臨床的研究

熱帯熱マラリア治療における開始遅延の意義

海老沢 功¹・田辺 清勝²・小原 博³

平成2年10月24日受付/平成2年12月1日受理

はじめに

現在日本で報告されるマラリア患者は年間約60人, 実際は約100人, 死亡例は1965—1987年の23年間の平均が3人である。その他に瀕死の重症例が毎年1—2人ある。これらの重症, および死亡例はすべて熱帯熱マラリアで治療開始が遅れたものである(海老沢ら, 1980; Ebisawa *et al.*, 1980; Ebisawa, 1989)。治療開始遅延日数と血液の諸検査所見を比較して, 熱帯熱マラリアの重症化の関係を述べ, 早期診断と治療の重要性を強調したい。

患者資料

1966—1989年の24年間に東大医科学研究所内科, 東邦大学その他の施設で我々が直接, あるいは間接に関与したマラリア患者432人である。血液内マラリア原虫の算出法その他は既に報告した(海老沢ら, 1990a, b)。

使用述語の定義

瀕死の重症:意識混濁, 昏睡, 全身痙攣などの意識障害, 腎不全, 高度の貧血, 黄疸, 血色素尿, DIC, 肺水腫などを単独あるいは合併して, 生命に危険な兆候を示したものを瀕死の重症とした。治療にはクロロキンの筋注, またはキニーネの点滴静注を行い, 腎不全合併例では腹膜, あるいは血液透析などの積極的治療を必要とした症例を指す。全症例中23人が瀕死の重症に分類された。死亡した13人はすべて瀕死の重症例であり, の中には

マラリアの治療を受けないで死亡した者もいる。

遅延日数(損失)日数:はじめて発熱した日を第1病日として起算し, その後適切な抗マラリア薬を用いて治療を開始するまでに経過した日数を, 遅延日数とした(病日—1日に相当する)。遅効性あるいは感染熱帯熱マラリア原虫がR3耐性を示して, 効果を示さなかった時は有効な治療薬を開始した日までの日数とした。

結 果

I. 瀕死重症例の発生要因

瀕死重症例はすべて熱帯熱マラリアで, その他の原虫種感染によるものはなかった。

1) 感染地域別発生頻度

瀕死の重症例は, アフリカ大陸で感染したマラリア患者122人中17人(14%), その他の地域で感染したマラリア患者は310人中8人(3%)で, アフリカ大陸で感染したものに多く発生している。その理由は, 熱帯熱マラリアの頻度がアフリカ大陸では70%, その他の地域では30%と, アフリカ大陸に熱帯熱マラリアが多いためである。

熱帯熱マラリア原虫に感染した場合には, 瀕死重症マラリアの発生率は, アフリカで感染した86人からは20%, その他の地域で感染した90人からは9%で, 有意な差はなかった。即ち感染地域に関係なく, 熱帯熱マラリアに感染することが危険である。

1 京浜急行川崎診療所

2 鹿児島大学医学部医動物学教室

3 埼玉医科大学医動物学教室

Figure 1 Cumulative percentage of time lag in the treatment of malaria patients and development of moribund conditions after a delay of 4 days or more.

All moribund and fatal cases are falciparum malaria patients.

2) 遅延 (損失) 日数

発熱発作時に悪寒戦慄を伴う三日熱、卵形および四日熱マラリアは症状が定型的であり、素人でもマラリアを疑う。これに反して熱帯熱マラリアは、発病初期に悪寒だけを訴えることが多く、その他の症状が乏しい。

そこで、熱帯熱とその他のマラリアを含めた全症例について遅延日数を分析し、その累積百分率を図1に示した。これによると、遅延日数は感染原虫の種に関係がない。また発病後5日以内、即ち6病日以内に治療を開始された者は、全体の約50%に過ぎない。

他方、瀕死の重症に陥ったが生存したものを白丸で、死亡例は黒丸で、それぞれの遅延日数を図の下部に記入した。瀕死症例中には、遅延日数4日で治療を開始したが重症であった例もある。死亡例の中には、図に示した日に治療を受けることなく死亡したものがある。従って熱帯熱マラリア患者が重篤な合併症を起こさず、順調な経過をとって治癒するには、少なくとも遅延日数4日以

