

感染症シリーズ

マラリア

狩 野 繁 之

(キーワード：マラリア，薄層塗抹標本，ディップスティック簡易診断法)

MALARIA

Shigeyuki KANO

(Key Words : malaria, thin smear, dipstick test)

わが国からの日本人年間出国者数は，2001年のアメリカ同時多発テロの影響および2003年のSARS流行の影響で，2001年の16,357,572人をピークにその数は減少傾向を示し，2003年には13,296,330人となった．輸入マラリアの年間届け出患者数も2000年に152人まで増加したものの，2001年には104人，2002年には82人に減少した¹⁾．しかしながら，世界のおよそ100ヵ国で，年間3-5億人が未だにマラリアに罹り，150-270万人が死亡している状況を鑑みると²⁾，やがてまたわが国からの渡航者数が回復するにつれ，輸入マラリア患者数も増加するものと考えられる．引き続き海外渡航者のマラリア感染リスクに関して特別な関心が払われてしかるべきである．

マラリア原虫の生活史と病理

ハマダラカ (Fig. 1) の唾液腺からヒトの末梢血中に刺入されたマラリア原虫をスポロゾイトと呼ぶが，スポロゾイトは直ちに肝細胞の中に侵入してそこで分裂増殖を繰り返す．肝内型の原虫が分裂体 (シズント) に成熟するのにおよそ1週から1月かかるが，この期間はヒトは無症状であり，いわゆるマラリアの潜伏期にはほぼ一致する．三日熱マラリア原虫と卵形マラリア原虫には，肝内で緩徐に分裂する休眠体 (ヒプノゾイト) と呼ばれるステージがあることが知られている．ヒプノゾイトが数ヵ月から1年後に肝内からメロゾイトを血中に放出すると，ヒトが再発 (relapse) をおこす原因となる．

熱帯熱マラリアはヒトを重症化に陥らしめ，とくに脳

症状が合併したいわゆる脳性マラリア (cerebral malaria) は死亡率が高い．これは，熱帯熱マラリア原虫が赤血球内で成熟してゆく過程で，赤血球膜表面上に突起 (knob) を形成し (Fig. 2)，この knob を介して，寄生赤血球は血管内皮細胞や非感染赤血球と接着するためである³⁾ (Fig. 3)．

マラリアの診断

マラリアの確定診断は，ギムザ染色を施した患者末梢血の薄層塗抹標本を顕微鏡で観察し，赤血球に感染した



Fig. 1 Female *Anopheles* in the act of feeding on a person.

Human malaria can be transmitted only by anopheline mosquitoes, and most of them rest at an angle as it is shown.

国立国際医療センター International Medical Center of Japan 研究所

Address for reprints : Shigeyuki Kano, Research Institute, International Medical Center of Japan, 1-21-1 Toyama, Shinjuku, Tokyo 162-8655 JAPAN

Received April 20, 2004

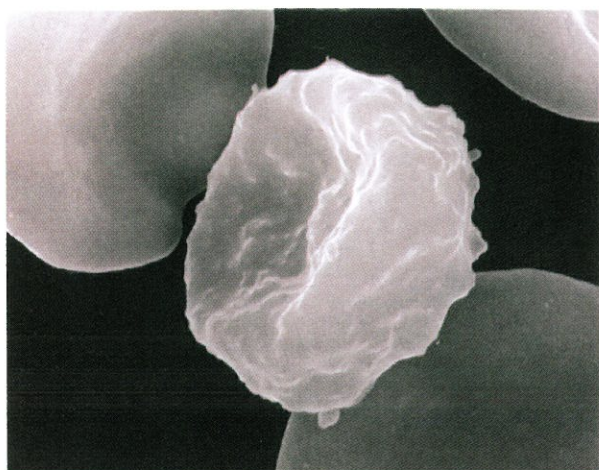


Fig. 2 A parasitized red blood cell with knobs on its surface.
The reduced deformability of the parasitized red blood cells (RBCs) with their cytoadherence to endothelium and to non-parasitized RBCs leads to impairment of blood flow.

