

## 症例報告

# 熱帯熱マラリアと卵形マラリアの混合感染をきたした ギニア人女児例

木下彩希<sup>1)</sup> 相澤悠太<sup>2)</sup> 荒木孝太郎<sup>2)</sup>  
新井真衣<sup>3)</sup> 堀越裕歩<sup>2)</sup>

**要旨** マラリアは、熱帯・亜熱帯地域のアフリカ、アジア、南米などを中心にみられる蚊媒介感染症である。特に熱帯熱マラリアは重症化すると致死的となる可能性があり、かつ有効な治療薬があるため、渡航者発熱では必ず鑑別疾患にあげて除外する必要がある。今回、熱帯熱マラリアと卵形マラリアの稀な混合感染の症例を経験した。症例は4歳女児、発熱、嘔吐、下痢が16日間遷延し前医外来で経過観察されていた。渡航歴聴取を契機にマラリア感染が疑われ当院に転院となった。両親は西アフリカのギニア国籍で6年前に来日し、児は日本で出生した。入院3か月前にギニアに渡航し、滞在中マラリアに感染し治療されていた。迅速検査、血液ギムザ染色の結果から熱帯熱マラリアと診断し、アトバコン・プログアニルの内服を行った。さらに血液スメアで卵形マラリアを疑う原虫が観察され、血液PCRも陽性であり、卵形マラリアの混合感染が判明した。卵形マラリアの肝内休眠体に対してプリマキンによる追加内服治療を行った。マラリアは症状が非特異的であり、診断には詳細な渡航歴の聴取が重要である。また肝内休眠体への治療は異なるので注意が必要である。

### はじめに

マラリアはアフリカ、東南アジア、中南米の熱帯・亜熱帯地域で流行し、いまだ年間2億人以上が感染し、2015年の報告では42万9,000人が死亡した。死亡者の70%（約30万人）は5歳未満の小児であり、小児の死亡リスクは高い<sup>1)</sup>。日本では、輸入症例が年間50～100人程度報告されている<sup>2)</sup>。マラリアの症状は、発熱、悪寒、頭痛、嘔吐、下痢、関節痛、筋肉痛など非特異的である<sup>3)</sup>。流行地域への渡航歴や、渡航形式を確認することが診断に重要である。マラリアは、熱帯熱マラリア、

三日熱マラリア、四日熱マラリア、卵形マラリア、サルマラリアに分類される。特に熱帯熱マラリアは急激に悪化し、致死的となる可能性があり、かつ治療薬がある疾患のため、渡航者発熱では必ず鑑別疾患にあげ、除外する必要がある<sup>3)</sup>。

今回、渡航歴聴取を契機に診断されたマラリアの混合感染の症例を経験したので、診断に至る経過や治療について考察した。

### I. 症 例

**症例**：4歳、女児

**主訴**：発熱、嘔吐、下痢

**Key words**：熱帯熱マラリア、卵形マラリア、混合感染、渡航歴、小児

1) 東京都立小児総合医療センター総合診療科 2) 同 感染症科 3) 公立福生病院小児科

連絡先：木下彩希 〒183-8561 東京都府中市武蔵台 2-8-29 東京都立小児総合医療センター総合診療科

表 入院時検査所見

【血算】		【生化学】		【血液ガス】	
白血球	6,540 / $\mu$ L	CRP	6.62 mg/dL	pH	7.469
赤血球	300 万 / $\mu$ L	BUN	3.0 mg/dL	pCO <sub>2</sub>	37.5 mmHg
Hb	7.6 g/dL	Cre	0.26 mg/dL	HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	26.9 mmol/L
MCV	82.7 fl	Na	137 mEq/dL	Lac	2.8 mmol/L
MCHC	30.6 %	K	4.1 mEq/dL		
血小板	11.3 万 / $\mu$ L	Cl	102 mEq/dL		
		T-Bil	0.8 mg/dL		
		AST	29 U/L		
		ALT	10 U/L		
		LDH	795 U/L		
		Glu	92 mg/L		
		Fe	36 $\mu$ g/dL		
		フェリチン	436 ng/mL		
				【血液培養】	
				2セット	陰性

**現病歴：**入院16日前より発熱、嘔吐、下痢が出現し、入院14日前に前医を受診した。症状は遷延し、外来で経過観察されていた。入院14日前に提出した便培養は陰性であった。入院5日前より、同症状の再増悪を認め、入院前日には病前から2.8kg (16.5%)の体重減少となり前医に入院した。その際に渡航歴が判明、血液スメアで赤血球内に輪状体を疑う所見があり、マラリアを疑われて当院へ転院となった。

