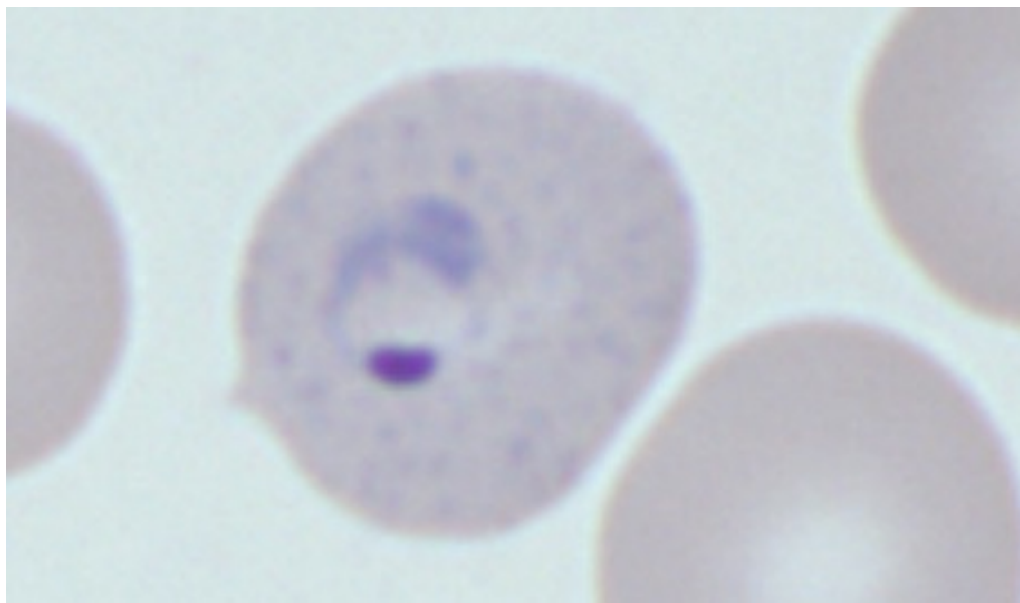


マラリア



今井 孝

imai@niid.go.jp

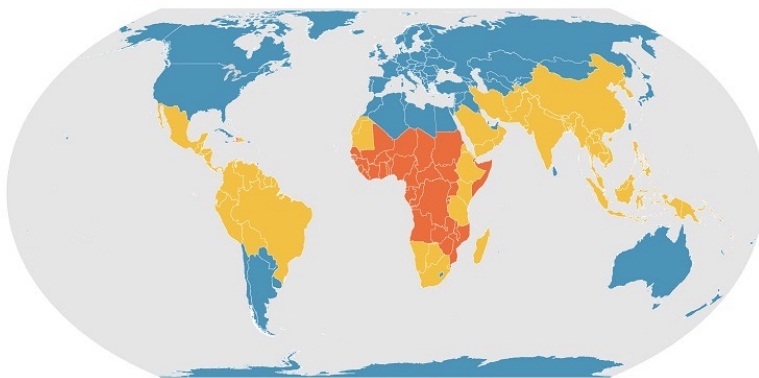
感染制御部
薬剤耐性研究センター
寄生動物部

マラリアの状況


- 毎年2億人以上の感染者
- 全世界人口の約40%が感染のリスク下にある
- 年間**62万人以上の死亡者**

(約90%はサハラ砂漠以南に居住する5歳以下の子供)

- **薬剤耐性株**が多く報告され、全世界中に拡散
- 世界初のマラリアワクチンRTS,Sが開発された
- **COVID-19の影響で、死亡者・感染者数が増加**



■ Malaria transmission is not known to occur
■ Malaria transmission occurs in some places
■ Malaria transmission occurs throughout



Credits

More malaria cases and deaths in 2020 linked to COVID-19 disruptions

6 December 2021 | News release | Reading time: 6 min (1682 words)

العربية
中文
Русский
Español

Worst-case scenario averted, but urgent action needed to meet global malaria targets

New data from the World Health Organization reveal that the COVID-19 pandemic has disrupted malaria services, leading to a marked increase in cases and deaths.

According to WHO's latest [World malaria report](#), there were an estimated 241 million malaria cases and 627 000 malaria deaths worldwide in 2020. This represents about 14 million more cases in 2020 compared to 2019, and 69 000 more deaths. Approximately two-thirds of these additional deaths (47 000) were linked to disruptions in the provision of malaria prevention, diagnosis and treatment during the pandemic.

