

2) 腸管外アメーバ症(肝膿瘍など)

メトロニダゾール(0.5 w/v%, 100 mL, 近い将来認可予定) 500 mg
静注 8時間ごと 7日間あるいは 初回 1,000 mg 6時間ごと
その後 500 mg 7日間

3) 無症候性キャリアー

いわゆる luminal agent といわれる消化管から吸収されないアミノグリコシド系薬剤であるパロモマイシン硫酸塩〔アメパロモ[®](250 mg)〕が承認された。

パロモマイシン 1,500 mg/日 分3 10日間

2 ジアルジア (*Giardia lamblia*)

旅行者下痢症の原因原虫として最も多い。

メトロニダゾール(250 mg) 750 mg/日 分3 5~7日間

3 クリプトスポリジウム (*Cryptosporidium hominis*)

効果がある薬剤は少ない。AIDS などの免疫不全がある場合に治療を行うが基本は脱水などの対策である。

ニタゾキサニド(500 mg) (研究班) 1 g/日 分2 14日間

健康人に投与する場合には3日間とする。

2 血液寄生原虫に対する薬剤

1 マラリア (*Plasmodium* spp.)

マラリアはヒトには5種類が感染することが知られている。熱帯熱 (*Plasmodium falciparum*)、三日熱 (*Plasmodium vivax*)、四日熱 (*Plasmodium malariae*)、卵形 (*Plasmodium ovale*)、それに加えて最近注目されているサルマリアの1種 (*Plasmodium knowlesi*) である。世界では年間100万人がマラリアで死亡している。特に熱帯熱マラリアは重症化するので見逃してはいけない。治療はすべてのマラリアで共通するが、薬剤耐性が問題となっている熱帯熱マラリアでは他と異なり合併症の有無で治療法を選択する必要がある。また三日熱と卵形では肝臓に虫が残るため根治療法が必要となる。メフロキン(メファキン[®])とアトバコン・プロゲアニル塩酸

塩(マラロン[®])を除いてわが国では認可されていない。

合併症を有する重症マラリアの治療にあたっては熱帯病治療薬研究班から薬剤を入手して使用する。クロロキンに感受性がある熱帯熱を含む5種のマラリアでは、成人でクロロキン塩基600mgを2日間経口で投与し3日目に300mgを経口で投与する(合計1,500mg)。小児では10mg塩基/kgを2日間投与し3日目に5mg塩基/kg投与する。クロロキンは長期使用で網膜症となるため注意する。

休眠型となる三日熱、卵形マラリアではプリマキンによる根治療法を要する。投与量は成人で15mg塩基/日を4~17日あるいは45mg/週を8週間継続する。妊婦とG6PD欠損症には禁忌である。小児では1日量0.25mg/kgを4~17日投与あるいは0.75mg/kg/週を8週間経口投与する。

クロロキン耐性熱帯熱マラリアあるいは種が不明で合併症がなく経口摂取が可能な場合には以下の治療を行う。

- ・メフロキン：成人15~25mg塩基/kgを2回投与(6~8時間あける)。15mg塩基/kgを初回投与し(体重50kgで3錠)6~8時間後に10mg塩基/kg(同2錠)投与する機会が多い〔メファキン[®](275mg)錠 塩基250mg〕。小児25mg塩基/kg2回投与(6~8時間あける)。

メフロキンは、うつなどの精神神経疾患の既往がある場合には適さない。また平衡感覚の症状が出る場合がある。

- ・マラロン[®]〔プログアニル(100mg)、アトコバン(250mg)〕：成人は4錠1回/日を3日間投与。小児の11~20kgでは1錠、21~30kgでは2錠、31~40kgで3錠を1日1回3日間投与する。
- ・リアメット[®]またはコアーテム〔アーテメーター(20mg)、ルメファントリン(120mg)、研究班〕：成人1回4錠を1日2回(計8錠/日)3日間投与する。小児では15kg未満には1錠、15~25kg未満では2錠、25~35kg未満では3錠を1日2回3日間投与する。

合併症を伴った重症マラリアでは注射薬あるいは坐薬による治療が中心となる。

- ・キニーネ(quinine gulconate, 研究班)：初回投与量16.6mg/kgを5%ブドウ糖液あるいは生理食塩水500mLで4時間かけて点滴静注する。開始後8~12時間ごとに8.3mg/kgを4時間かけて点滴静注する。併用薬としてクリンダマイシン1,200mg/日を4回に分けて点滴静注する。

アーテスネート坐薬〔Plasmotrim[®](200mg)〕を併用することも可能である。キニーネで治療を行う場合には低血糖、QTc延長などの不整脈に注意しモニタリングを頻回に行う。緊急時にはキニーネの光学異性体であるキニジンをを用いる場合もあるが致死的な不整脈が起こることがあるので避けるべきである。治療後経口摂取

が可能となればメフロキンなどの経口の抗マラリア薬にスイッチする。

2 アフリカトリパノソーマ (*Trypanosoma brucei* spp.)

いわゆるアフリカ嗜眠病といわれツェツェバエによって媒介され、ローデシア (*Trypanosoma brucei rhodesiense*) とガンビア (*Trypanosoma brucei gambiense*) に分けられる。ローデシアのほうが重症である。

1) ローデシアトリパノソーマ

- 早期：スラミン(研究班) 初日 100 mg を試験的に静脈内投与し、その後 20 mg/kg を 1, 3, 7, 14, 21 日の計 5 回投与する。
- 後期：メラルソプロール (Arsobal[®], 研究班) を 1 日目 1.2 mg/kg, 2 日目 2.4 mg/kg, 3 および 4 日目 3.6 mg/kg 投与し、7 日間あけて休薬し 3 回繰り返す。

2) ガンビアトリパノソーマ

- 早期：ペンタミジンイセチオン酸塩 [ベナンボックス[®](300 mg) 注, 保険適用外] 4 mg/kg 1 日 1 回筋注あるいは静注, 7 日間。
- 後期：エフロールニチン (Ornidyl[®], 研究班) 100 mg/kg を静注 6 時間ごと 14 日間。

上記に同じメラルソプロールを投与する。ただし、メラルソプロールはヒ素であるのでヒ素中毒に注意する。

3 アメリカトリパノソーマ (*Trypanosoma cruzi*, シャーガス病)

急性期に薬剤が効果的である。

- ニフルチモックス (Lampit[®], 研究班) を 8~10 mg/kg/日 (小児では 15 mg/kg/日に増量可能) 分 3 で 1~4 ヶ月。

神経症状や体重減少が主な副作用。慢性期にも効果があるとされるベンズニダゾールは国内で入手困難。

3 組織寄生原虫に対する薬剤

1 リーシュマニア (*Leishmania* spp.)

内臓型，皮膚型，粘膜皮膚型がある。サシチョウバエが媒介し体内に入るとマクロファージに感染後ほかの細胞に感染していく。輸血による感染にも注意が必要。抗真菌薬であるアムホテリシン B が承認されている。治療抵抗性で再発も多く経過は注意深く観察する必要がある。

・内臓型

- ・アムピゾーム 2.5 mg/kg を 1 日 1 回静注，5 日間，その後 14 日目と 21 日目に投与する。
- ・スチボグルコン酸ナトリウム (Pentostam[®]，研究班) 20 mg/kg を 1 日 1 回静注あるいは筋注 28～30 日。
- ・ミルテフォシン (Impavido[®]，研究班) 成人で 100 mg/日 を分 2，小児では 2.5 mg/kg 28 日間。

- ・皮膚型，皮膚粘膜型：スチボグルコン酸ナトリウムを状況に合わせて用いる。また抗真菌薬であるイトラコナゾールやフルコナゾールを用いる場合もある。

2 トキソプラズマ (*Toxoplasma gondii*)

トキソプラズマはネコを宿主とする原虫で，ネコから直接感染する場合と感染ブタなどから感染する場合がある。スピラマイシンやスルファジアジン，ピリメサミンなどが用いられるが，先天性か後天性か，あるいは AIDS 患者の脳炎などによって使用方法が異なる。成書をご覧ください。

4 性感染症

1 トリコモナス (*Trichomonas vaginalis*)

メトロニダゾール 500 mg 分 2 10 日間

メトロニダゾール膣錠 250 mg 1 回/日 10～14 日

パートナーの治療も同時に行うことが重要だ。

5 おわりに

抗原虫薬の使用方法は多岐にわたり一般の医師には使いにくいかもしれない。表2に示した熱帯病治療薬研究班の薬剤保管者に相談して使うことが最もよいと思われる。場合によっては患者を困らせず、専門家に送る勇気も必要とも思われる。寄生虫の専門家であっても今まで遭遇したことのない疾患も多くあるのが現実である。市販されていない薬剤リストを表3に示したが、必要な場合は熱帯病治療薬研究班から取り寄せることが可能である。ホームページ (<http://www.med.miyazaki-u.ac.jp/parasitology/orphan/index.html>) を参照されたい。

■文献

- 1) ヒューマンサイエンス振興財団政策創薬総合研究事業「輸入熱帯病・寄生虫に対する稀少疾病治療薬を用いた最適な治療法による医療対応の確立に関する研究」班編：寄生虫薬物治療の手引き 2010, 第7.0版。pp.1-28, 2010.
- 2) Abdi YA, et al.: Metronidazole, Handbook for tropical parasitic infections, 2nd ed. pp.100-105, Taylor & Francis, London, 1995.

