

# 日本熱帯医学会雑誌

Japanese Journal of Tropical Medicine and Hygiene

第 8 卷 第 3, 4 号

昭和 55 年 12 月 15 日

## 内 容

### 総 説

中華人民共和国におけるマラリア対策の現状 .....Huang Senqi 159-172

### 原 著

*Toxoplasma gondii* の可溶部及び粒子画分免疫マウスマクロファージによる *in vitro*  
抗トキソプラズマ作用 .....島 袋 哲 173-185

我が国における抗マラリア剤の現状

——特に治験 3 症例を経験しての薬剤入手困難性の問題について——

.....奥村 悦之, 布出 泰紀 187-196

最近経験した腸チフスの 5 例

.....原田 隆二, 中村 一彦, 上山 達典, 上村伸一郎, 花田 修一,

新上 哲生, 尾辻 義人, 橋本 修治, 比嘉 賀雄, 川井田 孝 .....197-208

### 学 術 記 録

日本熱帯医学会九州支部第 4 回大会講演要旨 .....209-221

### 会 報

第 10 回国際熱帯医学およびマラリア会議報告 .....223-224

投稿規定

日 熱 医 会 誌  
Japan. J. T. M. H.

日 本 熱 帯 医 学 会

## THE PRESENT STATUS OF MALARIA CONTROL IN THE PEOPLE'S REPUBLIC OF CHINA

HUANG SENQI

Received for publication 30 November 1980

Malaria has been endemic in China for a long time. The presence of the ancient Chinese character "Nüe" (Malaria) among inscriptions on oracle-bone and bronzes of the Shang dynasty (about 16th century-11th century B.C.) indicates that malaria was recognized as a disease entity in China more than 3,000 years ago. However, albeit all the sufferings it had brought to the Chinese people, practically no attempt was made to contain it prior to the founding of the people's Republic. This paper is a brief report on the present status of malaria and its control in China.

### BACKGROUND INFORMATION

#### **Geography**

China situated in the east of Asia, on the west coast of the Pacific Ocean. She has an area of 9.6 million square kilometers, with a land boundary of more than 20,000 kilometers, and a coast line of the mainland measuring more than 18,000 kilometers. She is bordered by Korea in the east; Vietnam, Laos and Burma in the South; Afghanistan, Pakistan, India, Nepal, Sikkim and Bhutan in the west and southwest; the Soviet Union in the northwest and northeast; the People's Republic of Mongolia in the north. She has more than 5,000 islands, most of these are situated in the East China and South China seas. The distance between the northernmost border to the southernmost border of the country is about 5,500 kilometers, and that between the westernmost and the easternmost borders is about 5,000 kilometers.

China has a varied topography. Mountainous regions constitute 33 per cent of the total land area of the country; plateaus 26 per cent, basins 19 per cent, plains about 12 per cent and hilly regions about 10 per cent. The Terrain is high in the west and lowlying in the east. From the air, topographical outline looks like a

---

Vice-Director, Institute of Parasitic Diseases, Provincial Academy of Medical Sciences, Wuhan, Hubei, People's Republic of China

This report is published with consent of Professor Mao Shoupai (Director, Shanghai Institute of Parasitic Diseases, Chinese Academy of Medical Sciences, Shanghai) and Professor Huang Senqi (Vice-Director, Institute of Parasitic Diseases, Provincial Academy of Medical Sciences, Wuhan, Hubei), who presented this report at the 7th Asian Malaria Conference held at the WHO regional Office for the Western Pacific in Manila, Philippines, in November 3-7, 1980, and is introduced by Professor Toshio Nakabayashi (Research Institute for Microbial Diseases, Osaka University, Suita, Osaka, Japan).

westeast staircase. The Qinghai-Xizang Plateau, which is situated in the southwest of the country, is the top of the staircase, having an altitude averaging 4,000 meters above sea level. The second step down the staircase, starting from the northern and eastern rim of the Qinghai-Xizang Plateau, has an altitude between 2,000 and 1,000 meters above sea level, and consists of the Junggar, the Tarim and the Sichuan basins and Inner Mongolia, the Loess and the Yunnan-Guizhou Plateaus. The third step down the staircase lies on the east of the Greater Xingan, the Taihang, the Wushan and the Xuefeng mountains to the coast, it has an altitude of less than 500 meters above sea level. Most of the malaria endemic areas are found of the third step and in the southern part of the Yunnan-Guizhou Plateau.

### **Climate**

The major part of China's territory lies in the north temperate zone, a smaller part in the tropical zone. Owing to her location, China has a climate dominated by monsoons. The rainy season in south China is much longer than that in north China. The greatest amount of rainfall is found in the southeast part of the country and smallest in the northwest, and there is a gradual decrease of precipitation from the coastal area to the hinterland. In the northwest the annual rainfall is in general less than 200 mm, in the northeast it is about 400–1,000 mm, in the Huanghe valley it ranges from 600–800 mm, in the south of Changjiang and the Yunnan-Guizhou Plateau it is about 1,000 mm, in many places of the southeast coastal area, Taiwan and Hainan Island, it exceeds 2,000 mm. Most of the malaria endemic areas are situated in the region with annual rainfall over 800 mm. Temperature varies from region to region, for example Harbin has only 3 months (June to August) with a mean monthly temperature above 16°C, Beijing has five (May to September), Nanjing has six (May to October), Changsha has seven (April to October), Guangzhou has 9 (March to November) and the Hainan Island the whole year round.

### **Administrative Divisions and Population**

Administratively China is divided into 22 provinces, 5 autonomous regions and 3 municipalities under central authorities. The administrative units under a province or autonomous region include cities, autonomous prefectures, counties (hsiens) and autonomous counties. The total number of counties in China exceeds 2,300. The population of the country (including that of Taiwan Province) was 975,230,000 at the end of 1978.

### **Malaria in the Past**

Malaria was prevalent rampantly in China before her liberation in 1949. *Falci-parum* malaria ravaged the southern provinces. It was estimated that at least 30 million cases of malaria occurred yearly in the whole country before liberation, and malaria mortality was about 1 per cent. According to statistics made in early days after liberation, there were 1,829 hsiens (counties) affected by malaria, amounting to more than 70 per cent of the total number of hsiens in the country, and the population living in endemic areas was about 350 million at that time. Some results of malariometric surveys made in representative localities of the country before 1955

Table 1 Results of Malariometric Surveys in Some Representative Localities in China before 1955.

Time of survey	Province	County	Subject exam.	Spleen exam.			Blood exam.		
				No. exam.	No. with enlarged spleen	Spleen rate (%)	No. exam.	No. positive	Parasite rate (%)
1953	Guangdong	Baisha	children	163	148	90.8	164	103	62.8
		Baoting	"	99	85	85.9	188	148	78.7
1954	Guangxi	Longlin	"	370	148	40.0	319	84	26.3
1953	Yunnan	Jinping	inhabitant	134	120	89.6	257	123	47.9
		Mengding	"	282	253	89.7	624	181	29.0
1950	Hunan	Chenxiang							
		(in country side)	children	131	97	74.0	131	106	80.9
		(in town)	"	654	452	69.1	647	405	62.6
1955	Jiangxi	Xinfeng	"	80	18	22.5	80	28	35.0
		Ningdu	"	116	41	35.3	116	41	35.3
1954	Henan	Xinyang	"	6,661	1,543	23.2	6,861	2,571	37.5
1953	Sichuan	Qingshen	inhabitant	719	265	36.9	647	55	8.5
1954	Xinjiang	Chabuchar	children	1,065	69	6.5	1,065	24	2.3

Table 2 The Relative Prevalence of Malaria Species in Representative Localities in China before 1955.

Time of survey	Province	County	Subject exam.	No. exam.	No. positive	Parasite rate (%)	Relative Prevalence of Malaria Species							
							P.v.		P.f.		P.m.		mix.	inf.
							No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
1954.7	Guangdong	Hainan Island	general population	737	508	68.9	67	13.2	239	40.7	8	1.6	194	38.2
1954.7	Guangxi	Longlin	"	319	84	26.3	20	23.8	41	48.8	22	26.2	1	1.2
1953.8-9	Yunnan	Jinping	"	1,274	215	16.9	47	21.9	137	63.7	31	14.4		
1950	Hunan	Chengxian	"	327	274	83.8	227	82.9	8	2.9	34	12.4	5	1.8
1951.12	Hubei	Yingcheng	"	444	73	16.4	30	41.1	8	11.0	35	47.9		
1951	Henan	Queshan	children	210	35	16.7	30	85.7	1	2.9	2	5.7	2	5.7
1954.6-9	Xinjiang	Chabuchar	out-patient		149		144	96.6	3	2.0	1	0.7	1	0.7

are shown in Table 1, and the relative prevalence of malaria species is found in Table 2.

**Malaria Zones in China**

The results of malaria surveys in the whole country after liberation have made possible the stratification of the malaria regions into the following 4 zones (Figures 1 and 2):

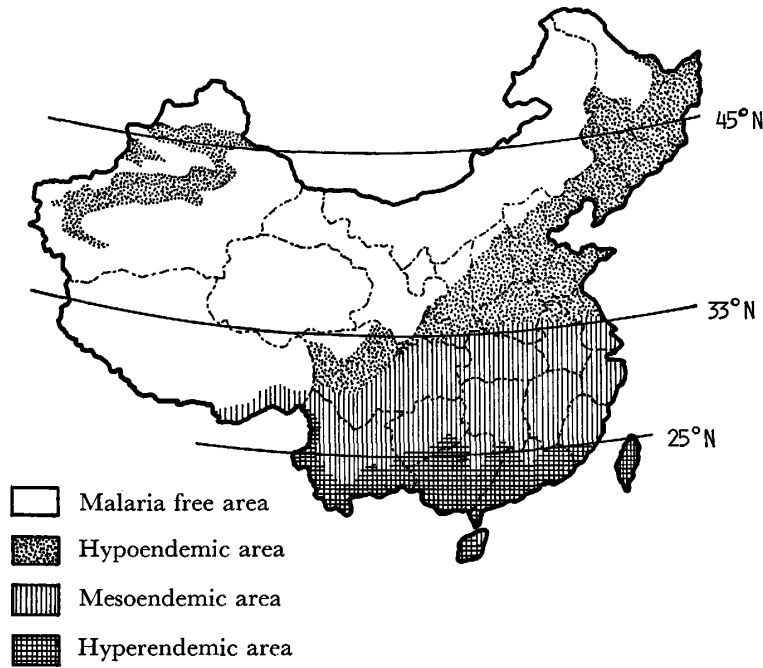


Figure 1 Malaria Zones in China.

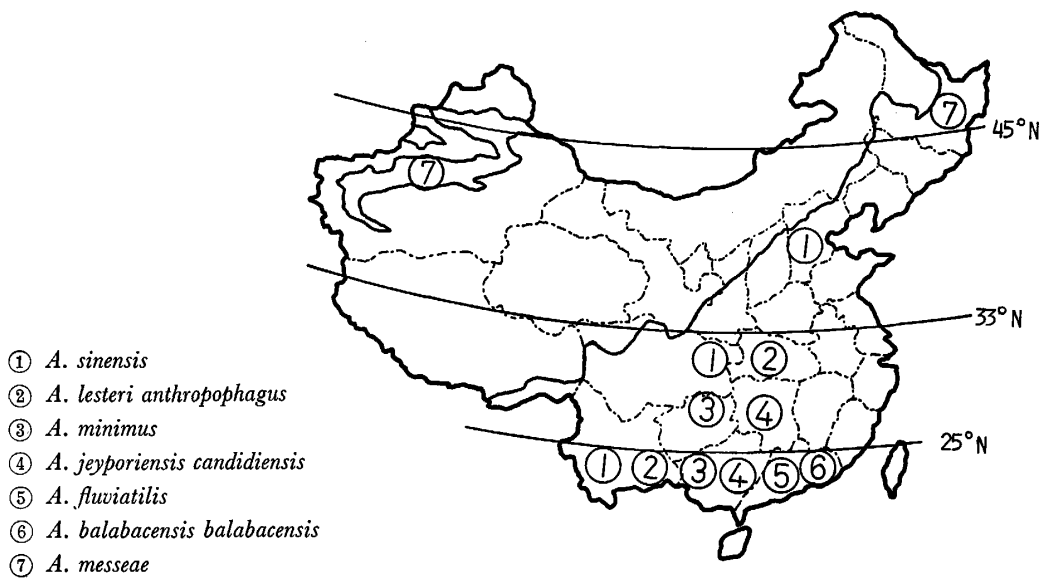


Figure 2 The Distribution of Malaria Vectors in China.

1. The zone north of 33°N. Malaria in this region was of low endemicity and it was confined to lowlands near rivers and lakes. The major part of the zone was malaria free. Malaria was unstable, epidemic outbreaks could occur under abnormal climatic conditions. The prevailing malaria species is *P.v.* and the chief vector is *A. sinensis*. Transmission season covers 3–5 months, with seasonal peak in August. In Xinjiang malaria was chiefly found along the Yili valley. *A. messeae* is the vector in Xinjiang and the region north of 45°N. About 31.6 per cent of the population in the whole country was living in this zone.

2. The zone between 25°N and 33°N. Malaria was widespread in the region, usually with medium or low endemicity. Malaria foci were found in hilly regions. *P.v.*, *P.f.* and *P.m.* were present, with predominance of *P.v.* normally, but *P.f.* often became dominant during epidemics which were frequent in this region. The chief malaria vectors are *A. sinensis* and *A. lesteri anthropophagus*, in some hilly regions *A. minimus* and *A. jeyporiensis candidiensis* may play an important role. Transmission season covers 6–8 months, with the seasonal peak in August or September. About 49.9 per cent of the population in the country was living in this zone.

3. The zone south of 25°N. In the past, this zone was the most malarious in the country. Although the plains were usually of low to medium endemicity, the hilly regions were highly endemic, comprising areas of hyper- and holoendemicity. *P.v.*, *P.f.*, *P.m.* were always present, and *P. ovale* has been reported occasionally in Yunnan Province and Hainan Island. *A. minimus* is the chief vector, and *A. jeyporiensis candidiensis* the secondary one, in the forested area in Hainan Island *A.b. balabacensis* is an important vector, in some localities *A. fluviatilis* may also play a certain role. Transmission season occupies 9–12 months with the seasonal peak in May/June in Hainan Island and in September/October in the mainland. About 10.7 per cent of the population in the whole country was living in this zone.

4. The malaria free zone. This zone includes the cold highlands in the southwest, the dry deserts in the northwest and in the north, the mountainous regions in the northeast and the Loess plateau in the northwest part of the country. About 7.8 per cent of the population in the whole country was living in this zone.

## THE PRESENT MALARIA SITUATION AND ITS CONTROL

### The Malaria Situation

Through many years' efforts in malaria control, the malaria situation in our country has markedly changed (Figure 3). Apart from some parts in the Hainan Island and in some border areas in Yunnan Province where malaria morbidity is still comparatively high, the major parts of the southern provinces have kept their malaria incidence below 5 per 10,000. According to the Morbidity Reports in 1979 (Taiwan not included), nearly 285 million people live in malaria free areas (948 counties), 341.5 million in areas (725 counties) with malaria incidence lower than 5 per 10,000, 270 million in areas (523 counties) between 5.0–100 per 10,000, and 74 million in areas (131 counties) with malaria incidence over 100 per 10,000. In other words, nearly one third of the population is now living in malaria free areas,

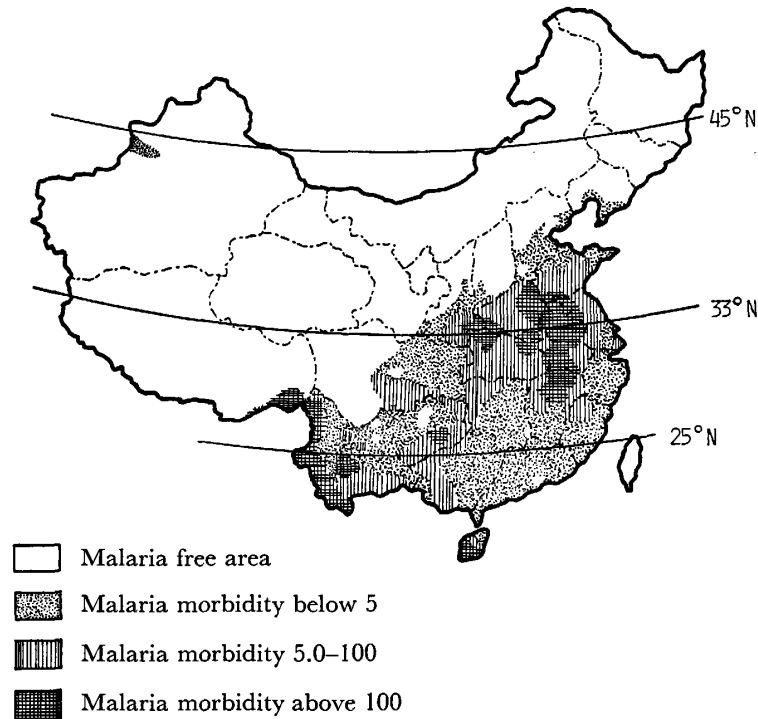


Figure 3 The Epidemiological Status of Malaria in China, December 1979.

Table 3 The Relative Prevalence of Malaria Species in Different Parts of China in 1979.

Province	No. exam.	No. positive	Parasite rate (%)	Relative Prevalence of Malaria Species																
				P.v.		P.f.		P.m.		mix.		inf.								
				No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%							
Xinjiang	2,158	12	0.56	12	100															
Hebei	1,318	42	3.19	42	100															
Shanxi	4,550	1,296	28.48	1,296	100															
Shangdong	26,564	3,033	11.42	3,033	100															
Henan	77,574	1,974	2.54	1,974	100															
Jiangsu	209,953	12,077	5.75	12,077	100															
Anhui	82,344	11,394	13.84	11,394	100															
Hubei	79,462	12,734	16.03	12,734	100															
Hunan	20,501	321	1.09	321	100															
Jiangxi	20,029	187	0.93	187	100															
Fujian	12,944	1,776	13.72	17,174	99.89	2	0.11													
Guizhou	204,852	5,347	2.61	5,281	98.77	63	1.18												3	0.05
Guangxi	74,747	2,458	3.29	2,055	83.61	400	16.27												3	0.12
Guangdong	99,477	3,906	3.93	2,054	52.58	1,789	45.80	1	0.03										62	1.59

another third in areas with minimum risk and the remaining third in areas where malaria is still endemic. The relative prevalence of different malaria species have also changed. At present *P.v.* has become the predominant species in the whole

country. *P.f.* is chiefly seen in some persistent foci in the southern border areas. While *P.m.* is rarely seen nowadays. The results of blood examination of fever and suspected malaria cases in some provinces in 1979 are shown in Table 3, from which it can be seen that *P.f.* is only found in the southern provinces, and generally with a prevalence lower than that of *P.v.* Although Guangdong Province has a relatively high prevalence of *P.f.* but most of these were reported from Hainan Island, and the small number of *P.f.* cases reported in the mainland were actually infected in Hainan Island.

In recent years, malaria morbidity has shown a declining trend. Statistics from Morbidity Report shows that the total number of malaria cases in the whole country in 1979 was 2,384,543, most of these were reported on the basis of clinical diagnosis by barefoot doctors and medical personnel working at the grass root level, only a small part were microscopically confirmed. This figure shows a drop of 22.9 per cent as compared with 3,096,240, in 1978, and a drop of 40.8 per cent as compared with 4,193,763, in 1977. However, about 80 per cent of the cases reported last year are from the vast rice cultivation areas in central China and the plain lying between Huanghe and Huaihe, where *A. sinensis* is the chief vector and people living there have the habit of sleeping outdoors during the hot summer months, and are thus exposed to great risk of being infected.

### **Antimalaria Campaigns**

Antimalaria campaigns were started in the 1950s. Despite setbacks and malaria resurgences occurring during the 1960s and early 1970s, substantial progress has been made.

#### **1. Organizational Measures**

At present, antimalaria campaigns are guided by the Sanitary and Antiepidemic Bureau, Ministry of Public Health. The Institute of Diseases, Chinese Academy of Medical Sciences shoulders the responsibility of technical guidance for antimalaria activities in the whole country. Led by the Bureau of Health at the same level, the provincial (or autonomous regional) sanitary and antiepidemic stations institutes of parasitic diseases plan and organize their own specific antimalaria programmes, which are executed by the prefectural and county sanitary and antiepidemic stations. Directed by the county sanitary and antiepidemic units of the health centers in the People's communes organize barefoot doctors and health aids to implement the antimalaria measures at the grass root level. There are at present 3,047 sanitary and antiepidemic stations at all levels, and 1.575 million barefoot doctors and more than 2.8 million health aids in the country. All barefoot doctors and health aids in malarious areas have attended to some sort of malaria control courses, and participate actively in antimalaria campaigns. Moreover, the departments of agriculture, water conservancy, commerce and chemical industry work in close collaboration under the unified leadership of the People's government to fight against malaria.

Each county works as an operational unit in antimalaria campaign in China. Guided by the county's Bureau of Health, the county sanitary and antiepidemic station organizes its own programme according to the malaria situation in the country



and in line with the target set in the provincial plan. It takes charge in (1) planning and supervising antimalaria operations in the county, (2) training of antiepidemic personnel and barefoot doctors, (3) supervising morbidity reports and monitoring the malaria situation, (4) providing antimalarias, insecticides, equipments and supplies to the commune health centers, and (5) conducting health education. The antiepidemic unit of the health centers takes the responsibility in (1) organizing barefoot doctors in antimalaria operations, (2) training barefoot doctors and health aids, (3) conducting health education, (4) supervising the implementation of anti-malaria measures, and (5) carrying out regular morbidity reports. The barefoot doctor of the cooperative medical service station is responsible for the antimalaria work in a number of production brigades assigned to him and is in charge of (1) detecting and treating malaria cases, (2) timely reporting malaria cases, (3) organizing regular antimosquito campaigns, and (4) distributing antimalaria drugs. The health aids in the production team help the barefoot in implementing antimalaria measures.

## 2. Technical Measures

Since the vectors and the characteristics of malaria differ from region to region in China, different combinations of control methods have been adopted to suit the local conditions.

(1) In endemic areas where *A. sinensis* is the principal vector. As no single satisfactory method of suppressing *A. sinensis* is available, antimalaria treatment has been used to reduce morbidity. The measures taken include treatment of clinical cases, antirelapse treatment during inter-transmission season, and mass chemoprophylaxis during transmission season when necessary. The masses are also mobilized to combat mosquitoes, using methods such as larviciding, oiling, environmental management and improvement, larval control through intermittent irrigation, raising of fish in rice-fields and ditches, imagociding by means of residual spray of houses and cattle sheds (especially effective where there is also *A. lesteri anthropophagus*), regular fumigation (with BHC or DDVP) of houses, application of DDT or BHC on body surface of cattle etc. People are educated to use bednets properly, and to reduce man mosquito contact by proper arrangement of animal sheds barrier. Recently a number of epidemiological surveillance stations were set up in central China and in the plain lying between Huanghe and Huaihe, to conduct surveillance of fever cases, mosquito vector and environmental factors to monitor malaria situation and to accumulate data for forecasting and detecting malaria epidemics.

(2) In endemic areas where *A. minimus* is the chief vector. Indoor residual spray with DDT and mass drug treatment twice a year are usually adopted. Treatment of clinical cases, mass drug prophylaxis and personal protection are additional measures taken. In recent years, surveillance of *A. minimus* is being conducted in many parts of Yunnan Province as a means of consolidating the achievement obtained after the suppression of the vector.

(3) In endemic areas where *A.b. balabacensis* is the chief vector. As the abatement of *A.b. balabacensis* is very difficult, we have been relying mostly on drug treatment to control the disease in these areas. Mass drug treatment 2 to 3 times a year is usually adopted. Treatment of clinical cases, personal protection, clearing of

trees, under-growth and bushes growing in the vicinity of streams and those within 300–500 meters to the residential quarters and indoor residual spray or spraying of the eaves are additional measures taken.

(4) In areas where malaria incidence has been controlled to 5 per 10,000 or less. Stress has been laid on the timely detection of persistent sources of infection, their radical treatment and follow up, the detection and uprooting of foci and surveillance of old foci and migrating people. In recent years, IFA test has been used for the detection of residual foci in some counties.

### **Major Technical Problems Encountered**

#### 1. The problem of *A. sinensis*

*A. sinensis* is the principal vector in the plain region in China. Although it has been regarded as an inefficient vector, its natural infection ranging from 0.01 to 0.19 per cent in different localities and at different times, its importance is not to be neglected because of its very high density and its tendency of resting outdoors makes the conventional indoor spraying hardly effective. It possesses wide spread breeding places and overall control of these are not feasible. In addition, it has developed resistance to DDT, BHC in most parts of the country, and resistance to malathion has also been detected in some localities. The control of *A. sinensis* is one of the most serious problems faced in the antimalaria campaigns in China.

