

8カ月の長期潜伏期間の後に発症した三日熱マラリアの1例

¹⁾ 山梨県立中央病院総合診療科・感染症科, ²⁾ 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
秋山裕太郎¹⁾ 日向 佑樹¹⁾ 三河 貴裕¹⁾ 狩野 繁之²⁾

(平成 29 年 12 月 5 日受付)

(平成 30 年 3 月 6 日受理)

Key words: *Plasmodium vivax*, incubation period, travel history

序 文

マラリアはハマダラカの刺咬によりマラリア原虫が体内に侵入することで起こる疾患である。本邦では主に渡航者感染症として知られ、2006年から2014年前期の本邦での報告数は525例であり、原虫種別では熱帯熱が303例、三日熱が157例、卵形が22例、四日熱が11例であった¹⁾。三日熱マラリアの潜伏期間は2~3週間とされているが²⁾、今回我々は8カ月の長期潜伏期の後に発症した三日熱マラリアの1例を経験した。本症例を通して典型的なマラリア症状が存在する時は過去1年間の海外渡航歴を聴取する必要があること、自動血球計測装置による血球異常感知がマラリアの診断に繋がる可能性があることを認識し教訓として得たためここに報告する。

症 例

患者：25歳，日本人，女性。

主訴：発熱，頭痛。

現病歴：入院5日前より上記症状を自覚した。入院3日前に近医を受診しウイルス感染症と診断され対症療法を受けたが症状が改善しなかったため同日夜に当院救急外来を受診した。髄膜炎が疑われ髄液検査が実施されたが異常を認めず前医と同様に対症療法を指示され帰宅した。しかしその後も症状は改善せず、嘔気と嘔吐も出現したため当院救急外来を再受診し、精査加療目的に即日入院した。

既往歴：特記すべき事項なし。

内服薬：常用薬なし。

入院時現症：意識清明，血圧123/77mmHg，脈拍81回/分，体温36.4℃，SpO₂（経皮的動脈血酸素飽和度）98%（室内気）。眼瞼結膜の充血なし。頸部リンパ節の腫脹なし。咽頭の発赤なし。扁桃腫大なし。項

部硬直なし。心音整，雑音なし。腹部は平坦軟，圧痛なし。皮疹なし。有意な神経学的異常所見はない。

入院時血液検査：Table 1に結果を示す。

入院後経過：入院後も症状は持続し，48時間ごとに38℃の発熱を認めた。熱源精査目的に入院2日目に実施した全身CT検査では脾腫を認め，他に異常所見は認めなかった。入院時に提出した血液検体を自動血球計測装置（ユニセル DxH80, Beckman Coulter Inc.）にて測定すると血小板凝集のシステムメッセージが出たため，入院3日目に検査技師が目視にて末梢血液像を確認した。その結果，血小板の凝集は認められなかったが膨化した赤血球内にマラリア原虫の輪状体，生殖母体，分裂体の存在が認められた（Fig. 1）。

入院時にはマラリア浸淫地帯への渡航歴は聴取していなかったが，入院3日目に再度確認したところ入院する約8カ月前にインド（コルカタ）とネパール（カトマンズ）に滞在していたことが判明した。具体的な旅程は以下の通りである。X月1日，マレーシア経由で日本からインドのコルカタに到着，同地よりバスと電車で北上した。X月6日に同伴者が体調不良となったため，カトマンズの病院に入院し，4日間付き添いをしていった。同伴者の体調が回復するのを待ち，カトマンズからマレーシア経由でX月15日に帰国した。本人は旅行中および当院受診前に体調の不良はなかった。旅行中は特別な防蚊対策を取っておらず，マラリアに対する予防内服も行っていなかった。

渡航歴から考えられる潜伏期間は典型的ではなかったが，48時間ごとの発熱，脾腫，貧血，血小板減少，末梢血液像でのマラリア原虫の形態から，三日熱マラリアを強く疑いアトバコン/プログアニル（マラロン配合錠，GlaxoSmithKline plc）3日間の内服投与を開始した。内服開始2日後には解熱し，頭痛や嘔気などの症状も軽快した。G6PD（グルコース-6-リン酸脱水素酵素）欠損がないことを確認し，再発予防のために