薬剤耐性マラリア原虫の分布

Pf
アルテミシニン
耐性

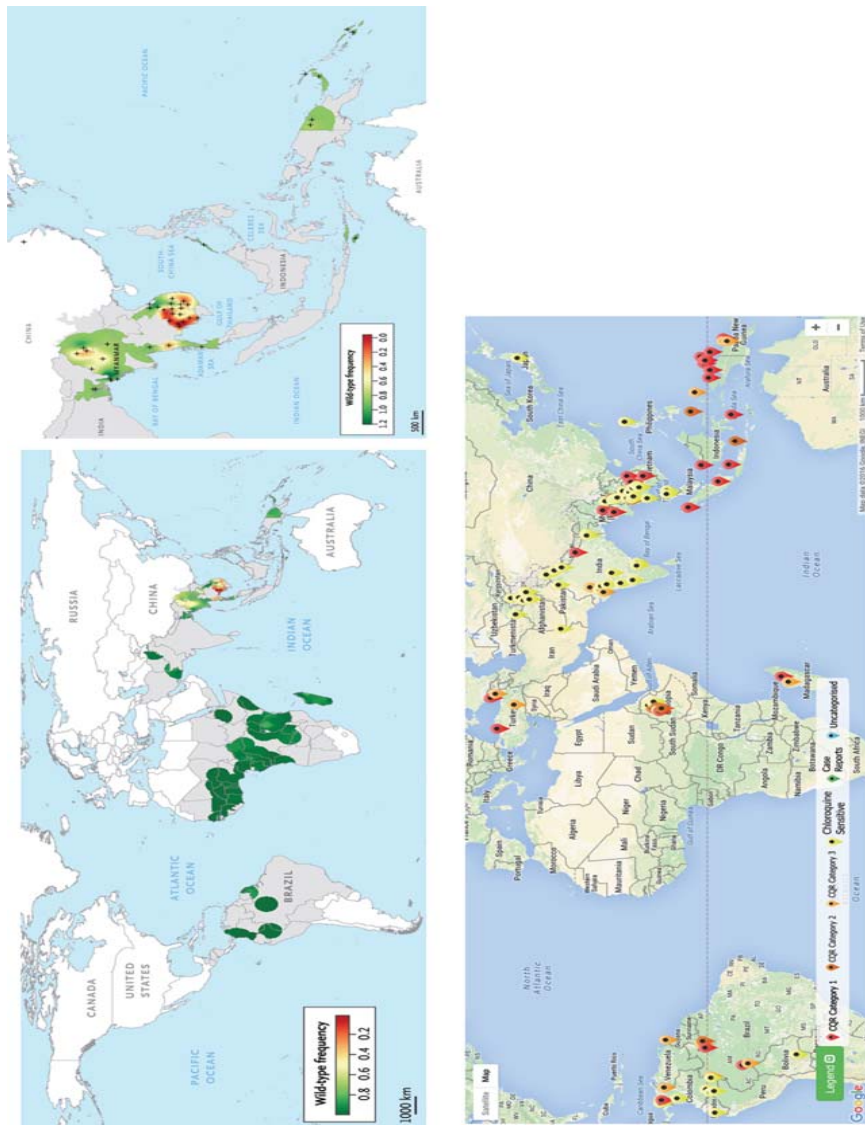


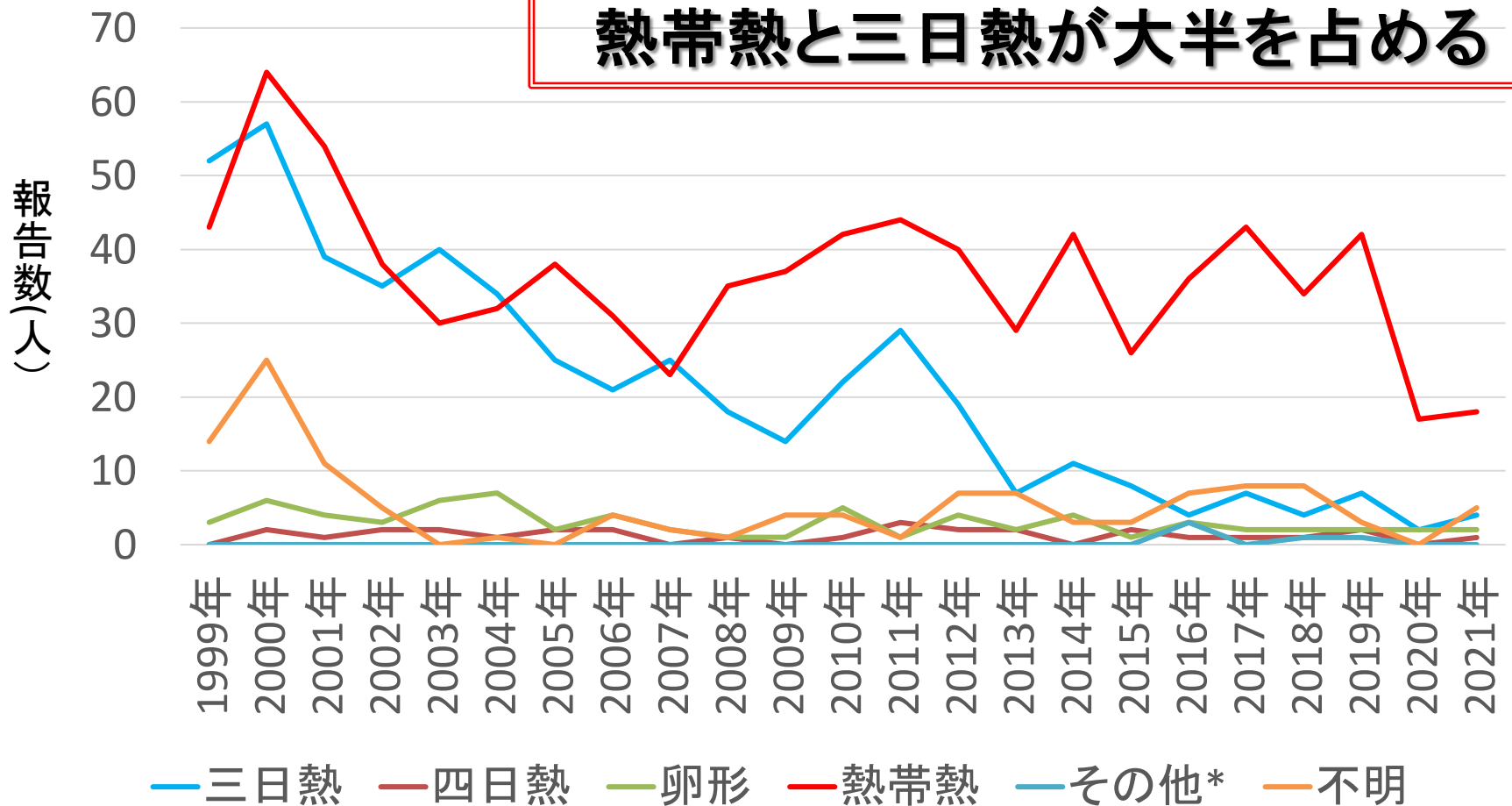
Figure 1. Overview of the current situation of falciparum artemisinin resistance (A), and vivax chloroquine resistance (B). (A) Frequency distribution of the wild-type allele worldwide (left panel) and in Asia (right panel). Malaria-endemic areas are from the maps from www.mapbox.com/resources/endemcity/Pf_mean and shaded in gray. Areas in white are considered malaria free. The frequency of the wild-type allele is shown using the color code shown in the inset. Data were interpolated using two different approaches and the map censored for regions with very low to nil reported malaria prevalence. To generate the world map (left panel), we used an inverse distance-weighted interpolation method with the gstat package, where the inverse distance weighting power was arbitrarily set to 5. (Legend continues on following page.)

