

アーテスネート静注剤が著効したものの溶血性貧血が 遷延した重症熱帯熱マラリアの1例

¹東京女子医科大学感染症科, ²同 血液内科, ³国立国際医療センター研究所適正技術開発・移転研究部

井戸田 一郎¹⁾ 安並 毅¹⁾ 菊池 賢¹⁾ 山浦 常¹⁾
戸塚 恭一¹⁾ 吉永健太郎²⁾ 寺村 正尚²⁾ 溝口 秀昭²⁾
畑生 俊光³⁾ 狩野 繁之³⁾

(平成14年5月17日受付)

(平成14年6月17日受理)

Key words : falciparum malaria, artesunate, hemolytic anemia

序 文

アーテスネートは,1970年代に中国で開発されたチンハオスの誘導体である¹⁾.アーテミスニン誘導体の静注及び筋注剤は,WHOによる重症マラリアの治療ガイドライン²⁾において,キニーネと並びファーストラインの薬剤として推奨されている.今回,高度の原虫血症を呈した重症熱帯熱マラリア患者に対し,わが国で使用経験の少ないアーテスネート静注剤を使用し救命し得たので報告する.

症 例

患者:68歳,日本人女性.

主訴:全身倦怠感,発熱.

既往歴:高血圧,高脂血症.

現病歴:2001年9月22日から10月3日まで観光目的でタンザニアに滞在した.その間蚊に刺された記憶がある.10月13日全身倦怠感が出現.10月14日39.0度の発熱があり,近医を受診し,処方を受け一旦帰宅した.10月15日近医を再診し,末梢血中のマラリア原虫を指摘され,同日当院に紹介受診し緊急入院となった.

入院時現症:意識JCS I-1,血圧128/88mmHg,

Table Laboratory tests

WBC	5,000 / μ l	Blood chemistry	
Sta	53.5 %	TP	5.9 g/dl
Seg	40.5	Cre	1.1 mg/dl
Eos	0	BUN	18 mg/dl
Bas	0	AST	127 IU/l
Mon	2.5	ALT	49 IU/l
Lym	2.5	LDH	1,647 IU/l
At-lym	1.0	CK	143 IU/l
RBC	377×10^4 / μ l	T-Bil	4.3 mg/dl
Hb	12.2 g/dl	D-Bil	1.1 mg/dl
Ht	35.2 %	Haptoglobin	17 mg/dl
Retic	10.2 %	(type 2-1)	
Plt	1.7×10^4 / μ l	Immunoserology	
Blood coagulation		CRP	28.4 mg/dl
PT	12.4 sec	Blood gas sample(room air)	
APTT	39.7 sec	PaO ₂	61.7 mmHg
Fibrinogen	478 mg/dl	PaCO ₂	39.1 mmHg
FDP	55.3 μ g/ml	SpO ₂	91.7 %
Direct and indirect		pH	7.479
Combs tests	negative		

体温 38.8 ,脈拍 84/分,眼球結膜黄疸あり,眼瞼結膜貧血なし,心雑音及び肺雑音聴取せず,腹部平坦で圧痛無し.四肢に虫刺されの痕を多数認める.

血液検査:(Table)

微生物学的検査:血液培養陰性(10月15日,10

別刷請求先:(〒162 8666)東京都新宿区河田町8-1
東京女子医科大学感染症科 井戸田一郎

Fig. 1 Giemsa-stained thin blood film from the patient before treatment.

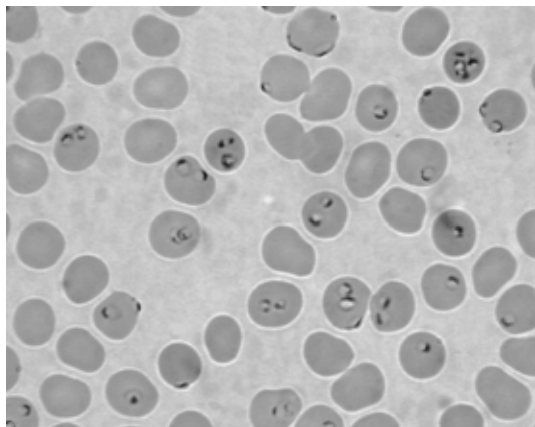


Fig. 3 Parasitemia during treatment with intravenous artesunate.

