

●グローバル化時代の医療・検査事情 20

日本で診るマラリア ～新しい診断技術と承認された治療薬～

Current diagnostic tool and treatment of malaria in Japan.

なか むら うち やま
中 村 (内 山) ふくみ
Fukumi Nakamura-Uchiyama

はじめに

海外渡航歴のある発熱患者の診療で、絶対に見逃してはならない感染症はマラリアである。その最たる理由は「適切に診療すれば治る疾患」だからである。しかしながら、マラリアが鑑別に挙げられなければ診断が遅れ、患者の重症化や不幸な転帰を招きかねない。2014年から2018年の5年間で、日本人出国者数は1,600万人から1,900万人弱で推移しているのに対し、訪日外客数は1,300万人から3,100万人余りに急増している¹⁾。日本人渡航者だけでなく、日本に観光目的で来日した外国人が日本でマラリアを発症し医療機関を受診することも考えられる。本稿では、海外渡航歴のある発熱患者へのアプローチを含め、どのような時にマラリアを疑い検査するかという基本事項を確認し、新しい診断技術と承認された治療薬について概説する。

I. 海外渡航歴のある発熱患者へのアプローチ

1. 渡航歴の聴取は必須

「海外渡航歴のある」ことが前提となっているが、そもそも渡航歴を把握できなければマラリアをはじめとした「海外の流行地で感染する疾患」が鑑別に挙がることはない。患者が必ずしも渡航歴を申告するとは限らず、輸入感染症に対する医療者側の意識を高めておくことが重要である。オリンピック・パラリンピック2020東京大会などの国際的なイベン

ト開催は、輸入感染症診療を考えるきっかけである。日頃から日常診療で遭遇することが少ない輸入感染症が鑑別に挙げられた場合、その検査はどうすれば良いのか、どこに相談すれば良いのか、感染対策はどうするかなどを、あらかじめ考え備えておくことが望ましい。

2. 鑑別診断の考え方

渡航歴のある発熱患者の鑑別診断は多岐にわたるが、致死的かつ治療可能な疾患を優先的に考えることが重要である。鑑別診断の絞り込み、検査の優先順位づけには渡航先、潜伏期間の情報が有用である。渡航者の疾患を調査する世界的なデータ (GeoSentinel サーベイランスネットワーク) によると、ガーナ、コモロ、ナイジェリア、コートジボアールなどのアフリカ諸国が熱帯熱マラリアの推定感染地の上位であり、デング熱ではタイ、インドネシア、インド、ブラジルが、腸チフスではインド、ネパール、パキスタンなどが上位である²⁾。潜伏期から考えられる疾患を表1にまとめた³⁾。症候に渡航先、潜伏期間の情報に加え暴露歴の聴取が診断につながることもある。例えば発熱、呼吸器症状で受診した患者に、サウジアラビアへの渡航歴とラクダとの濃厚接触摂取歴があれば中東呼吸器症候群 (Middle East Respiratory Syndrome : MERS) の可能性を考える、あるいは発熱、筋肉痛、結膜充血があり、インドネシアでトレッキング中に川に浸かったなどの活動歴があればレプトスピラ症を疑うなどである。このほかにも滞在地の詳細 (都市部か地方か、高地か、雨季か乾季か)、渡航目的、現地での活動、予防 (トラ

ベラーズワクチン接種、マラリア予防薬)なども鑑別診断の参考になる。

渡航歴を聴取すると、どうしてもマラリア、デング熱、腸チフスなど、いわゆる熱帯病に鑑別が偏りがちである。渡航歴があってもインフルエンザ、肺炎、腎盂腎炎、伝染性単核球症、急性B型肝炎など“common”あるいは“cosmopolitan”な疾患を鑑別に考えることを忘れてはならない。

Ⅱ. マラリアを疑う時

1. マラリアとは

マラリアは結核、エイズとともに世界三大感染症に数えられる。アジア、オセアニア、アフリカおよび中南米の熱帯・亜熱帯地域に分布し、流行国は100か国を超え、年間2億人以上が罹患し、約50