**既往歴：**なし

**家族歴：**鎌状赤血球症なし

**生活歴：**両親はギニア人、本児は日本で出生し、今回が初めての海外渡航であった。当院受診時の問診で当院入院2か月20日前から16日前までの約2か月間、父の実家がある西アフリカ、ギニアの首都コナクリに滞在したことがわかった。また、入院1か月前に発熱、下痢、嘔吐を認め、現地の病院でマラリアと診断され治療し、症状の改善を認めていた。同時期に父と弟もマラリアに感染し内服治療を受けたが、詳細は不明であった。

**マラリア対策：**屋内での蚊帳は使用していたが、防虫加工されていたかは不明であった。屋外での蚊忌避剤使用はなかった。渡航外来の受診やマラリア予防内服は行っていなかった。

**身体所見：**意識清明、体温 37.3℃、心拍数 120 回/分、呼吸数 28 回/分、血圧 92/43mmHg

眼瞼結膜貧血あり、眼球結膜黄染なし、口腔内



図1 当院のマラリア迅速検査

BinaxNOW<sup>®</sup> MalariaにおいてT1とT2にラインを認め、熱帯熱マラリアもしくは混合感染を示唆する結果であった。

出血斑なし、呼吸音清、心雑音なし、肝脾腫なし、腹部平坦軟、圧痛なし、四肢末梢冷感軽度、皮膚ツルゴール低下なし、頸部・腋窩・鼠径部リンパ節腫大なし

**検査所見：**血液検査で正球性貧血と血小板減少、CRP上昇を認めた(表)。胸部X線写真で浸潤影や胸水貯留はなかった。触診では確認できなかったが、腹部エコーで肝脾腫を認めた。マラリア迅速検査(BinaxNOW<sup>®</sup> Malaria, Alere Inc., Waltham, the USA, 日本国内未承認診断薬)は熱帯熱マラリアと熱帯熱マラリア以外で両方陽性と

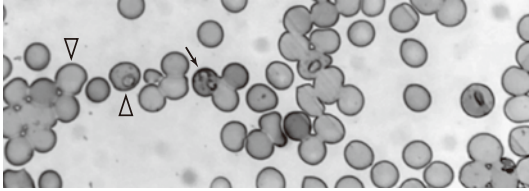


図2 当院の血液ギムザ染色

赤血球内に2個の輪状体形成があり(矢印), 感染赤血球と非感染赤血球の大きさは同程度であった(▽: 赤血球の大きさの比較), 原虫寄生率は3.4%であった.

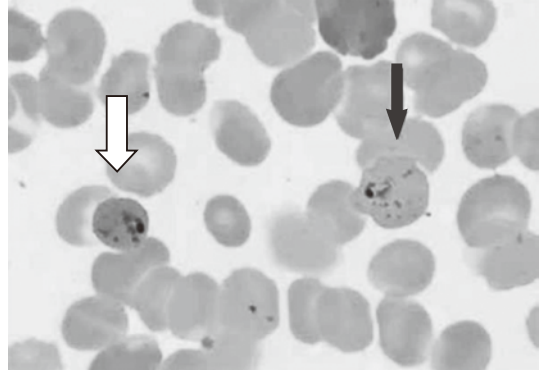


図3 国立感染症研究所の血液ギムザ染色

熱帯熱マラリア原虫(白矢印)のほかに, 非感染赤血球よりも大きい感染赤血球(黒矢印)を認め, 卵形マラリアあるいは三日熱マラリアが疑われた.

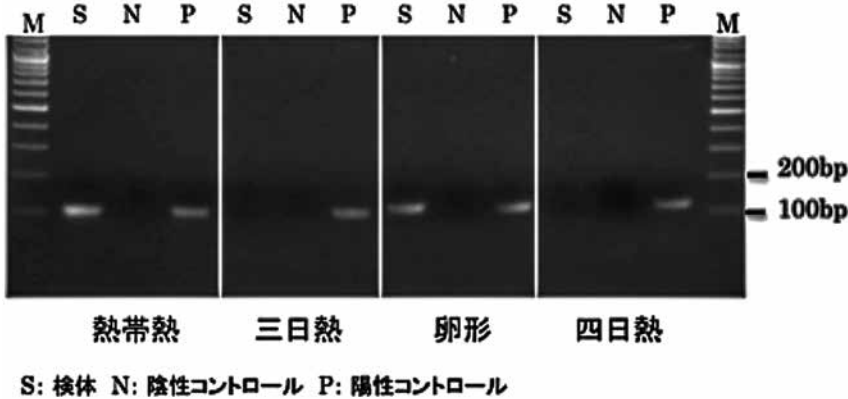


図4 Nested PCR 結果

今回の症例の検体は, 熱帯熱マラリアと卵形マラリアでバンドを認めた.

