

“熱帯地渡航における健康管理”

—マラリア対策を中心に—

第2回 I. 抗マラリア薬（続き）

田 中 真奈実

5. 抗マラリア剤の実際（続き）

4) プリマキン

図11, 12にプリマキン製剤を示す。プリマキンは、マラリア治療薬といつても、クロロキンやメフロキンの様に赤血球中のマラリア原虫を駆逐するのではなく、肝臓細胞内に残存する虫体を死滅させるために用いる。従って、その用法・適応患者は他の薬剤の場合と全く異なる。

マラリア原虫の生物学・病理学の抄説は次回に譲るので、ここで最少必要限の紹介のみ記述すると、人間に感染するマラリア原虫に4種あり（表1参照）、そのうち良性のもの（致死に至る危険性の少ない、あるいは全くないもの）に三日熱マラリアと卵型マラリアがある。これら2種のマラリアはクロロキン感受性であり、基本量の投薬で治ゆするため、医師にとっても扱いやすい感染症の一つである。

しかし、これら良性種は、肝細胞内に休眠型虫体を残存する特徴を持ち、以下の2点の影響を残す。

- ① クロロキンによる治療後年余に渡って再発の危険性が残る（20年以上たってからの再発としか考えられない例あり）。
- ② しかし、体内に虫体が存在するために免疫機構が活性化され続けるため、頻繁に熱帯渡航を繰り返す人々にとって、再感染の危険性を減ずることができる。

プリマキンの処方は、15mg（塩基としてのプリマキンの総量）を毎日、合計14日間服用する。図11, 12はインド製のプリマキン製剤を示したが、概ねピン

TANAKA, Manami : Health Care in Tropics : Prevention and Treatment of Malaria (2)

筑波大学基礎医学系

ク～赤色のタブレットである。クロロキン、メフロキン等により血内型のマラリアを治療した翌日より開始というのが原則である。

本誌の読者は多く頻繁に、かつ定期的に熱帯渡航される方々であろう。もちろん、最も望ましいのは、マラリアを含め、一切事故・病気もなく研究・調査に従事し続けることであるのだが、もし不幸にして三日熱（卵型）マラリアに感染してしまった場合、プリマキンにより根治療法をするかどうかについては、以下の諸条件を考慮の上、ホームドクター（チームドクター）と相談して決められた。ただし、ここで決断するのに急ぐことはないことを強調しておく。

- ① 血内型に対する治療（クロロキン、メフロキン、あるいは医師によってはファンシダール、キニーネ等）により、あるいは併発する疾病により肝機能障害を合併した場合は、しばらく遅らせて何ら差しつかえない。
 - ② これからも定期的にマラリア流行地に行かなければならず、少しでも再感染の可能性を減じたいと思うならば、プリマキン治療は必要ない。
 - ③ しかし、その場合、たとえ虫体が残存していても再感染の危険性はゼロにはならないこと、マラリア原虫という生物が生きて自分の身体と共に存しているのだ、という自覚が常に必要である、ということに留意されたい。
- 農・林学関係の研究者には、“この職業は一生のものであり、私は一生熱帯と共に存しなくてはならないから、身体ごと共存することにする”として、プリマキン治療を不必要と決断する方もある。医療体制としては、この様な方々の年毎のプロジェクト、こまめな定期的連絡による健康状態のチェックに加え、いざという場合の薬剤の配備を怠らないので、安心して研究していただける様な準備を整えておくことができる。

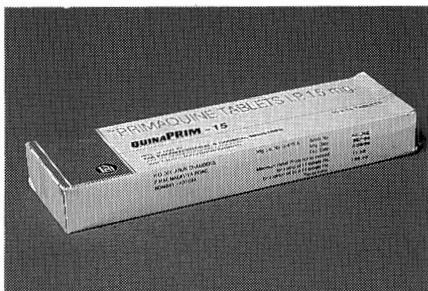


図 11 プリマキン（インド製）



図 12 プリマキン錠剤

表 1 ヒトのかかるマラリアの種類

名 前	発熱周期	症 状
三日熱マラリア	72 時間	発熱や悪寒、軽い脾腫が見られる。風邪に似ており高熱が出るが生死に関わることはまれである。クロロキンがよく効く。
熱帯熱マラリア	48 時間 (もしくは不定)	発熱や悪寒が見られる。最も悪性であり短期に増殖して生命に関わる。クロロキン耐性株が多く適切な治療を受けられなければ 1~2 週間で死に至る。
卵型マラリア	48 時間	三日熱マラリアに似ており症状は比較的軽い。他のマラリアとの混合感染に注意する必要がある。
四日熱マラリア	72~96 時間	形態は三日熱マラリアに似ているが高頻度に腎糸球体を侵し腎障害を起こす。発熱周期はやや遅いが生物学的特性は熱帯熱マラリアに近い。腎病変に進むと完治は困難である。

