

# アルテメーテルにより救命できた重症熱帯熱マラリアの1症例

宮 恵子<sup>1)</sup> 長田 淳一<sup>1)</sup> 佐藤 幸一<sup>1)</sup> 藤野 修<sup>1)</sup> 亀山 和人<sup>1)</sup>  
原田 真<sup>1)</sup> 岡 耕一<sup>1)</sup> 阪田 章聖<sup>2)</sup> 真鍋 仁志<sup>3)</sup>

1) 小松島赤十字病院 内 科

2) 小松島赤十字病院 外 科

3) 小松島赤十字病院 透析室

## 要 旨

Artemether により救命しえた重症熱帯熱マラリア患者の1症例を経験したので、若干の考察を加えてその治療経過を報告する。

キーワード：熱帯熱マラリア、Artemether、HRP 2 (Histidin Rich Protein 2)

## はじめに

近年、各分野の国際化により海外との人的交流が増え、しかも短時間での長距離間移動が可能になったため、現地で感染して日本入国後に発症する輸入感染症が問題になっている。なかでもマラリアは増加してきており、年間100例以上の報告がある<sup>1)</sup>。熱帯熱マラリアは輸入マラリアの約30%を占めており<sup>2)</sup>、重症化してしばしば死に至ることから、迅速な診断と適切な抗マラリア薬の選択が重要とされている<sup>1)</sup>。今回私たちは、西アフリカより帰国後10日目に発症し、急性腎不全とDICをきたして紹介され、マラリア専門医の御厚意により危うく救命できた熱帯熱マラリア症例を経験したので報告する。

## 症 例

症例：45歳、男性。材木商。

主訴：発熱、頭痛、腹部膨満、食欲不振。

既往歴：特記すべきもの無し。

現病歴：平成8年6月末より西アフリカ（カメルーンと象牙海岸）に3週間出張滞在し、2時間ほど森林道路をドライブした以外は市街地で過ごした。7月10日頃に水様下痢が2～3日続いたが、7月19日帰国時には無症状であった。20日から咽頭痛、腰痛、関節痛および食欲不振が続く、29日から39～40℃の発熱もあり、30日

に近医を受診。血液検査で肝障害を指摘されて8月1日当科に紹介された。渡航前に黄熱病の予防接種は受けたが、抗マラリア薬の予防内服はしていなかった。

身体所見：意識清明。身長160cm、体重66kg、体温40℃、血圧100/50mmHg、脈拍90/分、整。皮膚に発疹なく、咽頭発赤やリンパ節腫大を認めず、胸部に著変はなかった。腹部は膨隆し、右肋弓下に肝を2横指触知した。下肢に浮腫はなく、神経学的には異常所見を認めなかった。

Table. 1 Laboratory data on admssion (1)

Urinalysis		Chemistry	
gravity	1.021	GOT	147IU/L
pH	5.0	GPT	159IU/L
protein	(+)	LDH	789IU/L
blood	(-)	$\gamma$ -GTP	395IU/L
Peripheral blood		ALP	289IU/L
Hb	14.3g/dl	TBil	4.8mg/dl
RBC	$428 \times 10^4/\mu\text{l}$	DBil	3.6mg/dl
WBC	$7840/\mu\text{l}$	TP	6.1g/dl
met	1% $\mu\text{l}$	Alb	3.4g/dl
stab	65%	$\alpha_1$ -gl	57.0%
seg	23%	$\alpha_2$ -gl	10.6%
eo	1%	$\beta$ -gl	9.3%
bas	0%	$\gamma$ -gl	19.8%
lympho	6%	Tcho	111mg/l
mono	3%	FBS	111mg/dl
atyp.ly	1%	chE	2.6IU/L
Plt	$2.3 \times 10^4/\mu\text{l}$	Hp.	197mg/dl
		Blood Gas	
		pH	7.385
		pO <sub>2</sub>	78.3mmHg
		pCO <sub>2</sub>	33.1mmHg
		BE	-3.9

Table. 2  
Laboratry data on admssion (2)

