

話題の感染症

わが国のマラリア —いまどのように診断して治療するか—

How we can diagnose and treat imported malaria patients in Japan

かのう しげ ゆき
狩野 繁之
Shigeyuki KANO

要 旨

マラリアは、世界の熱帯・亜熱帯を中心に広く流行しているが、多剤耐性マラリアの出現と拡散が、その対策を困難にしている。一方、わが国の近年における輸入マラリア症例数は、年間50例余りと年々減少傾向にはある。しかし、国内で使うことのできる抗マラリア薬としてはメフロキンが唯一の市販薬といってよく、「熱帯病治療薬研究班」から緊急的に必要な治療薬を入手しなくてはならない例が多い。

マラリアの診断において、顕微鏡検査法またはPCR法で陽性であった場合には、届け出感染症としての手続きが必要になる。一方、迅速診断法としてのイムノクロマト法が極めて有用であるが、日本国内では体外診断キットとしての認可がおりていない。

マラリアの治療において、アルテミシニン誘導体を基盤とした混合療法が世界標準となりつつあり、薬剤耐性マラリアおよび重症マラリアに極めて有効である。アルテミシニン誘導体には、経口薬、坐薬、筋注薬、静注薬などが種々開発されているが、今後わが国への導入が強く望まれる。

マラリアの予防において、防蚊対策、予防内服、スタンバイ緊急治療を、渡航者にアドバイスすることができる。それぞれの渡航者の渡航地域、期間、現地での行動に合わせて、適切に手法を選択する必要がある。

はじめに

マラリアは、世界で年間およそ2億2千500万人の患者が罹患し、死亡者数は78万1千人と報告されているが¹⁾、近年の日本の輸入マラリア患者数は年間50人余りである。しかし、その中には、診断・治療の遅れから重症化のち死亡する例も散見され、わが国におけるマラリアに対する適切な医療が強く望まれている。

マラリアは、ハマダラカの刺咬で *Plasmodium* 属の原虫がヒトからヒトに感染して生ずる疾患である。熱帯熱、三日熱、四日熱、卵形マラリアの4種類があるが、2004年以來、サルマラリア原虫の一種 (*Plasmodium knowlesi*) が、東南アジアの広い地域でヒトに感染していることが報告され²⁾、第5のヒトマラリアと考えられ始めている^{3,4)} (表1)。

表1 ヒトに感染するマラリアの原虫種と潜伏期

	感染原虫種	潜伏期
熱帯熱マラリア	熱帯熱マラリア原虫 <i>Plasmodium falciparum</i>	7日～1カ月
三日熱マラリア	三日熱マラリア原虫 <i>P. vivax</i>	8日～1カ月 (平均14日)
四日熱マラリア	四日熱マラリア原虫 <i>P. malariae</i>	28日～37日 (平均30日)
卵形マラリア	卵形マラリア原虫 <i>P. ovale</i>	11日～16日 (平均14日)
(二日熱/毎日熱マラリア)*	(サルマラリア原虫の1種) <i>P. knowlesi</i>	9日～12日**

*この呼び方は、わが国の学術用語として定着していない
**文献4)による。

本稿では、わが国と世界におけるマラリア流行の問題点、そして診断・治療・予防の現状と今後の展望について論じる。

I. 薬剤耐性マラリアの出現と拡散

いま世界のマラリア対策をもっとも困難にしている問題が、マラリア原虫の抗マラリア薬に対する耐性の獲得と拡散である。

抗マラリア薬に対する耐性とは、「一般に推奨される投与量の抗マラリア薬が患者に投与され、吸収されているにもかかわらず、原虫株が生存あるいは分裂増殖することができる能力」と定義される⁵⁾。

この薬剤耐性マラリアが出現するメカニズムは、まず血中のマラリア原虫が薬剤に曝されることで、原虫の薬剤標的部位の機能または構造にかかわる分子、あるいは薬剤の取り込みや排出に関与する分子に何らかの突然変異が起こることから始まる。例をあげると、熱帯熱マラリア原虫の食胞に局在するトランスポーター (*Plasmodium falciparum* chloroquine resistance transporter : PfCRT) をコードする遺伝子 *pfprt* の単塩基変異が、クロロキン耐性獲得に大きく関与していることが報告されている⁶⁾。すなわち、この変異で PfCRT タンパクの 76 番目のアミノ酸がリシンからトレオニンに置換されると (Lys76Thr)、食胞からのクロロキン排出が促進されることが観察されている⁷⁾。

そして次に、その薬剤が続けて使用されることで、耐性株が選択され (drug selection)、やがて流行地域の原虫集団内で優位を占めながら拡散していくことになる。

最初の熱帯熱マラリア原虫のクロロキンに対する耐性の報告は、1957年にタイ・カンボジア国境から、そして1959年にはコロンビアから報告された⁸⁾。クロロキンは安価でしかも安全なマラリアの特効薬として流行地で広く使用されたため、クロロキン耐性熱帯熱マラリアは世界中に瞬く間に拡散し (図1)、現在その耐性の報告がないのは中国、中近東の一部だけである¹⁾。またファンシダールに対する高い耐性の報告も、アマゾン河流域、東南アジア全領域に広がっている。メフロキンに対する耐性は、タイとカンボジアの国境付近では50%以上がそうであると報告されており⁹⁾、ブラジルのアマゾン流域やアフ

