

再発を繰り返した三日熱マラリアの一例

吉野 章子, 大平 誠一, 遠藤 一靖*
長沼 廣*², 大森 智子*³, 伊妻 壮晃*⁴
石井 元康*⁴

はじめに

マラリアは紀元前より記載がある古い疾患であるが、その撲滅、制圧運動ははかどらず未だ世界で年間3~5億人の感染者と150~270万人にも及ぶ死亡者がいるという世界有数の感染症である。わが国では土着マラリアは1961年に根絶宣言が出され、一般臨床上馴染みの薄い疾患となっていた。しかし国際化によるマラリア流行地との交流の増加はマラリアを持ち込み、再興感染症として注目されはじめた。本邦において毎年60人程のマラリア患者の届け出があるが、実患者数はその数倍に及ぶと推測されている¹⁾。

マラリアには熱帯熱マラリア、三日熱マラリア、四日熱マラリア、卵形マラリアの4種があるが、その中で致命率の高い熱帯熱マラリアは注目される傾向にあり、他のマラリアは良性マラリアと呼称されている。しかし良性マラリアの患者でも発熱時の症状は耐え難く極めて不快であると訴え、また三日熱マラリアと卵形マラリアでは再発も問題となる。我々は、海外滞在中にマラリアに感染、治療を受けたにもかかわらず再発を繰り返し、帰国後三日熱マラリアの診断を得て治療をした症例を経験したので報告する。

症 例

症例: 49歳, 男性, 会社員 (海外駐在)

主訴: 発熱

既往歴: 35歳より高尿酸血症

家族歴: 父 骨腫瘍, 母 高血圧, 糖尿病

現病歴: 1994年より仕事でマダガスカルに駐在していた。1997年12月27~29日と1998年1月22~24日に39°Cの発熱・悪寒があり、その都度Paracetamol (アセトアミノフェン) を内服して解熱していた。1998年2月3~8日にも最高41.4°Cまでの発熱があり、2月12日マダガスカルの病院に入院した。鉄欠乏貧血の診断を受けたが血液標本でマラリアは検出されなかった。入院中の2月20日に再び発熱があり、マラリアを疑われて抗マラリア薬 (Paluther 注80 mg/日, Nivaquine 内服1,000 mg/日) と鉄剤 (Ferostrane syrup) の投与を受けた。治療翌日より下痢を発症し、次第に血性となり頻回になったため副作用を示唆されPalutherは24日, Nivaquineは22日で中止した。2月27日には解熱し、下痢も回復したため2月28日退院となったが、この間マラリア検索は2度行われ何れも検出されなかったと告げられた。以後鉄剤のみの服用を5月中旬まで続けていた。6月7日に39.1°Cの発熱が生じ、再入院した。6月9日にも40.2°Cの発熱を認め再び抗マラリア療法 (Quinimax 注1 g/日) を5日間受けた。解熱はしたが再発を繰り返したことから、マラリアを疑われながらも確定診断がつかないことから不安を感じ6月22日帰国した。6月29日東北大学第三内科を受診した。6月29日, 7月1日, 3~7日と38°C台の発熱がみられた。血液塗抹標本でマラリア被寄生赤血球が検出され、三日熱マラリア、高尿酸血症、肝機能障害の診断で7月8日同病院に入院となった。腹部画像検査, 肝生検, 消化管検査後治療のため「熱帯病治療薬の研究班」の希少医薬品保管病院となっている仙台市立病院に

仙台市立病院消化器科

* 同 内科

*² 同 病理科

*³ 同 検査科

*⁴ 東北大学第三内科

表1. 入院時検査成績

末梢血		生化学	
WBC	5,700 / μ l	GOT	23 IU/l
RBC	340 $\times 10^4$ / μ l	GPT	32 IU/l
Hb	9.8 g/dl	ALP	259 IU/l
Ht	28.8 %	LDH	525 IU/l
MCV	84.7 fl	ChE	257 IU/l
MCH	28.8 pg	γ GTP	125 IU/l
MCHC	33.9 %	T-Bil	0.8 mg/dl
Plt	27.5 $\times 10^4$ / μ l	Na	143 mEq/l
尿検査		K	4.0 mEq/l
糖	0.01 g/dl	Cl	107 mEq/l
蛋白	2 mg/dl	BUN	15 mg/dl
ウロビリノーゲン	0.2 mg/dl	Cr	0.9 mg/dl
ビリルビン	0.0 mg/dl	TP	6.9 g/dl
pH	4.5	Alb	3.7 g/dl
比重	1.019	UA	3.7 mg/dl
潜血反応	1 (+)	Fe	88 μ g/dl
赤血球	1-4 /HPF	TIBC	367 μ g/dl
		UIBC	279 μ g/dl
		ferritin	794 ng/ml

