

三日熱マラリアの1例

上田 壮一郎 井上 勝徳 大庭 堅太郎
 栄本 昭剛

静岡赤十字病院 消化器科

要旨：症例は46歳男性。海外渡航より帰国した後、数日おきに40°C前後の発熱を繰り返すようになった。肝脾腫、血小板減少、炎症反応亢進を認め、その抹消血塗抹標本より三日熱マラリアと診断した。クロロキン耐性株の流行地域での感染例であったが、標準的治療であるクロロキン次いでプリマキンの内服により治療を開始した。これにより症状の改善・及び原虫の消失を認めた。マラリアは日本では決して頻度の高い疾患ではないが、海外からの帰国者の発熱では常に念頭において診断及び治療に当たるべき疾患である。

Key words：三日熱マラリア、クロロキン

I. はじめに

マラリアはハマダラカをはじめとするアノフェレス族の蚊により媒介される感染症である。全世界では有病率の高い疾患であるが、本邦においては年間100例程度の報告であり、比較的にまれな疾患と考えられている。今回我々は典型的な臨床像を呈する三日熱マラリアの一例を経験したのでここに報告する。

II. 症 例

患者：46歳 男性

主訴：発熱 上腹部痛

既往歴：2003年に慢性副鼻腔炎の手術

現病歴：以前より仕事で年に5～6回、海外へ出張することがあった。2004年8月12日から8月25日の間インドネシアに出張に行き、動物の生態調査の仕事をしていた。帰国後の9月7日より39°C台の発熱及び悪寒戦慄を認めた。その後も15, 16, 20, 26日に発熱を繰り返したがいずれも1日ほどですぐに解熱していた。9月下旬に入ってから全身倦怠感・食欲不振・体重減少がみられるようになったため9月24日に他院受診したところ、血液検査上血小板が5万/ μ lと低値であり、精査加療目的で9月27日に当科外来を紹介受診した。身体所見上肝脾腫を認め、

血液検査でもC反応性タンパク(C reactive protein; CRP) 18.97 mg/dlと炎症所見も伴っていたため精査加療目的で同日入院となった。

入院時現症：身長173.5 cm 体重71.1 kg 血圧128/80 mmHg 脈拍72/分・整 体温36°C意識清明 顔色不良 眼瞼結膜：貧血なし 眼球結膜：黄疸なし 表在リンパ節：触知せず 口腔内：所見なし 心音：異常なし 心雑音なし 肺野：清 腹部：平坦、軟 腸雑音：正常 肝：右季肋部鎖骨中線上で1横指触れる 圧痛あり 脾：1横指触知 圧痛あり Traube：縮小

入院後経過：入院時の血液検査でCRP 18.97 mg/dlと中等度の炎症所見と血小板5.8万/ μ lまでの低下、ならびに免疫グロブリンE(immunoglobulin E; IgE) 3420 IU/mLと上昇を認めた。血小板減少はCT上肝脾腫を認めたため(図1)、脾機能亢進によるものと考えられた。

抹消血塗抹標本上白血球分画は異常がなかったが、赤血球内1000カウント中4カウントにマラリア原虫の感染を認め、その形態より三日熱マラリアと診断された(図2, 3)。入院時には平熱であったが、その晩に40.6°Cの発熱を認めた。クロロキンおよびプリマキン内服による治療を開始することになった。入院翌日9月28日よりクロロキン内服(初回600 mg, 6時間後300 mg, 24時間後300 mg, 48時

