

話題の感染症

人獣共通感染性・サルマラリアに関する最近の知見

Up-to-date knowledge of zoonotic simian malaria

かわ い さとる
川 合 覚
Satoru KAWAI

要 旨

従来ヒトのマラリアは熱帯熱マラリア、三日熱マラリア、四日熱マラリア、卵形マラリアの4種類とされていたが、2004年マレーシア・ボルネオ島でサル・マラリア原虫の一種である *Plasmodium knowlesi* のヒト集団感染例が報告された。この報告が公表されて以降、東南アジアの広い範囲で同様の症例が次々に検出され、現在人獣共通感染性・サルマラリアによる健康被害の拡大が懸念されている。*P. knowlesi* は従来ヒト・マラリア原虫4種と形態的に類似しており、血液塗抹検査のみで種の鑑別は困難である。このため、これまで多くの症例で誤った判定がされており、特に大多数が四日熱マラリアと誤診されてきた経緯が浮き彫りとなっている。現在はPCRを主体とした分子レベルの診断方法が用いられているが、臨床現場では確定診断の迅速性や簡便性について課題も多く残されている。

はじめに

マラリアは熱帯・亜熱帯を中心とした地域に広く分布しており、いまもなお年間3億～5億人の有病者と、150万～270万人の死亡者を数える重要感染症のひとつである。しかし、いまだマラリアに対する効果的な感染防御ワクチンは開発されておらず、多薬剤耐性マラリアの蔓延や自然災害および戦争に起因した流行地域の拡大など、さまざまな社会情勢が今日の流行状況を複雑化している。従来ヒトのマラリアは、高い頻度で致死経過をとる熱帯熱マラリア（悪性マラリア）、および比較的軽症で致死

経過は稀な三日熱マラリア、四日熱マラリア、卵形マラリア（良性マラリア）の4種類とされていた。しかしながら近年、そのヒト・マラリア4種類に加え、東南アジアの各地でサル・マラリア原虫の一種である *P. knowlesi* のヒト自然感染例が次々に報告され、いまや“第5のヒト・マラリア”と提唱されるまでに至っている^{1,2)}。本稿では、一般的なマラリアの特徴を紹介するとともに、人獣共通感染性・サルマラリアに関するこれまでの研究経緯と、近年話題となっている *P. knowlesi* ヒト自然感染の現状について概説する。

I. 原虫の発育と周期性熱発作との関係

マラリアは *Plasmodium* 属の原虫が赤血球内に寄生し、増殖を繰り返すことによって周期性の熱発作や貧血、脾腫といった臨床症状が発現する疾患である³⁾。マラリアを引き起こす *Plasmodium* 属の原虫は、自然界においてハマダラカ (*Anopheles* 属) の唾液腺内に潜んでおり、吸血時に感染型原虫（スポロゾイト）が蚊の唾液とともに宿主の体内へ侵入する（図1-A）。侵入したスポロゾイトは数分以内に肝臓へ移動し、肝細胞内で1週間～1カ月間程度の時を経て増殖する（図1-B）。肝細胞内における増殖期間中、ヒトは無症状で、いわゆるマラリアの潜伏期として経過する。肝細胞内では1個のスポロゾイトから数千～数万の娘虫体（メロゾイト）が形成され、やがてメロゾイトは肝細胞を壊して血液中へ侵入し、赤血球内へ入り込んでいく（図1-C）。赤血球内に入り込んだメロゾイトは、栄養体（トロホゾイト、図1-D）から分裂体（シズント）へと発育し、赤血球内で約10～30個のメロゾイトに増殖する。

成熟したメロゾイトは一齐に感染赤血球を壊して血液中に放出され、感染者はこの時期に、悪寒、発汗、発熱といった臨床症状が顕性化する。つまり個々のマラリア原虫は、宿主体内で同調しながら規則的に増殖することから、感染者はメロゾイトの放出と同時に起こる赤血球の崩壊にともなって高熱を発生し、放出されたメロゾイトが再び赤血球内に侵入し終わると急激に解熱することを繰り返す(図2)。従ってマラリア感染者の発熱パターンは、感染した原虫種の増殖周期と深く結びついており、三日熱マラリア原虫では48時間周期で増殖することから中1日間隔で(図2)、四日熱マラリアでは72時間周期で増殖することから中2日間隔で熱発作を反復することになる。しかしながら、最も重篤な症状に陥る熱帯