別刷請求先：(〒400-8506) 山梨県甲府市富士見1-1-1

山梨県立中央病院総合診療科・感染症科

秋山裕太郎

プリマキン 30mg/日を 14 日間内服投与した。その後約 1 年間、マラリアの再発は認めていない。

感染したマラリア原虫の種の確定のため、国立国際医療研究センター研究所熱帯医学・マラリア研究部で種特異的プライマーを用いた PCR 法を行い、三日熱マラリア原虫の単独感染である確定診断を得た。

考 察

本症例は、およそ 8 カ月という潜伏期が比較的長い三日熱マラリアの初発症例であると判断した。マラリアの潜伏期間は、ハマダラカ刺咬で体内にスポロゾイドが侵入してから、肝臓内のステージを経て血中にメロゾイトが出現するまでの期間にほぼ一致する。成書によると、三日熱マラリアの潜伏期間は普通 2~3 週間だが、それより長い例の記載もある³⁾。本邦でも長期の潜伏期間を経て発症した三日熱マラリアの症例は報告されており、最長で 12 カ月であった⁴⁾。また、三日熱マラリアの浸淫地帯であるブラジルの報告では、潜伏期間は平均 45 日 (n=50, 90 日を越えたのは 7 例, その平均は 147 日) であった⁵⁾。同様に三日熱マラリアが現在も流行している韓国では、897 例中 322 例の潜伏期間が 231 日以上であり、その平均は 329 日であったと報告されている⁶⁾。

一方、温帯地域で発症した三日熱マラリア症例は長い潜伏期間を呈することが知られており、低い気温が

スポロゾイドの成熟を抑制しヒプノゾイドの形成を促進するという報告もある⁷⁾。Kim らは緯度の高さと同様潜伏期間の長さとの正の相関を認めたと報告しており⁶⁾、低い気温が三日熱マラリアの潜伏期間を延長させる要因であることを示唆している。潜伏期間が長くなる他の要因として、宿主の免疫状態・侵入したスポロゾイドの量・適切な予防内服が挙げられている²⁾。しかしスポロゾイドの量と潜伏期間には弱い相関しかないことを示唆するシステマティックレビューも報告されている⁸⁾。本症例は、マラリアに対する免疫力の無い日本人症例であり、また予防内服を行っていなかったため、宿主側の要因で潜伏期間が延長したとは考えられない。

本症例では、検査技師から赤血球内のマラリア原虫の指摘を受けるまでマラリアに罹患している可能性に気づくことができなかった。本邦では、1957 年の滋賀県での症例を最後に国内での土着マラリアは報告されていない⁹⁾。よって、マラリア流行地域への渡航歴を聴取できない限りマラリアを疑うことはできない。一方、ほとんどの渡航感染症の潜伏期間は 1 カ月以内であり (Dengue 熱 5~7 日, チクングニア 3~7 日, 腸チフス 6~30 日, A 型肝炎 28 日), 直近 1~2 カ月の渡航歴しか聴取しないことが多いと思われる。本症例でも約 8 カ月前のインド・ネパールへの渡航歴を聴取できず、最長 12 カ月の潜伏期間を経ることがある三日熱マラリアは鑑別疾患に挙がらなかった。原因不明な発熱や、マラリアに典型的な症状を認めたときは、三日熱マラリアを念頭に置き、過去 12 カ月までさかのぼって渡航歴を聴取することが重要と考えられた。

本症例では、自動血球計測装置のエラーメッセージがマラリアを疑うきっかけとなった。フローサイトメトリーを用いた白血球 5 分類のスクATTER・プロットでは、有核赤血球 (nucleated red blood cells, NRBC) の存在を示唆する所見を認めた (Fig. 2)。本症例と同様に、自動血球計測装置で血小板凝集が疑われ末梢

Table 1 Laboratory findings on admission

| | | | |
|------|-----------------|-------|------------|
| WBC | 4.1 $10^3/\mu$ | LDH | 365 U/L |
| RBC | 4.18 $10^6/\mu$ | AST | 45 U/L |
| Hb | 11.6 g/dL | ALT | 42 U/L |
| Ht | 34.9 % | T-Bil | 0.97 mg/dL |
| HCV | 83.5 fL | ALP | 476 U/L |
| MCH | 27.8 pg | BUN | 9.5 mg/dL |
| MCHC | 33.3 g/dL | Cr | 0.63 mg/dL |
| Plt | 45 $10^3/\mu$ | CK | 21 U/L |
| | | CRP | 11.2 mg/dL |