なり(図1), 血液ギムザ染色では赤血球内に2個の輪状体形成があり, 感染赤血球と非感染赤血球の大きさは同程度であった(図2). 赤血球への原虫寄生率は3.4%であった.

**入院後経過:** 迅速検査, 血液ギムザ染色の所見から熱帯熱マラリアと診断した. 国立国際医療研究センターのマラリア診断・治療・予防の手引きに記載されている重症マラリアの徴候のうち, 貧血(Hb < 8g/dL), 原虫寄生率 > 2%の所見は該当したため<sup>3)</sup>, 静注治療の適応も考慮したが, 全身状態や経口摂取は保たれていた. 合併症のない熱帯熱マラリアの治療としてあげられている, アトバコン・プログアニル, アルテメテル/ルメファントリン, メフロキンは同等の治療効果があるため<sup>4)</sup>, 当院ですぐに入手可能であったアトバコン・プロ

グアニルの内服で治療を開始した. アトバコン・プログアニル 250mg/100mg/日を標準的治療期間である3日間内服した時点で, 原虫寄生率は1.8%だったため, 治療を継続して0%となるまで計5日間内服してから退院した. 当院の迅速検査では熱帯熱マラリアの単独感染もしくは混合感染を示す結果となっていたため, 国立感染症研究所に同検体の追加精査を依頼した. 血液ギムザ染色の鏡検では, 感染赤血球の中に, その大きさが非感染赤血球より大きいものも確認され, 卵形マラリアあるいは三日熱マラリアが疑われた(図3). Nested PCR 検査<sup>5)</sup>では熱帯熱マラリアとともに卵形マラリアが検出され(図4), 治療開始7日後に, 熱帯熱マラリアと卵形マラリアの混合感染と確定診断した. プリマキンによる溶血発作のリス

クを考慮し、DOJINDO G6PD Assay Kit-WST を用いた迅速検査で Glucose-6-phosphate dehydrogenase 活性が正常であることを確認した後、治療開始 13 日後から卵形マラリアの肝内休眠体に対するプリマキン 0.5mg/kg/日の内服治療を 14 日間行った。

当院入院時に認めていた血小板減少、貧血は内服治療開始後より徐々に改善し、治療開始 29 日後には Hb 10.4 g/dL、血小板 35.2 万/ $\mu$ L と自然軽快を認めた。

## II. 考 察

マラリアを診断するにあたり、渡航歴の聴取は重要である。近年の日本におけるマラリアは全て輸入症例であり<sup>2)</sup>、渡航者発熱の患者として対応することになる。北米、ヨーロッパを中心とした 24 か国、53 の渡航外来を受診した、渡航後発熱者の 23.3% がマラリアと診断され、その中でも 70.6% が熱帯熱マラリアであったという報告がある<sup>6)</sup>。熱帯熱マラリアは重症化すると脳症、腎症、肺水腫/急性呼吸窮迫症候群、播種性血管内凝固症候群をきたし致死的なことから、熱帯熱マラリアか否かの判断を迅速に行う必要がある。マラリアの症状は非特異的であり、上気道炎や胃腸炎と誤診されることも多い。熱帯熱マラリアの典型的な潜伏期は 7 日～1 か月で、免疫があるとそれよりも長いこともあり、潜伏期から疑われる時期の渡航歴の有無は重要である。渡航歴は、渡航地域の国名だけでなく滞在した都市名と具体的な日付で滞在場所別に滞在期間を把握し、現地での活動内容、マラリア予防対策の有無など丁寧な聴取を行う。熱帯医学専門家がいない施設といる施設で比較をすると、いる施設では初診時に検査を施行してマラリアの診断がされているのに対し、いない施設では半数以上が初診時に見逃されているとの報告がある<sup>7)</sup>。