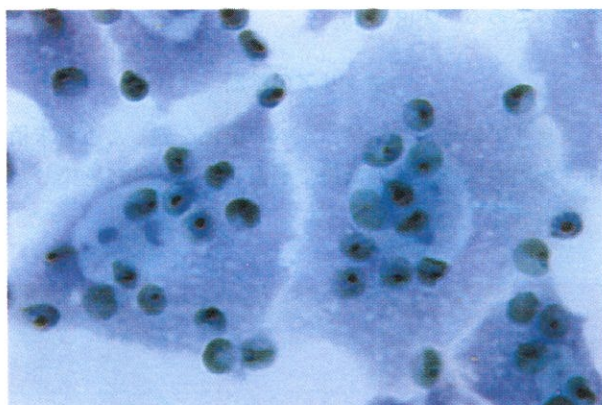


Fig. 3 Parasitized RBCs which adhere to CHO cells.
(by Dr. Kawai S, Dokkyo University School of Medicine)
Cytoadherence, which is the main pathological finding of severe malaria, is demonstrated with FCR strain of *Plasmodium* (*P.*) *falciparum* and CD36-expressed CHO cells *in vitro*.

マラリア原虫を検出することによる (Fig. 4).

最近では、患者末梢血中のマラリア原虫由来の特異的蛋白を免疫学的な手法を応用して検出できるディップスティック法が市販レベルに到達している⁴⁾(Fig. 5).

PCR 法の応用による診断法では、ヒトに感染する4種の原虫にそれぞれ特異的な DNA 配列を増幅することで、特異度・鋭敏度が高く種の鑑別診断が可能となる⁵⁾.

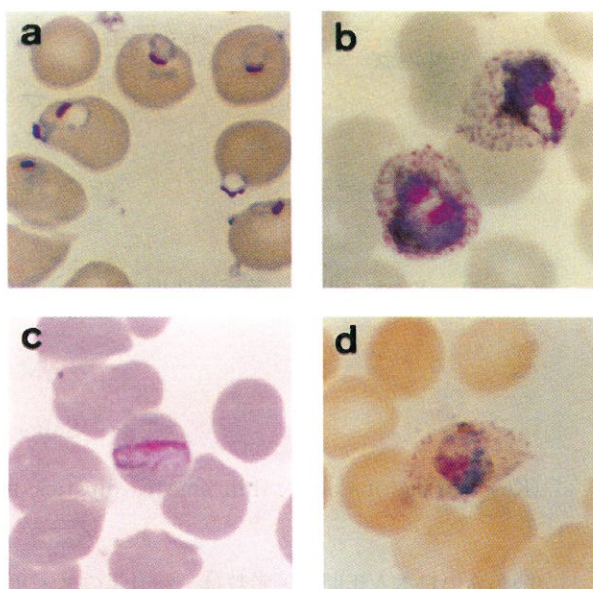


Fig. 4 Appearance of four species of parasites in Giemsa-stained thin films.
Parasite species can be discriminated by the comparative characters of the erythrocytic stages, a : *P. falciparum*, b : *P. vivax*, c : *P. malariae*, and d : *P. ovale*.

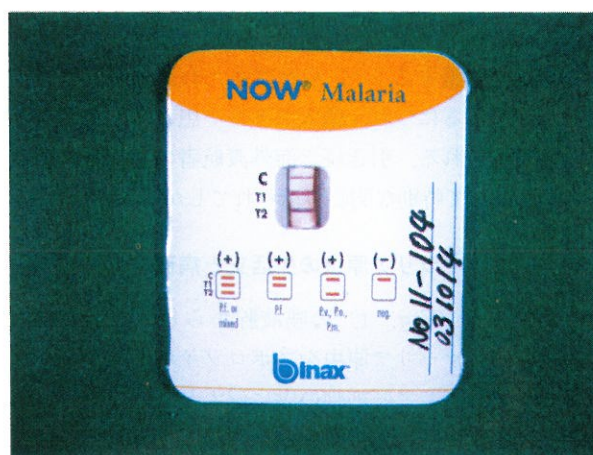


Fig. 5 A rapid diagnostic dipstick test (Now® ICT Malaria test for Whole Blood, Binx, Inc., USA)

A rapid whole blood immunochromatographic test (ICT) for detecting circulating *Plasmodium* antigen is now available, but not in Japan yet. Results are interpreted by the pattern of the visible lines in the test window.

