

メフロキンの最大量投与が有効であった 熱帯熱マラリアの一例

田口 亮,¹ 最上 恭至,¹ 奥 裕子¹
佐藤 浩子,¹ 大山 良雄,¹ 川田 悦夫¹
田村 遵一,¹ 鈴江 一友,² 野崎 智義²

要 旨

症例は37歳男性マリ人。来日後7日目に発熱、咽頭痛、水様性下痢にて発症した。血液検査では貧血と血小板減少を認め、母国マリ共和国への渡航歴からマラリア感染を疑い、末梢血塗末標本にて原虫を確認し、熱帯熱マラリアと診断した。メフロキンを治療薬として選択し、1,650mgの最大量投与にて治療を開始したところ、速やかな解熱と全身状態の改善を認めた。熱帯熱マラリアは容易に重症化や死亡に至る疾患であるため迅速な治療開始が必須であると同時に、薬剤耐性マラリアを考慮した適切な治療薬の選択が重要である。
(Kitakanto Med J 2008 ; 58 : 311~314)

キーワード：熱帯熱マラリア、メフロキン、薬剤耐性マラリア

はじめに

マラリアはアフリカ、東南アジア、中南米などの熱帯・亜熱帯地方を中心に世界約100カ国で流行が認められ、年間感染者数3~5億人、年間死亡者数150~270万人と推定されている原虫感染症である。これは毎分2~3人以上がマラリアで死亡している計算になる。他の感染症が撲滅あるいは制御されている現代においても、マラリアの事情は悪化している面も多い。¹特に熱帯熱マラリアでは、診断や治療が遅れた場合に種々の合併症を引き起こし致死的となるため、早期診断・早期治療が必須な疾患である。そのため、クロロキンを代表とする数種類の抗マラリア薬が治療や予防に使用されてきたが、薬剤耐性マラリアの流行により治療効果は悪化の一途である。そのため、熱帯熱マラリアでは薬剤耐性を考慮し、渡航地域に応じた適切な治療薬を選択する必要がある。今回、アフリカのマリ共和国への帰国時に熱帯熱マラリアに感染、再来日後に発症し、メフロキンの最大量投与が著効した1例を経験したので報告する。

症 例

症 例：37歳、マリ人、男性（2002年から日本に在住）。
主 訴：発熱、咽頭痛、水様性下痢。
既往歴：マリ共和国にて数回のマラリア感染（詳細不明）。
家族歴：特記事項なし。
現病歴：2006年10月10日~12月5日までマリ共和国へ帰国。その間、マラリア予防内服や、個人的防蚊対策は行っていなかった。12月12日より39°C台の発熱、咽頭痛、水様性下痢（3~4回/日）が出現したため、12月14日近医受診。感冒と診断され、総合感冒薬とNSAIDsを処方された。しかしながら、症状の改善が見られず、12月19日、精査加療目的にて同院へ入院した。12月21日、マリ共和国への渡航歴からマラリア感染を疑い、血液検鏡をしたところ、熱帯熱マラリア原虫の感染が確認され、12月22日、加療目的にて群馬大学医学部附属病院総合診療部へ転院した。
入院時現症：身長178.2cm、体重64.4kg、体温40.5°C、血

1 群馬県前橋市昭和町3-39-22 群馬大学医学部附属病院総合診療部 2 群馬県前橋市昭和町3-39-22 群馬大学大学院医学系研究科国際寄生虫病生態学
平成20年3月28日 受付
論文別刷請求先 〒371-8511 群馬県前橋市昭和町3-39-22 群馬大学医学部附属病院総合診療部 田村遵一

圧 126/60, 脈拍 88 回/分・整, 意識清明, 眼瞼結膜に軽度の貧血あり, 眼球結膜に黄疸なし, 咽頭に発赤・腫脹あり, 表在リンパ節触知せず, 呼吸音正常・ラ音を聴取せず, 心音正常・心雑音聴取せず, 腹部は平坦・軟, 肝・脾臓を触知せず, 四肢浮腫なし, 項部硬直など神経学的所見異常なし.

入院時検査所見 (表 1): 末梢血中の血小板減少, LDH と間接ビリルビンの上昇を伴う貧血, 凝固系の異常を認めた. 電解質バランス異常, 肝機能障害, 急性腎不全の所見はなかった. 末梢血塗末標本にて原虫赤血球寄生率 0.008% の *Plasmodium falciparum* を認め, 熱帯熱マラリアの診断が確定した.