(春木宏介)

抗原虫薬・抗蠕虫薬

2015 Update

◆メトロニダゾール注射薬「アネメトロ」が発売 ▶ p1279

治療薬使用のポイント

- 原虫症・蠕虫症の正確な診断や適切な治療のため、専門機関への相談や患者紹介をためらうべきでない
- 保険適応外での使用や国内未承認薬（希少疾病治療薬）の使用が必要となることもあり、その際には患者・家族への十分な説明を行い、同意を得ること
- 熱帯熱マラリアでは短期間で死の転帰をとる危険があるため、細心の注意が必要

基本知識

寄生虫は単細胞の原虫と多細胞の蠕虫に大別される。人体病害性の観点から重要な原虫としてマラリア、赤痢アメーバ、ジアルジア（ランブル鞭毛虫）、クリプトスポリジウム、トキソプラズマ、リーシュマニア、トリパノソーマなどがある。また重要な蠕虫として回虫、鉤虫、鞭虫、糞線虫などの線虫類、肺吸虫、肝吸虫、住血吸虫などの吸虫類、無鉤条虫、有鉤条虫、包虫などの条虫類がある。このように人体寄生虫は多岐にわたっており、それぞれに対する最適な治療薬は異なっている。また、多くの原虫は栄養型と嚢子のステージ変化があり、蠕虫でも虫卵→幼虫→成虫と発育ステージを経るが、特定のステージにしか効果を示さない薬剤もある。なお、広義の寄生虫には昆虫やダニなどの衛生動物も含まれるが、本項では対象としない。

抗原虫薬には国内未承認薬が多いが、それらの重要な薬剤のほとんどは、筆者らが関係する熱帯病治療薬研究班（略称）（<http://trop-parasit.jp>）が希少疾病治療薬として国内に導入している。また、同研究班は「寄生虫症薬物治療の手引き」（改訂第8.0版、2014年）を発行し、その電子版を研究班ホームページに掲載している。

治療薬の分類

本稿では抗寄生虫薬を抗マラリア薬（表1）、抗マラリア薬以外の抗原虫薬（表2）、抗蠕虫薬（表3）に大別して述べる。

いわゆる抗寄生虫薬以外の薬剤でも、ドキシサイクリン、クリンダマイシン（いずれも熱帯熱マラリアでキニーネとの併用）、アセチルスピラマイシン、クラリスロマイシン、アジスロマイシン（いずれもトキソプラズマ症で単独あるいは併用）な

表1 主な抗マラリア薬

一般名	商品名 (単位)	疾患	用法・用量 (成人を基本)	備考
chloroquine*	Avloclor (155mg 塩基)	三日熱・卵形・四日熱マラリア(急性期)	chloroquine 塩基として 初回10mg/kg, 6, 24, 48時間後にそれぞれ 5mg/kg	熱帯熱マラリアでは 薬剤耐性のため、ほ とんど使われない。 三日熱マラリアでも 耐性が出現している
primaquine*	Primaquine (7.5mg 塩基)	三日熱・卵形マラリア(休眠原虫に対する根治療法)	primaquine 塩基として 15mg/日, 14日間。耐性が 予想される三日熱マラ リアでは30mg/日, 14日間	G6PD欠損では禁忌
キニーネ末	塩酸キニー ネ	マラリア, 特 に熱帯熱マラ リア(非重症 例)	キニーネ塩基として1.5~ 1.8g/日・1日3回, 5~7 日間(主にドキシサイク リンとの併用)	副作用のために忍容 性は低い
メフロキン	メファキン 「ヒサミツ」 (275mg 錠 = 250mg 塩 基)	マラリア, 特 に熱帯熱マラ リア(非重症 例)	メフロキン塩基として 15~25mg/kg(分2~3) であるが, 25mg/kgが望 ましい	タイ・ミャンマーあ るいはタイ・カンボ ジア国境地帯の熱帯 熱マラリアでは薬剤 耐性の問題。副作用 として精神神経症状
アトバコン/ プログアニル 配合錠	マラロン (250mg/ 100mg)	マラリア, 特 に熱帯熱マラ リア(非重症 例)	4錠を1日1回, 3日間	欧米では治療のみな らず, 予防にも評価 が高い
artemether/ lumefantrine 合剤*	Riamet (20mg/ 120mg)	マラリア, 特 に熱帯熱マラ リア(非重症 例)	4錠を0, 8, 24, 36, 48, 60時間後に投与	欧米では治療薬とし ての評価が高い
quinine注*	Quinimax (250mg 塩 基/2mL)	主に熱帯熱マ ラリア(重症 例)	キニーネ塩基として1回 量8.3mg/kgを200~ 500mLの5%ブドウ糖液 あるいは生理食塩液に希 釈し, 4時間かけての点 滴静注を8~12時間ごと に繰り返す	重症度が高い場合, 初回のみ倍量 (loading dose) を用 いることがある

*: 国内未承認薬であるが, 熱帯病治療薬研究班(略称)が国内導入

どが寄生虫症治療に使われることがある。

治療薬の使用にあたって

- 国内医療機関の多くは寄生虫症の診療に慣れていない。状況により速やかに専門家に相談したり, 患者の移送を考慮する

67

抗原虫薬・抗蠕虫薬

表2 主な抗原虫薬(抗マラリア薬を除く)

一般名	商品名 (単位)	疾患	用法・用量 (成人を基本)	備考
メトロニダゾール	フラジール (250mg)	赤痢アメーバ症, ジアルジア症 (ランブル鞭毛虫症)	赤痢アメーバ症: 1,500mg/日・1日3回, 10日間(症状に応じて2,250mg/日・1日3回) ジアルジア症: 750mg/日・1日3回, 5~7日間	欧米ではジアルジア症に2gを1日1回, 3日間服用も行われる
メトロニダゾール注	アネメトロ (500mg)	赤痢アメーバ症(経口投与不能例)	500mgを8時間ごと, 7日間が標準	筆者らにより, 重症例での優れた効果が示された
チニダゾール	ハイシジン (200mgおよび500mg)	赤痢アメーバ症, ジアルジア症	赤痢アメーバ症: 1,200mg/日・1日3回, 7日間(大腸炎), あるいは2,000mg/日・1日3回, 7日間(肝臓病) ジアルジア症: 400mg/日・1日2回, 7日間	欧米ではジアルジア症に2gの単回服用も行われる
パロモマイシン	アメパロモ (250mg)	腸管アメーバ症	1,500mg/日・1日3回, 10日間	効果の判定が難しい
sulfadiazine	Sulfadiazine (500mg)	トキノブラズマ症	エイズ患者の脳炎: スルファジアジン4~6g/日・1日4回, ピリメタミン初日200mg/日・1日2回, その後50~75mg/日の併用で, 症状が軽快してからも4~6週間	ロイコボリンを併用
pyrimethamine	Daraprim (25mg)			
nitazoxanide*	Alinia (500mg)	クリプトスポリジウム症 (免疫不全者)	1~2g/日・1日2回, 14日間	難治性のジアルジア症にも使われる
sodium stibogluconate*	Pentostam (100mg/mL)	リーシュマニア症	内臓型, 粘膜皮膚型: 20mg/kgを1日1回緩徐に静注あるいは筋注, 28日間 皮膚型: 10~20mg/kgを1日1回局注, 緩徐に静注, あるいは筋注, 10日間(あるいはそれ以上)	内臓型では薬剤耐性が問題になりつつある
miltefosine*	Impavido (50mg)	リーシュマニア症(内臓型)	100mg/日・1日2回, 28日間	エイズ患者では長期の服用が必要

*: 国内未承認薬であるが, 熱帯病治療薬研究班(略称)が国内導入
(疾患には保険適応となっていないものも含む)

- 熱帯病治療薬研究班(略称)が導入している国内未承認薬の使用も考慮する
- 熱帯熱マラリアは経口投与で治療することが多いが, 重症例などには非経口投与を行う
- 抗蠕虫薬のプラジカンテルは吸虫や条虫の駆虫薬として幅広く使用されるが, 虫