内に治療を開始することが必要である。

3) 遅延日数に相関する諸種検査成績

予後に最も関係する血液内最大原虫数、腎機能の指標としてのBUNとクレアチニンの最大値、および赤血球数と血色素の最低値について、遅延日数との関連を検討した。

1. 血液内熱帯熱マラリア原虫数

a) 熱帯熱マラリア原虫の自然増加

抗マラリア薬を予防内服しない患者：血液検査で熱帯熱マラリアと診断のついた患者の治療開始が遅れたため、マラリア原虫が急激に増殖し患者は意識不明、腎不全を合併し瀕死の重症になった。血液1 μ l当たりの原虫数は、7日間に6,760から1,549,000に230倍増加した(海老沢ら, 1978) (表1)。

効力不完全な抗マラリア薬を内服した場合：熱帯熱マラリア原虫にピリメタミン耐性があるナイジェリアに滞在中、発病予防にピリメタミンを内服していた男性が、次第に貧血となり脾腫を発見され、その原因追求のため入院した。その間血液内には、少量の熱帯熱マラリア原虫があったが発

Table 1 Increase of *P. falciparum* in untreated patients

Case 1. 35 y.m.		Case 2. 38 y.m.	
Day of dis.	Parasite count (/μl)	Day of dis.	Parasite count (/μl)
2	6,760	-5	550
4	91,200	-3	2,290
5	56,200	-2	830
6	371,500	-1	1,780
8	380,200	1	400
9	1,548,800	2	5,000
		3	6,030
		4	10,000

Day 1 is the day on which the patient became febrile. The sign - indicates day before onset of fever. Case 2 had been admitted for examination of anemia and splenomegaly of unknown cause.

熱がなかった。そのうち発熱したので血液標本を遡って鏡検したところ、入院時より少量の原虫が血液内にいたことが分った。この例では、9日間

に1μl当たり550から10,000に18倍増加しただけである。ピリメタミンで不完全に抑制されていた、少量の原虫の長期感染によりある程度の免疫ができ、熱帯熱マラリア原虫の増殖が抑えられたためであろう。

b) 多数例における観察—治療開始前の最大原虫数

検討した対象は、非マラリア流行地に生まれて成人したもので、主として日本人である。治療開始前10日以内に、何らかの抗マラリア薬を内服したものは除外した。

80人の成績を、遅延日数を横軸に、最大原虫数の対数を縦軸にとって図2に箱ひげ (box whisker) 図で示した。縦長の矩形は各群50%の症例が入る範囲を、上下にのびる直線は最高と最低値の範囲を、箱を横切る線分は平均値を示す。

遅延日数と血液内原虫数の間には1—10日の間では、正の相関関係が見られた。

$$y = 4.031 + 0.124x, r = 0.359, p < 0.01 (n = 80)$$

ただし11日以後になると異常に高い値を示すものが少数あるが、一般に遅延日数が延びても原虫数は増加しない傾向が見られた。

Figure 2 Time lag in the treatment vs maximum parasite count in falciparum malaria patients.

See text for explanation of box-whisker figures. The regression line R indicates, $y = 4.031 + 0.124x$, $r = 0.3579$, $p < 0.01$.

Table 2 Time lag in days *vs* the incidence of the patients with parasite count of over 100,000 per μl of blood

Time lag in days	Parasite count/ μl		Total
	$\geq 10^5$	$< 10^5$	
1~2	3	15	18
3~4	6	15	21
5~6	7	16	23
7~8	4	5	9
9~11	6	8	14
Total	26	59	85

$\chi^2=3.490$, $p>0.05$, No significant difference.

c) 高い原虫数の出現頻度

血液 $1\mu\text{l}$ 当たりの原虫数が10万を越えるものの出現頻度を、2日間隔で区切って調べたところ、2病日ですでに10万を越える患者があり、以後その割合は増加の傾向はあるが、統計学的には有意差は見られなかった (表2)。

d) 遅延日数4日以内と、5-11日の患者の最大原虫数

原虫数の対数を両群について検討し、遅延日数が多い群の原虫数が、有意に多いことが認められた ($p<0.05$)。平均値を実数で示すと、それぞれ

23,400と69,200である。

2. 赤血球と血色素

a) 一般的傾向

赤血球と血色素の値を遅延日数ごとに箱ひげ図を作り、さらにそれらの値と遅延日数との間の相関の有無を検討した。図3に示すように、これら検査値と遅延日数との相関は遅延日数が1-3日と4-8日の間では、いずれも有意な相関関係 ($p<0.01$)が証明された。すなわち赤血球については遅延日数1-3日 ($r=-0.480$)、4-8日 ($r=-0.408$)、血色素については1-3日 ($r=-0.524$)、4-8日 ($r=-0.444$)の値が得られた。いずれも有意な相関係数である。