万人が死亡している。病原体はマラリア原虫という単細胞の寄生虫で、ヒトに感染するマラリア原虫は熱帯熱マラリア原虫 (*Plasmodium falciparum*)、三日熱マラリア原虫 (*P. vivax*)、四日熱マラリア原虫 (*P. malariae*)、卵形マラリア原虫 (*P. ovale*) の4種が知られている。また、サルマラリアの1種である *P. knowlesi* のヒトへの自然感染例が知られるようになり、*P. knowlesi* は第5のヒトマラリアと呼ばれている⁴⁾。ヒトはマラリア原虫を持った蚊(ハマダラカ)に刺されることで感染する。

2. 日本におけるマラリアの疫学

マラリアは感染症法の4類感染症に指定されている。1999年から2017年のマラリア届出数を図1⁵⁾に示す。2002年以降は年間届出数が40～80例程度で推移している。推定感染地はほとんど海外で、2006年から2014年のデータでは日本人患者が55%、

表1 潜伏期から考えられる疾患³⁾

Short(< 10 days)	Medium(11-21 days)	Long(> 30 days)
デング熱	マラリア (<i>P. falciparum</i>)	マラリア
チクングニア熱	レプトスピラ症	結核
ジカ熱	腸チフス・パラチフス	ウイルス性肝炎(A, B, C)
ウイルス性出血熱	トリパノソーマ症	メリオイドーシス
黄熱病	ブルセラ症	急性HIV感染症
渡航者下痢症	トキソプラズマ症	住血吸虫症
インフルエンザ	Q熱	アメーバ肝膿瘍
レプトスピラ症		リーシュマニア症

(Spira AM. Lancet 2003; 361(9367): 1461.より作成 文献3)より)

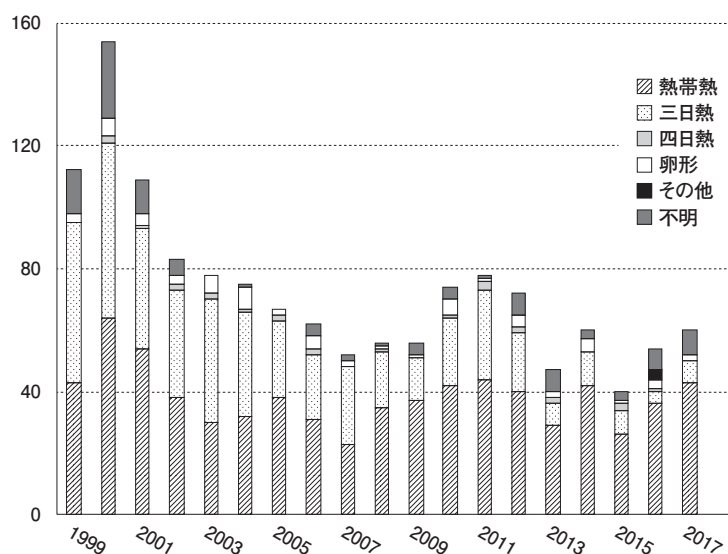


図1 マラリア届出数

「発生動向調査年別報告数一覧(四類感染症)」(国立感染症研究所)より作成。
(<https://www.niid.go.jp/niid/ja/ydata/8114-report-ja2017-20.html>)

外国人患者が43%であった⁶⁾。この報告で日本人患者の特徴として、学生および教育関係者、国際協力従事者が多いことが挙げられている⁶⁾。原虫種別では三日熱マラリア届出数が減少している一方、熱帯熱マラリアの占める割合が過半数以上を占めるようになっている。熱帯熱マラリアの主な推定感染地はアフリカ(91%)、三日熱マラリアはアジア(50%)とオセアニア(23%)であった⁶⁾。