それよりも、昨今問題なのは、期限切れの薬剤（しかも高温多湿な日本において室温放置）や、多くはファンシダールによって治療中併発した肝機能障害、アレルギー症状によって、プリマキンによる付加治療を断念せざるを得ないどころか本質的に血内型の治療さえ不十分にしかできないケースが増えていることである。この様な場合、併発した症状により入院加療・安静時期が月単位で加算され、患者側に多大な肉体的、精神的苦痛を与えるのはもちろんのこと、早晚血中に残存したマラリア原虫が再び増殖してくるわけで、何のために医院を来診したかわからなくなってしまう。

私の経験例では、帰国直後発症したマラリアで医院を来診したきり、1か月以上も帰宅できなかったケースが多くあり、本人のみならず、家族・職場・プロジェクト全体への被害は測り知れない。これは、プリマキンの項で述べることではないかもしれないが、プリマキンで治療しようと考える患者は“既に助かった”患者であること、“既に助かった”患者といえるカテゴリーに属すること自体、難しいケースも多いということを読者に印象づけたい。

ここで、昨年より、プリマキン製剤が製造中止になっていることに注意を喚起したい。これは、会社の経営状況により販売数の減少している「商品」を切り捨てたのか、何か水面下で重大な医療事故があったのか、定かではないが、今後再生産状況とも照らし合わせて情報収集に努力している次第である。

5) キニーネ

一番頼りになる抗マラリア薬であり、かつ、一番使用したくない薬でもある。使用したくない理由は、

- ① キニーネを使わなくてはならぬ状況とは、即ち、患者の容態が重篤で、生命にかかわるという状況である。しかも一刻を争う。
- ② 従って、投与量も多くしかも長期に渡り、前述した副作用とか後障害を云々している余裕がなく、治療後もしばらく患者を拘束（入院、通院に関わらず）しなくてはならない。

キニーネは、硫酸キニーネなら1.2~1.5gを毎日、1週間に渡って投与し、しかもこれにテトラサイクリンを2g毎日、やはり一週間併用する。患者の容態が悪くて経口投与できなければ点滴として注射薬（キニマックス）を使用する。キニーネ（日本でも市販されており、硫酸キニジンとして入手可能）は白色タブレットで各国产のものがあり（図13~15）、インド等熱帯諸地域では、診断がつけば、キニーネを投薬するところも多い。

第二次世界大戦後は、クロロキンに押されて使用量が減じたが、クロロキン耐性マラリアの発生に伴って見直されてきている。しか

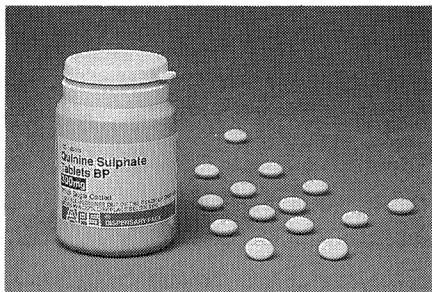


図 13 硫酸キニーネ（イギリス APS 社）

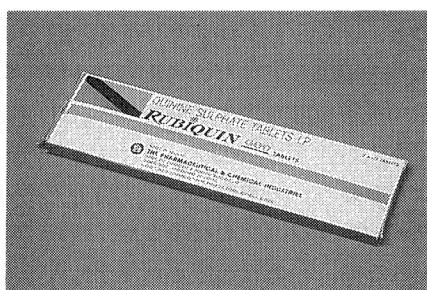


図 14 硫酸キニーネ（インド製）



図 15 硫酸キニーネ（インドネシア製）

し、使用量がケタ違いに大きいのと、併用するテトラサイクリンの副作用もあって、重症例、即ち、見過ごされて重症になってしまった例以外には使用したくない薬剤である。

ただし、ファンシダールと並んで、日本の薬局方で入手し得る数少ない抗マラリア剤ということもあり、第一選択剤として使用しなくてはならない一般医陏が多いことも事実である。ただし、あまり多く処方する薬剤ではないため、古い錠剤をそのまま保管してある所も多く、必ず有効期限・保存状態(4~14°C、暗所)を確認してから服用しなくてはならない。効力の大きいものほど、それ自体の副作用、リバウンドも強く、変性成分の毒性も大きい。

注射用キニーネ(キニマックス)の図はここに示さない(決して一般の目に触れるものではなく、不必要)。しかし、その効果は絶大で、脳マラリアに著効、救命し得たという例も多くある。

