



Figure. Microscopic findings in the thin blood smears of a patient with *Plasmodium knowlesi* malaria. Early ring forms are shown in the first row, later trophozoites in the second and third rows, trophozoites resembling band forms in the fourth row, and putative early gametocytes or schizonts in the fifth row. Size of the infected erythrocytes is normal. Antimalarial medications, given 8 hours before the blood shown in the smear was drawn, could have affected morphology. (Original magnification $\times 1,000$.)

Helsinki, Finland) (13,14), but the reaction did not yield any amplification product. Nested PCR was repeated with an alternative primer pair (rPLU6 and rPLU2) (14) derived from a conserved region of the 18S rRNA marker gene, and an amplicon was obtained. Failure of PCR amplification has been reported for some *P. ovale* isolates (15); therefore, a *P. ovale* infection was suspected, and the patient was given primaquine phosphate for 14 days as an outpatient to eradicate possible liver hypnozoites. The PCR product was subjected to direct nucleotide sequencing (GenBank accession no. FJ009511) and found to be identical to 2 *P. knowlesi* sequences previously submitted to GenBank, 1 human isolate from Malaysian Borneo (AY327556) and a *Macaca mulatta* isolate from Columbia (U72542). Six other published *P. knowlesi* sequences differ from our sequence only by 1 nucleotide (99% identity). In contrast, a number of differences were seen between our sequence and the *P. ovale* sequences (15). The sequence from our case showed only 50% identity to the *ovale* primer; therefore, we concluded that our patient was infected with *P. knowlesi*. During the 12-month follow-up period, the patient showed no signs of relapse.

Conclusions

We suggest that *P. knowlesi* infection should be considered in malaria patients who have a history of a travel to forested areas in Southeast Asia, especially if *P. malariae* malaria is diagnosed or atypical plasmodia are seen with microscopy. The asexual stages of various species of *P. knowlesi* can easily be misidentified as *P. malariae* in light microscopic examination (Figure) (3,7,10). Because most laboratories diagnose malaria by light microscope examination only, numerous cases of *P. knowlesi* malaria may have been misdiagnosed as ordinary *P. malariae* malaria; monkey malaria may be more widespread among humans than was previously thought. As the disease is potentially dangerous, a proper identification of the malaria species is crucial. If PCR assays for malaria detection are used, PCR primers specific for *P. knowlesi* (3) should be included to provide valuable diagnostic information.

P. knowlesi has established itself as the fifth species of *Plasmodium* that causes human malaria (3,7,12). Because the disease is potentially life-threatening in humans, laboratory clinicians and physicians (especially those taking care of travelers) should become more aware of this disease; it is easily misdiagnosed as a less severe form of malaria.

Acknowledgments

We thank the patient for allowing us to publish his case, Heli Siikamäki for helpful discussions, and personnel of the Unit of Parasitology, Helsinki University Central Hospital Laboratory, for recognizing the atypical nature of *Plasmodium* parasites in the patient's thin blood smears.

DISPATCHES

The research of T.S.J. is financially supported by the Academy of Finland (projects 201506 and 202529), the Helsinki University Central Hospital Funds, and the Sigrid Jusélius Foundation; the work of A.K. is supported by the Finnish Medical Foundation and the special Finnish governmental subsidy for health sciences research.

Dr Kantele is an infectious diseases specialist in the Division of Infectious Diseases, Helsinki University Central Hospital. She is also a scientist in the Department of Microbiology and Immunology, Helsinki University. Her research has focused on immune responses to infections and vaccines, and recently she has become interested in travel medicine and tropical diseases.

