

日本熱帯医学会雑誌

第29巻 第3号 平成13年9月

内 容

論 考

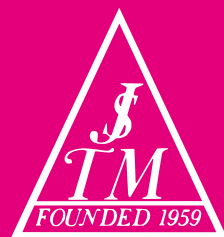
- マラリア原虫とそのベクターの生態学論からみたマラリア流行の疫学と対策
池本 孝哉, 高井 憲治273 279

学会抄録

- 第7回国際旅行医学会議にみる感染症分野でのトピックス
木村 幹男, 菊池 均281 285
- 第25回日本熱帯医学会九州支部大会講演抄録287 304

会報・記録

- 平成12年度会計決算書.....305
平成13年度会計中間報告書.....305
平成13年度会計決算見込書.....305
平成14年度予算書(案).....305
2001年度日本熱帯医学会会員名簿(2001年9月15日現在)307 328
2001(平成13)年度日本熱帯医学会役員名簿(2001年9月1日現在)329
日本熱帯医学会雑誌編集委員名簿330 331
投稿規定332 333



論考

マラリア原虫とそのベクターの生態学論からみた マラリア流行の疫学と対策

池本孝哉¹・高井憲治²

平成13年1月26日受付/平成13年5月18日受理

はじめに

マラリアの伝播経路が明らかにされて、約百年が経過した(Ross, 1897)。この間、医学や防除技術の発達にもかかわらず、マラリアは依然として、世界における第一級の感染症である(WHO, 1999)。さらには、地球温暖化に伴い、マラリアの分布が、現状よりさらに拡大するという議論も盛んである(Martens, 1998; McMichael *et al.*, 1998)。

どうしてマラリアは、これほどまでに手強い相手なのだろうか、ほんとうにマラリアは温暖化により、分布を拡大するのだろうか。このような、ある意味では単純とも見える、素朴な疑問に答えることは、意外にむずかしい。

たとえば、世界にはマラリアの少ない地域と、多い地域がある。両地域の環境条件の差異を調べれば、これを説明できそうに思われる。さらには、マラリア制圧の方策も見つかるのではないかと期待される。しかしながら、このような観点に立って論考を進めてゆくと、単に外部環境条件の差異を比較するだけでは説明のつかない、もっと根元的な生物学的要素が大きく働いているように感じられる。

筆者らは生物学、それも生態学的な原点に立ち返って、もう一度マラリアとそのベクターについて、さらにはマラリアの流行というものを、見直してみる必要があると考えた。そのような論考を通じて、現状として行いうる、マラリア対策の基本的な方針を提示してみたい。

もとより、マラリアに立ち向かうには、あらゆる学問分野の知恵を結集しなければならない。しかし、それが単なる知恵の寄せ集めであってはならず、多くの知恵を有機的に結び合わせ、全体として意味のある、強固な知恵に高める必要がある。生態学的な論考は、その中心的な役割を果たすものと思われる。この小論を機に、さらに議論が深まることを期待したい。

(1) マラリア(原虫)、分布の拡大と縮小の歴史

日本のマラリアは、いつの間にかなくなってしまったと考える一般人は、多いと思われる。八重山群島のマラリアは、多くの方々の大変な努力によって1962年に撲滅され(石

垣市総務部市史編集室, 1989)、詳細にみれば、そのほかの地域も、それに似た状況と企てがあったのに違いない。しかし、終戦前後の頃まで、日本各地に広く分布していた(森下ら, 1963)マラリアが、どうしてなくなったのかと考えると、いつの間にかいなくなったという、印象が残るのは避けられない。

かつて(19-20世紀にかけて)は、北極圏近くまで分布していた世界のマラリア(Gill, 1938; Gramiccia and Beales, 1988; Haworth, 1988; Molineaux, 1988)は、今ではそのほとんどが亜熱帯、熱帯地域に限局されている(WHO, 1997)。北欧スウェーデンでは、1880年頃まで毎年4,000-8,000人のマラリア患者が出ていたし、オランダでも多かったという(Jetten and Takken, 1994)。西ヨーロッパでは、1975年ギリシャ領マケドニアでの撲滅宣言をもって、マラリアの流行は終結したのである(Jetten and Takken, 1994)。しかしベクターであるハマダラカは、日本でも西欧でも、昔も今もほとんど変わることなく分布しており、高緯度地方では「Anophelism without malaria」の様相を呈している(Haworth, 1988; Jetten and Takken, 1994)。

近頃何かと話題になる、「地球温暖化とマラリアの分布域拡大説」を鏡にしてみると、過去百何年かは寒冷化が進んだ時代であったのだろうか。しかし、そのような話はまったく聞かない。それどころか、1880-1999年までは、地球の気温が100年につき0.6℃上昇した期間であり、北半球だけでこれをみると、0.8℃もの上昇傾向がはっきりと現れた期間であった(気象庁, 2000)。マラリアの分布域が、気温によって影響されうことは、確かであろう。だが、気温だけでそれを説明できないことも、それ以上に確かである。だからといって、かつて寒帯や温帯地域に分布していたマラリアを、人知によって駆逐した歴史は、わずかな小地域を除いてないのである。

