



2023年7月17日放送

「マラリアの治療に関する最近の話題」

国立国際医療研究センター研究所 熱帯医学・マラリア研究部長 狩野 繁之
はじめに

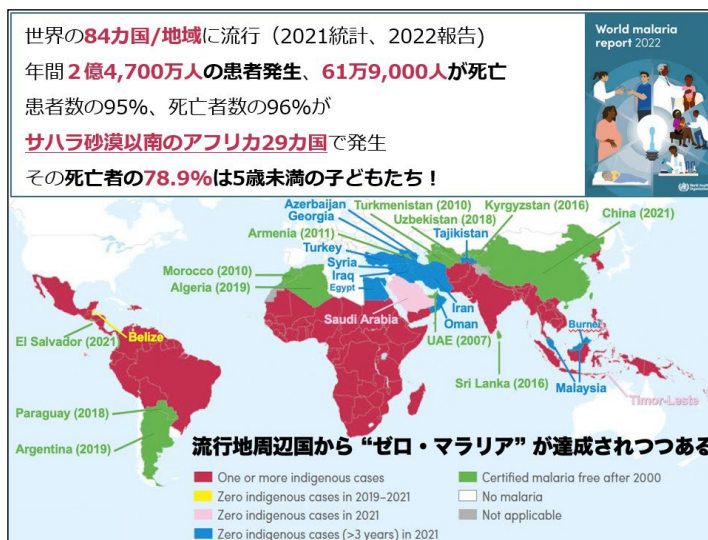
本日は、マラリアの治療に関する最近の話題をご紹介します。

今世紀に入って、世界のマラリア流行対策は少しずつ成果を結び、それぞれの流行国で、いわゆる「ゼロマラリア」を達成して患者の発生報告が無くなった国が20を超えます。しかし、2019年以降のCOVID-19のパンデミックによって、流行国での必要な対策が遅れ、世界の感染者数、死亡者数ともに増加傾向に転じている現状が認められます。

具体的には、世界保健機関WHOの2022年12月のWorld Malaria Reportでは、世界の84カ国・地域にマラリアの流行が認められ、年間の新規マラリア感染者数はおよそ2億5千万人、死亡者数はおよそ62万人と報告されています。その感染者数は、年間のCOVID-19感染者数と同規模です。

さらに、世界のマラリア患者数の95%、死亡者数の96%はサハラ以南のアフリカに集中し、死亡者のおよそ8割は5歳未満の子供達であることを心に留める必要があります。COVID-19が欧米を中心として、高齢の死亡者をたくさんだしているのと対照的です。

一方、わが国のマラリア患者数は、2018年が60例、2019年が57例でしたが、COVID-19による渡航制限で、2020年は21例、2021年は30例、2022年は9月までで21例が報告されています。そのおよそ9割はアフリカで感染を受けて、日本に帰ってきて発症す



る、いわゆる輸入マラリアです。ちなみに、マラリアはわが国の感染症法では、全数届出の4類感染症です。全ての患者数が統計に上がってきます。

薬剤耐性マラリアの出現と拡散

さて、これらの輸入マラリア患者を適切かつ迅速に治療しなくてはなりません。治療に関する深刻な問題は、薬剤耐性マラリアの出現と拡散です。あ

らゆる薬剤耐性マラリアは、なぜか東南アジアのメコン川流域で出現していますが、タイ・マヒドン大学の報告事例では、ミャンマーとの国境付近で、1980年代には当時の特効薬であったクロロキンやピリメタミンとサルファー剤の合剤・ファンシダールに対して、すでに90%の耐性が認められています。

キニーネは1960年代から使われていますが、1910年に最初の耐性の報告があり、現在は50%ほどの有効性です。またこれらの薬剤耐性マラリア治療のために1977年に開発されたメフロキンも、1982年にはすでに耐性が報告され、現在では50%以下の有効性であると報告されています。