2. マラリアの症状

潜伏期は7～14日である。マラリアに特異的な症状はない。非流行地でマラリアと診断された患者の症状は発熱、頭痛、悪寒、衰弱、筋肉痛、下痢・腹痛などの消化器症状である^{7,8)}。発症初期は非特定の症状で、患者の全身状態も比較的良好いため「ウイルス感染症」や「風邪」と誤診され、後に重症マラリアと診断された例を筆者も経験しているし⁹⁾、同じような症例が他施設からも報告されている¹⁰⁾。原虫種別では熱帯熱マラリアが最も重症化しやすく、頻度は少ないが三日熱マラリア、*P. knowlesi*感染でも重症化することが知られている。重症マラリアの定義を表2¹¹⁾に示す。

3. マラリアを疑う時

キーワードは「発熱」、「アフリカ渡航歴」、「7～14日の潜伏期」である。筆者の施設ではこの3つのキーワードが当てはまれば、マラリア、特に熱帯熱マラリアを鑑別の第一に挙げ検査する。アフリカ以外ではオセアニア(パプアニューギニア)が熱帯熱マラリアのリスクが高い地域である。東南アジア渡航では熱帯熱マラリアのリスクは低いもののゼロではなく、非熱帯熱マラリアを念頭にやはりマラリアを検査している。1度の検査でマラリア原虫が見つからなくても反復して検査することもあるし、マ

ラリア以外の鑑別診断も並行して行っている。

先進国においてマラリアの診断は確かに難しい。北米からの古い報告(1998年)ではあるが、プライマリケア施設を受診したマラリア患者の59%が初診時には診断がつかず、16%が診断までに3人以上の医師の診察を要したという¹²⁾。筆者の経験例では患者がアフリカ(シエラレオネ)渡航歴を前医受診時に告げていたにも関わらず、ウイルス感染症と言われ対症療法で帰宅となっていた。輸入感染症の診療に不慣れな施設では、アフリカ渡航歴を聴取していてもマラリアが鑑別に挙がらないという問題を示している⁹⁾。前述の通り、マラリアは世界の熱帯・亜熱帯に広く分布し、特にアフリカがリスク地域であることを改めて強調しておきたい。

またマラリアを疑ってもどこに相談すれば良いかわからないという問題も指摘されている¹⁰⁾。治療の項で述べるが、日本では重症マラリアの治療に承認された薬剤がなく、熱帯病治療薬研究班の薬剤保管施設での治療が原則となる。これらの施設はマラリアだけでなく輸入感染症の診療に慣れているので、ホームページで最寄りの施設を調べておき、すぐに相談できるよう準備しておくことを勧める。

(<https://www.nettai.org/> 研究班と中央保管機関 /)

Ⅲ. マラリアの検査

マラリアの診断は、治療法の選択に関わるため原虫種の判別と寄生率(重症度)が重要である。マラリア検査法は血液塗抹標本、迅速診断法、遺伝子検出の3つが主である。最近、多項目自動血液分析装置を用いた検査が臨床の実用化に向かっている。

1. 血液塗抹標本

血液の薄層塗抹標本を作成し、ギムザ染色を施

表2 WHOによる重症マラリアの定義

臨床的特徴	検査所見
<ul style="list-style-type: none"> ・意識障害、昏睡 ・疲憊(支えなしで座れない) ・哺乳不良、経口摂取不可 ・痙攣(24時間以内に2回以上) ・頻呼吸 ・ショック ・黄疸 ・ヘモグロビン尿 ・出血傾向 ・肺水腫(レントゲン検査による) 	<ul style="list-style-type: none"> ・低血糖(<40 mg/dL) ・代謝性アシドーシス($\text{HCO}_3^- < 15\text{mEq/L}$) ・重症貧血($\text{Hb } 5\text{ g/dL}$) ・ヘモグロビン尿 ・高原虫寄生率(>2% $\approx 100,000/\mu\text{L}$) ・高尿酸血症(>15mEq/L) ・腎障害($\text{Cre} > 3.0\text{ mg/dL}$)