熱マラリアについては、熱発作の周期性は不明瞭で、不規則かつ持続的な高熱や、なかには下痢、関節痛、腰痛など一見マラリアとは無関係な諸症状も伴うため、発熱パターンだけから他の疾患と鑑別することは非常に困難である。

また三日熱マラリア原虫 (*P. vivax*) と卵形マラリア原虫 (*P. ovale*) については、肝臓内で緩徐に発育する休眠体(ヒプノゾイト)とよばれる発育ステージの存在が知られている³⁾。ヒプノゾイトは数年～数十年間肝臓内に残存し、このヒプノゾイトを死滅させないかぎり、たとえ末梢血液中の原虫が消滅したとしても、感染者は何度も何度も再発を繰り返す。そのため、ヒプノゾイトを形成する三日熱マラリアと卵形マラリアの治療では、末梢血液中の原虫に対する抗マラリア剤の他に、根治治療として肝臓内ヒプノゾイトに効果を示す薬剤を加えなければならない。

II. 人獣共通感染性・サルマラリア原虫

Plasmodium 属の原虫には、ヒト、サル、ネズミといった哺乳類だけでなく、鳥類や両生類の赤血球に寄生する種類など、数多くが報告されている。一般的にマラリア原虫は宿主特異性が高く、動物種間の壁を越えて寄生が成立することは極めてまれであるが、一部のサル・マラリア原虫についてはヒトに対する感染力をもち、人獣共通感染症を惹起する原因となる⁴⁾。サル類を自然宿主とするマラリア原虫は、現在までのところ約30種類が報告されており、発育サイクル、媒介蚊および末梢血液中の形態的特徴から、1) *Falciparum* type, 2) *Vivax* type, 3) *Malariae*