クロロキニン

日本への輸入マラリアの状況

日本のマラリア患者

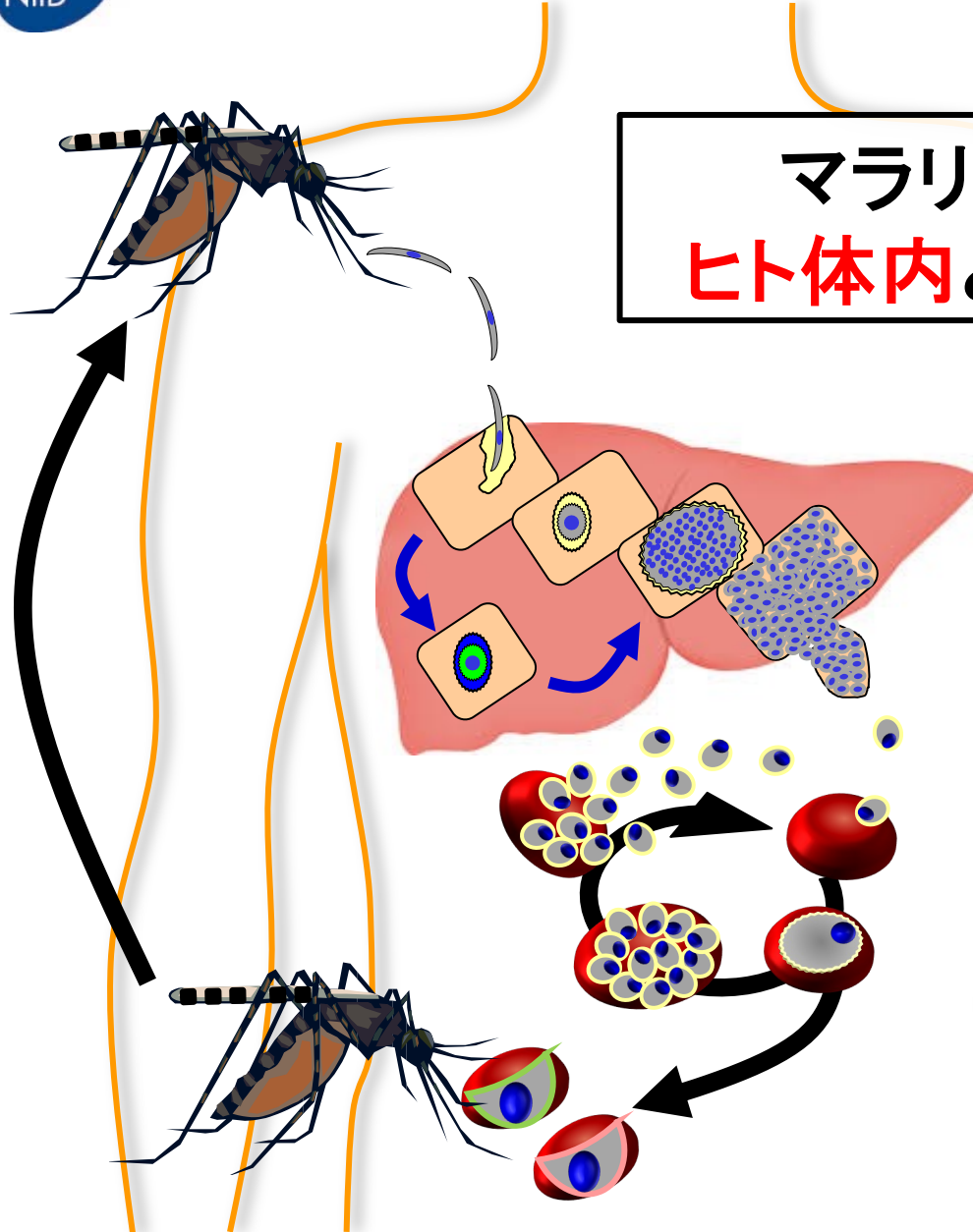
熱帯熱と三日熱が大半を占める



マラリア原虫の発育サイクル



マラリア原虫(病原体)は、
ヒト体内と**ハマダラカ**で増殖する



肝臓期
症状なし
(≡ 潜伏期)

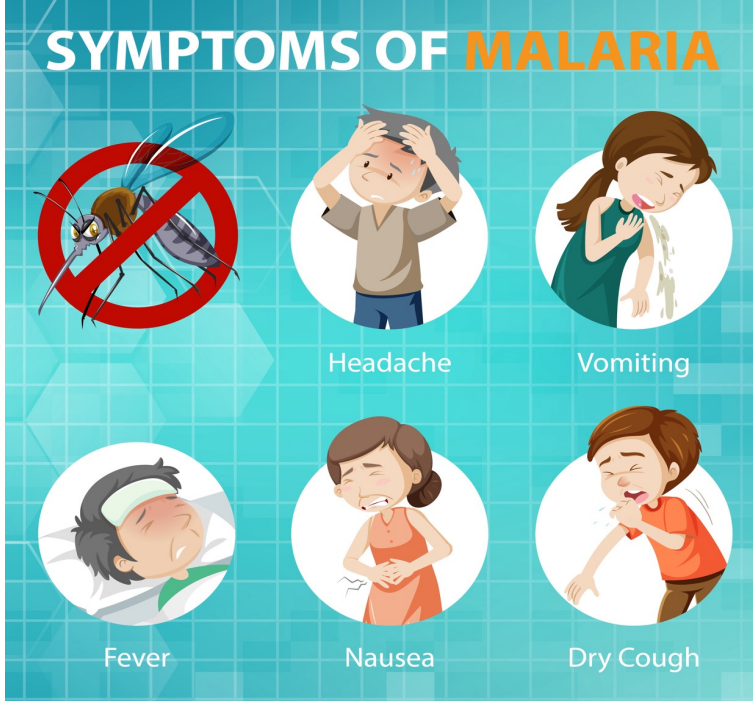
赤血球期
発熱、貧血、脾腫、
脳症(昏睡)、腎不全
etc.,

ヒトに寄生する5種のマラリア原虫

| 種 | 免疫が無い場合の潜伏期(d) | 典型的な発熱周期(h) | 重症化 | 休眠期からの再発 | その他 |
|---|-----------------------|-------------|-----|----------|--|
| <i>P. falciparum</i> 熱帯熱マラリア | 9-14 | (48) | ++ | - | 薬剤耐性原虫が世界的に流行。 原虫寄生率が高くなる。 |
| <i>P. vivax</i> 三日熱マラリア | 12-18* (1年以上の例もある) | 48 | + | ++ | 感染者数がPfと共に大変多い。 |
| <i>P. ovale</i> 卵形マラリア | 12-18* (1年以上の例もある) | 48 | - | + | 原虫寄生率は0.1%以下が多い |
| <i>P. malariae</i> 四日熱マラリア | 18-40 | 72 | - | - | 熱帯熱マラリアとの混合感染が多い 原虫寄生率が極めて低い |
| <i>P. Knowlesi</i> 二日熱マラリア (サルマラリア) | 9-12 以上 | 24 | ± | - | マレー半島、ボルネオ島を中心に流行。 マカク猿からの感染。 熱帯熱マラリアとの混合感染 |

ヒト感染が報告されているサルマラリア原虫は、*P. cynomolgi*、*P. simium*、*P. inui*、*P. brasilianum*については自然感染・アウトブレイクなどの報告がある。(合計5原虫種)

軽症マラリア： 症状・リスク

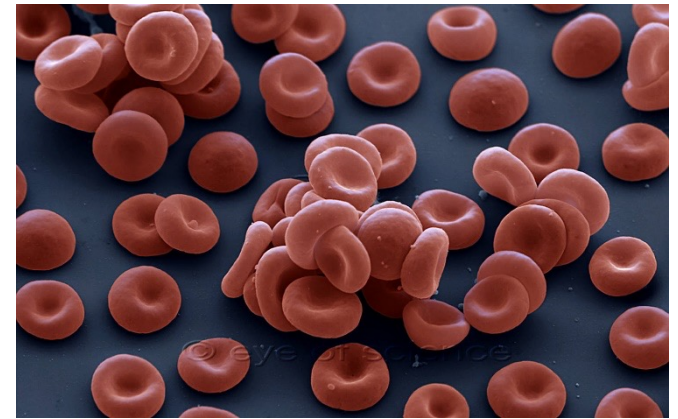
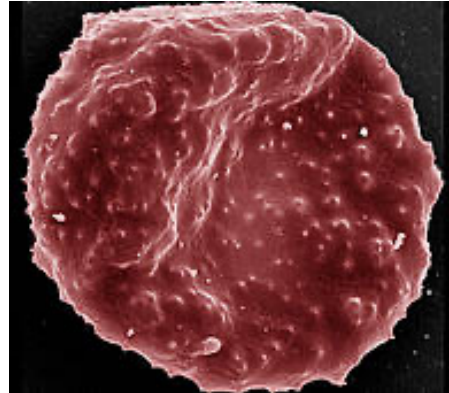


【症状など】

- ✓ 39°C以上の**発熱、貧血、脾腫、頭痛、寒気、筋肉痛、倦怠感、嘔吐、下痢、など**
- ✓ 帰国後**1週間～3ヶ月** (Pfでは1ヶ月)までは発症リスクが高い
(**最長では複数年後の発症例**もある！)

重症マラリア

熱帯熱マラリア : *Plasmodium falciparum* と病態



熱帯熱マラリア原虫が寄生した赤血球は変形し、**接着**する。
 この**血管での接着や塊(ロゼット形成)**が、脳・肺・腎臓などにある毛細血管を閉塞し、障害を引き起こし重篤な症状 (意識障害、昏睡、痙攣、黄疸、頻呼吸、ショック、ヘモグロビン尿、出血傾向、肺水腫、急性呼吸急迫症候群)などを起こすことが死因につながる。

感染経験のない人では特に重症化しやすい! あっという間に死に至る!