#### 2. The problem of *A.b. balabacensis*

*A.b. balabacensis* has been found responsible for the maintenance of transmission in the persistent foci in the forested areas in Hainan Island after the suppression of *A. minimus* there. Although these foci are limited in extent, they constitute menace to the neighbouring areas, the emergence of chloroquine resistant strain of *P.f.* in man of these foci has made the problem still more salient.

#### 3. The problem of radical treatment of *vivax* malaria.

Since *P.v.* is the predominant species in China, radical treatment of the disease is very important. But full course radical treatment with primaquine is difficult to ensure, partly because of its long course and partly because of its hemolytic side effect. Research for a safer and more efficacious drug seems urgent.

#### 4. The problem of the *vivax* malaria with long incubation period

Since people infected with long incubation period *vivax* malaria have no previous malaria history, they cannot be treated during the intertransmission season like other people with malaria history, and always constitute the major part of the infection source in the early period of the transmission season.

#### 5. The problem of chloroquine resistant strain of *P.f.*

Chloroquine resistant strain of *P.f.* has been detected in the border areas of Yunnan Province and in Hainan Island. The emergence and the spreading of the chloroquine resistant strain of *P.f.* in Hainan Island has resulted in a continuous increase of cerebral malaria which is causing deep concern.

### **New Antimalaria Drugs under Study**

#### 1. Pyronaridine (7351, Malaricide)

The drug is synthesized by the Institute of Parasitic Diseases, Chinese Academy

of Medical Sciences. It possesses marked therapeutic effect against *P. inui*, *P. cynomolgi* and *P. knowlesi*. Toxicological studies showed that it is less toxic than chloroquine. Some results of clinical trials in Hainan Island are given below:

Dosage	Route of administration	Malaria Species	No. of cases studied	Mean time (in hours) for fever subsidence	Mean time (in hours) for clearance of asexual parasites
0.4 gm bid first day	p.o.	p.f.	32	43.6	49.4
0.4 gm qd next 2 days		p.v.	5	36.2	41.6
2 mg/kg × 2	i.m.	p.f.	178	28.3	50.0
		p.v.	71	23.7	40.4
2 mg/kg × 2	i.v. gtt	p.f.	21	27.2	71.8
		p.v.	16	20.0	51.5

Recrudescence within 30 days was 0–20 per cent in various groups using different dosage and different route of administration. Of 6 patients infected with chloroquine resistant strain of *P.f.* (3 RIII, 3 RII) and treated parenterally with a dosage of 4–6 mg/kg, all were clinically cured. The drug is suitable for emergency treatment of acute cases in areas where chloroquine resistant strain of *P.f.* exists.

## 2. Qinghaosu (Artemisinin)

The drug is extracted from the Chinese herb medicine *Artemisia annua*. Chemically it is a new type of sesquiterpene lactone with a peroxy group. Pharmacological studies and clinical observations have shown that it has rapid antimalaria action and low toxicity. Some results of clinical studies were as following:

Preparation	Dosage and administration route	Malaria Species	Mean time (in hours) for fever subsidence	Mean time (in hours) for clearance of asexual parasites	Recrudescence rate (%)
tablet	2.5–3.2 g p.o.	p.v.	21.0–33.2	18.0–39.6	31.3
		p.f.	34.3–45.8	37.0–41.3	85.0
oil	0.5–0.8 g i.m.	p.v.	20.0–30.0	22.0–32.1	18.8
		p.f.	11.4–67.0	25.3–70.8	25.7
oil suspension	0.8–1.2 g i.m.	p.v.	21.9	28.2–48.0	13.2
		p.f.	30.6–31.2	33.3–40.6	10.8
water suspension	1.2 g i.m.	p.v.	35	30.0–47.9	8.7
		p.f.	34.7–49.5	46.4–55.1	13.3

Of 141 cases of cerebral malaria treated in localities with chloroquine resistant strain of *P.f.* during 1974–1978, 131 cases (92.9%) were clinically cured and 10 (7.1%) died. It is considered that the drug used at the dosage of 0.3–0.4 gm daily for 3 days, with the total dose of 0.9–1.2 gm, seems to be most satisfactory, and that in severe cases the initial dose should be doubled.

Derivatives of Qinghaosu are being synthesized and studied.

## 3. Piperaquine (13228 RP)

The drug was first synthesized by Rhone Poulenc S.A. (1963) and used in West

Africa by Lafaix *et al.* (1967) in combination with 12494 RP in the proportion of 3: 1 with good prophylactic response in *P. f.* infections up to 3 weeks after two 600 mg doses or 1,600 mg over 3 days. In China it was synthesized in 1966. Pharmacological and toxicological studies showed that it is less toxic than chloroquine and it is effective against *P. berghei* and *P. inui*. Field trials in the forested areas in Hainan Island during 1972–1974 showed that with the dosage of 0.6 mg monthly given for 4 successive months in high transmission season, the monthly incidence rate were 1.2–2.8 per cent in the treated group and 5.8–10.3 per cent in the untreated control group. Further analysis showed that about one half of the patients had malaria attack in the last ten days of the month after of drug talking, indicating that the drug has a prophylactic effect for about 20 days only. The drug is also used in combination with sulfadoxine or with primaquine (for mass drug treatment or treatment of clinical cases) in areas where chloroquine resistant strain of *P. f.* exists in Hainan Island. Experience there showed that at the dosage of 1.5 gm (base) in 3 days it has a cure rate of 95 per cent for chloroquine resistant strain of *P. f.* infection.

Preliminary studies on Hydroxypiperaquine, a derivative of Piperaquine, have shown that it is also effective against chloroquine resistant strain of *P. f.*

#### CONCLUDING REMARKS

China has a vast territory, a big population and a wide extent of malaria endemic areas. Her economy is undeveloped and the task to eradicate malaria is formidable.

In the fight against malaria, we have been relying upon the masses from the very beginning of our campaign, and all the gains achieved are unseparable from the close cooperation of, and the active support given by the masses.

The basic health services have played important role in fighting malaria in China. The system of cooperative medical service together with the “barefoot doctors” and the health aids have enabled us to establish a comparatively well-organized antimalaria network in the endemic areas.

Basing in the concrete conditions in China, we have formulated the strategy of control — reduction — eradication, as the process through which eradication of malaria in our country is to be realized. Our antimalaria work starts usually from pilot projects to get experiences that could be used in other areas. The all out antimalaria campaign in Hainan Island started in 1959 was based on the experience gained from the pilot projects conducted in the Hsing Lung oversea Chinese collective farm and the Li district. Today the malaria morbidity in Hainan Island has reduced from more than 30 per cent in the early 1950s to 0.4 per cent in 1979. When malaria morbidity in a county has been controlled below 5 per 10,000 it is considered by the authority concerned to have attained basic eradication and at this stage joint-defense operation between neighbouring counties is organized to consolidate the gains already achieved and to expedite the expansion of malaria-free or basically free areas, and by this means we reduce our endemic areas. For example when Guidong county of Hunan Province had kept its malaria morbidity below 5 per 10,000 in 1973, joint-defense operation was organized with neighbouring counties, including adjacent counties in Jiangxi Province, and now the joint-defense area which

has a population of 2.8 million, is practically free from malaria, the malaria incidence in 1979 was only 0.67 per 100,000, and the achievement obtained in this area has in turn pushed forward antimalaria work in the whole Chenzhou Prefecture which has a population of 4 million people and to which Guidong County belongs. This prefecture has kept its malaria morbidity below 1 per 10,000 for the last four years. It seems that the model of "joint defence" of counties which have controlled their malaria to a certain level has become the basic form of consolidating and expanding the achievement of antimalaria campaigns in our country.

Although we have notably reduced the malaria morbidity and mortality over large areas in our country, and eradication is also achieved in a certain localities, the final eradication of malaria in the whole country will still take us many years' arduous work. Further research on methods of malaria control and breakthrough of some key technical problems are pressing. Stabilization and upgrading of our basic health services are also imperative.

#### REFERENCES

- Pang, J. Z. (1957): A brief history of malaria in China, *Med. Hist. & Hlth. Org.*, 1, 32 (In Chinese)
- Qiwen (1979): China, a general survey, Foreign Languages Press, Beijing
- Qian, X. Z. (1959): Push on in the flush of victory, expedite the eradication of five major parasitic diseases, *People's Health*, 1, 395 (In Chinese)
- Chen, K. *et al.* (1950): Preliminary report of malaria survey in Chenxian, Hunan Province, *Xiangya Med. J.*, 1, 4 (In Chinese)
- Su, S. *et al.* (1952): Report of malaria survey in Zhugouzhen, Queshan, Henan Province, *Mid. South Med. J.*, 1, 111 (In Chinese)
- Ho, C. *et al.* (1958): Studies on malaria in new China, *Chin. Med. J.*, 77, 533
- Ho, C. (1964): Recent studies on malaria in China, *Contributions at the 1964 Peking Symposium*, p. 143
- Feng, L. C. *et al.* (1960): Research on parasitic diseases in New China, *Chin. Med. J.*, 80, 1
- Kung, C. *et al.* (1976): Malaria control in China, with special reference to bioenvironmental methods of control, *Chin. Med. J.*, 2, 195
- Provincial antimalaria experimental working group Henan, (1977): Larviciding effects of pisciculture in paddy fields, *Chin. Med. J.*, 3, 276
- Chen, L. L. *et al.* (1979): Results of sero-epidemiological malaria survey using IFA test in Guidong county, Hunan Province (unpublished data)
- Yunan Provincial Malaria Institute *et al.* (1976): Malaria eradication in Menghai commune, *Chin. Med. J.*, 2, 257
- Antiepidemic Station, Simao District, Yunnan Province *et al.* (1979): Malaria eradication in Simao. *China J. Prev. Med.*, 13, 1 (In Chinese)
- Formerly Department of Malariology, Institute of Parasitic Diseases, Chinese Academy of Medical Sciences, *et al.* (1980): Studies on ecological characteristics of the chief malaria vector *Anopheles balabacensi-balabacensis* in Hainan Island and the effects of control experiment, *Chin. J. Prev. Med.*, 14, 129 (In Chinese)
- Morbidity Reports of Malaria, (1977-1979): Obtained from Ministry of Public Health
- Bian, S. Y. (1978): Primaquine hemolysis: A report of 40 cases, *Nat. Med. J. China*, 5, 563 (In Chinese)
- Antiepidemic Station, Kaifeng Prefecture, Henan Province, *et al.* (1970): Primaquine hemolysis: report of 27 cases, *New Med.*, 5, 512 (In Chinese)

- Antiepidemic Station, Dehong Tai Jingbo Autonomous Prefecture, Yunnan Province, (1978): Studies of G6PD deficiency in some population in Dehong Tai Jingbo Prefecture, Nat. Med. J. China, 17, 212 (In Chinese)
- Institute of Military Medicine, Logistic Department, PLA Kunming Unit (1978): Clinical observation on chloroquine sensitivity of *Plasmodium falciparum* in Mengding Prefecture, Chin. J. Int. Med., 17, 247
- Antiepidemic Station, Hainan District, Guangdong Province (1978): Studies on the chloroquine resistant strain of *Plasmodium falciparum* in Hainan Island (unpublished data)
- Institute of Parasitic Diseases, Chinese Academy of Medical Sciences, *et al.* (1980): Preliminary study of the sensitivity of *Plasmodium falciparum* to chloroquine by the in vitro microtechnique and the in vivo method (to be published)
- Zheng, X. *et al.* (1979): Synthesis of 7351, a new antimalaria drug, Acta Pharmaceutica Sinica, 14, 736
- Chen, C. *et al.* (1980): Studies on the antimalaria drug Pyronaridine (7351), (to be published)
- Quighaosu Antimalaria Coordinating Group (1979): Antimalaria studies on Qinghaosu, Chin. Med. J., 92, 811
- Rhone-Poulenc, French Patents 82059/1,343,486 (1963): quoted by Pinder RM (1973), Malaria, The design, use and mode of action of chemotherapeutic agents, p. 146, Scientifica (Publishers) Ltd., Bristol
- Lafaix, C. *et al.* (1967): Bull. Soc. Med. Afr. Noire, 12, 546 quoted by Pinder RM (1973) *ibid.*, 148
- Chen, L. *et al.* (1980): Field trial of the new antimalaria drug Piperaquine in Hainan Island (to be published)
- Institute of Parasitic Diseases, Chinese Academy of Medical Sciences (1979): Practical Malariology, p. 150 (In Chinese)
- Lui, Y. L. *et al.* (1958): A malaria control experiment in Li District, Hainan, Abstract of papers, All China Congress on Parasitic Diseases, 1958, p. 56
- Institute of Parasitic Diseases, Chinese Academy of Medical Sciences, *et al.* (1958): A malaria control experiment in the oversea Chinese collective farm, Hsing Lung, Hainan, *Ibid.*, p. 55
- Sanitary and Antiepidemic Station, Chenzhou Prefecture, Hunan Province (1979): Eradication of Malaria in Chenzhou Prefecture, Hunan Province (to be published)
- Sanitary and Antiepidemic Station, Guizhou Province, *et al.* (1980): Eradication of malaria in Kaili county, Guizhou Province, (to be published)

## 中華人民共和国におけるマラリア対策の現状

Huang Senqi

紹介：中林敏夫（大阪大学微生物病研究所原虫学部門）

1980年11月3日より7日までWHO西太平洋地域事務所において、第7回アジアマラリア会議が開催された。参加国は27カ国（地域）、各国から1, 2名の専門家が派遣された。さらに、WHO関係者、USPHS, USAID等のオブザーバーが加わり、参加者数は89人に達した。日本から私の他に大友

---

Vice-Director, Institute of Parasitic Diseases, Provincial Academy of Medical Sciences, Wuhan, Hubei, People's Republic of China

弘士教授（岐阜大，医，寄生虫学）が参加された。各国のマラリア現状および対策の展望に関する報告の中で，今回初めて参加した中国の Prof. Mao Shoupai および Prof. Huang Senqi 両博士から，中国のマラリア事情についての報告があり，ここに紹介した資料を配布された。

報告の冒頭で，Prof. Mao が「現在まで，WHO のマラリア関係資料の上で，中国に付されていた？は今日限りで除くこととしたい」旨の発言があったのは印象的であった。中国のマラリア事情については，多くの人が深い関心を持っていながら，今日までその全貌を知る機会が乏しかった。今後，ますます盛となる中国との交流を踏まえれば，この資料を公開し，関係者に実情を把握してもらうことが必要と考えた。幸い，両博士は今回の資料をそのまま日本の関係者に伝えることに同意された。また，熱帯医学会雑誌の編集関係者が特別の配慮をもって，印刷を了承されたことに敬意と感謝の意を表したいと思う。

# *Toxoplasma gondii* の可溶部及び粒子画分免疫 マウスマクロファージによる *in vitro* 抗トキソプラズマ作用

島 袋 哲

昭和 55 年 11 月 27 日 受付

## 緒 言

*Toxoplasma gondii* 感染に対する特異抵抗性の誘導に弱毒生虫免疫が最も効果的であることを Weinman (1952) が述べた。その後、原虫ホモジネートあるいは分画物も防御抗原として有益であることが公表された (Araujo and Remington, 1974; 伊藤ら, 1975; 土本, 1978)。これらは宿主の特異抵抗性が細胞性免疫応答に依存するとする考え方を支持し、同時に分画粒子画分内に有効抗原決定基が存在することを示唆した。

一方、細胞性免疫に関する多くの *in vitro* 実験において、マクロファージ (M $\phi$ ) の抗トキソプラズマ活性が免疫リンパ細胞及び特異抗血清の協力により強化されることが報告された (Jones *et al.*, 1972, 1975; Remington *et al.*, 1972; Rose, 1974; Sethi *et al.*, 1975; Shirahata *et al.*, 1976)。これらの研究で、免疫 M $\phi$  を得る手段として弱毒生虫免疫法が常用され、M $\phi$  に対するリンパ細胞及び抗血清の協力効果が追究された。著者は M $\phi$  活性化のため、感染を伴わない免疫原として原虫ホモジネート並びにそれから分画した可溶部及び粒子部を選び、これらで免疫したマウス M $\phi$  について、各抗原の抗トキソプラズマ作用を *in vitro* 反応から分析した。

## 材料及び方法

マウス: 沖縄県家畜衛生試験場維持の ICR-

JCL (5 週齢, 雌, 体重  $25 \pm 2$  g) を使用し, 固形飼料 (日本クレア, CA-1) 及び水道水で飼育した。

原虫: *Toxoplasma gondii* RH 株は 5 日ごとのマウス腹腔内接種で, Beverley 株は慢性感染マウス脳内シストの腹腔内接種による半年ごとの継代でそれぞれ維持した。抗原作製及び攻撃用には RH 株 tachyzoite を, マウス生虫免疫には Beverley 株シスト由来の原虫を用いた。

抗原: 感染マウス腹水中の tachyzoite を生理食塩水で遠心洗浄後, グラスフィルター (池本理工株式会社, No. 3) でろ過, アセトン・ドライアイスによる凍結融解を 5 回繰り返す, 次いでテフロングラインダーで十分均等にし, リン酸緩衝食塩水, pH 7.2 (PBS) を用いて  $10^9$  原虫/ml のホモジネート (Hom) に調整した。またその一部は 1,300 xg 5 分遠心し, 更にその上清を 100,000 xg 120 分遠心して可溶部 (Sup) と粒子部 (Sed) に分けた。なお, Sed は PBS で元のホモジネートの容量にもどした。

血清: M $\phi$  培養にはミリポアフィルター (日本ミリポアリミテッド,  $\phi = 0.22 \mu\text{m}$ ) でろ過後 56 C 30 分非働化したウマ血清を使用した。抗トキソプラズマ血清は弱毒株接種から 3 か月以上経過したマウスから得, 非働化して用いた。対照として 15 週齢無処置マウス (雄及び雌) の血清を非働化して用いた。これらの血清のラテックス凝集抗体価 (トキソテスト MT, 栄研化学) は, ウマ血清及び対照マウス血清は 1:2 以下, 抗トキソプラズママウス血清は 1:1,024 であった。



免疫方法：調整した各抗原の 0.1 ml ( $10^8$  原虫相当量) を等量の Freund の complete adjuvant と共にマウスに腹腔内接種し、10日後に抗原のみで追加免疫した。

腹腔内細胞の採取及び培養：Hom, Sed 及び Sup 免疫 M $\phi$  (Hom-, Sed- 及び Sup-M $\phi$ ) は、初回免疫11週後 デンプン・ペプトン液 (5%可溶性デンプン, 5%プロテオゼ・ペプトン水溶液) 2.5 ml をマウス腹腔内に注射し、3日後放血の上 Eagle の最小基礎培地 (MEM) で腹腔を2回洗浄して集めた。これらの浸出細胞を MEM で2回遠心洗浄後、培養液 (MEM, pH 7.2; 10% tryptose phosphate broth, Difco; 20%ウマ血清) に再浮遊 ( $2 \times 10^6$ /ml) させた。これを  $9 \times 18$  mm ( $162$  mm $^2$ ) のカバースリップを入れたレイトンチューブに 1 ml ずつ分注し、5% CO $_2$  ふ卵器内に3時間静置後 MEM で3回洗浄して非付着細胞を除いたものを M $\phi$  として使用した。これらの M $\phi$  は培養液を24時間ごとに交換して維持し、72時間後に原虫を加えた。M $\phi$  付着カバースリップをメタノール固定、ギムザ染色して 1 mm $^2$  当たりの細胞数を血球計算盤で数え、162を乗じて

1枚 ( $162$  mm $^2$ ) 当たりの細胞数とした。なお、ほぼ同齢の無処置マウスから同じ方法で得た M $\phi$  を対照とした。

培養 M $\phi$  への原虫接種： *T. gondii* 感染3日後の腹水を生理食塩水で3回遠心洗浄の後ガラスフィルターでろ過し培養液に懸濁、次いで72時間培養し、その M $\phi$  数の2倍濃度に原虫を接種した。

リンパ細胞の分離及び添加：免疫及び無処置マウスの脾臓を摘出、細切し、ガラスホモジナイザーで軽く磨砕、PBSで10%細胞懸濁液とした。次いで粘着性細胞を除くためガラスウール充てんカラム中に入れ室温で30分静置、流出液を集めてPBSで十分洗浄した。全流出液の遠心沈渣をPBSに再浮遊し、これをフィコールパック (Pharmacia Fine Chemicals, Sweden) に重層、400 xg 30分遠心後中間層の細胞を集め、PBS及びMEMでそれぞれ1回遠心洗浄した。洗浄細胞は培養液で攻撃原虫数の10倍濃度に調整し、リンパ細胞として原虫接種と同時に M $\phi$  に添加使用した。

侵入原虫の測定：侵入時における抗血清及び免疫リンパ細胞添加の影響を試験するため、Figure

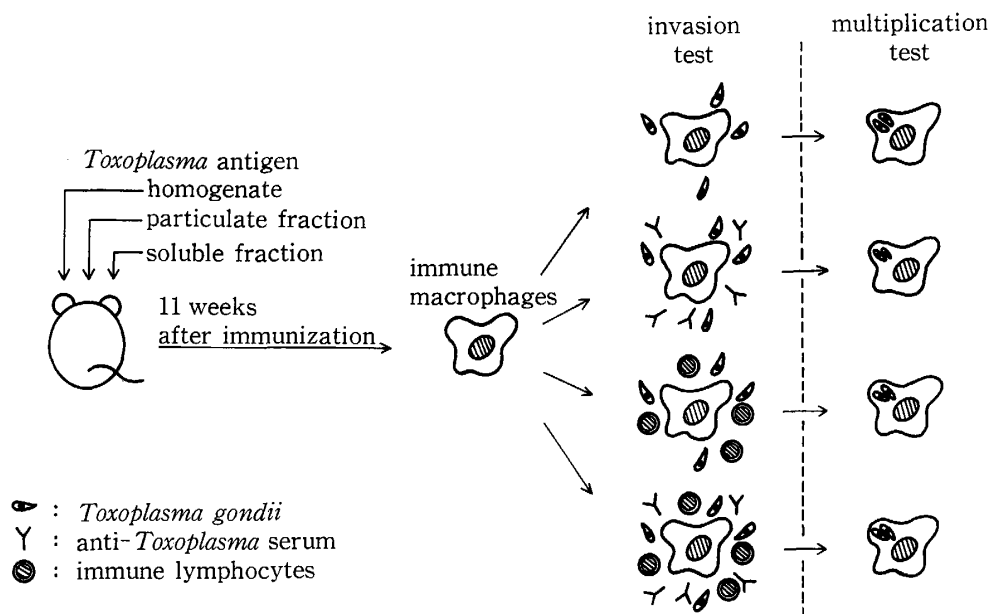


Figure 1 Experimental scheme of the invasion and multiplication of *Toxoplasma gondii* in immune macrophages from mice immunized with homogenate and particulate and soluble fractions of the parasites.

