

好発時期： 月 **通年**

# マラリア

malaria

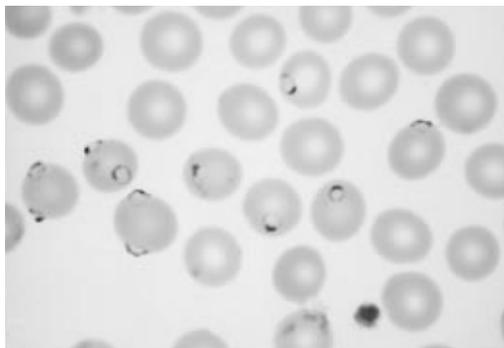
病原体：熱帯熱マラリア原虫 *Plasmodium falciparum* ,  
三日熱マラリア原虫 *P. vivax* , 卵形マラリア  
原虫 *P. ovale* , 四日熱マラリア原虫 *P.*  
*malariae*

好発年齢：特になし

性 差：なし

分 布：熱帯アフリカ, インド亜大陸, 東南  
アジア, オセアニア, 中南米, その他

図 1 熱帯熱マラリアでの高度原虫血症



## ◎感染経路

ハマダラカによる刺咬, まれに輸血や  
針刺し事故

## ◎潜伏期間

熱帯熱マラリアで 1~3 週間, 他のマ  
ラリアで 10 日~4 週間であるが, 時  
には数カ月, あるいは 1 年以上

## ◎感染期間

血液に有性生殖原虫(生殖母体)がある  
期間

## ◎症状

発熱, 悪寒, 戦慄, 頭痛, 全身倦怠感,  
時に腹部症状や咳. 重症熱帯熱マラリ  
アでは脳症, 肺水腫/ARDS, 急性腎不  
全, 重症貧血, 出血傾向, 低血糖, 肝  
障害など

## ◎オーダーする検査

血算, 血液生化学, 検尿, ギムザ染色  
血液塗抹標本

## ◎確定診断のポイント

ギムザ染色血液塗抹標本でのマラリア  
原虫証明

## ◎治療のポイント

マラリアの種類による薬剤の選択, 熱  
帯熱マラリアにおける薬剤耐性の考慮,  
重症熱帯熱マラリアでの適切な支持療  
法

## 感染症新法

### ◎報告の基準

診断した医師の判断により、症状や所見から当該疾患が疑われ、かつ、以下のいずれかの方法によって病原体診断がなされたもの。

病原体の検出：[例] 血液塗抹標本による顕微鏡下でのマラリア原虫の証明と、鏡検による虫種の確認など。

病原体の遺伝子の検出：[例] PCR 法など。

## マラリアの背景

### 疫学状況

世界全体でマラリア罹患は年間3億～5億人、死亡は年間150万～270万人と推定されている。そのほとんどは熱帯アフリカの小児であるが、インド亜大陸、東南アジア、オセアニア、中南米、そのほかにも広く分布する。

疫学的にもマラリア流行は改善どころか悪化している面が大きく、特に熱帯熱マラリアでの薬剤耐性は重要問題である。

わが国への輸入例は、最近では年間120例前後であり、死亡例も年間3例程度はありとみられる。それ以外に日本人の現地での発病や死亡も無視できない。特に、途上国援助、若者の旅行形態の変化などは重要な原因である。

### 病原体・毒素

熱帯熱マラリア原虫(*Plasmodium falciparum*)、三日熱マラリア原虫(*P. vivax*)、卵形マラリア原虫(*P. ovale*)、四日熱マラリア原虫(*P. malariae*)の4種類がある。

原虫由来マラリア毒素もあると考えられるが、明確に示されてはいない。

### 感染経路

有性生殖原虫(生殖母体)を有するヒトをハマダラカが吸血すると、カの体内で原虫

が増え、唾液腺に原虫がスポロゾイトとして移行し、他のヒトを刺したときに感染させる。まれには輸血や針刺し事故による感染もある。

### 潜伏期

熱帯熱マラリアでは1～3週間であり、他のマラリアでも通常は10日～4週間であるが、時に数カ月～1年以上にわたることもある。これは原虫が肝臓に侵入してから増殖して血中に出て、さらに血中で増殖して発病に至る期間に相当する。