マラリア； 検出と原虫種の鑑別

マラリアの鑑別診断

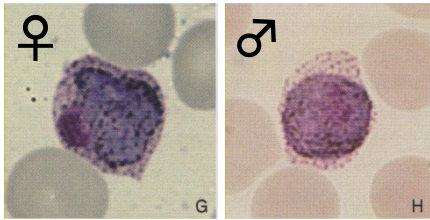
- ▶ 顕微鏡による診断; 形態による種同定
血液薄層塗抹のギムザ染色、アクリジンオレンジ(AO)染色法

- ▶ 迅速診断キット; 原虫抗原の検出
Malaria Rapid Diagnostic Tests (RDTs)

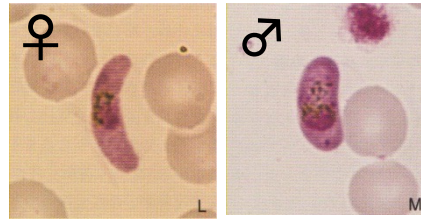
- ▶ 分子生物学的診断法; 原虫種に特異的なDNA配列による種同定
PCR; Nested-PCR, real-time PCR.....
Loop-mediated isothermal Amplification(LAMP)

マラリア原虫鑑別のまとめ

三日熱



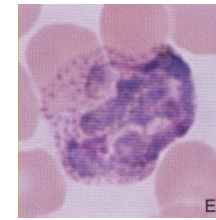
熱帯熱



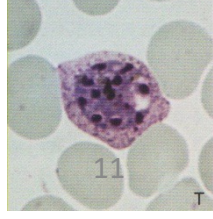
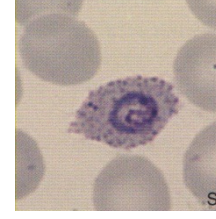
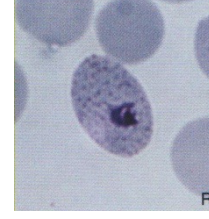
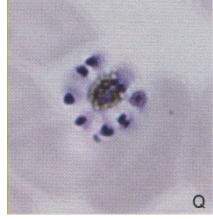
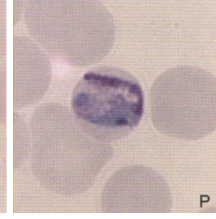
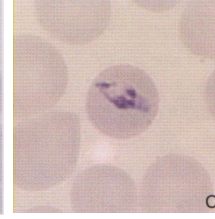
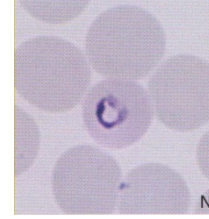
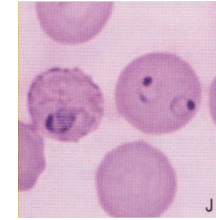
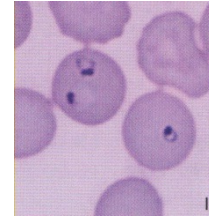
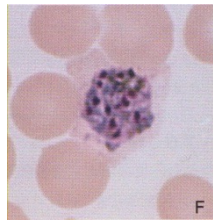
輪状体



アメーバ体



分裂体



感染赤血球
が大きい

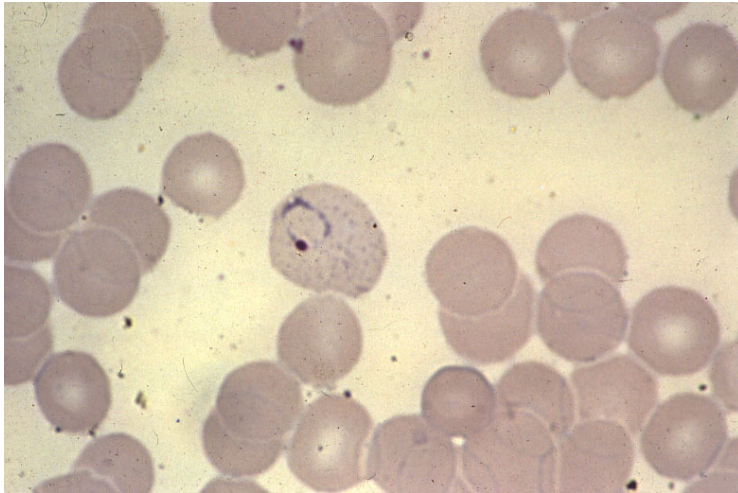
| | 輪状体 | アメーバ体 | 分裂体 | 生殖母体 | |
|-----------|-----|-------|-----|------|----|
| | | | | 雌性 | 雄性 |
| 三日熱マラリア原虫 | | | | | |

感染赤血球
大きくはない

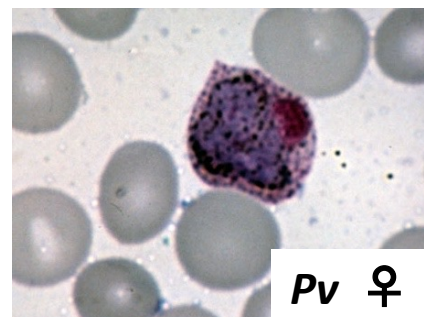
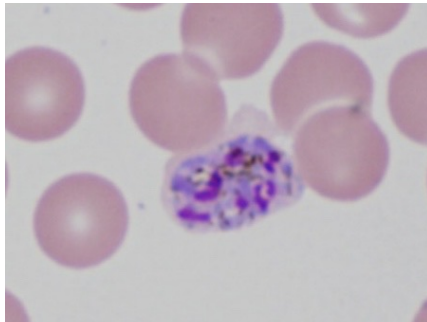
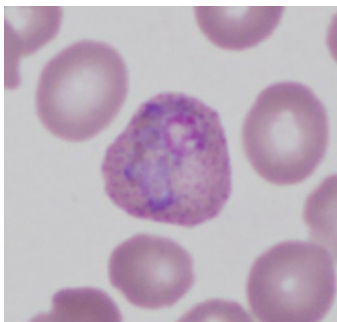
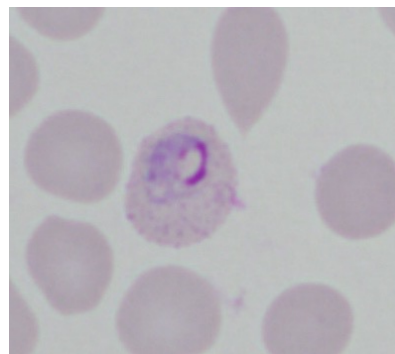
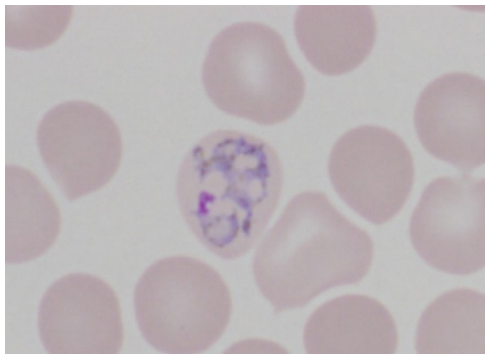
| | | | | | |
|-----------|--|--|--|--|--|
| 熱帯熱マラリア原虫 | | | | | |
| 四日熱マラリア原虫 | | | | | |
| 卵形マラリア原虫 | | | | | |

図156. ヒト寄生4種マラリア原虫の発育上の主な形態的特徴(説明は本文参照)