References

1. Rich SM, Ayala FJ. Progress in malaria research: the case for phylogenetics. *Adv Parasitol.* 2003;54:255-80. DOI: 10.1016/S0065-308X(03)54005-2
2. Garnham PCC. Malaria parasites and other haemosporidia. Oxford (UK): Blackwell Scientific Publications; 1966.
3. Singh B, Kim Sung L, Matusop A, Radhakrishnan A, Shamsul SS, Cox-Singh J, et al. A large focus of naturally acquired *Plasmodium knowlesi* infections in human beings. *Lancet.* 2004;363:1017-24. DOI: 10.1016/S0140-6736(04)15836-4
4. Zhu HM, Li J, Zheng H. Human natural infection of *Plasmodium knowlesi* [in Chinese]. *Zhongguo Ji Sheng Chong Xue Yu Ji Sheng Chong Bing Za Zhi.* 2006;24:70-1.
5. Jongwutiwes S, Putapornpip C, Iwasaki T, Sata T, Kanbara H. Naturally acquired *Plasmodium knowlesi* malaria in human, Thailand. *Emerg Infect Dis.* 2004;10:2211-3.
6. Forng YL, Cadigan FC, Coatney GR. A presumptive case of naturally occurring *Plasmodium knowlesi* malaria in man in Malaysia. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1971;65:839-40. DOI: 10.1016/0035-9203(71)90103-9
7. Cox-Singh J, Davis TM, Lee KS, Shamsul SS, Matusop A, Ratnam S, et al. *Plasmodium knowlesi* malaria in humans is widely distributed and potentially life threatening. *Clin Infect Dis.* 2008;46:165-71. DOI: 10.1086/524888
8. Luchavez J, Espino F, Curameng P, Espina R, Bell D, Chiodini P, et al. Human infections with *Plasmodium knowlesi*, the Philippines. *Emerg Infect Dis.* 2008;14:811-3.
9. Ng OT, Ooi EE, Lee CC, Lee PJ, Ng LC, Pei SW, et al. Naturally acquired human *Plasmodium knowlesi* infection, Singapore. *Emerg Infect Dis.* 2008;14:814-6.
10. Knowles R, Das Gupta BM. A study of monkey malaria and its experimental transmission to man (preliminary report). *Ind Med Gaz.* 1932;67:301-20.
11. Chin W, Contacos PG, Coatney GR, Kimball HR. A naturally acquired quotidian-type malaria in man transferable to monkeys. *Science.* 1965;149:865. DOI: 10.1126/science.149.3686.865
12. Fleck F. Monkey malaria could represent a new human strain. *Bull World Health Organ.* 2004;82:392-3. DOI: 10.1590/S0042-96862004000500017
13. Snounou G, Singh B. Nested PCR analysis of *Plasmodium* parasites. *Methods Mol Med.* 2002;72:189-203.
14. Snounou G, Viriyakosol S, Zhu XP, Jarra W, Pinheiro L, do Rosario VE, et al. High sensitivity of detection of human malaria parasites by the use of nested polymerase chain reaction. *Mol Biochem Parasitol.* 1993;61:315-20. DOI: 10.1016/0166-6851(93)90077-B
15. Win TT, Jalloh A, Tantular IS, Tsuboi T, Ferreira MU, Kimura M, et al. Molecular analysis of *Plasmodium ovale* variants. *Emerg Infect Dis.* 2004;10:1235-40.

Address for correspondence: Anu Kantele, Helsinki University Central Hospital, Department of Medicine, Division of Infectious Diseases, Aurora Hospital, Building 5, 3rd Floor, Post Office Box 348, FIN-00029 HUS, Helsinki, Finland; email: anu.kantele@hus.fi

Use of trade names is for identification only and does not imply endorsement by the Public Health Service or by the U.S. Department of Health and Human Services.