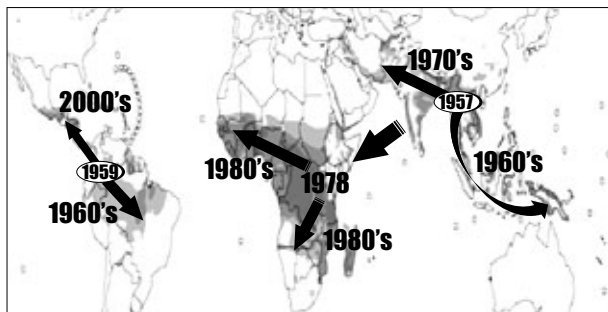


図1 クロロキン耐性熱帯熱マラリアの出現と拡散の時期
背景の地図の濃淡は、マラリア流行度の高低をあらわす
(WHO : World Malaria Report 2005 の図より一部抜粋・加筆)

リカ地域におけるメフロキン耐性株の出現も報告されだしている¹⁾。多剤耐性マラリアの治療には、古典的な抗マラリア薬であるキニーネが有効であることが多いが、このキニーネの有効性の低下も、東南アジアのいくつかの国やブラジルで報告されている。

II. わが国のマラリア発生動向

現在、わが国では土着マラリアの発生はなく、実質的にすべて輸入マラリアである。1999年4月に、いわゆる“感染症法”が施行されて以降の届出数では、2000年に154例と最高の数を記録したが、それ以降はほぼ年毎に減少し、2007～2009年はそれぞれ50例余りとなった¹⁰⁾ (図2)。この減少について

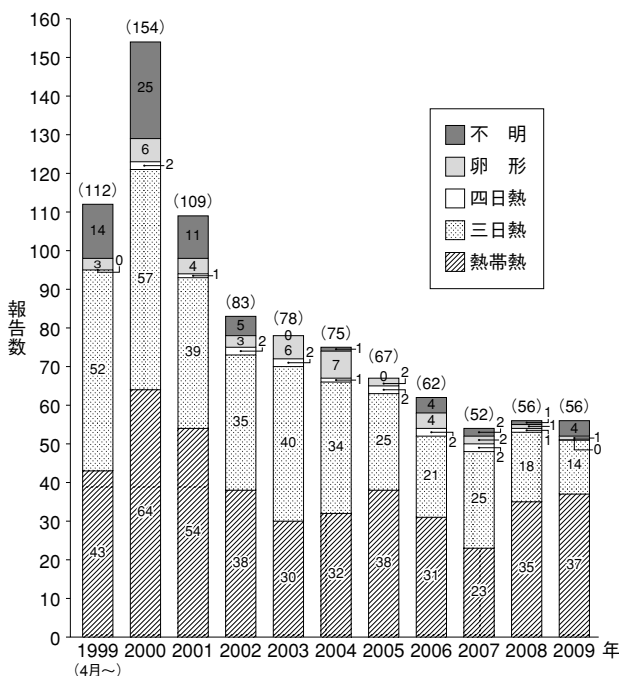


図2 マラリアの年別・原虫種別報告数 (1999年4月～2009年)

ては、2001年の世界同時多発テロによる影響で日本からの海外渡航者数が減少し、さらに2003年から始まるSARSの流行や新型インフルエンザの流行で、海外渡航者数の減少に拍車がかかったことが原因と考えられる。ところが近年、海外渡航者の数が再び増加傾向を示してきたにもかかわらず、マラリア患者の数が減少を続けていることは喜ばしい。これは、マラリア流行地へ出かける日本人の間で、マラリア予防への意識が向上し、抗マラリア薬の予防内服も増えたことによると考えられる。

しかしながら、図2で注意しなくてはならないことは、近年における熱帯熱マラリアの比率が増加していることである。2006～2009年までの熱帯熱マラリアの輸入例を感染地域別にみると、アフリカが83% (105/126) を占め (西アフリカがアフリカ全体の72% (76/105))、次いでアジアが11% (14/126) (東南アジアがアジア全体の71%) である。

三日熱マラリア (2006～2009年) では、感染地域はアジアが約半数 (40/78) を占め (インドがその50% (20/40)、インドネシアが25% (10/40))、次いでオセアニア (全例パプアニューギニア) が22% (17/78) と多く、アフリカ、中東、中米、南米も少数であるが報告されている。四日熱マラリア3例の感染地域は、すべてアフリカであった。卵形マラリア8例の感染地域は7例がアフリカであり、1例はアフリカもしくはアジアであった。

マラリア患者全体 (n=226、2006～2009年) の年齢階層別分布を見ると、20歳代が最も多く42%を占め、30歳代が29%で、年齢階層が高くなるとともに減少傾向を示す¹⁰⁾ (図3)。性別では、男性が70%、女性が30%であった。

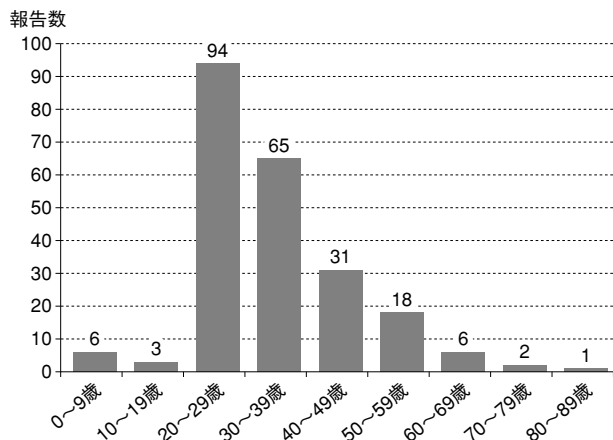


図3 年齢階層別マラリア報告数 (2006～2009年)

