

【総 説】

マラリアの予防, 診断, 治療

渡 邊 浩

久留米大学医学部感染制御学講座*

(平成 27 年 1 月 8 日受付・平成 27 年 3 月 10 日受理)

マラリアはハマダラカによって媒介される感染性疾患で、熱帯熱、三日熱、四日熱、卵形に加え、近年サルマラリアのヒト感染も知られるようになった。世界保健機関の推計によると世界 97 カ国でマラリアの伝播がみられ、年間 1.4~2.9 億人の罹患者と 47.3~78.9 万人の死亡者とされる。この大部分はサハラ以南アフリカにおける 5 歳未満の小児である。日本のマラリア報告数は、1999 年の感染症法施行後増加し、1999~2001 年は年間 100 例を超えたが、2002 年以降減少し、2007 年からは年間 50 例台で推移している。輸入感染症としてのマラリアは以前よりも減少してはいるが、渡航先でどの程度の日本人がマラリアを発症しているかは明らかになっていない。マラリアの症状は高熱、悪寒、筋肉痛、関節痛、下痢などであり、特に熱帯熱マラリアは短期間のうちに重症化することがあり、死亡する可能性が高いため悪性マラリアとも呼ばれている。マラリアの予防は“ABCD of malaria prevention”と呼ばれる 4 つの対策からなり、それぞれ A : Awareness of risk (マラリア罹患リスクの認識), B : Bite prevention (防蚊対策), C : Chemoprophylaxis (予防内服), D : prompt Diagnosis and treatment (早期診断と治療) である。A, B, D についてはすべてのマラリア常在地における基本的な対策であり、C については薬剤の副反応や価格と実際の感染リスクを評価したうえで適応を考慮するものである。従来、国内で認可されたマラリア予防薬はメフロキンのみであったが、2013 年からアトバコン・プログアニル塩酸塩配合錠が使用可能となり、ドキシサイクリン (適応外) も含めわが国でも主要なマラリア予防薬が選択しやすくなった。一方、マラリアの診断法には末梢血ギムザ染色、PCR 法あるいは迅速診断キットなどがあるが、手技や保険適応などの問題があり、また国内のマラリア症例数が少ないことからマラリアの診断、治療については限られた医療機関でしかできないのが現状である。

Key words: malaria, chemoprophylaxis

I. 疫 学

わが国において、いわゆる「海外旅行の自由化」が実施され観光目的で自由に海外に行けるようになったのは 1964 年のことであり、2014 年で 50 年という節目を迎えた。近年、わが国の海外渡航者数は増え続け、2012 年には年間 1,800 万人以上となった。一方、海外からの訪日外国人旅行者数も増加し、2013 年に初めて年間 1,000 万人を超えている。海外旅行は格安航空会社の普及などもあって安く気軽に行けるものとなり、観光、ショッピングなどを楽しむものとなった。渡航先や旅行形態にも変化がみられ、仕事のため家族連れで長期間途上国に赴任する場合や既存の観光地のみならず冒険旅行などのように従来とは異なる地域に足を踏み入れる場合なども多くなり、海外渡航者がさまざまな感染症に罹患する危険性が増し^{1,2)}、日本には存在しない感染症が国内に持ち込まれるリスクも高くなってきている。

マラリア (Malaria) はハマダラカ (*Anopheles* spp.) に

よって媒介される感染性疾患である。世界保健機関 (WHO) の推計によると世界の 97 カ国でマラリアの伝播がみられ、年間 1.4~2.9 億人の罹患者と 47.3~78.9 万人の死亡者とされる³⁾。この大部分はサハラ砂漠以南のアフリカにおける 5 歳未満の小児である。日本におけるマラリア報告数は、1999 年より施行された「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」(感染症法) 以前の伝染病予防法下では年間 50~80 人で推移していたが、感染症法施行後報告数は増加し、1999 年 112 例、2000 年 154 例、2001 年 109 例と年間 100 例を超えたが、2002 年 83 例、2003 年 78 例と減少し、2007 年からは 50 例台で推移している⁴⁾。輸入感染症としてのマラリアは以前よりも減少してはいるが、渡航先でどの程度の日本人がマラリアを発症しているかは明らかになっていない。

