

## 症例報告 (第23回若手奨励賞受賞論文)

### 早期治療介入により重症化を免れた熱帯熱マラリアの1例

福井 亜理沙<sup>1)</sup>, 早 瀧 修<sup>2)</sup>, 本 田 真 仁<sup>1)</sup>, 吉 田 圭 佑<sup>2)</sup>, 片 岡 秀 之<sup>2)</sup>,  
山 口 普 史<sup>3)</sup>, 高 田 清 式<sup>4)</sup>, 市 原 新 一 郎<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>徳島県立中央病院医学教育センター

<sup>2)</sup>同 総合診療科

<sup>3)</sup>同 感染症内科

<sup>4)</sup>愛媛大学第一内科

(令和2年5月27日受付) (令和2年6月26日受理)

症例はナイジェリア留学中の17歳男性。日本に一時帰国した2日後より発熱、頭痛、腹痛が出現し、帰国3日目に当院救急外来を受診した。身体診察、血液検査、画像検査では発熱の原因を特定できず診断に苦慮したが、渡航歴よりマラリアが疑われ、血液塗抹検査で赤血球内にマラリア原虫の輪状体を認め、マラリア抗原迅速診断キットで陽性となり、マラリアの診断が確定した。入院の上、抗マラリア薬での治療を開始し、早期に解熱を得ることができた。経過中に重症化することなく入院加療後7日で退院となった。後日、熱帯熱マラリアのPCRが陽性となった。

本症例では初日のCRPは陰性であり、保険適応のない迅速診断キットや末梢血ギムザ染色標本が診断に有用であった。また、早期診断により迅速な治療介入ができ、結果として重症化することなく治癒した。

#### 症 例

症例：17歳、男性

主訴：発熱、頭痛、腹痛

現病歴：日本に一時帰国した2日後より発熱、頭痛、腹痛が出現し、帰国3日後当院救急外来を受診した。

既往歴：過去1年以内に腸チフス、マラリアに罹患

家族歴：特記事項なし

生活歴：幼少期を日本で過ごした後ナイジェリアに留学中、喫煙歴なし、飲酒歴なし

初診時身体診察：

バイタル：体温40.5℃，HR106/分，BP120/67mmHg，呼吸数24/分，SpO<sub>2</sub> 99% (室内気)

頭頸部：頸部硬直無し，眼瞼結膜貧血無し，眼球結膜黄染なし

胸部：心音整・雑音なし，呼吸音清・左右差なし

腹部：平坦，軟，圧痛なし

四肢：皮下出血斑なし，関節痛なし

初診時血液検査所見 (表1)：特記事項なし

画像検査所見：胸部X線，胸腹部骨盤部CTで特記事項なし

経過：診察・検査結果より明らかな熱源を指摘できず指導医に相談し、マラリアの迅速抗原検査・末梢血塗抹標本の確認を追加したところ、迅速検査で陽性となり、塗抹標本で赤血球内にマラリア原虫の輪状体を認め (図1) マラリアと確定診断した。マラリア加療目的に同日入院となった。

入院後経過 (図2)：塗抹標本より熱帯熱マラリアが疑われた。原虫寄生率は0.4%で他の重症化を示す所見はなかった。入院日よりアトバコン・プログアニル1000mg・400mg/日で3日間の治療を行った。入院翌日には原虫寄生率が0.12%に減少し、3日目には0%となった。また入院4日目には解熱し全身状態が改善し、7日目に退院した。後日熱帯熱マラリアのPCRが陽性と判明した (図3)。

表1. 初診時血液検査

血算		生化学		凝固	
WBC	6,900 / $\mu$ L	CRP	0.9 mg/dL	PT-INR	1.05
Neut	88.9 %	T-Bil	0.6 mg/dL	APTT	38.0 秒
Eo	1.3 %	AST	22 U/L	Fib	297 mg/dL
Baso	0.6 %	ALT	24 U/L	ATIII	113.5 %
Mono	4.2 %	ALP	386 U/L	FDP	<2.5 $\mu$ g/mL
Lymp	5.0 %	LDH	191 U/L		
RBC	$571 \times 10^4$ / $\mu$ L	CK	125 U/L		
Hb	15.0 g/dL	BUN	10.8 mg/dL		
Plt	$17.7 \times 10^4$ / $\mu$ L	Cre	0.83 mg/dL		
		Lac	2.3 mg/dL		
		Na	135.5 mEq/L		
		K	3.99 mEq/L		
		Cl	99.2 mEq/L		