以上まとめると、西アフリカからの20～30歳代の男性帰国者のマラリアは、熱帯熱マラリアであるリスクが極めて高いことになろう。

Ⅲ. 今日の診断方針

流行地への渡航歴がある発熱者を診たら、まずマラリア (特に熱帯熱マラリア) を疑うことが診断上もっとも重要である。それは、あらゆる感染症の中で、熱帯熱マラリアほど病状の進行が早く、そして致死的な感染症は無いからである。

まずは病歴聴取にあたって、表1に示した潜伏期と渡航歴を合わせて考慮し、その患者がマラリアの可能性があるかどうかを判断する。例えば、渡航地に赴任して5日目の発熱はマラリアではありえないし、日本に帰国後2カ月目の発熱も、熱帯熱マラリアである可能性は極めて低い。

マラリアの確定診断は、ギムザ染色を施した血液塗抹標本を顕微鏡観察して、原虫種を同定することによる。その他、PCR法による原虫のDNA検出、イムノクロマト法による迅速診断キットを用いた原虫タンパク検出、間接蛍光抗体法による血清抗体検出など、有用な補助診断技術が開発されている。

2007年4月1日に一部改正された「感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律」では、マラリアは全数届け出の「四類感染症」に再分類された。医師は、患者の血液材料から、顕微鏡下でマラリア原虫を証明かつ原虫種を確認、またはPCR法による病原体遺伝子の検出を行ったら、マラリア発生届を最寄りの保健所長を経由して都道府県知事に直ちに届けなければならない。(届け出をしなかった医師は、50万円以下の罰金が課せられる。感染症法第77条)

以下に、各診断法について注意点を記載する。

1. 顕微鏡検査法

古典的な血液薄層塗抹ギムザ染色標本の光学顕微鏡検査が、今でも診断のgold standardである。本法によれば、形態学的に感染した原虫種の鑑別が可能である (図4)。しかし、非熟練者では、原虫数が少ない場合は (例えば、感染赤血球の割合が0.01%を下回る場合など)、マラリア原虫の見逃しが生じやすい。また、初診時に顕微鏡検査でマラリア原虫

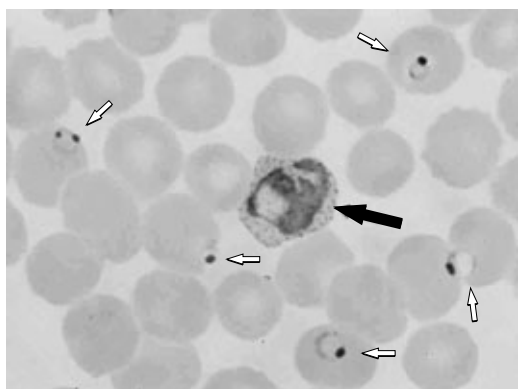


図4 血液薄層塗抹ギムザ染色標本

黒矢印：三日熱マラリア原虫栄養体
(膨化した赤血球中のアメーバ様の細胞質と中央の核が顕著。シュフナーの斑点も見える。)
白抜き矢印：熱帯熱マラリア原虫早期栄養体
(ring formとも呼ばれ、石にあたる部分が核、輪の部分が細胞質。感染赤血球が膨化していないことが特徴。)

を検出できなくても、発熱が続く場合には、検査を繰り返す必要がある(例えば、12時間毎に48時間)。顕微鏡検査法でマラリアの診断を否定するのは相当に慎重でなければならない。具体的には、マラリア原虫を見逃さないように視野をゆっくりと動かしつつ、通常の白血球数の血液検体の場合には、白血球400個程度(赤血球数であれば10万個以上)の視野数を検鏡して原虫が見つからなければ、一応陰性とするのが一つの基準である。

2. PCR法

世界中のラボで種々のPCR法が開発されたが、わが国では岡山大学・綿矢らの報告¹¹⁾による4種の原虫に特異的なプライマーを用いた方法がスタンダードとなる。われわれはその変法として、簡便なnested PCR法で通常の診断業務を行っている。すなわち、感染赤血球100 μ LからDNAを抽出し、4種のマラリア原虫に共通なsmall subunit rRNA領域のDNAを増幅するユニバーサルプライマーでPrimary PCRを行う。次に、増幅されたPCR産物をtemplateとして、種特異的なプライマー4セットを用いてSecondary(nested) PCRを行う。それぞれの最終増幅産物は、2%のアガロースゲルで電気泳動して、陽性バンドの有無を確認する(図5)。本法は、鋭敏度が極めて優れ、検査全血100 μ Lに計算上1個の感染赤血球が含まれていれば、陽性の検出が可能である。

PCR法は、顕微鏡検査法の補助的診断法として

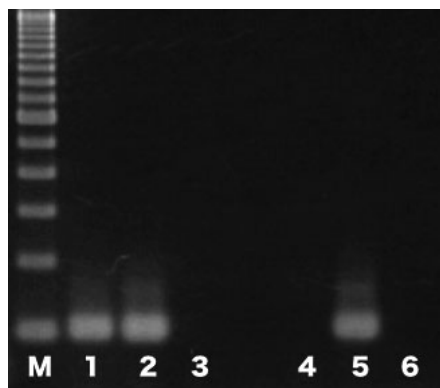


図5 アガロースゲルに泳動したPCR最終産物

(熱帯熱マラリア患者の全血によるPCR検査結果の一部)