II. 病態・臨床症状

マラリアの病原体は *Plasmodium* 属の原虫で、ヒトに

*福岡県久留米市旭町 67

Table 1. Clinical characteristics of 4 species of malaria

	Falci-parum malaria	Vivax malaria	Malariae malaria	Ovale malaria
Pathogen	<i>P. falciparum</i>	<i>P. vivax</i>	<i>P. malariae</i>	<i>P. ovale</i>
Mean latent period	Around 12 days	Around 14 days	Around 30 days	Around 14 days
Type of fever	Unstable	48 hours cycle	72 hours cycle	48 hours cycle
Clinical course	Occasionally fatal	Usually good	Usually good	Usually good
Relapse	None	Possible	None	Possible
Number of patients	Very large	Large	Small	Small, limited
Rate of import	Around 60%	Around 30%	Around 2%	Around 4%

感染して臨床的に問題となるのは、熱帯熱マラリア原虫 (*Plasmodium falciparum*)、三日熱マラリア原虫 (*Plasmodium vivax*)、四日熱マラリア原虫 (*Plasmodium malariae*)、卵形マラリア原虫 (*Plasmodium ovale*) の4種とされてきたが、近年サルマラリア原虫 (*Plasmodium knowlesi*) のヒト感染も知られるようになった⁵⁾。マラリアの症状は高熱、悪寒、頭痛、筋肉痛、関節痛、下痢などがあるが、特に熱帯熱マラリアは短期間のうちに重症化することがあり、死亡する可能性が高いため悪性マラリアとも呼ばれている。三日熱マラリア原虫と卵形マラリア原虫の場合には、肝細胞内で休眠体 (ヒプノゾイト) が形成された後、長期間経過してから分裂を開始して血中に放出され、症状が再発することがある。Table 1 にヒトマラリア4種の主な臨床的特徴を示す。

III. マラリアの予防

マラリアの予防は“ABCD of malaria prevention”と呼ばれる4つの対策からなり、それぞれ A: Awareness of risk (マラリア罹患リスクの認識)、B: Bite prevention (防蚊対策)、C: Chemoprophylaxis (予防内服)、D: prompt Diagnosis and treatment (早期診断と治療)である。A, B, D についてはすべてのマラリア常在地における基本的な対策であり、C については薬剤の副反応や価格と実際の感染リスクを評価したうえで適応を考慮するものである。

1. A: Awareness of risk (マラリア罹患リスクの認識)

流行しているマラリアのタイプおよび薬剤耐性の状況は国や地域によって異なるため、海外渡航時は事前に渡航先のマラリアの流行状況に加え、優位なタイプや薬剤耐性状況を調べておく必要がある。国立感染症研究所の報告によると、2006~2014年途中までの間、アフリカを推定感染地域とする輸入マラリア報告数329例中熱帯熱マラリア267例と熱帯熱マラリアが優位であったのに対し、アジアを推定感染地域とする輸入マラリア報告数140例中三日熱マラリア100例と三日熱マラリアが優位であった⁴⁾。また、Fig. 1 にメフロキン耐性マラリアの存在する地域を示す。このような地域に渡航する場合にはメフロキンは予防薬としても治療薬としても使用は控えるべきである。

2. B: Bite prevention (防蚊対策)

マラリアはハマダラカによって媒介される疾患であるため、防蚊対策はマラリア予防の基本であり、海外渡航者は複数の防蚊対策を実施することでマラリアの感染率を低下させることができる。服装は長袖、長ズボンなどを着用し、できるだけ肌の露出を少なくし、代表的な昆虫忌避薬である N,N-diethyl-m-toluamide (DEET) などを使用する。DEET の濃度は欧米では 20~30% が勧められることが多いが、日本で発売されている製品の多くは 10% 台かそれ以下である。一般に 10% であれば有効時間は 2 時間程度で、濃度が濃くなるごとに作用時間が延びるとされる⁶⁾。効果は発汗や水浴などでさらに短縮するため注意が必要である。また、蚊帳の使用も有効であり、特にピレスロイド系薬剤 (ペルメトリン、デルタメトリンなど) に浸漬した蚊帳の忌避効果は高い。

