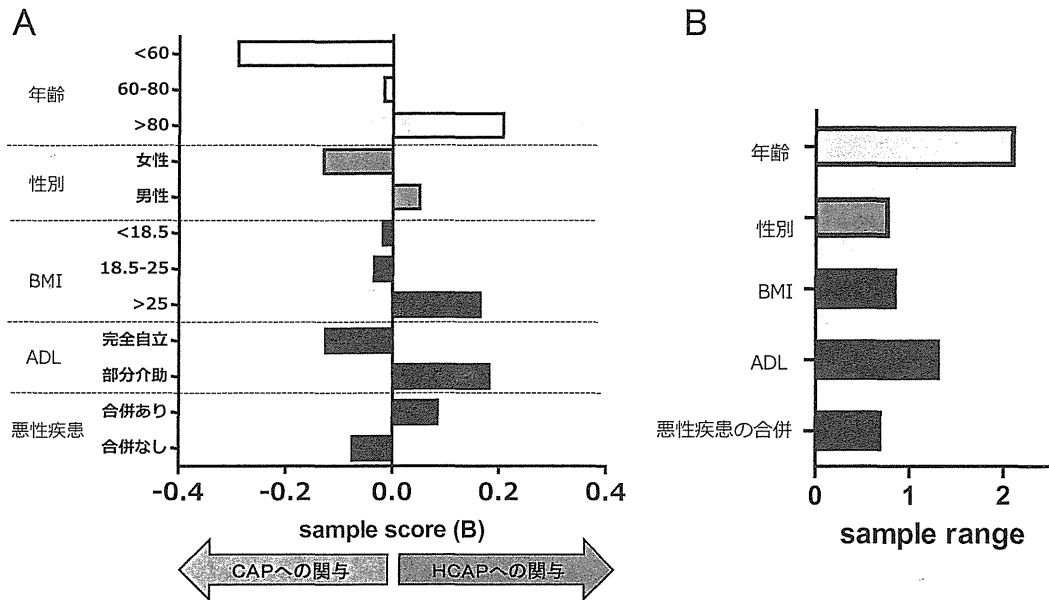


図1 HACPとCAPに関与している背景因子についての数量化II類による解析  
 A: 各因子のサンプルスコアを示す。サンプルスコアは各因子内の各要素間のHCAP, またはCAPへの相対的な関連の強さを示し, 数値が大きいほどHCAPへの関連性が強いことを示している。B: サンプルレンジを示す。サンプルレンジは, HCAPとの関連性について, 各因子間の強さを相対的に示すもので, 数値が高いほどHCAPとの関連が強い事を示している。

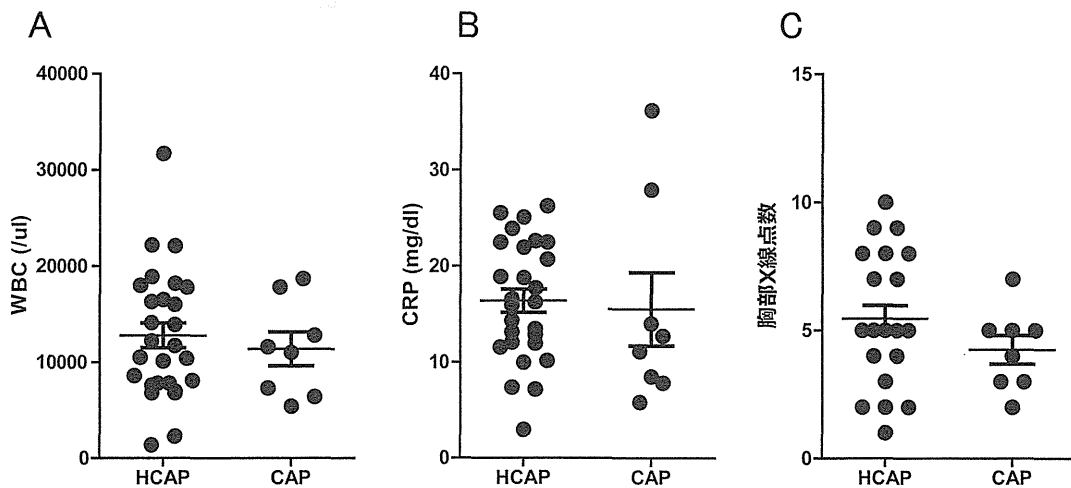


図2 入院時の臨床検査所見および胸部X線点数  
 A: 末梢血白血球数. B: CRP値. C: 胸部X線点数.