Imunology		Hemostatics		Test to Microorganism	
CRP	28.3mg/dl	PT	79%	Plasmodium Ab (IFAT) *	
IgG	1100mg/dl	aPTT	51.6'	vivax	<4×
IgA	186mg/dl	HPT	86%	ovale	<4×
IgM	214mg/dl	Fibring.	632mg/dl	falciparum	256×
RA	(-)	FDP	8mg/dl	HRP2 Ag	(+++)*
Coombs'	(-)	ATⅢ	71%	Leptospira Ab	(-)
STS	(-)	D-dimer	810ng/ml	Blood culture	(-)
ANF	(-)	TAT comp.	14.6ng/ml		
CH50	16.3U/ml	T-PA.PAI comp.	>100ng/ml		
IC	<1.0μl/ml				

\* : 群馬大学医学部寄生虫学教室による

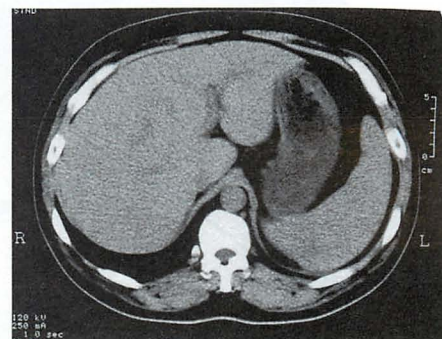
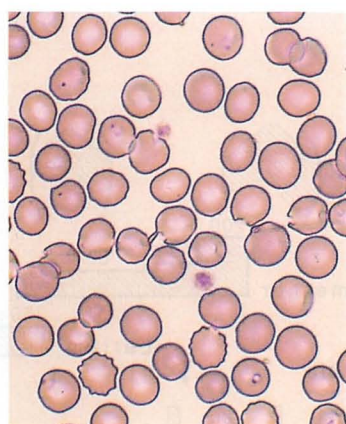
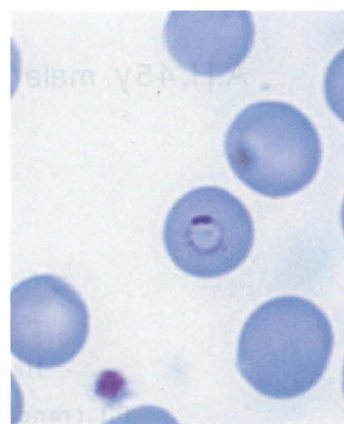


Fig. 1



WG ×200

Fig. 2-a



×1000  
WG (pH7.2)

Fig. 2-b

入院時検査所見 (Table. 1、2) : 尿に著変なく、末梢血に高度の血小板減少、黄疸と軽度の肝障害および腎不全を認めたが、Hb、Hp. は低下していなかった (Table. 1)。炎症反応は強陽性であった。血清補体価の低下が見られたが、クームテストは陰性、免疫複合体も正常範囲で溶血性貧血は考えにくい所見であった。FDP および ATⅢ は正常範囲であったが、Dダイマーなどの DIC マーカーが上昇していたことが後日判明した (Table. 2)。腹部 CT 検査では著しい肝脾腫を認めた (Fig. 1)。

入院後経過 : 40~41℃の発熱が続いて肝脾腫および腹水貯留が急速に進行し、8月2日に肝は4横指、脾は2横指となり自発痛を伴った。3日には便が灰白色になり尿量は200ml/日に減少、血小板数も  $0.7 \times 10^4 / \mu\text{l}$  となって血小板輸血を開始した。同日の末梢血塗抹標本で赤血球の約4%にマラリア原虫寄生が疑われ

ため (Fig. 2 a, b)、対マラリアホットラインを常設している群馬大学医学部寄生虫学教室に連絡をとり、患者の血液検査を依頼した。4日には強い嘔気と頭重感を訴え、肝は7横指、脾は4横指 (Fig. 3) で無尿になった (Fig. 4)。検査所見も T-Bil 8.8mg/dl, Cr 5.6mg/dl, BUN 58mg/dl, UA 13.3mg/dl, FDP 12mg/dl と上昇し、血圧は76/56mmHgに低下して危機的な状態に陥った。同日、マラリア研究の第一人者である群馬大学医学部寄生虫学教室の鈴木 守教授から重症熱帯熱マラリアの確定診断が得られ、各種抗マラリア薬の提供と治療法の御教示を受けることができた。