このような状況で、現在有効に使用されているのはQTとACTという治療法です。

治療薬の現状

QTはキニーネとテトラサイクリンの混合療法で、それぞれの頭文字をとってQTコンビネーション・セラピーと呼ばれています。ACTはアルテミシニンを基盤としたコンビネーション・セラピーの略です。

キニーネはCinchonaという「キナの木」からの抽出物、アルテミシニンは

わが国の輸入マラリア患者数は、年間60例(2018), 57例(2019), 21例(2020), 30例(2021)

日本の輸入感染症例の動向について

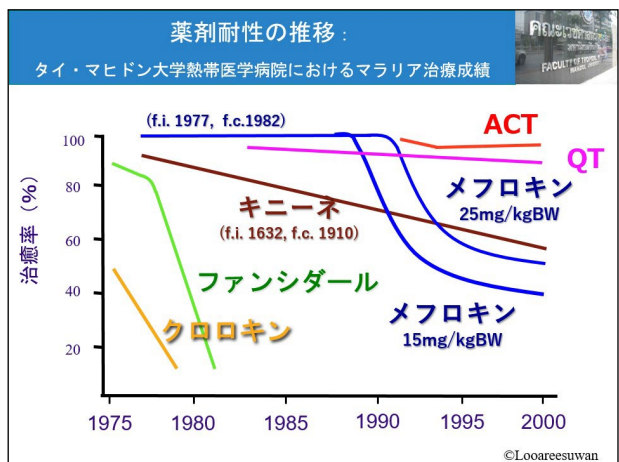
2023年2月9日更新版

■ 過去12か月の月別の輸入マラリア症例の報告数, 2021年10月-2022年9月 (n=32, 2022年12月28日時点)

Number of reported imported malaria cases by month, region, and country/area visited, Japan, October 2021-September 2022, as of 28 December 2022

報告地域 (Suspected source country/area)	2021年												2022年											
	10月 (Oct.)	11月 (Nov.)	12月 (Dec.)	1月 (Jan.)	2月 (Feb.)	3月 (Mar.)	4月 (Apr.)	5月 (May)	6月 (Jun.)	7月 (Jul.)	8月 (Aug.)	9月 (Sept.)	10月 (Oct.)	11月 (Nov.)	12月 (Dec.)	1月 (Jan.)	2月 (Feb.)	3月 (Mar.)	4月 (Apr.)	5月 (May)	6月 (Jun.)	7月 (Jul.)	8月 (Aug.)	9月 (Sept.)
アジア (Asia)																								
インド (India)	0	2	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0											
アフリカ (Africa)																								
ナイジェリア (Nigeria)	2	2	1	1	0	0	0	0	0	2	1	0	0											
ガーナ (Ghana)	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	2											
ウガンダ (Uganda)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1											
コートジボワール (Cote D'Ivoire)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0											
トーゴ (Togo)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0											
マダガスカル (Madagascar)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0											
スーダン (Sudan)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0											
ギニア (Guinea)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0											
南スーダン (South Sudan)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0											
シエラレオネ (Sierra Leone)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0											
タンザニア (United Republic Of Tanzania)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0											
エチオピア (Ethiopia)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0											
コンゴ民主共和国 (DRC)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0											
中東 (Middle East)																								
パキスタン (Pakistan)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0											
2か国以上訪問 (Visited multiple countries/areas)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1											
総数 (Total number)	3	5	3	1	0	2	3	0	4	2	3	0	21											

2022年12月28日時点 (as of 28 December 2022)



QT: Quinine + Tetracycline Combination Therapy
キニーネ テトラサイクリン

Cinchona





ACT: Artemisinin-based Combination Therapy
アルテミシニン

Artemisia
(Qinghao: 青蒿)





Artemisia すなわち「青蒿（チンハオ）」というヨモギの仲間からの抽出物です。

わが国で使うことのできる QT 用の薬剤は「塩酸キニーネ末」、そして ACT ではアルテメテル・ルメファントリンの合剤である「リアメット配合錠」が 2016 年に承認、翌年 2017 年 3 月から発売されています。

