



2013年9月25日放送

「マラリアの予防と治療」

国立国際医療研究センター研究所 熱帯医学・マラリア研究部長
狩野 繁之

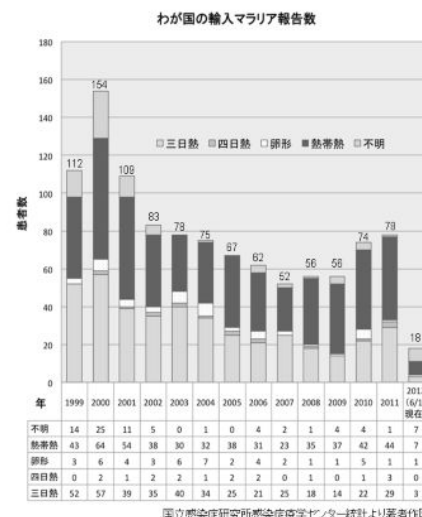
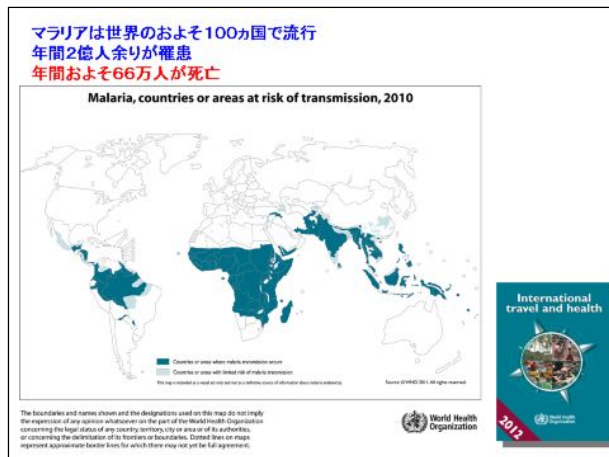
はじめに

本日は海外渡航者に対して行うべきマラリアの予防法と、マラリア患者を診た場合の治療法について、わが国で感染症の医療に携わる臨床・実地医科の先生方が、日常の診療で具体的に役立てていただける最新の情報についてお話しします。

日本国内におけるマラリアの流行が制圧されてから既に50年余りが立ちますが、世界ではいまだに最大の健康被害をもたらす感染症と言っても過言ではありません。すなわち、マラリアは熱帯・亜熱帯地域を中心に、およそ100カ国に流行し、年間の患者数は2億人余り、死亡者数は66万人余りであると、WHOは昨年2012年に報告しています。

一方、わが国からの日本人出国者数は、2012年には、ついに1,849万人余りの記録的な数に達し、マラリア流行地を訪れる旅行者も増えていると考えられます。

そしてわが国には、流行地で感染して、帰国後に発症するいわゆる「輸入マラリア」の患者数が、近年では毎年



70 例以上報告されています。注意しなければならないことは、この輸入マラリア患者のうち、最も重症化しやすく、もし適切な治療が施されなければ致死的な経過をたどる「熱帯熱マラリア」の割合が半数以上を占めはじめています。

マラリアの種についてさらに追加すれば、ヒトのマラリアは、悪性の熱帯熱マラリアの他、患者の命までは取らない比較的良性の3種のマラリア、三日熱マラリア、四日熱マラリア、そして卵形マラリアがあります。ところが2004年以來、サルマラリア原虫の一種である(学名: *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、そのうち死亡例も散見されはじめてきました。第5のヒトマラリアと恐れ始められていますが、ついにわが国でも昨年、私どもの国立国際医療研究センターを受診した、発熱を主訴とするマレーシア帰りの患者が、このサルマラリアであることを、感染した原虫の遺伝子検査で突き止めました。

今、わが国におけるマラリアの医療では、海外渡航前の旅行者への適切な予防アドバイスや、渡航後、患者に迅速な診断・治療ができるような体制づくりが、あらゆる医療現場での課題であると言えます。