1 に示したような各種条件を設定した。侵入実験では経験上 MΦ と原虫の接触を1時間に限定した。接種1時間後の MΦ を PBS で洗浄, メタノール固定, ギムザ染色し, 光学顕微鏡下100視野中の全 MΦ に対する感染 MΦ の数から感染率(%)を求めた。また全 MΦ 数に対する感染 MΦ 内原虫数から次式によって相対的感染値(RNIU) (Lycke and Lund, 1964 a, b; Norrby and Lycke, 1967) を算出した。

$$\text{RNIU} = \frac{\text{感染 M}\Phi \text{ 内原虫数}}{\text{全 M}\Phi \text{ 数}} \times 100$$

増殖原虫の測定: 侵入実験各群は原虫接種1時間後カバースリップを培養液で3回洗浄して以後の原虫侵入を抑え, 36時間まで6時間ごとにカバースリップを取り出し, 前述のように固定, 染色して MΦ 内原虫数を数え, RNIU を求めた。接種1時間後の RNIU を1とし, 各観察時における index (各観察時の RNIU/原虫接種1時間後の RNIU) を算出した。なお, 世代時間及び休止期の計算は Kaufman and Maloney (1962) 及び楠 (1977) に従った。統計的差異については Student の t 検定を行い, 0.05以下の p 値を有意差とした。

## 成 績

免疫 MΦ への原虫侵入に対する抗血清添加の影響: 免疫及び無処置 MΦ への原虫侵入を抗トキソプラズマ血清存在下で測定した。Hom, Sed 及び Sup 抗原による免疫 MΦ の感染率及び RNIU はそれぞれ16~22%及び26~38の範囲にとどまり (Table 1), 抗血清の有無及び抗原による差も, 各免疫 MΦ と対照との差も認められなかった。

免疫 MΦ への原虫侵入と免疫リンパ細胞及び抗血清添加の影響: Hom, Sed 及び Sup 免疫リンパ細胞存在下, 同種抗原免疫 MΦ への原虫侵入率は Table 2 に示した。免疫 MΦ の感染率は Hom-, Sed- 及び Sup-MΦ でそれぞれ23.1±9.9, 9.3±1.4, 及び15.2±0.9%であり, Sed-MΦ が最低値 (対照 MΦ は28.7±3.8%) であった。RNIU についても各免疫 MΦ と抗血清との組み合わせ中, Hom-MΦ を除いて著しい抑制が見られ, Sed-MΦ では7.8±2.1 (対照 MΦ は45.7±9.2) であった。

免疫 MΦ 内原虫増殖と抗血清添加の影響: 抗血清存在下で MΦ 内に侵入した原虫の経時的増殖を Figure 2 に示した。抗血清存在下免疫群の6時間値 (index) は Hom-, Sed- 及び Sup-MΦ そ

Table 1 Invasion of *Toxoplasma* tachyzoites in the presence of anti-*Toxoplasma* serum into macrophages from mice immunized with cell homogenate and soluble and particulate fractions of the parasites

Immunogen	Anti- <i>Toxoplasma</i> serum	Per cent macrophage infected	RNIU
homogenate	+	21.0±3.3	30.0± 5.9
	-	22.2±3.4	32.2± 6.2
particulate fraction	+	22.0±4.8	38.4±10.3
	-	20.2±4.0	39.7±22.5
soluble fraction	+	16.8±3.1	26.1± 7.1
	-	20.3±3.8	33.9±17.3
—	+	20.4±4.3	26.7±14.1
	-	21.4±2.7	24.9± 7.5

incubation time: 1 hour ±: standard deviation

RNIU: number of infected parasites/100 macrophages

anti-*Toxoplasma* serum: 1: 1,024 (indirect latex agglutination titer)

Table 2 Invasion of *Toxoplasma* tachyzoites in the presence of anti-*Toxoplasma* serum and immune lymphocytes into macrophages from mice immunized with cell homogenate and soluble and particulate fractions of the parasites

Immunogen	Anti- <i>Toxoplasma</i> serum	Immune lymphocyte	Per cent macrophage infected	RNIU
homogenate	+	+	20.2±1.3	24.2±4.7
	-	+	23.1±9.9	32.5±5.6
particulate fraction	+	+	6.6±0.8	7.8±2.1
	-	+	9.3±1.4	10.8±3.5
soluble fraction	+	+	10.0±0.8	12.4±2.4
	-	+	15.2±0.9	19.0±4.9
—	—	—	28.7±3.8	45.7±9.2

incubation time: 1 hour ±: standard deviation

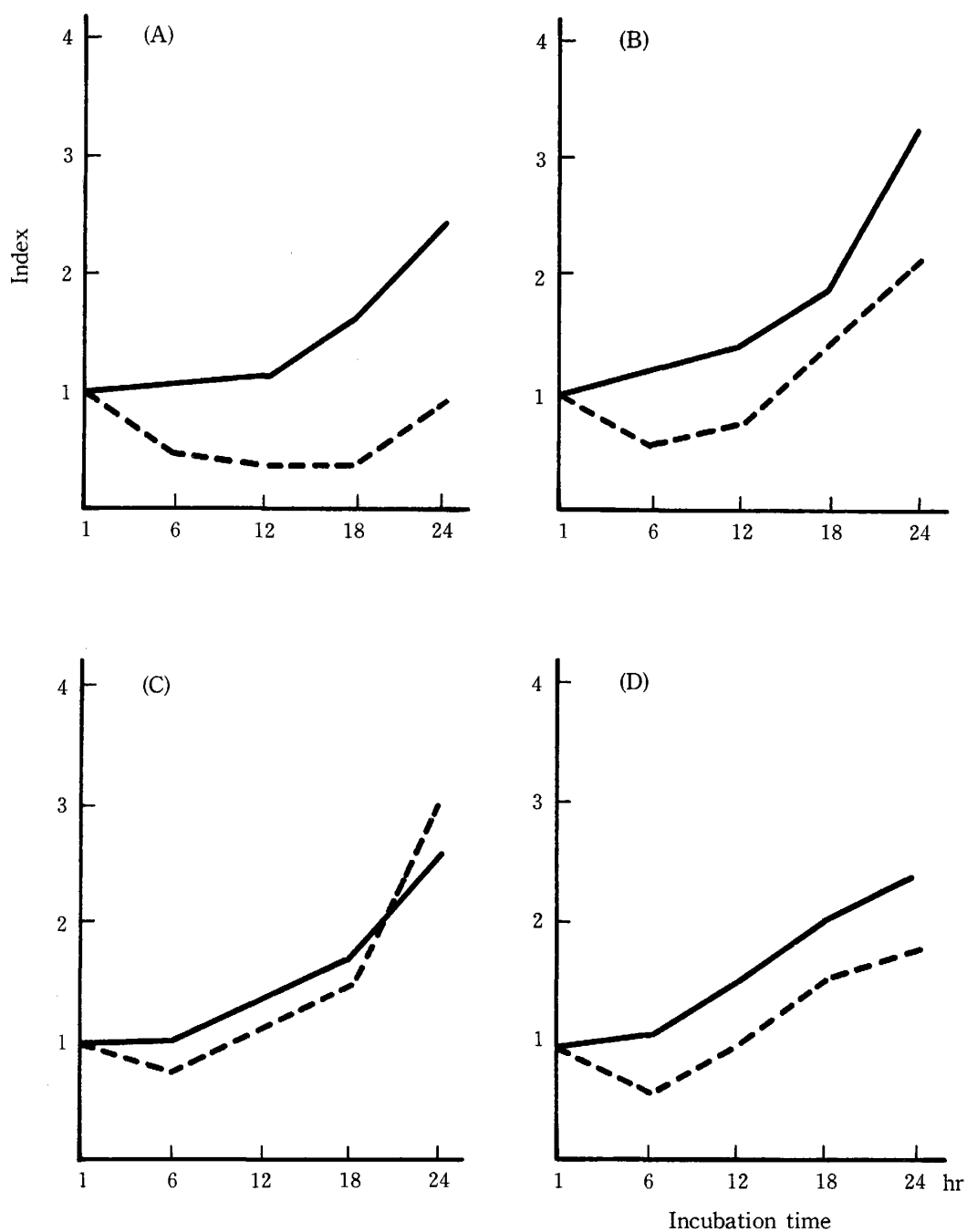
RNIU: number of infected parasites/100 macrophages

anti-*Toxoplasma* serum: 1: 1,024 (indirect latex agglutination titer)

れぞれ0.5, 0.6及び0.8であり、いずれも基準値より低く、対照 MΦ も0.6であった。すなわち、6時間では免疫の有無にかかわらず抗血清の添加によって MΦ 内原虫の増殖は抑制された。12時間以後 Sed- 及び Sup-MΦ は元の基準値にもどり、18時間値はそれぞれ1.4及び1.5で対照 MΦ (1.4) とほぼ等しくなり、抑制効果は6時間値より減弱していた。しかし、Hom-MΦ は24時間に至るも1以下(0.87)にとどまり持続した抑制を示した。対照血清存在下では6時間の index に低下を見ず、むしろ時間とともに増加し、抑制傾向は認められなかった。次に経時的 MΦ 内総原虫数から休止期と世代数を算出した (Figure 3)。対照 MΦ 内原虫は抗血清に関係なく5.6時間の休止期を経て増加し、対照血清添加 Hom- 及び Sed-MΦ における休止期は対照 MΦ より延長し、それぞれ10.3及び8.0時間であった。抗血清添加 Hom- 及び Sed-MΦ ではそれぞれ13.7及び9.7時間を示し、対照 (対照 MΦ と対照血清の組み合わせ) より更に延長した。しかし、Sup-MΦ における休止期は、抗血清の有無にかかわらず10.1時間で対照 MΦ より延長したが、抗血清による影響は認められなかった。なお、世代時間については各免疫群間に有意差はなかった。

免疫 MΦ 内の原虫増殖と免疫リンパ細胞及び

抗血清添加の影響: Figure 4 に示すように、抗血清の存在で Hom-, Sed- 及び Sup-MΦ の6時間値はそれぞれ0.3, 0.5及び0.6といずれも index 基準値より低く、18時間ではそれぞれ0.4, 0.5及び1.0で、Sup-MΦ のみ基準値にもどった。対照血清添加の場合の6時間値は Hom-, Sed- 及び Sup-MΦ それぞれ1.5, 0.9及び1.0, 12時間値は1.8, 1.5及び1.8と以後24時間まで増加を続け、免疫 MΦ 内原虫の増殖抑制は抗原の種類に関係なく抗血清に依存することを示唆した。原虫の世代時間と休止期は Figure 5 のように、対照 MΦ の世代時間は前述の血清のみ添加の場合 (Figure 3) とほぼ同じ傾斜の直線を描いたが、休止期は4.6時間とわずかに短縮した。対照血清と免疫リンパ細胞とを同時に添加すると Hom-, Sed- 及び Sup-MΦ 内原虫の休止期はそれぞれ3.7, 3.7及び3.4時間で、いずれも対照 MΦ よりやや短縮していた。しかし、抗血清と免疫リンパ細胞との共存下での各免疫 MΦ におけるそれは8.6, 9.4及び8.9時間と、対照血清に比べ明らかに延長が認められた。世代数は対照及び各免疫群共経時的に類似した直線を描き、大差は見られなかった。



--- and —: in the presence and absence of anti-*Toxoplasma* serum

RNIU: number of infected parasites/100 macrophages

index: RNIU at intervals of 6 hours/RNIU 1 hour after incubation

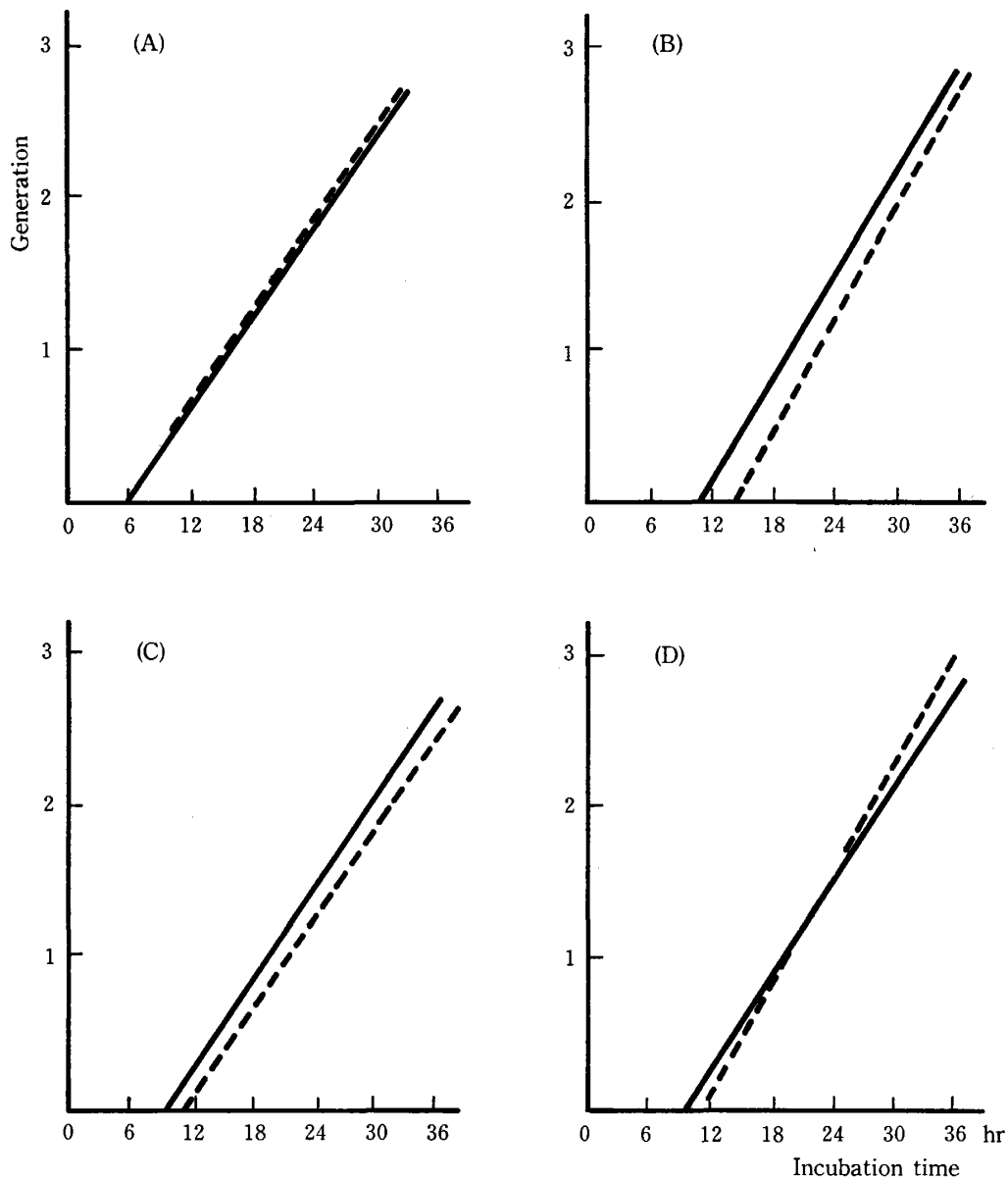
(A): macrophages from mice immunized with homogenate

(B): macrophages from mice immunized with particulate fraction

(C): macrophages from mice immunized with soluble fraction

(D): macrophages from untreated mice

Figure 2 Multiplication of *Toxoplasma gondii* preincubated with anti-*Toxoplasma* serum in macrophages from mice immunized with cell homogenate and soluble and particulate fractions of the parasites.



--- and —: in the presence and absence of anti-*Toxoplasma* serum

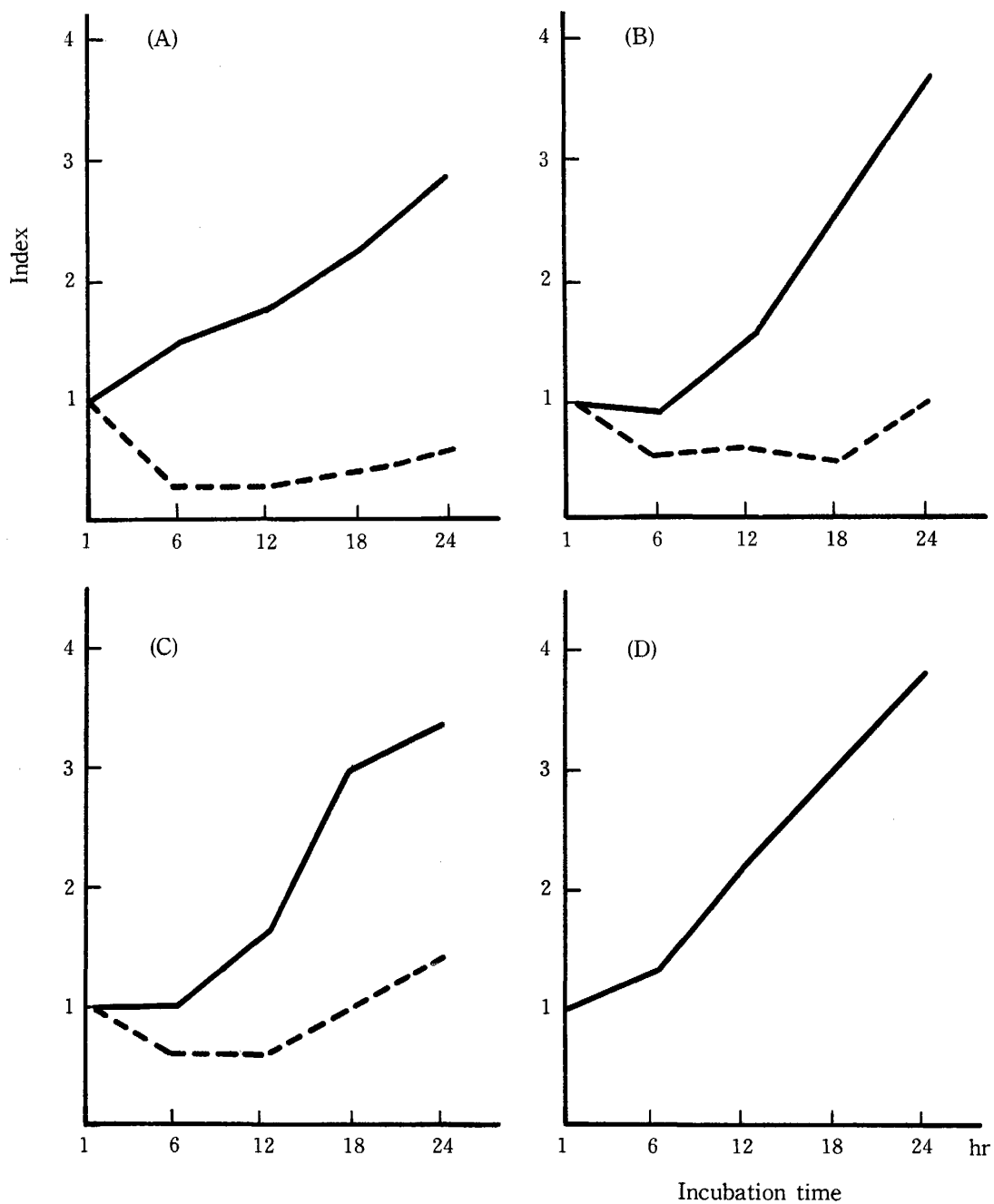
(A): macrophages from untreated mice

(B): macrophages from mice immunized with homogenate

(C): macrophages from mice immunized with particulate fraction

(D): macrophages from mice immunized with soluble fraction

Figure 3 Resting phase and exponential growth rate of *Toxoplasma gondii* preincubated with anti-*Toxoplasma* serum in macrophages from mice immunized with cell homogenate and soluble and particulate fractions of the parasites.



--- and —: in the presence and absence of anti-*Toxoplasma* serum

RNIU: number of infected parasites/100 macrophages

index: RNIU at intervals of 6 hours/RNIU 1 hour after incubation

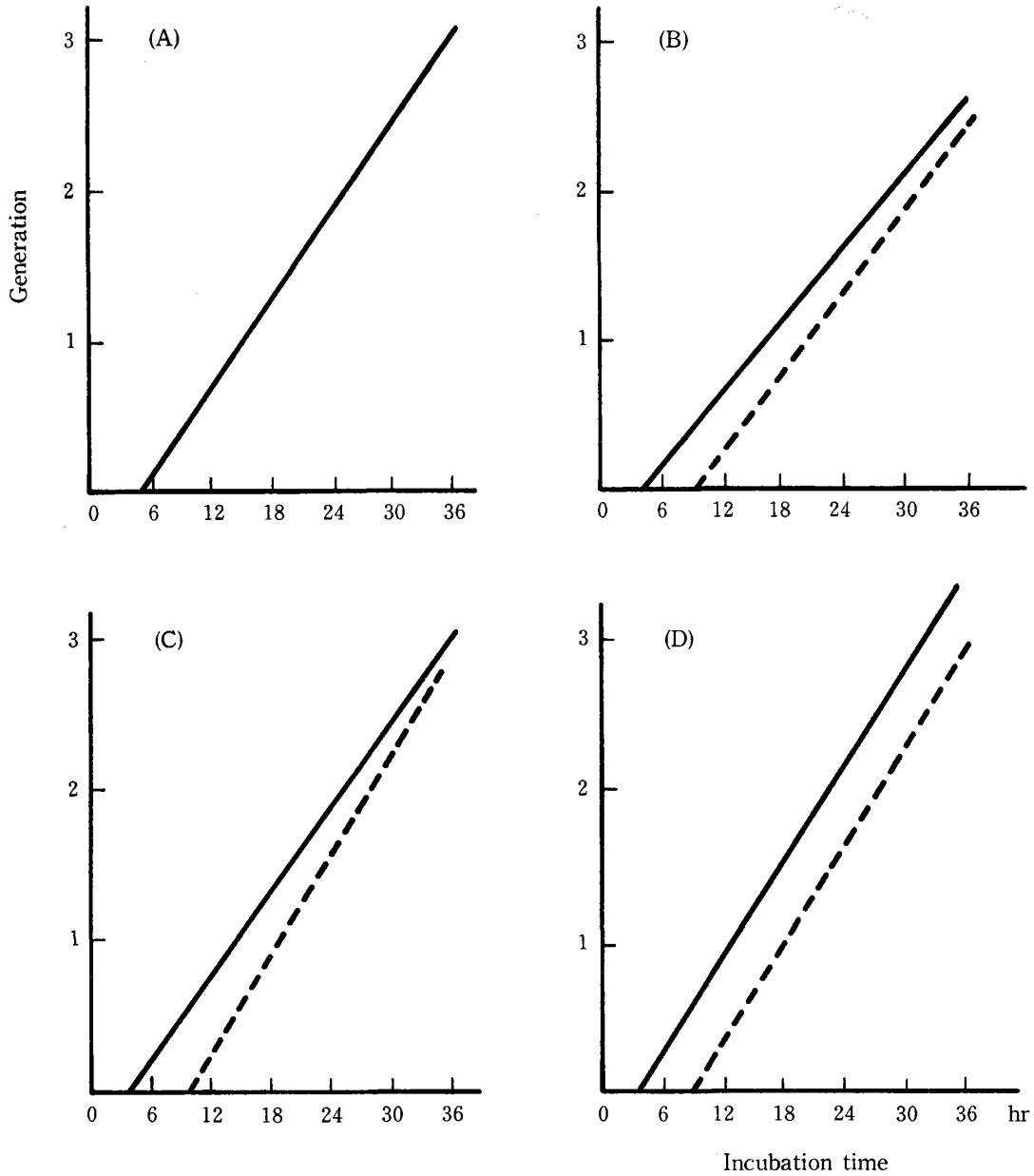
(A): lymphocytes and macrophages from mice immunized with homogenate

(B): lymphocytes and macrophages from mice immunized with particulate fraction

(C): lymphocytes and macrophages from mice immunized with soluble fraction

(D): lymphocytes and macrophages from untreated mice

Figure 4 Multiplication of *Toxoplasma gondii* preincubated with anti-*Toxoplasma* serum and immune lymphocytes in macrophages from mice immunized with cell homogenate and soluble and particulate fractions of the parasites,



--- and —: in the presence and absence of anti-*Toxoplasma* serum

(A): lymphocytes and macrophages from untreated mice

(B): lymphocytes and macrophages from mice immunized with homogenate

(C): lymphocytes and macrophages from mice immunized with particulate fraction

(D): lymphocytes and macrophages from mice immunized with soluble fraction

Figure 5 Resting phase and exponential growth rate of *Toxoplasma gondii* preincubated with anti-*Toxoplasma* serum and immune lymphocytes in macrophages from mice immunized with cell homogenate and soluble and particulate fractions of the parasites.