マラリア原虫に感染し、上記のうち1項目でも該当すれば重症マラリアと診断する

(「寄生虫症薬物治療の手引き-2019-」(熱帯病治療薬研究班)を引用、一部改変 文献11)より)

して顕微鏡で観察する方法である。原虫の形態や感染赤血球の大きさ、形と斑点の有無により種の鑑別が可能である。日常的に用いるメイギムザ染色でも良いが、ギムザ染色で pH を 7.4 に調整すると、原虫の原形質や斑点が鮮明となり、マラリア原虫の検出、鑑別が容易になる。種の鑑別ポイントは成書に譲るが、熱帯熱マラリア原虫の特徴として、患者の末梢血中に見られる原虫は輪状体 (図 2a) と生殖母体のみで感染赤血球は大きくならず、輪状体は赤血球のへりに存在することが多い。また複数の原虫が 1 つの赤血球に感染していることもある。三日熱マラリアでは感染赤血球が大きくなり、輪状体、アメーバ体 (図 2b)、分裂体、生殖母体と種々の発育ステージが見られる。またシュフナー斑点が見られる (図 2b)。

2. 迅速診断法 (Rapid Diagnostic tests: RDTs)

日本では保険収載されていないが、海外ではイムノクロマト法を用いたマラリア抗原検出試薬が複数販売されている。多くは熱帯熱マラリア原虫に特異的な HRP-2 (histidine-rich protein 2) と、マラリア原虫に共通して保有するアルドラーゼ、または LDH (マラリア原虫の乳酸脱水素酵素) を検出することで熱帯熱マラリアか非熱帯熱マラリアか、あるいは両者の複数感染かを判定するものである。感度特異度は試薬と原虫種によって多少異なる。例えば BinaxNow™ Malaria という試薬で熱帯熱マラリア原虫と三日熱マラリア原虫の検出感度はそれぞれ 92.3 ~ 100%、75 ~ 93.5%、特異度はそれぞれ 84.5 ~

100%、99.8% である。しかし四日熱マラリア、卵形マラリアでは感度 50% 未満^{13, 14)}、*P. knowlesi* 感染では感度が 29% と低いことが報告されている¹⁵⁾。

3. 遺伝子検出

LAMP (Loop-mediated isothermal amplification) 法あるいは PCR 法がある。いずれも保険収載はされていない。しかし LAMP 法の試薬は市販され、マイコプラズマ、レジオネラ、結核菌や百日咳菌の同法による検出が保険収載されていることから、大学病院や規模の大きい市中病院の中には必要な機器が揃っている施設もあるだろう。4 種のマラリア鑑別に用いる LAMP 用プライマーは公表されており、陽性コントロールを感染症研究所や愛媛大学から入手可能であるため、LAMP 法が実施可能な施設ではマラリアの診断に利用できる。PCR 法も同様に 4 種のマラリアと *P. knowlesi* を鑑別するためのプライマーと反応条件のマニュアルが感染症研究所から公表されている (<https://www.niid.go.jp/niid/images/lab-manual/malaria.pdf>)。PCR で得られた DNA 産物は薬剤耐性遺伝子の配列を調べたり、原虫の遺伝的背景の解析などに利用することもできる。

4. 多項目自動血液分析装置を用いた検査

血液塗抹標本、迅速診断法、遺伝子検出の利点と欠点を表 3 にまとめた。マラリアの診断は、原虫種と寄生率が治療に直結するため迅速性も求められる。このため多くの施設ではそれぞれの検査の利点と欠点を理解し、血液塗抹標本による診断を主軸と