の相対的な関連の強さを示し, 数値が大きいほどHCAPへの関連性が強いことを示している。年齢のサンプルスコアは, 60歳未満-0.290, 60~80歳-0.016, 81歳以上0.207と年齢が上がるにつれて, HCAPとの関与が高くなることが示された。BMIについては, 日本肥満学会の基準に従って, 18.5未満(低体重), 18.5以上かつ25未満(普通体重), 25以上(肥満)に分けて関連を検索したところ, サンプルスコアは, BMI 18.5未満が-0.018, BMI 18.5以上かつ25未満が-0.034, BMI

25以上が0.165と, 相対的にみてBMIが正常範囲より高いことがHCAPと最も強く関連し, BMIが正常範囲であることがCAPと最も強く関連していた。その他のサンプルスコアに関しては, 性別では, 女性-0.129, 男性0.051, 日常生活動作では, 完全自立-0.125, 部分介助0.182で, 悪性腫瘍の合併では, 合併あり0.085, 合併なし-0.075であった。図1Bはサンプルレンジを示す。サンプルレンジは, HCAPとの関連性について, 各因子間の強さを相対的に示すもので, 数値が高いほど

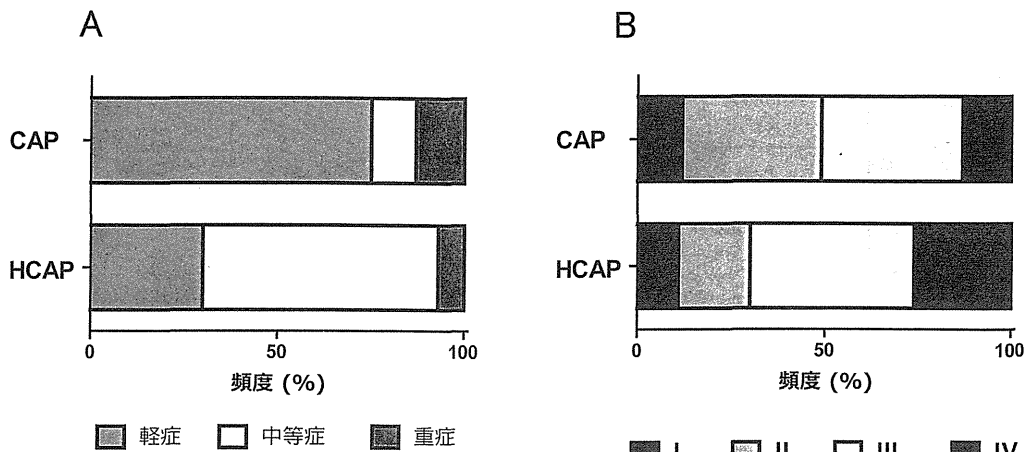


図3 入院時の肺炎重症度  
A: A-DROP システム. B: PSI スコア.

HCAP との関連が強い事を示している。年齢のサンプルレンジが2.0と最も高く、次いで、日常生活動作が1.2であった。

入院時の検査所見については、WBC (HCAP 群  $12,770 \pm 6,714/\mu\text{l}$ , CAP 群  $11,375 \pm 4,989/\mu\text{l}$ , 図2A) CRP (HCAP 群  $16.4 \pm 6.2\text{mg/dl}$ , CAP 群  $15.5 \pm 11\text{mg/dl}$ , 図2B) ともに両群間に有意差を認めなかった。入院時の胸部X線点数 (HCAP 群  $5.5 \pm 2.5$ , CAP 群  $4.2 \pm 1.6$ , 図2C) についても、両群間で有意差を認めなかった。入院時の肺炎の重症度に関して、A-DROP システムで評価したところ、HCAP 群では、軽症30%、中等症63%、重症7%で、CAP 群では、軽症75%、中等症12%、重症13%であり、 $\chi$  二乗検定で有意な重症度の違いが証明された ( $p < 0.05$ , 図3A)。しかし、PSI スコアで評価すると、HCAP 群では、risk class I 11%、II 19%、III 44%、IV 26%で、CAP 群では、risk class I 12%、II 37%、III 38%、IV 13%で、両群の重症度に統計的な有意差を認めなかった (図3B)。