3. C: Chemoprophylaxis (予防内服)

マラリアの感染リスクが高い地域に滞在する場合、前述の予防法に加え予防内服を検討するが、どの予防薬でも効果は 100% でないことや副作用が起こりうることは知っておく必要がある。予防内服を考慮する場合のポイントを以下に示す。

- ① 渡航者はマラリア流行地を訪れるか?
- ② 渡航者はマラリアの感染の危険にさらされるか?
- ③ その流行地はクロロキン耐性地域か? メフロキン耐性地域か?
- ④ 渡航者に抗マラリア薬の禁忌はあるか (妊婦、費用など)?
- ⑤ 渡航者の流行地への渡航経験やどの予防を好みか?

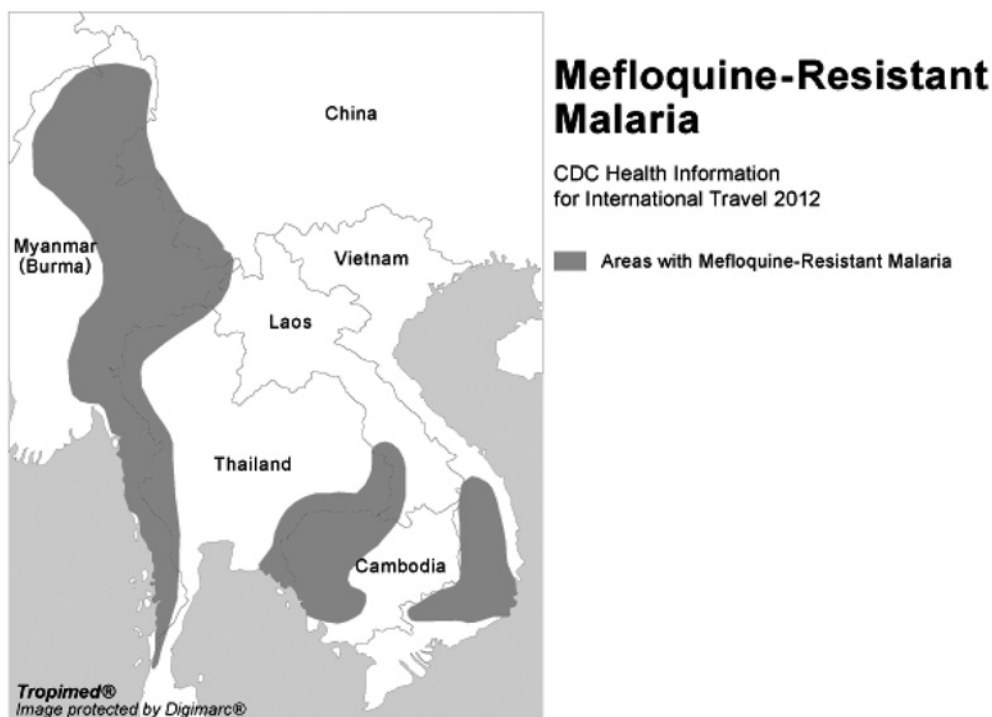
a) 予防内服の絶対的適応

下記の2項目の両方に該当する場合は、マラリアを発症し重症化する危険性が高いため防蚊対策に加えて予防内服を行うことが強く勧められる⁶⁾。

- ・熱帯熱マラリアの高度流行地域 (サハラ砂漠以南のアフリカ、パプアニューギニア、ソロモン諸島、南米アマゾン川流域など) に1週間以上滞在する。
- ・マラリア発症後に適切な医療対応が期待できない。

b) 予防内服の相対的適応

マラリア流行地域に滞在しても上記2項目の両方を満たさなければ、マラリアを発症しても重症化するリスク



HEALTH INFORMATION FOR INTERNATIONAL TRAVEL 2012 edited by Brunette (2011) Map. 3-11. By permission of Oxford University Press, USA.