治療経過 : 8月4日16時より Artemether 200mgの筋肉注射を開始して24時間毎に100mg 1回、80mg 2回の投与を行い、引き続いて Lariam 750mgの経口投与を1回追加した (Fig. 5)。末梢血塗抹標本では、治



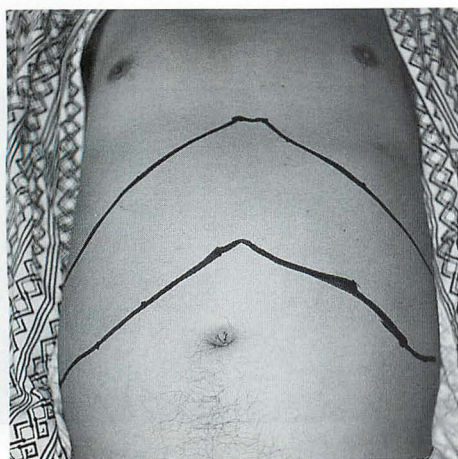


Fig. 3

Table. 3 Parasitemia and Artemether treatment

Time (hour)	Parasitemia	
before treatment	153100/ $\mu$ l	4.02%
after treatment		
2	27632/ $\mu$ l	0.88%
4	9324/ $\mu$ l	0.28%
6	4784/ $\mu$ l	0.26%
8	1840/ $\mu$ l	0.10%
12	300/ $\mu$ l	0.02%
18	0/ $\mu$ l	0.00%
42	0/ $\mu$ l	0.00%