## 診断と治療

### 臨床症状

#### 三日熱マラリア、卵形マラリア、四日熱マラリア

基本的に良性マラリアであり、発熱とそれによる症状はあっても、生命が危険になることは通常ない。初期には毎日発熱し、悪寒のみならず戦慄を伴うことが多い。

三日熱マラリアと卵形マラリアでは症状は似ており、治療が開始されないと数日後に1日おきの発熱パターンに移行するが、四日熱マラリアでは2日おきの発熱パターンに移行する。

四日熱マラリアが慢性化した場合に、ネフローゼ症候群を合併することが知られている。

#### 熱帯熱マラリア

毎日あるいは1日2～3回不規則に発熱し、悪寒を伴うが戦慄は必ずしも伴わない。発熱に伴う頭痛、倦怠感、筋肉痛、関節痛なども高度で、解熱している時間帯でも健康感はない。

時に悪心・嘔吐、下痢などの消化器症状、咳などの呼吸器症状を伴うことがある。

熱帯熱マラリアで診断・治療の開始が遅

4類感染症  
全数把握

れた場合，治療が適切でない場合などに種々の臓器あるいは系統の障害をきたす．

脳症では軽度の場合に頭痛，傾眠程度であるが，重度になると，錯乱，痙攣，昏睡にまで発展し，死亡の危険もある．

肺水腫/ARDSでは息切れ，呼吸困難，起坐呼吸などから呼吸不全で死亡することもある．

急性腎不全では尿毒症症状を起こし，他に重症貧血，出血傾向，代謝性アシドーシスなどがみられる．黄疸を呈するほどの肝機能異常もみられる．特に，小児や妊婦の場合，あるいはキニーネ使用時などに低血糖を生ずることもある．

#### 検査所見

一般検査では貧血は初期にはみられないこともある．白血球数は不定であるが，血小板減少は高率にみられる．生化学検査ではLDH，間接ビリルビンの上昇，総コレステロールや総蛋白，アルブミンの低下などが高率に生じる．

確定には，薄層，厚層血液塗抹標本をギムザ染色し，光学顕微鏡で観察することである．その際4種のマラリア原虫の鑑別を行う．

原虫の核酸に結合し蛍光を発するアクリジンオレンジ色素を用い，蛍光顕微鏡で観察する方法もある．これにはある程度の熟練が必要であるが，慣れれば低倍率で見逃しなく検出できる利点がある．

他に補助的手段として，熱帯熱マラリア原虫抗原蛋白(histidine rich protein II)の検出キット，熱帯熱マラリアと三日熱マラリアを対象に原虫由来のpLDHを検出するキットがあるが，国内では販売されていない．筆者らが岡山大学綿矢教授と行っている4種のマラリア原虫を区別して検出するPCR法もあり，原虫数が少ない場合な

どに有用である．

#### 診断・鑑別診断

##### 確定診断

ギムザ染色血液塗抹標本の光学顕微鏡検査，あるいはアクリジンオレンジ染色血液塗抹標本の蛍光顕微鏡検査で確定する．

histidine rich protein II 検出法では，近い過去における感染でも陽性がありうること，リウマチ因子による偽陽性反応があること，などの限界を知っておくことが重要である．

##### 鑑別診断

腸チフス/パラチフス：バラ疹や血液，骨髓，尿，便などの培養，特に血液培養．

デング熱/デング出血熱：1相性発熱では解熱時に，2相性発熱では2度目の発熱時に一致して出現する全身性の猩紅熱様発疹．発病後4～5日までは血液でのPCR，それ以後はIgM抗体．

A型肝炎：心窩部不快感や心窩部痛，全身倦怠感，食欲不振，黄疸，褐色尿，灰白色便．肝機能異常とIgM抗体．

アメーバ性肝膿瘍：右上腹部痛や圧痛，右肩への放散痛，白血球増多，画像診断，抗体．時に，穿刺して得られた膿中に栄養体．

リケッチア症：発疹，リンパ節腫脹，場合により刺し口．初期には血液からのリケッチア分離，その後には抗体．

##### 治療

国内で認可されているのは経口用キニーネ，ファンシダール®と，抗マラリア薬でなく抗生剤としてのテトラサイクリン系薬剤のみである．他の抗マラリア薬の使用にあたっては創薬等ヒューマンサイエンス総合研究事業「輸入熱帯病・寄生虫症に対するオーファンドラッグの臨床評価に関する研究班(代表研究者：大友弘士)」の薬剤保管機関に問い合わせされたい(表1)．