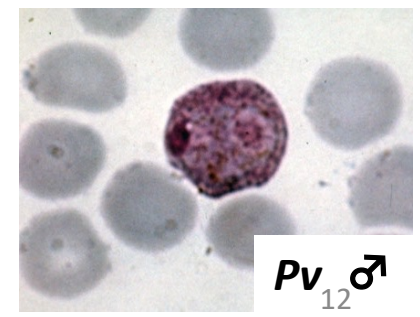
三日熱マラリア原虫 (*P. vivax*)



三日熱マラリア原虫の場合は、**輪状体以外の様々なステージ**が、同じ末梢血による標本で見られることが多く、病態とも直接関係はない。**感染赤血球は大きくなり、シュフナー斑点**がみられる。空胞のように見えるフラジイルな栄養型が特徴的。ツブツブ感。赤内型一発育環に48時間要する。症例数が多い！

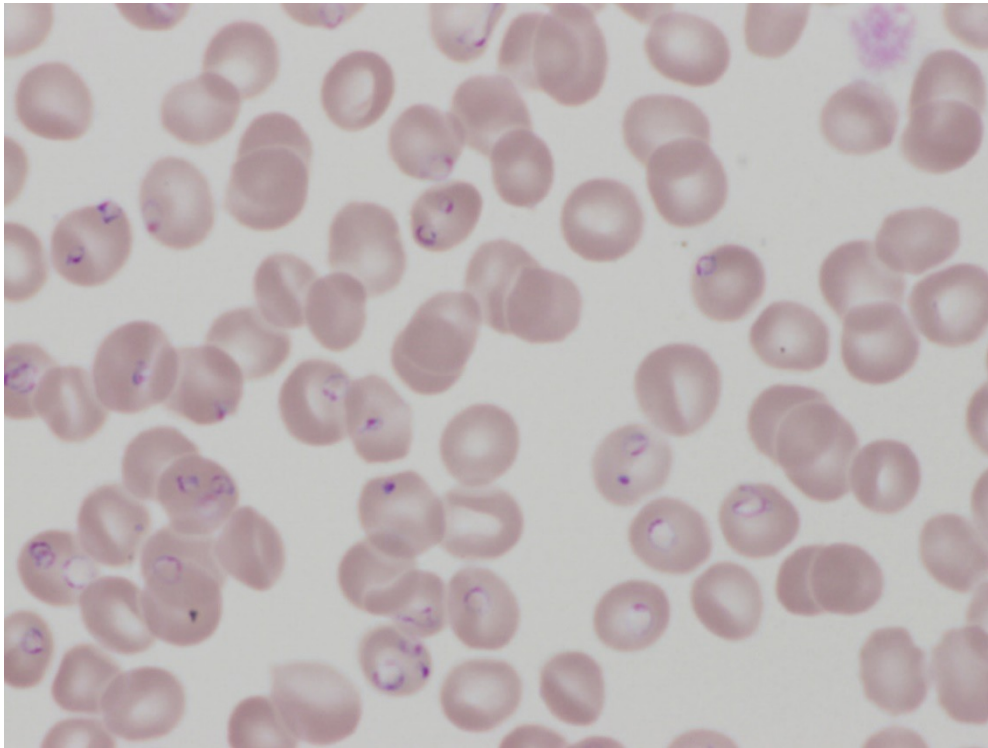


Pv ♀

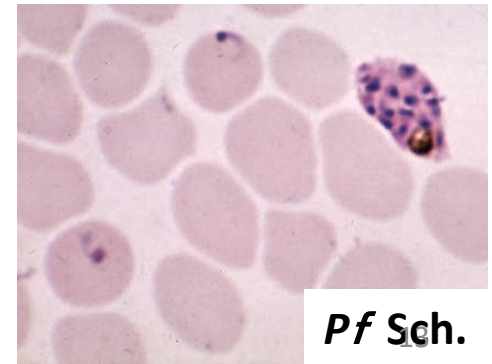
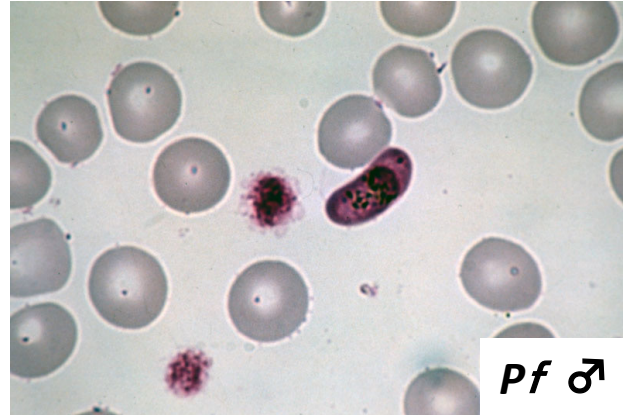
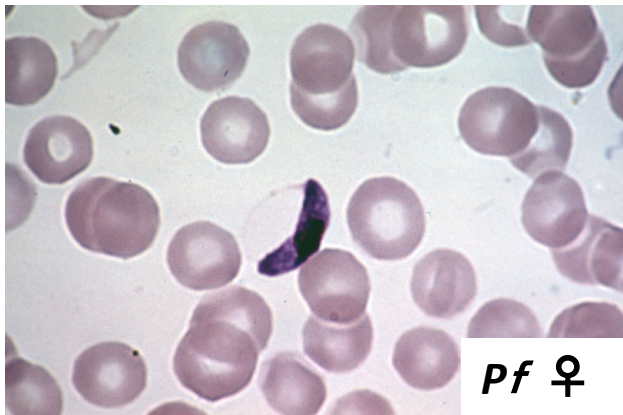


Pv ♂
12

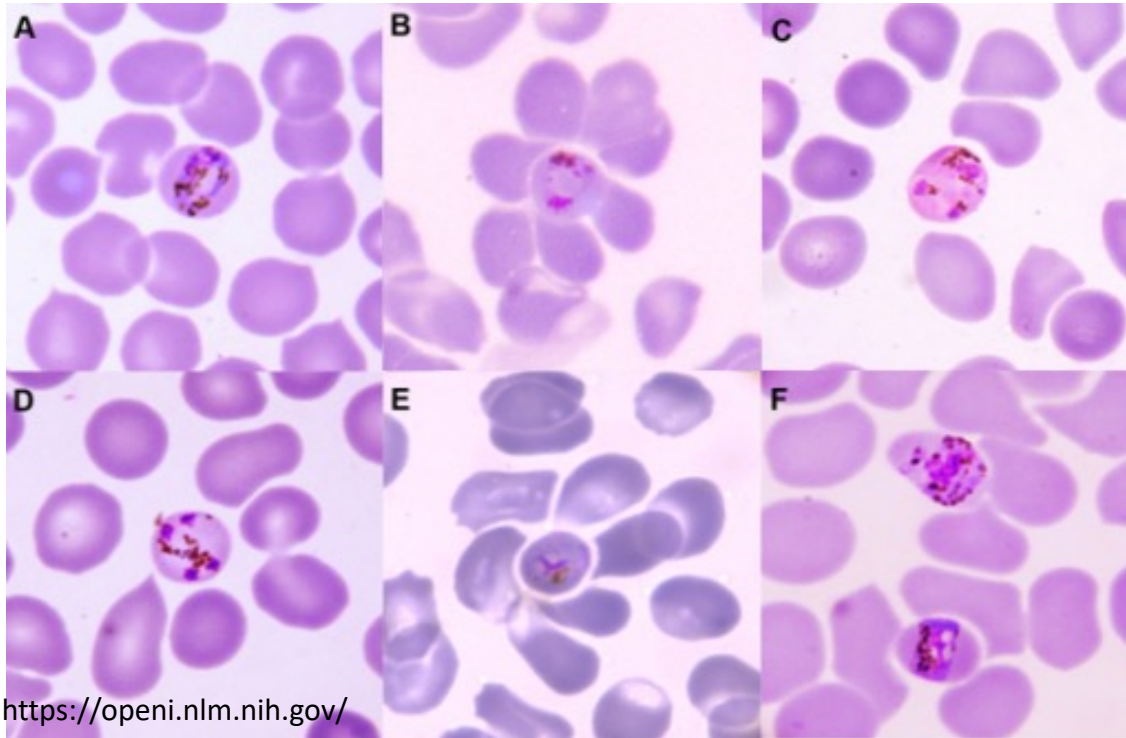
熱帯熱マラリア原虫 (*P. falciparum*)