一方、「メフロキン」は前述の薬剤耐性の問題と副作用の問題とを合わせて、使用頻度が少なくなりました。

アトバコンとプログアニルの合剤である「マラロン配合錠」は、小児用とあわせてわが国で治療用として使用することができますが、マラロン配合錠は予防内服薬として好まれて使われるようになっています。

それぞれの用法・用量は、専門書に当たってください。

また、三日熱マラリアと卵形マラリアの根治療法として、肝臓内に潜む休眠体というステージのマラリア原虫を殺して「再発 (relapse)」を防ぐ薬剤「プリマキン」も、2016 年に薬価収載されて、わが国で使用できるようになりました。

わが国の治療薬の現状	
■メファキン®「ヒサミツ」錠275 (塩酸メフロキン275mg) 827.90円/錠	
■塩酸キニーネ 末	
■マラロン® 配合錠 (2013年2月薬価収載・発売) 484.30円/錠 (1錠中にアトバコン250mg及びプログアニル塩酸塩100mgを含有する)	
■マラロン®小児用配合錠 (2016年6月27日発売) (1錠中にアトバコン62.5mg及びプログアニル塩酸塩25mgを含有する 体重 5kg 以上 11kg 未満の小児のマラリア治療及び 体重 11kg 以上 40kg 以下の小児のマラリア予防に対応する薬剤)	
■プリマキン錠15mg「サノフィ」 (2016年5月薬価収載・6月発売) (プリマキンリン酸塩15mg) 2211.80円/錠	
■リアメット® 配合錠 242.30円/錠 (2016年12月19日 国内製造販売承認、2017年3月7日発売) (1錠中にアルテメテル20mg/ルメファントリン120mgを含有する)	

アルテミシニンの有用性

今や世界で広く使われて、マラリアの死亡者の減少に最も貢献しているのが、前述のアルテミシニンです。この薬剤は、中国でおよそ 2 千年前には記載されていた生薬で、これをヒントに有効成分の構造が明らかにされて薬剤が開発され、1980 年代から使い始められました。

わが国でも、私が中国予防科学院の共同研究者からもらった筋注薬 Artemether による治療例を 1988 年に初めて報告しました。当時このアルテミシニンの開発に、ノーベル賞 (2015 年) が与えられるとは想像しませんでした。



狩野繁之、辻正周、細谷純一郎、鈴木守：重症マラリアのQinghaosuによる治療例。日本熱帯医学会雑誌 16:301-307, 1988

アルテミシニンの有用性は、1) 多剤耐性マラリアに有効で、2) 重症マラリアにも有効。3) 副作用がほとんどなく、4) 効果が迅速です。そして5) 投与方法として、経口薬、筋注薬、座薬、注射薬と様々な剤型を選ぶことができます。

特に注射薬の有用性は高く、高度に重症な患者であっても、静脈内に投与すれば、感染赤血球に直接に薬効を発揮して救命にいたると考えられます。

薬剤耐性の報告と対応

しかしながら、とうとう、このアルテミシニンに対する薬剤耐性の報告も、またメコン川流域から報告されるようになりました。私たちが世界のパスツール研究所ネットワークで行なった2016年のNew England Journal of Medicineの報告では、アルテミシニン耐性に関わる変異型遺伝子をもつマラリア原虫の分布が、カンボジアでは70%近く、ミャンマーでは50%近く、タイで45%、ラオスで20%と驚くべき高い数字でした。この耐性原虫の拡散が、これからの世界のマラリア対策で大きな問題となります。