表3 主な抗蠕虫薬

一般名	商品名 (単位)	疾患	用法・用量 (成人を基本)	備考
パモ酸ピ ランテル	コンバントリ ン(100mg)	回虫症, 蟯虫 症, 鉤虫症, 東 洋毛様線虫症	10 mg/kgの単回服用	空腹時服用や 下剤の必要は なし
メベンダ ゾール	メベンダゾー ル(100mg)	鞭虫症, 旋毛虫 症	鞭虫症: 200mg/日・1日2回, 3日間 旋毛虫症: 5mg/kg/日・1日3回, 5~7日間	ほかに回虫症, 鉤 虫症, パモ酸ピラン テルに抵抗性の蟯 虫症にも効果あり
イベルメ クチン	ストロメクト ール(3mg)	糞線虫症, オン コセルカ症(回 旋糸状虫症)	糞線虫症: 200 μ g/kgを空腹時 に単回服用し, 2週間後に同量 を繰り返す オンコセルカ症: 150 μ g/kgの 単回服用	疥癬(本項の対 象ではない)に も使われる
ブラジカ ンテル	ビルトリシ ド(600mg)	肺吸虫症, 肝吸 虫症, 横川吸虫 症, 住血吸虫症, 条虫症(有鉤囊 虫症を含む), マンソン孤虫症	肺吸虫症: 75mg/kg/日・1日3 回, 3日間 肝吸虫症: 20~40mg/kg/日・1 日2回, 3日間 住血吸虫症: 40mg/kg/日・1日 2回, 2日間	有鉤囊虫症で はステロイド 薬を併用する
アルベン ダゾール	エスカゾー ル(200mg)	エキノコックス 症(包虫症), 有 鉤囊虫症, 幼虫 移行症(イヌ回 虫, ネコ回虫, ブタ回虫, 顎口 虫)	エキノコックス症: 600mg/日・ 1日3回, 28日間投薬/14日間休 薬を繰り返す 有鉤囊虫症: 15mg/kg/日(最大量 800mg/日)・1日2回, 8~30日間 顎口虫症: 10~15mg/kg/日・1 日2回, 3~7日間	有鉤囊虫症で はステロイド 薬を併用する
triclabend- azole*	Egaten (250mg)	肝蛭症	10mg/kgを食直後に単回服用, 重症例では20mg/kg/日・1日2 回(食直後), 1日	本研究班におけ る使用で, 優れた 効果がみられて いる(未発表)
ジエチルカ ルバマジン	スパトニン (50mg)	リンパ系糸状虫 症	バンクロフト糸状虫症: 6mg/ kg/日 マレー糸状虫症: 3mg/kg/日 いずれも1日3回, 12日間	オンコセルカ症 には本薬剤を用 いず, イベルメ クチンを用いる

*: 国内未承認薬であるが, 熱帯病治療薬研究班(略称)が国内導入
(疾患には保険適応となっていないものも含む)

種により用法・用量が異なったり, 適応外使用となることもあるので注意が必要
・抗寄生虫薬には, 妊婦や小児での安全性が確立されていないものも多い

適応外の使用

・わが国で対象疾患が保険適応となっていない例として, 赤痢アメーバ症, ジアルジア

67

抗原虫薬・抗蠕虫薬

症に対するチニダゾール、回虫症、鉤虫症、蟯虫症、旋毛虫症に対するメベンダゾール、糸虫症に対するプラジカンテル、有鉤囊虫症や幼虫移行症に対するアルベンダゾール、オンコセルカ症に対するイベルメクチンなどが挙げられる

- 前述の「治療薬の分類」で挙げた各種抗菌薬を抗寄生虫薬として使用する場合は、適応外使用となる

服薬指導

- 熱帯熱マラリアは命にかかわる危険のある病気です。経口薬で治療する場合、指示通りに薬を飲まなければなりません。もしも吐いてしまったときには、ただちに担当医師にご相談ください
- メトロニダゾールあるいはチニダゾール服用中にアルコール類を飲むと、気分不良となることがありますので、絶対に飲まないでください
- トキソプラズマ症の治療は長くかかることがあります。自己判断で服薬をやめることのないようにしてください

TOPICS

- 熱帯熱マラリアの重症例の治療では、欧米先進国でもアーテミスニン誘導体である artesunate 注射剤の使用が増えつつあり、安全性の懸念も小さくなりつつある
- 2012年2月、メトロニダゾール経口薬の適応が赤痢アメーバ症、ジアルジア症、嫌気性菌感染症などに拡大されたが、さらに、2013年2月にはマラリアの治療および予防を適応としてアトバコン・プログアニル塩酸塩(マラロン)が、2013年4月には腸管アメーバ症を適応としてパロモマイシン硫酸塩(アメパロモ)が発売開始となった。これらにより、わが国の寄生虫症診療における大きな進歩が期待される。さらに2014年7月にメトロニダゾール注射薬(アネメトロ)が承認を取得し9月に発売された。メトロニダゾールの注射剤は海外では30カ国以上で発売されているが国内では初となる。適応は、嫌気性菌感染症、感染性腸炎(偽膜性大腸炎を含む)およびアメーバ赤痢である

(木村 幹男, 丸山 治彦)

痛を生じ、放射状角膜神経炎、偽樹枝状潰瘍などの形成を特徴とする。放置すると角膜潰瘍、穿孔に至ることもある。

- ・診断においては、角膜病変の擦過物から直接または培養して、栄養型やシストを顕微鏡下に検出する。

治療方針

病巣角膜部の掻爬と抗真菌薬の点眼を行い、必要に応じて経口薬を併用する。

①処方例) 下記を併用する。

フロリードF注 0.1%に希釈し点眼 日中1時間ごと (復別)

イトラコナゾール錠 (50mg) 1回3-4錠 1日1回 食後 (復別) 回

②治療の変更・終了の指標 点眼は症状の改善とともに回数を減らしてよい。抗真菌薬を長期(数か月-6か月程度)にわたって経口投与しても症状の改善が認められない場合は、投与を中止する。

③専門医へのコンサルト

- ・特効薬はなく治療は困難であるので、数か月経ても改善が得られない場合には専門家へコンサルトするのがよい。
- ・メチレンブルーを用いた光線力学療法が有効であるが、必要な場合は専門家へコンサルトする。

④患者説明のポイント

- ・このアメーバは、塩素消毒では死滅しないので、コンタクトレンズの洗浄に注意するよう指導する。

マラリア (バベシア症を含む)

malaria (and babesiosis)

木村幹男 植核予防会介護老人保健施設保生の森・施設長 (東京)

マラリア

病態と診断

①病態

- ・マラリアは、ハマダラカの刺咬により体内に侵入した原虫が引き起こす発熱性疾患である。
- ・国内症例のほとんどすべては海外での感染であるが、非常にまれに輸血による感染もありうる。
- ・ヒトのマラリアは熱帯熱マラリアと非熱帯熱マラリアに分けられ、後者は三日熱マラリア、卵形マラリア、四日熱マラリアであるが、最近ではサルマラリア原虫の一種 *Plasmodium knowlesi* による症例もみられる。
- ・熱帯熱マラリアは脳症、急性腎不全、播種性血管

内凝固症候群 (DIC)、肺水腫/急性呼吸促進症候群 (ARDS)、酸血症/代謝性アシドーシス、ショック、低血糖、重症貧血などの合併症で短期間に重症化・死亡に至る危険があり、しかも薬剤耐性が進行しているため最も注意すべきものである。これらの合併症のどれかを示す場合、あるいは合併症はなくても原虫数が多い場合 (赤血球感染率: 非免疫保有者で >2%、部分免疫保有者で >5%) には、重症マラリアとみなされる。

- ・通常、非熱帯熱マラリアの予後は良好であるが、時に *P. knowlesi* マラリアと、まれに三日熱マラリアで重症化することがある (特に肺水腫/ARDS)。
- ・三日熱および卵形マラリアでは肝臓に休眠原虫が形成され、急性期治療が成功したのちに再発を起こすことがある。

②診断

- ・マラリア診断の基本は血液塗抹ギムザ染色標本の顕微鏡検査である。しかし、熟練していない場合や原虫数が少ない場合などには見逃す可能性もあり、熱帯熱マラリアでは致死的にもなる。そのため抗原検出キット (国内未承認) や PCR 法 (研究室レベル) の併用も勧められ、場合により専門医療機関への相談や患者移送も躊躇すべきでない。
- ・他院でマラリアの診断がついた患者を扱う場合、マラリアの診断自体や原虫種診断が適切かどうかの確認が必要である。

治療方針

熱帯熱マラリアは medical emergency であり、迅速かつ適切な抗マラリア薬治療が必要である。なかでも合併症がある場合、あるいは原虫数が多い場合には非経口投与を選択する (重症マラリア)。さらに、感染地域における薬剤耐性の状況を考慮する。三日熱および卵形マラリアでは急性期治療に引き続き根治療法 (再発予防) も行う。国内で承認されている抗マラリア薬は塩酸キニーネ、メフロキン (メファキン)、アトバコン・プログアニル合剤 (マラロン) のみである。「熱帯病治療薬研究班」(略称、<http://trop-parasit.jp/>) が国内未承認薬を導入しているが、従来よりも使用基準を厳しくする必要が生じ、国内承認薬が使用できない合理的根拠がある場合のみ使用可能としている。そのため、本項の内容は欧米のガイドラインとは異なる部分もある。なお本項では主として、マラリアに対する免疫を有していない人の治療を扱う。

熱帯熱マラリアでは適切な抗マラリア治療の開始後、48時間程度は原虫数が増加することもあり、

誤って治療不成功と判断され、不必要に抗マラリア薬の変更や追加がなされることがある。原虫の形態を経時的に観察して、奏効しつつあるかどうかを判断する技術が求められる。

④ 熱帯熱マラリアで合併症がなく、しかも赤血球感染率2% (あるいは原虫数100,000個/μL) を超えない場合 (非重症熱帯熱マラリア)、および通常の非熱帯熱マラリア