予防のポイント

さて、具体的に、マラリアの予防のキーポイントをご紹介します。すなわち、マラリア予防の3原則「個人的防蚊手段」、「予防内服」、「スタンバイ緊急治療」です。全ての渡航者で「個人的な防蚊手段」をとることが基本となりますが、マラリア罹患のリスク、重症化のリスクが高い渡航の場合には、「予防内服」や「スタンバイ緊急治療」による薬剤の使用も積極的に考慮する必要があります。

個人的防蚊手段

短期の渡航者には、このマラリア感染予防法が最も勧められます。蚊の吸血を避けるには、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す。忌避効果のある *N,N*-diethyl-*m*-toluamide (略して DEET、ディートとよばれる) 成分は、4~6 時間は有効とされますが、発汗が多いときなどには頻りに肌に塗布する必要があります。

その他の防蚊対策として、夜間屋内で就寝するときは、網戸や蚊帳、電気(または電池)式蚊取器、蚊取線香、殺虫剤スプレーの使用が推奨されます。ピレスロイド系殺虫剤を染み込ませた

防蚊対策・家屋

- 居住環境: 沼の近く、人工の貯水池などの近くに住まない
- エアコンデシヨニング
- 網戸の設置
- できれば2階以上にすむ

防蚊対策・服装・行動

- 服装は長袖・長ズボンで白っぽいものがよい (DEETをぬるとより効果的である。)
- 昆虫忌避剤 (DEETなど) を露出部に塗布
- 夜間の外出は控える
- 必要に応じて蚊帳 (殺虫剤含浸蚊帳) に入る
- 蚊取り線香などを使用する



DEET: *N, N*-diethyl-*m*-toluamide

蚊帳の防蚊効果は高く、エアコン付きの密閉した部屋に宿泊するのも望ましいことです。

抗マラリア薬の予防内服

この薬剤による発症予防は、高度流行地域に7日以上滞在する場合に適応となります。わが国の渡航者に用いることができる予防内服薬は、メフロキンおよびマラロン配合錠の2剤です。それぞれの、予防法を説明します。

メフロキンによる予防法は、1週間に1錠を、流行地に入る1〜2週間前から開始します。これは、薬剤の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ためです。また、流行地を

離れてからも4週間投与する必要があります。これは、熱帯熱マラリアの潜伏期が最長4週であることによります。わが国では、投与期間は原則12週までと仕様書にありますが、欧米では予防内服期間に制限はありません。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ことに注意が必要です。しかしながら、妊婦にも比較的安全に投薬できるエビデンスも得られています。

もう一つの予防薬マラロン配合錠による予防は、2013年2月からわが国で承認された新しい方法です。

マラロンは、1錠中アトバコン250mg とプログアニル塩酸塩100mgからなり、それぞれ共に肝臓内でのマラリア原虫の増殖を阻害できるので、通常、成人及び体重40kgを超える小児には1日1回1錠を、マラリア流行地域到着24〜48時間前より開始し、流行地域滞在中及び流行地域を離れた後7日間、毎日食後に経口投与します。空腹時に投与すると、血中濃度が十分に上がらないことがあります。

マラロンは、比較的短期間の旅行者で、積極的な予防内服を望む人に適用があると考えられますが、渡航者の滞在地や滞在期間を慎重に考慮して、メフロキンによる予防投薬と比較した有用性・有効性を勘案する必要があります。

メファキン「ヒサミツ」錠275による予防内服 (1錠中、塩酸メフロキン275mg)

- マラリアの発症を予防する目的での服薬。
- 移動日を除き、原則として、**毎週決まった曜日に1錠服用する。**
- 流行地に入る**1週間前**から開始し、流行地を離れても**4週間**服用を継続する。
- 原則として**12週**まで



マラロン配合錠による予防内服

(1錠中にアトバコン250mg及びプログアニル塩酸塩100mgを含有する)

- マラリアの発症を予防する目的での服薬。
- 成人及び体重40kgを超える小児には、**1日1回1錠。**
- 流行地に入る**1-2日前**から開始し、流行地を離れても**7日間、毎日食後に経口投与する。**