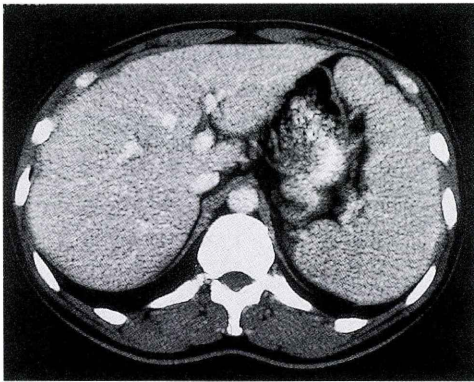


図1. 腹部CT

紹介され7月13日転入院となった。

入院時現症：血圧100/67 mmHg，脈拍88/分整，体温36.6°C，球結膜に軽度貧血を認めるも黄疸なし，肝臓を右季肋下に1横指触知した。

入院時検査成績（表1）：RBC 340×10^4 / μ l，Hb 9.8 g/dl，Ht 28.8% で正球性正色素性貧血を認めた。GOT 23 IU/L，GPT 32 IU/L，ALP 259 IU/L，LDH 525 IU/L， γ -GTP 125 IU/L と肝胆道系

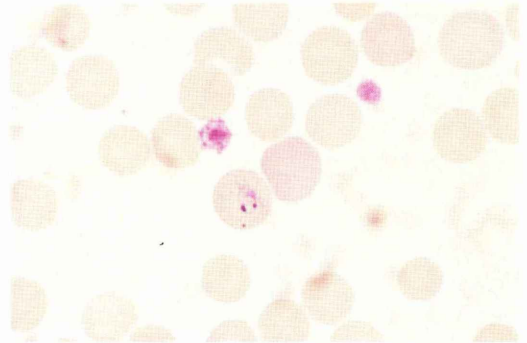


図2. 血液塗抹標本 環状体 ringform

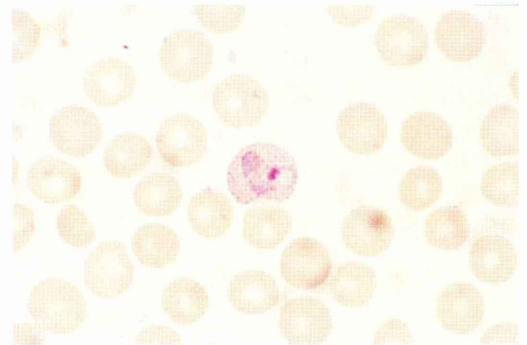


図3. 同 アメーバ体 ameboid form

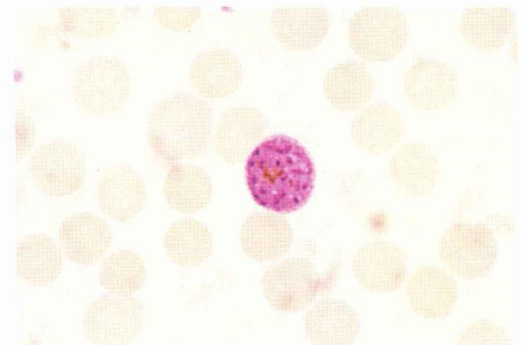


図4. 同 分裂体 schizont

酵素の軽度上昇を認めた。鉄，TIBC は正常域内にあり，フェリチンは794 ng/ml と上昇していた。腹部CT検査（図1），腹部超音波で脾腫（15 \times 12 cm）を認めた。

末梢血塗抹標本（図2～6）：入院時の血液塗抹標本で環状体 ring form（図2），アメーバ体 ameboid form（図3），分裂体 schizont（図4），生殖母体 gametocyte（図5）と全赤内型原虫の被寄