今回のエントリー患者の予後は、CAP 群のうち1人が入院中に肺癌で死亡し、HCAP 群の6人が入院中に肺癌等の非感染症で死亡、2人が入院中に肺炎で死亡した。肺炎が治癒し、一旦退院することができた患者 (HCAP 群19人、CAP 群7人) のうち、30日以内に再燃を来した患者は、HCAP 群では4人 (21%) みられたが、CAP 群では0人 (0%) であった (図4)。HCAP 群を予後不良群 (再燃、または肺炎で死亡した患者) と予後良好群 (軽快退院し、かつ30日以内に再燃を来していない患者) に分けて入院時の肺炎重症度を A-DROP で比較すると、予後不良群では軽症2人、中等症3人、重症1人で、予後良好群では軽症5人、中等症9人、重症1人であり、入院時の肺炎重症度に有意差を

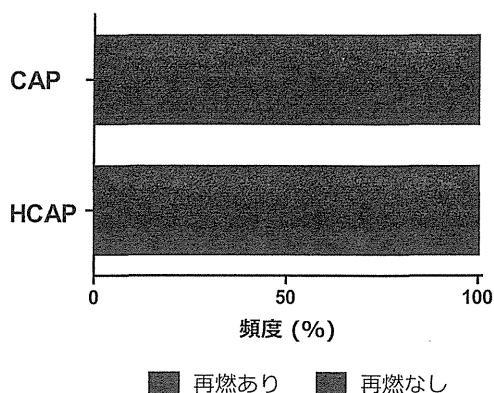


図4 退院後の肺炎再燃の有無

認めなかった ( $\chi$  二乗検定)。

## 考 察

本研究は、前向きを観察研究の形をとり、HCAP と CAP をアンケートにより厳密に分けて、その背景因子について調査を行った。その結果、CAP と比較して HCAP と強く関連する因子は、年齢が高く、自立度が低く、悪性疾患の合併があり、男性である事が判明した。入院時の肺炎の重症度については、A-DROP と PSI システムで異なり、必ずしも HCAP で重症度が高いとは言えなかった。また、入院時の検査データでは炎症所見には有意差を認めなかった。さらには、HCAP 患者の中での予後不良群と予後良好群の間で入院時の肺炎重症度に有意差が認められず、HCAP では入院時の肺炎が軽症や中等症でも予後不良となり得ることが示唆された。このように HCAP と CAP で入院時の肺炎重症度、炎症所見が大きくは異ならないにも関わらず、HCAP では肺炎での死亡や退院後の再燃が多いという事実と、HCAP では入院時の肺炎重症度が低くとも必ずしも予



表2 HCAPに関する過去の報告

|         | Shindo Y <i>et al</i><br>2009 <sup>3)</sup> | Yamagishi Y <i>et al</i><br>2011 <sup>4)</sup> | Sugisaki M <i>et al</i><br>2012 <sup>5)</sup> | Ishida T <i>et al</i><br>2012 <sup>6)</sup> |
|---------|---|--|---|---|
| 患者数     |   |  |   |   |
| HCAP    | 141   | 14   | 184   | 442   |
| CAP     | 230   | 20   | 432   | 451   |
| 臨床的特徴   |   |  |   |   |
| 年齢      | HCAP>CAP                                    | HCAP>CAP                                       | HCAP>CAP                                      | HCAP>CAP                                    |
| 性別      | NS  | NS   | NS  | HCAP:F多い                                    |
| 悪性腫瘍合併  | NS  | p=0.08*  | HCAP:多い                                       | HCAP:多い                                     |
| BMI     | —   | —  | HCAP:低い                                       | —   |
| ADL     | HCAP:低下                                     | —  | HCAP:低下                                       | —   |
| 入院時検査所見 |   |  |   |   |
| WBC     | —   | NS   | NS  | —   |
| CRP     | —   | NS   | HCAP:高値                                       | —   |
| 肺炎重症度   |   |  |   |   |
| A-DROP  | HCAP:重症                                     | NS   | HCAP:重症                                       | —   |
| PSI     | —   | HCAP:高値  | —   | HCAP:高値                                     |
| 予後および再燃 |   |  |   |   |
| 予後      | HCAP:不良                                     | —  | —   | —   |
| 再燃      | —   | —  | HCAP:多い                                       | HCAP:多い                                     |