④処方例) 下記のいずれかを用いるが、原則としてこの順番に優先順位を考える。1) は高度腎障害では禁忌、2) はけいれん (単純な熱性けいれんを除く) や高度の精神神経疾患の既往があると禁忌、3) はキニーネの副作用の cinchonism (耳鳴、高音聴力障害、悪心、身体違和感、嘔吐) により、忍容性が低くなりがちである。4) は熱帯熱マラリアに対して最も即効性があり、基礎疾患や高齢 (特に60歳以上) などにより重症マラリアへの進行が危惧される場合には、優先的に用いる。5) は原則として非熱帯熱マラリアにのみ使用 (中米、ハイチ、ドミニカ、一部の中東地域で感染した熱帯熱マラリアでは使用可能)。

- 1) マラロン配合錠 (アトバコン 250 mg/プログアニル塩酸塩 100 mg の合剤) 1回4錠 1日1回 (脂肪の多い食事とともに) 3日間
- 2) メファキン錠 (275 mg) 初回3錠、6-8時間後2錠、さらに体重や感染地などから必要ならば6-8時間後1錠
- 3) 塩酸キニーネ末 1回0.5-0.6 g 1日3回 5-7日間 + ビブラマイシン錠 (100 mg) 1回1錠 1日2回 7日間 (保険)
- 4) Riamet錠 (アーテメター 20 mg + ルメファン トリン 120 mg の合剤) 初回、8、24、36、48、60時間後の計6回、それぞれ4錠 (保険) 国内未承認 (研究班が保管)
- 5) Avloclor錠 (リン酸クロロキン) クロロキン塩基として初回10 mg/kg、6、24、48時間後にそれぞれ5 mg/kg、計25 mg/kg (保険) 国内未承認 (研究班が保管)。一般に熱帯熱マラリアでは使用すべきでない

⑤ 三日熱、卵形マラリアの根治療法 (再発予防)

④処方例)

Primaquine錠 (プリマキン塩基7.5 mg) 1回2あるいは4錠 1日1回 14日間 (保険) 国内未承認 (研究班が保管)

G6PD欠損がないことを確認する。世界的には30 mg塩基/日・14日間の投与が主流となりつつあり、特にバブアニューギニアやインドネシアの一部地域での感染ではその必要性が高い。

⑥ 重症マラリア (ほとんどは熱帯熱マラリア)

合併症がある場合、あるいは合併症はなくても赤血球感染率が2% (原虫数100,000/μL) を超える場合、重症マラリアとして扱う。わが国の現状では第1選択薬はキニーネ注射薬であるが、心疾患で禁忌の場合などでは、アーテスネート坐薬の使用も考慮する。

④処方例) 下記のいずれかを用いる。1) を優先するが、投与前に心電図を含めて心臓の評価が必要で、投与中も心電図をモニターする。すでにキニーネやメフロキンが投与されている場合は、心毒性の懸念から慎重投与あるいは禁忌 (特にメフロキンでは半減期が長い)。2) については、現段階で使用法などのコンセンサスが十分できてはいない。

- 1) Quinimax注 (グルコン酸キニーネが主体) キニーネ塩基8.3 mg/kgを5%ブドウ糖液あるいは生理食塩液200-500 mLに希釈し、4時間かけて点滴静注 (保険) 国内未承認 (研究班が保管)

開始当初は8時間ごとに繰り返すが、48時間を超える場合には12時間ごと投与への減量も考慮する。重症度が高い場合、初回のみ倍量の16.6 mg/kg (loading dose) を考慮するが、心毒性には十分な注意が必要である。

⑥治療の変更の指標 赤血球感染率が1%を下回って内服が可能となれば、その後、④3) のキニーネ経口薬にスイッチし、注射薬の期間と合わせて計5-7日間投与。ビブラマイシンはキニーネ経口薬と同時に開始しても、キニーネ経口薬終了後に開始してもよい。最近では、キニーネ注射薬のあとにキニーネ経口薬を用いず、④1) あるいは④4) を投与する治療も行われる。

- 2) Plasmotrim Rectocaps-200坐薬 (アーテスネート 200 mg) 1回1個 1日2回 3日間
その後は④2) メフロキンを投与するか、④1) あるいは④4) を投与する。また、すぐにはキニーネ注射薬などの投与開始ができない場合、緊急的にPlasmotrim Rectocaps-200坐薬10 (-20) mg/kgの単回投与を行うことがある。坐薬の吸収には個人差が大きいため、奏効しつつあるかどうかを詳細に確認する必要がある。

⑦ 合併症に対する支持療法

合併症の病態に応じた適切な支持療法も重要であり、体液バランス、呼吸や循環動態に細心の注意を払い、問題がある場合には積極的に治療する。腎不全においても血液浄化法の実施が遅れることのないようにする。ただし、重症マラリアでは肺水腫/ARDSを起こしやすいので輸液過剰に注意し、中

心静脈圧を0-5 cmH₂Oに維持するのがよい。また特にキニーネ注射薬を使用すると低血糖が起りやすく、頻繁な血糖測定が必要である。脳マラリアの症状と判断されて低血糖による意識障害が見逃されることがある。低ナトリウム血症では水分制限が有効なことも多い。ショックあるいはアシドーシスでは菌血症/敗血症を疑って血液培養を提出し(グラム陰性桿菌、特に非チブス性サルモネラ属が多い)、直ちに適切な抗菌薬投与を開始する。脳浮腫に対するステロイド薬あるいはマンニトール、DIC様出血傾向におけるヘパリンなどは禁忌、あるいは慎重投与とされている。赤血球感染率が高い場合(>30%)などに敗血で行われてきた交換輸血については、有効性を支持するデータは乏しい。

バベシア症

病原と診断

A 病態

- ・バベシア症は人獣共通感染症であり、ヒト症例のほとんどは *Babesia microti* と *B. divergens* による。前者は米国に、後者はヨーロッパに多い。
- ・齧歯類やウシなどを吸血したマダニがヒトを刺して感染させるが、輸血による感染もある。
- ・マラリアと異なり、原虫は肝細胞胞を介せずに直接に赤血球に感染する。無症状のこともあるが、有症状の場合、発熱、溶血性貧血、肝脾腫などを生じ、免疫不全、脾臓摘出、高齢者では重症化しやすい。

B 診断

- ・診断の基本は顕微鏡法であるが、熱帯熱マラリア原虫との鑑別が問題となる。

治療方針

〔処方例〕 下記のいずれかを用いる。伝統的に2)が使われてきたが、最近では1)も使われている。

- 1) サムチレール内用懸濁液 (750 mg/包) 1回1包 1日2回 (保外)
ジスロマック錠 (600 mg) 1回1錠 1日1回 7-10日間 (保外) 2剤併用
- 2) 塩酸キニーネ末 1回0.6 g 1日3回 7日間 (保外)
グラシカプセル (150 mg) 1回4カプセル 1日3回 7-10日間 (保外) 2剤併用

トキソプラズマ症

toxoplasmosis

所 正治 金沢大学大学院講師・寄生虫感染症制御学

病原と診断

- ・トキソプラズマ症の病型は先天性と後天性に分けられる。通常の後天性感染では、発熱、倦怠感、リンパ節腫脹、肝機能異常などが時にみられるものの、多くは無症候性感染・自然治癒の経過をとる。
- ・感染したトキソプラズマは、宿主の免疫応答に伴い組織内嚢子として潜伏し、既往感染者では特異抗体が終生維持され、再感染時の発症を予防する。
- ・臨床的に問題となるのは、このような潜伏感染が宿主免疫の低下を契機として再活性化し発症する、日和見原虫症としてのトキソプラズマ症 (AIDS 診断の指標疾患であるトキソプラズマ症のほか、時に筋炎・肺炎・網脈絡膜炎などの種性多臓器不全を呈する) と、妊婦が本原虫に感染した場合に経胎盤感染によって胎児へ移行し、児の胎内死亡、流産、早・死産のほか、4大徴候とされる脳内石灰化、水頭症 (小頭症)、網脈絡膜炎、精神・運動発達遅滞などを呈する先天性トキソプラズマ症である。また先天性トキソプラズマ症でもみられる網脈絡膜炎は、眼トキソプラズマ症として眼科的に重要である。
- ・トキソプラズマ症は、虫体を直接検出することがきわめて困難な原虫症であり、画像所見、抗体検査、症状を総合的に勘案して診断する必要がある。重症例で本症が疑われる場合には診断的治療がしばしば用いられる。

治療方針

トキソプラズマ症の再活性化が問題となる抗癌剤治療、移植などでは免疫不全を伴う治療開始前の発症予防が検討されうる。また AIDS における脳症では、抗レトロウイルス療法 (ART) による免疫の回復から改善が期待できるが、同時に、免疫再構築症候群への注意が必要である。

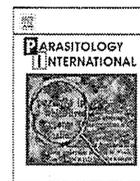
一方、先天性トキソプラズマ症では、胎児への感染予防と発症・重症化予防 (胎児感染が確認された場合) の観点から治療を行う。