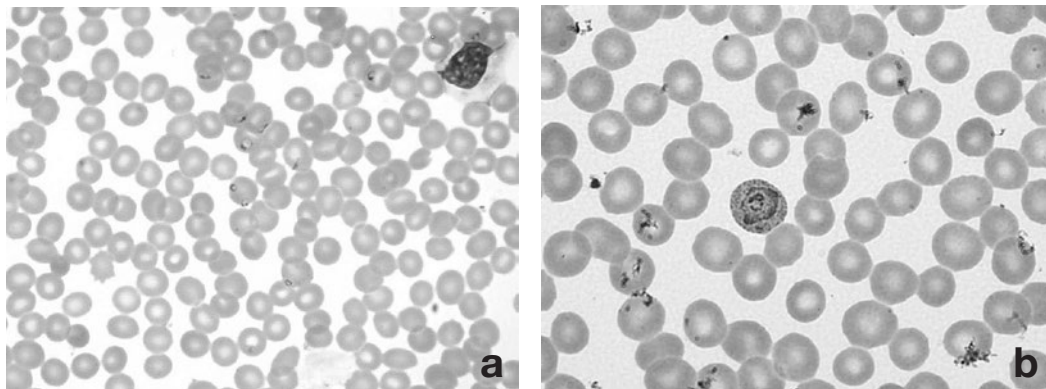


図 2 マラリア患者の血液薄層塗抹標本 (ギムザ染色)

- a) 熱帯熱マラリア。熱帯熱マラリア原虫の輪状体が観察される。感染赤血球は膨化せず、原虫は赤血球のへりに存在。複数の原虫が 1 つの赤血球に感染している像もある。
b) 三日熱マラリア。感染赤血球は大きく、アメーバ様の細胞質、シュフナー斑点が見られる。

表3 各種マラリア検査法の利点、欠点

検査法	利点	欠点
血液塗抹標本	<ul style="list-style-type: none"> ・形態で種の鑑別が可能 ・寄生率がわかる ・治療効果判定が可能 	<ul style="list-style-type: none"> ・観察に習熟を要する
RDTs	<ul style="list-style-type: none"> ・迅速、簡便 ・熱帯熱/非熱帯熱の鑑別が可能 	<ul style="list-style-type: none"> ・寄生率がわからない ・国内未承認 ・治療効果判定は不可
遺伝子診断 (PCR)	<ul style="list-style-type: none"> ・種の同定が可能 (人獣共通感染する種を含む) ・重複感染がわかる 	<ul style="list-style-type: none"> ・検査施設が限定的 ・寄生率がわからない ・国内未承認

し、RDTsを補助的に用いている。また治療効果の判定は患者の症状、検査結果の改善とともに血液塗抹標本で原虫の形態を観察することや、原虫寄生率の減少・消失を確認する。多項目自動血液分析装置(XN-30、シスメックス社)を用いると、上記虫種判定、寄生率測定、迅速性、さらに治療効果の判定も可能である。検体をセットしてから約1分で、フローサイトメトリー解析で得られるスキャッタグラムのパターンからマラリア原虫種と発育ステージを鑑別し、原虫感染赤血球数および感染率を測定することが可能である¹⁶⁾。マラリアを感染させた動物実験¹⁷⁾だけでなくマラリア患者の診断、治療経過観察における有用性^{16, 18)}が報告されており、近々、保険収載されるとのことである。本機はマラリアの検査だけに特化した機器ではなく、日常は自動血液分析装置として使用可能である。

IV. 日本におけるマラリアの治療

マラリアの治療は原虫種と重症度により異なる。原虫種を問わず、急性期の治療は赤血球内で増幅する原虫をターゲットとする薬剤を投与する。さらに、肝細胞に休眠期原虫(ヒプノゾイト)を形成する三日熱マラリア、卵形マラリアでは、休眠期原虫に効果がある薬剤を投与して根治療法を行う。

現在、日本で承認されているマラリア薬はキニーネ塩酸塩、メフロキン、アトバコン・プログアニル合剤、プリマキン、アルテメテル・ルメファントリン合剤の5種類である。従来から承認されていたキニーネ塩酸塩、メフロキンに加え、他の3剤は熱帯病治療薬研究班の研究成果、厚生労働省のドラッグ・ラグ解消の方針と研究班、関連団体の要望が相まって2012年以降に次々と承認された¹⁹⁾。世界的には2001年から世界保健機関(WHO)により、アルテミ