NS:統計的有意差なし, -:記載なし, F:女性, \*:p=0.08でHCAPに多い傾向にある

後が良いとは限らない事実は、臨床的に重要な情報を含んでいる。つまり、既存の重症度判定では、HCAPの予後が十分に判定できない可能性があるわけである。入院時にHCAP危険因子を慎重に聴取し、HCAPの患者では、重症度に関わらず特に慎重な経過観察を行う必要がある。

これに加え、興味深いのは、BMIを日本肥満学会の定義により「低体重」、「普通体重」、「肥満」に分けて検討したところ、「肥満」がHCAPと相対的に強く関連、「普通体重」がCAPと相対的に強く関連していることが判明した。一般には、常に医療との関連を持って生活している患者（何らかの疾患を持っている患者、または高齢によりADLの低下がある者）は、BMIは低い傾向にある。このような事実にも関わらず、肥満とHCAPの相対的な関連性が示唆されたことは、肥満が肺炎の発症に対して何らかの関連をもっている可能性が考えられる。近年、肥満者は慢性の炎症を伴うとの理解があり、それに伴うサイトカインストームの悪化が関与し、肥満者ではインフルエンザの重症化が多いとの報告がなされている<sup>7)</sup>。また、肥満による免疫能の修飾の可能性が報告されている<sup>8,9)</sup>。これらの所見から、肥満は肺炎の発症頻度を上げ、また肺炎の重症化につながる因子をもっている可能性が推察される。さらに、他の可能性として、

HCAPの患者はADLの低下により介護を受けている患者が多いのも特徴であるが、肥満者の介護においては、非肥満者の介護と比較して、介護者の負担がより大きいことが推定され、口腔ケア、全身の清潔ケアをはじめとする感染対策が非肥満者と比較して十分に行き届かない可能性が推定される。今後、これらの視点に立ったさらなる研究の進行が望まれる。

HCAPの特徴に関して前向きに調査したわが国の報告は、我々の検索し得た範囲ではみられなかった。しかし、わが国のHCAPの特徴に関しての後向き研究が散見される。表2は現在までにpeer-reviewed journalに報告されたわが国のHCAPの特徴について（CAPとの比較があるもの）のまとめである。HCAPは、CAPと比較して高齢者が多く、悪性疾患の合併が多く、ADLが低下傾向にある。BMIについては、1論文でのみ報告されているが、HCAPで低いとの報告である。入院時の検査所見についてはさまざま、WBC,CRPはHCAPで高かったとの報告と、有意差がなかったとの報告がある。肺炎の重症度に関しては、HCAPで重症度が高いとの報告が多い。再燃および予後に関しては、HCAPで予後が悪いか、再燃が多いとの報告が多い。

当院からの報告と上記の報告を比較すると、HCAPと強く関連する因子として、年齢が高く、自立度が低く、

悪性疾患の合併がある点、HCAP では再燃が多い点は、以前に報告された HCAP の後ろ向き研究と一致している。入院時の肺炎重症度と入院時の検査所見（炎症所見）が異なっている。この原因としては、ひとつには、地域性や病院の性格の違いが考えられる。しかしながら、最も考慮しなければならない点は、後ろ向き研究では、特に緊急入院の場合などでは、病歴聴取や診療録の記載に限界がある可能性があるという点である。特に、ATS/IDSA の肺炎のガイドラインが普及する前の診療録では、HCAP 危険因子のすべてが聴取されているのかは疑問が残る。これによって、比較的軽症、または炎症所見の上昇が高度ではない HCAP 患者が CAP に分類されてしまっている可能性が否定しきれない。今後、多施設からの厳密な前向き研究の集積が望まれる。なお、本研究開始後、我が国では日本の実情をより考慮した医療・介護関連肺炎診療ガイドラインが整備された。さらには、その有用性を示す研究が後ろ向き研究のデザインながら報告されている<sup>10)</sup>。今後はこのガイドラインに沿った前向き研究が望まれる。