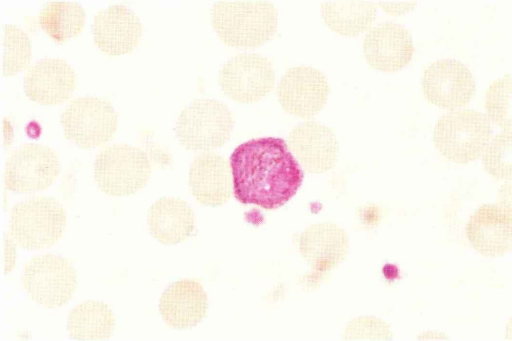


図5. 同 生殖母体 gametocyte

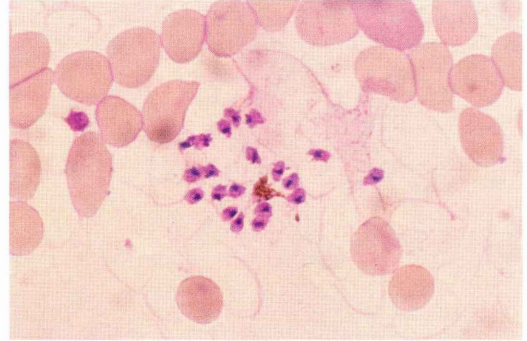


図6. 同 メロゾイト merozoite

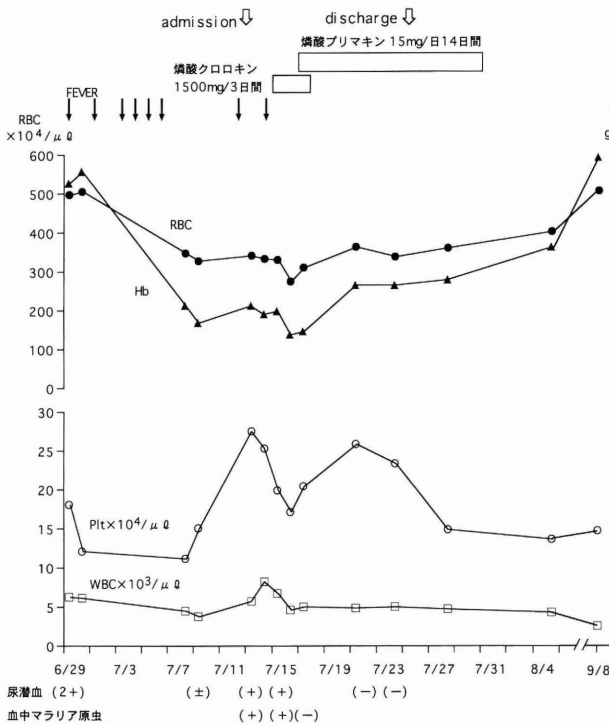


図7. 入院経過表

生赤血球が観察された。また分裂体より放出された瞬間のメロゾイト merozoite も観察された (図6)。全発育段階の被寄生赤血球が検出され、被寄生赤血球が1.5~2.0倍に腫大していることとschüfner 斑点がみられることより三日熱マラリアと確診した。

入院後経過 (図7)：入院時より左上腹部の圧迫感を訴えた。7月14日夕方から悪寒・戦慄とともに

に39°Cの発熱が生じ、患者は今までの経過と全く同じと表現した。インドメタシン坐薬で解熱した。翌15日のHbが8.8 g/dlと低下していた。Aralen (1錠中磷酸クロロキン 300 mg 含有) を2錠、同日6時間後、16, 17日と1錠ずつ内服した。(3日間で計5錠 1,500 mg)。毎日血液塗抹検査をしたが、Aralen投与3日目の17日には被寄生赤血球は検出されなくなった。またこの日より重ね

て Primaquine (1錠中リン酸プリマキン 15 mg 含有) 1日1錠 14日間の内服を開始した。

入院後の発熱は14日のみであり、17日には尿潜血も陰性化した。脾腫によるものと思われた左上腹部の圧迫感は7月22日頃より消失し、腹部超音波上も脾臓は約10 cmと縮小傾向を認めた。貧血は徐々に改善し、7月24日にはHbが10.5 g/dlまで上昇したため7月25日退院となった。その後も引き続き外来でPrimaquineを継続投与した。外来移行後も発熱はみられず、頻回の血液検査においても被寄生赤血球は観察されていない。9月8日には赤血球499万/ μ l、Hb 14.8 g/dlと増加し、9月中旬マダガスカルに再赴任した。経過中クロロキン、プリマキンによると思われる副作用はみられなかった。1999年1月7日現在発熱をはじめマラリア再発の兆候は認めてられていない。

考 察

マラリアは熱帯・亜熱帯に広く分布する原虫疾患で本邦でも近年まで土着マラリアとして三日熱マラリアが、また熱帯熱マラリアも沖縄南部で発生をみていた。これらのマラリアも根絶され本邦で診断されるマラリアのほとんどは海外で感染した輸入マラリア患者であるが、一部はこれらの患者から二次感染した症例も少ないながら報告されている²⁾。