昨年、非常に強い感銘を受けたマラリアの2例がある。両者は渡行先こそ違うが、同じくクロロキン耐性熱帯熱マラリアで、どうしてそう断定できるかと言うと、どちらもクロロキン予防内服をしていたからである(1か月以上)。既に現地で感染していたと考えられるが、服用したクロロキンのせいでマラリア原虫の成長速度が多少遅れたのか、発症は日本帰国後であった。医師を訪れた際、本人もマラリアの疑いをはっきり口に出しているし、それより相方共に意識ははっきりしており、何より自分で歩いて来診することができたのである。

医師側はマラリアの経験なく、かつ、病院に抗マラリア剤など一つもなかった。この時、一方は市販されて手に入るものを文献を必死で探し、ファンシダール入手、服用後患者は急逝した。もう一方は、医師がマラリアを良くは知らないが“非常に恐い病気”と思い、熱帯病に強いはずと思う友人に問い合わせの上、友人手持ちの注射用キニーネを投与、患者は3日で回復、1週間で退院した。

これらケースの問題点を列記してたらきりがない。この「熱帯林業」の読者諸氏に投げかけたい問題意識は、上記急逝されたケースで、医師が“クスリがない”とパニックしている時、チームメンバーがクロロキンはもちろん、キニーネを個人購入で所持していたことである。今後益々推進される日本の学術調査、共同研究、企業も参加する国際協力のために、科学、医療、そして現場を一体化していくことが絶対に必要なのであり、チームメンバー、共同研究班は単にデータのみならず分かち合うものがあるだろうと思う。

これは最悪の場合であるが、メンバーが倒れた場合、プロジェクト遂行か看

病かで苦しい選択を迫られることもあるであろう。名古屋大・武岡洋治教授のファンシダール予防投薬によるスティーブンス・ジョンソン症候群闘病記を見ると、何故生死の境をさまよう病人を一人残し、栄養補給もままならぬ地に何週間も、日本本国より誰も看病・救出に行くこともなく、置きざりにされたか、と暗い気持ちになる。他方、インドにおいてやはり熱帯熱マラリアに倒れた研究者は、別のプロジェクトメンバーの親身な看護によりことなきを得た。

この時、インドでは即座にキニーネを処方し、そのあまりの速効力にかえって心身の消耗度が強く、患者が脱水症、低栄養であえぐ時に出される病院食がカレーなのである。この時、プロジェクト進行を度外視しても、手持ちの食料・飲料（水）を必死に調合して完全看護にあたってくれた同僚がいなければ、生命はもちろん、後障害等大変な事態になっていたであろう。

“自分を大切に”ということは、第一回の稿でも申し上げたが、いわゆる“危機管理”，思わぬ事態が発生した時は、“生命を救う”ということを第一義に考え、そのために動く、と考えたいものである。事故・外傷等は目に見えるものであるが、内科疾患は当初わかりにくいものも多い。チームメンバー同士で細かく気づかい合うことも大事に至らぬための大きなささえであろう。

6) ファンシダール

現在日本で市販されている抗マラリア剤では最も良く使われている薬剤であろう。クロロキン耐性熱帯熱マラリアにも効果があるので一般医院にとってはなじみやすい。ところが、この速効がくせもので、短時間にあまりに多くの死虫を生ずるせいか、薬剤そのものの一般毒性が強くさじ加減がやりにくいのか、アレルギー症状、肝機能障害発生例を多く見る。全体のパーセンテージがいくらかはわからないが、私の経験（関与）した例で、ファンシダールを使用して無事な例は皆無である。従って私はファンシダールを処方したことは一度もない。

昨年、一昨年とファンシダールの薬禍が大きく報じられ、日本のみならず科学の発展に貴重な学究の徒を犠牲に出すことにより、その使用則が改められ、予防内服禁忌と徹底されたと信じていたが、本年になってもなお、ファンシダールを予防薬として服用している例を散見する。“これでいいと言われたから” “今まで大丈夫だったから”と服用の動機はさまざまである。

ここでもう一度、薬とは何か、何のために使うのかを想起していただきたい。人智の及ぶ方法論には必ずそれなりの限界があり、人間の身体は、その解毒・浄化能力にも限界がある。

“薬というものは恐ろしいものだ、正しく使われれば命を救うが量をあやまてば苦しみを人に与える。何の考えもなしに薬を良いものとだけ信じて人にすすめるとはどういうことだ。”

と、幸田露伴の言にある（青木 玉 著、「小石川の家」より抜粋）。医療現場は病の、薬の恐ろしさをもって瞑すべし、患者側は頼ろうとする心の弱さと闘うべし。

7) マラリア予防投薬

第一回に記した通り、私は原則的には予防薬投与には反対である。しかし、やむを得ない事情により、予防対策を考慮せざるを得ない場合があることは否めず、それにしても限りある予防効果を信じて、いや祈って、以下の処方を紹介する。

- ① クロロキン 週1回 300mg (塩基として)
- ② メフロキン 週1回 250mg
- ③ パルドリン 毎日 100mg (図16)