本研究より、HCAP では、入院時の重症度や炎症所見に関らず、より慎重な経過観察が必要であることが示唆された。それを可能にするためには、入院時に詳細に HCAP 危険因子に関する病歴を聴取し、HCAP を CAP と誤認しないようにすることが重要である。さらに、肥満と HCAP の関連が示唆された。詳細な因果関係については、今後の研究の進展が期待される。

## 結 論

HCAP の特徴を明らかにする目的で前向き研究を行った。本研究より、HCAP においては、既存の重症度判定では予後が十分に判定できない可能性が示唆された。よって、HCAP では、入院時の重症度に関わらずより慎重な経過観察が必要である。HCAP を CAP と誤認することがないように、HCAP 危険因子について、入院時に詳細な病歴聴取を行うことが重要である。

## 参考文献

- 1) <http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/kakutei11/>. 平成 23 年 (2011) 人口動態統計 (確定数) の概況 2012.
- 2) Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia *Am J Respir Crit Care Med* **171** : 388-416, 2005.
- 3) Shindo Y, Sato S, Maruyama E, et al : Health-care-associated pneumonia among hospitalized patients in a Japanese community hospital. *Chest* **135** : 633-640, 2009.
- 4) Yamagishi Y, Mikamo H : A retrospective study of health care-associated pneumonia patients at Aichi Medical University hospital. *J Infect Chemother* **17** : 756-763, 2011.
- 5) Sugisaki M, Enomoto T, Shibuya Y, et al : Clinical characteristics of healthcare-associated pneumonia in a public hospital in a metropolitan area of Japan. *J Infect Chemother* **18** : 352-360, 2012.
- 6) Ishida T, Tachibana H, Ito A, et al : Clinical characteristics of nursing and healthcare-associated pneumonia : a Japanese variant of healthcare-associated pneumonia. *Intern Med* **51** : 2537-2544, 2012.
- 7) Jain S, Chaves SS : Obesity and influenza. *Clin Infect Dis* **53** : 422-424, 2011.
- 8) Milner JJ, Beck MA : The impact of obesity on the immune response to infection. *Proc Nutr Soc* **71** : 298-306, 2012.
- 9) Falagas ME, Kompoti M : Obesity and infection. *Lancet Infect Dis* **6** : 438-446, 2006.
- 10) 白井佐和, 高瀬直人, 田幡江利子, 他 : 歩行能力を指標に分類した要介護者を含む医療関連肺炎の検討. *日本呼吸器学会誌* **1** : 451-457, 2012.

## Prospective Observational Study of Healthcare Associated Pneumonia

Mari Mizuguchi<sup>2)</sup>, Akiko Ochiai<sup>2)</sup>, Masako To<sup>1)</sup>, Akihiko Hitani<sup>1)</sup>, Hironori Sagara<sup>2)</sup>, Kosuke Haruki<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup> *Department of Laboratory Medicine Dokkyo Medical University Koshigaya Hospital*

<sup>2)</sup> *Department of Respiratory Medicine Dokkyo Medical University Koshigaya Hospital*

**Backgrounds :** Healthcare associated pneumonia (HCAP) is a new concept proposed in guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia by ATS/IDSA. Several retrospective studies investigating the characteristic of HCAP in Japan have been performed. However, at present, a cohort study exploring the characteristic of HCAP in Japan has not been published.

**Patients and Methods :** This study was a prospective observational study. Patients with pneumonia who admitted to Dokkyo Medical University Koshigaya Hospital between January and December in 2010 were enrolled in this study. After giving informed consent, the patients were requested to fill out a questionnaire designed to obtain information about risk factors of HCAP and divided into groups, HCAP or CAP, and their clinical characteristics were observed.

**Results :** Mean age of enrolled patients were  $73 \pm 10$  yr in HCAP and  $65 \pm 9$  yr in CAP ( $p < 0.05$ ). The percentage of

patients with malignant diseases were higher in HCAP group ( $p < 0.05$ ). There were no statistically significant differences in WBC, CRP or chest X ray score on admission between the groups. A-DROP score showed statistically a significant difference between the groups while PSI score did not. The recurrence of pneumonia within 30 days after discharge of hospital was 21 % in HCAP groups but 0 % in CAP group.