表 1 検査所見 (12 月 22 日)

CBC		Blood chemistry	
Hb	9.1g/dl	TP	6.4g/dl
Ht	27.4%	Alb	3.0g/dl
WBC	7800/ul	T-bil	1.5mg/dl
Pl	12.7 万/ul	D-bil	0.3mg/dl
		AST	22IU/L
		ALT	17IU/L
		LDH	586IU/L
		BUN	16mg/dl
		Cr	0.9mg/dl
		Na	132mEq/l
		K	4.4mEq/l
		Cl	98mEq/l
		CRP	11.0mg/dl
Coagulation			
Fibrinogen	290mg/dl		
PT-INR	1.10		
APTT	36.7sec		
FDP	19.0ug/ml		
D-dimer	16.9ug/ml		
ESR	79mm/hr		

臨床経過: 12 月 22 日転院時, 経口摂取は可能であったが, 40°C を超える発熱があり, 速やかに補液を開始した. 血液検鏡にて虫体を確認後, メフロキン 1,650mg (メフアキン「ヒサミツ」錠 275, 塩酸メフロキン 275mg/錠; 9 時: 3 錠・17 時: 2 錠・23 時: 1 錠) を投与した. その結果, 転院時 40.5°C までであった体温が 22 日深夜には 37°C

台に, さらに 23 日早朝以降には 36°C 台まで解熱した (図 1). 投与後は注意深く患者の全身状態を観察したが, 明らかな再燃は認めず, 25 日の原虫赤血球寄生率は 0.00019% まで減少し, そのほとんどが死滅した虫体と考えられた. また, 23 日夕方から 24 日にかけて, メフロキンの副作用と思われる頭痛, めまい, 嘔吐が出現したが, いずれも軽度で一過性であり, 対症療法にて軽快した. 全身状態の改善に伴い, 26 日には補液を中止とし, 28 日に全身状態良好なため退院となった. 2007 年 1 月 5 日の外来受診時では, 血液検鏡に虫体を認めず, Hb 10.1g/dl, Plt 29.3 万/ul と貧血・血小板減少は改善傾向を示し, 以後外来にて経過観察とした.

考 察

熱帯熱マラリアの治療薬として, 従来はクロロキンやスルファドキシシン・ピリメタミン (SP 合剤) が第一選択薬として使用されていたが, 現在では耐性原虫の流行により単剤投与では治療効果は期待できない. わが国において保険収載されている抗マラリア剤は, SP 合剤, キニーネ, メフロキンの 3 種類のみであるが, この他にもアトバコン・プログアニル合剤, アーテメター・ルメファントリン合剤, アーテスネート等があり, ヒューマンサイエンス振興財団・政策創薬総合研究事業「熱帯病治療薬研究班 (略称)」の薬剤保管機関から入手可能である.² 本症例は発症から診断までの日数が経過してしまったため, 脳症などの合併症を防ぐために早急な治療開始が必要と考え, 国内に流通しているメフロキンを治療薬として選択した. メフロキンは 4-aminoquinoline methanol 体の抗マラリア剤であり, 無性世代の赤内型ステージの全てのマラリア原虫に対して有効である. メフロキン耐性マラリアは, タイ, カンボジア, ミャンマー国境付近など