表 1 薬剤保管機関，担当者と連絡先

| 保管機関                    | 担当者   | 電話                      | ファックス        |
|-------------------------|-------|-------------------------|--------------|
| 仙台市立病院消化器内科             | 大平 誠一 | 022-266-7111            | 022-214-7706 |
| 東京慈恵会医科大学熱帯医学教室         | 大友 弘士 | 03-3433-1111<br>内 2285  | 03-3431-4459 |
| 東京大学医科学研究所感染免疫内科        | 木村 幹男 | 03-5449-5338            | 03-5449-5427 |
| 慶應義塾大学医学部熱帯医学・寄生虫学教室    | 竹内 勤  | 03-3353-1211<br>内 2667  | 03-3353-5958 |
| 東京都立駒込病院感染症科            | 増田 剛太 | 03-3823-2102<br>PB6-309 | 03-3824-1552 |
| 国立国際医療センター研究所適正開発・移転研究部 | 狩野 繁之 | 03-3202-7181<br>内 2877  | 03-3202-7364 |
| 横浜市立市民病院感染症部            | 相楽 裕子 | 045-331-1961            | 045-331-1960 |
| 名古屋市立大学医学部医動物学教室        | 太田 伸生 | 052-853-8186            | 052-842-0149 |
| 大阪市立総合医療センター            | 阪上 賀洋 | 06-6929-1221            | 06-6929-1090 |
| 泉佐野市立泉佐野病院              | 流田 智史 | 0724-69-3111            | 0724-69-0081 |
| 徳島大学医学部寄生虫学教室           | 姫野 国佑 | 0886-31-3111<br>内 2280  |              |
| 愛媛大学医学部寄生虫学教室           | 鳥居 本美 | 089-960-5285            | 089-960-5287 |
| 鳥取大学医学部医動物学教室           | 平井 和光 | 0859-34-8028<br>内 2193  | 0859-34-8354 |
| 福岡市立こども病院感染症センター        | 青木 和信 | 092-713-3111            | 092-713-3120 |
| 長崎大学熱帯医学研究所臨床部門         | 大石 和徳 | 095-849-7842            | 095-849-7843 |
| 宮崎医科大学寄生虫学教室            | 名和 行文 | 0985-85-1510<br>内 2436  | 0985-85-3887 |
| 琉球大学医学部第一内科             | 健山 正男 | 098-895-3331<br>内 2436  | 098-895-3086 |

4類感染症  
全数把握

### 三日熱マラリア，卵形マラリア，四日熱マラリア

クロロキン：上記3種のマラリアで血液中の原虫を殺滅する薬剤であるが，クロロキン塩基にして初回 600 mg，6 時間後，24 時間後，48 時間後に 300 mg を投与する。副作用として胃腸障害，平衡感覚障害その他があるが，一般には耐薬性は優れている。

プリマキン：三日熱マラリア，卵形マラリアでの急性期治療の後に根治療法薬として使用されるが，肝細胞内休眠原虫に対しての効果による。プリマキン塩基にして 15 mg/日，14 日間投与が標準である。腹痛，メトヘモグロビン血症のほかに，グルコース-6-リン酸脱水素酵素 (G-6-PD) 欠損

者に使用すると溶血発作を起こすので，特に欠損頻度の多い人種の場合などには使用前の検査が不可欠である。

### 合併症のない熱帯熱マラリア

ファンシダール®：スルファドキシシン 500 mg とピリメタミン 25 mg の合剤であるが，3 錠の単回投与を原則とする。副作用として胃腸障害，顆粒球減少，まれにステーブンス・ジョンソン症候群や中毒性表皮壊死症が問題にされる。

経口用キニーネ：硫酸キニーネを 1.5～1.8 g/日，分3で 3～7 日間投与する。タイ，カンボジア国境地域での感染例では耐性が高頻度にみられ，そのような場合ドキシサイクリンなどの併用が勧められる。服用し

にくい薬剤であり，胃腸障害，耳鳴り，めまいなどがみられる．

ドキシサイクリン：マラリア治療に単独では使用されず，キニーネとの併用で使われるが，100～200 mg/日，7日間程度用いる．ドキシサイクリンの代用としてテトラサイクリン，ミノサイクリンなども使用される．副作用としては胃腸障害，光線過敏，カンジダ性膣炎などがある．