Fig. 1 Peripheral smear on admission (May-Giemsa stain, $\times 1,000$). A) Ring form B) Gametocyte C) Schizont

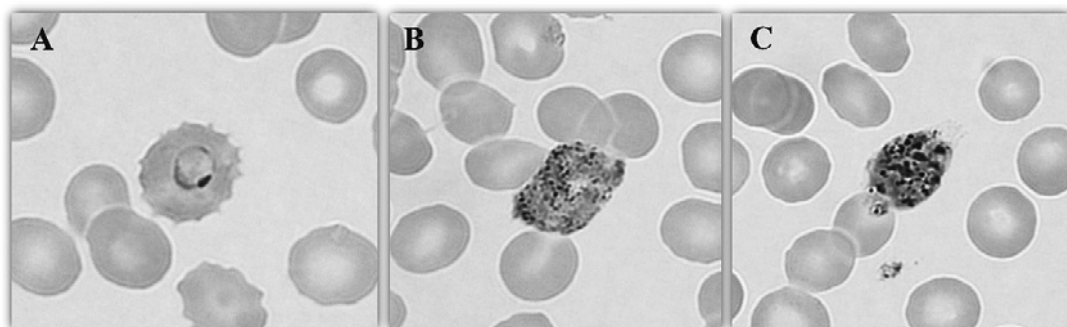
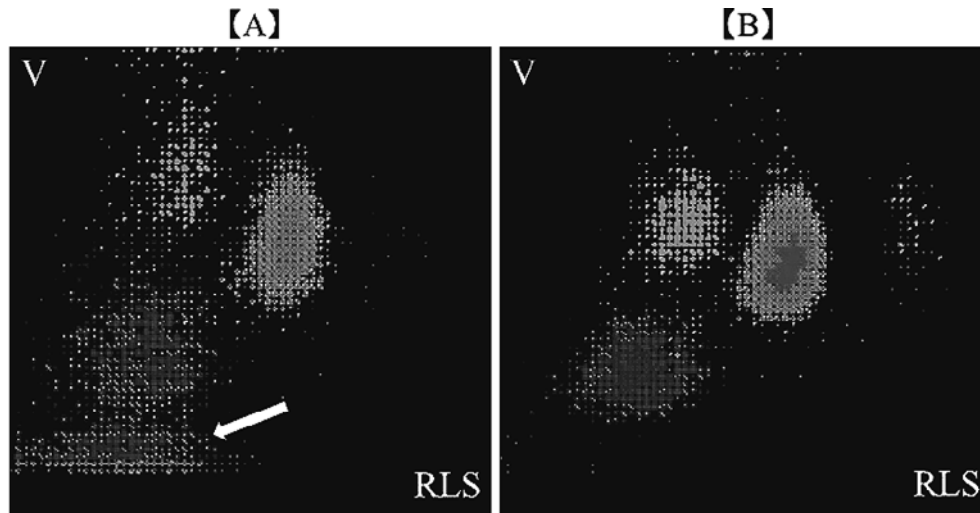


Fig. 2 WBC scatter plot on admission shows the abnormal blue and red signals (arrow) as evidence of the existence of nucleated red blood cells (nRBC). 【A】 This case. 【B】 Healthy subject.



血液像を目視したことが卵形マラリアの診断につながったという報告がある¹⁰⁾。白血球のスクATTER・プロットでも本症例と同様の結果が得られており、マラリア原虫に感染した赤血球を機器がNRBCと感知していると考えられる。また本症例で使用したユニセル DxH80 (Beckman Coulter Inc.) で測定した検体を後方視的に分析したところ、三日熱マラリア感染赤血球はNRBCプロット上に特徴的な領域を示し、感度・特異度共に100%であったとの報告がある¹¹⁾。自動血球計測装置がマラリア原虫感染赤血球を異常として感知することがあること、また装置がエラーメッセージを表示した際は実際に末梢血液像を目視で確認することが重要であることを教訓として得た。

結 語

約8カ月の潜伏期間を経て発症した三日熱マラリアの症例を提示した。海外渡航歴は少なくとも過去12カ月までさかのぼって聴取する必要がある。また自動血球計測機が赤血球内のマラリア原虫を異常として感知し、診断に寄与することがある。

