

## 【症例報告】

## 静注用アーテスネートが著効した重症熱帯熱マラリア・四日熱マラリアの重複感染

中島由紀子<sup>1)</sup>・菅沼加奈子<sup>2)</sup>・坂本 光男<sup>1)</sup>・大曾根康夫<sup>2)</sup>・秋月 哲史<sup>2)</sup><sup>1)</sup> 川崎市立川崎病院感染症科\*<sup>2)</sup> 同 内科

(平成 21 年 1 月 29 日受付・平成 21 年 5 月 25 日受理)

症例は 37 歳の中国人男性。パプアニューギニア (PNG) から中国への帰国途中の船上で 38°C 台の発熱が出現、持続するため川崎港に緊急寄航し、当院救急外来を受診した。来院時の末梢血薄層塗抹標本より熱帯熱マラリアと診断した。感染赤血球率は 15.2% であったため、重症熱帯熱マラリアの診断基準に合致していたが、まず即座に入手可能なメフロキンにて治療を開始した。しかし 12 時間後に寄生率、原虫の形状に変化なく、症状出現後 4 日を経過していたため緊急の治療が必要との判断で国立国際医療センター研究所よりアーテスネート静注薬の供与を受けた。6 時間で感染赤血球率は 15% から 2% と減少し、翌日の検査ではマラリア原虫の消失を確定した。それに伴い臨床症状や検査所見も改善した。原虫消失時間は 28 時間、発熱消失時間は 48 時間であった。その後、TaqMan real-time PCR system で本症例が熱帯熱マラリアと四日熱マラリアの重複感染であることが判明した。アーテスネート静注薬は安全性が高く、他の剤形より即効性があることが知られており、今後本邦での使用が可能になることが望まれる。

**Key words:** artesunate, falciparum malaria

マラリアは現在のわが国には常在しないが、流行地からの輸入例として年間 60~100 例程度が報告されている。ヒトに感染するマラリア原虫は 4 種であるが、このうち熱帯熱マラリアでは、早期に適切な診断・治療を行わないと重症化や死亡の危険性がある。今回われわれは、臨床的にメフロキンが無効で、静注用アーテスネートが著効を示した重症熱帯熱マラリア・四日熱マラリア重複感染の外国人の 1 例を経験したので報告する。

**I. 症 例**

37 歳、中国人男性。貨物船船員。

既往歴：不明。

現病歴：2004 年 6 月 1 日に中国を出発し、6 月 11 日にパプアニューギニア (PNG) に到着した。現地では木材運搬に従事していた。24 日に PNG を出発するまで健康上の異常を認めなかった。7 月 4 日、帰国途中の船上で 38°C 台の発熱が出現し、持続するため 6 日川崎港に緊急寄航し、当院救急外来を受診した。渡航歴より輸入熱帯熱病の疑いにて入院となった。

現地滞在中の生活：加熱していない飲食物の摂取歴はなく、動物との接触や性的接触はない。淡水での作業には従事していない。マラリア内服薬なし。予防接種歴は不明。

入院時現症：身長 169.5 cm、体重 60 Kg、血圧 70/42

mmHg、心拍数 100/min、整。体温 40.2°C、呼吸数 12/分、意識清明。眼瞼結膜黄染軽度、眼球結膜貧血なし。咽頭発赤なし、頸部リンパ節触知せず。心音・呼吸音とも清。腹部は平坦・軟、グル音正常、圧痛なし、肝脾は腫触知せず。下肢浮腫なし。皮膚に発疹なし。髄膜刺激症状なし、神経学的に異常所見なし。

入院時検査所見：WBC 5,430/ $\mu$ L、Hb 12.9 g/dL、PLT  $0.8 \times 10^4$ / $\mu$ L、Fib 324.0 mg/dL、FDP 64.0  $\mu$ g/mL、PT 67.6%、TP 5.6 g/dL、Alb 3.5 g/dL、T-Bil 3.2 mg/dL、GOT 147 U/L、GPT 152 U/L、LDH 726 U/L、BUN 15 mg/dL、Cre 1.2 mg/dL、Glu 101 mg/dL、CRP 8.7 mg/dL

DIC スコアは 7 点であった。尿蛋白、尿潜血は陰性で、肉眼的に黄色・透明であった。末梢血薄層塗抹標本にてマラリア原虫の輪状体を認め、形態学的に熱帯熱マラリアと診断した。感染赤血球率は 15.2% であった (Fig. 1)。