世界で患者数が最も多く死亡率も高い熱帯熱マラリアは悪性マラリアとも言われ、早期の診断と感染一週間以内の治療を必要とする。我々もここ2年間で重症化した悪性マラリアを2例経験し治療に苦慮しながらも救命しえている³⁾。1例はインドネシア、もう1例はパプアニューギニアが感染推定地であった。本症例はマダガスカルで感染した三日熱マラリア患者である。熱帯熱マラリアはアフリカに多く、三日熱マラリアは東南アジアが流行地という概念があるが、発生頻度に違いがあるとはいえ4種のマラリアの感染機会はマラリア流行地のいずれにもあると思わなければならない。マダガスカルはマラリア(特に熱帯熱マラリア)の最たる流行地であり、1987年に大流行をみている。このような地区において、本症例にマラ

リアを疑い治療しながらも病型はもちろんマラリアの診断さえもつかなかったことは診断能力、また医療水準に問題があるのかもしれない。熱型のみで熱帯熱マラリアと三日熱マラリアの鑑別は困難であるが、マダガスカルの病院では1回目の入院でPaluther、Nivaquineの治療を行っている。Nivaquineは硫酸クロロキン製剤でマラリア原虫赤内型の感受性株に有効な殺schizont薬である。Palutherはartemisinin(青蒿素)誘導体で青蒿素自体は古くより中国で健胃、解熱の漢方薬として用いられてきたものである。殺schizont作用として有効成分が1972年に解明され、キニーネ、クロロキンと全く構造を異にする抗マラリア薬として使用されるようになった。artemisininの抗マラリア作用は不明な点が多いが、本剤の発生する活性酸素にその効能を求める報告もある⁴⁾。

このような殺schizont剤が投与され、再発熱時に更にQuinimaxの投与も受けている。Quinimaxはquinineの注射剤(quinine dihydrochloride)であり、殺schizont剤として主に致命的と予想される重症マラリアに第一選択薬として用いられている。

このような発症の度に投与された何種類かの殺schizont薬だけの治療はマラリア流行地で通常行われている治療法であるが、再発予防を考慮した治療法ではない。三日熱マラリアは卵形マラリアと共に再発のリスクが高い。三日熱、卵形マラリアは殺schizont薬の作用を受けない休眠体(hypnozoite)が肝細胞に存在し、これが再発の原因となる。再発型マラリアの肝内潜伏ステージに対してはクロロキン、キニン、アルテミシニンなどの殺schizont薬治療後に休眠体駆除のため、Primaquineの投与が必要である。

マラリア患者の増加、また死亡者も散見されているにもかかわらず、抗マラリア薬(予防～治療)の国内事情は貧困である。国内認可の抗マラリア薬はキニーネとファンシダールのみであり、クロロキン、メフロキン、キニマックス、アルテミシニン、プリマキンなどは未承認薬であって、入手したとしても投薬の手続き、副作用発現時の責任

の所在など問題は山積している。抗マラリア薬を含めた熱帯病治療薬は厚生科学研究費補助金オーファンドラッグ開発研究事業「熱帯病治療薬の開発研究班」(主任責任者: 大友弘士)より提供を受け、仙台市立病院も研究班の希少薬保管病院となっていた。しかし本研究班は1998年3月で解消され、マラリア治療薬供給の道が閉ざされる危惧があったが、ヒューマンサイエンス財団の「熱帯病, 寄生虫に対するオーファンドラッグ研究班」に引き継がれることになった。治療薬の容易で迅速な確保は勿論であるが, 薬剤の認可, 保険適応, 更に予防薬にまで進めての薬事上の幅広い対策が望まれるところである。

最後に抗マラリア薬の提供と数々の御助言をくださった東京慈恵会医科大学熱帯医学教室 大友弘士教授に謝意を表します。

文 献

- 1) 堀井俊宏: マラリア 臨床科学 **33**: 1187-1191, 1997
- 2) 大友弘士: 日本におけるマラリア, 化学療法の領域 **14**: 789-794, 1998
- 3) 菊地 正 他: 多臓器不全を呈した熱帯熱マラリアの一例 仙台市立病院医誌 **17**: 65-68, 1997.
- 4) 相川正道: マラリアの発熱抑止療法における殺シゾント薬の用法 治療 **78**: 2681-2702, 1996