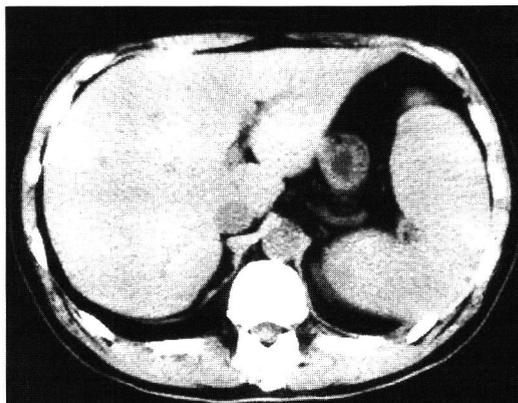


図1 腹部単純CT
著明な脾腫を認める。肝腫大も伴っている。

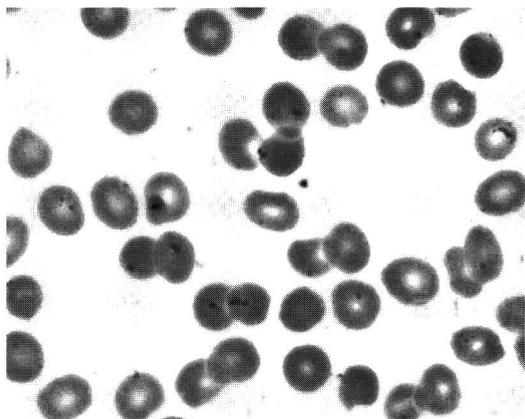


図2 抹消血塗抹標本 (May-Giemsa染色 1000倍油浸レンズ)
赤血球内に寄生しているマラリア原虫を多数認める。

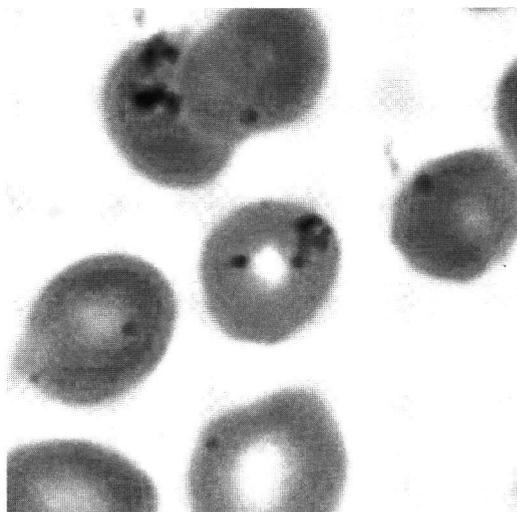


図3 抹消血塗抹標本
中央に特徴的な輪状体を呈する原虫を認める。

間後 300 mg の計 1500 mg) による治療を開始したが、2日目には解熱し、その後肝脾腫ならびにそれに伴う腹痛も改善を認めた。血液検査上もマラリア寄生赤血球数も減少し、炎症反応ならびに血小板数も改善を認めた。なお、他施設に送付した血液検体で polymerase chain reaction (PCR) 法で三日熱マラリアの確定診断が後日得られた。三日熱マラリアは肝細胞内に休眠原虫 (ヒブノゾイト) を形成するため、プリマキン 15 mg を 14 日間で根治療

法を行ったが、溶血性貧血の副作用もなく 10 月 14 日退院となった。

III. 考 察

発熱と肝脾腫を主訴に発見された三日熱マラリアの一例である。マラリアは世界中では年間 3～5 億人の発生があり、死亡者数は 200 万人にもものぼる疾患であり¹⁾、いわば common disease である。日本ではこれまで年間 100 例以下の発生にとどまっております。