### 総括並びに考察

Vischer and Suter (1954) が, *T. gondii* の増殖が免疫 M $\phi$  内で抑制を受けることを述べて以来, M $\phi$  とリンパ細胞の相互協力作業が注目されるようになった (Anderson and Remington, 1974; Jones *et al.*, 1975; Sethi *et al.*, 1975; Anderson *et al.*, 1976; Shirahata *et al.*, 1976; Dvorak and Howe, 1979)。これらの研究に用いられた免疫 M $\phi$  は, 自然感染若しくは生虫免疫によるものであるが, 防御に關与する有効抗原の探索に目を向けた報告は少ない。伊藤ら (1975) 及び土本 (1978) は原虫のホモジネートあるいは遠心分画抗原による免疫マウスにオオシスト攻撃を実施して防御抗原性を追究し, 抗原有効因子が 100,000 xg 沈渣に存在することを示唆した。また Araujo and Remington (1974) は *T. gondii* 由来の RNA に防御活性を認め, これが合成 RNA で代用できることから, この活性は非特異的増強作用によるものとした。これらの防御抗原性に関する研究は従来 *in vivo* で進められ, 分画抗原による M $\phi$  への刺激効果はいまだ扱われていない。そこで著者は Hom, Sed 及び Sup でマウスを免疫し, 各免疫 M $\phi$  の抗トキソプラズマ作用を比較した。M $\phi$  の活性化は種々の免疫学的効果体に依存し, 例えば, T 細胞由来のリンホカインは M $\phi$  活性化因子を含み, また特異抗体と抗原との組み合わせはオプソニン効果を招き, 貪食消化を促進すると言われている (畔柳ら, 1979)。本実験では原虫の遠心分画抗原による M $\phi$  自身の活性化を中心に検索し, 抗血清, 免疫リンパ細胞等 M $\phi$  の活性化に關与する効果体は原虫侵入実験にのみ使用し, 原虫増殖実験には添加しなかった。

M $\phi$  への原虫侵入には, 免疫 M $\phi$  を得るための抗原の種類あるいは抗血清の添加はほとんど影響しなかった。Jones *et al.* (1975) は抗血清存在下で *T. gondii* の培養細胞 (マウス線維芽細胞若しくは HeLa 細胞) への侵入が抑制されることを認めているが, 今回の実験では抗血清による M $\phi$  感染抑制効果は見られなかった。これは一般

培養細胞への侵入と, 本来貪食能を有する M $\phi$  への感染との違いによるものと思われる。

次に, 更に免疫リンパ細胞を加えた場合には, 抗血清のみでは起こらなかった侵入抑制が見られた (Table 2)。これは免疫リンパ細胞の直接傷害作用 (伊藤ら, 1980) によると思われる, これをリンホカインによるものとする考え (畔柳ら, 1979) は, 本実験の条件ではリンパ細胞に対する刺激原が原虫細胞であり, 反応が短時間 (1 時間) であった点からこの場合には該当しないと思われる。また侵入抑制効果を抗原別に見た場合, 差異が認められるが, これは侵入抑制の主役となった免疫リンパ細胞への効果であったと考えられる。

免疫 M $\phi$  内での原虫の分裂増殖は, 基本的には一般体細胞, 培養細胞内における分裂同様, 主として内部出芽 (endodyogeny) による 2 分裂の繰り返しと考えられている (Sheffield and Melton, 1968) ので, M $\phi$  内での増殖も対数期では直線で表現できるものと考えた。使用した tachyzoite は同調化されていないが, M $\phi$  内総原虫数から換算した対数増殖線は直線を示し, その傾斜から見てほぼ一定の世代時間 (約 9 時間) であった (Figure 3)。これは楠 (1977) の L 細胞に対する RH 株 tachyzoite の成績とよく一致し, しかもこの時間は免疫原の別及び原虫の M $\phi$  内侵入前における免疫リンパ細胞及び抗血清添加の有無に關係なく等しかった。したがって, M $\phi$  に対する免疫処置は原虫自身の世代時間に影響を及ぼさないと考えられる。

一方, 休止期の延長が免疫 M $\phi$  内原虫にのみ見られ, しかもこれは抗血清添加の下に侵入した原虫に限られ, 免疫リンパ細胞のみでは起こらなかった (Figure 3 及び 5)。すなわち増殖抑制の一つの表現である休止期の延長は, 免疫 M $\phi$  そのものによると考えられる。

免疫 M $\phi$  内原虫の増殖抑制は, M $\phi$  と原虫との接触後 1 時間の原虫数を 1 とした index の経時変化で観察し, 侵入前の M $\phi$  に対する処置及び抗原別の効果を比較検討して次の成績を得た。

1) 抗血清及び免疫リンパ細胞不在で M $\phi$  へ侵入した原虫は, M $\phi$  の免疫に關係なく増殖抑制を受



けなかった (Figure 2)。2) 抗血清存在下で侵入した原虫は M $\phi$  の免疫の有無にかかわらず増殖が抑制され、その強さは Hom-, Sed-, Sup-, 無処置 M $\phi$  の順であった (Figure 2)。3) 抗血清及び免疫リンパ細胞存在下で免疫 M $\phi$  内に侵入した原虫は抗血清のみの場合よりもやや強い増殖抑制を受けた (Figure 4)。4) 免疫リンパ細胞のみの存在下で侵入した原虫の増殖は、M $\phi$  の免疫に関係なく抑制されなかった (Figure 4)。これらは、M $\phi$  侵入後の増殖抑制が侵入前の抗血清の作用に依存することを示唆し、侵入前の免疫リンパ細胞の作用は M $\phi$  内原虫増殖に影響を与えなかったと考える。また、抗血清による増殖抑制効果は、特異抗体で処理された原虫が M $\phi$  の食胞内で速やかに消化されるという Jones *et al.* (1975) の報告を支持している。一方、今回は72時間培養の M $\phi$  を使用し、以後抗血清は添加されていないので、M $\phi$  表面での細胞親和性抗体の付着 (Berken and Benacerraf, 1966) は否定され、これによる M $\phi$  活性化は考えられない。

誘導された M $\phi$  の活性は免疫原によって様でなく (Figure 2 及び 4)、増殖抑制には Sed-M $\phi$  の方が Sup-M $\phi$  より勝っており、*in vivo* で Sed が Sup より高い防御抗原性をもたらすという土本 (1978) の成績からも、Sed には感染防御に直接関与する M $\phi$  活性化因子が存在するものと考えられる。

## 要 約

*Toxoplasma gondii* のホモジネートあるいは細胞分画物のように感染を伴わない抗原で刺激された宿主の防御機構を知るため、エフェクターの一つであるマクロファージ (M $\phi$ ) を中心に *in vitro*

で研究を進めた。*T. gondii* tachyzoite を凍結融解して得たホモジネート (Hom) 及びこれを 100,000 xg 120分遠心分画した可溶部 (Sup) と粒子部 (Sed) を抗原とし、Freund の complete adjuvant と共にマウス腹腔内に接種した。このマウス腹腔から集めた免疫 M $\phi$  への原虫の侵入及び増殖を、*in vitro* で抗血清及び同種抗原免疫リンパ細胞存在下で検討した。侵入は原虫接種1時間後に観察し、M $\phi$  への感染率と相対的感染値 (RNIU) で表した。増殖は原虫接種後36時間まで6時間ごとに RNIU の1時間値を基準とした index を指標に M $\phi$  内原虫数の変動を求め、更に世代時間及び休止期についても検討した。

免疫 M $\phi$  は抗血清の有無にかかわらず原虫侵入に対して何らの抵抗も示さなかったが、免疫リンパ細胞存在下では感染率、RNIU 値共に低下し、原虫の侵入に対する抑制的効果が認められ、抗血清の添加によってこの抑制はやや増強された。

免疫 M $\phi$  内での原虫の増殖は、抗血清存在下で明らかに抑制され、これは免疫リンパ細胞の添加によって一層強まった。

免疫 M $\phi$  の抗原虫作用には免疫に使用した抗原による差が見られ、原虫侵入実験では Sed 免疫が最も効果的であり、増殖に対しても Sed 免疫 M $\phi$  の抑制効果が強かった。

## 謝 辞

稿を終えるに当たり、御指導御校閲を賜った徳島大学医学部寄生虫学教室尾崎文雄教授及び徳島大学教育学部保健科学教室岡好万教授並びに直接御指導いただいた寄生虫学教室伊藤義博助教授及び教室員各位に深謝致します。

## 文 献

- 1) Anderson, S. E., Jr., Bautista, S. C. and Remington, J. S. (1976): Specific antibody-dependent killing *Toxoplasma gondii* by normal macrophages, *Clin. exp. Immunol.*, 26, 375-380
- 2) Anderson, S. E., Jr. and Remington, J. S. (1974): Effect of normal and activated human macrophages on *Toxoplasma gondii*, *J. exp. Med.*, 139, 1154-1174

- 3) Araujo, F. G. and Remington, J. S. (1974): Protection against *Toxoplasma gondii* in mice immunized with *Toxoplasma* cell fractions, RNA and synthetic polyribonucleotides, *Immunology*, 27, 711-721
- 4) Berken, A. and Benacerraf, B. (1966): Properties of antibodies cytophilic for macrophages, *J. exp. Med.*, 123, 119-144
- 5) Dvorak, J. A. and Howe, C. L. (1979): *Toxoplasma gondii*-vertebrate cell interactions. II. The intracellular reproductive phase, *J. Protozool.*, 26, 114-117
- 6) 伊藤義博, 古谷正人, 岡好万, 尾崎文雄 (1975): マウス実験 *Toxoplasma* 症における原虫 homogenate 及び遠心分画物の特異抵抗性付与能力, *日本免疫学会総会記録*, 5, 333-336
- 7) 伊藤義博, 篠原信之, 別所元茂, 島袋 哲, 岡三希生, 岡好万, 尾崎文雄 (1980): *Toxoplasma gondii* の培養 L 細胞侵入に対する免疫リンパ細胞の抑制効果, *寄生虫誌*, 29 (増刊号), 32
- 8) Jones, T. C., Len, L. and Hirsch, J. G. (1975): Assessment in vitro of immunity against *Toxoplasma gondii*, *J. exp. Med.*, 141, 466-482
- 9) Jones, T. C., Yeh, S. and Hirsch, J. G. (1972): The interaction between *Toxoplasma gondii* and mammalian cells. 1. Mechanism of entry and intracellular fate of the parasite, *J. exp. Med.*, 136, 1157-1172
- 10) Kaufman, H. E. and Maloney, E. D. (1962): Multiplication of three strains of *Toxoplasma gondii* in tissue culture, *J. Parasitol.*, 48, 358-361
- 11) 楠 禎人 (1977): *Toxoplasma gondii* sporozoite の *in vitro* における培養細胞内侵入性と増殖性の研究, *寄生虫誌*, 26, 6-15
- 12) 畔柳武雄, 大高裕一, 松橋 直 (1979): リンホカイン, 第1版, 55-86, 医学書院, 東京
- 13) Lycke, E. and Lund, E. (1964 a): A tissue culture method for titration of infectivity and determination of growth rate of *Toxoplasma gondii*. 1, *Acta path. microbiol. scand.*, 60, 209-220
- 14) Lycke, E. and Lund, E. (1964 b): A tissue culture method for titration of infectivity and determination of growth rate of *Toxoplasma gondii*. 2, *Acta path. microbiol. scand.*, 60, 221-233
- 15) Norrby, R. and Lycke, E. (1967): Factors enhancing the host-cell penetration of *Toxoplasma gondii*, *J. Bact.*, 93, 53-58
- 16) Remington, J. S., Krahenbuhl, J. L. and Mendenhall, J. W. (1972): A role for activated macrophages in resistance to infection with *Toxoplasma*, *Infect. Immun.*, 6, 829-834
- 17) Rose, M. E. (1974): Immune responses in infections with Coccidia: Macrophage activity, *Infect. Immun.*, 10, 862-871
- 18) Sethi, K. K., Pelster, B., Suzuki, N., Piekarski, G. and Brandis, H. (1975): Immunity to *Toxoplasma gondii* induced in vitro in nonimmune mouse macrophages with specifically immune lymphocytes, *J. Immunol.*, 115, 1151-1158
- 19) Sheffield, H. G. and Melton, M. L. (1968): The fine structure and reproduction of *Toxoplasma gondii*, *J. Parasitol.*, 54, 209-226
- 20) Shirahata, T., Shimizu, K. and Suzuki, N. (1976): Effects of immune lymphocyte products and serum antibody on the multiplication of *Toxoplasma* in murine peritoneal macrophages, *Z. Parasitenk.*, 49, 11-23
- 21) 土本正明 (1978): *Toxoplasma gondii* ホモジネート及び遠心分画物のマウスにおける感染防御

抗原性, 寄生虫誌, 27, 433-443

- 22) Vischer, W. A. and Suter, E. (1954): Intracellular multiplication of *Toxoplasma gondii* in adult mammalian macrophages cultivated *in vitro*, Proc. Soc. exp. Biol. Med., 86, 413-419
- 23) Weinman, D. (1952): Toxoplasma and toxoplasmosis, Ann. Rev. Microbiol., 6, 281-298

IN VITRO ANTI-TOXOPLASMA ACTIVITY OF  
MACROPHAGES FROM MICE IMMUNIZED  
WITH SOLUBLE AND PARTICULATE  
FRACTIONS OF *TOXOPLASMA GONDII*

TETSU SHIMABUKURO

Received for publication 27 November 1980

*In vitro* activity of macrophages obtained from mice immunized with *Toxoplasma* cell homogenate and subcellular fractions against invasion and intracellular multiplication of *Toxoplasma gondii* tachyzoites was examined.

Soluble and particulate fractions of the parasites were prepared by centrifuging the cell homogenate at 100,000 xg for 120 min. Immunizations were performed with a combination of the antigen and Freund's complete adjuvant in mice.

To see the inhibitory effect of immune macrophages on the invasion and intracellular multiplication of the parasites, the number of parasites in macrophages in cultures was counted with time of incubation, and an inhibition against invasions was observed when immune lymphocytes were added to the culture regardless of the presence of anti-*Toxoplasma* serum. Intracellular multiplication of the parasites in immune macrophages was inhibited distinctly when they were preincubated with anti-*Toxoplasma* serum and the inhibition was enhanced by adding immune lymphocytes to the culture.

Among antigens used, particulate fraction of the parasite cells was most efficient for the protective activity of immune macrophages against invasion and multiplication of the parasites.

## THE PROBLEM AND SITUATION OF ANTI-MALARIAL DRUG IN JAPAN: ON THE DIFFICULTIES IN OBTAINING ANTI-MALARIAL AGENTS IN OUR THREE CASES

ETSUSHI OKUMURA<sup>1</sup> AND YASUNORI NUNODE<sup>2</sup>

Received for publication 25 November 1980

**Abstract:** Despite several dozens of reports on the importation of malaria every year, it is one of the hardest jobs to obtain anti-malarial drugs in present day Japan, especially in small rural hospitals other than the organization of tropical diseases specialty.

This seems to be due to discontinuation of the drug production by the pharmaceutical manufactures because of too scarce demand to make the business profitable, on the one hand, and due to the suit raised in the past by the patients of Chloroquine-retinopathy which, it was claimed, had been caused by excessive doses of the said drug for another disease, on the other.

Since the Ministry of Welfare permits use of the drug if it is for malaria, it is hoped that its production be promoted by the Ministry under proper guidance and administration.

As a matter of fact, we have cured three cases of malaria patients in 1974 through 1976, with great toils and labour for the acquisition of the drug, indeed.

At the moment, one of the private organization is hurrying to map out the institutes of malarial specialty in Japan, for the convenience of patients. And whenever necessary, we save the urgent situation by managing what little stock of the drugs that we have purchased in the foreign countries.

### INTRODUCTION

A serious problem for a doctor in Japan at present is to make a correct diagnosis of malaria and provide medical treatment. It is also difficult to purchase anti-malarial drugs, particularly Chloroquine. Therefore, we want to call the attention of the pharmaceutical administration to this problem by providing an explanation of the present Japanese pharmaceutical situation and an analysis of the reason why it happened, especially with Chloroquine. We are obliged to report on this subject for the following reasons: (a) because imported infectious disease to Japan, especially imported malaria, are expected to increase due to greater international migration owing to Japan's recent economical development and greater ease of air travel, and (b) because we often hear that this imported malaria is expected to increase in other developed industrial countries as well (Ohtomo, 1977. Editorial, 1969). Furthermore, we strongly expect that this report will make foreign visitor to Japan more aware of malaria epidemic and necessary precautions.

1 Department of the Health Science, Kochi Gakuen College.

2 The Second Department of

Internal Medicine, Osaka Medical College.

### Outline of Malaria cases in Japan after the Second World War

Following August 15, 1945, when the Second World War was terminated, masses of soldiers and civilians returned home from China and Southeast Asia after having contracted various kind of legally designated infectious disease, including smallpox, cholera, typhoid fever, dysentery and amebic dysentery. Above all, imported malaria was said to have affected 430,000 persons in December 1945. Despite the fact that there was no efficacious antibiotics against bacterial infectious diseases at that time, those people were treated with an anti-malaria remedy composed of Quinine, Prasmochine, Pamaquine and Chloroquine offered by the United States Army. After 1950, malaria had decreased and gradually faded out with only infrequent cases of domestic malaria.

However, in 1965, when the Japanese economic situation took an upswing resulting in an accelerated expansion of overseas operations, scholastic research and study, international trade and overseas vacationing, malaria and other diseases were brought in again by those persons returning to Japan.

Table 1 is a list of malaria cases reported since 1967 and clearly indicates tendency of annual increase. According to a report of domestic occurrence administered by questionnaire to professional medical organizations and hospitals involved in tropic diseases from 1972 to 1974, 38 out of 155 patients relapsed or suffered from recrudescence and 6 out of 155 succumbed. These included several alien visitors to Japan, students from Southeast Asian countries: e.g. the Philippines, Thailand and India and pilot of Swiss Air Line who became ill on arrival in Tokyo through Bangkok on his work shift (Nakabayashi *et al.*, 1975).

Table 1 The number of malarial patients in the past 14 years in Japan.  
(by the bureau of statistics in the Ministry of public Welfare)

	Number of patients	Fatal cases
1967	12	4
1968	19	4
1969	16	2
1970	17	2
1971	13	4
1972	23	4
1973	42	4
1974	33	1
1975	28	1
1976	23	2
1977	37	3
1978	22	4
1979	23	1
1980*	37	5
<b>Total</b>	<b>345</b>	<b>41</b>

(\*until October)

## CASE REPORTS

We ourselves have treated three cases.

First Case: I.T. 15 y.o. male. Schoolboy.

*Plasmodium ovale* malaria was confirmed in a boy, who stayed in Nigeria from December 1971 through August 1973. On January 15, 1974, five month after he returned to Japan, he suffered from intermittent fever of up to 40.5 C. However, we could not cure him because we had no anti-malaria drug, in spite of the fact that we have observed protozoa of *Plasmodium ovale*, which has fimbriation with Schüffner's dots, and eight or nine *Merozoite* in the smear of the peripheral blood when he had a high fever two days after hospitalization. Later again, he had a high fever and chill and shiver on the fourth and six days, and we observed the same findings in the smear of his peripheral blood, but we could only apply the ordinary antifebrile and antibiotics to him. In the meantime, we made every effort to obtain anti-malaria drug and finally we acquired Chloroquine phosphate and pyrimethamine through the kindness of Department Parasitology, School of Medicine, Gifu University in the afternoon of the six the day after he was hospitalized. His high fever abated while we were applying the drug to him 600 mg at first, 300 mg after 6 hours and 300 mg a day in the following days (Figure 1, Photo 1).

Second Case: G.I. 44 y.o. male. Company worker.

This case is a male patient of 44 year-old. He suffered from malaria in Lagos,

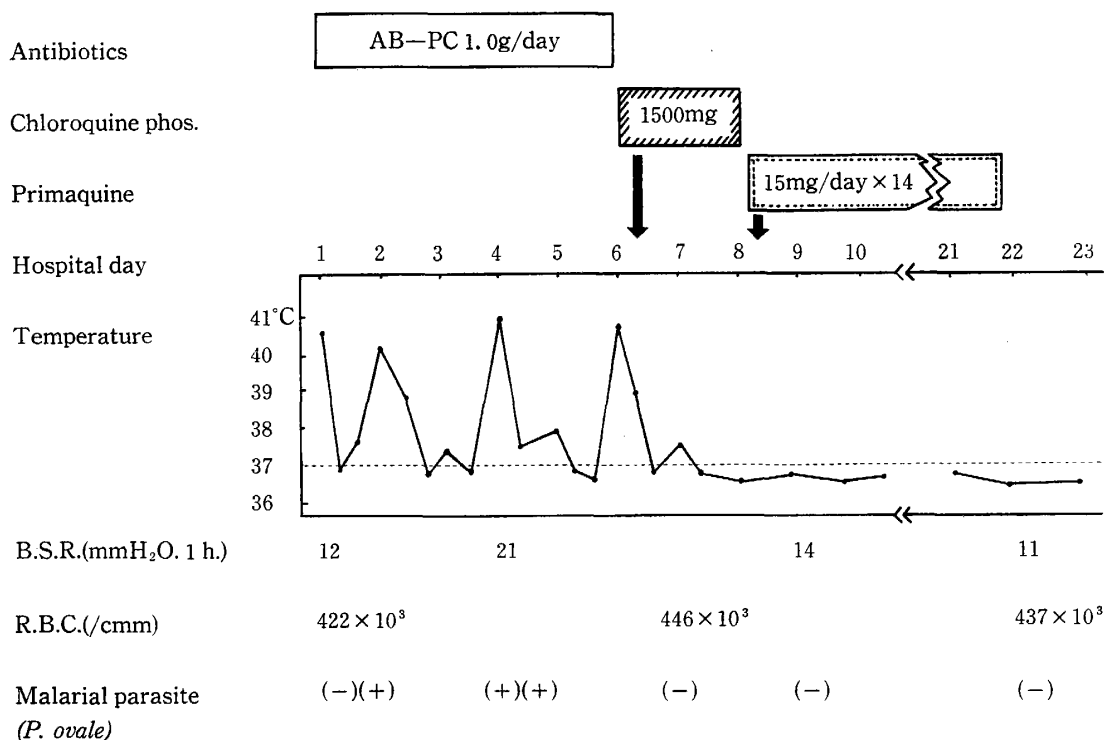


Figure 1 Clinical course (T.I. 15 y.o. M: Ovale malaria).

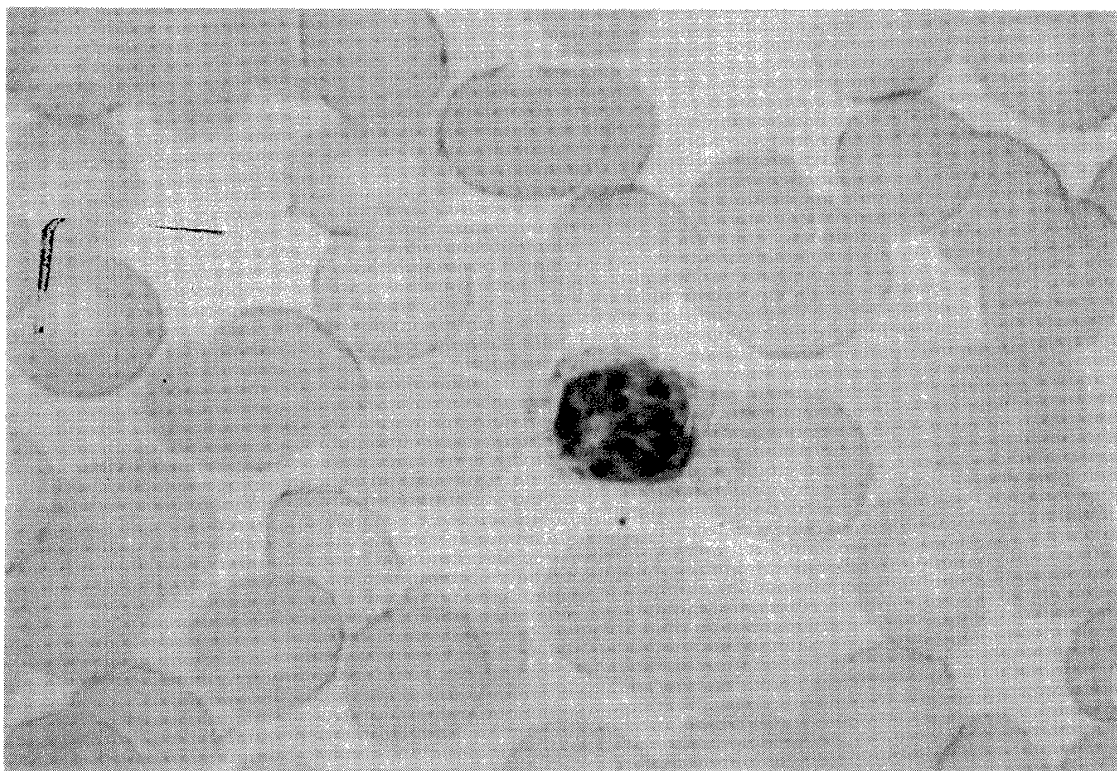


Photo. 1 Smear of the peripheral blood.  
A mature schizont of *P. ovale* with 8 merozoite.  
(T.I. 15 y.o. ovale malaria)

Nigeria, 1973 and received treatment there. However, after he made a second trip abroad and returned to Japan in August 1975, he had a high fever of 39.8 C and headache on a sudden on October 31 and was diagnosed as a bad cold by physician, but three days later he showed symptoms of incontinence and slight disturbance of consciousness, and was send to the Second Department of Internal Medicine, Osaka Medical College. We suspected that he was suffering from the complications of serious falciparum malaria and finally found ring forms in the peripheral blood on the third day. Before being hospitalized he had already taken Chloroquine at irregular intervals, which inevitably brought forth delay in finding the malarian parasites. Fortunately enough, we had some stocks of Chloroquine and Primaquine, and administration of this medicine gave him prompt relief (Figure 2, Photo 2).

Third Case: H.T. 40 y.o. female. Docent.

She showed sudden symptoms of high fever of 41.2 C with chill and shiver every 48 hours on April 15, 1976, seven months after her return from India. She was sent to the Second Department of Internal Medicine, Osaka Medical College on April 20. Two days, three days and five days respectively after the admission she had a high fever over 40 C three times. Malaria protozoa of *Plasmodium vivax* in several stages were found by Giemsa-staining of the blood. However, we had no stock of anti-malaria drugs any more than, we made an effort to get it and after six



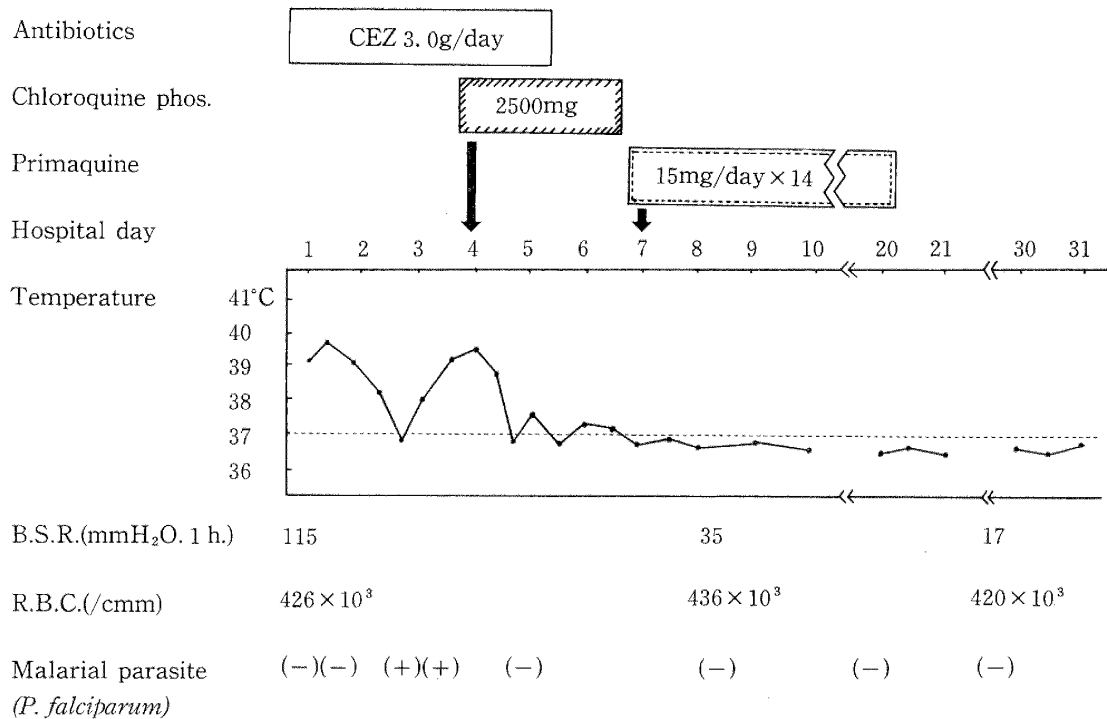


Figure 2 Clinical course (G.I. 44 y.o. M: Falciparum malaria).