謝辞：本症例の診察・治療に協力して頂いた平井聡美先生、白血球5分類のスクATTER・プロットを作成して頂いた永井薫検査技師に深謝いたします。

利益相反自己申告：申告すべきものなし

文 献

- 1) 国立感染症研究所感染症情報センター：IASR Vol.35 <https://www.niid.go.jp/niid/ja/iasr.html>
- 2) Yeom JS, Park JW : Status of vivax malaria after re-emergence in South Korea. *Infect Chemother* 2008 ; 40 (4) : 191—8.
- 3) Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ : *Mandell,*

Dougl's, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. Elsevier Health Sciences (8th ed). 2014 ; p. 3080—1.

- 4) 亀山由歌子, 小池洋一, 木村每子, 下 正宗 : 12カ月の長期無症状期の後に発症した三日熱マラリアの一症例. *病態生理* 1994 ; 28 (3) : 94—7.
- 5) Brasil P, de Pina Costa A, Pedro RS, da Silveira Bressan C, da Silva S, Taulil PL, *et al.* : Unexpectedly long incubation period of *Plasmodium vivax* malaria, in the absence of chemoprophylaxis, in patients diagnosed outside the transmission area in Brazil. *Malar J* 2011 ; 10 : 122.
- 6) Kim SJ, Kim SH, Jo SN, Gwack J, Youn SK, Jang JY : The Long and Short Incubation Periods of *Plasmodium vivax* Malaria in Korea : The Characteristics and Relating Factors. *Infect Chemother* 2013 ; 45 (2) : 184—93.
- 7) Shute PG, Lupascu G, Branzei P, Maryon M, Constantinescu P, Bruce-Chwatt LJ, *et al.* : A strain of *Plasmodium vivax* characterized by prolonged incubation : the effect of numbers of sporozoites on the length of the prepatent period. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1976 ; 70 : 474—81.
- 8) Lover AA, Coker RJ : Re-assessing the relationship between sporozoite dose and incubation period in *Plasmodium vivax* malaria : a systematic re-analysis. *Parasitology* 2014 ; 141 (6) : 859—68.
- 9) 田中誠二, 杉田 聡, 安藤敬子, 丸井英二 : 風土病マラリアはいかに撲滅されたか—第二次大戦後の滋賀県彦根市—. *日本医史学雑誌* 2009 ; 55 (1) : 15—30.
- 10) 石橋裕美子 : 自動血球計測装置において異常細

- 胞集団が出現した卵形マラリア. 臨床検査
2014 ; 58 (3) : 385—90.
- 11) Lee HK, Kim SI, Chae H, Kim M, Lim J, Oh EJ,
et al. : Sensitive detection and accurate monitoring of *Plasmodium vivax* parasites on routine complete blood count using automatic blood cell analyzer (DxH800™). *Int J Lab Hematol* 2012 ; 34 : 201—17.

A Case of *Plasmodium vivax* Malaria with an 8-month Incubation Period

Yutaro AKIYAMA¹⁾, Yuki HINATA¹⁾, Takahiro MIKAWA¹⁾ & Shigeyuki KANO²⁾

¹⁾Department of General Medicine and Infectious Disease, Yamanashi Prefectural Central Hospital,

²⁾Department of Tropical Medicine and Malaria, Research Institute, National Center for Global Health and Medicine

A 25-year-old Japanese female was admitted with fever, headache and nausea. She had recurrent fever every 48 hours and a CT scan revealed splenomegaly. An automated hematology analyzer displayed an error message of platelet aggregation. The laboratory technician checked a blood smear with a microscope and found *Plasmodium* parasites. Suspecting malaria infection, we reconfirmed her travel history and found that she had visited India and Nepal 8 months ago. The PCR test revealed that she was infected with *Plasmodium vivax* (*P. vivax*) malaria.

The average incubation period is 2-4 weeks for *P. vivax* malaria, but some cases of *P. vivax* malaria show a much longer incubation period up to a maximum of about 12 months. When a patient has malaria-like symptoms, it is of utmost importance to confirm his/her travel history within at least the previous 1 year.

[*J.J.A. Inf. D.* 92 : 538~541, 2018]