入院後経過：2000 年の WHO の重症熱帯熱マラリアの診断基準より<sup>1)</sup>、重症熱帯熱マラリアと診断した。しかし即座に入手できる薬剤がメフロキンしかなかったためメフロキン塩基 1,250 mg を内服で投与した。しかし、12 時間後の感染赤血球率、原虫の形状に変化なく、尿は潜血反応陽性、ビリルビン陽性となり、便潜血も陽性となったことから臨床的にはメフロキンは有効でないと判断し

\*神奈川県川崎市川崎区新川通り 12-1

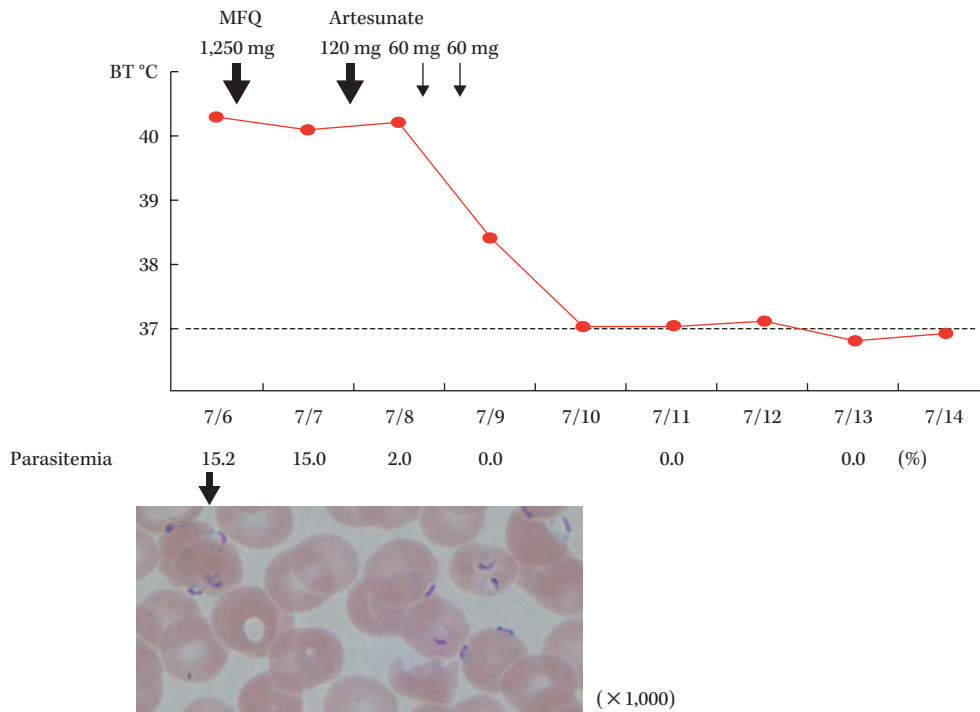


Fig. 1. Clinical course.  
MFQ: Mefloquine

た。このため国立国際医療センター研究所 適正技術開発・移転研究部にコンサルトした。意識障害や痙攣は認めなかったものの、すでに発症から4日を経過していたこと、中国人でありマラリアに対する免疫を有していない可能性の高いことより、緊急の治療が必要との判断でアーテスネート静注薬 (Artesunate for Injection, Guilin Pharmaceutical No2. Factory, Guanxi, P.R. China) の供与を受けた。本症例は日本語が理解できなかったため中国語の通訳を介して、本薬剤は本邦で未承認であることを説明し、書面にて同意を取得した。なお、アーテスネート静注薬は本邦未承認薬であり、事前に院内倫理委員会の承認を得てから使用するべきであったが、今回は緊急性が高く、患者の救命を優先して事前の承認なしに使用した。後日経過を病院長に報告し、アーテスネート静注薬の必要性について正式な承認を得た。7月8日午前2時に120 mgを静脈投与したところ、6時の採血で感染赤血球率が2%に減少した。8時に60 mgを追加投与したところ18時の採血にて形態が崩れた原虫をごく少数認めるのみとなり、7月9日6時の時点で末梢血塗抹標本上マラリア原虫の消失を確認した。これに伴い7月10日には36°C台に解熱した。尿の潜血反応も11日以降徐々に改善し、13日には陰性化した。血小板も13日には94,000/ $\mu$ Lまで改善した。7月14日の脳MRI上所見なく、本人の希望にて7月15日に退院、帰国した。その後、国立国際医療センター研究所にてTaqMan real-time