A.H. 45y. male

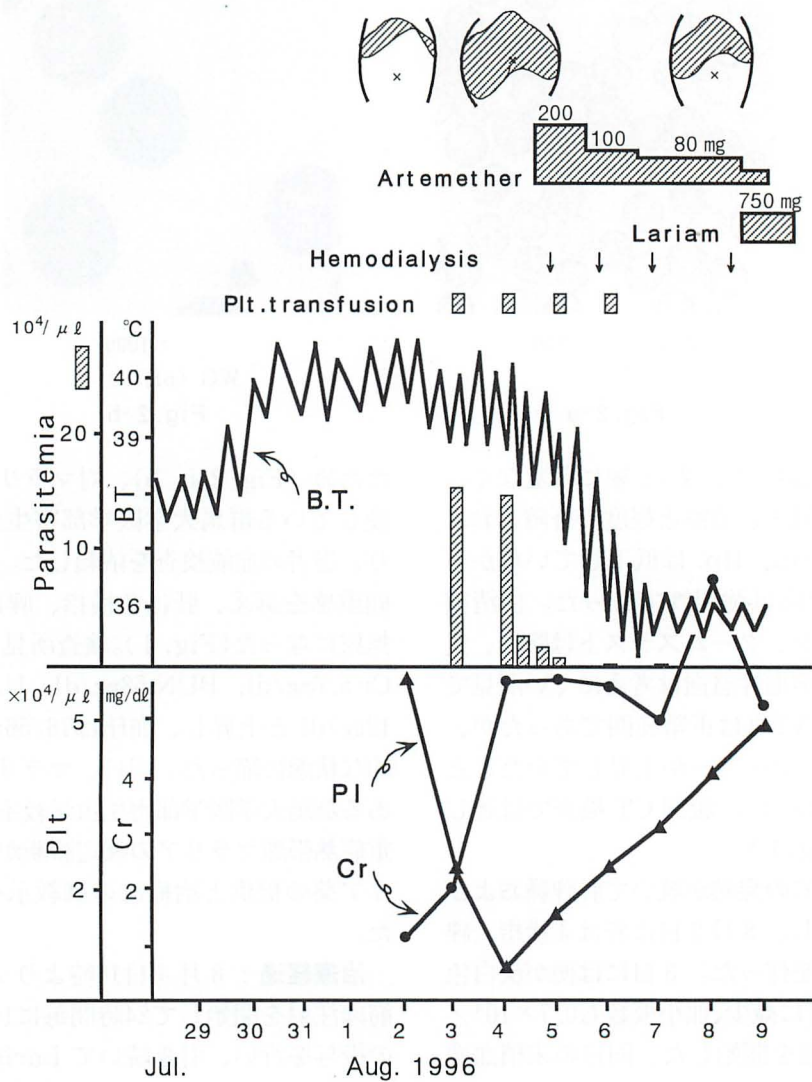


Table. 4

## Clinical course (A.H. 45Y male)

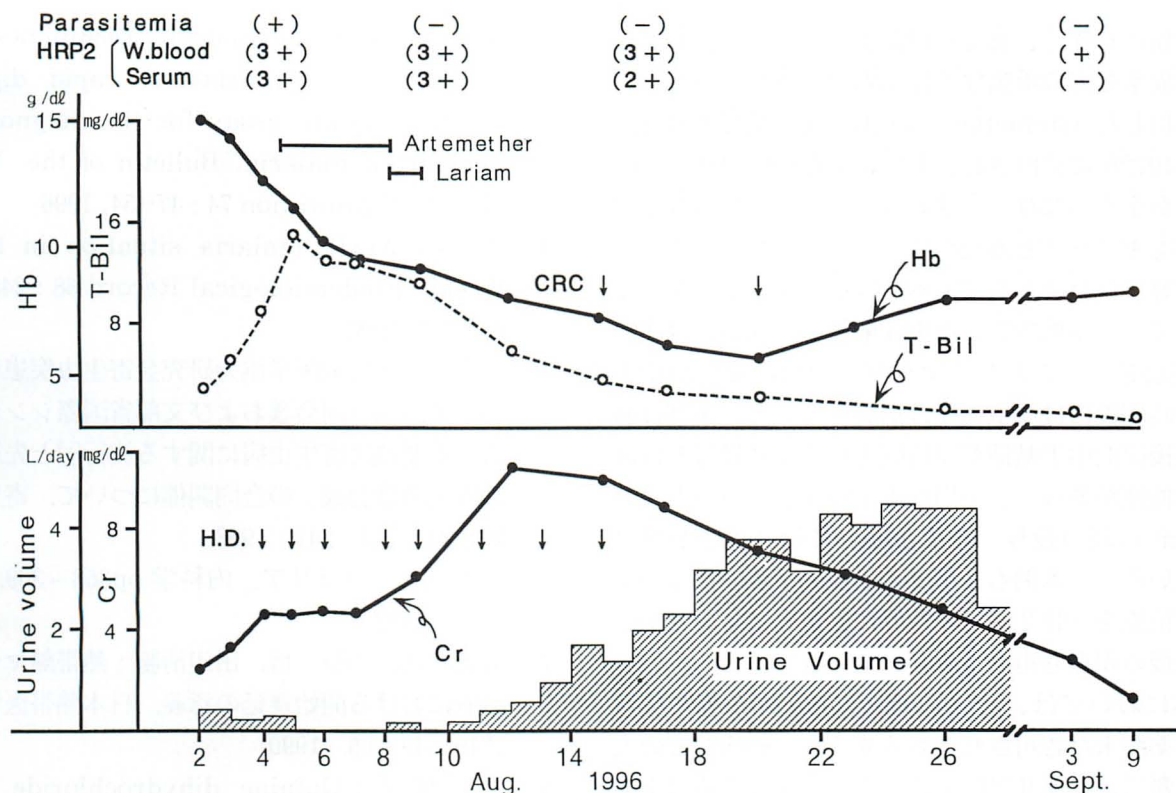


Fig. 5

療開始後2時間で原虫の膨化が始まり、4時間後には赤血球の破壊を伴うことなく原虫の8割以上は染色性が不明瞭となり、42時間後には全ての原虫は消失していた (Fig. 7)。臨床症状では12時間後に血圧が104/56mmHgに回復し、20時間後には頭痛と嘔気も消失、36時間後には完全に解熱した。図4の如く血小板数は急速に回復し、肝脾腫も改善して9月2日にはほぼ正常大になった。急性腎不全に対して8月4日から血液透析を開始していたが、抗マラリア薬開始後6日目には尿量も回復して11日目には透析を中止した。その後も徐々に腎機能は改善し、9月9日には血中Cr 1.6 mg/dlになった。マラリアによると思われる溶血性貧血は8月6日以後顕性化し、8月20日のHbは5.1 g/dlまで低下して赤血球濃厚液の輸血を要したが、その後は次第に増加して9月9日にはHb 9.6 g/dlまで回復した。経過を通じて抗赤血球抗体は陰性であった。群馬大学医学部寄生虫学教室の中村正聡先生に調べて頂いた血中のHRP2 (熱帯熱マラリアに特異的な蛋白であるHistidine Rich Protein 2)<sup>3)</sup>の陰性化は、赤血球内のマラリア原虫消失1ヶ月後であった。

## 考 察

現在、世界の人口の約40%はマラリア流行地域で生活しており<sup>4)</sup>。近年の薬剤耐性マラリア蔓延により熱帯地域では再流行がみられ<sup>5)</sup>、その年間死亡数は150~300万人に昇ると報告されている<sup>4)</sup>。悪性マラリアの異名もある熱帯熱マラリアは急速に進行し、腎不全、脳症、重度貧血、DIC およびショックをきたして重症化すること<sup>6)</sup>から、早期診断と症例に即した抗マラリア薬の選択が重要とされている<sup>1)</sup>。しかし日本の、特に地方病院においてはマラリア症例に遭遇する機会に乏しく、その認識が薄いのが現状である。