メフロキン：クロロキン耐性のマラリアが予想される場合に多く使われている．通常15 mg/kgを6～8時間間隔で1～2回に分けて内服する．しかし，タイ，カンボジア国境やタイ，ミャンマー国境ではメフロキン耐性の頻度が高く，その場合25 mg/kgを2～3回に分服する．副作用としては消化器症状のほかに，めまい，頭痛，不眠，悪夢，洞性徐脈などがみられている．他に，重篤な精神神経症状，痙攣には特に注意を払わねばならない．精神神経疾患，痙攣の既往のある者，また1親等以内にそれらの家族歴のある者は内服を避ける．

ブロッカー，カルシウム拮抗薬やキニジンなどの抗不整脈薬を服用している者，パイロットや登山者など，平衡感覚や細かい微妙な動作を必要とする者も避けるほうがよい．

アトバコン/プログアニル：耐性マラリアに対する効果が高いと評判の新しい薬剤であり，4錠，1日1回，3日間服用する．副作用として腹部症状，咳などがあるが軽微とされている．

### 重症熱帯熱マラリア

注射用キニーネ：キニーネ二塩酸塩10 mg/kgを5%ブドウ糖あるいは生理食塩水500 mlに希釈し，4時間かけて点滴静注し，必要に応じて8～12時間ごとに繰り返す．その後は経口キニーネ，ファンシダール<sup>®</sup>，

メフロキン，ドキシサイクリンなどを追加する．血圧や不整脈の頻繁な監視が必要であり，心疾患，心電図異常などがある場合には，特に慎重に行う．低血糖，精神神経障害，平衡感覚障害などの出現にも注意する．

チンハオス製剤：アーテミスニン，アーテメーター，アーテエーター，アーテスネート，ジヒドロアーテミスニンの5種類がある．速効性に優れ，特に注射用製剤や坐剤などは重症マラリアでの価値がある．用法・用量についてはあまり確定していない．しかし再燃が多いので，メフロキンなどの追加投与が勧められる．特別な副作用はないとされるが，動物実験でみられた中枢神経障害の注意が必要である．

### 経過・予後・治療効果判定

熱帯熱マラリアでは抗マラリア薬の有効性を細かく評価し，無効であれば遅れないうちに次の抗マラリア薬の投与を行う．クロロキン，ファンシダール<sup>®</sup>，時にメフロキン，キニーネなどにも耐性の可能性がある．有効であれば3～4日のうちに高熱は消失し，間もなく原虫も検出されなくなる．しかし，その後少なくとも1カ月程度は再燃の注意が必要である．

三日熱マラリア，卵形マラリアでのクロロキンに対する反応は良好で，3～4日のうちに高熱は消失し，間もなく原虫も検出されなくなる．ただし，最近パプアニューギニアやインドネシアでの感染例で，低いながらも耐性の例が報告されている．

三日熱マラリア，卵形マラリアでプリマキン療法を行わないと，数カ月以内に高率に再発する．時には1年ほど経ってからの再発もみられる．三日熱マラリアでプリマキンの標準的投与を行っても再発がみられることがあり，パプアニューギニアでの感

染例に多い。

### 合併症・続発症とその対応

熱帯熱マラリアでは抗マラリア原虫治療のみでなく、病状を的確に把握し、さまざまな支持療法を適切に行うことが予後に影響する。ちなみに、脳性マラリアでの致死率は20%にも上る。また、WHO 専門家部会での意見では、脳症における大量ステロイドやマニトール、DIC 様出血傾向でのヘパリンなどを禁忌としており、マラリア治療における特殊性も念頭におく必要がある。

- ・脳症：全身管理，抗痙攣剤。
- ・腎不全：血液透析や腹膜灌流。
- ・肺水腫/ARDS：酸素，瀉血，利尿剤，

血管拡張剤。

- ・重症貧血：輸血。
- ・高度出血傾向：ビタミン K，新鮮凍結血漿，濃厚血小板。
- ・高度原虫血症：交換輸血。
- ・代謝性アシドーシス：アルカリ化剤。

### 2 次感染予防・感染の管理

通常の接触では2次感染はないと考えてよい。一度でもマラリアに罹患した者は一生供血者となるのを避ける。針刺し事故では詳細に観察を行い、発病時には早期に治療を開始するが、この場合の三日熱マラリア，卵形マラリアではプリマキンによる根治療法を必要としない。

(木村幹男)

4 類感染症  
全数把握