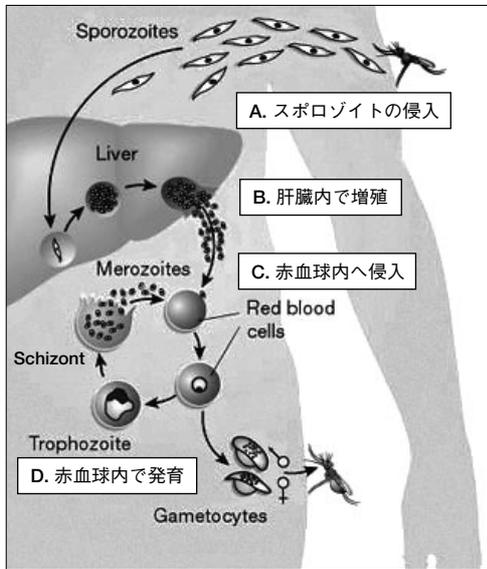


図1 マラリア原虫の発育環
Nature 419: 6906, 2002 より引用、改変

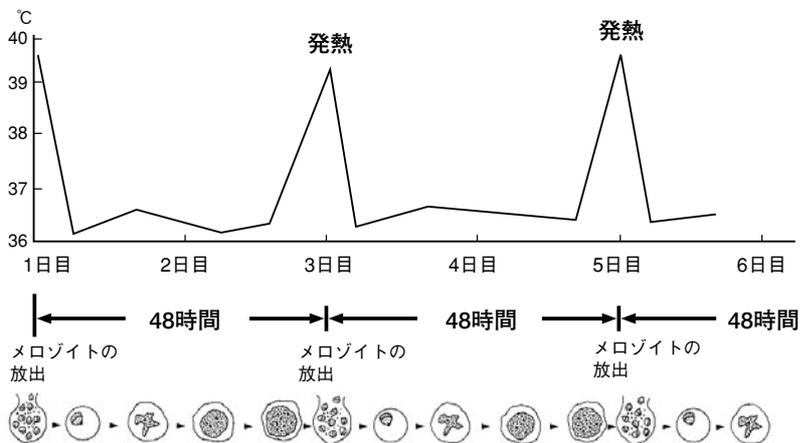


図2 三日熱マラリアの発熱と増殖周期の関係
文献3より引用、改変

type, 4) Ovale type, 5) Knowlesi type, 6) Others の6タイプに分類されている。これまでの報告では、アフリカや南米に生息しているサル類よりも、東南アジアに生息している *Macaca* 属のサル類からマラリア原虫が検出されていることが多く、そのうち数種類についてはサルからヒトへ、ヒトからサルへの伝播能力が明らかになっている (表1)。

サル・マラリア原虫の人獣共通感染性は、1960～1970年代初頭に相次いだ実験室内の偶発事故によって注目が高まり、当時行われた精力的な研究成果が今日の基礎データとなっている⁵⁾。1960年当時、それまで無防備であった米国や英国の研究機関内で、Vivax type のサル・マラリア原虫に分類される *P. cynomolgi* の実験室内感染が、研究者や研究補助員に相次いで発生した。いずれの感染事故にも実験中の媒介蚊が、介在した可能性が有力であったことから、感染事故1例目の報告者でもある米国 NIH の Dr. Eyles らは、6名のボランティアに *P. cynomolgi* 感染蚊を用いた吸血実験を行った。その結果、6名全員に *P. cynomolgi* の感染が成立し、本種が蚊を介して容易にヒトへ伝播することを証明した。その後、数種類のサル・マラリア原虫についても、ヒトに対する感染蚊の吸血実験や感染型原虫 (スポロゾイト) の接種実験が行われ、それらの研究成果をもとに *P. cynomolgi*, *P. simium*, *P. brasilianum*, *P. inui*, *P. knowlesi* は、人獣共通感染症を引き起こす危険性の高い原虫種と認識されるに至っている⁴⁾ (表1)。現在米国 CDC の「病原体取り扱いマニュアル」、およ

びそれをもとにして作られた国内のバイオ・セーフティーマニュアルでは、すべてのサル・マラリア原虫の取り扱い、ヒトのマラリア原虫と同様にレベル2 (BSL2) とされ、さらに媒介蚊の介在する実験はレベル3 (BSL3) と規定されている。

Ⅲ. 現在注目されている *P. knowlesi* の特徴

サル・マラリア原虫のなかで *P. knowlesi* は、人獣共通感染症を引き起こす病原体として現在もっとも注目されている種類である。本種は1931年にシンガポール産のカニクイザル (*Macaca fascicularis*) より分離された原虫で、カニクイザルの他、東南アジアの森林地帯に広く生息するブタオザル (*M. nemestrina*) およびコノハザル (*Presbytis* 属) が自然宿主とされている⁶⁾。実験的にはコモンマーモセット (*Callithrix jacchus*)、コモンリスザル (*Saimiri sciureus*)、テナガザル属 (*Hylobates* spp.)、ヒヒ属 (*Papio* spp.) などにも感染し、本種がヒトを含め、広い範囲の宿主に感染可能なマラリア原虫であることが知られている。また *P. knowlesi* は、肝臓内の休眠体ステージをもたず、24時間周期で赤血球内増殖を繰り返すが、24時間周期の増殖パターンは、他のサル・マラリア原虫やヒト・マラリア原虫でみられることはなく、*P. knowlesi* に特化した性状のひとつである。媒介蚊は森林地帯に生息する *Leucoshyrus* グループのハマダラカで、これらの蚊はヒトの熱帯熱マラリア原虫や三日熱マラリア原虫も媒介す