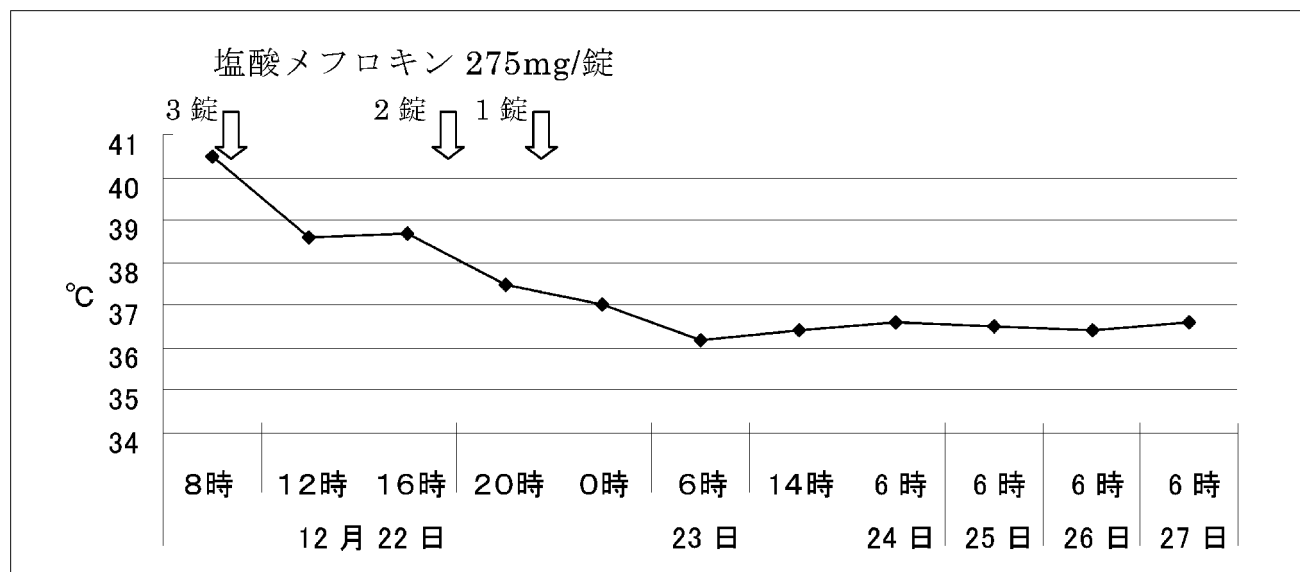


図 1 臨床経過

の東南アジアだけでなく、南米やアフリカにおいても散見されている³ため、本症例でも薬剤耐性株の可能性を考慮する必要があった。そのため、メフロキンを通常量(825~1,100mg)の1.5倍~2倍量にあたる1,650mg(保険適応上最大量)にて投与した。メフロキン耐性マラリアに対し、アーテスネートの有効性が報告されており、⁴治療に奏功しない場合は、国内未発売であるアーテスネートの投与も検討していたが、幸いにも、速やかに解熱し全身状態の改善を認めた。原虫赤血球寄生率も改善し、メフロキンの有効性を確認した。メフロキンの副作用として、嘔気などの消化器症状や、めまい、頭重感、平衡感覚異常などの消化器症状が比較的多く、⁵本症例でも頭痛、めまい、嘔吐が出現したが、いずれも対症療法にて速やかに消失した。

マラリア感染症は昨今の熱帯・亜熱帯地域へ海外旅行者の増加や日本社会の国際化に伴い、わが国においても年間60~100人の輸入患者が報告されており、熱帯熱マラリアにおいては、適切な診断と治療が遅れたために死亡する例も散見されている。⁶今後も薬剤耐性マラリアの拡散が予想されるが、薬剤耐性マラリアを十分に治療できる医療体制は残念ながら整っていないのが現状である。そのため、臨床諸家にとってはマラリア患者を診察

した場合、患者の病態、合併症発現の有無、推定感染地における薬剤耐性株の分布状況を考慮して、最も適切な薬剤の選択による迅速な治療を開始するべきである。もし標準的な治療が奏功しない場合には、薬剤の変更などの早急な対応が要求されるため、感染症専門医等に速やかに相談する必要があると思われる。

文 献

- 1) 石井 明. マラリアー熱帯の死神. 医学のあゆみ. 2004; 211: 829-834.
- 2) 大友弘士, 野崎正勝, 堀野哲也. トラベラーズワクチンの現状と課題 4. ワクチン接種・治療の実例 1) マラリア. *Progress in Medicine*. 2006; 26: 23-27.
- 3) 石橋-直嶋康子, 狩野繁之. マラリアー薬剤耐性機序の解明とその克服ー. *G.I. Research*. 2006; 14: 373-378.
- 4) 安岡千枝, 安岡 彰, 山本善彦ら. 静注用チンハオスー誘導体を用いて治療した熱帯熱マラリアの1例. *感染症誌*. 2001; 75: 822-825.
- 5) 水野泰孝. V. 感染症 マラリア. *内科*. 2006; 97: 1206-1207.
- 6) 齋藤百合子, 高森幹雄, 木村幹男. 高度な代謝性アシドーシスを来たし, 急激な経過で死亡した重症熱帯熱マラリアの1例. *感染症誌*. 2000; 74: 491-496.

A Case of Falciparum Malaria Successfully Treated with Maximum Dose of Mefloquine.

Ryo Taguchi,¹ Yasushi Mogami,¹ Yuko Ohyama-Oku,¹
Hiroko Sato,¹ Yoshio Ohyama,¹ Etsuo Kawada,¹
Jun-ichi Tamura,¹ Kazutomo Suzue² and Tomoyoshi Nozaki²

1 Department of General Medicine, Gunma University Hospital

2 Department of Parasitology, Gunma University Graduate School of Medicine

The case was a 37-year-old Malian male who was thought to have contracted malaria in Mali and then manifested fever with sore throat, watery diarrhea in Japan. His full blood count on admission revealed anemia and thrombocytopenia. He presented with *Plasmodium falciparum* parasitemia of 0.008% and was successfully treated with maximum dose of mefloquine. Spread of drug resistant malaria in the endemic areas has made malaria control more difficult. Japanese physicians must start to treat malaria immediately and select the appropriate drug in consideration for drug resistant malaria. (Kitakanto Med J 2008 ; 58 : 311~314)

Key Words : falciparum malaria, mefloquine, drug resistant malaria