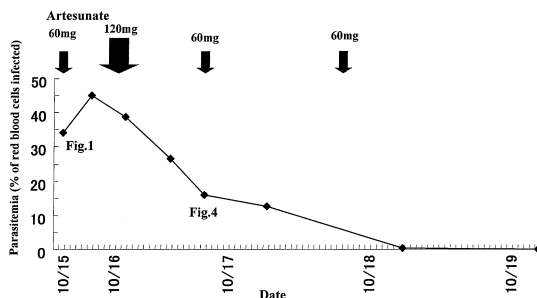


Fig. 4 Thin blood film 24 hours after initiation of the treatment.

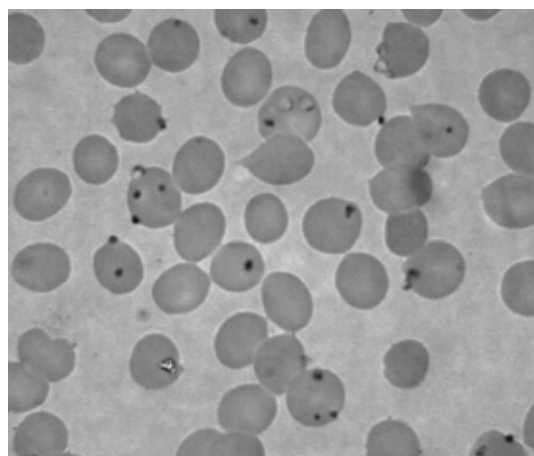
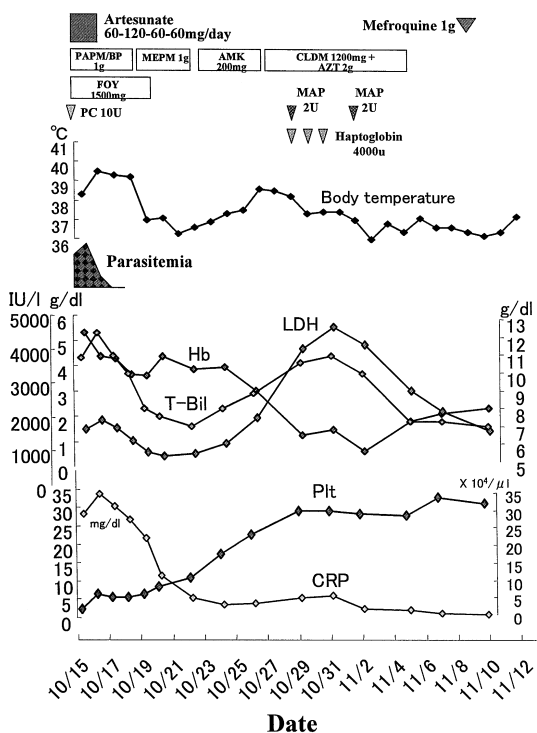


Fig. 2 Clinical course.



月 26 日), 便病原細菌培養及び原虫検査陰性, 血液薄層塗抹標本にて *Plasmodium falciparum* 栄養体陽性 (赤血球寄生率 34.1% (Fig. 1)).

画像検査: 腹部 CT にて肝脾腫及び肝嚢胞あ

平成14年 8月20日

り, 頭部 MRI 異常なし.

経過: 重症熱帯熱マラリアと診断し, アーテスネート静注剤を投与した. ただし本剤は国内では未承認であるため, 患者及び家族に書面で informed consent を得た. ARTESUNATE® FOR INJECTION (GUILIN No2 PHARMACEUTICAL FACTORY, Guangxi China) 初回投与量 60mg, 2 回目 120mg, 維持量を 60mg とし, 計 4 日間使用した. 臨床経過を Fig. 2 に示す. Disseminated intravascular coagulation (DIC) 及び血小板減少が見られたため, gabexate mesilate を投与開始し, 血小板輸血を施行した. また広域抗生剤の投与を開始した. 原虫による赤血球寄生率の推移を Fig. 3 に示す. アーテスネート静注剤投与開始後, 赤血