- M: DNAサイズマーカー(100bp DNA ladder)
 1: 熱帯熱マラリア原虫特異的プライマーでPCRを行い増幅された被験検体の産物
 2: 熱帯熱マラリア原虫特異的プライマーで増幅された陽性コントロールDNA
 3: 熱帯熱マラリア原虫特異的プライマーで増幅を試みた陰性コントロールDNA
 4: 三日熱マラリア原虫特異的プライマーで被験検体のPCRを行った陰性結果
 5: 三日熱マラリア原虫特異的プライマーで増幅された陽性コントロールDNA
 6: 三日熱マラリア原虫特異的プライマーで増幅を試みた陰性コントロールDNA

の有用性が極めて高いばかりでなく、増幅されたDNAを用いれば、薬剤耐性の責任遺伝子の配列を調べたり、原虫の遺伝的背景が解析できるなど、分子遺伝学的な研究の基盤となる手法として確立されている。

3. 迅速診断法

海外ではイムノクロマト法を用いた抗原検出キットが種々市販されており、迅速診断法(Rapid Diagnostic Tests: RDTs)との呼称が定着している。わが国で現在保険適用への申請を行っているキットはBinaxNow[®] Malaria(Binax, Inc., Scarborough, Maine, U.S.A.)で、熱帯熱マラリア原虫に特異的なHRP2(histidine-rich protein 2)を検出するバンド(図6、T1バンド)と、4種の原虫が保有するアルドラーゼを検出するバンド(図6、T2バンド)を備えたキットである¹²⁾。

本診断法は、熱帯熱マラリアは特異的に診断できるが、他の3種のマラリアでは相互の区別はつかない。鋭敏度は熱帯熱マラリアに対するT1バンドが100%、三日熱マラリアに対するT2バンド87.3%という高いフィールド検査報告があるように¹³⁾、その信頼性は高い。本キットを用いた検査には、熟練し



図6 マラリア抗原検出迅速診断キット (BinaxNOW® Malaria)

この結果からは、1) 熱帯熱マラリア単純感染、
2) 熱帯熱マラリアと他のマラリアとの混合感染、
2つの可能性がある。

た技術を必要とせず、15分で検査が終了するなど、簡易性・迅速性に優れている。

なお、本キットは現在のところ日本国内未承認検査薬であるので、臨床検査に当たっては注意が必要となるが、顕微鏡検査法の補助的診断法として、わが国への導入が望まれる新しい医療技術である。

IV. 今日の治療方針

日本国内で薬価収載、保険適用となっている抗マラリア薬は、塩酸あるいは硫酸キニーネなどのキニーネ経口薬（散剤）、スルファドキシシン/ピリメタミン合剤（商品名：ファンシダール錠）、メフロキン（商品名：メファキン「ヒサミツ」錠275）の3種類だけである。しかし、キニーネの処方と比較的プロトコールが複雑で（下記に詳細）、ファンシダールは現在市販中止状態になっているため、選択肢として臨床医家を取り扱える市販薬は、現実的にはメフロキンだけとなる。（図7）。

メファキン「ヒサミツ」錠275（250mg塩基）

4～5錠（15mg/kg）分1または分2（6～8時間間隔）

そこで、実際に日本国内でマラリア患者を診た場合には、他の薬剤を入手する必要性に迫られることが多く、厚生労働科学研究費補助金・政策創薬総合研究事業「輸入熱帯病・寄生虫症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（略称：熱帯病治療薬研究班）の



図7 わが国で処方可能なメフロキン経口薬

最寄りの医療・研究機関に連絡すれば、以下の処方に必要な薬剤を、緊急に無償で入手することができる（図8）。

1. 標準的治療法

a) 原虫増殖阻害/発熱抑止療法

末梢血中の赤血球に寄生したマラリア原虫を殺滅し、急性期の発熱を抑止して臨床症状を改善することを目的とする。熱帯熱マラリアでは、多剤耐性株が広く世界に拡散しているため、本標準的治療は第一選択とならない。

Avloclor 錠（リン酸クロロキン 155mg 塩基）

初回4錠、その6時間後2錠、24時間後2錠、48時間後2錠（国内未承認）

b) 三日熱、卵形マラリアの根治療法（再発防止）

三日熱と卵形マラリア患者の肝内に潜むヒブノゾイト（休眠体）は、赤血球内寄生原虫の増殖阻害薬には反応しない。このヒブノゾイトが一定期間を経て分裂増殖すると、患者に「再発」を起こすことになるので、以下の肝内型原虫を殺す根治療法を追加する。

Primaquine 錠（リン酸プリマキン 7.5mg 塩基）

2錠 分1 14日間（国内未承認）

パプアニューギニア周辺南半球の三日熱マラリアは、プリマキン低感受性の報告が多く、倍量の4錠（30mg塩基）/日 分1 14日間が勧められる。なお、G6PD欠損症の人の血管内溶血に注意が必要で、DOJINDO（株式会社同仁化学研究所、熊本）から検査キットが入手できる。