そもそもヒトマラリア原虫のうち、特に熱帯熱マラリア原虫は、現生人類とともにアフリカで進化し、B.C. 6000年頃の新石器時代に、盛んになった人類の移動に伴い、世界に分布を拡大して行ったものとされている。南欧、西アジア、インド、東南アジアに入ったのは紀元前の終わり頃であり、さらにここから太平洋にまで拡大したのは15世紀

1 帝京大学医学部微生物学教室

2 聖マリアンナ医科大学免疫学病害動物学教室

本総説の要旨は、長崎大学熱帯医学研究所研究集会「寄生虫疾患の環境における流行要因」(長崎, 2000.11.30)において発表した。

以前、おそらくAD1000年頃のことであったという(Knell, 1991)。中米カリブ海諸島に達したのは、俗説である15世紀に始まった、アフリカ人奴隷の輸送時期説とは異なり、それ以降である(Bruce-Chwatt, 1985)。熱帯熱マラリア原虫の種分化はアフリカで起こり、三日熱マラリア原虫の種分化は、東南または中南アジアであり(Bruce-Chwatt, 1988)、ヒトマラリア原虫共通の祖先がアフリカ原産とすれば、三日熱マラリア原虫は、人の中で熱帯熱マラリア原虫よりも短い期間で、進化していると考えられるかも知れない。

地質年代的に見た場合、生物種の栄華盛衰は常である。はたして現存のヒトマラリア原虫は、どのような位置にあるのだろうか。いや、高々ここ百年の分布域縮小傾向と、それに先立つ数千年の拡大傾向で、そのような命題をたてること自体、乱暴だという考え方も成り立つだろう。しかし、恐竜時代の種の年間絶滅速度が0.001であったものが、最近では40,000を越えるという推定もある(Myers, 1979)。だからというわけではないが、こういう視点を持つことに決して害はない。

もちろん、マラリア原虫の種としての衰退傾向を証明するには、まだまだ多くの時間を要する。しかし、ここ百年程度の間に見られた分布北限の大幅な南下は、一時的にせよ衰退傾向を示している。そして、もしこれが長期的変動からくる、真に一時的なものであれば、地球温暖化とは独立に、再び北上して分布の再拡大をもたらすことになる。しかし、マラリア原虫のかつての分布拡大が、決して蚊によってではなく、人の移動という人為によってなされたことを考えると、それをそのまま未来の情景にコピーして考えることは困難である。分布の再拡大は、たとえ起こっても小規模に終わるかも知れない。

反対に、真の衰退傾向を示すものと考えてみると、最後は熱帯地のみに見られる、病気になってしまうであろうか。そうかも知れないが、そうとは言い切れない面がある。Lomolino and Channell (2000)によると、絶滅、またはそれに瀕した245種の歴史的分布と、現在の分布を比較すると、これらの98%は過去の分布域の周縁部に、かろうじて分布を維持しているということである。たとえばジャイアントパンダは、かつての広い分布域の端っこに、今は細々と生息しているというのだ。ということは、今なお温帯地域に残る、局所的な三日熱マラリア流行地の気温をはじめとする、無機的環境条件を調査して、それがマラリア流行の好適条件であると結論づけたなら、一般的には98%の確率で誤ることにつながるのである。

衰退傾向があるとまでは言わなくても、分布の拡大が一段落した段階にあると、捉えることも可能である。たとえば、アメリカザリガニやセイダカアワダチソウのように、いったん新天地に侵入すると、これまで見られなかったような勢いをみせて繁殖するが、時間の経過とともに、やがて細々とした生活に戻ることがある。かつて北極圏近くまで分布を拡大したのは、三日熱マラリアであるに違いないが、この原虫は、拡大侵略地の低温に対して直接適応進化することはなく、人体内発育ステージで休眠を発現するこ

とで、対応したのである。このような例は、蚊など昆虫類でも卵休眠の発現としてしばしばみられる。しかしこのような適応戦略は、実際上しばしば綱渡りのであり、よほどの高い繁殖力を維持しない限り、恒久的に子孫を残すことは難しい。同じ境遇にあるハマダラカ類を、不可避な生活圏として、これに完全依存する三日熱マラリア原虫は、蚊の体内発育ステージにおいて、たとえ低温に対して適応しても、蚊が低温適応しない限り何の意味も持たないという、厳しさがある。新天地で大繁殖し、定着するかに見えた三日熱マラリア原虫は、ほんのわずかに繁殖力が衰えたために、寒帯、温帯地域での定着に失敗し、本来安全に分布可能な熱帯地方に、分布が限られてきたと捉えることもできよう。