いずれもマラリア流行地に入る1週間前から開始し、帰国後2-3週間、多い時は6週間まで続けるのが良いとされる。副作用の点からみても、せいぜい流行地では1か月～1か月半続けるのみで、合計2か月以上の服用は絶対に勧められない。現在クロロキン耐性マラリア株がまん延し、かつ、服用量を少しでも減らしたいところから、EC諸国の学術調査チーム（特に寄生虫学研究者）、北米諸国ではメフロキンが用いられる。しかし、決して最長3か月を越えないこと、と注意があり、これを越えなければならない場合は、計画全体を見直す必要あり、とされる。

マラリア感染の危険率は、蚊によって吸血される頻度に比例する。従って、

熱帯の雨季に文字通り雲霞の如く蚊の発生する地域に滞在すれば、まずマラリアの感染率はかなり高くなると考えなくてはならない。何もそんな時にそんな所へ行かなくとも、と思うのは一般人であって、仮にも世界に誇る日本の科学は時にチームで時に個人で、危険をかえりみずに専門家を派遣し続けるのである。といっても、それ



図16 予防用パルドリン（イギリス ICI 社）

は各分野の専門家のこと、いやいや派遣されるのではなく、自ら必要性を認識した上で行動なのだが、こういう地域に限って、身近な医者のいるところまで何十キロ、衛生環境など考えたくもないサヴァイバルライフなのである。しかも、研究者が、あるいはチームのメンバーが倒れたということにでもなれば本人の身の、生命の危険に加え、データを取れなかった、というだけではすます、計画自体が頓挫する、というわけで、ほとんど計画当初から現実性を考えるとパニックしてしまいそうなものもある。

研究者としては、飲まず食わず寝ず、の実験計画に私も慣れているのではあるが、これが日本の研究室ならいざしらず、自然が人間などという個体因子を無視して自ら営んでいる様な地域では、自分の生命が幸運の天秤ばかりに乗っているのである。

というわけで、調査研究計画の実情に現地の気象データ、蚊の発生状況、現地の人々における流行度合を検討した上で、チームメンバーと詳細に打合せし、携行薬として主にメフロキンを必要充分量準備することにしている。この場合、保存場所の環境（温度、湿度）を考え、後発部隊に分けて携行することもある。マラリアの危険、副作用の危険に加え、保存環境による変性薬剤、期限切れの薬剤の服用による事故は絶対に避けなければならない。

この様な原則論に加えて、昨今の気象変動による局地的大豪雨、それにひき続く蚊及び衛生害虫の大量発生は、本来安全であった地域でさえ大危険域に変えてしまっている。

渡航前のプロジェクト打ち合わせ、準備のチェック、チームとのディスカッション等ただでも睡眠不足、過労ぎみになっての現地入りである。身体、精神の緊張状態はいかばかりであろう。しかし、ここで薬があれば服用すれば大丈夫だ、と依頼心を起こしてはいけない。買ってすむ安心などこの世のどこにもないのである。そんなものに頼れば、より大きいリスクを同時にしょいこむのである。

さて、第一章をここでひとくぎりとして、次回からは相手をよく知ること、マラリア原虫と人間・そして環境との関わり合い、何故人間はマラリアに感染するのか、を考察して行きたいと思う。さらに今世紀末へ向かってのバトルロイヤル、マラリアワクチン製造戦略、及び同時進行の別プロジェクト“マラリアゲノムプロジェクト”生物学的徹底解析を通じて、関わる研究者たちとその成果を紹介して行きたい。

私自身は後者のマラリアゲノムプロジェクトに関わりを持つことに至った者であるが、その基本理念を幸田文の文章をもって紹介しておく。

“病気は、生きている人のからだが大好きなのだ、と思います。あいは風来坊のねずみと似ていて、食物と住居がないもので、がつがつしています。彼らにとって人のからだはたっぷりした食物であり、こころよい住居なのです。だから病気は人の生きているからだが大好きなのです。

ねずみを追払うには、ねずみおとしや猫の爪や殺そ剤を使うと同時に、彼らに食物を許さぬことが、ぜひ必要です。……人のからだを一時的に部分的においしくなくすることができないか、……彼らがそれまで食物と思い込んでいた人のからだが、急にまずいこと砂のごときものに変じたとしたら、どうでしょう。つまり糧道途絶です。勝敗は早いのじゃないでしょうか。”（幸田文全集第11巻より抜粋。）

謝 辞

本文中に使用される図は筑波大学メディカルフォトセンター白戸信彦氏撮影のものであり、ここに明記すると共に謝意を表します。本文に使用された薬剤は、著者の外に、筑波大学農林学系、東京大学農学部、農林水産省森林総合研究所、環境庁国立環境研究所等多くの皆様の協力により配備されたものであり、ここに謝意を表します。