シニン誘導体とその他の抗マラリア薬を併用するArtemisinin-based combination therapy (ACT)が推奨されている。アルテメテル・ルメファントリン合剤はACT薬のひとつであり、日本でもようやく世界標準の治療が可能となった。しかし、重症マラリアの治療はアーテスネートまたはキニーネ静注薬であること(WHOガイドライン)、臓器障害を伴わず高原虫血症のみ該当する重症マラリアの患者にアルテメテル・ルメファントリン合剤が投与された場合、溶血性貧血を合併する頻度が高かったこと(研究班データ)¹⁹⁾、承認されている5剤はいずれも内服薬であることなどから重症マラリア患者の治療に用いることはできない。したがって、日本における重症マラリアは、熱帯病治療薬研究班が臨床試験用として輸入・管理しているグルコン酸キニーネ注射薬を用い、原則として熱帯病治療薬研究班・薬剤保管施設で治療することになる。熱帯病治療薬研究班・薬剤保管施設は<https://www.nettai.org/> 研究班と中央保管機関 / を参照のこと。

日本におけるマラリア治療を表4にまとめた¹¹⁾。用法・用量、副作用などは熱帯病治療薬研究班の「寄生虫薬物治療の手引き」(<https://www.nettai.org/> 資料集 /)を参照のこと。本稿ではマラリアの予防内服については割愛する。

おわりに

マラリアの診断、治療について臨床現場目線で概説した。マラリアで患者を死なせることがあってはならない、と多くの感染症医は考えている。筆者の経験では、「マラリアが心配な患者はマラリアが診れる病院を受診する」。渡航者のマラリアに対する意識を高め、病院を受診した際に渡航歴があることや、マラリアが心配であることを医師に伝えるよう

表4 日本におけるマラリア治療

合併症のない熱帯熱マラリア
①アルテメテル・ルメファントリン合剤
②アトバコン・プログアニル合剤
③メフロキン塩酸塩
④キニーネ塩酸塩(ドキシサイクリンまたはクリンダマイシンを併用する；保険適応外)
重症マラリア
①グルコン酸キニーネ注射薬
*集中管理を要する。
*原虫寄生率が1%未満に減少し、経口摂取が可能になれば、経口薬に変更する。
(上記合併症のない熱帯熱マラリアを参照)
非熱帯熱マラリア(<i>P. knowlesi</i> 感染、四日熱マラリア、三日熱マラリア、卵形マラリア)
①アルテメテル・ルメファントリン合剤
②アトバコン・プログアニル合剤
③メフロキン塩酸塩
根治療法(三日熱マラリア、卵形マラリアで追加。)
①リン酸プリマキン
*G6PD欠損症の患者では、溶血発作が起こることがあるためプリマキンは使用禁忌。
薬剤投与前にG6PD活性を測定することが望ましい。
熱帯病治療薬研究班、薬剤保管施設に相談する。
(「寄生虫薬物治療の手引き-2019-」(熱帯病治療薬研究班)を引用、一部改変 文献11)より)

啓蒙することも重要であるが、やはり医療者側がマラリアを見逃すことのないようにあってほしい。最後にオリンピック・パラリンピック2020東京大会に向け、感染症学会ホームページに「感染症クイックリファレンス」が公開されている(<http://www.kansensho.or.jp/ref/>)。筆者も作成に関わった一人であるが、本リファレンスは症状と渡航歴を加味した鑑別疾患が挙げられており、その疾患の概要を参照することができる。オリンピック・パラリンピック後にもインバウンド/アウトバウンドの感染症に対応できる内容になっていると思われる。本稿と合わせて日常診療に役立てていただければ幸いである。