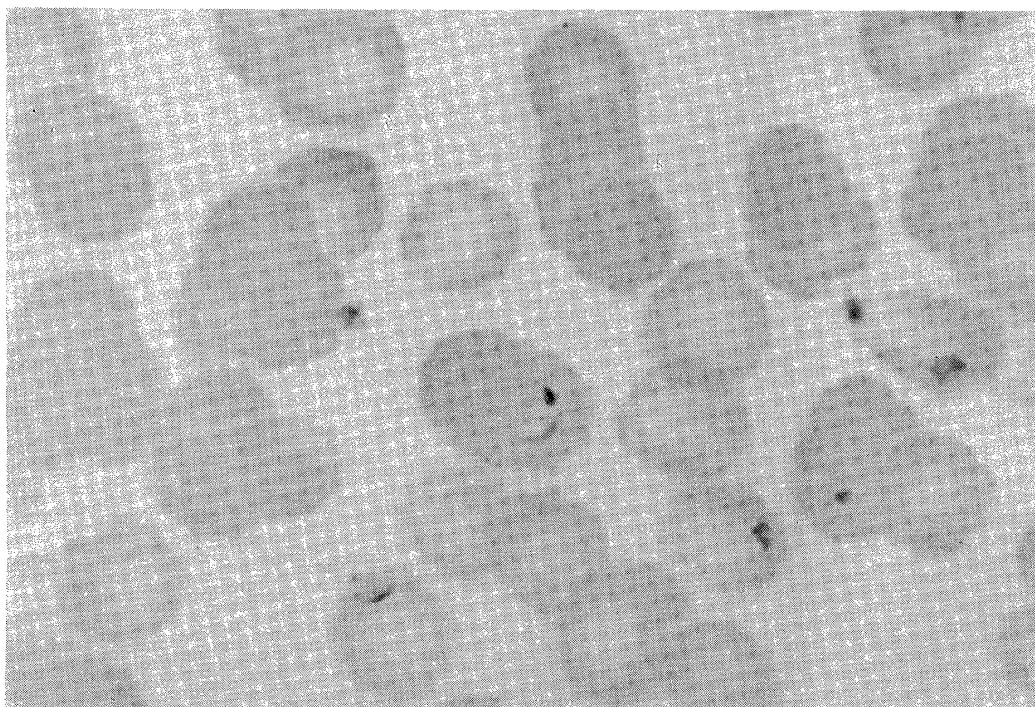
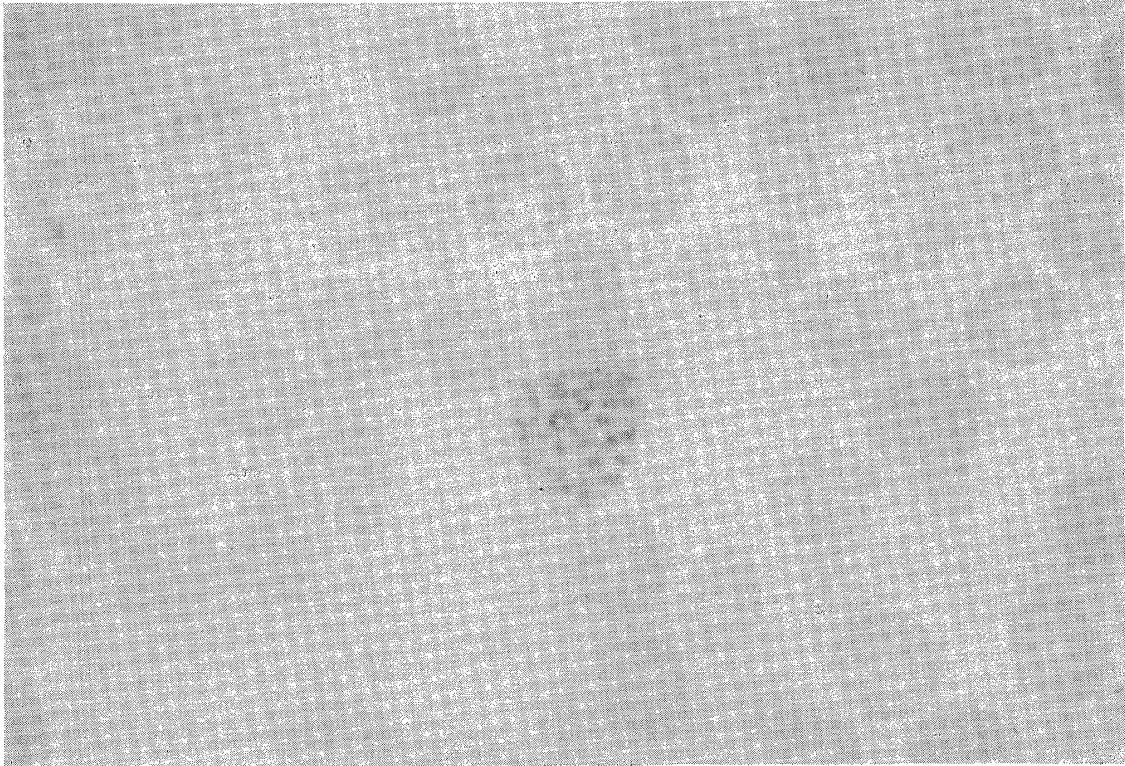


Photo. 2 Smer of the peripheral blood.  
The ring from of *P. falciparum*.  
(G.I. 44 y.o. falciparum malaria)



A mature schizont of *P. vivax* with 22 merozoite.  
 A mature schizont of *P. vivax* with 22 merozoite.  
 (E.T. 40 y.o. vivax malaria)

days we obtained some by air mail through the kindness of Bayer Co., Ltd. and she was recovered. When we think what would have happened if the first case and this third case had been the *Plasmodium falciparum* malaria with bad prognosis, we still feel as if we were treading on a thin ice (Okumura et al., 1979, Hirata et al., 1979).

#### History of manufacturing Chloroquine in Japan

Prior to and following the Second World War, there had been a well-balanced — through not altogether stable — demand and supply of anti-malaria drugs such as Chloroquine, Quinine, Quinacrine and Pamaquine. Those drugs were properly supplied to soldiers and civilians returning to Japan soon after the war and to persons who were affected by domestic malaria.

Chloroquine was originally developed in Germany as an anti-malaria drug in 1934 and was imported to Japan in 1959. This drug was rarely used, since the incidence of malaria in Japan was already low. In 1960 the frequent use of Chloroquine was found to be efficacious against chronic nephritis and rheumatic arthritis and frequently used. However, in 1966 an adverse reaction of retinopathy was found and assumed to have been caused by the generous use of Chloroquine (Sugiyama *et al.*, 1967). The Ministry of Health and Welfare then authorized a separanda in Notification No. 96 on March 17, 1967 and suggested to both doctors and patients to be careful in the use of this drug due to possible adverse reactions.

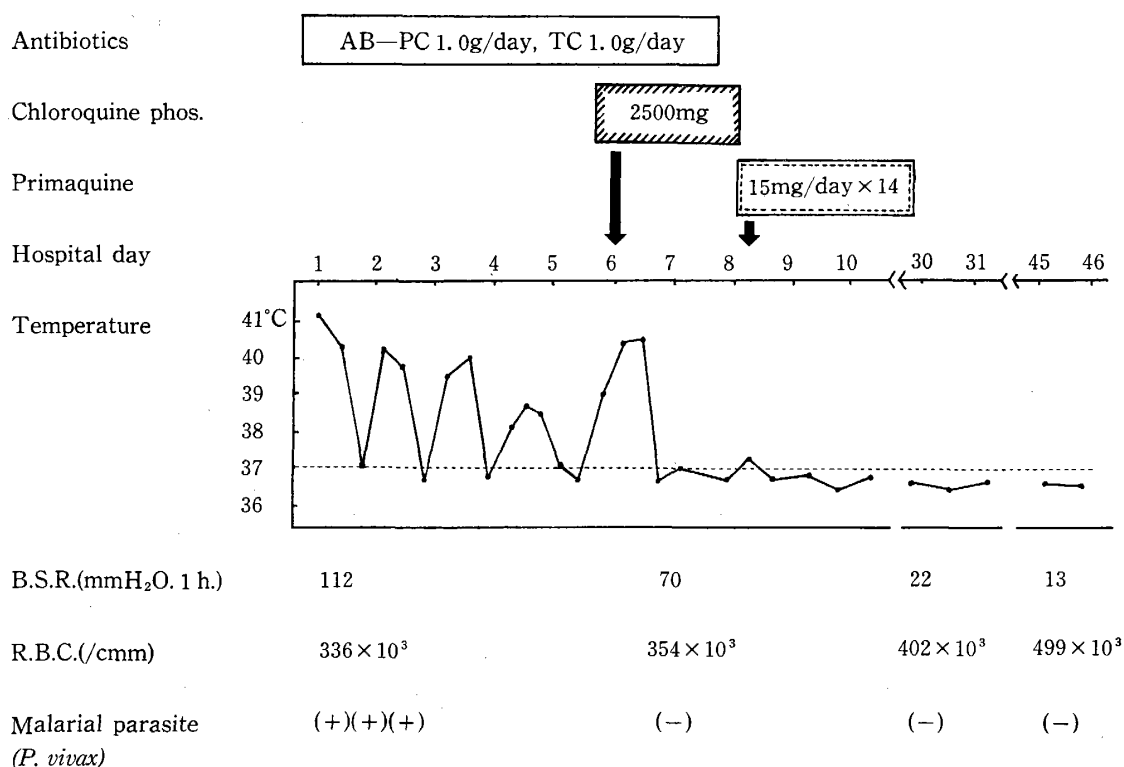


Figure 3 Clinical course (H.T. 40 y.o. F: Vivax malaria).

In 1970 a causal relation of overuse of Chloroquine and retinopathy was proved. Thereupon, patients who suffered from the adverse reaction accused the Government and pharmaceutical companies for its pharmacogenic damage. Some persons filed suit and were awarded for the damage. On July 15, 1972, Pharmaceutical Ordinance No. 169 of the Ministry of Health and Welfare ordered a re-evaluation of the drug, resulting in the restricted use of this drugs for malaria as issued in the Pharmaceutical Ordinance No. 710 on July 23, 1976. On September 1, 1976, Notification No. 249 of the Ministry of Health and Welfare made an official announcement to prohibit the use of this drug for other diseases. The drug was authorized as a so-called interim measures article until December 31, 1976 (Editorial of Kanpo 1976).

#### Reasons for the difficulty of purchasing anti-malaria medicine

It is said that pharmaceutical companies and their sales agents did not make a profit out of Chloroquine, Quinine, Quinacrine and Pamaquine, because those which were on the market until 1962 had not been used in general. Furthermore, these companies were obliged to pay large compensation costs due to the loss of the aforementioned Chloroquine lawsuit (Photo. 4). Therefore, they stopped manufacturing anti-malaria drugs in 1972. Even though Pharmaceutical Ordinance No. 710 issued on July 23, 1976, did not restrict its use against malaria, they were no longer manufacturing Chloroquine and others.

When we turn our attention to the importing situation of these drugs, only the use for pharmacological test is permitted, and importing companies are still hesitant

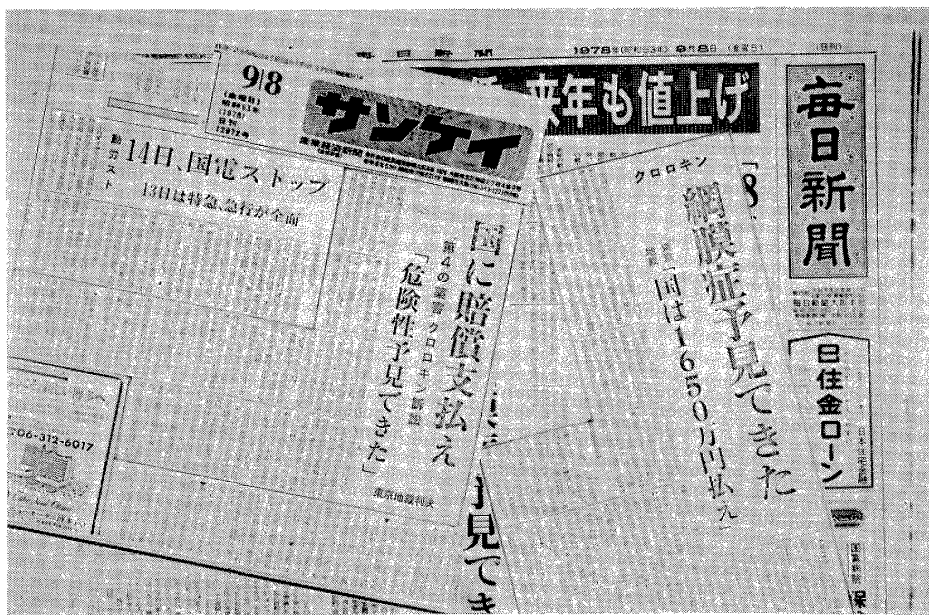


Photo. 4 The patient of Chloroquine-Retinopathy won a suit — reported on newspapers.

because of the Sulfamonomethoxine, which has been used against Chloroquine resistant falciparum malaria throughout the world, are now permitted only as a bacterium infection medicine. Hence, the Japan Medical Association of Tropical Diseases submitted a request to the Infectious Diseases Prevention Research Committee to accelerate the domestic manufacturing permission to import. However, no improvement in the situation is seen as yet.

#### DISCUSSION

As we have studied thus far, an adverse reaction and a pharmaceutical lawsuit resulted in a hardship of supplying anti-malaria drugs. In fact, we sincerely sympathize with the retinopathy patients whose illness has been caused by Chloroquine and hope for speedy recovery and proper compensation.

We would like to propose the following special recognition of the substance. It was the long term and careless use of Chloroquine for chronic nephritis without appropriate examination that caused serious adverse reactions. The consciousness of doctors and patients can prevent such occurrences. In particular, the principle of malaria remedy with Chloroquine is, as in other parasitic disease remedies, that it should be prescribed under the careful supervision of a doctor. The extreme care includes both no waste of time and sufficient amounts for the shortest possible term. Therefore, it is a completely different dimension from the aforementioned medical treatment of chronic diseases. We want to emphasize that we can avoid the adverse reaction effectively as long as it is used properly under the thorough supervision of a doctor.

For several years in Japan, more and more people are coming and going abroad and cases of imported malaria have increased year after year with some unfortunate death (Amano *et al.*, 1976, Ebisawa *et al.*, 1969, Ohtomo *et al.*, 1977). This suggests

a number of courses of action for public health and medical treatments (Ebisawa, 1973).

Our first patient was held for six days, the second patient for one day, and the third for five days of interval before anti-malaria drugs were applied after being examined as malaria. Fortunately, these patients were cured completely by quick and proper use of anti-malaria drugs kindly offered by the Department of Parasitology, School of Medicine, Gifu University and from an inventory of the Kyushu branch office of Bayer, Inc. However, it is frightening to imagine what would have happened during the intervals if the first and third patients had had falciparum malaria which is liable to cause complications and serious outcome. Through our experience with these three cases we have been giving medical treatment carefully with some of our storage of several kinds of anti-malaria drugs purchased abroad when our colleagues were there. We feel luckily, although this private deed is taken for granted as doctors and thereby indicates our sincerity and good will. Now it became possible to obtain MP tablet (a compound of Sulfamonomethoxine 250 mg and Pyrimethamine 12.5 mg) from Akadama pharmaceutical company since several years ago, and we appreciate the kindness from the point of cooperative goodwill to the public. However, we are not satisfied and insist that more cooperation and action should be taken by the general public and governmental organizations. What lies behind the status quo of Japan? If there are inadequacies in Administrative Instructions of the Ministry of Health and Welfare and unwillingness or hesitance on the part of pharmaceutical manufacturers, what are the factors? We suspect, from phenomena found in lawsuit, that people near the patients to a lawsuit and opinion leaders of a society such as those represented by newspapers and television media disturb a well-harmonized voice inside a human being with emotional desires, anxiety and fury. It would not be only the writer who solely believes that the government and pharmaceutical companies, doctors and patients, and every component of this society in Japan, both now and in the future, should create and cherish a world of good harmony and observe the rule of nature with reason and balance of wisdom.

#### SUMMARY

In this natural state all medicines are poisonous and harmful. It is our job as doctors to turn these poisonous elements into medicine. If a doctor is careless in prescribing medicine, then he must be responsible for his actions even at the risk of being used. That is why every doctor should dedicate himself for an entire lifetime toward the improvement and study of such fundamental sciences as pharmacology, physiology, pathology and epidemiology. In conclusion, persons in the medical profession and members of the Ministry of Health and Welfare occupy responsible positions of complete exposure and should make every effort to provide patients with the proper medical care.

#### REFERENCES

- 1) Amano, H., Yamamoto, T., Sano, A., Takahashi, Y., Kurita, S., Ichijima, K. and Yamabe, H.

- (1976): A fatal case of induced cerebral malaria due to *Plasmodium falciparum*, *Jap. J. Med. Hyg.*, 4, 195-205 (in Japanese with English abstract)
- 2) Ebisawa, I., Nakabayashi, A., Sugimoto, H. and Ishizaki, T. (1969): The recent malaria, *Jap. Med. J.*, 2372, 11-17 (in Japanese)
  - 3) Ebisawa, I. (1973): Current problem of malaria, *Tokyo. J. Med. Sc.*, 81, 56-67 (in Japanese)
  - 4) Editorial. (1969): Malaria in Britain, *Brit. Med. J.*, 2, 776
  - 5) Editorial of Kanpo. (1976): Ordinance by the Ministry of Health and Welfare, *Kanpo*, 249, 35 (in Japanese)
  - 6) Hirata, I., Okumura, E., Hara, M. and Araki, T. (1979): A case of imported falciparum malaria with cerebral symptoms, *Osaka. Med. J.*, 38 (3, 4), 255-259 (in Japanese with English abstract)
  - 7) Nakabayashi, T., Ohtomo, H., Ebisawa, I. and Ishizaki, T. (1975): The present situation of malaria, *Inform. Pub. Hyg.*, 5, 1-4 (in Japanese)
  - 8) Ohtomo, H. (1977): The problem of malaria, *Med. Exam.*, 26, 595-606 (in Japanese)
  - 9) Okumoto, E., Araki, T., Motonaga, M. and Takeuchi, K. (1978): A case of imported *Plasmodium ovale* malaria, *Jap. Inf. Dis. J.*, 53, 139-143 (in Japanese with English abstract)
  - 10) Sugiyama, H., Okazaki, T., Yabe, Y., Suda, H., Kuwajima, K. and Tsukui, T. (1967): The retinopathy of chloroquine, *Nihon. Med. J.*, 22, 2311-2335 (in Japanese)

## 我が国における抗マラリア剤の現状

——特に治験3症例を経験しての薬剤入手困難性の問題について——

奥村悦之<sup>1</sup>・布出泰紀<sup>2</sup>

実地臨床医家がマラリア患者の確定診断を行なった場合、抗マラリア剤を速やかに短期間で、かつ充分量を使用しなければならないが、一般的にはそれが容易に入手できない現在の日本である。

我々の最近経験した3症例においても、抗マラリア剤獲得のため大変な苦勞を強いられ、卵型マラリアの第1例は入院後6日目に、第2の熱帯熱マラリア例においては診断に困難を極めた期間があったので3日後に、そして三日熱マラリアの第3例もまた6日目に漸く投与し得た。これらの症例にたいしての抗マラリア剤は、各専門医療機関の厚意により供与され、幸運にも完治できたのであるが、臨床医にとって、使用するべき薬剤を患者に与えられない懊惱ははかりしれないものであり、かような現状は、誠に寒心に耐えない。

従って今日我々は、常に一定量の種々の抗マラリア剤を、主に海外にて購入し予備に備えている。かような状況となった背景とその過程をクロロキンを中心にして考察したが、使用頻度が少なく採算がとれないという経済的問題と、第三の薬害問題として過去に訴訟に発展したクロロキン網膜症の世相反映などにより、製薬会社が抗マラリア剤製造を自粛し、中止してしまったことが因をなしていると思えてならない。また厚生省筋においても、クロロキン使用はマラリア症例にのみ許可しているのであるから、薬事面に関する行政指導を、正確にしかも充分に行なうよう希求できないものであろうか。それは市中の小病院であっても、医療に必要な機器薬剤は容易にしかも完璧に確保でき、常時備え付けておくことが医業に携わる者の義務であり道であるからである。

## 最近経験した腸チフスの5例

原田 隆二<sup>1)</sup>, 中村 一彦<sup>1)</sup>, 上山 達典<sup>1)</sup>  
 上村伸一郎<sup>1)</sup>, 花田 修一<sup>1)</sup>, 新上 哲生<sup>1)</sup>  
 尾辻 義人<sup>1)</sup>, 橋本 修治<sup>1)</sup>, 比嘉 賀雄<sup>2)</sup>  
 川井田 孝<sup>2)</sup>

昭和55年6月2日 受付

## 緒 言

わが国におけるチフス性疾患は戦後著しく減少し、臨床の場においてはすでに過去の疾病として軽視されているのが現状である。しかしながら現在なお各地で散発的に流行しており、また Chloramphenicol (以下 CP) の使用規制により増加する傾向があるとの報告もある<sup>(14)</sup>。一方、東南アジア諸国ではかなり蔓延しており<sup>(2,3,5,21)</sup>、近年の交通機関の発達や海外旅行者の増加は輸入伝染病としても注目しなければならない。従来より腸チフス急性期に対する第一選択薬剤として CP が使用されているが、1972年のメキシコ市を中心とした CP 耐性を含む多剤耐性チフス菌の流行以来<sup>(9)</sup>、ベトナム、インドネシア、タイなどの諸国で CP 耐性チフス菌がかなりの頻度で分離されており<sup>(2,3,16,21)</sup>、わが国においても CP 耐性チフス菌による流行が発生する危険性についても留意する必要がある。私共は最近5例の腸チフス患者を経験し、その臨床像を報告するとともに疫学的な事項について考察を加えた。

## 臨床的観察

## 症 例

1976年8月より1979年11月までに経験した5例で、年齢・性別・職業・発病年月日・推定感染地は表1に示す通りで、年齢は19歳、26歳、20歳、

52歳、20歳、職業は学生3名、自営業1名、仲居1名である。推定感染地については、韓国旅行後発生した2例、鹿児島市において発生した2例及び鹿児島県指宿市で発生した1例で直接の感染経路についてはいずれも確定することはできなかった。

## 臨床症状

表2に示す通り、初発症状として、発熱は38.4°Cより40.0°Cの高熱をいずれも認め、頭痛、悪感を伴っていた。熱型はいずれも弛張熱を示し(図1)、各症例の最高体温は39.7、40.6、40.0、39.5、40.4°Cであった。皮疹(Roseola)は第12病日に1例に胸部より腹部にかけて紅色の隆起性小丘疹を認めた。脾腫は2例に、肝腫は1例に触れた。一方徐脈は1例にみられたにすぎなかった。消化器症状としては、下痢を訴えたもの1例、便秘3例、嘔気2例、腹痛を訴えたもの2例であり、消化管出血、腸穿孔例はなかった。

## 諸検査成績

細菌学的検査: 血液培養(動脈血)には culture-bottle を用いた。分離菌の phage 型は E<sub>1</sub>, 53, A degraded, M<sub>1</sub> であり(表1)、薬剤感受性の試験の結果は表3に示す通りで大半の薬剤に対し感受性を示した。

検尿と検便: 表4に示すように、尿蛋白は4例に陽性であったが経過とともに陰性化した。Diazo 反応は2例に実施したが陰性であった。便潜血反応は2例に実施し、陰性であった。尿、便の培養による菌検索は実施していない。

1 鹿児島大学医学部第二内科学教室 2 国立指宿温泉中央病院

Table 1 Cases of typhoid fever

Name	Sex	Age	Occupation	Date of over disease	Residence	Suspected place of infection	Phage type
Y. N.	female	19	student	Jan. 18, 1977	Kagoshima city	Kagoshima city	E1
K. M.	male	26	independent enterprise owner	Aug. 7, 1977	Fukuyama-cho Kagoshima pref.	Korea	53
A. Y.	female	20	student	Aug. 24, 1976	Nase city Kagoshima pref.	Korea	A deg.
S. T.	female	52	waitress	Dec. 4, 1977	Kagoshima city	Kagoshima Ibusuki city	M1
M. N.	female	20	student	Sep. 27, 1979	Ibusuki city Kagoshima pref.	Kagoshima pref.	A deg.