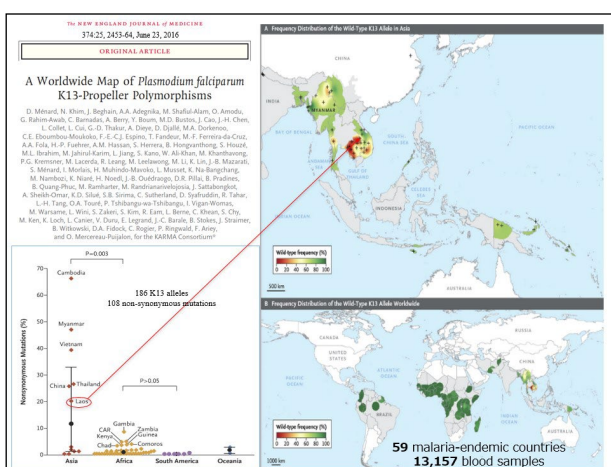
そこでそれを防ぐために、アルテミシニンは混合療法で用いられるようになっていきます。すなわち、万が一、アルテミシニンの治療により患者体内で突然変異として耐性型の原虫が出現したとしても、パートナードラッグで原虫を殺せれば、蚊による伝搬が起これないこととなります。WHOも前述のコンビネーションセラピーを推奨し、様々なACTが開発されています。わが国で使うことのできるようになった「リアメット配合錠」も、世界のマラリア対策ではCoartem錠という別名で広く使われています。

最後に、ごく最近のトピックとして、前述のプリマキンに代わる8-アミノキノリン錠(tafenoquine)が開発されて米国FDAの承認を得たのでご紹介します。

プリマキンの半減期が6時間であるところが、このtafenoquineの半減期は15日と長く、プリマキンは30mgを14日間処方しなくてはならないのが、Krintafelという薬

なぜアルテミシニンは貴重なのか？

- 多剤耐性マラリアに有効
- 重症マラリアに有効
- 副作用がほとんど無い
- 効果が迅速
- 数種の投与法



ACT: Artemisinin-based Combination Therapy

- Mefloquine + Artesunate
- Artesunate-Amodiaquine (Coarsucam® / Artesunate-Amodiaquine Winthrop®, Sanofi-aventis & DND)
- Atovaquone-Proguanil + Artesunate
- Artemether-Lumefantrine (Coartem®/Riamet®)
- Pyronaridine-Artesunate (PYRAMAX®)
- Piperaquine-Dihydroartemisinin (Artekin®)
- Sulphamethoxypyrazine-Pyrimethamine-Artesunate (Co-Arinate®/ARIPLUS®)

剤名で発売された1錠あたり150mgの tafenoquine 錠であれば、2錠を one dose で投与して治療が完結することになり、使用方法において大いにアドバンテージがあります。今後、わが国でも tafenoquine が使えるようになることが望めます。

おわりに

免疫力のない日本人が熱帯熱マラリアを発症して治療をしないと、その致死率は100%と考えられます。熱帯・亜熱帯の海外渡航から帰ってきて発熱を生じたらば、まずマラリアから疑って診断を行い、早期に有効な薬剤で治療を開始する必要があります。わが国には熱帯病治療薬研究班という研究グループがあり、必要な薬剤を常備して提供できる態勢が整っています。詳しくは専門家に相談して正しい薬剤を早期に入手する努力を続けるようにしていただきたいと思えます。

8-aminoquinolines

Approved in the USA for the **anti-relapse therapy** of *P. vivax* malaria in patients ≥ 16 y.o. in July 2018 = **Krintafel™** = 150mg

Half-lives

Chloroquine: 6 hours
Tafenoquine: 15 days

Day of treatment

Chloroquine: 1, 2, 3 (35-40\$)

Tafenoquine: 1 (30 Tablets)

Krintafel (tafenoquine) 150 mg tablets

Each tablet contains 150 mg of tafenoquine (equivalent to 185.2 mg tafenoquine succinate). See prescribing information for dosage information.

Store at 20°C to 25°C (68°F to 77°F); excursions permitted to 15°C to 30°C (59°F to 86°F) (See USP Controlled Room Temperature). Store in original package. Protect from moisture. Do not remove desiccant.

Do not break or crush the tablets.

Discontinue after 3 months (Discontinued because of stability 3 months after first opening).

Manufactured by: GlaxoSmithKline, Research Triangle Park, NC 27709, Made in India

番組ホームページは <https://www.radionikkei.jp/kansenshotoday/> です。感染症に関するコンテンツを数多くそろえております。