表1 主な人獣共通感染性・サルマラリア原虫の概要

文献4より引用、改変

Simian malaria parasites	Home range	Natural hosts	Blood stage challenge		Sporozoite challenge		Zoonosis likelihood
			M/H	H/M	M/H	H/M	
<i>P. cynomolgi</i>	Southeast Asia	Macaques, Leaf monkey	Yes	Yes	Yes	Yes	High
<i>P. schweftzi</i>	Africa	Chimpanzee, Gorilla	Yes	?	Yes	?	Moderate
<i>P. simium</i>	South America	Howler & Woolly monkeys	?	?	No	?	High
<i>P. fieldi</i>	Southeast Asia	Macaques	?	?	No	?	Moderate
<i>P. simiovale</i>	Indian subcontinent	Macaques	?	?	?	?	Moderate
<i>P. brasilianum</i>	South America	Wide variety of Monkey	Yes	Yes	Yes	?	High
<i>P. inui</i>	Southeast Asia	Macaques	Yes	Yes	Yes	Yes	High
<i>P. fragile</i>	Indian subcontinent	Macaques	No	·	?	?	Moderate
<i>P. knowlesi</i>	Southeast Asia	Macaques, Leaf monkey	Yes	Yes	Yes	Yes	Confirmed

N/H = momkey to human ; H/M = human to monkey

ることから、1匹の蚊の吸血で *P. knowlesi* を含む複数種の原虫種が同時に伝播される可能性がある^{2,4)}。実際、2009年にベトナム・Khanh Hoa省のマラリア流行地帯で、長崎大学熱帯医学研究所の中澤らが行った調査では、同一蚊の唾液腺内から熱帯熱マラリア原虫、三日熱マラリア原虫、そして *P. knowlesi* の感染型原虫を検出しており、*P. knowlesi* と従来のヒト・マラリア原虫が同じ種類の蚊で伝播されていることが有力となっている⁷⁾。

P. knowlesi のヒトに対する感染性は、本種が発見された翌年の1932年、Knowles & Das Guptaによってアカゲザルの感染血液をヒトに静脈内接種する方法で明らかにされ、さらに同氏は感染者の血液を新たなヒトに接種し、本種を継代できることを証明した⁶⁾。その後 *P. knowlesi* は、ヒトへの感染が比較的容易に成立する性質を応用して、梅毒の発熱療法に用いられるようになっていく⁵⁾。1920～1930年代当時、世界的に流行していた梅毒は、末期症状の進行性麻痺に陥った患者に対して有効な治療法がなく、マラリア原虫を用いた発熱療法が施されていた。梅毒の発熱療法とは、病原体である梅毒トレポネーマが高熱に弱いという性状に着目し、脳脊髄梅毒を起こした患者にマラリア原虫を人為的に感染させることで高熱を誘発させ、体内の梅毒トレポネーマを駆逐し、その後抗マラリア剤による化学療法を処置する方法である。当初この療法にはヒトの三日熱マラリア原虫を用いていたが、*P. knowlesi* の人体感染性が証明されて以降、サル・マラリア原虫の方が継代も簡単で、効率よく高熱を得られることから、*P. knowlesi* の使用が推奨されたようである。もちろんこの時代には、ヒトやサルの血液を介したさまざまな感染症に対する配慮は少なく、現在では考えられないような治療方法ではあるが、この治療法を体系づけたウィーン精神科医ユリウス・ワグナー・ヤウレグが1927年ノーベル生理学・医学賞を受賞していることから、当時は画期的な治療法であったことがうかがえる。

IV. *P. knowlesi* ヒト自然感染例の 発見から現在へ

P. knowlesi 自然感染の第1例目は、1965年マレーシア・Pahang州の密林地帯を夜間行動した米軍兵

士であった⁸⁾。この症例は、当初熱帯熱マラリアと診断されたが、帰国後の顕微鏡検査で四日熱マラリアと改められた。その症例の凍結血液は、アトランタ刑務所に収監されていた7名のボランティアに接種したところ全員が発症、さらに最初に発症した3名の血液は再度アカゲザルに接種され、24時間周期で増殖するマラリア原虫が検出された。アカゲザルにはヒトの熱帯熱マラリア原虫や四日熱マラリア原虫が感染することはなく、また特徴的な24時間周期の増殖パターンが認められたことから、この原虫が *P. knowlesi* であると確認された。次いで1971年、第2例目もマレーシア・Johore州で野外調査を行ったクアラルンプール医学センターのスタッフに検出され、この症例も当初は四日熱マラリアと診断されたが、その後の抗体検査で *P. knowlesi* に対して高い特異抗体価を示したことから、本種の感染と断定された⁹⁾。