球寄生率は45%に上昇するも、投与開始10時間後より赤血球内の原虫に変性が見られ、細胞質の濃縮が見られた。18時間後より赤血球寄生率の減少が見られた。投与開始24時間後の血液薄層塗抹標本をFig. 4に示す。第4病日には原虫は赤血球中より消失し、患者は解熱した。中等度の肝機能障害が見られたが、抗生剤の変更に軽快した。A,B,C,E型肝炎ウイルス抗体は陰性であった。第11病日より再度発熱、溶血性貧血、黄疸が出現し、濃厚赤血球輸血及びハプトグロビンを投与した。CRP及び白血球数の増多は認めず、末梢血中のマラリア原虫は陰性であった。その後、溶血性貧血及び黄疸は徐々に改善した。原虫に対する*in vitro*薬剤感受性試験にて、メフロキンに対するIC₅₀は3.0nMと感受性を示したので、第25病日にメフロキン1gによる後療法を施行し、第28病日に退院した。

考 察

チンハオ(qing hao)すなわち青蒿は世界に広く分布する菊科の全草で、中国においては紀元前より薬草として用いられてきた。1971年中国で、チンハオから抽出された物質に抗マラリア効果があることが発見され、翌年分離されチンハオスー(qinghaosu)と名づけられた(西洋名アーテミスニン artemisinin)。WHOによる重症熱帯熱マラリアの治療ガイドラインでは、クロロキン耐性熱帯熱マラリアに対して、その誘導体であるアーテスネート静注剤もしくはアーテメサー筋注剤はファーストラインの薬剤として推奨されている²⁾。速効性に優れているが、再燃を来しやすいためメフロキンなどの追加投与が必要である。動物実験において神経障害が報告されているが³⁾、本剤による人体における重篤な副作用で証明されたものは無い⁴⁾。本症例においては、抗マラリア薬として、キニーネ及びアーテスネートの使用を考慮した。キニーネには、副作用として平衡感覚障害、嘔気、低血糖などが、また稀ではあるが重篤なものとして、血小板低下や溶血がある⁵⁾。アーテスネートには、坐剤、経口剤、筋注剤及び静注剤がある。国内においては未承認であるが、創薬等ヒューマンサイエンス総合研究事業「熱帯病に対

するオーファンドラッグ開発研究班」により、アーテスネート経口剤及び坐剤が供与されている。本症例では原虫の赤血球寄生率が極めて高く、速やかに原虫数を下げる必要があったこと、さらに水様下痢を伴っていたことより、アーテスネート静注剤の使用が適切と考えた。同剤の開始後、感染赤血球寄生率は急速に低下し、その速効性が確認された。同剤の使用に起因すると考えられる明らかな副作用は認めなかった。

本症例においては、ビリルビン値やLDH値といった溶血を反映するマーカーの2峰性の上昇を認めている。最初の上昇は感染赤血球の破壊による影響が主と思われ、原虫血症の改善と共に一旦改善するも、非感染赤血球の破壊による2度目のさらに大きなピークを迎えている。溶血性貧血については、マラリア原虫駆除後にも継続することが知られており、補体による非感染赤血球のオプソニン化、網内系亢進による脾臓での破壊亢進⁶⁾などの説が機序として挙げられている。その他に tumor necrosis factor (TNF) に対する interleukin 10 (IL-10) の反応低下による説がある⁷⁾。すなわち、TNFは血球破壊と骨髄抑制に関与しており、IL-10はそれをフィードバック調節する。重度の貧血を伴うマラリア患者においてIL-10濃度が有意に低下し、同時にTNF濃度の上昇を伴っており、高TNF濃度に対するIL-10の反応低下が関与しているとする説である。本症例における溶血性貧血は、重症熱帯熱マラリアに伴う反応と考え、積極的に支持療法を行った。アーテスネート静注剤は、重症熱帯熱マラリア症例に対し安全に使用でき、急速かつ確実に効果が得られるが、その使用にあたっては、従来通り合併症に対する強力な支持療法が重要であると考えられた。

患者が参加した旅行は、第1種旅行業者に指定される大手観光旅行会社が手配する、総員12名の団体観光旅行であった。タンガニーカ湖辺のマレ山塊にて野外テント宿泊中に頻回に蚊に刺されており、ここが感染地と考えられた。診断加療開始後、患者の承諾を得た上で、ただちに旅行会社に連絡を取り、本患者がマラリアを発症したことで、発熱の際には我々へ連絡を取るように、他の