一般的に熱帯熱マラリアは、急激に症状が進行し重症化する。本症例は診断されるまで 2 週間と経過が長く、貧血、血小板減少が進行し、原虫寄生率が高いわりには、全身状態は保たれていた。臨床経過と重症度が乖離した要因として、ギニアでのマラリア既感染により獲得された免疫のため

重症化を免れた、もしくはギニアでの治療が不十分だったため、原虫が完全に消失せず、入院直前に新たに熱帯熱マラリアを発症した可能性が考えられた。混合感染が重症度に与える影響については、熱帯熱マラリアと三日熱マラリアの混合感染では軽症化した例<sup>8)</sup>、重症化した例<sup>9)</sup> いずれも報告があるが、熱帯熱マラリアと卵形マラリアの混合感染については報告数自体が少なく、先行研究もなかった。急性期のアトバコン・プログアニル内服が標準的な 3 日間で原虫寄生率が 0% にならず、5 日間を要した点に関しては、消化器症状による薬剤の吸収が悪かった、小児用薬剤が緊急で入手できず成人用を粉砕して内服したため剤形が吸収には適当でなかった、原虫寄生率が高かったことなどが影響したことが考えられる。

日本での小児の症例は、2006 年から 2014 年に輸入症例が 11 例で、年間 1 例ほどと実際数は少ない<sup>2)</sup>。しかし一方で、小児は渡航後マラリアの高リスク群である。小児の渡航後マラリアの特徴として Visiting Friends and Relatives (VFR) という現地に住む家族や友人を訪ねる旅行形態があげられている。現地の疾患に免疫のない児が渡航外来を受診せずに現地の住居に滞在し、現地に住む人と同様の生活をするために、感染症のリスクが高い。渡航後マラリア全体の 35～65% が VFR であるが、小児の渡航後マラリアに関しては 80% が VFR であるという報告もある<sup>10)</sup>。

熱帯熱マラリアかどうかを迅速に判断することは感染者の生命予後にかかわるが、混合感染を正確に診断することも治療方針を決定するために重要である。特に卵形マラリアと三日熱マラリアは肝内休眠体に対しても治療が必要である。見逃すと数年後に再発する可能性もあるため<sup>4)</sup> 診断する意義は大きい。渡航後マラリアの混合感染の割合は 1～2.1% で稀であるが、流行地では 4～8% となっている<sup>8-10)</sup>。VFR による感染が多い小児では、流行地への渡航歴がある際は混合感染も念頭におく。本症例のように熱帯熱マラリアとの混合感染が 90% を占めており<sup>9)</sup>、まずは重症化しやすい熱帯熱マラリアの治療を速やかに行う。迅速検査の感度は、熱帯熱マラリアでは 100% に近いが、三日熱マラリアは 66.0～88.0%、卵形マラリアは

5.5～86.7%，四日熱マラリアは21.4～45.2%と低い<sup>12)</sup>。重症度の判断や原虫種の同定には、血液スメアやPCRが必要であるため、診断経験があり、設備の整った専門施設との連携が欠かせない。

また、本症例では今後もギニアに渡航する可能性があり、マラリアに対する予防内服の選択肢もあるため渡航前のトラベルクリニック受診を勧め、滞在中は蚊帳や虫除け剤を用いて防蚊対策をとること、渡航後に発熱した際は医療機関に相談することを指導した。

### 結 語

発熱、嘔吐、下痢症状を主訴に受診し、渡航歴聴取を契機に熱帯熱マラリアと卵形マラリアの混合感染と診断された症例を経験した。詳細な渡航歴からマラリアを疑い、まずは緊急性のある熱帯熱マラリアを鑑別した。小児は渡航後マラリアの高リスク群であり、急速な経過で致死的になりうるため、専門施設と連携して診断治療を行った。混合感染は稀ではあるが、肝内休眠体を形成するマラリアでは治療方法が異なるので診断を行う必要がある。

**謝辞：**血液スメアの鏡検・血液PCRを施行していただいた国立感染症研究所・寄生動物部・第3室 案浦 健先生、中野由美子先生、Glucose-6-phosphate dehydrogenase 活性を測定いただいた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 狩野繁之先生に深謝いたします。

発表に際し、御家族から論文掲載についての承諾を得ています。

日本小児感染症学会の定める利益相反に関する開示事項はありません。

### 文 献

1) WHO : “World Malaria Report 2016”. <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/252038/>