その後 *P. knowlesi* の自然感染例は、30年間以上全く報告されず、本種の自然感染は特殊な環境に入り込んだ時のみに起こる、ごくまれな例と考えられるようになっていた。しかしながら、2004年マレーシア大学のDr. Cox-Singhらの報告が、それまでの状況を一転させることになる。Dr. Cox-Singhらは、2000～2002年にマレーシア・ボルネオ島・Sarawak州 Kapitの病院へ来院したマラリア患者の血液からDNAを抽出し、*P. knowlesi* 特異的プライマーを用いたPCR解析を実施したところ、実に208例中120例(58%)が *P. knowlesi* に感染していることを突き止めた¹⁰⁾。そして *P. knowlesi* 感染者120例のうち106例(88%)は単独感染であったが、8例(6.7%)は三日熱マラリアと、5例(4.2%)は熱帯熱マラリアと、そして1例(0.8%)は三日熱マラリアと熱帯熱マラリアとの混合感染であった。この調査に続き、同氏は2000～2006年ボルネオ島・Sarawak州の12病院で採取したマラリア患者の血液960例についてPCR解析を行い、そのうち266例(27.7%)が *P. knowlesi* 感染者であったことから、Sarawak州のほぼ全域に *P. knowlesi* の感染者が分布していることを明らかにした¹¹⁾。またこの調査では、*P. knowlesi* の感染者266例のうち従来の顕微鏡検査で、四日熱マラリアと診断された症例数228例(85.7%)、三日熱マラリアと診断された症例数24例(9.0%)、熱帯熱マラリアと診断された症例数14例

(5.3%) のように誤った判定がされており、特に大多数の症例がこれまで四日熱マラリアと誤診されてきた経緯が浮き彫りとなった^{1, 10, 11)}。

これらの調査結果の公表後、*P. knowlesi* の感染者はタイ (2004 年)、ミャンマー-中国国境地帯 (2006 年)、マレーシア・ボルネオ島 Sabah 州 (2008 年)、マレーシア・マレー半島 Pahang 州 (2008 年)、フィリピン・パラワン島 (2008 年)、シンガポール (2008 年)、ベトナム (2009 年) の地域住民に検出され、*P. knowlesi* による健康被害が東南アジアの広い範囲に存在していることが明らかとなってきた^{1, 2, 4, 12)} (図 3)。また近年これらの地域に短期滞在後、欧米に帰国した旅行者にも、*P. knowlesi* 自然感染例の報告が相次いでいる^{13~15)}。現地滞在の目的は帰郷や観光などさまざまであるが、患者はいずれも数日~1 週間程度ジャングルの周辺地や、密林を巡る観光ツアー等で森林内に宿泊しており、たとえ短期滞在であったとしても *P. knowlesi* 感染サルと媒介蚊が共存する環境に入り込んだ場合、容易にヒトへ伝播することを物語っている (図 3)。

V. *P. knowlesi* の病原性

P. knowlesi の病原性は、宿主の種類によって大きく異なることが知られている。自然宿主のカニクイザルでは不顕性に持続感染もしくは軽度の発症程度であるが、非自然宿主のアカゲザル (*M. mulatta*) やニホンザル (*M. fuscata*) を用いた感染実験では、