遅延日数が9日以上のは、数が少なく検討できなかった。ただし今回の分析で、赤血球と血色素が最低の98万/ μl と3.2g/dlの値を示した者は遅延日数が11日で、原虫数は $1\mu\text{l}$ 当たり728,500に達して死亡した (海老沢ら, 1990a, b)。

b) 遅延日数と高度貧血出現頻度

遅延日数が4日以内と5-11日の群について、赤血球数は $1\mu\text{l}$ 当たり299万以下、血色素は9.9g/dl以下の貧血を示すものの割合を比較すると、いずれも5-11日のものに多くでる結果が得られた (表3)。また両群の平均値の間に赤血球では約50万、血色素では2.5g/dlの差が認められた

Figure 3 Time lag in the treatment *vs* minimum r.b.c. counts and Hb concentration in falciparum malaria patients.

Regression lines are 1 ($y=4.39-0.36x$, $r=-0.480$), 2 ($y=4.89-0.25x$, $r=-0.408$), 3 ($y=14.66-1.33x$, $r=-0.524$), and 4 ($y=15.93-0.89x$, $r=-0.444$). P values are all <0.01 .

Table 3 Time lag in days *vs* degree of anemia

Time lag in days		≤ 4	5~11	Total
r.b.c. / μ l	≤ 2.99 mil	8	16 (10)	24 (10)
	≥ 3.00 mil	45 (2)	35 (7)	80 (9)
Total		53 (2)	51 (17)	104 (19)
Hb g/dl	≤ 9.9	7	21 (10)	28 (10)
	≥ 10.0	42 (1)	28 (5)	70 (6)
Total		49 (1)	49 (15)	98 (16)

The number in parenthesis indicates moribund but survived or fatal cases.

$\chi^2=3.88$, $p<0.05$ for r.b.c. *vs* time lag

$\chi^2=9.800$, $p<0.01$ for Hb *vs* lag time

The incidence of moribund cases was not related to the degree of anemia, but was more frequent among the patients with longer time lags than with shorter time lags ($p<0.01$).

Table 4 Comparison of the lowest mean r. b. c. count and Hb concentration *vs* time lag in days

Time lag	≤ 4 days	5~11 days	Difference
r.b.c.* mil/ μ l	3.81 (0.69)	3.28 (0.82)	$p<0.01$
Max ~ Min	5.53~2.25	4.76~0.98	
Hb* g/dl	12.4 (2.1)	10.0 (2.5)	$p<0.01$
Max ~ Min	18.1~7.9	14.8~3.2	

*() Standard deviation in parenthesis.

There was a significant difference in the means but not in the variances ($p>0.05$).

(表4)。

3. 尿素窒素とクレアチニン

a) 両者の度数分布

両者の度数分布は、箱ひげ図によって図4に示した。平均値が上方にずれているものが多い。こ

Figure 4 Time lag in the treatment *vs* maximum BUN and creatinine in falciparum malaria patients.

Note abrupt increase of abnormal values of BUN and creatinine beyond time lag of 5 days or more.

れは、極端に高い値を示すものがあるためである。例えば遅延日数2日で、他の例は大部分正常範囲内にあったのに、BUNが92mg/dl、クレアチニンが16.9 mg/dlに達していた症例があった。ここでは平均値はそれに引きずられて上方にずれている。

一般的傾向としては、BUNとクレアチニンいずれも遅延日数が5日以上になると、平均値と分散が大きくなっていることがわかる。この傾向は原虫数、赤血球数、血色素量いずれの場合よりも顕著な差として認められる。

b) 遅延日数と異常BUN、クレアチニン値の出現頻度

統計学的分析には、2病日で例外的異常値を示した例を除いて検討した。この例を除いた者のBUNとクレアチニンの平均値±標準偏差は、それぞれ 15.3 ± 2.7 と 1.2 ± 0.1 mg/dlであり、平均値に標準偏差の3倍の値を加えても、異常高値例の数字に達しない。すなわち、このような異常値を示す例は、統計学的に0.3%以下に過ぎないので除外して計算した。