- 1/9789241511711-eng.pdf (参照 2017/12/08)
- 2) 国立感染症研究所: 感染症発生動向調査におけるマラリア報告症例の特徴 2006年～2014年前期. 病原微生物検出情報 35 : 224-226, 2015
  - 3) 平成 28 年度日本医療研究開発機構, 感染症実用化研究事業 : わが国における熱帯病・寄生虫症の最適な診断治療体制の構築, マラリア診断・治療・予防の手引き 第 4 版, 2017. <https://www.dcc-ncgm.info/resource/> (参照 2017/12/08)
  - 4) Gutman PJ, et al : Plasmodium species (Malaria). Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases (Sarah S. Long, et al), Fifth Edition, Elsevier, Philadelphia, 2017, 1342-1350
  - 5) Kimura M, et al : Identification of the four species of human malaria parasites by nested PCR that targets variant sequences in the small subunit rRN : A gene. Parasitol Int 46 : 91-95, 1997
  - 6) Leder K, et al : GeoSentinel Surveillance of Illness in Returned Travelers, 2007-2011. Ann Intern Med 158 : 456-468, 2013
  - 7) Kevin C, et al : Imported Malaria : Prospective Analysis of Problems in Diagnosis and Management. Clin Infect Dis 27 : 142-149, 1998
  - 8) Luxemburger C, et al : The epidemiology of severe malaria in an area of low transmission in Thailand. Trans R Soc Trop Med Hyg 91 : 256-62, 1997
  - 9) Genton B, et al : Plasmodium vivax and Mixed Infections Are Associated with Severe Malaria in Children : A Prospective Cohort Study from Papua New Guinea. PLoS Med 5 : 881-889, 2008
  - 10) Angelo KM, et al : Malaria after international travel : a GeoSentinel analysis, 2003-2016. Malar J 16 : 293, 2017
  - 11) Menner N, et al : Uncommon Manifestation of a Mixed-Species Malaria Infection: Cryptic Falciparum Malaria in a Traveler With Successfully Treated Tertian Malaria. J Travel Med 19 : 133-135, 2012
  - 12) Maltha J, et al : Malaria rapid diagnostic tests in travel medicine. Clin Microbiol Infect 19 : 408-415, 2013

---

A Guinean 4-year-old girl with mixed infection with *Plasmodium falciparum* and *Plasmodium ovale*

Saki KINOSHITA<sup>1)</sup>, Yuta AIZAWA<sup>2)</sup>, Kotaro ARAKI<sup>2)</sup>, Mai ARAI<sup>3)</sup>, Yuho HORIKOSHI<sup>2)</sup>

- 1) *Department of General Pediatrics, Tokyo Metropolitan Children's Medical Center*
- 2) *Division of Infectious Diseases, Department of Pediatrics, Tokyo Metropolitan Children's Medical Center*
- 3) *Department of Pediatrics, Fussa Hospital*

Malaria is a mosquito-borne infection and endemic mainly in the tropics and sub-tropics of Africa, Asia and South America. Severe or fatal diseases predominantly developed by *Plasmodium falciparum*, which should be treated promptly with antimalarial agents. Therefore, differentiating malaria diagnosis is essential in febrile travelers returning from endemic areas. This study, hereby, reports a rare pediatric case of mixed *P. falciparum* and *Plasmodium ovale* infections. A previously healthy- 4-year-old girl was seen by a local physician for fever, vomiting and diarrhea lasting for 16 days. After recognizing her travel history of an endemic area, she was suspected of having malaria and referred for further management. Her Guinean parents moved to Japan 6 years previously, and the patient was born and raised in Japan. She had stayed in Guinea for two months during two months and twenty days prior to hospitalization. She had a history of malaria, which was treated in Guinea. Diagnosis of *P. falciparum* was made by the rapid antigen test and blood smear with Giemsa staining. She was treated with oral atovaquone-proguanil. As a rapid antigen test also was positive for non-*P. falciparum*, a mixed infection with *P. ovale* was confirmed subsequently by smear and polymerase chain reaction. Treatment with primaquine was added for hypnozoite of *P. ovale*. In general, malaria cases present with non-specific symptoms, therefore, taking travel history to endemic areas is critical for diagnosis. Mixed infections should be considered, as additional treatment is required for hypnozoite..

**Key words:** *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium ovale*, mixed infection, travel history, infant

(受付：2018年1月22日，受理：2018年4月18日)

\* \* \*