図1. 末梢血塗抹染色標本 図の中心部の赤血球内にマラリア原虫の輪状体を認める。

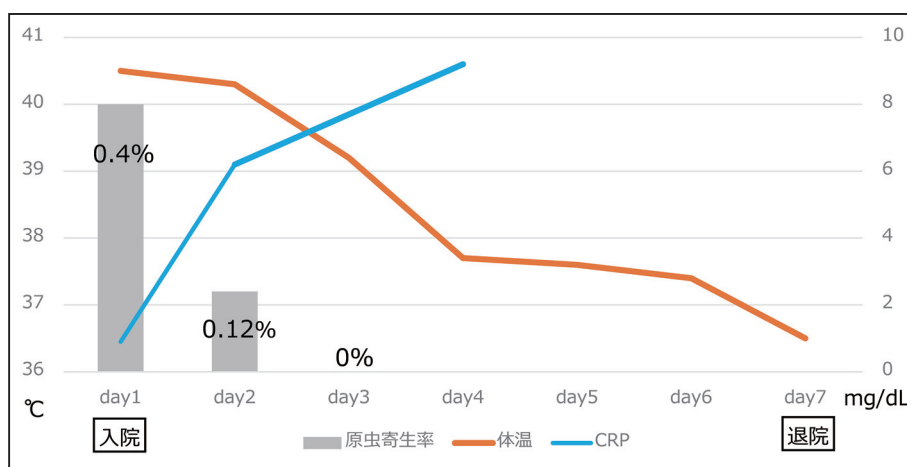


図2. 入院後経過表

考 察

マラリアはメスのハマダラカに吸血される際に感染する原虫性疾患であり、熱帯熱マラリア、三日熱マラリア、卵形マラリア、四日熱マラリアの4種類が知られている<sup>1)</sup>。

日本では4類感染症に指定されており、年間60名前後が届出られ、そのうち約70%が熱帯熱マラリアである。20～30代の男性に多く、学生や教育関係者、国際協力従事者に多い<sup>2)</sup>。

徳島県内でマラリアが最後に報告されたのは2011年で、過去10年間でも本症例が3例目である<sup>2)</sup>。しかし世界的にみるとアジア、オセアニア、アフリカおよび中南米の熱帯・亜熱帯地域で流行しており(図4)、年間2億人以上が罹患しており、渡航歴がある人は注意が必要である<sup>1)</sup>。

マラリアは急性熱性疾患で、免疫をもたない人では、感染した蚊に刺されてから10日～15日で症状(発熱、頭痛、嘔吐、関節痛など)が出現する。三徴として知られる発熱、貧血、脾腫は急性期のマラリア患者では揃わな

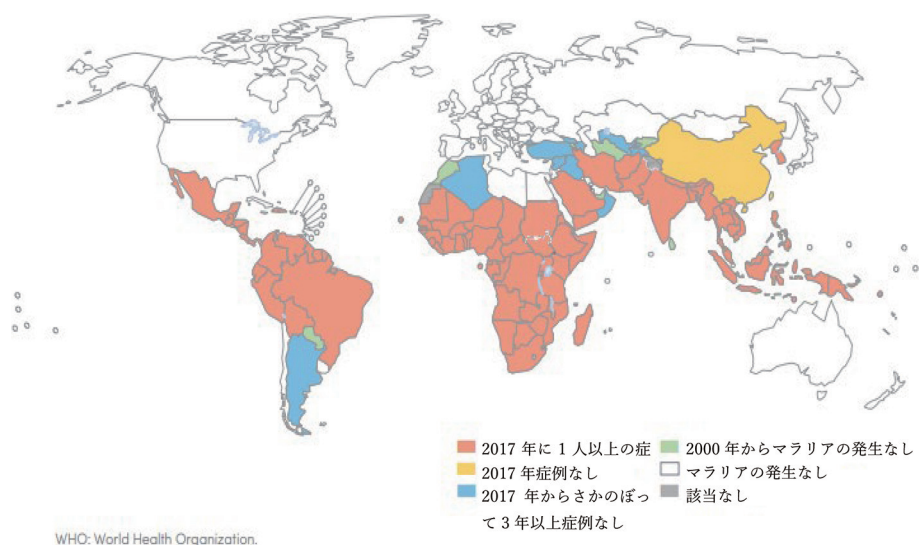
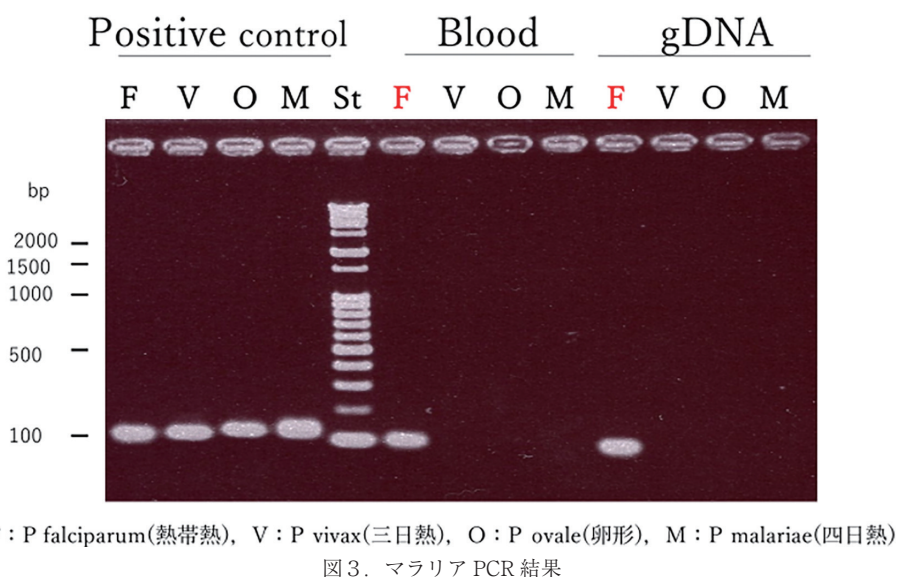