遅延日数が4日以内と5日—11日の2群に分けて、BUNが21 mg/dl以上、およびクレアチニンが1.6 mg/dl以上になったものの割合を検討した。その割合は危険率1%以下で後者に多いこと

Table 5 Incidence of abnormal kidney function (BUN and creatinine) vs time lag in days

BUN, mg/dl		≥21.0	≤20.0	Total
Time lag in days	≤4	6	30	36
	5~11	30	19	49
	Total	36	49	85
Creatinine, mg/dl		≥1.6	≤1.5	Total
Time lag in days	≤4	3	28	31
	5~11	20	25	45
	Total	23	53	76

The incidence of abnormally high BUN and creatinine was significantly higher in patients with longer time lags than with shorter time lags ($p < 0.01$).

が確認された (表5)。

両群の差は、平均値に最も顕著に見られた。BUNの平均値は、両群でそれぞれ16.0と57.1 mg/dl、クレアチニンの平均値は1.2と3.4 mg/dlで、有意差が認められた ($p < 0.01$, 表6)。

考 察

図1に示したように、熱帯熱マラリア患者が重症化するのには、遅延日数が5日以上になる時が多い。この5日を境として何が起こるかが、今回の分析の主要な目的であった。

本論文では原虫数、貧血および腎機能を示すBUNとクレアチニンと遅延日数との相関、および遅延日数4日以内と5—11日の群の各検査項目の平均値を検討した。

まず注目すべきことは、図2に示した回帰直線で遅延日数0、即ち第1病日の原虫数の平均値は、約10,000と推定されることである。これは初めて発熱した日を第1病日としたからで、実際にはその数日前から、原虫は血液内で増殖をしていたことを示すものである。いわゆる prepatent の終り

Table 6 Time lag in days vs BUN and creatinine (mg/dl)

BUN	Time lag	No.	Mean	S.D.*
	≤4	36	16.0	5.1
	5~11	49	57.1	60.5
Total		85	39.7	45.8
Creatinine	Time lag	No.	Mean	S.D.
	≤4	31	1.2	0.3
	5~11	45	3.4	4.0
	Total	76	2.5	3.0

Both BUN and creatinine were significantly higher in patients with longer time lags than with shorter time lags ($p < 0.01$). A patient with BUN of 92 mg/dl and creatinine of 16.9 mg/dl on the second day of illness was excluded from the analysis as the values were greater than mean+3 S.D. of the patients whose treatment was started on the same day of illness.

から抹梢血液のマラリア原虫は出現するが、一定の数に達しないと発熱しない。prepatent periodは潜伏期よりも少なくとも2日以上短いという(Garrham, 1988)。この時期には臨床的に倦怠感、頭痛、食欲不振など非特異的の症状を訴えるものが多い。本来はこれら症状の出現時を初発日とすべきであるが、発熱は最も明らかな客観的所見であるから、初めて発熱した日を第1病日とした。実際にはこれは4-5病日になっている可能性は理解しておくべきである(表1, 症例2)。

諸検査項目は、いずれも遅延日数の増加に伴って悪化する相関関係が認められたが、最も顕著であったのはBUNとクレアチニンである。両者とも遅延日数が5-11日のものは4日以内のものに比べて、顕著な増加ぶりを示している。Marsden (1989)は熱帯熱マラリア原虫の標的臓器は脳と腎臓で、意識障害と尿量に注意するよう述べているが、的を得た表現である。

小児では、脳性マラリアと貧血が最も普通に見られる致死の合併症であるという(Molyneux, 1990)。我々の症例には小児は少なく、貧血が死因と思われた例は26歳の女性1人で、この患者の遅延日数は11日であった。

従って熱帯熱マラリア治療上最も注目すべき事項は、臨床的に遅延日数を確定し、意識障害の有無と尿量に注意する。最小限の項目として原虫数、BUNとクレアチニン、赤血球と血色素の検査は実

施しておくべきである。

遅延日数が12日以上のもものでは、検査所見に異常に高いものが少なかったのは、重症例はそれまでに死亡してしまっているが、ある程度の免疫ができて病勢が進展しなかったものであろう。

結 語

1) 全体約420人のマラリア患者中、発病後5日以内に治療を開始された者は、熱帯熱でもその他のマラリアでも約50%である。熱帯熱マラリア患者で瀕死の重症になったものは、遅延日数が4日以上になったものである。