熱帯熱マラリア原虫では、総じて他のマラリアよりも寄生率が高いことが多い。原虫感染赤血球は大きくなならない。複数原虫が感染した赤血球がしばしば認められる。複数の原虫を検出し、全てが輪状体の場合は熱帯熱を疑う。輪状体以外のステージ(特に分裂体)が末梢血中にみられると、危険な病態となっている可能性が高い。赤内型一発育環に48時間要する。(不規則)

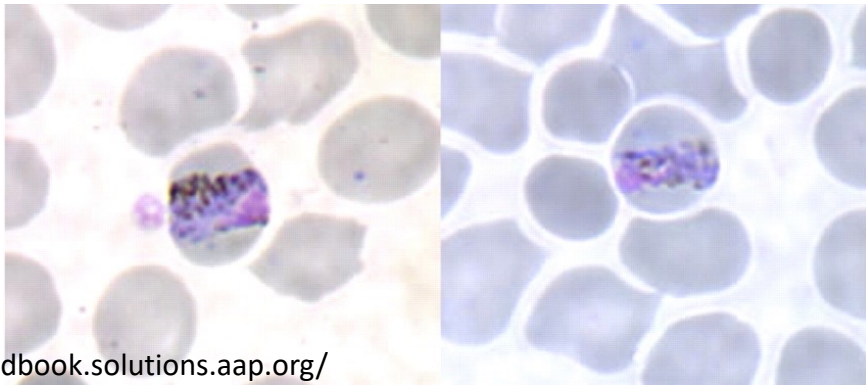


四日熱マラリア原虫 (*P. malariae*)

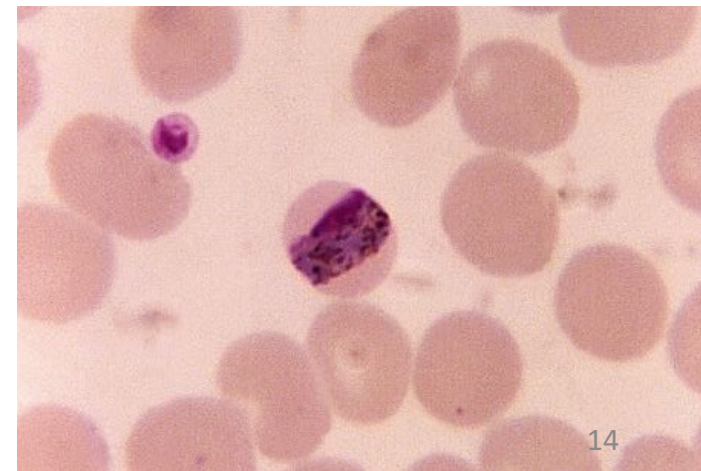


<https://openi.nlm.nih.gov/>

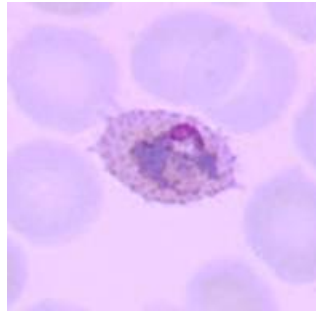
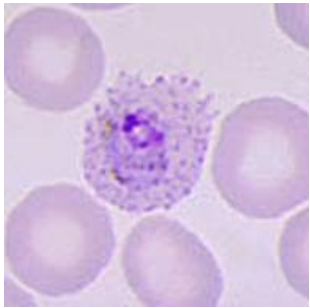
四日熱マラリア原虫の場合、**感染赤血球は大きくならない**。二原虫以上の感染は、ごく稀。輪状体以外の様々なステージがみられることが多く、**帯状体が特徴**。輪状体の染色が**濃い**感じ。赤内型一発育環に72時間要する。



<http://redbook.solutions.aap.org/>

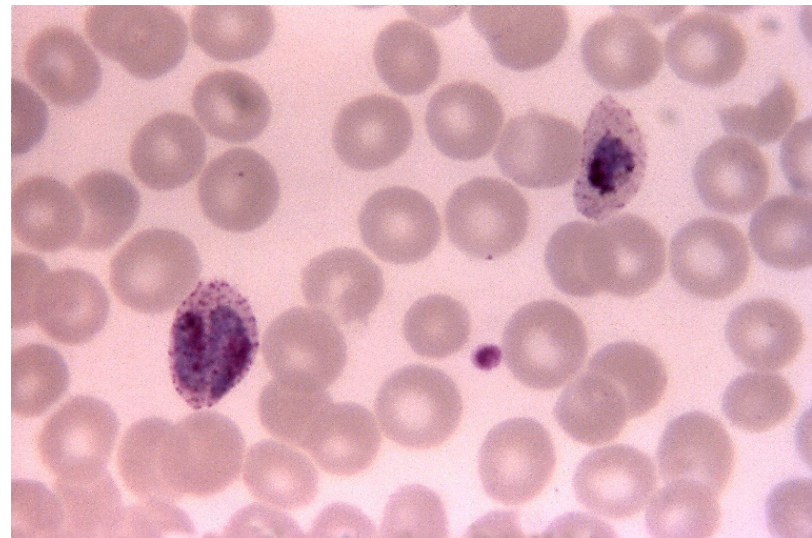
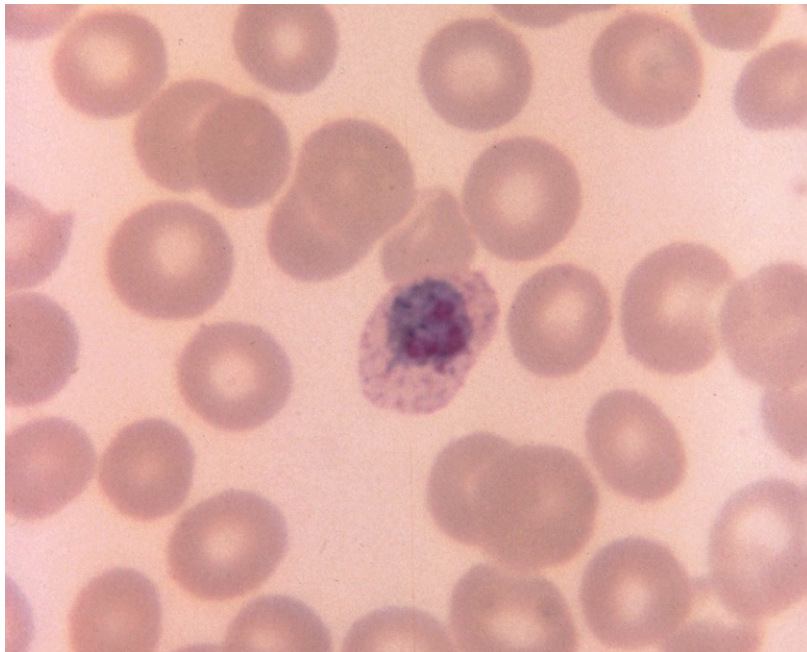