スルファジアジン、ピリメタミンは国内未承認薬だが、熱帯病治療薬研究班 (<http://trop-parasit.jp/index.html>) の保管薬剤である。また、以下の治療はすべて保険適用外。

A トキソプラズマ脳炎

1. 標準治療

〔処方例〕 下記を併用し、症状軽快後 4-6 週ま



Clinical presentation and diagnosis of toxoplasmic encephalitis in Japan



Naoya Sakamoto ^a, Takuya Maeda ^{b,*}, Kei Mikita ^b, Yasuyuki Kato ^c, Naoki Yanagisawa ^d, Akihiko Suganuma ^d, Akifumi Imamura ^d, Fukumi Nakamura-Uchiyama ^{a,1}, Yasushi Miyahira ^e, Akihiko Kawana ^b, Kenji Ohnishi ^a, Atsushi Ajisawa ^d

^a Department of Infectious Diseases, Tokyo Metropolitan Bokutoh General Hospital, Tokyo, Japan

^b Division of Infectious Diseases and Pulmonary Medicine, Department of Internal Medicine, National Defense Medical College, Saitama, Japan

^c Division of Preparedness and Emerging Infections, Disease Control and Prevention Center, National Center for Global Health and Medicine, Tokyo, Japan

^d Department of Infectious Diseases, Tokyo Metropolitan Cancer and Infectious Diseases Center, Komagome Hospital, Tokyo, Japan

^e Department of Global Infectious Diseases and Tropical Medicine, National Defense Medical College, Saitama, Japan

ARTICLE INFO

Article history:

Received 30 January 2014

Received in revised form 28 May 2014

Accepted 30 May 2014

Available online 11 June 2014

Keywords:

Toxoplasmosis

Toxoplasmic encephalitis

SPECT

PCR

AIDS

ABSTRACT

Distinguishing life-threatening toxoplasmic encephalitis (TE) from brain lymphoma in patients with acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) may be difficult. Empiric anti-toxoplasmosis treatment is often initiated because of the reluctance in performing brain biopsies, which may delay the diagnosis and treatment of brain lymphoma in Japan. In this study, we retrospectively examined the clinical characteristics of 13 AIDS patients with TE in Japan, including magnetic resonance imaging and thallium 201 (201TI) single photon emission computed tomography (SPECT) findings, cerebral spinal fluid analysis, serology, and polymerase chain reaction (PCR) results. All patients improved on anti-toxoplasmosis treatment. Of the 11 patients who underwent serological testing, 6 (55%) had a positive serological result. Of the 7 patients who underwent PCR testing, 3 (42.9%) had a positive PCR result. Nine of 11 patients with TE (81.8%) had multiple lesions. Analysis of the sites of TE lesions did not reveal a difference in site predilection between TE and brain lymphoma. Uptake was negative in all 9 patients who underwent 201TI SPECT. The study findings suggest that toxoplasma serostatus and PCR may be used to discriminate TE from brain lymphoma. No focal accumulation of 201TI is strongly suggestive of TE in patients with AIDS in Japan.

© 2014 Elsevier Ireland Ltd. All rights reserved.

1. Introduction

Toxoplasma gondii is an obligate intracellular protozoan parasite that possesses the unusual capability to infect a variety of warm-blooded animals, including humans [1]. Toxoplasmic encephalitis (TE) is a life-threatening opportunistic infection of the central nervous system (CNS) caused by reactivation of latent *T. gondii*, especially in immunocompromised patients, those with acquired immunodeficiency syndrome (AIDS), and organ transplant recipients [2,3]. In the USA, the incidence of human immunodeficiency virus (HIV)-associated toxoplasmosis dropped markedly after the introduction of highly active antiretroviral therapy in 1995; however, its decline after 2000 started to slow possibly due to delayed HIV diagnosis or failure of antiretroviral therapy [4]. The prevalence of TE is associated with the prevalence of *T. gondii* infection in the general population, which varies depending on the population and geographic location [5]. Data on the incidence

and clinical cases of TE in Japan is limited because of the difficulty in establishing the definitive diagnosis of TE and the lack of clinical studies.

In addition, no studies have provided a clinical overview of TE in Japan. In this study, we retrospectively analyzed 13 cases of TE, including their clinical features, the effectiveness of diagnostic procedures, and disease management. A retrospective analysis of TE patients with focal CNS lesions was also conducted. The accuracy of diagnosis based on radiological findings of magnetic resonance imaging (MRI) and thallium 201 (201TI) single photon emission computed tomography (SPECT) was compared with those using polymerase chain reaction (PCR) and cerebral spinal fluid (CSF) examination.

2. Patients and methods

2.1. Patients

A total of 13 Japanese AIDS patients with TE who presented between 2005 and 2011 at the Tokyo Metropolitan Cancer and Infectious Diseases Center of Komagome Hospital or the Tokyo Metropolitan Bokutoh General Hospital were enrolled in this study. All patients had focal intracranial mass lesions detected by MRI. Medications for HIV infection had not been commenced at the time of TE diagnosis. Patients'

* Corresponding author at: Department of Internal Medicine, Division of Infectious Diseases and Pulmonary Medicine, National Defense Medical College, 3-2 Namiki, Tokorozawa City, Saitama 359-8513, Japan. Tel.: +81 4 2995 1211; fax: +81 4 2995 1497.

E-mail address: tmaeda@ndmc.ac.jp (T. Maeda).

¹ Present address: Department of Pathogen, Infection and Immunity, Nara Medical University, Kashihara, Nara, Japan.

characteristics are summarized in Table 1. The 10 men (76.9%) and 3 women (23.1%) had a median age of 41 years (range, 33–62 years). Definitive diagnosis of TE was made on the basis of the effectiveness of *T. gondii*-specific chemotherapy against acute progressive neurologic symptoms and MRI-proven multiple brain abscesses. All patients responded consistently to anti-toxoplasmosis treatment and were therefore diagnosed as having TE. Although anti-toxoplasmosis treatment initially improved Case 11, as shown by clinical and radiological findings, the patient, who was diagnosed as having TE, relapsed and died of primary CNS lymphoma (PCNSL). Case 12 had multiple lesions, some of which responded to anti-toxoplasmosis treatment, and the patient was therefore diagnosed as having TE. However, the remaining lesions that were non-responsive to this treatment were defined as being due to co-infection with *Cryptococcus neoformans* on brain biopsy and were improved by fluconazole.

2.2. Clinical presentation, laboratory and radiology findings

The following data in the patient records were reviewed: age, sex, HIV status (CD4 cell count and HIV viral load) at the time of TE diagnosis, presenting symptoms, serology, cerebrospinal fluid analysis, and response to anti-toxoplasmosis treatment. The results of *T. gondii* IgG-enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) were available in 11 patients. The results were interpreted according to the manufacturer's instructions as follows: <6 IU/mL, negative; 6–8 IU/mL, borderline; >9 IU/mL, positive. Lumbar puncture had been performed in all cases. Focal intracranial mass lesions were demonstrated by contrast-enhanced MRI brain scan in all patients. The following neuroimaging features were documented: location, size, gadopentetate dimeglumine (Gd-DTPA) enhancement characteristics, number, and signal intensity on MRI. Brain SPECT and nested PCR of CSF samples using oligonucleotide primers to amplify *T. gondii*-specific 18S-rDNA gene as described previously [6] were also performed to reach a definitive diagnosis of TE in several patients.

2.3. Analysis of clinical data

Data analysis was conducted by the National Defense Medical College. This study was approved by the Ethics Committees of the National

Defense Medical College, Tokyo Metropolitan Cancer and Infectious Diseases Center of Komagome Hospital and Tokyo Metropolitan Bokutoh General Hospital.

3. Results

3.1. Laboratory features at presentation

Of the 13 patients, 12 had a CD4 cell count below 100/ μ L, and the median count was 14/ μ L. Of the 11 patients with ELISA results, only 6 (55%) were positive, 1 (9%) was borderline, and 4 (36%) were negative for anti-*T. gondii* IgG at the time of TE diagnosis. The positive ELISA tests did not correlate with the CD4 cell counts at the time of diagnosis of TE. The median CSF cell count was 3/ μ L (range 0–86/ μ L) and the median CSF protein concentration was 48.0 mg/dL (range 16.7–134.0 mg/dL). The CSF glucose levels were below the normal limit in all patients (median concentration was 46 mg/dL, range 36–77 mg/dL). Of the 7 patients with CSF samples analyzed by nested PCR, *T. gondii* DNA was detected in only 3 (42.9%).

3.2. MRI imaging of the brain

Of the 11 patients who underwent enhanced MRI with Gd-DTPA, 9 (81.8%) had multiple lesions while 2 (18.2%) had solitary lesions (Table 2). The median number of lesions per patient was 3 (range 1–7).