2. 薬剤耐性熱帯熱マラリア治療法

多剤耐性マラリアの拡散が報告されている地域（特に大陸部東南アジア、アマゾン河流域）で罹患

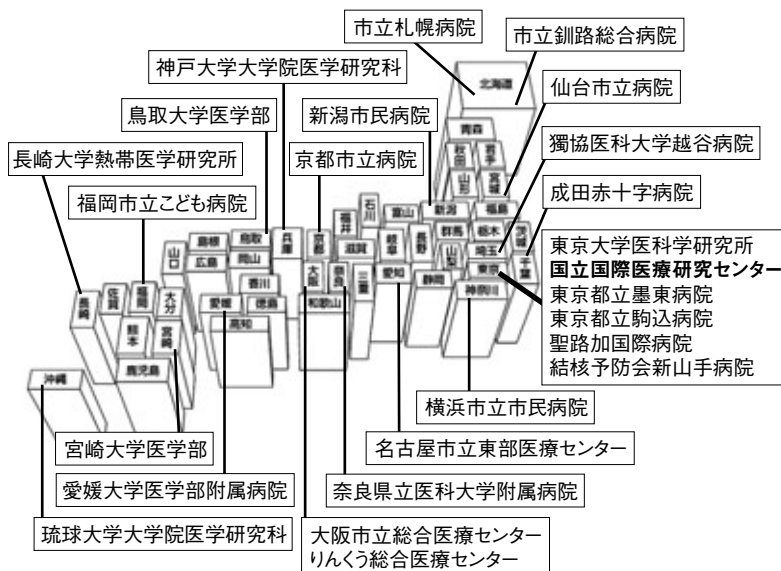


図8 「熱帯病治療薬研究班」抗マラリア薬保管医療・研究機関

(<http://www.med.miyazaki-u.ac.jp/parasitology/orphan/index.html>)

したと考えられる熱帯熱マラリア患者では、下記の混合療法による処方例が優先する。

下記いずれかを用いる

- 1) Malarone 錠 (アトバコン 250mg 塩基+プログアニル 100mg)
4錠 分1 3日間 (国内未承認)。食事あるいは乳製品とともに服用する。
- 2) Riamet 錠 (または Coartem 錠) (アーテメター 20mg + ルメファントリン 120mg)
初回4錠、8時間後4錠、翌日8錠 (朝晩4錠ずつ)、翌々日8錠 (朝晩4錠ずつ) (国内未承認)。
- 3) 塩酸キニーネ (または硫酸キニーネ) 末
1,500mg 分3 7日間 に以下を追加する。
ビブラマイシン錠 (100mg)
2錠 分2 7日間 (保険適用外)

3. 重症熱帯熱マラリア治療法

下記1) - 4) のいずれかの処方をも、まず重症期に用いるが、原虫血症が改善されて急性期から回復した後は、メファキン「ヒサミツ」275錠の通常量の追加投与によって完治に導く。

- 1) Quinimax 注 (グルコン酸キニーネ：キニーネ塩基 250mg/2ml アンプル)
キニーネ塩基として8.3mg/kg を 200 ~ 500ml の生理食塩水または5%ブドウ糖液に混じて4時間以上かけて点滴静注、必要に応じて8 ~ 12時間

後に反復する (国内未承認)。

- 2) Plasmotrim Rectocaps-200 (アーテスネート 200mg 坐薬)
第1日：2個 分2、第2 ~ 5日：1個/日 分1 (国内未承認)
- 3) Artemetheri 注 (アーテメター 80mg/アンプル)
第1日：2アンプル 分1 筋注、第2 ~ 5日：1アンプル/日 筋注 (国内未承認)
- 4) Artesunate 注 (アーテスネート 60mg/バイアル)
バイアル中の散剤を付属の NaHCO₃ 液 0.6mL に溶解した後、1回投与量をブドウ糖液 50mL で希釈する。初回 120mg、以後 12時間間隔で 60mg ずつ 2 ~ 4回。各回とも数分かけて点滴静注 (国内未承認)。

アーテスネート注射薬は、先進国の GMP 基準に適合していないため、欧米諸国での使用がためらわれているが、特に脳マラリアに著効を示すなど、その極めて優れた有効性が流行地では例証されている^{14,15)}。わが国では、いまだに限られた症例報告しかない¹⁶⁾ (国内では筆者が個人輸入して保管している) (図9)。

V. 世界における抗マラリア薬開発の現状

アルテミシニン (中国名：青蒿素/チンハオスー) は、中国で少なくとも2千年前から開発されてきた

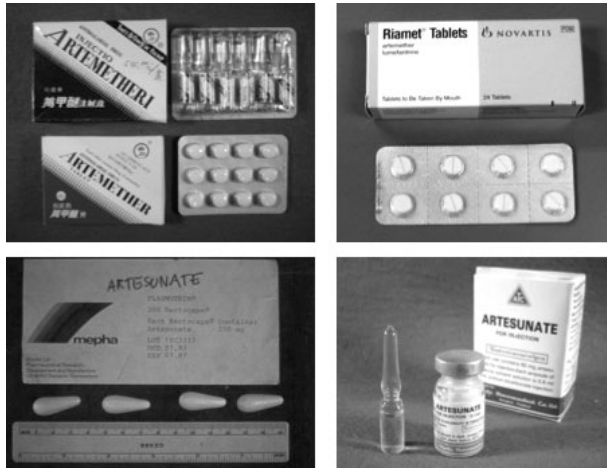


図9 アルテミシニン誘導体の種々抗マラリア薬

写真左上：アーテメター筋注薬（Artemetheri 注）と経口薬
 写真右上：アーテメター＋ルメファンترین合剤（Riamet 錠）
 写真左下：アーテスネート坐薬（Plasmotrim Rectocaps-200）
 写真右下：アーテスネート静注薬（Artesunate 注）