PCR systemを用い7月7日の血液を解析してみたところ、本症例が熱帯熱マラリアと四日熱マラリアの重複感染であることが判明した (Fig. 2)。

なお、この患者は日本の保険制度には加入していなかったため、入院にかかわる費用はすべて自費で支払われた。

## II. 考 察

本症例はPNGから中国への帰国途中に船上で高熱を発症したため緊急に川崎港に寄港し、当院受診となった。患者および同伴者の英語の会話には限界があり、中国語の通訳もいなかったことから外来での病歴の聴取が困難であったが、末梢血薄層標本より熱帯熱マラリアの診断に容易にいたった。渡航期間や潜伏期よりPNGで感染したと考えられた。PNGには卵形マラリアをのぞく3種のマラリアが分布しており重複感染が多くみられる<sup>2)</sup>。三日熱マラリアの重複感染を除外するためPCRを実施し、四日熱マラリアとの重複感染であることが判明した<sup>3,4)</sup>。初診時の鏡検では感染赤血球率のきわめて低い四日熱マラリア原虫を同定することは不可能であった。WHOの基準により重症熱帯熱マラリアの診断基準に合致したが、注射用抗マラリア薬がすぐに入手できなかったため、やむをえずメフロキンを投与した。しかし、12時間後の時点では臨床的に効果は得られなかった。これまでPNGではメフロキン耐性マラリアの出現は報告されていないことから、メフロキン耐性株であった可能性は低く、原虫血症が高度であったため、効果発現までに

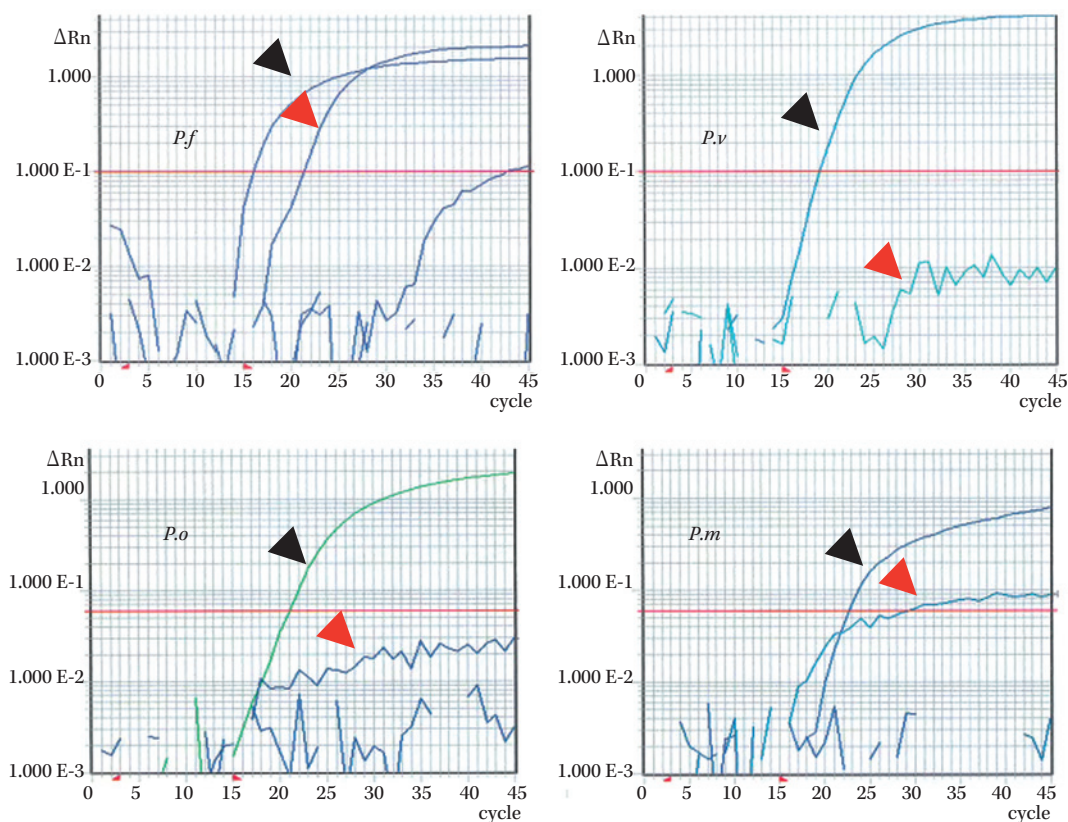


Fig. 2. Amplification plot of fluorescence against cycle for 4 SSU rRNA genes of human malaria parasites. SSU rRNA: small subunit ribosomal RNA, *P.f*: *Plasmodium falciparum*, *P.v*: *Plasmodium vivax*, *P.o*: *Plasmodium ovale*, *P.m*: *Plasmodium malariae*.  $\Delta Rn$  is relative fluorescence units. Red arrow indicates a patient's sample. Black arrow indicates a positive control. The other curve indicates a negative control.