**Conclusion :** This study showed that patients with HCAP need to receive more careful care and observation to prevent recurrence even though the severity of pneumonia on admission was not very high. It is crucial to take patients' history carefully to identify correctly whether a patient is with HCAP or CAP.

**Key words :** Healthcare associated pneumonia, Community acquired pneumonia, Prospective observational study, Obesity

RESEARCH

Open Access

# The role of B-cells in immunity against adult *Strongyloides venezuelensis*

Mohamed A EL-Malky<sup>1,2\*</sup>, Haruhiko Maruyama<sup>3</sup>, Saeed A Al-Harathi<sup>1</sup>, Samar N El-Beshbishi<sup>2</sup> and Nobu Ohta<sup>4</sup>

## Abstract

**Background:** *Strongyloides venezuelensis* has been used as a tool and model for strongyloidiasis research. Elimination of *S. venezuelensis* adult worms from mice has been particularly associated with proliferation and activation of intestinal mast cells and eosinophils. To date, the role of B-cells in the protective mechanism against adult *Strongyloides* infection in experimental animals has not been reported in the literature. Therefore, the present study was carried to investigate the role of B-lymphocytes in immunity against adult *S. venezuelensis* infection using mice with a targeted deletion of the JH locus.

**Methods:** JHD knockout mice with its wild-type Balb/c mice were infected by intra-duodenal implantation of adult *S. venezuelensis*. Fecal egg count, intestinal worm recovery, mucosal mast cells and eosinophils were counted.

**Results:** At day 11 post infection, parasites in wild-type mice stopped egg laying, while in JHD knockout mice parasites continued to excrete eggs until the end of the observation period, day 107. The higher number of parasite eggs expelled in the feces of JHD knockout infected mice was a consequence of higher worm burdens, which established in the small intestine of these animals. On the other hand worm fecundity was comparable in both groups of mice. Both B-cell-deficient mice and wild-type mice, showed an influx of mucosal mast cells and eosinophils. The absolute numbers in JHD knockout mice were lower than those seen in wild-type mice at day 11, but not to a level of significance. JHD knockout mice could not recover from infection despite the recruitment of both types of cells.

**Conclusion:** Our findings highlight a role of B cells in mucosal immunity against invasion of adult *S. venezuelensis* and in its expulsion. Therefore, we conclude that B-cells together with mucosal mast cells and eosinophils, contribute to immunity against adult *S. venezuelensis* by mechanism(s) to be investigated.

**Keywords:** *Strongyloides venezuelensis*, B cells, JHD knockout, Immunity

## Background

Nematode species that colonize the gastrointestinal tract represent a public health problem particularly in tropical and subtropical countries, and are responsible for millions of clinical cases and contributing to many deaths per year [1,2]. Among those, *Strongyloides* infection afflicts 30–100 million people in 70 different countries [3,4]. Accelerated auto-infection, mainly after an alteration in immune status, can cause a syndrome of severe hyperinfection or potentially fatal disseminated strongyloidiasis [5].

Despite the high prevalence and chronic morbidity produced by intestinal nematodes, immunoprotective mechanisms involved in the response against these parasites are not completely understood. Expulsion of parasites from host intestine is the most dramatic form of immunity in intestinal nematode infections [6]. Although the specific effector mechanisms involved in the control of primary nematode infection are not totally understood, type-2 immune responses, through the synthesis of IL-4, IL-5, IL-9 and IL-13, and consequent production of IgE, eosinophilia and mast cells, have been associated with host protection in many experimental models [7,8]. In the specific case of *Strongyloides* infection, the association of type-2 immune response and protection of the host have been reported in human

\* Correspondence: mmelmalky@uqu.edu.sa

<sup>1</sup>Department of Medical Parasitology, Faculty of Medicine, Umm AL-Qura University, Makkah, Kingdom of Saudia Arabia

<sup>2</sup>Department of Medical Parasitology, Faculty of Medicine, Mansoura University, Mansoura, Egypt

Full list of author information is available at the end of the article