図4. 2000年にマラリアの症例が発生していた国とそれらの国の2017年までの状況  
 文献1を加工して作成

いことも多い<sup>1)</sup>。以前にマラリア罹患歴のある患者で発熱・悪寒・咽頭痛を認めにくいとの報告もあり<sup>3)</sup>、本症例でも以前に罹患歴のあることから、部分免疫が得られており初期の症状が揃いにくかったと推測される<sup>4)</sup>。

熱帯熱マラリアは、他のマラリアと異なり重症化をきたす病型であり、24時間以内に治療しなければ重症化し、しばしば死に至るため早期診断が重要となる<sup>1)</sup>。

マラリアの診断は末梢血塗抹ギムザ染色標本の鏡検で行う。世界で広く用いられている迅速抗原検出キットも補助的診断法として用いられている。標本に原虫を見つけた場合には形態学的特徴からどの種類かを判断し、重症度判定のために赤血球あたりの原虫寄生率を算定することも重要である。重症マラリアの基準を表2に示す<sup>5)</sup>。

Kutsunaらは、マラリアとデング熱を鑑別するのにCRPが有効であることを示しており、CRP(基準値0~0.5mg/dL)が2.4mg/dL以上で感度91.9%、特異度90.6%でマラリアであることが示唆されるとしている<sup>6)</sup>。しかし本症例は初診時の採血ではCRP0.9mg/dLと2.4mg/dL以下であり、翌日の採血より陽転化している。このことから、発症の超急性期にはCRPのみを指標とするのではなく末梢血塗抹ギムザ染色標本や迅速診断キットを用いるのも、診断の一助となることが予想される。

マラリアの治療は合併症のない熱帯熱マラリア、重症

マラリア、非熱帯熱マラリアに分けて考える。治療の効果判定は原虫の消失、および発熱などの臨床症状の改善を参考にする。日本での承認薬は表3の通りで、5種類の内服薬から1つを選択する。この内、メフロキンはタイ、カンボジア、ミャンマー国境地帯において耐性が知られており、同地での感染例では使用を避ける。メフロキン耐性の場合は、アトバコン・プログアニル合剤かアルテメル・ルメファントリン合剤で治療が可能である。また三日熱マラリア・卵形マラリアの場合は、再発予防目的で治療後にプリマキンをを用いる。ただし、G6PD欠損症の患者では溶血発作を生じることがあるため、薬剤投与前に確認するのが望ましいとされる<sup>5)</sup>。

また、表4に日本と海外のマラリア治療薬の比較を示す。表のとおり、海外では非熱帯熱マラリアにはクロロ

表2. 重症マラリアの特徴

臨床的特徴	検査所見
• 意識障害、昏睡	• 低血糖
• 脱力	• 代謝性アシドーシス
• 痙攣	• 重症貧血 (Hb<5g/dL)
• 頻呼吸	• ヘモグロビン尿
• ショック	• 高原虫寄生率 (>2%)
• 黄疸	• 高乳酸血症 (>5mEq/L)
• 出血傾向	• 腎障害 (Cre>3mg/dL)

表3. 日本でのマラリア治療薬

薬剤名	投与量 (成人)
キニーネ塩酸塩	1回500mg 1日3回 7日間
メフロキン	初回750mg 3錠 6~24時間後に500mg 2錠
アトバコン・プログアニル合剤	1日1回4錠 3日間
プリマキン	1日1回30mg 14日間
アルテメル・ルメファントリン合剤	1回4錠 1日2回 3日間