Table 2 Clinical description

Patient	Initial symptoms	Max. body temp.	Clinical diagnosis	Hepatomegoly	Splenomegaly	Symptoms of digestive tract
Y. N.	chill headache fever (around 39 C)	39.7 C	sepsis	+	-	constipation nausea
K. M.	chill fever (40 C)	40.6 C	sepsis	-	+	nausea
A. Y.	headache nausea fever (38.4 C)	40.0 C	severe infection	-	+	constipation
S. T.	headache sore throat fever (38.5 C)	39.5 C	sepsis	-	-	constipation abdominal pain
M. N.	fever (38.8 C)	40.4 C	sepsis	-	-	abdominal pain diarrhea

末梢白血球数および血液像：表4で判るように、白血球数はいずれの症例も減少しており、経過により増減はしたが、有熱期の最低白血球数は1,600より5,000であった。血液像では4例に核の左方移動がみられた。

Immunoglobulin: IgA, IgM, IgG を4例について検査し(表4)3例は正常範囲であったが、1例はIgA, IgMの上昇を認めた。

肝機能検査：肝機能検査結果は表5に示す。5症例共Al. phosphatase, GOT, GPT, LDHの上昇を認め、特にLDHの増加がめだつた。1例では血清bilirubinの上昇を認め cholinesterase は

3例に実施し、3例ともに低下していた。

腸透視：1例に腸透視を施行したが(写真1, 2, 図2), 回腸末端部の圧迫像で、腸管の長軸方向にやや縦長の不整形のニッシュならびに粘膜の集中像を認め、ニッシュの周囲には結節状の透亮像がみられた。

発症より確定診断までの経過および治療について

症状発生時の臨床診断は、表2に示したように持続する高熱・悪感・頭痛の臨床症状より、敗血症4例、重症感染症1例であった。入院後の発熱の経過は図1に示した通りである。表6に示すよ



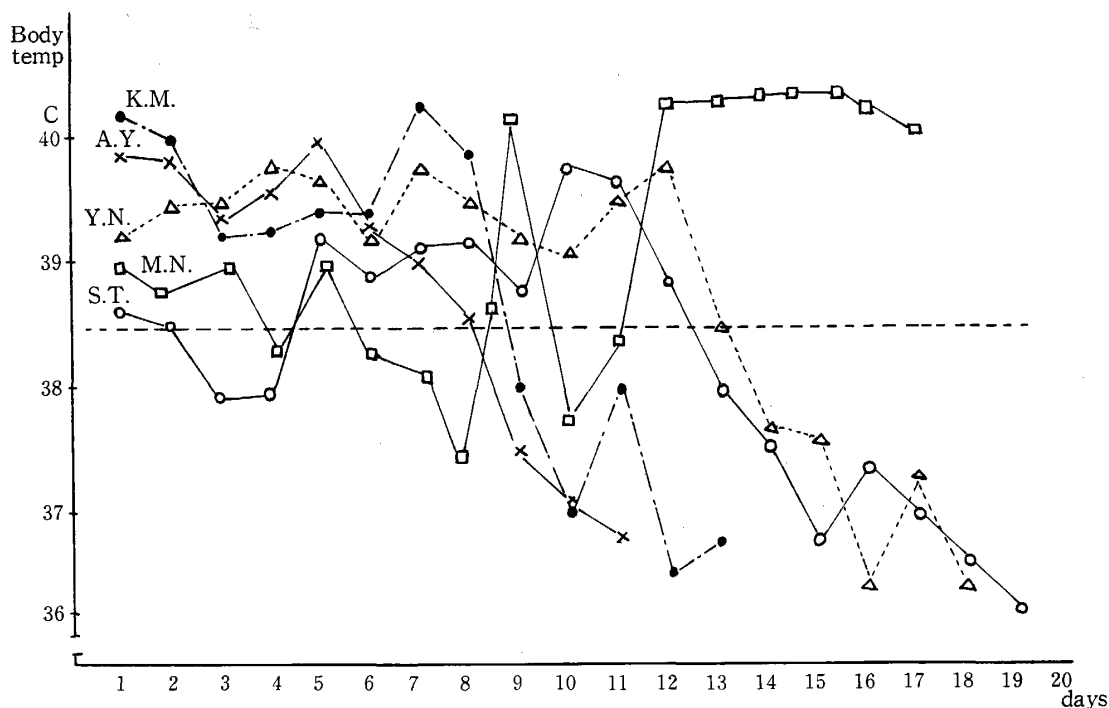


Figure 1 Courses of body temperature.

Table 3 Drug sensitivity of bacteria isolated from patients

Patient	Chemotherapeutic agent (sensitivity)					
Y. N.	Pb (卅)	GM (卅)	CER (卅)	CET (++)	PB (卅)	
	Nd (卅)	CEZ (卅)	DKB (卅)	PiB (卅)	AKM (卅)	
	ST (++)	KM (卅)				
K. M.	Pis (卅)	GM (卅)	CET (卅)	CEX (卅)	CEZ (卅)	
	PcA (卅)	PcC (-)				
A. Y.	SM (++)	CP (卅)	TC (卅)	CC (卅)	PB (卅)	
	CER (卅)	DKB (卅)	CET (卅)	CEX (卅)	PcB (卅)	
	Nd (卅)	PcA (卅)	FT (卅)	GM (卅)		
S. T.	TC (卅)	KM (卅)	PB (卅)	CET (卅)	DKB (卅)	
	CEZ (卅)	GM (卅)	Nd (卅)	PcA (卅)	PcB (卅)	
	Si (-)	FT (卅)	Sd (-)	Col (卅)	Mno (卅)	
M. N.	AMK (-)	KM (卅)	GM (卅)	DKB (++)	VSM (++)	
	Nd (++)	PCB (卅)	PCA (卅)	PC (+)	PCS (卅)	
	CL (卅)	EM (-)	LCM (-)	JM (-)	CEX (卅)	
	CET (卅)	TC (++)	MNO (卅)			

うに発症から血液培養でチフス菌を検出して確定診断に至るまでの日数は14日から37日までで、平均約22.8日であった。確定診断前の使用抗生剤は

macloride系, cephalosporin系, 合成 penicillin系と多種にわたっており, 診断確定後はいずれもCPを使用した。治療開始より下熱までの日数は

Table 4 Results of laboratory examinations

Patient	Blood picture	Min. W.B.C. count	Blood in stool	Urine protein	Diazo reaction	Immunoglobulin
Y. N.	leukopenia shift to the left	4,400	NT	(-)	NT	IgG 1440 mg/dl IgA 184 IgM 193 C <sub>3</sub> 106 C <sub>4</sub> 78
K. M.	leukopenia shift to the left	5,000	NT	(++)	NT	IgG 1,540 IgA 244 IgM 120
A. Y.	leukopenia	1,600	(-)	(±)	(-)	(-)
S. T.	leukopenia shift to the left	5,000	NT	(+)	NT	IgG 1,500 IgA 196 IgM 100
M. N.	leukopenia shift to the left	3,600	(-)	(+)	(-)	IgG 2,100 IgA 410 IgM 280

NT: Not tested

Table 5 Results of liver function test

Patient	Bil	ALP	GOT	GPT	ZTT	TTT	Ch. E	Chol.	LDH
Y. N.	0.2	17.6	120	71	6.1	1.1	0.5	182	1483
K. M.	0.7	10.0	60	62	5.4	0.6	NT	152	655
A. Y.	5.0	17.5	230	93	2.1	6.9	0.35	131	1183
S. T.	0.2	16.1	88	43	4.2	0.5	0.72	175	954
M. N.	NT	16.5	168	85	9.0	4.6	NT	NT	1055

NT: Not tested

7日より38日まで平均20.4日であった。CP 使用後についてみると、2日より7日で平均4日で下熱している。

#### 輸入症例提示

1976年8月より9月初旬にかけて、東京、大阪、鹿児島を出発地とする3つの韓国観光旅行団の中から帰国後、腸チフスが集団発生している(表7)。私共が経験した症例は1976年8月4日より8月11日まで旅行団の一員として参加している。旅行団の行程は図3の通りである。

患者; A.Y., 20歳, 女性, 学生

既往歴: 特記すべきものなし。

現病歴: 1976年8月4日から同年8月11日まで韓国旅行をした。旅行中1日だけ水様性下痢を認めたが発熱もなく、特に治療せずに治癒、帰国後8月23日、海水浴に行き少し疲れ気味であった。

8月24日午後より38.4Cの発熱、食欲不振、全身倦怠感出現、以後高熱(38C~39C)、便秘が続く、某医にて治療を受けるも症状改善せず、8月30日当科関連病院に入院。

入院時現症: 体温39.9C, 脈拍100/分, 整, 緊張良, 眼瞼結膜: 軽度貧血を認める, 眼球結膜: 黄疸認めず, 呼吸音: 異常なし, 腹部所見では肝・腎・脾触知せず, リンパ節腫大(-), 皮疹(-)であった。

入院時検査成績: 検尿: 蛋白(±), 糖(-), Indican(++), Diazo反応(-), 末梢血: 白血球数1800/mm<sup>3</sup>, 赤血球350×10<sup>4</sup>/mm<sup>3</sup>, Hb10.5g/dl, 血液像: 核の左方移動を認める, 赤沈: 1時間値28mm, 骨髓像: 異常なし, 生化学的検査 GOT290, GPT165, LDH1358, LAP253, Al-ph.16.5

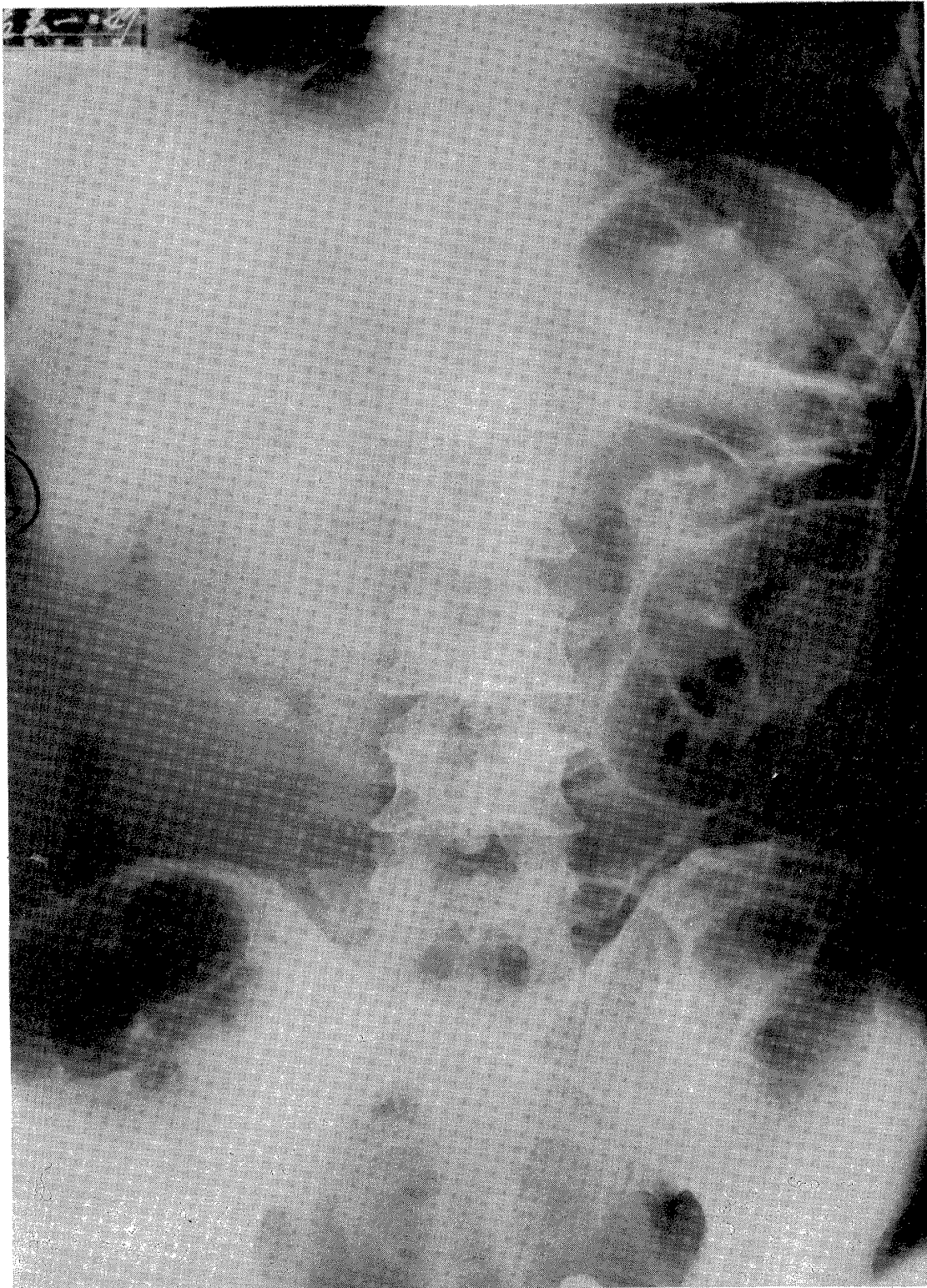


Photo. 1 Plane film of the abdomen (on supine position).



Figure 2 Schematic drawing of Photo. 2.

Table 6 Other findings

Patient	Drugs given before bacteriological diagnosis			Days <sup>1)</sup>	Drugs given after bacteriological diagnosis		Days <sup>2)</sup>
Y. N.	JM	CET	SB-PC	28	CP	AB-PC	30 (3)
K. M.	CEZ	GM	SB-PC	14	CP		12 (3)
A. Y.	AB-PC			17	CP		7 (4)
S. T.	CET	SB-PC		18	CP		15 (7)
M. N.	AC-PC	AB-PC	AMK DKB	37	CP		38 (2)

1) Periods between bacteriological diagnosis and onset of symptoms.

2) Periods back to normal body temperature by treatment, ( ) indicates days needed for returning to normal body temperature after CP administration.

Table 7 Mass outbreak of typhoid fever after Korean tour

Tourist group	Members	Patients	Remarks
Tokyo	51	21	Common tourist Aug. 6, 1976-Aug. 13, 1976
Osaka	73	6	school excursion July 27, 1976-Aug. 2, 1976
Kagoshima	75	2	college coeds, instructors Aug. 4, 1976-Aug. 11, 1976

(Reported by central typhoid fever investigation committee)

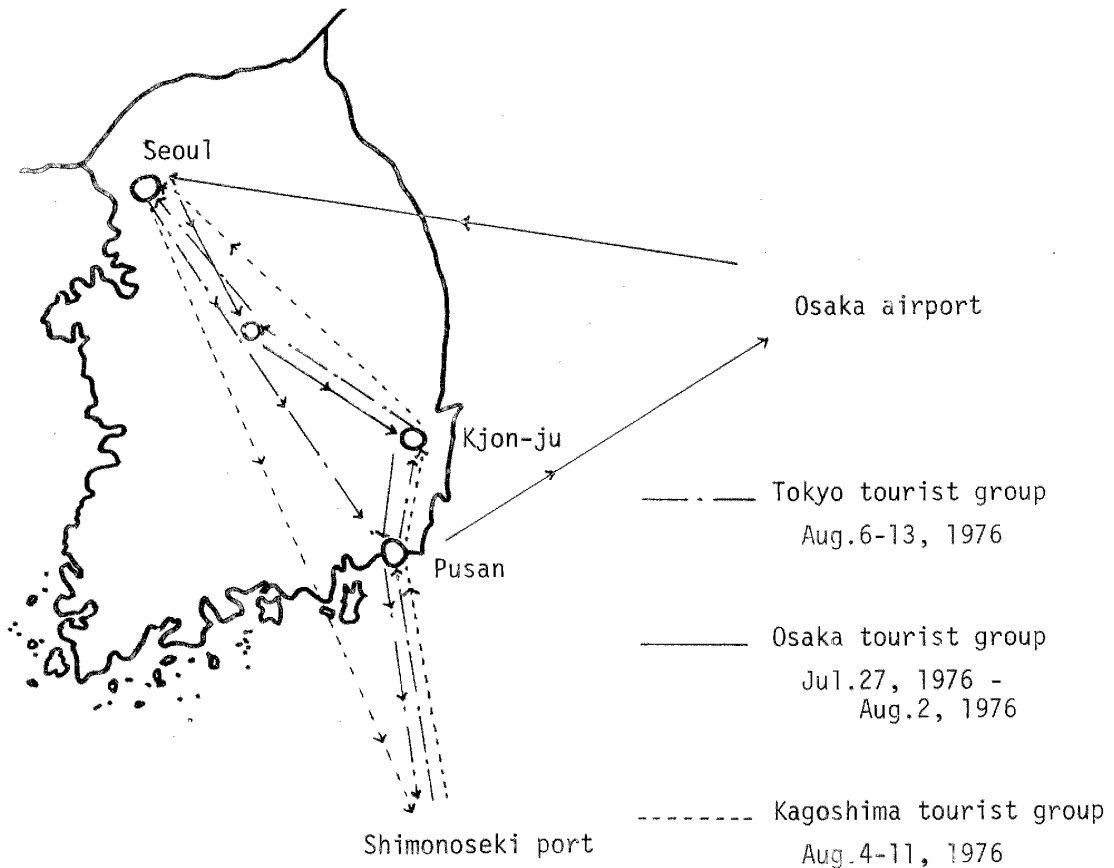


Figure 3 Courses of each tourist group.

(Reports No. 26 central typhoid fever investigation comittec.)



Photo. 2 X-ray of small bowel of the terminal ileum (Compression film).

入院後経過：重症感染症を疑い、尿・血液・髄液の培養を行った。入院後4日目（発病後12日目）より前胸部～腹部に淡紅色小丘疹を認め、白血球減少、高熱、脾腫を認める事より臨床的に腸チフスと診断（その後、入院後第1日目の血液培養より腸チフス菌が検出された。Phage型はA degraded）。Ampicillin（以下 AB-PC）療法（3g/日）を開始したが解熱傾向なく、CP（2g/日）を投与したところ、CP投与開始後4日目より平熱化、白血球数増加、発疹消失、発病後28日目には肝機能も平常化した。抗生物質投与量は AB-PC 18g、CP 18gであった。抗生物質中止後、血液、尿、便、胆汁について各2回培養したが、菌は検出されなかった。

### 考按ならびに総括

腸チフスは急性伝染病の中でも重篤な症状を呈する疾患であり、戦前までは患者発生数は年間4万名内外であったが、戦後は著しく減少し、1962年には910名と1,000台を割り、1976年372名、1977年346名と減少していた<sup>(15)</sup>。しかしながら散発的な流行はみられていた。腸チフス患者発生が減少した理由の一つには、抗生剤とくにCPが腸チフスの特效薬であることを1948年 Woodhardらから実証してからであり、本症の治療は飛躍的な展開を迎えている。しかし、1970年に腸チフスの予防接種は定期予防接種の対象からはずされ、CPも血液障害等の副作用のため使用規制されたため最近はやや増加しつつあるといわれている。また、一方では1972年メキシコ市を中心にCPを含む多剤耐性チフス菌による流行が発生して以来、ベトナム、インドネシアなどの諸国でも耐性チフス菌がかなりの頻度で分離されている。現在のところわが国ではCP耐性チフス菌の罹患例の報告はみられていないが、私共が経験した5例中2例は韓国での感染と推定され、海外で罹患し、持ちこまれる腸チフス例がかなり存在する現況では、わが国でも、耐性チフス菌による流行が発生する危険性がある。諸外国のチフス性疾患（腸チフス、パラチフス）の罹患率（人口対10万）は1972年度

でメキシコ17.1、アメリカ10.8、チリ50.3、フィリピン11.5、スリランカ42.4、日本0.3である。韓国での発生状況はよくわかっていないが、WHOでの報告によると1973年に1,644の諸種の検体より出たサルモネラが426株あり、そのうち334株がチフス菌であったという<sup>(12)</sup>。私共の経験した2例も韓国旅行後発症しており、腸チフス中央調査委員会の1975年の患者発生状況の報告の中で外国で罹患したと推定される腸チフス14例が認められている<sup>(6)</sup>。その内訳は韓国11例、インドネシア・フィリピン・台湾が各々1例である。1975年度のわが国のチフス菌のphage型頻度は同委員会報告より主な多いものをあげるとD<sub>2</sub>（18%）、M<sub>1</sub>（17%）、E<sub>1</sub>（13%）、53（7.8%）、A degraded（7.4%）であり私共の経験した症例はA degraded、E<sub>1</sub>、M<sub>1</sub>、53であった。平石（1977）は腸チフスの臨床症状を昭和17年と昭和41～50年とを比較して、あまり差がないと記載している。私共の症例も高熱、頭痛、肝、脾腫等かなり重篤な症状を呈した。しかし徐脈は1例のみであった。脈数の多いチフス性疾患は予後の不良なことは古くから知られていたが、斉藤（1970）はその成因と生物学的意義について詳細に記載している。しかし、早期に抗生剤を投与する現在においては症状が修飾されている可能性もあり、今後検討したい<sup>(23)</sup>。腸チフスの合併症としての腸穿孔は以前は死亡率の10%以上を占めていたと言われている。腸チフスにおける特異的な病理学的変化は、主として腸管内と腸間膜リンパ節に起こるもので、腸粘膜とくに回腸末端、盲腸部に潰瘍が形成される。その辺縁は堤状にもりあがり、その底面は平滑であり、形は円形または楕円形で、その長軸は腸の軸と一致しと記載されている。腸チフスの消化管X線像に関してはRobert and Robert（1974）が報告しているが、私共も1例に腸透視を実施し、同様の所見を得た。次に私共の経験した4例はいずれも肝機能障害を認めたが、腸チフスと肝については中馬・前田（1977）が詳細に記載している。それによるとチフス性疾患に認められる肝障害は、病理学的には肝細胞の局所的壊死と小葉内および glisson 鞘内炎症性細

胞浸潤を主体とする反応性の非特異的肝炎といわれている。チフス性疾患時の肝機能検査については、折免ら(1971)が肝生検査所見と対比して報告している。それによるとチフス性疾患77例(腸チフス56例, パラチフス A 17例, パラチフス B 4例)中70例(90.9%)の高率に肝機能障害を認めている。チフス性疾患時の immunoglobulin については勝ら(1965)が経過を迫って報告している。今回、私共は入院時の検査であったがいずれも正常域であった。しかしながら、私共は経過を追っていないので、今後は免疫学的アプローチも行いたいと考えている。本症の初期に鑑別すべき疾患としては感冒、粟粒結核、肺炎、髄膜炎、敗血症などがあり、平石(1976)によると腸チフスの確定前診断の臨床診断は感冒が多いと報告している。私共の症例では3例が敗血症、1例が重症感染症であった。腸チフス確定診断までの病週について平石(1977)は昭和17年、昭和21年から36年、昭和38年から39年、昭和41年から50年の4つの年代に区分し検討している。それによると昭和17年には1週間以内に16.6%、2週間以内に70%近くが確定診断されているが、昭和41年から50年では1週間以内20%、2週間以内8.6%、計28.6%しか診断がついていない。診断確定の遅れは感染源を放置することになり疫学的には重大な意義をもつものである。また診断がつく前に抗生剤を投与したグループと全く投与していないグループに分けて診断までの病週について検討し、診断が確定しない前に抗生剤を使用することが、かえって診断を遅らせると述べている<sup>(4, 11, 12)</sup>。私共の症例でも診断確定前に表6に示した通りの各種抗生剤を投与してあり、確定診断までに平均22.8日を要している。腸チフス中央調査委員会報告(1977)によると国立予防研究所 phage 型別室では、phage 型別に供試されるチフス菌、パラチフス菌について抗生物質(CP, TC, SM, KM, AB-PC)の感受性を検査してきているが、その結果によると1975年には923株中耐性菌は1株も発見されていない。これは私共の症例の薬剤感受性試験の成績も同様であった。