Fig. 1. Area of mefloquine-resistant malaria⁸⁾.

Table 2. Anti-malaria agents for prevention in Japan

	Mefloquine	Atovaquone-proguanil	Doxycycline
Status	Approval (own expense)	Approval (own expense)	Not approval
Dosage	1 tablet per week 1-2 weeks prior to departure until 4 weeks after trip	1 tablet per day 1-2 days prior to departure until 7 days after trip	1 tablet per day 1-2 days prior to departure until 4 weeks after trip
Adverse effects	Frequent: vertigo, nausea, vomiting, headache Rare: depression	Relatively low abdominal pain, vomiting, headache	Occasional: photosensitivity vaginal candidiasis Contraindications: pregnancy, breast-feeding, children <8 years
Cost	Relatively expensive	Expensive	Cheap

は少なくなる。この場合は防蚊対策を中心に感染予防のアドバイスをする。それでも渡航者の予防内服の希望が強い場合は、マラリアのリスクと予防内服による副作用のリスクを十分に説明したうえで実施する。従来、国内で認可されたマラリア予防薬はメフロキンのみであったが、2013年からアトバコン・プログアニル塩酸塩配合錠が使用可能となり、ドキシサイクリン（適応外）も含めわが国でも主要なマラリア予防薬が選択しやすくなった（Table 2）。海外のガイドラインでは、渡航地域別にマラリア予防を行うべき時期や推奨薬について詳細に書かれているものもある⁷⁾。

c) スタンバイ治療

予防内服とは別にスタンバイ治療という手法もある。スタンバイ治療とは、マラリアを疑わせる発熱があり、

迅速に医療機関を受診できない場合に緊急避難的に抗マラリア薬を服用する方法で、マラリアによる重症化や死亡を予防する方法であり、以下の条件下に行う。

- ・マラリア流行地に入ってから7日以上経過している。
- ・マラリアを疑わせる 38℃ を超える発熱がある。
- ・24 時間以内に医療機関を受診できない。

スタンバイ治療はあくまで緊急避難的な処置であり、医療機関の受診に取って代わるものではない。スタンバイ治療を行っても、可及的速やかに医療機関を受診する必要がある。なぜなら発熱の原因がマラリア以外の疾患の可能性もあり、マラリアであってもスタンバイ治療が不適切なこともありうるからである⁶⁾。

4. D : prompt Diagnosis and treatment (早期診断と治療)

マラリアの診断法は末梢血ギムザ染色を行い、光学顕微鏡で検査する形態学的診断法が gold standard である。塗抹標本には厚層塗抹と薄層塗抹があり、理論上は厚層塗抹のほうが多くの血液量を検査できるので診断感度が高く、途上国のマラリア流行地ではよく行われる。その他 PCR 法あるいは迅速診断キットなどがあるが、手技や保険適応などの問題があり、また国内のマラリア症例数が少ないことからマラリアの診断、治療については限られた医療機関でしかできないのが現状である。

マラリアの治療は、急性期治療と根治的治療に分けて考えることができ、三日熱、卵形マラリアの場合は、急性期治療の後に、肝細胞内に潜む休眠体原虫を殺滅する根治療法としてプリマキンの投与が必要となる。三日熱、卵形、四日熱マラリアの場合は、急性期治療としてクロロキン耐性の報告がある一部の地域を除いてクロロキンが使用可能であるが、熱帯熱マラリアではクロロキン耐性が進行しているので、クロロキン以外の薬剤（メフロキンやアトバコン・プロゲアニル塩酸塩など）を用いるべきである。重症マラリアでは非経口的な投与が必要であり、キニーネ注射薬が標準的だが、最近ではアーテミスニンおよび誘導体の注射や坐剤が用いられることもある。現在、日本国内で販売されている抗マラリア薬は、スルファドキシシン/ピリメタシン、メフロキン、塩酸キニーネ、アトバコン/プロゲアニル塩酸塩の4種類であるが、このうち、予防投薬が認められているのは、メフロキンとアトバコン/プロゲアニル塩酸塩である。市販薬以外の抗マラリア薬については「厚生労働科学研究費補助金医療技術実用化総合研究事業熱帯病治療薬研究班（略称）」(<http://trop-parasit.jp/index.html>) が保管している。