生薬で、多剤耐性マラリアに有効で、患者の原虫血症を急速に改善し、生殖母体の数も減らし、血中半減期が数時間と短いものの、重症な臨床症状の快復に即効性を持ち、副作用もほとんど認められない。現在、世界のマラリア治療の切り札とも考えられており、今後起こりえるアルテミシニン耐性の出現と拡散が最も危惧されている¹⁷⁾。

このアルテミシニン耐性を原虫が獲得することを防ぐために、アルテミシニン誘導体（アーテスネー

ト、アーテメターなど）と他の抗マラリア薬との併用療法（ACTs：artemisinin-based combination therapies）を行うことが推奨されている。アーテスネート＋メフロキンとアーテメター＋ルメファンترینのACTsに高い治療効果が報告されているが^{18, 19)}、作用機序が異なる複数の抗マラリア薬をアルテミシニンと併用することで、治療効果を高めるとともに、耐性株の出現を防止、あるいは遅らせる効果があると考えられる。

現在種々のACTsが世界では開発されているが²⁰⁾、特に重症マラリアの治療におけるアーテスネート静注薬を基盤とした治療効果が、キニーネの点滴による治療効果に勝ることが、アジアの成人およびアフリカの子どもを対象とした大規模な研究で明らかになってきた^{14, 15)}。

VI. 重症マラリアの合併症の管理

熱帯熱マラリアは病状の進行が極めて速く、迅速かつ適切な治療が施されないと、脳マラリア、腎不全、肺水腫、低血糖、ショック、酸血症などを合併し、極端に重症化する²¹⁾。重症化した場合には、非経口抗マラリア薬の投与を選択し、合併症改善のために、電解質補正、尿量管理、呼吸管理など、個別に支持療法を行う（図10）。

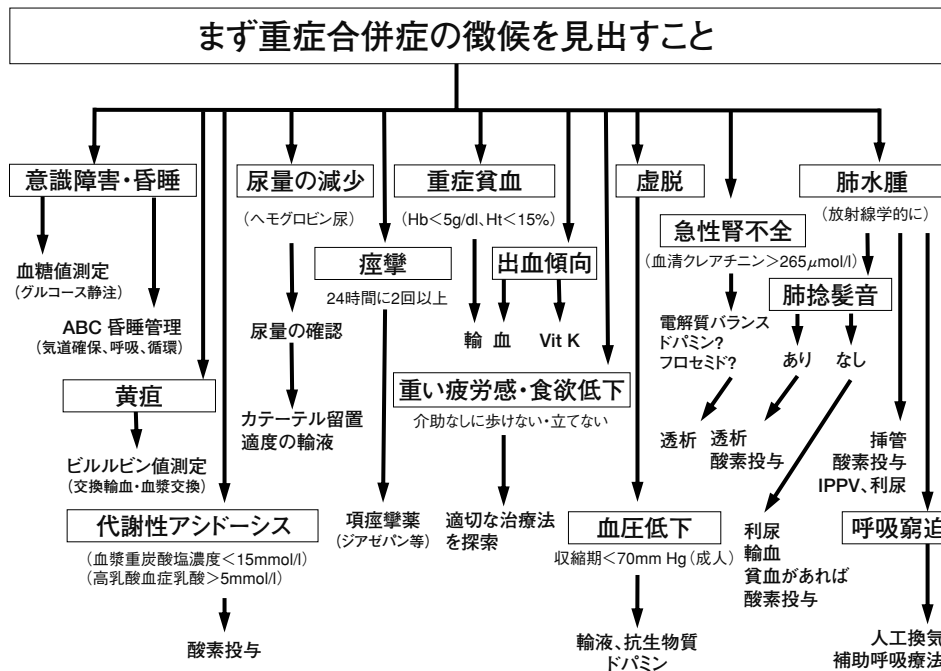


図10 重症マラリアの臨床管理

脳マラリアの合併でのステロイド薬投与や、出血傾向（DIC 様検査データ）に対してのヘパリン投与は禁忌とされるので注意を要する。血液透析、腹膜環流、交換輸血も積極的に必要となることがあるが、抗マラリア薬の血中濃度維持を図ること。

肺水腫を合併した場合、患者の上部は45度に起こすのがよい。早期に挿管して酸素投与を行う必要がある。間欠的陽圧換気法（intermittent positive pressure ventilation：IPPV）も有効である²²⁾。輸液量をコントロールし、利尿をかける必要もある。急性呼吸窮迫症候群（Acute respiratory distress syndrome：ARDS）を合併した場合、呼吸維持をなんとかして図らねばならないが、治療としては他のARDSと変わらない（人工換気、補助呼吸療法）²³⁾。最善と思われる患者管理を行っても、ARDSを伴う重症マラリアの予後は悪い。

VII. 渡航者のマラリアの予防

マラリア予防の3原則は、(a) 個人的防蚊手段、(b) 予防内服、(c) スタンバイ緊急治療である。すべての渡航者で (a) が基本となるが、マラリア罹患のリスク、重症化のリスクが高い場合には、(b) や (c) の薬剤使用も積極的に考慮する必要がある。マラリア予防の実施基準等に関しては、「日本の旅行者のためのマラリア予防ガイドライン」²⁴⁾ を参照するとよい（日本寄生虫学会ホームページ〈<http://jsp.tm.nagasaki-u.ac.jp/>〉からもダウンロード可能である）。