表4. マラリア治療薬の日本と海外の比較

	日本	海外
非熱帯熱マラリア	日本ではクロロキンは販売中止 他の内服薬を使う	クロロキンを第一選択 (ただし耐性に注意)
熱帯熱マラリア (合併症なし)	5種類の内服薬のいずれか	同左
熱帯熱マラリア (合併症あり)	グルコン酸キニーネ注射薬が 臨床試験で使える、使うには 熱帯熱治療研究班の薬剤使用 機関に紹介	WHOの指針ではグルコン酸 キニーネ注射薬よりアーテ ネート注射薬が優れている (欧米先進国で承認なし)

キンが安価であり用いられてきたが、先ほども述べたように耐性の問題がある。重症熱帯熱マラリアにはアーテネート注射薬がグルコン酸キニーネ注射薬より優れているといわれているが、日本を含め欧米の先進国では承認されておらずキニーネが用いられている。ただし日本ではグルコン酸キニーネ注射薬も薬事承認を受けていないが、熱帯病治療薬研究班が定める医療機関で保管・管理されているため、同医療機関へ相談することが望ましい<sup>7)</sup>。

## 結 語

早期治療介入により重症化を免れた熱帯熱マラリアの一例を経験した。

## 文 献

- 1) World Health Organization: world malaria report 2018. <https://www.who.int/malaria/publications/world-malaria-report-2018/en/> (2020-05-25参照)
- 2) 国立感染症研究所: 発生動向調査と死別報告数一覧 <https://www.niid.go.jp/niid/ja/ydata/9009-report-ja2018-20.html> (2020-05-25参照)
- 3) Martins, C. A., Araújo, M. F., Braga, B. C., Guimarães, G. S. M., *et al.*: Clustering Symptoms of Non-Severe Malaria in Semi-Immune Amazonian Patients. *Peer J.* Oct 13; 3: e1325. 2015
- 4) Bejon, P., Walimbe, G., Machintoth, L. C., Mackinnon, J. M., *et al.*: Analysis of immunity to febrile malaria in children that distinguishes immunity from lack of exposure. *Infect Immune*, 77(5) : 1917-23, 2019
- 5) 熱帯熱治療薬研究班: 寄生虫薬物治療の手引き 2020, 改訂第10.1版
- 6) Kutsuna, S., Hayakawa, K., Kato, Y., Fujiya, Y., *et al.*: The Usefulness of Serum C-Reactive Protein and Total Bilirubin Levels for Distinguishing Between Dengue Fever and Malaria in Returned Travelers. *Am J Trop Med Hyg*, 90(3) : 444-448, 2014
- 7) 国立感染症研究所: Infectious Agents Surveillance Report Vol. 39 p171-172 : 2018/10

## *A case of Falciparum malaria without getting serious by early therapeutic intervention*

*Arisa Fukui<sup>1)</sup>, Osamu Hayabuchi<sup>2)</sup>, Masahito Honda<sup>1)</sup>, Keisuke Yoshida<sup>2)</sup>, Hideyuki Kataoka<sup>2)</sup>, Satoshi Yamaguchi<sup>3)</sup>, Kiyonori Takada<sup>4)</sup>, and Shinichirou Ichihara<sup>2)</sup>*

<sup>1)</sup>*The Medical Education Center, Tokushima Prefectural Central Hospital, Tokushima, Japan*

<sup>2)</sup>*Department of General Medicine, Tokushima Prefectural Central Hospital, Tokushima, Japan*

<sup>3)</sup>*Department of Internal Medicine, Tokushima Prefectural Central Hospital, Tokushima, Japan*

<sup>4)</sup>*Department of Hematology, Clinical Immunology and Infectious Disease, Ehime University Graduate School of Medicine, Ehime, Japan*

### SUMMARY

A 17years old man studying in Nigeria came back to Japan three days before hospitalization date. He came to our emergency department with fever, headache and epigastric pain from the day before. At first, I couldn't diagnose with physical examination, blood test and image inspection. But my leader suggested that possibility of malaria because of his travel history. Then we checked his peripheral blood smear and found a malaria parasite. Immediately, we hospitalized him and started antimalarial drug. 3 days after admission, fever went down, and malaria parasite disappeared in peripheral blood smear. He discharged in 7 days after admission. A polymerase chain reaction of Plasmodium falciparum was positive at a later date.

Plasmodium falciparum is often to become severe, and it is important to diagnose early onset. Our case suggests that rapid diagnostic kit and peripheral blood smear are useful to diagnose malaria, and early therapeutic intervention may prevent severe malaria and complications.

Key words : malaria, Plasmodium falciparum, parasitemia