IV. ま と め

日本人が以前より気軽に海外渡航するようになり、渡航地に存在する感染症に罹患する機会は今後も増加することが予想される。現在、国内では海外から帰国後の感染症に対応できる医療機関は多くはないのが現状であ

る。その主な理由は輸入感染症に対応できる専門医が少ないことに加え、マラリア、デング熱などの検査が保険適応にされていないことや治療薬が入手困難な場合があるためである。今後、専門家育成のための海外研修制度の確立や帰国後診療医療機関に対する予算措置やネットワーク化などの対応が必要と考えられる。さらに海外渡航者が事前に渡航地の感染症情報を収集し、必要な感染症対策を準備する習慣をもてるよう啓発していくべきであろう。

本総説の主な内容は、第62回日本化学療法学会西日本支部総会・第57回日本感染症学会中日本地方会学術講演会・第84回日本感染症学会西日本地方会学術講演会の Meet the Expert—専門医を目指して—3で発表した。

利益相反自己申告：著者は大正富山医薬品株式会社から講演料を受けている。

文 献

- 1) CDC Health Information for International Travel 2014
- 2) Steffen R, Rickenbach M, Wilhelm U, Helminger A, Schär M: Health problems after travel to developing countries. *J Infect Dis* 1987; 156: 84-91
- 3) World Health Organization: World Malaria Report 2013. Geneva, Switzerland
http://www.who.int/malaria/media/world_malaria_report_2013/en/
- 4) IASR Vol. 35 p. 224-226 : 2014年9月号
<http://www.nih.go.jp/niid/ja/malaria-m/malaria-iasrd.html>
- 5) Antinori S, Galimberti L, Milazzo L, Corbellino M: *Plasmodium knowlesi*: the emerging zoonotic malaria parasite. *Acta Trop* 2013; 125: 191-201
- 6) マラリア予防専門家会議 編：日本の旅行者のためのマラリア予防ガイドライン, 星雲社, 2005
- 7) ドイツ熱帯医学国際保健協会・マラリア予防ガイドライン (2012年4月の状況, 翻訳版), 日本渡航医学会誌別冊, 2013
- 8) Brunette G W (ed.): CDC Health information for international travel 2012, Oxford University Press, USA, 2011

Prevention, diagnosis and treatment of malaria

Hiroshi Watanabe

Department of Infection Control and Prevention, Kurume University School of Medicine, 67 Asahi-machi, Kurume, Fukuoka, Japan

Malaria is a preventable and treatable mosquito-borne infectious disease caused by parasitic protozoans of the *Plasmodium falciparum*, *P. vivax*, *P. malariae*, *P. ovale* and recent recognized species, *P. knowlesi*. Ninety-seven countries had ongoing malaria transmission. There were an estimated 140–290 million cases of malaria and an estimated 473,000–789,000 deaths. Most malaria deaths occur among children under five years of age in sub-Saharan Africa. Although imported malaria cases in Japan are decreasing, it is unknown how many Japanese are ill with malaria during their stay in epidemic area. Malaria causes symptoms that typically include fever, fatigue, chill, joint pain and diarrhea. Most deaths are caused by *P. falciparum*. The best way to prevent malaria is to follow the ABCD of malaria prevention; A: Awareness of risk, B: Bite prevention, C: Chemoprophylaxis, D: prompt Diagnosis and treatment. While no regimen is 100% effective, the combination of preventive measures advised will give significant protection against malaria. In 2013, atovaquone-proguanil has been introduced, although only mefloquine was licensed for the prevention of malaria in Japan. Malaria is typically diagnosed by the microscopic examination of blood using blood smears, antigen-based rapid diagnostic tests or the polymerase chain reaction method, but the latter is not widely used due to its cost and complexity.