1. 個人的防蚊手段

短期の渡航者には、個人的防蚊手段がマラリア感染予防法として最も勧められる。吸血を避けるには、戸外では長袖長ズボンを着用し、肌の露出部をできるだけ少なくすること。また、市販の虫避けスプレーなどの昆虫忌避剤を肌に塗布することが効果的である。忌避効果のある成分 *N,N*-diethyl-*m*-toluamide (DEET) は、4～6時間は有効とされるが、発汗が多いときなどには頻りに塗布する必要がある。夜間屋内で就寝するときは、網戸や蚊帳、電気（電池）式蚊取器、蚊取線香、殺虫剤スプレーの使用が推奨される。ピレスロイド系殺虫剤を染み込ませた蚊帳の防蚊効果が高い。エアコン付きの密閉した部屋に宿泊するのも望ましい。

2. 予防内服

予防内服薬による発症予防は、高度流行地域に7日以上滞在する場合に適応となる。

わが国の渡航者に用いることができる予防内服薬は、上述のメフロキン（商品名：メファキン「ヒサミツ」[®]錠275）が保険適用になった。1週間に1錠を、流行地に入る1～2週間前から開始する（血中濃度を上げるのに必要な期間であると同時に、副作用の発生頻度の高い期間でもある）。また、流行地を離れてからも4週間投与する（熱帯熱マラリアの潜伏期が最長4週であることによる）。わが国では、投与期間は原則12週までと仕様書にあるが、欧米では期間に制限はない。副作用としては、悪心・嘔吐、めまい、平衡感覚障害、精神神経系副作用の発生頻度が比較的高い。

Malarone 錠（アトバコン250mg塩基+プログアニル100mg）の予防内服薬としての有用性が、世界では報告されている（わが国では未承認）。アトバコンとプログアニルは、ともに肝内での原虫の増殖を阻害できるので、渡航1日前から帰国後1週間、毎日服用する処方が便利である²⁵⁾。

医師は、渡航者の滞在地や滞在期間を慎重に考慮して、予防投薬の必要性を勘案する必要がある。またその効果・毒性について十分な説明を行い、服用の同意を渡航者から書面で得ておかなければならない。

3. スタンバイ緊急治療

スタンバイ緊急治療（stand-by emergency treatment：SBET）とは、マラリアを疑う発熱があっても、速やかに医療機関を受診できないときに、緊急避難的に抗マラリア薬を渡航者の判断で服用することである。SBETをマラリア予防法として選択するのは、(a) 熱帯熱マラリアにかかるリスクが低い地域に渡航する場合、(b) リスクが高い地域と低い地域を訪問する場合、(c) 流行地に短期間かつ頻りに滞在する場合、(d) 年単位の滞りで予防内服ではむしろ副作用の頻度が高くなると予想される場合、などが挙げられる。しかし最近欧米では、従来予防内服を勧めていた地域でもSBETに切り替えるなど、その評価が上がりつつある。また、予防内服を行ってもマラリアにかかることはあり得るので、併用としてのSBETが必要になることがある。

おわりに

わが国からマラリア流行地への渡航者に、現地での感染予防に関して適切なトラベルアドヴァイスができ、また万が一帰国後に発症した場合、迅速な診断と治療が行える医療の充実が求められている。「国立国際医療研究センター国際疾病センター渡航者健康管理室（トラベルクリニック）」(http://www.dcc.go.jp/travel_clinic/index.html)では、渡航医学の専門分野の情報を結集して、マラリア予防のための有用な情報提供や予防内服薬の処方、さらには世界最先端の診断・治療に関して、十分な医療の提供が行える体制が整備されている。わが国へのマラリアの輸入が続く見通しの中で、今後医療従事者のみならず渡航者自身のマラリア感染への関心を高めていく必要がある。