感染直後から急激な原虫増殖をともなって重篤な症状が生じ、やがて致死経過をとることになる⁶⁾。

ヒト・*P. knowlesi* 感染例では、悪寒、頭痛、腹痛および 39~40℃ に達する 24 時間周期のスパイク状発熱などの風邪様症状がみられ、発症初期の血液所見としては軽度の貧血、白血球の減少、血小板の減少が認められる¹⁶⁾。通常赤血球感染率 (寄生率) は 1.0% 以下の低いレベルを推移し、重症に陥ることは少ないが、その一方でこれまでに 4 例の死亡例も報告されている^{11, 17)}。死亡例では発症後 3~7 日程度で急激に容態が悪化しており、10% 以上に達する寄生率の増加にともなって急性呼吸促進症候群 (ARDS)、代謝性アシドーシス、低血糖症、腎機能不全および肝機能不全などが併発し、致死経過をとっている。これらの合併症は、いずれも WHO が規定する重症熱帯熱マラリアの判定基準に該当する症状であることから、ヒト・*P. knowlesi* 感染も悪性の熱帯熱マラリアに類似した症状に陥る疾患として警戒しなければならない¹⁸⁾。Dr. Cox-Singh らの報告によると、ヒト・*P. knowlesi* 感染のうち重症化する症例は、だいたい 10 人に 1 人の割合で生じ、さらに致死経過をとるのは感染者の 1~2% 程度と見積もっている¹⁷⁾。しかし、これまで *P. knowlesi* 感染による死亡例はいずれもマレーシア・ボルネオ島に集中していることから、*P. knowlesi* の病原性に地域差があるのではないかとみられており、*P. knowlesi* の病原性については今後の詳細な研究成果が待たれるところである。

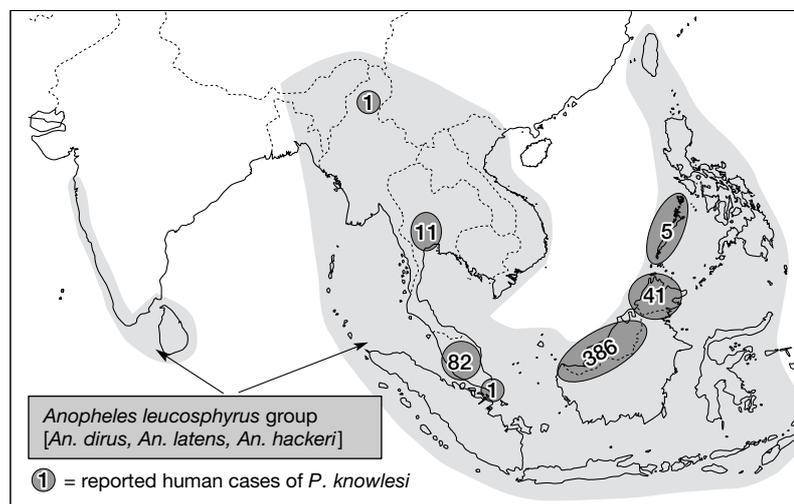


図 3 ヒト・*P. knowlesi* 感染者の検出と媒介蚊の生息地域
「図内の数値は、検出された症例数を示す。」
文献 2 より引用

VI. *P. knowlesi* 診断の問題点

近年相次いでヒト・*P. knowlesi* 症例が検出されるようになった背景には、nested PCRを中心とした分子レベルの診断方法が発達したことによるが、臨床現場では確定診断の迅速性や簡便性について課題も多く残されている。通常、開発途上国におけるマラリアの診断は、顕微鏡検査のみで行われているが、*P. knowlesi* の赤血球内ステージは、ヒトのマラリア原虫4種と形態的に類似しており、血液塗抹検査による種の鑑別は、かなり困難である(図4)。特に後期栄養体の時期に出現するバンド状の原虫は、四日熱マラリア原虫と誤認されることがあり、これまで多くの*P. knowlesi* 症例が顕微鏡検査のみで四日熱マラリアと誤診をされてきた^{1, 2, 10, 11, 19)}。

また近年、一般化されつつある市販マラリア迅速診断キットの一部においても、ヒト・マラリア原虫抗原と*P. knowlesi* 抗原との間に交差反応が生じ、判定に支障を来すことがある²⁰⁾。OptiMAL-ITは熱帯熱マラリア原虫に特異的な乳酸脱水酵素(pLDH)を検出することにより、熱帯熱マラリア(*Pf*)とその他のマラリアを鑑別する。*P. knowlesi* 感染血液を用いて本キットを試行したところ、*Pf*陽性判定を示し、その検出感度は熱帯熱マラリア原虫と同程度であった(図5)。またEntebe Malaria Cassetteは熱帯熱マラリア原虫のHistidin Rich Protein 2(HRP2)と三日熱マラリア原虫(*Pv*)のpLDHを検出するこ