(2) 媒介蚊の分布拡大

- 地理的障壁と生態的ハードル -

昆虫類は、今から3億年前の古生代後期に現れ、現存の種は約500万年前から種分化したものと考えられている(朝比奈, 1970)。ハマダラカ類は、化石は見つかっていないが、約1億5千万年前以降の大陸移動に伴って、分化したと考えられている。ヒトマラリア原虫は、ヒトの進化と時期を同じくして進化した(Bruce-Chwatt, 1988)から、ハマダラカ類は、ヒトの出現よりはるかに先立って出現し、世界に分布していたと考えて、ほぼ誤りはないものと思われる。ハマダラカ類は現在約400種を数えるが(White, 1987)、そのうちマラリアを媒介するのは80種程度とされる(White, 1979)。侵入してきたマラリア原虫と親和性があったか、あるいは親和性を獲得発現できた種が、現在のマラリアベクターである。

ところで言うにおよばず、蚊には翅がある。マラリア原虫に比べれば自立的というだけでも、はるかにたやすく分布を拡大できそうに思えるが、実際はどうであろうか。同じく翅をもつ、日本のゲンジボタルを例として考えてみると、南九州に分布するゲンジボタルが、日本列島の形成に従って北に生息地を拡大していく過程で、遺伝的な違いが発生したと考えられている(Ohba, 1983; 大場, 1991; Suzuki *et al.*, 1996)。すなわち、順に北九州、西日本、中部、関東、東北の各グループに分かれたというのである。地理的な障壁がなく、時間的にたやすく分布の拡大が行われており、さかんに混ざり合っているとすれば、このようなグループに分かれることはなく、大きな遺伝的ストックをもった単一の遺伝グループとして、現在の分布を形成しているに違いない。

昆虫一般の分布拡大は、地質年代的な時間をかけて行われるものであり、地理的障壁の向こうにある新天地では種分化して、もとの種がもつ形質とは違ってしてしまうことになる。アフリカの *Anopheles gambiae* グループは、種分化の過程にあるとみることができる。しかしこう結論すると、*An. gambiae* の各グループの地理的な分布は、重なり合っている(Coetzee *et al.*, 2000)ではないかという反論が出る

かも知れない。これについて、蚊に関する直接的証拠はないが、最近の研究によると、他の生物では分断選択と同類交配の効果的な組合せにより、同所的種分化(生殖的隔離)が実際に起こりうるということが、明らかにされはじめている(たとえば Dieckmann and Doebeli, 1999; Kondrashov and Kondrashov, 1999)。ソロモン群島の *An. farauti* グループも、この例かも知れない。

蚊が自ら長距離飛行しなくても、飛行機など人為的な要因により運ばれた新天地に定着して、分布拡大する可能性はないのだろうか。あるとすれば、少なくとも2つのハードルを乗り越えた場合である。その一つは新天地でのスタート時に、配偶者が見つけれられる密度であること。二つ目は、新天地に生態学的ニッチ(競争的共存を含む)に、空きがあることである。近年日本からアメリカに渡り、定着したヒトスジシマカは、古タイヤに産み付けられた卵の状態、渡米したと言われる。もしこのまま完全に定着してしまうとすれば、これら2つのハードルを完全に乗り越えたことになる。1930年頃、アフリカからブラジルへ定期便によって運ばれた *An. gambiae* は、10万人の熱帯熱マラリア患者を発生させ、それにより1万4千人が死んだと伝えられる(Bruce-Chwatt, 1988)。この *An. gambiae* は、当時 *Aedes aegypti* の防除法として採用されていた、パリスグリーン(殺菌剤)の発生水域への散布と、屋内へのピレスロイド剤の散布により、1940年にはほぼ根絶され、1944年以降はまったく発見されていないということである(Bruce-Chwatt, 1988)。根絶へと立ち向かった関係者の努力と、すばらしい結果を決して否定するものではないが、アフリカ地域では、そう易々と成功しない現状を考えると、ブラジルにおける生態的ハードルは、*An. gambiae* にとっても、やはり高いものであったに違いないと推測してはならないだろう。

(3) 生物種のパッチ状分布 - パッチの消滅要因と防除手段 -

さて原虫も媒介蚊も、そしてそのほかの生物を種単位にしてみた場合、そもそも1つのパッチとして分布しているのである。種分化は世界のあちこちで起こりうるが、その結果、同じ種があちこちで出現するとは、とうてい考えられない。確率的にはゼロではないかも知れないが、宇宙の彼方に同じ姿形をした人間を探すようなものである。マラリア原虫やハマダラカが、種としてパッチ状とは言えないほど、世界に広く分布している現状は、長い年月をかけて地理的障壁を越え、そこで定着するための高いハードルを飛び越えて新しいパッチをつくり、やがてパッチとパッチが繋がった結果である。とは言え、五大陸全部に分布しているハマダラカ種は存在せず(White, 1989)、ヒトマラリア原虫にしても、人間が海や山を越えて移動する知恵と実行力を持たなかったら、これほどまでに、広く分布することはなかったであろう。