[追記] 本稿は「国際医療研究開発費（21指107）」による研究成果の一部を含む。

文 献

- 1) WHO : Impact of malaria control : World malaria report 2010. WHO Press, Geneva, pp39-62, 2010.
- 2) Singh B, Kim Sung L, Matusop A, Radhakrishnan A, Shamsul SS, Cox-Singh J, Thomas A, Conway DJ : A large focus of naturally acquired *Plasmodium knowlesi* infections in human beings. *Lancet* **363** (9414) : 1017-1024, 2004.
- 3) 川合 覚 : 人獣共通感染性・サルマラリアに関する最近の知見. *モダンメディア* **56** (6) : 139-145, 2010.
- 4) Chin W, Contacos PG, Collins WE, Jeter MH, Alpert E : Experimental mosquito-transmission of *Plasmodium knowlesi* to man and monkey. *Am J Trop Med Hyg* **17** (3) : 355-358, 1968.
- 5) WHO : Therapeutic efficacy test, *in vitro* test, molecular markers. In : Susceptibility of *Plasmodium falciparum* to antimalarial drugs, Report on global monitoring 1996-2004., ed by Ringwald P, WHO, Geneva, p6-24, 2005.
- 6) Fidock DA, Nomura T, Talley AK, Cooper RA, Dzekunov SM, Ferdig MT, Ursos LM, Sidhu AB, Naudé B, Deitsch KW, Su XZ, Wootton JC, Roepe PD, Wellem TE : Mutations in the *P. falciparum* digestive vacuole transmembrane protein PfCRT and evidence for their role in chloroquine resistance. *Mol Cell* **6** : 861-871, 2000.
- 7) Uhlemann AC, Yuthavong Y, Fidock DA : Mechanisms of antimalarial drug action and resistance : Molecular approach to malaria. Sherman IW (ed) : ASM Press, Washington DC, pp429-461, 2005.
- 8) Payne D : Spread of chloroquine resistance in *Plasmodium falciparum*. *Parasitol Today* **3** : 241-246, 1987.
- 9) Singhasivanon P : Malaria drug resistance ; Mekong malaria. *Southeast Asian J Trop Med Pub Health* **30** (supple 4) : 57-69, 1999.
- 10) 国立感染症研究所感染症情報センター : <http://idsc.nih.go.jp/idwr/ydata/report-Ja.html> (2011年6月26日現在)
- 11) Kimura M, Miyake H, Kim HS, Tanabe M, Arai M, Kawai S, Yamane A, Wataya Y : Species-specific PCR detection of malaria parasites by microtiter plate hybridization : clinical study with malaria patients. *J Clin Microbiol* **33** (9) : 2342-2346, 1995.
- 12) Makler MT, Piper RC : Rapid Malaria Tests : Where do we go after 20 years? *Am J Trop Med Hyg* **81** (6) : 921-926, 2009.
- 13) Wongsrichanalai C, Arevalo I, Laoboonchai A, Yingyuen K, Miller RS, Magill AJ, Forney JR, Gasser RA Jr : Rapid diagnostic devices for malaria : field evaluation of a new prototype immunochromatographic assay for the detection of *Plasmodium falciparum* and non-*falciparum Plasmodium*. *Am J Trop Med Hyg* **69** (1) : 26-30, 2003.
- 14) Dondorp A, Nosten F, Stepniewska K, Day N, White N ; South East Asian Quinine Artesunate Malaria Trial (SEAQUAMAT) group : Artesunate versus quinine for treatment of severe falciparum malaria : a randomised trial. *Lancet* **366** (9487) : 717-725, 2005.
- 15) Dondorp AM, Fanello CI, Hendriksen IC, Gomes E, Seni A, Chhaganlal KD, Bojang K, Olaosebikan R, Anunobi N, Maitland K, Kivaya E, Agbenyega T, Nguah SB, Evans J, Gesase S, Kahabuka C, Mtove G, Nadjm B, Deen J, Mwanga-Amumpaire J, Nansumba M, Karema C, Umulisa N, Uwimana A, Mokuolu OA, Adedoyin OT, Johnson WB, Tshefu AK, Onyamboko MA, Sakulthaew T, Ngum WP, Silamut K, Stepniewska K, Woodrow CJ, Bethell D, Wills B, Oneko M, Peto TE, von Seidlein L, Day NP, White NJ ; AQUAMAT group : Artesunate versus quinine in the treatment of severe falciparum malaria in African children (AQUAMAT) : an open-label, randomised trial. *Lancet* **376** (9753) : 1647-1657, 2010.
- 16) Kano S : Artemisinin-based combination therapies and their introduction in Japan. *J Infect Chemother* **16** (6) : 375-382, 2010.
- 17) White NJ : Artemisinin resistance—the clock is ticking. *Lancet* **376** (9758) : 2051-2052, 2010.
- 18) Nosten F, van Vugt M, Price R, Luxemburger C, Thway KL, Brockman A, McGready R, ter Kuile F, Looareesuwan S, White NJ : Effects of artesunate-mefloquine combination on incidence of *Plasmodium falciparum* malaria and mefloquine resistance in western Thailand : a prospective study. *Lancet* **356** (9226) : 297-302, 2000.
- 19) Abdulla S, Sagara I, Borrmann S, D'Alessandro U, González R, Hamel M, Ogutu B, Mårtensson A, Lyimo J, Maiga H, Sasi P, Nahum A, Bassat Q, Juma E, Otieno L, Björkman A, Beck HP, Andriano K, Cousin M, Lefèvre G, Ubben D, Premji Z : Efficacy and safety of artemether-

- lumefantrine dispersible tablets compared with crushed commercial tablets in African infants and children with uncomplicated malaria : a randomised, single-blind, multi-centre trial. *Lancet* **372** (9652) : 1819-1827, 2008.
- 20) WHO : Practical aspects of treatment with recommended ACTs. In : *Guidelines for the treatment of malaria-2nd edition*, WHO, Geneva, p19-22, 2010.
- 21) WHO : Treatment of severe *P. falciparum* malaria. In : *Guidelines for the treatment of malaria-2nd edition*, WHO, Geneva, p35-47, 2010.
- 22) Marks SM, Holland S, Gelfand M : Malaria lung : Report of a case from Africa successfully treated with intermittent positive pressure ventilation. *Am J Trop Med Hyg* **26** : 179-180, 1977.
- 23) Krudsood S, Kano S, Looareesuwan S : Malaria in Thailand. In : *Asian Parasitology 6 : Malaria in Asia* (ed by Kano S, Rivera PT) . FAP Journal Ltd, Chiba, p1-84, 2005.
- 24) マラリア予防専門家会議 : 日本の旅行者のためのマラリア予防ガイドライン. マラリア予防専門家会議編、フリープレス、東京、p10-35, 2005.
- 25) WHO : Malaria. In : *International Travel and Health, Situation as on 1 January 2010*. WHO, Geneva, p142-164, 2010.