文 献

- 1) 日本政府観光局. 年別 訪日外客数、出国日本人数の推移(1964年-2018年). (https://www.jnto.go.jp/jpn/statistics/marketingdata_outbound.pdf) (引用2020/2/21)
- 2) Leder K, Torresi J, Libman MD, et al. GeoSentinel surveillance of illness in returned travelers, 2007-2011. *Ann Intern Med* 2013; **158**(6): 456-468.
- 3) Spira AM. Assessment of travellers who return home ill. *Lancet* 2003; **361**(9367): 1459-1469.
- 4) 川合 寛. 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*. 2010; **56**(6): 139-145.
- 5) 国立感染症研究所. 発生動向調査年別報告数一覧(四類感染症). (<https://www.niid.go.jp/niid/ja/ydata/8114-report-ja2017-20.html>) (引用2020/2/21)
- 6) Kanayama A, Arima Y, Matsui T. et al. Epidemiology of Imported Malaria Cases in Japan, 2006-2014: A Sentinel Traveler Surveillance Approach. *Am J Trop Med Hyg* 2017; **97**(5): 1532-1539.
- 7) Jelinek T, Nothdurft HD, Löscher T. Malaria in Nonimmune Travelers: A Synopsis of History, Symptoms, and Treatment in 160 Patients. *J Travel Med* 1994; **1**(4): 199-202.
- 8) Suh KN, Kain KC, Keystone JS. Malaria. *CMAJ*. 2004; **170**(11): 1693-1702.
- 9) 武居慎吾、中村ふくみ、佐原利典、ほか. アフリカ帰国後に発症した重症熱帯熱マラリアの一例. 第69回日本救急医学会関東地方会学術集会. 茨城. 2019.
- 10) Hase R. Diagnostic delay for imported malaria: A case of *Plasmodium falciparum* malaria misdiagnosed as common cold. *J Gen Fam Med* 2018; **19**: 27-29.
- 11) 加藤康幸. マラリア. 寄生虫薬物治療の手引き. 熱帯病治療薬研究班, 2019, 1-7. (<https://www.nettai.org/>資料集/) (引用2020/2/21)
- 12) Kain KC, Harrington MA, Tennyson S, et al. Imported malaria: prospective analysis of problems in diagnosis and management. *Clin Infect Dis* 1998; **27**(1): 142-149.
- 13) Maltha J, Gillet P, Jacobs J. Malaria rapid diagnostic tests in travel medicine. *Clin Microbiol Infect* 2013; **19**(5): 408-415
- 14) Abba K, Kirkham AJ, Olliaro PL. et al. Rapid diagnostic tests for diagnosing uncomplicated non-falciparum or *Plasmodium vivax* malaria in endemic countries. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; (12): CD011431
- 15) Foster D, Cox-Singh J, Mohamad DS. et al. Evaluation of three rapid diagnostic tests for the detection of human infections with *Plasmodium knowlesi*. *Malar J* 2014; **13**: 60
- 16) 駒木-安田加奈子、鈴木裕義、阿部信彦、内橋欣也、大曲貴夫、狩野繁之. 多項目自動血球分析装置XN-30による熱帯熱マラリア患者原虫血症評価. *臨床寄生虫学雑誌* 2017; **28**: 48-50.
- 17) Tougan T, Suzuki Y, Izuka M. et al. Application of the automated haematology analyzer XN-30 in an experimental

- rodent model of malaria. *Malar J* 2018; 17(1): 165.
- 18) Pillay E, Khodajji S, Bezuidenhout BC. et al. Evaluation of automated malaria diagnosis using the Sysmex XN-30 analyser in a clinical setting. *Malar J* 2019; 18(1): 15.
- 19) 中村(内山)ふくみ. わが国におけるマラリア治療薬. *IASR* 39, 171-172, 2018.

本記事において東京オリンピック・パラリンピックに関連する記載がありますが、新型コロナウイルス感染症の影響による状況の変化により、記事の中に現状とは異なる記載が含まれることについてご了承ください。

(モダンメディア編集室)