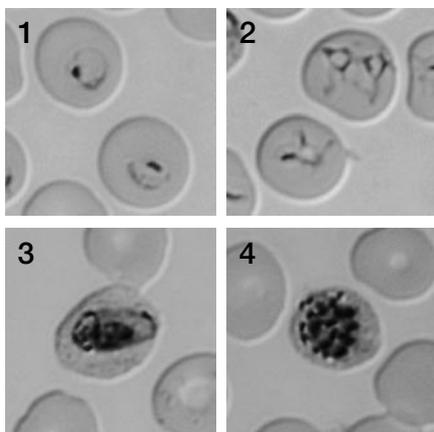


図4 実験感染により、ニホンザル末梢血液中に出現した*P. knowlesi* 赤血球内ステージ

1. early trophozoite 2. growing trophozoite
3. mature trophozoite 4. schizont

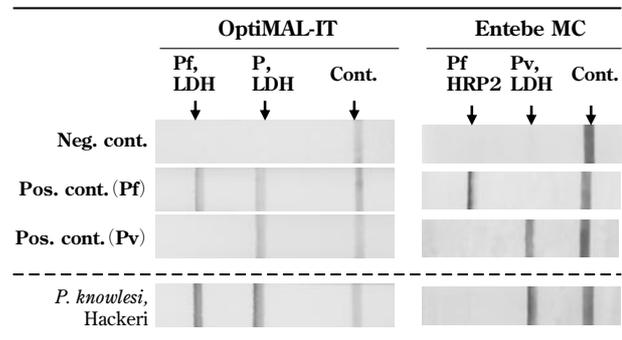


図5 *P. knowlesi* 感染血液に対する市販マラリア迅速診断キットの判定

P: *Plasmodium* 属 Pf: 熱帯熱マラリア Pv: 三日熱マラリア

とにより、この両者を鑑別する。*P. knowlesi* 感染血液を用いて本キットを試行したところ、*Pv* に対する陽性判定を示した(図5)。従って*P. knowlesi* 感染を含めたヒト・マラリアの診断に、これらのキットを使用する場合、*P. knowlesi* の反応性の特徴を知ったうえで実施しなければ、原虫種の確定に混乱をまねく可能性が示唆される²⁰⁾。

おわりに

従来の「ヒト・マラリアは4種類」という考えは、近年の相次ぐ*P. knowlesi* 症例報告によって改められ、いまや“第5のヒト・マラリア”を加えた新たな概念を認識しなければならない状況にある。しかし、このような人獣共通感染性・サルマラリアの出現は、新興感染症として突然勃発したものではなく、実は以前から存在していた可能性が高い。通常流行地域の医療施設では、血液塗抹の顕微鏡検査をもとに従来のヒト・マラリア診断基準のなかで鑑別を行い、ほとんどの症例は分子レベルでの同定がされないまま治療が完結する。そのため、たとえ4種類以外のマラリア原虫が入り込んでいたとしても見過ごされてしまい、従来のヒト・マラリア症例に含まれてきたと思われる。したがって、今後分子レベルで診断される機会が増えると、ヒト・*P. knowlesi* 症例だけでなく、東南アジアに存在する他の人獣共通感染性・サルマラリアも検出される可能性がある。

これまでに報告されている*P. knowlesi* 症例の多くは、サルの生息する森林地帯の居住者もしくは労働者に限られていることから、*P. knowlesi* が都市部で急激に流行地域を拡大する可能性は低いとして

も、確かな拡大予測を行うためには自然界における伝播サイクルを明らかにする必要がある。つまり *P. knowlesi* の伝播は、サルーヒト間だけで完結しているのか、さらにサルーヒトーサル、ヒトーサルーヒトそしてヒトーヒト間で伝播サイクルが成立するのか否かによって感染拡大の状況は大きく影響される。現在までのところ、国内でヒト・*P. knowlesi* 症例の報告はないが、野生動物観察ツアーなどで東南アジアの森林地域に渡航歴があり、非典型的マラリアを示す症例では、今後は *P. knowlesi* 感染を含めた人獣共通感染性・サルマラリアの可能性も視野に入れた診断を行う必要がある。