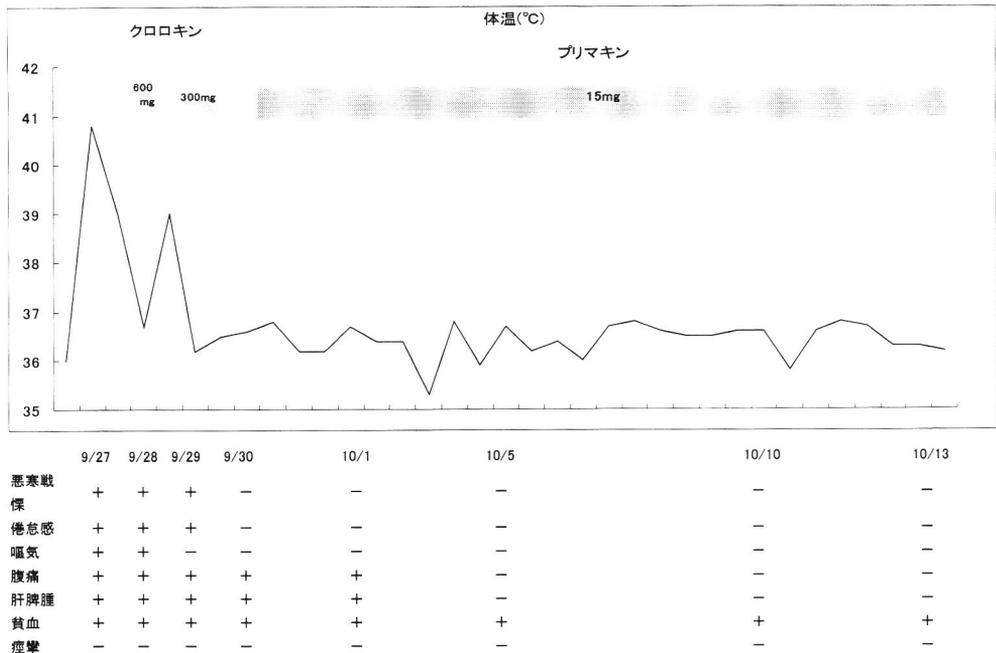
表 1 入院時検査所見

<検尿>	<凝固>	ChoE 4451 IU/l	AFP 2ng/ml
Glu (-)	APTT 41sec	BUN 13.1 mg/dl	CA19-9 <1 U/ml
Pro30mg/dl	PT 12.4sec	Cr 0.9 mg/dl	ハプトグロビン <10mg/dl
Bld(-)	PT(INR) 1.12	UA 8.2mg/dl	
Ket(-)	FNG 464 mg/dl	Na 138.1 mEq/l	<感染症>
Bil(-)	EDPE.E 358ng/ml	K 3.8 mEq/l	TPHA(-)
	D-dimer 9.6 μg/ml	Cl 102.6mEq/l	RPR 1.05
	TAT 5.5 ng/ml	T.Chol 108mg/dl	HBsAg(-)
<採血>	FIC 1.7 μg/ml	TG 196mg/dl	HCVAb(-)
WBC 3070/μl	AT-III 78%	Amy 44 IU/l	
stab 4.5%		Glu 111g/dl	
seg 53.0%	<生化学>	CK 16 IU/l	
eosino3.0%	TP 6.8 g/dl	Glu 111g/dl	
baso 0.5%	Alb 3.7 g/dl	エンドトキシン <0.8 pg/ml	
lymph 27.5%	T.bil 0.9 mg/dl	β-D グルカン <5.0 pg/ml	
mono10.0%	D.bil 0.4 mg/dl	CRP 18.97mg/dl	
ATL 1.5%	l.bil 0.5 mg/dl		
RBC 373 × 10 ⁴ /μl	GOT 24 IU/l	<免疫血清>	
Ht 11.2 g/dl	GPT 29 IU/l	IgG 1260mg/dl	
Ht 32.6%	LDH 279 IU/l	IgA 205mg/dl	
Plt 5.8 × 10 ⁴ /μl	ALP 189 IU/l	IgM 363mg/dl	
	ALP 189 IU/l	IgE 3420 IU/ml	
	γ-GTP 77 IU/l	CEA 0.78 ng/ml	

表 2 入院後検査所見

	9月27日	9月29日	10月1日	10月5日	10月13日	
白血球数(/μl)	3070	2870	2390	2930	3690	
分画	好中球(%)	57.5	73	39	49.5	54.5
	好酸球(%)	3	0	2.5	1	2.5
	好塩基球(%)	0.5	0	0.5	1	0
	単球(%)	10	10	13.5	13	3.5
	リンパ球(%)	27.5	16	44	34.5	39.5
RBC(×10 ⁴ /μl)	373	317	299	330	358	
Hb(g/dl)	11.2	9.5	8.7	9.9	11	
血小板(×10 ⁴ /μl)	5.8	6.4	11.5	28.5	19.5	
TP(g/dl)	6.8	6.3	6.4	7.3	7.1	
GOT(IU/l)	24	32	23	27	19	
GPT(IU/l)	29	31	24	38	22	
LDH(IU/l)	279	321	327	249	165	
AL-P(IU/l)	189	171	166	216	231	
γ-GTP(IU/l)	77	76	64	66	46	
T-Bil(mg/dl)	0.9	0.9	0.5	0.5	0.6	
T-Cho(mg/dl)	108	93	102	133	199	
BUN(mg/dl)	13.1	10.9	12.4	9.6	10.8	
Cr(mg/dl)	0.9	1	0.9	0.9	0.7	
CRP(mg/dl)	18.97	16.08	7.69	1.19	<0.23	
寄生赤血球(/1000)	4	1	0			

表 3 入院後経過



比較的稀な疾患であったが、海外渡航の機会が増えたことにより 2000 年には初めて年間 150 人の発生がみられ^{2,3)}、今後も増加の一途をたどるものと考えられる。

マラリアは、熱帯熱・三日熱・四日熱・卵形の 4

種類のマラリア原虫がハマダラカにより媒介され感染が成立する疾患である。マラリア原虫を有する蚊に刺されると、sporozoite という段階の原虫が人体内に入り、肝細胞内に侵入する。その後 schizont(分裂体)へと発育し merozoite を形成し赤血球内に侵

入する。そこで trophozoite (栄養体) へと発育したのち schizont, 次いで merozoite へ発育し赤血球内で分裂・増殖を繰り返す。ここまですべてが人体内における無性生殖である。三日熱・卵形マラリアでは肝細胞内へ侵入した sporozoite は一部 hypnozoite (休眠原虫) となり、数ヶ月後に分裂・増殖を再開し再発の原因となる。赤血球内で発育を繰り返すうちに、一部は microgametocyte (雄性生殖母体) と macrogametocyte (雌性生殖母体) とに発育する。これは人体内では死滅してしまうが、蚊がこれを吸うと蚊の体内で合体受精して zygote (融合体) 次いで ookinete (虫様体) となる。ookinete は蚊の腸内に侵入し oocyst を形成、これが次第に大きくなり中に多数の sporozoite を形成これが放出されると蚊の唾液腺を通して再度人体内に注入される。ここまですべてが蚊の体内における有性生殖である。