時間を要した結果臨床的には効果が得られなかったのではないかと考えられた。しかしこの間検査所見の悪化を認め、臨床的には猶予がない状態であった。このため国立国際医療センター研究所 適正技術開発・移転研究部にコンサルトしたところ、注射用キニーネよりも即効性があり、かつ副作用も少ないという理由からアーテミスニン誘導体であるアーテスネート静注薬が供与された。ただちに静注したところ、6時間で感染赤血球率は15%から2%と急激に低下し、翌日の検査ではマラリア原虫の消失を確定した。それに伴い臨床症状や検査所見も改善し、原虫消失時間は28時間、発熱消失時間は48時間であった。

海外では合併症を有する重症熱帯熱マラリアや、きわめて高度の原虫血症を呈する症例ではアーテミスニンをベースに作用機序の異なる他の抗マラリア薬を組み合わせた治療法 Artemisinin-based combination therapy (ACT) が標準的となっている<sup>1)</sup>。アーテミスニン (Qinghaosu) はニガヨモギ科の *Artemisia annua* L. の葉から抽出される薬剤で、その誘導体がアーテスネートである。アーテミスニンはすべてのマラリア種のすべてのステージの原虫にも効果を示し、熱帯熱マラリア原虫においては生殖母体にも有効とされる。アーテミスニン誘導体の

作用機序の詳細は明らかではないが、マラリア原虫のカルシウム アデノシン トリフォスファターゼである PfATP6 の阻害によると考えられている<sup>5)</sup>。

アーテミスニン誘導体であるアーテスネート製剤には内服剤、坐剤、筋注剤、静注剤の4剤型があるが、わが国ではいずれも未承認である。なかでも静注薬は、原虫血症を急速に改善し、重症な臨床症状の回復に即効性をもち、多剤耐性マラリア原虫に有効で、末梢血液中の生殖母体の数を減らし、血中半減期が数時間と短く、副作用もほとんど認められないとされている。わが国では内服剤および坐剤はヒューマンサイエンス財団「熱帯病・寄生虫症に対する稀少疾病治療薬の輸入・保管・治療体制の研究開発」班より入手可能であるが、静注剤は個人輸入など特殊なルートを除いては流通していない。このためわが国での静注薬の使用経験はわずかであるが、いずれの症例においても著効を示している<sup>6-9)</sup>。本症例においても初回投与後速やかに感染赤血球率の低下を認めた。これまでの国内での報告例はすべて熱帯熱マラリア単独感染であったが、本症例のような重複感染例でも効果は同等であった。唯一の欠点としてアーテミスニンの治療では即効性に優れるものの、再発率が高いことが知られており、半減期の長い抗マラリア薬の追加投与が勸

められている。本症例ではすでにメフロキンを投与していたため、これ以上の追加投与は行わなかった。さらに今回の症例ではPCR法にて三日熱マラリアとの重複感染は否定されたため、プリマキンの追加投与は必要ないと考えた。患者は退院後中国に帰国してしまったため、再発の有無は確認できていないが、PNGにおける明らかなメフロキン耐性マラリアの出現は確認されていないことからそのまま治癒した可能性が高いと考えた。また経過中抗マラリア薬に起因すると考えられる副作用の発現を認めなかった。過去の報告のとおり<sup>6-9)</sup>安全性の面でも問題はないと考えられた。

これまでのところアーテミスニン誘導体に明らかな耐性が確認された例はない。ただし単剤での使用ではベトナムでの研究のように治療後再発も起こりえる<sup>10)</sup>。このことから他の半減期の長い抗マラリア薬の併用が必要である。現在のところアーテミスニンに抵抗性の熱帯熱マラリアが国内に持ち込まれる可能性は低いと考えられる。国内でも、重症の熱帯熱マラリアに対してアーテスネート静注薬の使用が可能となることが望まれる。