スタンバイ緊急治療

英語では (stand-by emergency treatment: SBET) とよばれ、流行地で突然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す。「スタンバイ緊急治療」をマラリア予防法として選択するのは、①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、②リスクが高い地域と低い地域を訪問する場合、③流行地に短期間かつ頻回に滞在する場合、④年単位の滞在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、などが挙げられます。最近欧米では、従来の予防内服を勧めていた地域でも「スタンバイ緊急治療」に方針を切り替えるなど、その評価が上がりつつあります。さらには、予防内服を行なってもマラリアにかかることはありうるので、「スタンバイ緊急治療」を併用する必要性も考えられます。

マラリアの治療

話題を、マラリアの治療に進めて参りましょう。

日本国内で薬価収載、保険適用となっているマラリア治療薬は、予防内服で紹介したメフロキンとマラロンの他、塩酸あるいは硫酸キニーネなどのキニーネ経口薬、スルファドキシシン／ピリメタミンの合剤（商品名はファンシダール錠）があります。しかし、キニーネの処方と比較的プロトコールが複雑で、ファンシダールは現在市販中止状態になっているため、選択肢として取り扱える市販薬は、やはり“メフロキン”と“マラロン配合錠”だけとなります。

そこで、実際の日本国内のマラリア患者の治療には、他の薬剤を入手する必要性に迫られることが多く、その様な場合には、「熱帯病治療薬研究班」の最寄りの医療機関に連絡し、必要な薬剤を、緊急に入手することもできます。

マラリアの治療方針は次のようになります。

まず、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標準的治療法です。用法用量は成書に譲りますが、日本国内では、メフロキンまたはマラロンで通常治療します。

三日熱マラリアと卵形マラリア患者では、標準的治療法の後、肝臓内に潜む休眠体による再発を防止するために、プリマキンを投与します。プリマキンは「熱帯病治療薬研究班」から入手する必要があります。

熱帯熱マラリアの多剤耐性が報告されている地域、特に大陸部東南アジアで罹患したと考えられる熱帯熱マラリア患者では、マラロン配合錠による処方が優先します。さらに「熱帯病治療薬研究班」で入手できるリアメット錠も有用ですし、塩酸キニーネとビブラマイシンによる混合療法も適用になり得ます。

重症マラリアの治療法としては、従来のキニーネの点滴による治療法他に、アルテムシニンによる治療が好まれて使われるようになりました。

アルテミシニンとは *Artemisia annua* (中国名で青蒿という) 植物から抽出した薬剤で、中国の古典的記述には、少なくとも紀元前2世紀からの抗マラリア薬としての利用が認められている薬剤です。そして、アルテミシニンとその誘導体は、1970年代から世界中の流行地でマラリア治療薬として使われはじめています。このアルテミシニン誘導体に、未だに有効性を残す抗マラリア薬をパートナードラッグとして併用する方法 (Artemisinin-based combination therapy、すなわち ACT) は、それぞれの薬効の相乗効果を高めたり、原虫の耐性獲得の確率を下げることを狙う治療法です。ACTは①迅速に患者の血中の原虫バイオマスを低下させ、②患者症状の消出効果が高く、③多剤耐性熱帯マラリア原虫に有効で、④生殖母体へ薬効を持ち、薬剤耐性遺伝子の伝播を抑え、そして⑤副作用の報告が少ない、など多くの特長を持ちます。ACTのわが国での使用は限られていますので、是非、専門家にご相談をどうぞ。

**厚生労働省科学研究費補助金医療技術実用化総合研究事業
「わが国における熱帯病・寄生虫症の最適な診断治療体制の構築
に関する研究班(略称)熱帯病治療薬研究班」**
(<http://www.med.miyazaki-u.ac.jp/parasitology/orphan/index.html>)
寄生虫薬物治療の手引き2010(改訂第7.0版)

Avicor	燐酸クロロキン(AstraZeneca)
Riamet	アーテメター/ルメファントリン(Novartis)
Plasmodim Rectocaps	アーテスネート(Mepha)
Quinimax	グルコン酸キニーネ 他(Sanofi-Aventis)
Primaquine	リン酸プリマキン(Durbin PLC)

以上、マラリアの予防と治療の最新的话题を概説しました。