**Search
past Issues**

EID
Online
www.cdc.gov/eid

医薬品 研究報告 調査報告書

| | | | | | | |
|---|--|--|--|---|--------------------------|--|
| <p>識別番号・報告回数</p> | | | <p>報告日</p> | <p>第一報入手日 2008. 9. 18</p> | <p>新医薬品等の区分 該当なし</p> | <p>総合機構処理欄</p> |
| <p>一般的名称</p> | <p>解凍人赤血球濃厚液</p> | | | <p>野崎一朗, 浜口毅, 篠原もえ子, 中村好一, 北本哲之, 佐藤猛, 水澤英洋, 森若文雄, 志賀裕正, 三條伸夫, 黒岩義之, 西澤正豊, 武田雅俊, 葛原茂樹, 黒田重利, 村井弘之, 村山繁雄, 立石潤, 山田正仁. 2008年プリオン研究会; 2008 Aug 29-30; 新得町.</p> | <p>公表国</p> | |
| <p>販売名(企業名)</p> | <p>解凍赤血球濃厚液「日赤」(日本赤十字社) 照射解凍赤血球濃厚液「日赤」(日本赤十字社) 解凍赤血球-LR「日赤」(日本赤十字社) 照射解凍赤血球-LR「日赤」(日本赤十字社)</p> | | <p>研究報告の公表状況</p> | | <p>日本</p> | |
| <p>研究報告の概要</p> | <p>○わが国におけるヒトのプリオン病の発症状況:最近9年間のサーベイランスデータ 【背景・目的】わが国のプリオン病の病型は多彩であり、その発症動向を把握することは重要な課題と考えられる。 【方法】現行のサーベイランスシステムが開始された1999年4月から2008年2月までの9年間に、プリオン病の疑いとして情報収集された1339例を検討した結果、プリオン病と判定された症例について、その内訳、発症状況などを検討した。 【結果】1069例がプリオン病と判定された。プリオン病の発症数は、年間120例前後で推移していた。病型別では孤発性CJDが821例(76.8%)、遺伝性プリオン病が171例(16.0%)、硬膜移植後CJD74例(6.9%)、変異型CJD1例(0.1%)、分類不能2例(0.2%)であった。プリオン病の剖検率については、全体で19.1%と欧米諸国の平均よりも著明に低く、最も多く検索されていた硬膜移植後CJDにおいても37%と低かった。病型が判明している孤発性CJD32例では、MM1が最も多く、次にMM2が皮質型、視床型ほぼ同数で欧米と比較すると多い結果となった。MV1、VV1は1例も確認されなかった。遺伝性プリオン病の変異別頻度はV180I、P102L、E200K、M232R他の順で、欧米諸国のデータとは異なっていた。硬膜移植後CJDの発生は2002年以降減少傾向にあり、現在までに132例が確認された。変異型CJDに関しては、2001年に発症した1例のみであった。 【結論】わが国のプリオン病剖検率は欧米諸国に比較し著明に低率であった。孤発性CJDについては、わが国では欧米に比較してMM2型が多かった。硬膜移植後CJDが多発しているが、2002年以降はその発生は減少傾向であった。遺伝性プリオン病の変異別頻度は欧米諸国の割合と著しく異なっていた。</p> | | | | | <p>使用上の注意記載状況・その他参考事項等</p> <p>解凍赤血球濃厚液「日赤」 照射解凍赤血球濃厚液「日赤」 解凍赤血球-LR「日赤」 照射解凍赤血球-LR「日赤」</p> <p>血液を介するウイルス、細菌、原虫等の感染 vCJD等の伝播のリスク</p> |
| <p>報告企業の意見</p> | | | <p>今後の対応</p> | | | |
| <p>CJDサーベイランス委員会による調査では過去9年間に日本国内で1069例がプリオン病と判定された。また、我が国では剖検率が欧米諸国より著明に低く、病型は欧米諸国と大きく異なっているとの報告である。</p> | | | <p>日本赤十字社は、vCJDの血液を介する感染防止の目的から、献血時に過去の海外渡航歴(旅行及び居住)を確認し、欧州36ヶ国に一定期間滞在したドナーを無期限に献血延期としている。また、英国滞在歴を有するvCJD患者が国内で発生したことから、平成17年6月1日より1980~96年に1日以上英国滞在歴のある方からの献血を制限している。加えて、CJDの感染防止の目的から、プリオン病家族歴、硬膜移植歴について問診を行い、該当するドナーを無期限に献血延期としている。今後もCJD等プリオン病に関する新たな知見及び情報の収集に努める。</p> | | | |



わが国におけるヒトのプリオン病の発症状況：最近9年間のサーベイランスデータ

○野崎一朗¹、浜口毅¹、篠原もえ子¹、中村好一^{2,6}、北本哲之^{3,6}、佐藤猛^{4,6}、水澤英洋^{5,6}、森若文雄⁶、志賀裕正⁶、三條伸夫^{5,6}、黒岩義之⁶、西澤正豊⁶、武田雅俊⁶、葛原茂樹⁶、黒田重利⁶、村井弘之⁶、村山繁雄⁶、立石潤⁶、山田 正仁^{1,6}

¹金沢大学大学院脳老化・神経病態学（神経内科）、²自治医科大学公衆衛生学、³東北大学大学院プリオン蛋白研究部門、⁴東大和病院、⁵東京医科歯科大学大学院脳神経病態学（神経内科）、⁶「プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班」・CJD サーベイランス委員会

【背景・目的】わが国では、通常の孤発性 Creutzfeldt-Jakob 病 (CJD)、硬膜移植後 CJD に加え、ウシ海綿状脳症からの感染が疑われる変異型 CJD も確認されている。プリオン病の病型は多彩であり、その発症動向を把握することは重要な課題と考えられる。

【方法】「プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班」・CJD サーベイランス委員会による現行のサーベイランスシステムは1999年4月より開始され、2008年2月までの9年間にプリオン病の疑いとして情報収集された1339例が検討された。CJD サーベイランス委員会での検討の結果、プリオン病と判定された症例について、その内訳、発症状況などを検討した。

【結果】1069例がプリオン病と判定された。プリオン病の発症数については、2007年はまだ情報収集不足で少ないが、それ以外は年間120例前後で推移していた。病型別では孤発性 CJD が821例(76.8%)、遺伝性プリオン病が171例(16.0%)、硬膜移植後 CJD 74例(6.9%)、変異型 CJD 1例(0.1%)、分類不能2例(0.2%)であった。プリオン病の剖検率については、全体で19.1%と欧米諸国の平均よりも著明に低かった。分類別では、最も多く検索されていたのは硬膜移植後 CJD であったが、それでも37%と低い割合にとどまっていた。孤発性 CJD におけるプリオン蛋白遺伝子コドン129多型とプロテアーゼ抵抗性プリオン蛋白ウェスタンブロット解析パターンの組み合わせによる病型が判明しているものは32例であった。最も多いのはMM1であったが、次にMM2が皮質型、視床型ほぼ同数あり、欧米のデータと比較すると多い結果となった。MV1、VV1は1例も確認されなかった。遺伝性プリオン病の変異別頻度はV180I、P102L、E200K、M232R 他の順であった。欧米諸国のデータと比較すると、日本で4割を占めるV180Iは欧米諸国ではまれで、4番目に多いM232Rについては欧米では1例も認められなかった。一方欧米で2番目に多いV210Iはわが国では確認されなかった。硬膜移植後 CJD の発生は2002年以降減少傾向にあり、現在までに132例が確認された。変異型 CJD に関しては、2001年に発症した1例のみであった。