本例は発症4日目に紹介された時には腎不全およびDIC症状を呈しており、発症7日目に確定診断が得られた時にはプレショックに陥っていた。本疾患は、発症後5日目までに適切な抗マラリア薬での治療を開始できないと、その50%以上は重症化して生命の危険が高くなると報告されている<sup>7)</sup>。幸い本例においては、専門医の御厚意により薬剤の提供および治療法の選択に関して全面的なご支援を得ることができた。

従来重症型マラリアに使われているキニーネは、その20%が腎から排泄されるため、本例のような腎不全



例には使用し難く、また神経障害、意識障害、および心電図異常などの重篤な副作用も報告されている<sup>8)</sup>。今回使用した Artemether は中国の漢方薬である青蒿素から1972年に抽出された薬で、既存の抗マラリア剤と構造が全く異なり<sup>9)</sup>、速効性<sup>10)</sup>で副作用が少なく治療成績もキニーネと遜色がない<sup>11)</sup>、<sup>12)</sup>ことから、キニーネの良好な代替薬として海外ではその使用が広がってきている<sup>12)</sup>。本例でも、筋肉注射後2時間目には赤血球の破壊を伴うことなくマラリア原虫の変性が始まり、48時間後には原虫血症は消失していた。本剤は筋肉注射後の血中半減期が13時間と短く単独投与では再燃の可能性があり<sup>11)</sup>、平均血中半減期が18.1日と長い Lariam の経口投与<sup>13)</sup>を引き続いて行う方法が推奨されている<sup>11)</sup>。本例も2剤での治療終了後、血中のマラリア抗原をHRP2法で定期的に検査しているが、3ヶ月後の現在も再燃はみられていない。

日本においては、Artemether, Lariam 等の抗マラリア薬が未だ認可されておらず<sup>14)</sup>、一般病院での入手が困難で、マラリア症例に対する迅速な治療に支障を来しているのが現状である。海外との交流の増加に伴い今後も輸入マラリアが増加することは必至であり、医療現場で認識を高めると共に、行政レベルでの更なる警戒と各種抗マラリア薬の速やかなる認可が強く望まれる。