The location of the lesions was divided into six categories: (a) periphery (cortex and corticomedullary junction), (b) white matter, (c) central (basal ganglia, thalamus), (d) periventricular, (e) brain stem and (f) posterior fossa, based on the findings of a previous report [7]. Of the 37 lesions in the 11 patients, the most common locations were the white matter ($n = 21$, 56.8%), followed by periphery (cortex and corticomedullary junction; $n = 6$, 16.2%), and basal ganglia ($n = 5$, 13.5%), and the least common locations were the posterior fossa ($n = 3$, 8.1%), thalamus ($n = 1$, 2.7%), and brain stem ($n = 1$, 2.7%) (Table 2). The contrast-enhanced CT appearance of TE is described by Dina [7], Ernst et al. [8], and Lorberboym et al. [9] and some of their findings are comparable with our findings in Table 2.

Lesion size was variable. Of the 37 lesions in 11 patients, 15 (40.5%) were <10 mm in diameter and 22 (59.5%) were ≥ 10 mm (Table 3).

Table 1
Patients' characteristics.

Case	Age (years)	Sex	CD4 (μ L)	HIV (copies/mL)	Ab. ^a	PCR	Cerebrospinal fluid			Diagnosis	Treatment	
							Cells (μ L)	Protein (mg/dL)	Glucose (mg/dL)		Regimen	Outcome
1	47	F	10	780	ND ^b	ND	22	71.0	37	TE ^c	P ^f + C ^g	Improved ^d
2	36	M	51	670,000	ND	(–)	3	47.0	45	TE	P + C	Improved
3	48	M	68	530,000	(+)	ND	4	134.0	36	TE	P + C	Improved
4	40	M	3	130,000	(–)	ND	1	16.7	47	TE	P + C	Improved
5	40	M	6	97,000	(+)	ND	4	36.4	46	TE	P + C	Improved
6	41	M	55	260,000	(+)	ND	45	130.0	44	TE	P + C	Improved
7	33	M	64	56,000	(–)	ND	12	53.8	46	TE	P + C	Responded ^d
8	39	M	25	130,000	(+)	(–)	2	48.0	47	TE	P + S ^h	Improved
9	42	M	115	59,000	(+)	(+)	86	114.0	77	TE	P + S	Improved
10	43	M	6	170,000	(+)	(–)	0	43.4	50	TE	P + S	Improved
11	62	F	0	200,000	(±)	(+)	0	30.1	53	TE + L ^d	P + S	Responded
12	44	M	14	110,000	(–)	(+)	3	116.0	37	TE + C ^e	P + C	Improved
13	35	F	9	240,000	(–)	(–)	1	33.3	47	TE	P + C	Improved

^a Antibody.

^b Not determined.

^c Toxoplasmic encephalitis.

^d Lymphoma.

^e Cryptococcoma.

^f Pyrimethamine.

^g Clindamycin.

^h Sulfadiazine.

ⁱ TE lesions were improved completely by the anti-toxoplasmosis therapy.

^j TE lesions were reduced in size by the anti-toxoplasmosis therapy, but the patient died during the TE therapy due to another opportunistic disease.

Table 2
Lesion presentation, number, and location of *T. gondii* encephalitis.

	Present study (n = 11)	Dina (1991) (n = 28)	Ernst et al. (1998) (n = 5)	Lorberboym et al. (1996) (n = 8)
Lesion presentation (no. [%] of patients)				
Solitary	2 [18.2]	11 [39.3]	3 [60.0]	3 [37.5]
Multiple	9 [81.8]	17 [60.7]	2 [40.0]	5 [62.5]
Lesion per patient (n)				
Range	1–7	1–12	1–3	1–8
Mean	3.0	3.3	1.0	3.0
Lesion location (No. [%] of lesions)				
Periphery	6 [16.2]	41 [45.1]	*ND	ND
White matter	21 [56.8]	20 [22.0]	ND	ND
Central				
Basal ganglia	5 [13.5]	15 [17]	ND	ND
Thalamus	1 [2.7]	3 [3.3]	ND	ND
Periventricular	0	3 [3.3]	ND	ND
Brain stem	1 [2.7]	0	ND	ND
Posterior fossa	3 [8.1]	9 [9.9]	ND	ND
Total number (n)	37	91	ND	ND

* Not determined.

There were 23 (62.2%) ring-enhancing lesions and 9 (24.3%) solid-enhancing lesions. The remaining 5 lesions were detected as hyperintense nodules on fluid-attenuated inversion recovery images. Peripheral or ring enhancement were present in 17 (77.3%) and 6 lesions (40.0%) that were >10 mm and ≤10 mm in diameter, respectively. Dina [7] previously reported the patterns of contrast enhancement in CT imaging of TE versus CNS lymphoma, which are comparable with our findings in Table 3.

3.2.1. 201TI SPECT imaging of the brain

Of the 11 patients who underwent 201TI SPECT, uptake was negative in 9 patients while 2 patients had one focus each of markedly increased 201TI uptake in areas that corresponded to the lesions on CT. One patient had PCNSL and TE as shown by the clinical and radiological findings (Case 11); the other had biopsy-proven cryptococcoma of the brain with TE (Case 12).

4. Discussion

Toxoplasmosis and PCNSL are the leading causes of CNS lesions in patients with advanced AIDS [7,10,11]. TE can be diagnosed indirectly using serological methods or directly using PCR, histopathology, or other methods that detect the pathogen. Detection of *T. gondii*-specific DNA in CSF using PCR is useful since isolation of the pathogen requires

mouse inoculation, and histopathological examination of the brain requires an invasive biopsy [6,12]. In the present study, the pathogen-specific, PCR-based, diagnostic test could be performed in only 7 of 13 patients and its sensitivity was relatively low (3 positive out of 7 patients, 42.9%). The sensitivity of PCR-based diagnostic tests for TE using CSF samples has a wide range of 17–100%, with an average of 59% (97 positives out of 164 tested patients with TE in 17 studies) [6,13]. In contrast to other parasitic diseases, PCR for TE has not reached a sufficient level of sensitivity, but some reports demonstrated almost 100% specificity in the PCR detection of *T. gondii*-specific multicopy genes [6,14,15]. Therefore, PCR is a useful diagnostic method because it is non-invasive and can facilitate the early diagnosis of TE. CSF abnormalities including those of cell counts and protein concentration on laboratory testing are non-specific for TE [16].

The sensitivity of serological diagnosis is directly related to the prevalence of anti-*T. gondii* antibodies in the general population. In fact, the prevalence of latent infections varies greatly from 6.1% to 74.5% [17]. Naito et al. reported the seroprevalence of *T. gondii* infection in 56 non-hemophilic, HIV-infected adult patients in Japan by analyzing the presence of *T. gondii*-specific IgG antibodies. Seroprevalence was only 5.4%, which was lower than that reported in other countries [18]. In the present study, 7 of 11 patients (63.6%) with TE had *T. gondii*-specific IgG, suggesting that HIV-positive patients in Japan with CNS symptoms and positive *T. gondii* serology are likely to have TE. Negative serology cannot completely rule out TE because serological tests do not have sufficient sensitivity. However, they are useful because of their non-invasiveness and they may aid the early diagnosis of TE. Further studies are needed to assess the usefulness of serological tests for diagnosing TE in Japan.

Most CNS infections with toxoplasma are indistinguishable from PCNSL on Gd-DTPA-enhanced MRI [7,19,20]. Our study of the location of TE lesions showed that toxoplasmosis could not be distinguished from PCNSL based on the site of the lesion. The accelerated outward growth in PCNSL may divert the vascular supply to the growing edge, leading to central necrosis [21]. The necrotic lesions of toxoplasmosis may mimic PCNSL and show similar enhancement patterns. Since 201TI does not accumulate in non-neoplastic conditions such as infection or necrosis [22], 201TI SPECT imaging can be used to distinguish between CNS lymphoma and *T. gondii* necrosis. The present study demonstrated that 201TI uptake was negative in all 9 patients with TE who underwent 201TI SPECT. Although Kosuda et al. reported that the small size of some PCNSL lesions might be outside the lower detection limit of 201TI SPECT [23], it remains a useful tool to distinguish TE from PCNSL.

The diagnosis of TE may be reached by nested-PCR, serology, and 201TI SPECT, which are all available in Japan. However, physicians must understand the advantages and limitations of each diagnostic method. In the event of negative test results on nested-PCR, serology, or 201TI SPECT, other diagnostic procedures such as a brain biopsy and empirical therapy may be necessary.

Table 3
Imaging appearance and enhancement pattern of CNS lesions of *T. gondii*.

	Toxoplasmosis		CNS lymphoma
	Present study	Dina (1991)	Dina (1991)
Size			
(No. [%] of lesions)			
<10 mm	15 [40.5%]	47 [51.6%]	21 [30%]
10–30 mm	22 [59.5%]	33 [36.3%]	38 [53%]
>30 mm	0	11 [12.1%]	12 [17%]
Enhancement pattern			
(No. [%] of lesions)			
Lesion < 10 mm			
Ring	6 [40.0%]	23%	24%
Solid	7 [46.7%]	77%	76%
Not enhanced	2 [13.3%]	–	–
Lesion > 10 mm			
Ring	17 [77.3%]	77%	50%
Solid	2 [9.1%]	23%	50%
Not enhanced	3 [13.6%]	–	–

Conflicts of interest

We have no potential conflicts of interest.

Acknowledgments

This study was supported in part by a research grant from the Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan (H22-Seisakusouyaku-Ippan-003).