従来、腸チフス菌は生体内で CP に対する耐性

を獲得しにくく、自然耐性菌もほとんどなく、本剤は腸チフスに第一選択剤であった。私共の症例でも診断確定後 CP を使用したところ3~7日でもいずれも下熱し、症状軽快し、治癒している。しかし、前にも述べた如く、1972年メキシコで水路系沿いに広がった CP 耐性チフスの流行があり Gonzalez-Cortes ら(1972)によると83名の患者より19株(13株が便、6株が血液より)が分離され、そのうち17株が CP 耐性であり、2株(E1,26)が感受性があったと報告している。その後、ベトナム(Butlen *et al.*, 1973)、タイ(LAMPE *et al.*, 1975)等でも CP 耐性腸チフス菌が分離されている。わが国では CP の副作用としての血液障害のためその使用が規制されており、新しい腸チフス治療剤の開発が望まれている。1968年頃より enteric fever に Sulfamethoxazole-Trimethoprim 合剤(SMX-TMP)が使用され、その臨床治験の成績が報告されている<sup>(11)</sup>。Gliman *et al.*(1975)によると SMX-TMP の経口投与は CP 耐性の腸チフス菌に有効であると報告している。小林ら(1977)も1975年以降1976年8月までの1年間に急性期腸・パラチフス患者19例、慢性腸チフス菌保有者4例の計23例に SMX-TMP を投与し、その臨床効果、細菌学的効果、副作用などについて詳細に報告している。CP 耐性菌の出現、CP の副作用を考える時 SMX-TMP について今後充分検討する必要がある。最後に私共の経験した5例中2例は韓国旅行後に発症している。腸チフス中央調査委員会の報告(1977)によると1976年8月中旬から9月初旬にかけて東京・大阪・鹿児島を出発地とする3つの韓国旅行団の中から帰国後、東京旅行団21名、大阪旅行団6名、鹿児島旅行団2名の患者が発生している。検出菌の phage 型は M<sub>1</sub> と degraded Vi (+) であり、腸チフスの輸入集団発生例の報告は本件が初めてであろうと報告している。近年、海外よりの散発輸入例の報告も珍らしくない。外国帰りの不明熱、とくに白血球数の正常ないし減少を伴う場合は、腸チフスを念頭におき、診断・治療に慎重に対処すべきである。

## 結 語

1) 私共は1976年8月より1979年11月までに5例の腸チフス患者を経験した。2例は韓国旅行後発生した輸入伝染病であり、3例は国内感染と思われる。

2) 臨床症状として高熱、頭痛、全身倦怠感で初発し、便秘、肝脾腫大がみられた。診断確定前の臨床診断は敗血症4例、重症感染症1例であった。

3) 腸チフス菌はいずれも血液培養より証明され、phage型はM<sub>1</sub>, 53, A degraded, E<sub>1</sub>であった。CP耐性腸チフス菌はみられなかった。

4) 検査成績では末梢血で5例とも白血球減少を認め、肝機能検査ではGOT, GPT, LDH, Al-ph.の上昇, Ch-Eの低下を認め、免疫グロブリンは4例で正常域であった。

5) 5例ともCP投与にて治癒している。腸出血、腸穿孔の併発症はなかった。しかし、1例に腸透視を施行、回腸末端部に多発潰瘍を認めた。

## 参 考 文 献

- 1) Akinkugbe, O. O., Lewis, E. A., Montefiore, O. and Okubadejo, O. A. (1968): Trimethoprim and sulphamethoxazole in typhoid, *Brit. Med. J.*, 3, 721-722.
- 2) Brown, J. D., Mo, D. H. and Rhoades, E. R. (1975): Chloromphenicol-resistant *Salmonella typhi* in Saigon, *JAMA.*, 231, 162-166
- 3) Butler, T., Linh, N. N., Arnold, K. and Pollack, M. (1973): Chloromphenicol-resistant typhoid fever in Vietnam associated with R factor, *Lancet*, 3, 983-985.
- 4) 腸チフス中央調査委員会 (1976): 腸チフス・パラチフスの管理報告—1970~72年の管理カードの分析—, *感染症学雑誌*, 50 (2), 52-58
- 5) 腸チフス中央調査委員会 (1977): 韓国観光旅行後発生した腸チフスの集団発生, 51 (10), 558-563
- 6) 腸チフス・パラチフス中央調査委員会 (1977): 腸チフス・パラチフスの管理報告—1975年の患者発生状況と分離菌株のフェージ型別の結果—, *感染症学雑誌*, 51 (4), 197-205
- 7) 中馬康男, 前田 忠 (1977): 腸チフスと肝, *新内科大系*, 23巻, 肝疾患 IV, 250-254, 中山書店東京
- 8) Gliman, R. H., Terminel, M., Levine, M. M., Hernandez-Mendoza, P., Calderone, E., Vasquez, V., Martinez, E., Snyder, M. J. and Hornick, R. B. (1975): Comparison of trimethoprim-sulfamethoxazole and amoxillin therapy of Chloramphenicol-resistant typhoid, *J. Inf. Dis.*, 32, 6, 630-636.
- 9) Gonzalez-cortes, A., Bessudo, D., Sanchez-Leyva, R., Fragoso, R., Hinojosa, M. and Becerril, P. (1973): Water-borne transmission of chloramphenicol-resistant *salmonella typhi* in Mexico, *Lancet. Sept.*, 15, 605-607.
- 10) 平石 浩 (1967): チフス性疾患, *診断と治療*, 55, 1733-1739
- 11) 平石 浩 (1974): 腸チフス—診断に有用な数値表—, 32, 11-15
- 12) 平石 浩 (1977): 腸チフスの疫学. 診断と治療—最近の問題点—. *日本医事新報*, 2792, 3-15
- 13) 勝 正孝, 藤森一平, 長田 信, 小川順一, 中川 浩, 大迫六郎, 伊藤周治, 山本一郎, 野村清通, 安部 達, 島田佐伸, 亀谷麒与隆, 大管久夫, 権田信之, 西口春子, 窪倉武夫 (1968): 細菌感染とホストレスポンス—免疫グロブリンの推移による検討—. *日本伝染病学会雑誌*, 42 (1), 1-10



- 14) 小林祥男, 今井千尋, 尾野徹雄 (1977): 腸, パラチフスに対する Sulfamethoxazole-Trimethoprim 合剤の臨床的および細菌学的検討。感染症学雑誌, 51 (5), 223-230
- 15) 厚生統計協会 (1978): 厚生指標, 国民衛生の動向, 25 (9), 143-148
- 16) Lampe, R. M., Mansuwan, P. and Duangmani, C.: Chloramphenicol-resistant typhoid. *Lancet*, 1, 623-624.
- 17) 中溝保三 (1974): サルモネラ症。内科学大系—感染症 III—。中山書店, 東京, 133-160
- 18) 折免明雄, 相坂忠一, 熊沢俊彦 (1971): 肝組織像よりみたチフス性疾患, 感染症学雑誌, 45 (2), 80-81
- 19) Robert, S. F. and Robert, N. B. (1974): Typhoid fever, *Radiology*, 112, 583-585
- 20) 斉藤 章 (1970): 脈の多いチフス, パラチフスにおける宿主・寄生体関係とその生物学的意義について。感染症学雑誌, 43 (10), 289-312
- 21) Sanborn, W. R., Lesmana, M., Dennis, D. T., Trenggonowati, R., Kadirman, Lita, I. and Sujani (1975): Antibiotic-resistant typhoid in Indonesia, *Lancet*, (Aug.) 30, 408-409.
- 22) Woodward, T. E., Smadel, J. E., Ley, H. L., Maryland, B. and Washington, D. C. (1948): Preliminary report on beneficial effects of chloromycetin in treatment of typhoid fever, *Ann. Intern. Med.*, 29, 131-134
- 23) 山上 茂 (1965): 腸チフスパラチフス近年の病像および発生状況。総合臨床, 14 (7), 1250-1253

## FIVE CASES OF TYPHOID FEVER THAT HAVE BROKEN OUT LATELY

RYUJI HARADA<sup>1</sup>, KAZUHIKO NAKAMURA<sup>1</sup>, SATONORI UEYAMA<sup>1</sup>,  
SHINICHIRO UEMURA<sup>1</sup>, SHUICHI HANADA<sup>1</sup>, TETSUO SHINGAMI<sup>1</sup>,  
YOSHIHITO OTSUJI<sup>1</sup>, SHUJI HASHIMOTO<sup>1</sup>, YOSHIO HIGA<sup>2</sup>  
AND TAKASHI KAWAIDA<sup>2</sup>

Received for publication 2 June 1980

In Japan the outbreak of typhoid fever has rapidly become scarce after World War II and it is now disregarded as the "disease of the past" in our clinical sphere. We have lately come across five cases of typhoid fever on which clinical and epidemiological studies were made. The five cases broke out from August 1976 through November 1979. Patients were four females (20, 19 and 52 years old respectively) and one male (26 years old). Suspected places of their contraction of the disease were Korea for two patients and Kagoshima and Ibusuki cities, Japan for the others. Phage types of causative bacilli were E, 53 and A degraded (found in patients infected in Kagoshima and Ibusuki cities, Japan) and 53 and A degraded were detected in patients who had visited Korea. Initial symptoms developed with the patients were chill, headache and high fever (39.7 C–40.6 C). One of the patients suffered from diarrhea. On the contrary, three of them complained of constipation. Deep red-colored papules appeared on the chest-abdomen region of a patient. There was splenomegaly in two patients while hepatomegaly was found in another patient. Increased LDH level and slight liver function deficiency were seen in all five patients. White blood cell counts varied in the course of the disease. There was leukopenia in all cases ranging from 1,600/mm<sup>3</sup> to 5,000/mm<sup>3</sup>. Positive urine protein was noticed in four patients, which turned negative afterwards. Diazo reaction test was performed on two patients who were found to be negative. Intestinal fluoroscopy was done on one patient. An irregular longitudinal niche along a long axis of the intestinal tract and convergence of the intestinal folds were found by press technique. A nodular picture was also seen around the niche. Clinical diagnosis of septicemia was made in four patients and severe infection in one patient. Definite diagnosis was confirmed as a result of arterial blood culture. Periods elapsed from onset of initial symptoms until the time when definite diagnosis was made were 14, 17, 18, 28 and 37 days in each case. The bacilli detected were sensitive to most of the antibiotics tested. Especially, almost all the bacilli detected were sensitive to chloramphenicol. A patient who was supposed to be infected with the bacilli in Korea had joined a Korean tour group from August 4, 1976 through August 11, 1976. Two of 75 tourists on the group contracted the disease. Concurrently, it was reported that 21 patients in a group and six in the other (51 and 73 tourists on each group), both of which tourist groups had traveled Tokyo and Osaka area, contracted typhoid fever. Those facts showed that we should bear imported cases of typhoid fever in mind. However, three of the five patients had never visited any foreign countries and the other three patients were strongly suspected of being infected with *Salmonella typhi* in Kagoshima and Ibusuki cities, Japan. The fact should carefully be paid attention to.

---

1 The Second Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Kagoshima University  
2 National Ibusuki Hospital

## 日本熱帯医学会九州支部第4回大会講演要旨

会 期: 昭和55年1月19日(土)・20日(日)  
会 場: 九州大学同窓会館(福岡市・九大病院地区)  
会 長: 九州大学医療技術短大部 川島健次郎

### 特別講演

コレラの発症とコレラ菌毒素

大友 信也 (化学及血清療法研究所)

### 海外レポート

熱帯諸国における医療事情・調査成績

座長 佐藤 淳夫 (鹿児島大・医・医動物)

- 1 パプア・ニューギニアのマダン地方におけるバンクロフト糸状虫調査成績  
末永 敏(長崎大・熱帯医研・資料室)
- 2 フィリピン・レイテ島ハロー地区のカニにおけるフィリピン肺吸虫の寄生状況および動物への感染実験  
波部 重久, 木船 悌嗣  
(福岡大・医・寄生虫)
- 3 インドネシア国北スマトラの疾病, 特に寄生虫病について  
石井 明 (宮崎医大・寄生虫)
- 4 イランの医療事情ならびに診療経験  
原田 隆二, 中島 哲, 前田 忠,  
尾述 義人 (鹿児島大・医・二内科)

### ワークショップ I

熱帯における感染症の疫学

座長 多田 功

(熊本大・医・寄生虫病)

- 1 オンコセルカ伝播の解析  
和田 義人 (長崎大・医・医動物)

2 原虫性疾患の疫学

塚本 増久 (産業医大・医動物)

3 亜熱帯地方の離島における風疹の疫学

植田 浩司 (九州大・医療短大)

4 コレラ菌フェージと疫学的考察

霜島 翔一 (九州大・医療短大)

武谷 健二 (九州大・医・細菌)

### ワークショップ II

熱帯環境における人間の生理と疾病

座長 緒方 道彦 (九州大・健康科学)

- 1 熱帯低地における人間行動と健康  
竹本泰一郎 (長崎大・医・公衆衛生)
- 2 本土・沖縄間の移住による耐熱性の馴化  
佐々木 隆 (熊本大・体研・生理)  
中村 正 (長崎大・医・衛生)
- 3 暑熱環境適応機構  
小坂 光男, 大渡 伸  
(長崎大・熱帯医研・疫学)

### ワークショップ III

熱帯病の診断と治療

座長 松本 慶蔵(長崎大・熱帯医研・内科)

- 1 最近の腸チフスの臨床像とフェージ型  
沢江 義郎 (九州大・医療短大)
- 2 *Pneumocystis carinii* 肺炎の臨床病理像  
白石 高歩 (福岡大・医・二外科)
- 3 トキソプラズマ症の診断  
鈴木 寛, 井手 政利, 松本 慶蔵  
(長崎大・熱帯医研・内科)

## 4 アメーバ性肝膿瘍の1例

前田 省吾, 赤岩 道夫  
(新小倉病院・外科)

沢江 義郎 (九州大・医療短大)

## 5 最近経験した熱帯病の診断と治療

尾述 義人, 原田 隆二, 中島 哲  
(鹿児島大・医・二内科)

## 写 真 展

Bangladesh および与那国からの報告  
九州大学医学部熱帯医学研究会

## シンポジウム

日本学術会議・医薬研究連絡委員会付置社会医学  
小委員会・日本熱帯医学会九州支部共催

## 発展途上国において行う学術研究の問題点

司 会

日本学術会議会員・社会医学小委員会幹事  
野田金次郎

## あいさつ

日本学術会議会員・社会医学小委員会  
委員長

岡村 一郎

## UNCSTD について

日本学術会議会員・久留米大学教授

竹重 順夫

## 熱帯医学の分野における国際交流の問題点

日本熱帯医学会総務幹事・長崎大学教授

片峰 大助

## 法医学の現状と将来

社会医学小委員会委員・島根医科大学教授

福井 有公

## あいさつ

第4回日本熱帯医学会九州支部大会会長

川島健治郎

## 特別講演

### コレラの発症とコレラ菌毒素

大友 信也 (化学及血清療法研究所)

コレラ症特有の激症下痢の発現機序については、コレラ菌発見以後も3/4世紀の間暗黒であった。いろいろの迂余曲折を経て1960年代になりコレラ毒素の概念が登場し、さらにコレラ発症との直接的な因果関係が確認された。これらの精製純化は1970年になり Finkelstein らによってほぼ完成され、引続いて種々性状に対する検討が開始された。筆者も1971年よりコレラ毒素の研究に加わり今日に至っているが、以下われわれの成績を主とし、また必要な他の成績もまじえて表題に関する解説を試みたい。

#### コレラ毒素分子

コレラ菌培養液から CT を分離精製すると、CT (cholera toxin) と症状が似ているが無毒の分子 (cholera toxinogen) が同時に得られる。この両者間には抗原性の差があり、CT (cholera toxin) は cholera toxinogen + CT 特異部分によりなることが判明した時 (1973) より CT の subunit 構造とそれぞれの性状の分析が一斉に開始された。

この subunit に関する研究は SDS ゲル泳動分析を主体として行われた。まず、CT は2つの subunit, A (active) および B (binding) よりなり、A は  $A_1$ -SS- $A_2$  で示されるように nick を持っている。B subunit は  $A_2$  に非共結合で結ばれている。そのため  $CT = A_1$ -SS- $A_2$ ·nB と表わされ、n は5ないし6とみられている。CT の活性を示す部分は  $A_1$  であり、B は細胞表面レセプターに結合する。

この subunit 構造は電子顕微鏡によっても観察されていて、center core (A) の囲りに subunit (B) が ring 状に配列する像、および Y ないし V 字状の像が多く認められ、われわれは前者を CT 分子の平面像、後者を側面像という考えを提唱している。すなわち SA を中心とし5~6個の SB

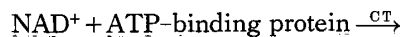
が周りを取り囲む形である。

抗原的に全く異なるポリペプチドである SA と SB がコレラ菌体内でどのように作られるかも調べられた。コレラ菌を液体培養すると菌増殖の、主として対数的に平行して CT は培養液中に現れる exotoxin さらに菌体を音波破壊し細胞質と細胞膜とをそれぞれ主体とする二画分に分けて調べた結果、SA は前者で、SB は後者で合成されることが判り、両 subunit は別個に異なった場所で作られ、菌より分泌される際に完全分子の型に組立てられると考えている。なお、培養液中に CT と共存してみられる無毒の cholera toxinogen は、過剰に作られた SB のポリマー (5~6 B) に外ならない。

#### コレラ毒素の細胞内侵入と活性発現

Holmgren ら、Van Heyningen ら、Cuatrecasas により CT の細胞レセプターは  $GM_1$  ganglioside であることが殆んど同時に確められた。従って CT は  $GM_1$  を表面に有する細胞にはすべて侵入し活性を現しうると考えられる。しかし過去、 $GM_1$  レセプターに SB によって結合した CT は直ちに SA と SB の解離が生じ SA のみ膜内に侵入すると考えられていたが、われわれの極めて最近の知見では SA と SB は共に細胞内に侵入するという成績を得ている。すなわち SB によるレセプターとの結合後、CT subunit は解離することなく、しかし恐らくその conformation は、SA がより曝露するように変りながら細胞膜中を通り細胞質内に達する。

引続いて起る CT ( $A_1$ ) の活性については、Gill, Moss, Mekalanos ら、Cassel らの精査により次のような経路により最終的には cyclic AMP の異常増加を来すことが最近明らかとなった。



ADP·ribosyl·ATP·binding protein +  
nicotinamide + H<sup>+</sup>

すなわち CT 活性は一種の ADP, ribosyltransferase 作用であると言える訳で、デフテリア毒素の作用との類似性で興味深い。コレラ特有の下痢はこの CAMP の異常増加に起因することは既に明らかとなっているが、同時に CT が種々の細胞に作用した際、それぞれ異った反応や現象を示すのもこの CAMP によると解釈されている。なお、毒素原性大腸菌毒素の一つ LT は CT に極めてよく似た分子性状と活性を有していることに言及したい。

#### コレラと抗毒免疫

コレラの予防に用いられている死菌ワクチンの予防効果は完全でなく、3~6ヶ月間50%程度の効果が期待出来る成績が数次にわたった野外試験

で得られている。コレラの病因論の中にコレラ毒素が登場した以上、当然のこと乍ら抗毒免疫の作業仮説が立てられ、それに従って米国および日本の研究陣は別個にコレラトキソイドの開発を行ない野外試験を実施するに至った。バングラデッシュにおける1974年の米国側の試験、さらにフィリピンにおける1975~6年のわれわれの試験では共に同一の答を得た。それは、トキソイド単味の経皮接種はコレラ予防に殆んど寄与しないということであった。

あらかじめ行った動物試験での期待通りの効果、および試験地での接種者における十分な抗毒抗体価の上昇などの陽性成績にも拘らず上述の成績が得られたことは、コレラの病因論の組立て上に新たな問題を与えるものである。われわれはこれらの間に対する答を得るべく研究を進めているのが現状である。

## 海外レポート

## 熱帯諸国における医療事情・調査成績

## 1 パプア・ニューギニアのマダン地方におけるバンクロフト糸状虫症調査成績

末永 敏

(長崎大・熱帯医研・資料室)

メラネシアに属するニューギニア島にはハマダラカが主に媒介する夜間定期出現性のバンクロフト糸状虫が分布していることが知られているが、過去の調査は主として西イリアン側で行なわれており、東側での調査はあまり行なわれていない。演者は1978年1月17日から4週間、日米医学協力研究会寄生虫部会からの派遣研修員としてパプア・ニューギニアへ行き、主にマダン地方のヤガウム保健所管内の2部落でWHO方式の夜間採血によるバンクロフト糸状虫の浸淫状況の調査と、媒介蚊の論査を実施したので、その結果について報告する。S部落では被検者17名中に子虫保有者は発見されなかったが、F部落では被検者36名中8名(22.2%)が子虫を保有していた。また、子虫保有者のいる家4戸で早朝屋内にかくれている蚊を採集した結果、4種20個体を得た。この中16個体はネッタイエカであった。これらの蚊の全部を3日間飼育後80%エチルアルコール液中に固定し、帰国後剖検した結果、ネッタイエカ1個体だけに発育中のフィラリア幼虫2個体が発見された。この地方におけるフィラリアの主要媒介蚊と考えられている *Anopheles farauti* は全く採集されなかった。このように蚊が少なかったのは、マラリア防あつのため前年から開始された年1回のDOT残留噴霧によるとのことであったが、それに加えて、調査が雨期の蚊が少ない時期に行なわれたことにもよると思われる。それにもかかわらず、患家内で採れたネッタイエカが自然感染をうけていたことは、この蚊が部落内の雨水を溜める水槽の幾つかに、かなり多く発生していたことを考え合せて、主要媒介蚊の1種である可能性

を示唆する。

## 2 フィリピン・レイテ島、ハロー地区のカニにおけるフィリピン肺吸虫の寄生状況および動物への感染実験

波部 重久, 木船 悌嗣

(福岡大・医・寄生虫)

昨年1月フィリピン、レイテ島、ハロー地区において肺吸虫調査および帰国後動物への感染実験を行なった。現地では Pitogo, Macopa および Malopago の3カ所でカニ *Sundathelphusa philippina* を採取し肺吸虫メタセルカリアの寄生状況をみた。Pitogo および Macopa 産のものでは感染率、感染個数ともさほど高くなかったが Malopago 産のもの11匹を精査したところ、全部が感染しており、最高で4,044個、最低でも12個、カニ1匹あたりでは平均1,148個のメタセルカリアが寄生していた。その寄生部位は筋肉に70%、心域に22%、エラに5%で、肝臓には、全くといっていいほど寄生していなかった。これらのメタセルカリアはシストの大きさおよび内囊の厚さにかんがりの変異がみられた。

動物への感染はラット、イヌ、カニクイザルに対して行なった。いずれの動物体内でもよく発育し成熟虫体が得られたが、ラット、サルではイヌと比較し、成熟する虫体は少なかった。しかし、メタセルカリアの大きさ、および内囊の厚さによる、動物への感受性および、得られた虫体には全く差がみられなかった。このことから、宮崎、波部(1979)は最近福大医紀6(4)447-462に以前宮崎(1978)が *P. westermani* とされてきたものは同一種であり、これを *P. westermani* の一亜種と考え、*P. W. filipinus* として報告した。

### 3 インドネシア国北スマトラの疾病, 特に寄生虫病について

石井 明 (宮崎医大・寄生虫)

開発途上国の熱帯農村に開発事業が開始されると医療の面でも種々の課題が発生する。人口流入に伴う伝染性疾患の拡大発生予防, 阻止又疾病構造の変化に対する方策等である。インドネシア国北スマトラにその事例があり調査を行ったので, 計画前期の資料収集の成績について報告した。

北スマトラ州は赤道直下に近い熱帯農村地区であるが, 海岸線, 山地もある。疾病は感染症が死因の上からも重要で, 結核, 破傷風, 肺炎気管支炎, 胃腸炎等でコレラも時に流行する。下痢嘔吐症として1978/79年に相当規模に流行し, 死亡率も数%に達した。デング熱, その出血熱, 狂犬病も存在し, 天然痘, フランベジアについては対策が成功している。

寄生虫病は蔓延して健康問題の障害点となっている。公的診療施設の患者数でマラリアが主位を占めている。10-1月の雨期に農園労働者に多い。3/4は三日熱マラリアで1/4が熱帯熱である。ほとんどは臨床診断のみで投薬治療されている。WHO方式の対策はジャワ島では行われたが, スマトラではごく一部に1~2回 DDT 残留噴霧が行われたのみである。幼児・学童の検診で Spleen rate は1.5% (いずれも1度), Parasite rate は1.1%の数值例がある。媒介蚊については *Anopheles sundaicus* と *A. aconitus* が云われるが未確定である。クロロキン耐性, G-6-PD 欠損の問題は一部調査報告があるのみである。

回虫, 鉤虫, 鞭虫感染は大変に多く, 小学生で回虫感染100%慣く, 鉤虫感染も70-80%に至り栄養問題に影を投げかけている。赤痢アメーバは6-14%の数值がある。フィラリアは海岸地帯にマレー糸状虫症があり, 象皮病が知られている。広東住血線虫の患者も比較的古くから報告されている。

### 4 イランの医療事情ならびに診療経験

原田 隆二, 中島 哲, 前田 忠,  
尾辻 義人 (鹿児島大・医・二内科)