文 献

- 1) Cox-Singh J, Singh B. "Knowlesi malaria : newly emergent and of public health importance?" *Trend Parasitol* **24** (9) : 406-410, 2008.
- 2) Galinski MR, Barnwell JW. "Monkey malaria kills four humans." *Trend Parasitol* **25** (5) : 200-204, 2009.
- 3) 鈴木 守. マラリア原虫. In : 最新内科学大系. P180-198. 中山書店, 東京, 1994.
- 4) Baird JK. "Malaria zoonoses." *Travel Med Infect Dis* **7** : 269-277, 2009.
- 5) 大友弘士. 人獣共通寄生虫症としての猿マラリア. In : 本邦における人獣共通寄生虫症. P104-115. 文永堂, 東京, 1983.
- 6) Coatney RG et al. "*Plasmodium knowlesi*" In : Primate malaria. P317-333. U.S. Government Printing Office. 1971.
- 7) Nakazawa S, Marchand PP, et al. "*Anopheles dirus* coinfection with human and monkey malaria parasites in Vietnam." *Int J Parasitol* **39** (14) : 1533-1537, 2009.
- 8) Chin W, Contacos PG, et al. "A Naturally acquired quotidian-type malaria in man transferable to monkeys." *Science* **149** : 865, 1965.
- 9) Yap LF, Cadigan FC, et al. "A presumptive case of naturally occurring *Plasmodium knowlesi* malaria in man in Malaysia." *Tras Roy Soc Trop Med Hyg* **65** : 839-840, 1971.
- 10) Singh B, Lee K-S, et al. "A large focus of naturally acquired *Plasmodium knowlesi* infections in human beings" *Lancet* **363** : 1017-1024, 2004.
- 11) Cox-Singh J, Davis TMED, et al. "*Plasmodium knowlesi* malaria in humans in widely distributed and potentially life-threatening." *Clin Infect Dis* **46** (2) : 165-171, 2008.
- 12) Ede PV, Van HN, et al. "Human *Plasmodium knowlesi* infections in young children in central Vietnam." *Malaria J* **8** : 249, (<http://www.malariajournal.com/content/8/1/249>), 2009.
- 13) Kantele A, Marti H, et al. "Monkey malaria in a European traveler returning from Malaysia." *Emer Infect Dis* **14** (9) : 1434-1436, 2008.
- 14) Bronner U, Divis P, et al. "Swedish traveler with *Plasmodium knowlesi* malaria after visiting Malaysian Borneo." *Malaria J* **8** : 15, (<http://www.malariajournal.com/content/8/1/15>) 2009.
- 15) Morbidity and Mortality Weekly Report. "Simian malaria in a U.S. traveler ---New York, 2008." **58** (9) : 229-232, 2009.
- 16) Daneshvar C, Davis TME, et al. "Clinical and laboratory features of human *Plasmodium knowlesi* infection." *Clin Infect Dis* **49** (6) : 852-860, 2009.
- 17) Cox-Singh J, Hiu J, et al. "Severe malaria- a case of fatal *Plasmodium knowlesi* infection with post-mortem findings : a case report." *Malaria J* **9** : 10, (<http://www.malariajournal.com/content/9/1/10>), 2010.
- 18) WHO : Severe and Complicated malaria, 2nd ed., *Tras Roy Soc Trop Med Hyg* **84** [Suppl 2] : 1, 1990.
- 19) Lee K-S, Cox-Singh J, et al. "Morphological features and differential counts of *Plasmodium knowlesi* parasites in naturally acquired human infections." *Malaria J* **8** : 73, (<http://www.malariajournal.com/content/8/1/73>), 2009.
- 20) Kawai S, Hirai M, et al. "Cross-reactivity in rapid diagnostic tests between human malaria and zoonotic simian malaria parasite *Plasmodium knowlesi* infection." *Parasitol Int* **58** : 300-302, 2009.