Appendix A. Supplementary data

Supplementary data to this article can be found online at <http://dx.doi.org/10.1016/j.parint.2014.05.007>.

References

- [1] Hill D, Dubey JP. *Toxoplasma gondii*: transmission, diagnosis and prevention. Clin Microbiol Infect 2002;8:634–40.
- [2] Luft BJ, Remington JS. Toxoplasmic encephalitis in AIDS. Clin Infect Dis 1992;15:211–22.
- [3] Montoya JG, Liesenfeld O. Toxoplasmosis. Lancet 2004;363:1965–76.
- [4] Jones JL, Roberts JM. Toxoplasmosis hospitalizations in the United States, 2008, and trends, 1993–2008. Clin Infect Dis 2012;54:e58–61.
- [5] Jones JL, Kruszon-Moran D, Wilson M, McQuillan G, Navin T, McAuley JB. *Toxoplasma gondii* infection in the United States: seroprevalence and risk factors. Am J Epidemiol 2001;154:357–65.
- [6] Mikita K, Maeda T, Ono T, Miyahira Y, Asai T, Kawana A. The utility of cerebrospinal fluid for the molecular diagnosis of toxoplasmic encephalitis. Diagn Microbiol Infect Dis 2013;75:155–9.
- [7] Dina TS. Primary central nervous system lymphoma versus toxoplasmosis in AIDS. Radiology 1991;179:823–8.
- [8] Ernst TM, Chang L, Witt MD, Aronow HA, Cornford ME, Walot I, et al. Cerebral toxoplasmosis and lymphoma in AIDS: perfusion MR imaging experience in 13 patients. Radiology 1998;208:663–9.
- [9] Lorberboym M, Estok L, Machac J, Germano I, Sacher M, Feldman R, et al. Rapid differential diagnosis of cerebral toxoplasmosis and primary central nervous system lymphoma by thallium-201 SPECT. J Nucl Med 1996;37:1150–4.
- [10] Kupfer MC, Zee CS, Colletti PM, Boswell WD, Rhodes R. MRI evaluation of AIDS-related encephalopathy: toxoplasmosis vs. lymphoma. Magn Reson Imaging 1990;8:51–7.
- [11] Cohn JA, McMeeking A, Cohen W, Jacobs J, Holzman RS. Evaluation of the policy of empiric treatment of suspected *Toxoplasma* encephalitis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. Am J Med 1989;86:521–7.
- [12] Cazenave J, Cheyrou A, Blouin P, Johnson AM, Begueret J. Use of polymerase chain reaction to detect *Toxoplasma*. J Clin Pathol 1991;44:1037.
- [13] Bastien P. Molecular diagnosis of toxoplasmosis. Trans R Soc Trop Med Hyg 2002;96: S205–15.
- [14] Alfonso Y, Fraga J, Fonseca C, Jiménez N, Pinillos T, Dorta-Contreras AJ, et al. Molecular diagnosis of *Toxoplasma gondii* infection in cerebrospinal fluid from AIDS patients. Cerebrospinal Fluid Res 2009;6(6):2. <http://dx.doi.org/10.1186/1743-8454-6-2>.
- [15] Vidal JE, Colombo FA, de Oliveira AC, Focaccia R, Pereira-Chioccola VL. PCR assay using cerebrospinal fluid for diagnosis of cerebral toxoplasmosis in Brazilian AIDS patients. J Clin Microbiol 2004;42:4765–8.
- [16] DeMent SH, Cox MC, Gupta PK. Diagnosis of central nervous system *Toxoplasma gondii* from the cerebrospinal fluid in a patient with acquired immunodeficiency syndrome. Diagn Cytopathol 1987;3:148–51.
- [17] Sakikawa M, Noda S, Hanaoka M, Nakayama H, Hojo S, Kakinoki S, et al. Anti-*Toxoplasma* antibody prevalence, primary infection rate, and risk factors in a study of toxoplasmosis in 4,466 pregnant women in Japan. Clin Vaccine Immunol 2012;19:365–7.
- [18] Naito T, Inui A, Kudo N, Matsumoto N, Fukuda H, Isonuma H, et al. Seroprevalence of IgG anti-toxoplasma antibodies in asymptomatic patients infected with human immunodeficiency virus in Japan. Intern Med 2007;46:1149–50.
- [19] Ciricillo SF, Rosenblum ML. Use of CT and MR imaging to distinguish intracranial lesions and to define the need for biopsy in AIDS patients. J Neurosurg 1990;73:720–4.
- [20] Lolli V, Tampieri D, Melançon D, Delpilar Cortes M. Imaging in primary central nervous system lymphoma. Neuroradiol J 2010;23:680–9.
- [21] Chiang FL, Miller BL, Chang L, McBride D, Cornford M, Mehringer CM. Fulminant cerebral lymphoma in AIDS. AJNR Am J Neuroradiol 1996;17:157–60.
- [22] Black KL, Hawkins RA, Kim KT, Becker DP, Lerner C, Marciano D. Use of thallium-201 SPECT to quantitate malignancy grade of gliomas. J Neurosurg 1989;71:342–6.
- [23] Kosuda S, Aoki S, Suzuki K, Nakamura H, Nakamura O, Shidara N. Primary malignant lymphoma of the central nervous system by Ga-67 and Tl-201 brain SPECT. Clin Nucl Med 1992;17:961–4.

Original Paper

Performance of Rapid Diagnostic Tests for *Plasmodium ovale* Malaria in Japanese Travellers

Ryutaro Tanizaki^{1*}, Yasuyuki Kato¹, Moritoshi Iwagami², Satoshi Kutsuna¹, Mugen Ujiie¹, Nozomi Takeshita¹, Kayoko Hayakawa¹, Shuzo Kanagawa¹, Shigeyuki Kano² and Norio Ohmagari¹

Received 2 April, 2014 Accepted 21 August, 2014 Published online 3 September, 2014

Abstract: Background: Rapid diagnostic tests (RDTs) are used widely in the diagnosis of malaria. Although the effectiveness of RDTs for malaria has been described in many previous studies, the low performance of RDT particularly for *Plasmodium ovale* malaria in traveller has rarely been reported.

Methods: This was a retrospective cohort study conducted on Japanese travellers diagnosed with malaria at the National Center for Global Health and Medicine between January 2004 and June 2013. The diagnosis of malaria was confirmed by microscopic examination, RDT, and polymerase chain reaction in all patients. The RDTs used in our study were Binax NOW Malaria (Binax Inc., Scarborough, Maine, USA) (BN) and SD Malaria Antigen Pf/Pan (Standard Diagnostics Inc., Korea) (SDMA). We compared the sensitivity of the RDTs to *P. ovale* malaria and *Plasmodium vivax* malaria.

Results: A total of 153 cases of malaria were observed, 113 of which were found among Japanese travellers. Nine patients with *P. ovale* malaria and 17 patients with *P. vivax* malaria undergoing RDTs were evaluated. The overall sensitivity of RDTs for *P. ovale* malaria and *P. vivax* malaria was 22.2% and 94.1%, respectively ($P < 0.001$). The sensitivity of SDMA for *P. ovale* malaria and *P. vivax* malaria was 50% and 100%, respectively. The sensitivity of BN for *P. vivax* malaria was 90.0%, but it was ineffective in detecting the cases of *P. ovale* malaria.

Conclusions: The sensitivity of RDTs was not high enough to diagnose *P. ovale* malaria in our study. In order not to overlook *P. ovale* malaria, therefore, microscopic examination is indispensable.

Key words: *Plasmodium ovale*, malaria, rapid diagnostic test, Japanese, traveller

INTRODUCTION

Malaria is a serious and sometimes fatal disease. Early and accurate detection of malaria infection is important to reduce its associated morbidity and mortality [1]. The gold standard for the detection of malaria infection is microscopic examination, and the most reliable method is genetic examination by polymerase chain reaction (PCR) or deoxyribonucleic acid (DNA) sequencing [2]. Rapid diagnostic tests (RDTs) for malaria are widely used as a substitute for microscopic examination because of their good accessibility. RDTs detect different target antigens such as histidine rich protein 2 (HRP2) [3–5] or *Plasmodium falciparum*-specific lactate dehydrogenase (PfLDH) [5–7] for *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax*-specific lactate dehydrogenase (Pv-pLDH) [8], and aldolase [3, 4,

6] or plasmodium lactate dehydrogenase (pLDH) [5, 7, 9, 10] for *P. vivax*, *Plasmodium ovale* and *Plasmodium malariae*.

Although the usefulness of RDTs for *P. falciparum* is well recognized [11, 12], RDTs are often ineffective in detecting other malaria species. Moreover, very few reports have described the performance of RDT in travellers particularly regarding *P. ovale* malaria. For returned travellers in non-endemic settings, it is sometimes difficult to distinguish *P. vivax* malaria from *P. ovale* malaria without PCR because the clinical and microscopic features are very similar. We investigated the performance of RDTs for the detection of *P. ovale* malaria in Japanese travellers by comparing their performance with that of RDTs for *P. vivax* malaria.