### おわりに

突然の、しかも週末の依頼にも拘わらず親切に対応して下さり、長期間に渡りきめ細かい指導を賜っている群馬大学医学部寄生中学教室の先生方に深謝いたします。また、検体や薬の受け渡しに奔走して下さいった総務課、煩雑な処置を快く引き受けて下さった透析室および検査部、そして患者さんがパニックに陥らぬよう精神面の援助もして下さいった病棟の各スタッフにお礼申し上げます。

### 文 献

- 1) 鈴木 守 : Common Diseases 200の治療戦略, マラリア. medicina 32 : 547-549, 1995
- 2) 相楽裕子 : クロロキン. 治療78 : 2682-2685, 1996
- 3) WHO Informal Consultation on Recent

Advances in Diagnostic Techniques and Vaccines for Malaria : A rapid dipstick antigen capture assay for the diagnosis of falciparum malaria. Bulletin of the World Health Organization 74 : 47-54, 1996

- 4) WHO : World malaria situation in 1991 Weekly Epidemiological Record 68 : 245 and 68 : 253, 1993
- 5) 鈴木 守 : 日米医学協力研究会寄生虫疾患専門部会 : 第27回合同会議および文部省国際シンポジウム「重要熱帯寄生虫病に関する流行国と先進国との研究調整会議」の合同開催について. 寄生虫学雑誌24 : 244-247, 1993
- 6) 深谷一太 : マラリア. 内科学 pp368-369, 朝倉書店, 1992
- 7) 海老沢功, 小原 博, 田辺清勝 : 熱帯熱マラリア治療における開始遅延の意義. 日本熱帯医学界雑誌19 : 49-56, 1990
- 8) 大西健児 : Quinine dihydrochloride (Quinimax). 治療78 : 2699-2702, 1996
- 9) Qinghaosu Antimalaria Coordinating Research Group : Antimalaria studies on quinghaosu. Chin Med J 92 : 811-816, 1979
- 10) Kawai S, Kano S, Suzuki M : Morphologic effects of artemether on Plasmodium falciparum in Aotus trivirgatus. Am J Trop Med Hyg. 49 : 812-818, 1993
- 11) 鈴木 守 : Artemisinin (青蒿素)およびその誘導体. 治療78 : 2695-2698, 1996
- 12) Tran TH, Nicholas PJD, Nguyen HP, Nguyen THM, Tran THC, Pham PL, Dinh XS, Ly VC, Ha V, Deborah W, Timothy EAP, Nicholas JW : A controlled trial of Artemether or Quinine in Vietnamese adults with severe falciparum malaria. : N Engl J Med. 335 : 76-83, 1996
- 13) Palmer KJ, Holliday SM, Brogden RN : Mefloquine. A review of its antimalarial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy. Drugs 45 : 430-475, 1993
- 14) 相川正道, 大友弘士 : マラリアの発熱抑止療法における殺シズント薬の用法. 治療78 : 2681, 1996

---

## A case of severe Plasmodium falciparum malaria cured by administration of Artemether

Keiko MIYA<sup>1)</sup>, Junichi NAGATA<sup>1)</sup>, Kouichi SATOU<sup>1)</sup>, Osamu FUJINO<sup>1)</sup>, Kazuhito KAMEYAMA<sup>1)</sup>  
Makoto HARADA<sup>1)</sup>, Kouichi OKA<sup>1)</sup>, Akihiro SAKATA<sup>2)</sup>, Hitosi MANABE<sup>3)</sup>

1) Division of Internal Medicine, Komatsushima Red Cross Hospital.

2) Division of Surgery, Komatsushima Red Cross Hospital.

3) Division of Dialysis, Komatsushima Red Cross Hospital.

We describe a patient of severe Plasmodium falciparum malaria infection complicated by DIC cured by administration of Artemether with supportive care for renal failure. He recovered from these conditions following rapid resolution of the malarial infection. Artemether is indispensable for severe malaria.

Keywords : tropical malaria; Artemether; histidin rich protein 2(HRP)

Komatsushima Red Cross Hospital Medical Journal 2 : 34-39, 1997

---