フローサイトメトリーによる診断法も開発途上にあり、原虫の核を蛍光色素ヨウ化プロピジウムで染色して検出する (Fig. 6). 本法は、一般検査室で大量に処理することができるので、今後輸血製剤のスクリーニングなど

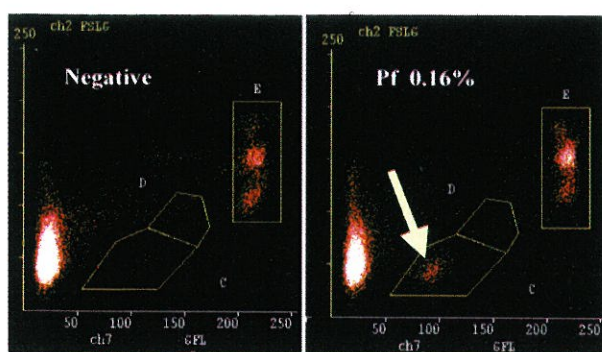


Fig. 6 Scattergrams of the flow cytometry
Stained parasites can be detected by the
flow cytometer and shown in the gate indi-
cated by the arrow in the right scattergram.

で有用性を発揮すると考えられる。

血清学的診断法としては、間接蛍光抗体法が信頼度の高い標準法として用いられている。マラリア患者は発症後一定量の抗体を血清中に保つため、マラリアの既往の診断に有用である⁸⁾。

マラリアの治療

わが国でマラリア患者に投与することができる標準的抗マラリア薬（薬価収載、健保適用）は、ファンシダール[®]およびメファキン[®]に限られるので、適切な治療が国内では施しづらい環境にある。三日熱マラリアおよび卵形マラリアでは、ヒプノゾイトを殺滅し再発を防止する根治療法として、プリマキンを追加しなくてはならない。

上記標準的治療法を熱帯熱マラリア患者に施した後も、末梢血の赤血球寄生率が減る傾向が認められない場合（それどころか寄生率が上昇する場合）は、同薬に対して高度の耐性と判定し、早急に Malarone[®] (atovaquone 250 mg・proguanil hydrochloride 100 mg 合剤) や Coartem[®] (artemether 20 mg・lumefantrine 120 mg 合剤)、キニーネ製剤 (Quinimax[®]) などに切り替える必要がある。現在世界で推奨されはじめている薬剤耐性マラリアの治療法は多剤併用療法で、チンハオソー (artemisinin) 誘導体をベースにした処方好まれて用いられる。

顕微鏡検査で原虫の赤血球寄生率が4%以上で重症マラリアと診断する。またWHO重症マラリア基準⁷⁾である意識障害、痙攣、呼吸不全、肺水腫、高度の貧血、

低血糖、低血圧、アシドーシス、不正出血、黄疸、ヘモグロビン尿、高乳酸血症、腎不全、高度の衰弱感などの合併が1つでもあれば、重症と判断して特別な患者管理が必要となる。

おわりに

マラリア流行地への渡航者に、現地での感染予防や帰国後の診断・治療法に関して適切なトラベルアドバイスが提供できる医療の充実が求められている。国立国際医療センターにはトラベルクリニック「渡航者健康センター」が設置された。今後わが国におけるマラリアに関する医療では、渡航者自身の関心とともに医療従事者の関心も高めていく必要がある。

追記：本稿は「厚生労働省科学研究費補助金新興・再興感染症研究推進事業（H15-新興-22）」による研究成果の一部を含む。

文 献

- 1) Kimura M et al : Epidemiological and clinical aspects of malaria in Japan. J Travel Med 10 : 122-127, 2003
- 2) WHO : Malaria In : International travel and health, WHO, Geneva, p.130-148, 2002
- 3) Kawai S, Aikawa M, Kano S et al : A primate model for severe human malaria with cerebral involvement ; *Plasmodium coatneyi*-infected *Macaca fusucata*. Am J Trop Med Hyg 48 : 630-636, 1993
- 4) Wongsrichanalai C and Gasser RA Jr : Current status of malaria rapid diagnostic devices : an update. Trends in Parasitol 18 : 107-108, 2002
- 5) Kimura M Kaneko O, Liu Q et al : Identification of the four species of human malaria parasites by nested PCR that targets variant sequences in the small subunit rRNA gene. Parasitol Int 46 : 91-95, 1997
- 6) Kano S : Retrospective malaria diagnosis by indirect fluorescent antibody titration on Japanese patients. Jpn J Parasitol 39 : 475-481, 1990
- 7) WHO : Severe falciparum malaria. Trans Roy Soc Trop Med Hyg 94 (suppl) : 1-31, 2000
(平成16年4月20日受付)