¹ Disease Control and Prevention Center, National Center for Global Health and Medicine, 1-21-1 Toyama, Shinjuku-ku, Tokyo 162-8655, JAPAN

² Department of Tropical Medicine and Malaria, Research Institute, National Center for Global Health and Medicine, 1-21-1 Toyama, Shinjuku-ku, Tokyo 162-8655, JAPAN

*Corresponding author:

Tel: +81-3-3202-7181

Fax: +81-3-3207-1038

E-mail: k_taro023@yahoo.co.jp

METHODS

This study was a retrospective cohort study on Japanese travellers diagnosed with malaria at the National Center for Global Health and Medicine (NCGM) between January 2004 and June 2013. Malaria cases were diagnosed by microscopic examination using initial blood samples at the NCGM Research Institute. Parasite concentration (parasitemia) was calculated by counting the number of parasites per 200,000 red blood cells in a thin blood smear. The RDTs used in our study were Binax NOW Malaria (Binax Inc., Scarborough, Maine, USA) (BN), which detects histidine-rich protein for the identification of falciparum malaria and plasmodium aldolase for the identification of non-falciparum malaria, and SD Malaria Antigen Pf/Pan (Standard Diagnostics Inc., Korea) (SDMA), which detects plasmodium lactic acid dehydrogenase (pLDH) for the identification of all four human malaria parasites. BN could not be obtained in our institute between July 2008 and May 2010, which made it necessary to use SDMA during the period instead of BN. RDTs were performed once for each sample. Concerning the line intensity reading, a test line strong enough to read was deemed positive. Microscopic examination and RDTs were immediately conducted after taking blood tests, and RDTs were conducted in accordance with the manufacturer's instructions.

When parasites were detected microscopically, the species was confirmed by nested PCR. The small subunit rRNA (SSU rRNA) from the nuclear DNA of the four human malaria parasite species were amplified by nested PCR using respective primer sets for *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale* and *P. malariae*. The nested PCR condition and the species specific primers followed Kimura's method [13]. To detect *P. knowlesi* DNA, the SSU rRNA from nuclear DNA and cytochrome *b* from mitochondrial DNA of *P. knowlesi* were amplified by nested PCR. The sequences of the PCR products were determined using an ABI 3130xl Genetic Analyzer (Applied Biosystems, CA, USA) after TA cloning. *P. knowlesi* specific primer set, the condition of the nested PCR and DNA sequencing were the same as those used in our previous study [14].

Statistical analysis was performed by Stata ver.11 (Stata Corp, Texas, USA). The chi-square and Fisher's exact probability tests were used to compare the characteristics of *P. ovale* malaria and *P. vivax* malaria for dichotomous variables, and the Student's *t*-test was used to compare continuous variables. A difference of $P < 0.05$ was considered significant.

RESULTS

Microscopic examination was performed for diagnosis in all of the malaria cases. A total of 153 cases of malaria were observed between January 2004 and June 2013, 113 of which were found among Japanese travellers. Of the latter, there were 78 cases of *P. falciparum* malaria (including 1 case of co-infection with *P. malariae* malaria and 1 case of co-infection with *P. vivax* malaria confirmed by PCR), 22 cases of *P. vivax* malaria (including 1 case of co-infected with *P. falciparum* malaria confirmed by PCR), 11 cases of *P. ovale* malaria, 3 cases of *P. malariae* malaria, and 1 case of *P. knowlesi* malaria. RDTs were performed in 67, 21, 10, 2, 1 and 2 cases among the mono-infection cases of *P. falciparum* malaria, *P. vivax* malaria, *P. ovale* malaria, *P. malariae* malaria, *P. knowlesi* malaria and co-infection cases, respectively. The cases confirmed by PCR were 11, 19, 10, 3 and 1 cases in *P. falciparum* malaria, *P. vivax* malaria, *P. ovale* malaria, *P. malariae* malaria and *P. knowlesi* malaria, respectively (Table 1).

We focused on a comparison of *P. ovale* malaria mono-infection cases and *P. vivax* malaria mono-infection cases. There were 10 cases of *P. ovale* malaria (mean age, 27.8 years; male-to-female ratio, 2.3:1) and 18 cases of *P. vivax* (mean age, 29.8 years; male-to-female ratio, 2.6:1). These patients constituted the final study population. The results of RDTs were evaluated for 9 patients with *P. ovale* malaria and 17 patients with *P. vivax* malaria (excluding 1 co-infected case).

Among the 18 cases of *P. vivax* malaria, 13 (72.2%) had been infected in Asia, 4 (22.2%) in South America, and 1 (5.6%) in Africa (Republic of Rwanda) (Table 2). All of the 10 cases of *P. ovale* malaria had been infected in Africa (Table 3). The average parasitemia in the cases of *P. ovale* malaria was significantly lower than that in

Table 1. The characteristics of 153 malaria cases from microscopic analysis

	Total	Japanese Travellers	RDTs	PCR
Total	153	113	103	42
Mono-Infections				
<i>P. falciparum</i>		76	67	9
<i>P. vivax</i>		21	21	18
<i>P. ovale</i>		11	10	10
<i>P. malariae</i>		2	2	2
<i>P. knowlesi</i>		1	1	1
Co-Infections				
<i>P. falciparum</i> + <i>P. malariae</i>		1	1	1
<i>P. falciparum</i> + <i>P. vivax</i>		1	1	1

Table 2. The characteristics of the cases of *P. vivax* malaria

No.	Year	Country	Type of RDTs	Result of RDTs (T1/T2, P.f, Pan)*	Parasitemia (%)	Result of PCR
1	2004	Banuwatu	BN	+/+	0.15	Pf, Pv
2	2006	Rwanda	BN	-/+	0.18	Pv
3	2007	Indonesia	BN	-/+	0.20	Pv
4	2007	Indonesia	SDMA	-/+	ND	Pv
5	2007	PNG	BN	-/+	0.20	Pv
6	2007	Malaysia	BN	-/-	0.005	Pv
7	2007	Brasil	BN	-/+	0.79	Pv
8	2008	India	SDMA	-/+	0.06	Pv
9	2008	India	SDMA	-/+	0.40	Pv
10	2009	PNG	SDMA	-/+	0.13	Pv
11	2009	Equador	SDMA	-/+	0.15	Pv
12	2009	Thailand, India, Nepal, Bangladesh	BN	-/+	0.06	Pv
13	2009	French Guiana	SDMA	-/+	0.34	Pv
14	2010	Sudan	SDMA	-/+	0.22	Pv
15	2010	Brasil	BN	-/+	0.10	Pv
16	2010	Indonesia	BN	-/+	0.09	Pv
17	2010	India	BN	-/+	0.33	Pv
18	2011	PNG	BN	-/+	0.02	Pv

PNG: Papua New Guinea; BN: Binax NOW[®] malaria; SDMA: SD malaria antigen[®]; ND: not described; Pf: *Plasmodium falciparum*; Pv: *Plasmodium vivax*.

*T1: the positive band of Histidine rich protein 2 and T2: the positive band of aldolase for BN, P.f: the positive band of *Plasmodium falciparum* lactate dehydrogenase (LDH) and Pan: the positive band of Plasmodium LDH, for SDMA.

Table 3. The characteristics of the cases of *P. ovale* malaria

No.	Year	Country	Type of RDTs	Result of RDTs (T1/T2, P.f, Pan)*	Parasitemia (%)	PCR
1	2004	Ghana	BN	-/-	0.030	Po
2	2005	Senegal	BN	-/-	0.060	Po
3	2006	Uganda	ND	ND	0.040	Po
4	2007	Uganda	BN	-/-	0.040	Po
5	2008	Uganda	SDMA	-/-	0.001	Po
6	2009	Ghana	SDMA	-/+	0.080	Po
7	2010	Uganda	SDMA	-/+	0.004	Po
8	2010	Ghana	SDMA	-/-	0.012	Po
9	2012	Uganda	BN	-/-	0.042	Po
10	2013	Uganda	BN	-/-	0.003	Po

BN: Binax NOW[®] malaria; SDMA: SD malaria antigen[®]; M: male; F: female; ND: not described, Po: *Plasmodium ovale*.

*T1: the positive band of Histidine rich protein 2 and T2: the positive band of aldolase for BN, P.f: the positive band of *Plasmodium falciparum* lactate dehydrogenase (LDH) and Pan: the positive band of Plasmodium LDH, for SDMA.

P. vivax malaria ($P = 0.002$). The sensitivity of RDTs for *P. ovale* malaria was also significantly lower than that for *P. vivax* malaria ($P < 0.001$). The sensitivity of SDMA for *P. vivax* malaria and *P. ovale* malaria was 100% (7/7) and 50% (2/4), respectively. The sensitivity of BN for *P. vivax* malaria was 90.0% (9/10), but it was ineffective in detecting the cases of *P. ovale* malaria (0/5; Table 4). There were

only 3 cases of *P. malariae* malaria, one of which showed co-infection with *P. falciparum*. The other 2 cases of *P. malariae* malaria were mono-infection of *P. malariae*. In the mono-infection cases, one case of *P. malariae* malaria showed a positive line detecting pLDH of SDMA while the other case showed a positive line detecting aldolase of BN.