感染が成立すると熱帯熱マラリアでは 1～3 週間、そのほかでは 10 日～4 週間の潜伏期間を経て、発熱・悪寒・頭痛・下痢といった非特異的症状を呈する。身体所見上も脾腫、貧血ときに黄疸を呈するのみであり有意な所見はない。血液検査上貧血、血小板減少、血清トランスアミナーゼ (GOT/GPT)・乳酸脱水素酵素 (lactate dehydrogenase; LDH)・CRP の上昇が見られるがやはりいずれも特異的な所見はなく、診断は抹消血塗抹標本での原虫の証明をすることで得られる。臨床的にマラリアが疑われるが塗抹標本が陰性である例では、12-48 時間おきに繰り返し再検することが薦められている⁴⁾。意識障害・呼吸不全・出血・腎不全・アシドーシス・高乳酸血症・低血糖等は、重症熱帯熱マラリアの徴候であり、なかでも寄生赤血球が 500,000/mm³以上で抹消血中に schizont (分裂体) が存在し、好中球に貪食されたマラリア色素が 5% 以上ある場合には、きわめて予後不良であるとされている⁴⁾。近年では血清診断・PCR 法によるデオキシリボ核酸 (deoxyribonucleic acid; DNA) 診断も導入されている。本例では初診時の塗抹標本上三日熱マラリアが強く疑われたが、重度の血小板減少を認めており熱帯熱マラリアの可能性も完全には否定できなかった。しかし他施設の PCR 法で三日熱マラリアの確定診断が得られた。

現在日本で入手可能な薬剤での治療方法は以下の

とおりである。三日熱・四日熱・卵形マラリアではクロロキンを初回 600 mg, 6 時間後 300 mg, 24 時間後 300 mg, 48 時間後 300 mg の計 1500 mg を内服、無効であればメフロキシン・キニーネなどの薬剤に変更する。この中で三日熱・卵形マラリアについては肝細胞内に hypnozoite を形成するため、これに対しての根治療法としてプリマキン 15 mg/day を 14 日間に内服する。バブアニューギニアや中南米などのプリマキン低感受性株では 1 月休薬後にもう 1 コース追加内服を行う。熱帯熱マラリアでは軽症・中等症ならばメフロキシン・キニーネ・ファンシダール・アーテスネート内服、重症ならキニーネ静注・アーテスネート坐剤で加療する^{2,5)}。

現在薬剤耐性マラリアが大きな問題となっているが、本例で被感染地と考えられるインドネシアはクロロキシンやファンシダールといった薬剤が無効な多剤耐性マラリア・クロロキシン耐性三日熱マラリアの流行地域である。幸い本例ではクロロキシンとプリマキンの併用による first line による治療が奏功したが、経過によっては多剤併用療法が必要となる可能性があった。そのような場合にはチンハオスー (artemisinin) やファンシダールをベースとした多剤併用療法が推奨されている⁶⁾。

IV. 結 語

今回三日熱マラリアの治療を経験し、文献的考察を加え報告した。

文 献

- 1) Lobel HO, Kozarsky PE. Update on prevention of Malaria for travelers. JAMA 1997; 278(21): 1767-1771.
- 2) 狩野繁之. グローバル時代の感染症学 原虫感染症 マラリア. 日臨 2003; 6 増刊(2): 598-602.
- 3) 有蘭直樹. 国内寄生虫虫の動向. 治療学 2003; 37(6): 567-570.
- 4) White NJ. The treatment of malaria. NEJM 1996; 335(11): 800-806.
- 5) 大西健児. 旅行感染症① マラリア. 医のあゆみ 2003; 206(6・7): 405-409.
- 6) Kremsner PG, Krishna S. Antimalarial combinations. Lancet 2004; 364(9340): 285-294.

A case of Malaria due to Plasmodium Vivax

Souichiro Ueda, Katunori Inoue, Kentarou Ooba,
Akitaka Eimoto

Department of Gastroenterology, Shizuoka Red Cross Hospital

Abstract : 46 year-old man was attacked with fever after returning to his country from Indonesia. His degree rised to nearly 40 degree, every some days. We found hepatosplenomegaly, thrombopenia and increase of C-reactive protein. We finally diagnosed him as malaria due to Plasmodium vivax from his blood smear. We treat him with chloroquine and primaquine and his symptom improved, Plasmodium vivax disappeared from his blood. Malaria is not always common disease especially in Japan, but we have to have in mind this disease when we see a patient who has fever after coming home from abroad.

Key words : Malaria, Chloroquine



連絡先：上田壮一郎；静岡赤十字病院 消化器科

〒420-0853 静岡市追手町8-2 TEL (054)254-4311