2) 発病後11日までの間では原虫数、貧血の程度(赤血球と血色素の減少)、腎機能の低下(BUNとクレアチニンの増加)は遅延日数に平行して悪化している。発病後4日以内と5-11日以内の群では、検討した項目すべてに有意な増加、または低下が見られた。特に5日を境にした、腎機能の急激な悪化が目立つ。

謝 辞

この論文の作成と発表には、一部に公益信託児玉記念基礎医学研究助成基金の援助を受けたことを感謝する。

文 献

- 1) 海老沢 功, 谷 莊吉, 飯田 俊, 内 孝(1978): マラリア, とくに重症マラリアの治療, 日本医事新報, No. 2849, 43-48
- 2) 海老沢 功, 谷 莊吉, 渡辺迪男(1980): マラリアーとくに熱帯熱マラリアの予後決定因子について, 日本臨床, 38, 333-335
- 3) Ebisawa, I., Muto, T. and Watanabe, M. (1980): Factors contributing to the prognosis of falciparum malaria, Japan. J. Exp. Med., 50, 117-122
- 4) Ebisawa, I. (1989): Time limits in the initiation of treatment of falciparum malaria, Steffen, R., Lobel, H.O., Haworth, J. and Bradley, D.J. (eds.), Travel Medicine, 158-159, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, Paris, Tokyo, Hongkong
- 5) 海老沢 功, 小原 博, 田辺 清勝(1990a): マラリア患者の血液所見, 特に貧血について, 日熱医会誌, 18, 239-245
- 6) 海老沢 功, 小原 博, 田辺 清勝(1990b): マラリア患者の血液と生化学的所見, 日本医師会雑誌, 103, 2051-2055

- 7) Garnham, P.C.C. (1988): Malaria parasites of man: life-cycles and morphology (excluding ultrastructure). Malaria-Principles and Practice of Malariology (ed.) Wernsdorfer, W.H. & McGregor, I., Vol. 1, 61-96, Churchill Livingstone, Edinburgh, London, Melbourne, New York
- 8) Marsden, P.D. (1989): Growing problems of malaria, Brit. Med. J., 299, 1328-1329
- 9) Molyneux, M.E. (1990): Cerebral malaria in children: clinical implications of cytoadherence, Am. J. Trop. Med. Hyg., 43, Suppl. 1, 38-41

Clinical study

THE SIGNIFICANCE OF TIME LAG IN THE TREATMENT OF FALCIPARUM MALARIA

ISAO EBISAWA¹, KIYOKATSU TANABE² AND HIROSHI OHARA³

Received October 24 1990/Accepted December 1 1990

We have previously reported that there exists a time limit for effective treatment of falciparum malaria. In short, four days after the onset of the illness was found to be the time limit beyond which severe, life-threatening complications may develop.

In order to elucidate the level of laboratory variables beyond which the patient's prognosis is poor, we examined the correlation between time lag in days *vs* maximum parasite count, minimum red blood cell (r.b.c.) count, minimum hemoglobin (Hb), maximum blood urea nitrogen (BUN) and creatinine concentration of each patient during the period of admission. A linear correlation was found between time lag (x) and the maximum parasite count in log units (y), $y=4.031+0.124x$, $r=0.3579$. All variables among patients whose treatment was started after 5 to 11 days of time lag (6th to 12th day of illness) were significantly worse than the variables of patients whose treatment was started after only 1 to 4 days of lag time. However, the most conspicuous change was observed in the abrupt increase of BUN and creatinine in the members of the late-treatment group: the mean BUN and creatine levels in the early and late treatment groups were 16.0 *vs* 57.1 and 1.2 *vs* 3.4 mg/dl ($p<0.01$), respectively. The mean parasite counts of the early and late treatment groups were 23,400 *vs* 69,200/ μ l of blood ($p<0.05$), while the mean r. b. c. count and Hb concentration of the two groups were 3.81 *vs* 3.28 million per μ l and 12.4 *vs* 10.0 g/dl ($p<0.01$), respectively.

In addition to the level consciousness of the patient, special attention should be paid to kidney function in the treatment of falciparum malaria patients whose treatment is delayed beyond the 5th day of illness.

1 Keihin Railway Kawasaki Clinic

2 Department of Medical Zoology, Faculty of Medicine, Kagoshima University

3 Department of Medical Zoology, Saitama Medical College