ツアー参加者へ伝えることを依頼した。幸いにも、他の参加者にマラリア発症は見られなかった。本患者はマラリアを始めとした熱帯病の予防に関する予備知識を持っておらず、他の参加者と共に淡水湖での遊泳、淡水魚の生食といった行動なども取っている。空港検疫所、各省庁、非営利活動団体による熱帯病に関する情報提供がなされ、ガイドブック等でも注意が喚起されているにもかかわらず、個人レベルでの意識は高まらず、無防備な旅行に起因するマラリアの発症は後を絶たない。こうした現状下では、医療機関から旅行会社にアプローチし、個人/団体旅行を問わず、各々の渡航者に注意を喚起するよう、依頼する手段も必要であろう。

本論文の要旨は第76回日本感染症学会総会（平成14年4月東京）にて報告した。

謝辞：アーテスネート静注剤は、タイ王国マヒドン大学熱帯医学部長、Sornchai Looareesuwan 教授から分与されました。

文 献

- 1) Hien TT, White NJ : Qinghaosu. *Lancet* 1993 ; 341 : 603 8.
- 2) World Health Organization : Management of Severe Malaria A practical handbook. 2nd ed. Geneva : World Health Organization ; 2000.
- 3) Brewer TG, Peggins JO, Grate SJ, Petras JM, Levine BS, Weina PJ, *et al.* : Neurotoxicity in animals due to arteether and artemether. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 1994 ; 88 : S33 6.
- 4) Price R, van Vugt M, Phaipun L, Luxemburger C, Simpson J, McGready R, *et al.* : Adverse effects in patients with acute falciparum malaria treated with artemisinin derivatives. *Am J Trop Med Hyg* 1999 ; 60 : 547 55.
- 5) Bangchang KN, Karbwang J : Clinical Pharmacology of Quinine. In : Karbwang J, Wernsdorfer W, ed. *Clinical Pharmacology of Antimalarials*. Bangkok, Thailand : Clinical Pharmacology Unit, Faculty of Tropical Medicine, Mahidol University 1993 ; p. 127 66.
- 6) Looareesuwan S, Merry AH, Phillips RE, Plee-hachinda R, Wattanagoon Y, Ho M, *et al.* : Reduced erythrocyte survival following clearance of malarial parasitaemia in Thai patients. *Br J Haematol* 1987 ; 67 : 473 8.
- 7) Kurtzhals JA, Adabayeri V, Goka BQ, Akanmori BD, Oliver-Commey JO, Nkrumah FK, *et al.* : Low plasma concentrations of interleukin 10 in severe malarial anaemia compared with cerebral and uncomplicated malaria. *Lancet* 1998 ; 351 : 1768 72.

Severe Falciparum Malaria with Prolonged Hemolytic Anemia after Successful Treatment with Intravenous Artesunate

Ichiro ITODA¹⁾, Takeshi YASUNAMI¹⁾, Ken KIKUCHI¹⁾, Hisashi YAMAURA¹⁾, Kyoichi TOTSUKA¹⁾, Kentaro YOSHINAGA²⁾, Masanao TERAMURA²⁾, Hideaki MIZOGUCHI²⁾, Toshimitsu HATABU³⁾ & Shigeyuki KANO³⁾

¹⁾Department of Infectious Diseases, Tokyo Women's Medical University

²⁾Department of Hematology, Tokyo Women's Medical University

³⁾Department of Appropriate Technology Development and Transfer, Research Institute, International Medical Center of Japan

We report a 68-year-old woman with severe falciparum malaria contracted in Tanzania. She presented high parasitemia and was treated successfully with intravenous artesunate, a qinghaosu derivative, and aggressive supportive therapy. She developed hemolytic anemia and jaundice on day 11 and blood transfusion was required. This case illustrates that intravenous artesunate has excellent antimalarial activity with rapid efficacy and that no severe adverse effect but conventional aggressive supportive therapy is still important in the treatment of severe falciparum malaria.

[J.J.A. Inf. D. 76 : 600 ~ 603, 2002]