私共は1976年6月より1979年1月まで, イラン南西部のマシャールにあるイランと日本の合弁会社 (IJPC) のクリニックで日本人労働者の健康管理ならびに診療を行ない, その間従業員の寄生虫調査及び近郊河川の淡水魚調査を行った。内科系疾患では下痢・腸炎などの消化器系疾患, 咽頭・扁桃炎・気管支炎等の呼吸器感染症が多く, 高温のためか, 骨折, 外傷などの外科系疾患も多かった。尚, イラン人の26才, 男性で major thalathemia の興味ある1例を経験した。外来患者数では9月が多かった。これはシャルジーと呼ばれる湿度100%の時期があり, 高温多湿で気象条件が悪いためと考えられる。従業員77名にマラリア原虫, フィラリア仔虫の夜間耳朶採血による検査を行ったが陰性であった。また同時に行った糞便虫卵検査ではイラン人56名中虫卵陽性者30名 (54%), 日本人8名中2名 (25%) であり, 検出卵の種類では蛔虫卵13, 東洋毛様線虫卵10, 鞭虫卵3, 無鉤条虫卵2, 縮小条虫卵1, 蟯虫卵1, 肝吸虫卵1, マンソン住血吸虫卵1であった。肝吸虫卵保有者があったためマシャール近郊に住む淡水魚調査を行い, Clarius 科のなまずの8尾中3尾 (37.5%) に *Opisthorchis viverrini* のメタセルカリアと思われるものを検出した。顎口虫幼虫は検出し得なかった。イラン人には尿路結石症が多く, マシャールキャンプの飲料水分析では, 総硬度が日本の水道水の10倍以上になることもあり, 尿路結石の分析では日本人では稀な燐酸カルシウムの単一成分であった。以上イラン人における診療経験をもとに報告した。これから本格的に研究調査をと考えていた時に種々の事情により中断されていることは残念である。



## ワークショップ I

## 熱帯における感染症の疫学

## 1 オンコセルカ伝搬の解析

和田 義人 (長崎大・医・医動物)

疫学は疾病の流行の記述に始まるが、さらにその疾病が何故その土地に存在するのか、何故そのような流行様相を示すのかに答えることができるのが望ましいと思われる。もし、それらが明らかとなれば、ある土地での諸種の条件を知ることにより、そこでの流行の様相を予測することも可能であろう。この意味で疫学は予測の学問でもあると云えよう。演者は1978年9-12月グアテマラ国において、このような立場からオンコセルカ伝搬の解析を試みた。

まずオンコセルカ症撲滅プロジェクトで集められていたパイロット地区の資料の検討から始めた。オンコセルカのミクロフィラリア (mf) の保有率を部落別に地図上にプロットしてみると、パイロット地区の中心部の部落では一般に mf 保有率が大変高くまた媒介ブユの密度も高いことがわかった。しかし、媒介ブユがほとんど発見されない周辺部の部落でもかなりの mf 保有者のいることがわかった。これが、低密度の媒介ブユによる感染の結集なのか、部落外での感染に基づくものなのかという疑問は、Muench の catalytic model を男女それぞれの mf 保有率の年齢分布に適用して解析することにより、ある程度明らかにすることができた。さらにこの model を基にして解析を進め、オンコセルカ症が存在し得なくなる媒介ブユの限界密度や、媒介ブユを駆除した場合のオンコセルカ症消滅の過程についても推測を試みた。その詳細について述べるとともに、このような分析方法の適用にあたって注意すべき事項についても触れたい。

## 2 原虫性疾患の疫学

塚本 増久 (産業医大・医動物)

WHO はその創設以来莫大な費用を投じて世界中のマラリア防圧に努力してきた。その結果、日本などのようにすでに土着のマラリアは撲滅されるなど著しい成果が見られた所が多くなった。しかし最近では再びマラリアの危険性が増大する傾向が見られ、WHO も警告を発している。その原因としては DDT が残留噴霧できなくなったこと、媒介蚊の殺虫剤抵抗性の発達、マラリア原虫による薬剤耐性の発達など生物学的要因のほかに、石油ショックによる世界経済の混乱と予算不足、海外旅行者の激増、戦争や動乱による医療の荒廃、大量の難民の流出入、マラリアの危険性を認識していない若い世代層の増加などの人為的要因に、台風・洪水・地震などの自然環境要因が加わったことなどが挙げられよう。エネルギー問題、天然資源、人口問題など地球レベルでの再認識に伴って、熱帯地の開発途上国と温帯の先進国との交流は今後ますます盛んになって行くことは必定で、熱帯地での人々の健康の実態を常に正しく把握理解するためのデータを集積し、今後の変化を予測しなければならぬ。米海軍医学研究所による東南アジアでの広範な住血性および腸管内の原虫・蠕虫についての調査結果が最近次々と発達されているが、将来貴重な資料となるであろう。しかし我々も含め外国人による調査はその実施の時期や期間人数などの点で年間の様相の一断面を見ているに過ぎないことが多い。従って現地の人達による推計学的にも信頼できるような本当に住民の実態を反映しているような統計資料が続々と発表されるようになることが望まれる。

### 3 亜熱帯地方の離島における風疹の疫学

植田 浩司 (九州大・医療短大)

風疹は世界中に存在する主として小児の間で流行する、軽症のウイルス性の発疹性疾患である。たまたま第一三半期の妊婦が感染すると、白内障・心疾患・難聴などの先天異常(先天性風疹症候群, CRS と略)を起こすので注目されている。

風疹の流行季節は冬～春(初夏)で、流行の間隔は7～10年である。冬発生の流行は規模が大きい傾向があり、春発生の流行は規模が小さい傾向がある。成人の感受性者の頻度は寒冷の地方ほど低く、温暖の地方ほど高い傾向があり、とくに熱帯、亜熱帯の離島にその傾向が著しい。すなわち、妊娠可能年令の女性の抗体陽性率はジャマイカでは52～65%, トリニダードでは35～40%, ハワイでは50～75%と報告され、私たちの調査による奄美地方では63%であった。

わが国の CRS の発生は1965年以前はきわめてまれであったが、1965～1968年の全国的風疹の流行のあとに本土では60例、沖縄には400例以上の発生をみた。この沖縄地方の CRS の多発は沖縄地方に1964年に2万人の CRS の多発をみた。米国から由来した催奇性の強いウイルスが沖縄に侵入したという説も出たが、私たちは1965～1968年の風疹流行後の妊婦の風疹抗体陽性率が奄美地方63%, 沖縄地方89～93%であったその差、すなわち、25～30%が沖縄の妊婦の風疹感染率と推定され、一方小児の血清疫学より母子免疫で感染が防御される年令である生後6カ月未満の乳児の感染率もほぼ同様であったことから、沖縄地方の出生数により約5,000～6,000人の妊婦が風疹に感染、このうち2,000～2,400人が妊娠第一三半期であったと推定され、これまでの通常の風疹ウイルスの催奇性率(20%)から算出した CRS の数は約400～500であり、沖縄地方の CRS の発生数とよく一致した。このことから沖縄地方の CRS の多発は多数の妊婦の風疹感染によるものと考えられ

る。通常亜熱帯地方の風疹流行の規模は小さいが、それでも感受性妊婦の頻度が高いのでこの点注意が必要である。

### 4 コレラ菌フェージと疫学的考察

霜鳥 翔一 (九州大・医療短大)

武谷 健二 (九州大・医・細菌)

1961年にインドネシア・セレベス島に端を發した第7回コレラパンデミーは、20年経に現在もなお東南アジア各地を中心に蔓延しており、その勢いは一向に衰えていない。過去6回のコレラパンデミーはいずれもインドのベンガルから端を發したアジア型コレラ菌に起因していたのに対して、第7回のそれはエルトール型コレラ菌である。先にわれわれは(1963年)、エルトール型コレラ菌の溶原性を検討し、カッパ型フェージの溶原性を指標として、プロフェージタイピング法を示した。すなわち、流行中のセレベス型エルトールコレラ菌の大部分はカッパ型フェージをもち、一部はそれを失っているが、カッパ型フェージに感受性を示す。一方、中近東、インドなどで古くから知られている株や1960年タイのウボンで小流行をおこした株(古典・ウボン型)はカッパ型フェージに溶原性も感受性もない点で両者は明らかに区別できる。

最近、アメリカなどで自然環境から nontoxigenic なエルトール型コレラ菌が検出されて問題となっている。これら菌株についてのプロフェージタイピングの結果では、古典・ウボン型に一致し、第7回パンデミーの原因菌であるセレベス型とは異なることがわかった。

溶原性のセレベス型エルトールコレラ菌では、その菌が存在するところには必ずカッパ型フェージが検出される。カッパ型フェージは菌よりも自然環境の下での抵抗性が強く、また、検出感度も高い。この点を利用して、1977年の和歌山県有田市および東京(池之端会館)でのコレラ発生に際して、それぞれ海洋汚染や食品汚染の調査に応用し好結果が得られた。

## ワークショップ II

## 熱帯環境における人間の生理と疾病

## 1 熱帯低地における人間行動と健康

竹本泰一郎 (長崎大・医・公衆衛生)

1979年に行った熱帯低地での調査をもとに、熱帯環境と人々の生活環境、健康との交絡について検討を試みた。調査地はポリビア中央低地のチャパレ(chapare)で年平均気温 25°C、年間降雨量 4000 mm の高温多湿な気候に属している。調査対象(5地区、3学校)は旧来の移住地、開拓移住地と経緯は異なるがいずれも同国の高地からの農業移住者とその子孫である。

1) 生活環境と営農：開拓移住地での主要作物は米とココでしかないが、定住に従って耕作面積が拡大し、果樹、バナナの栽培が加わる。食生活では米、ココ、ジャガイモ、パンが常食で蛋白源の摂取は少ないが、営農の進展につれて内容は豊富となる。採水源も開拓移住では河川、泉など自然水源に依存するが、定着移住地では地区単位での深井戸の利用が多い。2) 血液諸値：最新来の移住地で男女とも血色素量が低い(男：13.0±2.0 g/dl, 女 12.0±1.1 g/dl)白血球数は定着移住地で若干高値であった。血色素量の年齢層別観察では年少者に低値の者が多かった。3) 発育：同地域に隣接する日本人移住地(San Juan)居住のポリビア人児童と比較すると、身長においては男女とも発育が遅れている。体重に関しては年少期には劣るが加齢による増加が著しい。3) 虫卵・原虫の寄生：糞便塗沫検査での陽性率は78%であった。蛔虫卵が37%と最も高く、次いで鉤虫卵、大腸アメーバ、鞭虫の順であった。定着移住地で蛔虫、鞭虫の寄生が開拓移住地で大腸アメーバ、鉤虫がそれぞれ高率であることが示唆された。

熱帯環境内の各定住区における生活像は人間集団の諸特性や生活環境の水準によって決して一樣ではない。環境適応とその破綻についても熱帯環境のもたらす共通性とそれぞれの定住地における

個性とが吟味されなくてはならないと考えられる。

## 2 本土・沖縄間の移住による耐熱性の馴化

佐々木 隆 (熊本大・体研・生理)

中村 正 (長崎大・医・衛生)

沖縄から本土に、あるいは本土から沖縄に移住した者の耐熱性が、どのような気候馴化の過程をたどるかを、発汗機能について観察した。本研究は中村正教授を班長とする総合研究の一部をなすもので、観察は弘前、西宮、神戸、長崎、熊本、那覇で行なわれた。ここでは全般の傾向を参酌しつつ、熊本での観察を主体にして述べることにする。

温熱負荷を与えると総汗量は夏には本土も沖縄も大差はないが、冬には沖縄群の方が少ない。また局所汗量も沖縄群の方が低い発汗水準を示し、汗中の Na 濃度も沖縄群の方が低濃度であり、夏と冬とを比較すると夏の方が低濃度であった。つまり夏には沖縄群はうすい汗を大量にかいていることになる。

能働汗腺数は、沖縄295万、本土338万で汗腺密度としては178万/m<sup>2</sup>、188万/m<sup>2</sup>で両群間には本質的な差は認められなかった。しかし同一条件であるにもかかわらず、冬には全般に発汗している汗腺の数が少なく、とくに本土群における冬季の発汗性の低下がいちじるしかった。

汗量、汗中 Na 濃度、体温上昇度および心搏数の増加から耐熱指数を算出して比較を行なったが、指数そのものについては、有意差がみられたのは1/4の場合にすぎず、期待したほど頻発はしなかった。しかしそれを構成する各要素、すなわち発汗の動員率、うつ熱になるまでの余力、食塩喪失の程度のそれぞれについては、同一季節内で沖縄群と本土群との間に有意な差、あるいは同一群で有意な季節差が認められた場合が多かった。と

くに食塩喪失量については、群間、季節間いずれも半数の例に有意差が認められた。

### 3 暑熱環境適応機構

小坂 光男, 大渡 伸

(長崎大・熱研・疫学)

暑熱環境曝露に際して生体が自己の内部環境を損なう事なく生命を維持しうる能力を耐熱性といひ、耐熱性の増大は生体その暑熱環境に適応する事によって達成されると考えられる。温度順化による耐熱性の獲得に関して、特に生物分野で各種魚類を用いてその飼育水温を変えて生存温度域の拡大を立証し、これを耐熱多角形なる面積の大小で比較表示する試みは興味深い。魚の例で、生体内の同一酵素が0°C 近くから40°C までの範囲で活性を持つ事が知られているが、これを恒温動物やヒトにまで適用する事には多少異論もある。しかし、生理学分野で暑熱と寒冷適応の相互関係について、季節順化したヒトの非ふるえ産熱(NST)の知見から暑熱および寒冷適応は相互共存が可能で、かつ同時に進行形成できる事がヒト

を用いた実験で立証された。更に反復温度刺激による中枢神経系の機能抑制効果から習熟現象を験すると温度受容器の活動と体温調節反応効果の関係が暑熱・寒冷適応による中枢神経系の機能変化によって閾値変化を受ける事を知る。寒冷順化のモルモットを用いた体温調節反応発現の閾値は低体温側に移動するが、モルモットを同時に寒冷・暑熱順化する事により暑熱順化の効果として体温調節効果の発現閾値が高温側にも移動する事を示す報告もある。更に、ヒトの発汗機能についても局所的皮膚暑熱鍛練により、同部位の発汗能力の増大や汗腺の肥大を立証した報告もある。この様に、温度順化と体温調節反応の発現閾値を究明する実験は多いが、特に中枢神経系の温度感受性ニューロンを局所的に反復温度刺激して中枢局所の温度順化動物を作成し、この順化動物の体温調節能を従来の皮膚温度受容器を介する温度順化動物の体温調節能と比較するという新しい研究の試みもあり、暑熱順化の形成過程を解明する手がかりともなり、その研究成果に期待したい。

## ワークショップ III

## 熱帯病の診断と治療

## 1 最近の腸チフスの臨床像とフェージ型

沢江 義郎 (九州大・医療短大)

わが国のチフス性疾患は、上下水道の整備・生活水準の向上などに伴い、その発生数が激減している。しかし、なお年間数百例の発生があり、輸入感染症の増加などが注目されている。今回、九大病院における最近のチフス患者の臨床像とチフス菌の検出状況について検討したので報告する。

九大第一内科における昭和33年以降の総入院患者に対するチフス患者の割合は、年間2~5人の0.2~0.9%で、昭和40年代には0人のこともあった。しかも、その半数は保菌者であり、チフス菌の検出できなかったものもあった。しかし、昭和51年からは菌血症の証明された重篤例を経験するようになっていく。昭和49年以降の保菌者を除いた13例の患者についてみると、多くが20~30才代で、女性が多かった。また外国での感染例は2例にすぎなかった。高い弛張熱と全身倦怠感、食欲不振が必発で、下血のみられたものが5例もあった。その診断確定までの日数をみると、11~15日は3例と少なく、3~4週が多く、50日を要したひのが2例もあった。比較的徐脈、白血球減少、好酸球消失が殆ど例に認められたが、脾腫は2例、バラ疹は1例に認められたにすぎず、肝腫が千例に、チフス顔貌が3例にみられた。検査成績では、貧血、LDH、GOT、GDTの上昇、血清コレステロール値の低下、CRP陽性、RA反応陽性が多い症例に認められ、血清ビルビン値、BUN、Creatinin値には変化がなかった。これらは症状の軽快とともに正常化した。Widal反応は多くが経時的に上昇したが、320倍以上になったのは千例にすぎなかった。検出されたチフス菌はすべての抗生物質に高感受性で、フェージ型はD<sub>2</sub>、M<sub>1</sub>、H型が多く、年度により偏りがみられた。治療はCPが有効であり、全例治癒した。

2 *Pneumocystis carinii* 肺炎の臨床病理像

白日 高歩 (福岡大・医・二外科)

*Pneumocystis carinii* 肺炎について確定診断された5症例とその疑いの強かった1例について報告した。5例は剖検によって確認されており1例は臨床像から *Pneumocystis* 肺炎と診断された。6例の基礎疾患の内訳は 1) 胸腺形成不全(4カ月・男児)。2) 血管芽細胞腫(1・5才、男児)。3) SLE(49才・女子)。4) 悪性胸腺カルチノイド(68才・男子)。5) 悪性リンパ腫(68才・男子)。6) 慢性関節リウマチ(52才・女子)であった。症例1)~5)については入院時胸部X線写真で肺野に異常影を認めておらず、ステロイドならびに抗癌剤の使用(症例4は術直後より)肺水腫様の陰影が出現している。この陰影は短時日の間に両側肺野にびまん性の拡りを示し、その為極端な透過性の減弱が認められる。症状としては咳嗽・発熱・呼吸困難が主であり、血液ガスの悪化が著しい。*Pneumocystis* 肺炎の剖検像としては、肉眼的に肺の硬化が強く、組織像として肺胞腔内を埋める浸出液(alveolar honeycombed exudate)が特徴のようであり、浸出液中には脱落したと考えられる多数の腫大異形上皮が混じっている。間質への細胞浸潤は強いが線維化には到っていない。浸潤細胞はリンパ球が主体のようであり、形質細胞の浸潤は著明ではなかった。小児死亡例では硝子膜形成がみられた。グロコットのメテナミン銀染色では *Pneumocystis carinii* の嚢子が1)~5)症例の肺胞腔内にみられ、症例によっては集塊を形成してみられるもの、散在性にしかみられぬものへと多彩であった。症例6)は経皮的に肺穿刺吸引を繰り返しているが、嚢子の検出には到っていない。治療薬としてPentamidineが使用された症例は1)および6)である。免疫グロブリン系

の低下が目立った症例があり、抗体産生能の低下と本肺炎合併の相関をうかがわせる。

### 3 トキソプラズマ症の診断

鈴木 寛, 井手 政利, 松本 慶蔵  
(長崎大・熱帯医研・内科)

トキソプラズマは先天性感染として奇型児, 後天性感染としては網脈絡膜炎の主要な病原体である。さらに, トキソプラズマ症の世界的分布をみると, 特に熱帯地域の各国に極めて高率にみられる疾患である。しかし, 本症の診断にあたっては診断の基本となる虫体の検出が困難であるために, 血清学的診断に頼らねばならないことである。そこで, 血清学的診断法とその抗体価の意義を如何に解釈するかを検討し, これを熱帯医学研究に適用することを目的として本研究を行った。

対象としては正常妊婦, 流・死産婦, 奇型児出産婦の74例, 網脈絡膜炎をはじめとした眼科系疾患38例, リンパ腺炎2例の計114例で, 血清抗体測定法としてはDye testとIHA法を用いた。

Dye testとIHA法の一致率は88%, 両法の不一致群の94%はDye test陽性, IHA陰性の成績を呈し, Dye testの感度と信頼性が高いことを示していた。

対象別の陽性率では産科系対象がIHA 31%, Dye test 36%, 眼科系疾患ではIHA 35%, Dye test 52%で, 特に眼科系疾患で高い陽性率を示し, 本症との高い関連性を示唆した。

IgM特異抗体陽性例は発病直後の網膜剥離, 流産婦, リンパ腺炎, 正常妊婦, 流産とブドウ膜炎を反復する症例の各1例であった。これらのうち, 前3者は急性顕性感染型, 正常妊婦例は急性不顕性感染型, 流産とブドウ膜炎反復例はcystic ruptureを伴う慢性感染型と診断した。

以上の結論として, 急性の臨床症状を伴うIgM特異抗体陽性例はトキソプラズマ症として治療の対象とすべきであると結論され得るが, 臨床症状を伴わないIgM特異抗体陽性例, 特に妊婦に対して如何に対処すべきか, IgM特異抗体が検出されない抗体陽性例におけるcyst残存の有無を如何に診断するかが今後に残された課題で

ある。

### 4 アメーバー性肝膿瘍の1例

前田 省吾, 赤岩 道夫  
(新小倉病院・外科)  
沢江 義郎  
(九州大・医療短大)

患者は53才の男性。南方に従軍し, バンコックで, アメーバーに感染したと推定されるが, 本人は全く無症状で, 帰国後, 32年間健康に生活していた。

S52年2月2日, 心窩部痛と39°3'の発熱をもって発症し, 痛みは次第に増強したため, 2月9日, 当外科に紹介された。貧血軽度。黄疸なく, 白血球数14500, 好中球増多と核の左方推移があった。腹部は全体に圧痛があり, 特に上腹部は強い筋性防衛のため肝は触知出来なかった。X線写真上, 右横隔膜の挙上と, 腹部の鏡面像, 多量の横行結腸ガス像を認めた。臨床経過, 腹部所見, 入院直後に知り得た検査成績より, 急性腹症として, 同日, 緊急手術を行った。開腹すると, 腹腔全体に膿性腹水の貯留を認め, 肝左葉の手挙大膿瘍の穿孔による汎発性腹膜炎であった。生理食塩水で洗浄, ドレナージを行った。術中得られた膿の細菌培養は陰性。術後1週間目にドレン孔より得られた壊死物質より嚢子型アメーバーを証明。他方, 術中採取した膿瘍壁の組織診断より, アメーバー性肝膿瘍の診断が確立した。

本例は, 従来用いられてきた抗アメーバー剤が, その副作用のために発売中止になった時期にあたり, 他方, メトロニダゾールが, アメーバー症治療のFirst choiceとしての地歩をしめつつあった過渡期で, 本症の薬物治療の開始が遅れたが, 幸いに救命し得た。術前及び術後経過中, 高色素性貧血を示した。

術後, 2年8カ月の現在, 全く健康に生活している。

### 5 最近経験した熱帯病の診断と治療

尾辻 義人, 原田 隆二, 中島 哲  
(鹿児島大・医・二内科)

私共が最近経験した熱帯病は, 腸チフス5例,

コレラ1例, マラリア4例, アメーバ赤痢2例, ランブル鞭毛虫症2例, 広東住血線虫症1例の計15例である。

これらのうち海外由来の輸入熱帯病は9例であった。

1) 腸チフス:

1976年より1979年にかけて5例を経験した。推定感染地は韓国2例, 鹿児島3例で phage type は E1, 53, A deg., M1 の4種であった。臨床症状, 診断, 治療について検討したが, 高熱, 白血球減少は全例にみられた。また1例で回腸末端部に多発性のニッシュと粘膜集中像をみとめた。GOT, GPT の軽度上昇と LDH の中等度上昇がみられた。確定診断までにかかりの日数を要したことがめだったが, 疫学的な見地より重大であると考えられる。治療についてはかなりの抗生剤に感受性を示したが, クロラムフェニコールが最も有効であった。

2) マラリア

三日熱マラリア2例, 熱帯熱マラリア1例, 種

属不明1例を経験した。輸入熱帯病として重要であることを認識するとともに, 原虫検索の手技などの徹底が必要である。治療剤の入手について検討する必要がある。

3) コレラ (エルトール稲葉型)

フィリピンで感染, 帰国の船内で発病, 病状重篤で緊急入港した1例を経験した。

4) アメーバ赤痢

韓国ならびに台湾で感染したと思われる2例を経験, 消化管の X 線学的・内視鏡学的所見について報告した。

5) ランブリア症

胆嚢症様症状を呈した2例を経験した。

6) 広東住血線虫症

沖縄の症例で, 髄膜炎症状を呈して入院, 髄液より広東住血線虫の虫体を検出した症例について報告した。

以上熱帯病は必ずしも現在の臨床の場においても無縁なものではないことを痛感した。

# JAPANESE JOURNAL OF TROPICAL MEDICINE AND HYGIENE

---

Vol. 8 No. 3, 4

December, 1980

---

## CONTENTS

### Review

Huang, S.

The Present Status of Malaria Control in the People's Republic of China .....159-172

### Original article

Shimabukuro, T.

*In vitro* Anti-*Toxoplasma* Activity of Macrophages from Mice immunized with  
Soluble and Particulate Fractions of *Toxoplasma gondii* .....173-185

Okumura, E. and Nunode Y.

The Problem and Situation of Anti-Malarial Drug in Japan: On the Difficulties  
in Obtaining Anti-Malarial Agents in Our Three Cases .....187-196

Harada, R., Nakamura, K., Ueyama, S., Uemura, S., Hanada, S., Shingami, T.,  
Otsuji, Y., Hashimoto, S., Higa, Y., and Kawaida, T.

Five Cases of Typhoid Fever That Have Broken Out Lately .....197-208

Published by

JAPANESE SOCIETY OF TROPICAL MEDICINE

c/o Institute for Tropical Medicine, Nagasaki University

12-4 Sakamoto-machi, Nagasaki, 852, Japan