#### 謝 辞

今回の治療にあたり、静注用アーテスネートの供与とreal-time PCRを試行していただいた国立国際医療センター研究所 狩野繁之先生に深謝いたします。

#### 文 献

- 1) World Health Organization: Guidelines for the treatment of Malaria, 2006
- 2) Smith T, Genton B, Baea K, Gibson N, Narara A, Alpers M P: Prospective risk of morbidity in relation to malaria infection in an area of high epidemicity of multiple species of *Plasmodium*: a study in vivo and in

vitro. *Am J Trop Med Hyg* 2001; 64: 262-7

- 3) 原長修作, 明石 学, 屋良さとみ, 當山政樹, 當山真人, 伊勢嶺朝彦, 他: PCR法にて診断しえたマラリア重複感染の2症例。感染症学雑誌 2002; 76: 571-5
- 4) Katakai Y, Chiabchalard R, Komaki-Yasuda K, Kawazu S, Singhasivanon P, Krudsood S, et al: Application of real-time polymerase chain reaction (PCR) analysis for detection and discrimination of malaria parasite species in Thai patients. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2004; 35: 10-4
- 5) Eckstein-Ludwig U, Webb R J, van Goethem I D A, East J M, Lee A G, Kimura M, et al: Artemisinins target the SERCA of *Plasmodium falciparum*. *Nature* 2003; 424: 957-61
- 6) 安岡千枝, 安岡 彰, 山本善彦, 源河いくみ, 畑生俊光, 河野 茂, 他: 静注用チンハオスー誘導体を用いて治療した熱帯熱マラリアの1例。感染症学雑誌 2001; 75: 822-5
- 7) 吉澤定子, 日下和男, 木村一博, 松本哲哉, 古谷信彦, 館田一博, 他: 静注用チンハオスー誘導体が有効だった熱帯熱マラリアの1例。感染症学雑誌 2002; 76: 888-92
- 8) 井戸田一朗, 安並 毅, 菊地 賢, 山浦 常, 戸塚恭一, 吉永健太郎, 他: アーテスネート静注剤が著効したものの溶血性貧血が遷延した重症熱帯熱マラリアの1例。感染症学雑誌 2004; 76: 600-3
- 9) 水野泰孝, 藤元 瞳, 横田恭子, 加藤康幸, 源河いくみ, 金川修造, 他: アーテスネート静注と血液透析による支持療法で救命しえた重症熱帯熱マラリアの一例。感染症学雑誌 2006; 80: 706-10
- 10) Huong N H, Hewitt S, Davis T M E, Dao L D, Toan T Q, Kim T B, et al: Resistance of *Plasmodium falciparum* to antimalarial drugs in a highly endemic area of southern Viet Nam: a study in vivo and in vitro. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2001; 95: 325-9

A case of non-Japanese patient with severe co-infection with *Plasmodium falciparum* and *Plasmodium malariae* successfully treated with intravenous artesunate

Yukiko Nakajima<sup>1)</sup>, Kanako Suganuma<sup>2)</sup>, Mitsuo Sakamoto<sup>1)</sup>,  
Yasuo Osone<sup>2)</sup> and Satoshi Akizuki<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup> Department of Infectious Diseases, Kawasaki Municipal Kawasaki Hospital, 12-1 Shinkawa-dori, Kawasaki-ku, Kawasaki, Kanagawa, Japan

<sup>2)</sup> Department of Internal Medicine, Kawasaki Municipal Kawasaki Hospital

A 37 year old Chinese male developed a continuous high-grade fever over 38°C on board a ship traveling from Papua New Guinea to China. The ship was diverted to Kawasaki port and he was brought to the emergency room of Kawasaki Municipal Kawasaki Hospital. The falciparum malaria was diagnosed morphologically by examination of blood films. According to the WHO criteria, the disease was considered to be severe because of high parasitemia at 15.2%. The initial treatment was with mefloquine (used first due to its good availability in Japan). However, the parasitemia did not improve and the morphological change of the parasites was not observed 12 hours after initiation of the treatment. Considering the time passed (4 days) since the onset of symptoms and the clinical condition, we consulted the Research Institute, International Medical Center of Japan who decided to donate us with a course of intravenous artesunate. Six hours after the first dose of artesunate, the infected RBC density decreased from 15% to 2% and the parasites observed were damaged morphologically. After 3 doses, no parasites were observed on blood film examination. In accordance with the disappearance of parasites, the clinical condition and laboratory data improved. The parasite clearance time and fever clearance time were 28 and 48 hours, respectively. The TaqMan real-time PCR system revealed that the patient was co-infected with *Plasmodium falciparum* and *Plasmodium malariae*.

Intravenous artesunate is reported to be highly safe and effective against severe falciparum malaria. We concluded that this treatment should become available in Japan for use against malaria in the near future.