【結論】わが国のプリオン病剖検率は欧米諸国に比較し著明に低率であった。孤発性 CJD については、わが国では欧米に比較してMM2型が多かったが、剖検率自体が低く非典型例が多く剖検されている可能性が考えられた。硬膜移植後 CJD が多発しているが、2002年以降はその発生は減少傾向であった。遺伝性プリオン病の変異別頻度はV180I、P102L、E200K、M232R 他の順で、これは欧米諸国の割合と著しく異なっていた。

医薬品 研究報告 調査報告書

| | | | | | | |
|--|--|--|--|---|------------------|--|
| 識別番号・報告回数 | | | 報告日 | 第一報入手日 2008. 9. 18 | 新医薬品等の区分 該当なし | 総合機構処理欄 |
| 一般的名称 | 解冻人赤血球濃厚液 | | 研究報告の公表状況 | 公表国 前野英毅, 村井活史, 武田芳於, 室塚剛志, 脇坂明美, 沼田芳彰, 堀内基広. 2008年プリオン研究会; 2008 Aug 29-30; 新得町. | | 日本 |
| 販売名(企業名) | 解冻赤血球濃厚液「日赤」(日本赤十字社) 照射解冻赤血球濃厚液「日赤」(日本赤十字社) 解冻赤血球-LR「日赤」(日本赤十字社) 照射解冻赤血球-LR「日赤」(日本赤十字社) | | | | | |
| 研究報告の概要 | <p>○ウイルス除去膜濾過による異常型プリオン蛋白質(PrP^{Sc})の除去</p> <p>【目的と意義】血漿分画製剤の濾過工程におけるPrP^{Sc}除去効果を Worst Case として評価するため、最も感染性があると報告されている17-27nmの小さなPrP^{Sc}を使用し、日本赤十字社血漿分画センターで製造しているウイルス除去膜濾過工程を含んでいる2つの製剤(血液凝固第VIII因子製剤[FVIII]: プラノバ20N(平均孔径19nm)濾過、抗HBs人免疫グロブリン製剤[HBIG]: プラノバ35N(平均孔径35nm)濾過)についてその除去効果を検証した。</p> <p>【材料と方法】263K株に感染したハムスターの10%脳乳剤よりスパイクマテリアルを作成し、プラノバ20N(平均孔径19nm)で濾過してスパイクマテリアル中の19nmより小さいPrP^{Sc}の量を確認した。製剤の濾過前液に相当する溶液にスパイクマテリアルを添加し、30分攪拌後、製造と同じ条件にてプラノバ20N及びプラノバ35Nで濾過した。濾過前後の液をProtein Misfolding Cyclic Amplification(PMCA)でPrP^{Sc}を増幅後、プロテアーゼK抵抗性プリオン蛋白質をウェスタンブロットで検出した。各検体を3回測定し、50%の確率で検出できる希釈倍率からPrP^{Sc}濃度を算出して対数減少率(LRV)を計算した。</p> <p>【結果・考察】濾過によるPrP^{Sc}の対数減少率(LRV)は、FVIIIで≥ 5.3、HBIGで1.5であった。濾過膜の孔径より小さな材料をスパイクマテリアルとしているにもかかわらず、PrP^{Sc}がプラノバ35Nやプラノバ20Nで除去されたのは、PrP^{Sc}が凝集や膜へ吸着したためと考えられる。</p> | | | | | <p>使用上の注意記載状況・その他参考事項等</p> <p>解冻赤血球濃厚液「日赤」 照射解冻赤血球濃厚液「日赤」 解冻赤血球-LR「日赤」 照射解冻赤血球-LR「日赤」</p> <p>血液を介するウイルス、細菌、原虫等の感染 vCJD等の伝播のリスク</p> |
| 報告企業の意見 | | | 今後の対応 | | | |
| 日本赤十字社が血漿分画製剤製造に用いているウイルス除去膜濾過により、263K株に感染したハムスターより得たスパイクマテリアル中のPrP ^{Sc} が除去されたとの報告である。 | | | 今後も引き続き、プリオン病に関する新たな知見及び情報の収集に努めるとともに、血漿分画製剤の製造工程における病原因子の除去・不活化技術の向上に努める。 | | | |