卵形マラリア原虫(*P. ovale*)

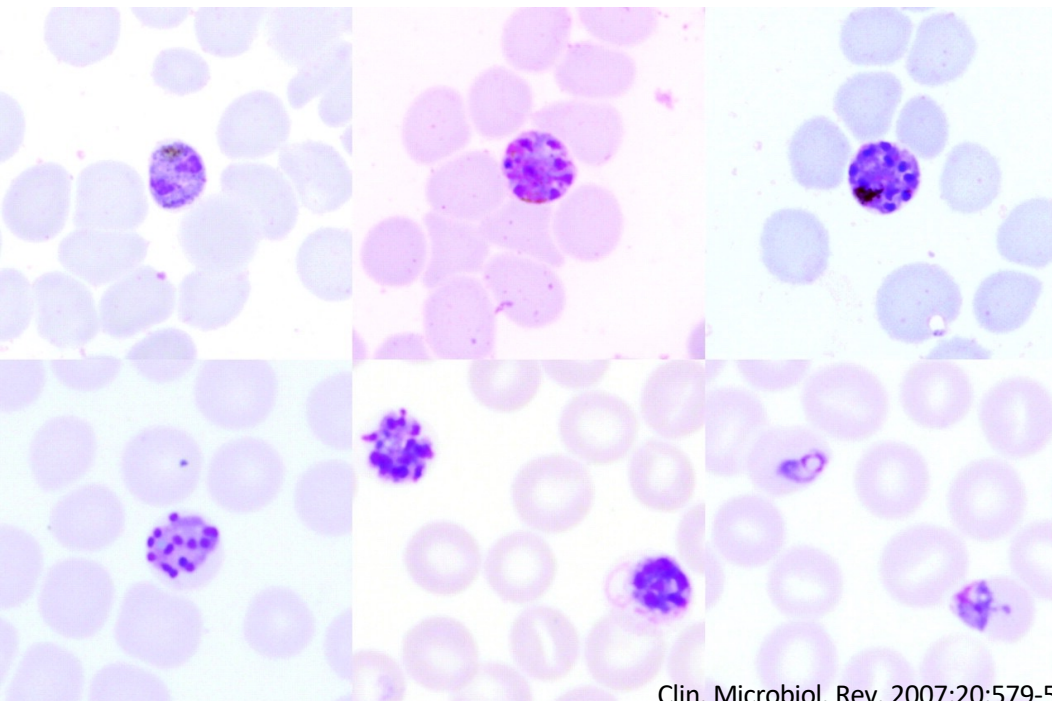
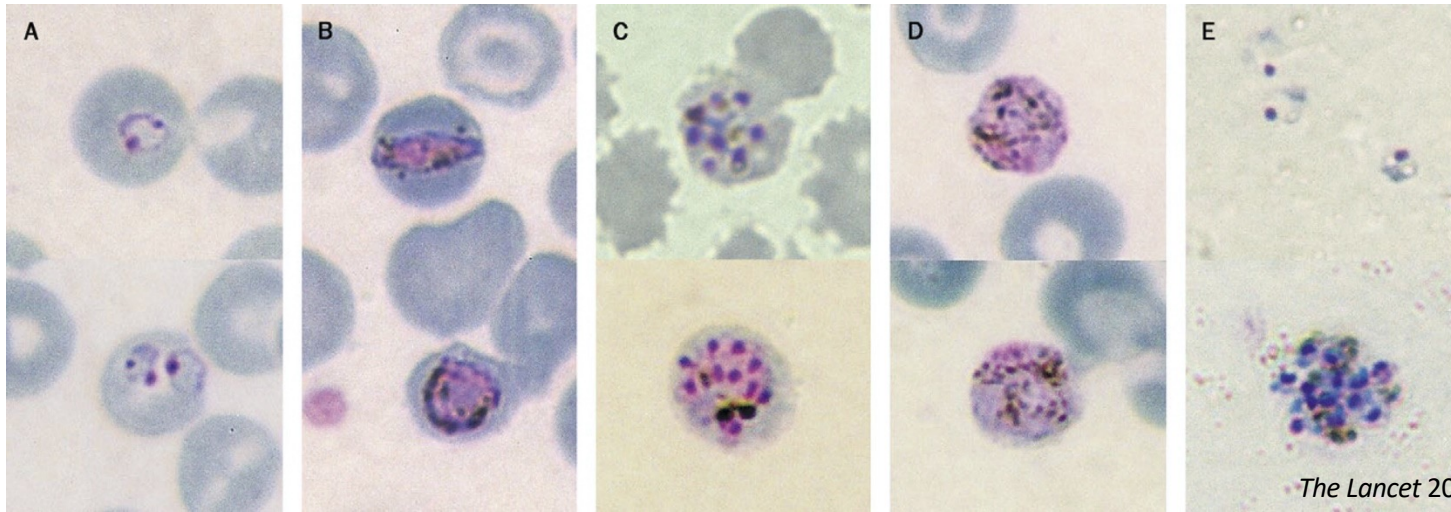


卵形マラリア原虫の場合は、**感染赤血球は大きくなり、卵円形を示し、シュフナー斑点**がみられる。二原虫以上の感染は、ごく稀。輪状体以外の様々なステージがみられることが多く、赤内型一発育環に48時間要する。

(形態だけでの卵形と三日熱の判別は初心者には困難。原虫の形状がぎゅっと詰まっている感じ。)



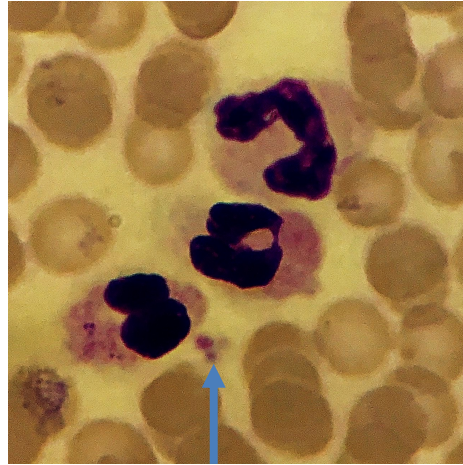
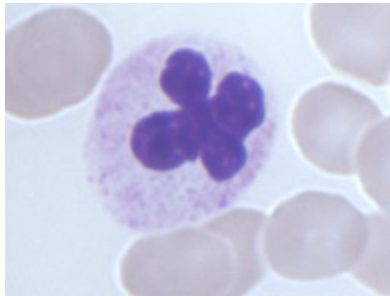
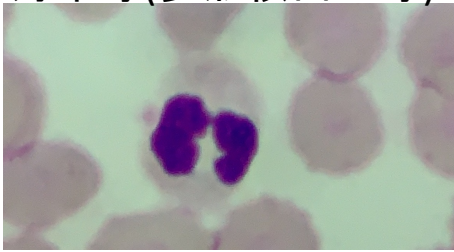
二日熱マラリア原虫(*P. knowlesi*)



サルマラリア原虫 (*P. knowlesi*)の場合は、**感染赤血球は大きくなる**ない。二原虫以上の感染は、ごく稀。輪状体以外の様々なステージがみられる。赤内型一発育環に24時間要する。**感染赤血球が大きい**ことから**熱帯熱あるいは四日熱と誤診されやすい**。熱帯熱との混合感染も**多数報告**。

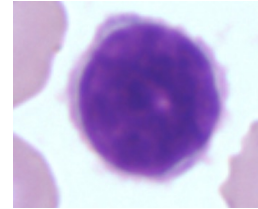
原虫と紛らわしい宿主細胞など

好中球(多形核白血球)

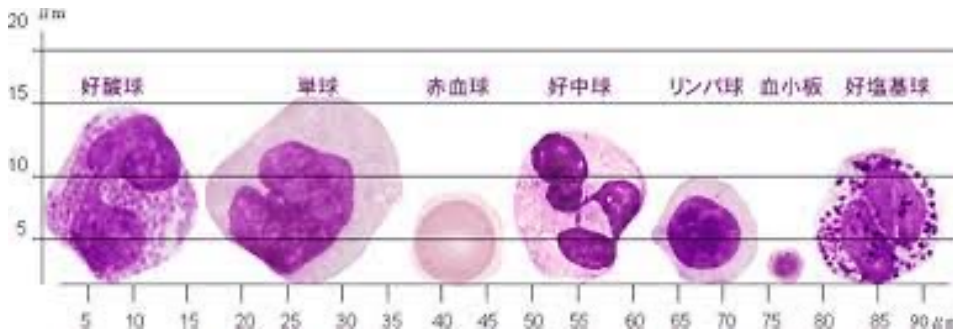
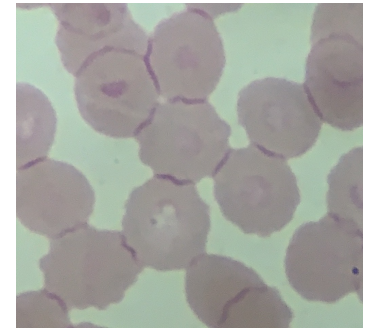


血小板

リンパ球

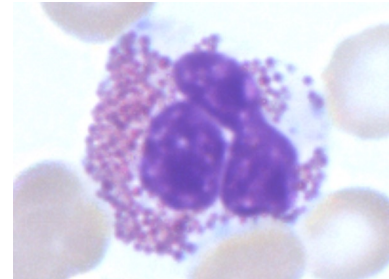


熱帯熱マラリア
標本で見つかった
異形赤血球



https://www.beckmancoulter.co.jp/dx/quiz_past/hematology/oneself/part02/self2_03.html

好酸球





なぜ、迅速診断キット(RDTs)なのか？

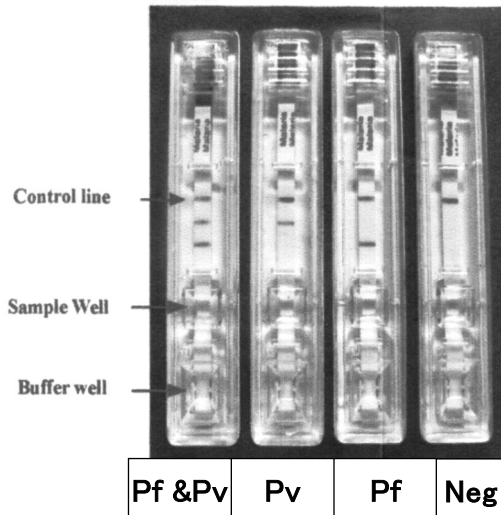
- ▶ 簡単・早い（誰でもすぐに行える）
- ▶ **最近の新しいキットは、感度も十分良好**
(WHOは、原虫密度200/ μ lの検出を、Quality Controlの指標としている)
→1 μ l中の血液には、RBCが約5,000,000個。このうち200RBCが原虫に感染していれば検出可能。
つまり25,000 RBCに1個の感染でも検出できる。
一視野全体にRBCで全て詰まって見える場合(通常はx1,000)は、一視野で約300個のRBCを観察できることから、これは約83視野に1個のマラリア原虫の感染でも検出できる！
- ▶ **特異性も十分。組み合わせることで、原虫種の絞り込みも可能。**
- ▶ デメリット・・・結果がネガティブの場合、その結果が絶対ではない。
(検出限界以下の場合)
またRDTsは決して安くはない。(1サンプル950円 or 1,592円)

マラリアの迅速診断キットによる検査

- 1). 4~5 μ lの血液をサンプルウェルに加える(上)
- 2). バッファーを 6滴(Entebe)または 2滴(Combo)バッファーウェルに加える(下)
- 3). 10-15分間待つ
- 4). 判定

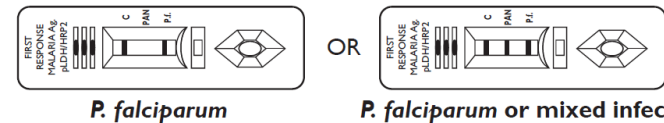
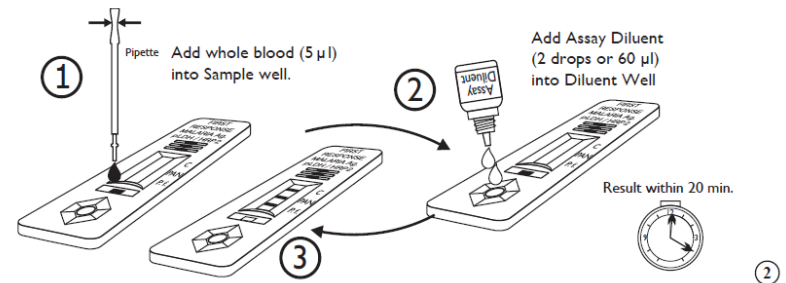


熱帯熱(Pf) と 三日熱(Pv)を検出

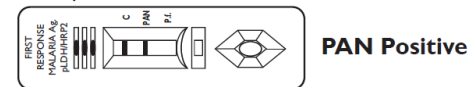


First Response Malaria Ag. pLDH/HRP2 Combo Card Test
Rapid One Step Malaria Ag. pLDH/HRP2 Combo Test

熱帯熱(Pf) と 全てのマラリア原虫(PAN)を検出



If two color bands appears, one at control line 'C' and other at test line 'PAN' as in the figure, the specimen is *P. vivax*, *P. malariae* or *P. ovale* positive.



マラリアの迅速診断キット2種類による鑑別

| 感染した原虫種 | entebe | First response combo (FRC) | 備考 |
|---|--------|----------------------------|-------------|
| <i>P. falciparum</i> 熱帯熱マラリア | cとfに線 | CとPfとPANに線 | 両キットで検出可能 |
| <i>P. vivax</i> 三日熱マラリア | cとvに線 | CとPANに線 | Entebeで検出可能 |
| <i>P. ovale</i> 卵形マラリア | Cのみ線 | CとPANに線 | 鏡検かPCR等で確定 |
| <i>P. malariae</i> 四日熱マラリア | Cのみ線 | CとPANに線 | 鏡検かPCR等で確定 |
| <i>P. Knowlesi</i> 二日熱マラリア (サルマラリア) | Cのみ線 | CとPANに線 | 鏡検かPCR等で確定 |

マラリアのギムザ染色による
形態からの同定・検査はトレーニングが必要

他の検出方法との併用が好ましい

適切なRDTsなどとの併用を・・・！

**Pf感染は短時間で重症化する
危険があるので特に注意。**