パッチとパッチの境界が地理的障壁であり、気温に代表

される無機的環境要因の変化が主体となる。したがって消滅したパッチ内の環境要因を調べれば、別の地域にあるパッチの消滅、つまりは防除の可能性を予測できると思われる。まずそのように考えて、その要因を探る努力をすることは基本的に正しい。だが、これまでにいろいろ考察してきたように、生物種の存在と生態学的性質は、無機的環境要因にのみ、しかも単純に依存しているわけではないことを、十分にわきまえる必要がある。さらに例をあげると、東南アジアの海岸地帯にだけ生息するマラリア媒介蚊 *An. sudaicus* は、「幼虫は、多少とも塩分を含む日当たりのよい水域に生息し、成虫は夜間に吸血する」こと以外、パッチ間における生態学的性質が、それぞれ異なる傾向が見られたのである(池本, 1996)。

もう1つの、一般的に生物的、生態学的要因が主体であるハードルは、内容が複雑多岐にわたり、残念なことに簡単にその内容の調べを済ませるほどの、優れた理論と技術力を、いまだもち合わせていないことに思い当たる。もしできるにしても、それはとてつもない労力と時間を要すると思われ、特に時間がかかりすぎると、その間に調べている内容そのものが変化してしまうというジレンマにおちいる。それにもかかわらず、もし果敢に挑戦するとすれば、天才的なひらめきにより、最も重要だとねらいをつけた要因に的を絞るしかないかも知れない。あえて蛇足を言えば、そのようなひらめきの出せる生態学者を、もっと本気になって育てることこそ、最も大切な時代に突入していると感じるのだが。

(4) 地球温暖化によるマラリアの分布拡大はあるのか

地球温暖化により、より高緯度地方へもマラリアの分布が拡大されるだろうという警告が、発せられて久しい(Martens, 1998; McMichael *et al.*, 1998など)。これに対し最近、たとえ極端な条件(気温と降雨)の変化があったとしても、2050年におけるマラリア分布の増加は、それほど大きくないという予測が発表されている(Rogers and Randolph, 2000)。予測される増加は、合衆国南部、中国の西部、ブラジルの南部であり、中央アジアやトルコではある程度の拡がりがあるものの、ヨーロッパはほとんど影響されずにとどまっている。はたして拡大説と非拡大説の、どちらを採用すべきであろうか。

すでに考察してきたように、現在のマラリアの分布が、どのような条件とそれらの作用過程によって決まっているのか、現状ではほとんど明らかでない。したがってこのような数値予測は、可能性を考えての警告の意味が強いものであるにせよ、生態学的には、まだほとんど意味を持たないのである。

(5) マラリア対策の戦略変更 - 進化的防除の考え方 -

ここまで論考を進めてきたように、マラリアというもの

の構図に、時間軸と空間軸を置いてみたところ、はからずも時空的なその大きさに、圧倒されてしまった感がある。複雑さ、困難さばかりが強調される結果となった。

このような論考の帰結として、マラリア対策も初心にかえって、考え直さなければならない。つまりは戦略を変更して、これからの第一歩としては、マラリアによる死亡を少なくすることに目標を定めるというのはどうであろうか。

そうすれば、ターゲットは熱帯熱マラリア原虫だけであり、三日熱マラリアなどには目もくれないのである。さらに熱帯熱マラリア原虫であっても、これを撲滅するなどと考えず、これをおとなしく飼いならすようにしなければならない。商業的乱獲などにより、絶滅に追い込んだ動物は多く数えられ (Myers, 1979)、これらを無意識の範疇に入れば、人間は意識して生物種、それが害虫や病原生物であればなおいっそう、これらを撲滅するほどの知恵はほとんど持たなかったが、どう猛な動物を飼いならすことには、たけてきた。

これまでの全面戦争的な姿勢からすると、極端にも感じられようが、そのように目標を定めることによるメリットは、いろいろ考えられる。まず人的、資金的資源を集中させられることがあげられる。別の見方をすれば、このような資源を節約でき、コスト削減のメリットをもたらすと言えよう。第2に開発しなければならない技術、あるいは具体的にしなければならない方策の種類と範囲が、よりコンパクトに明確化できる。第3にそのような方策を実施しても、環境破壊を最小限に抑えられると期待できる。マラリア対策はWHOによる撲滅計画から、コントロール計画に戦線後退した歴史をもつが (Gramiccia and Beales, 1988など)、このようなメリットは何もなかったように思える。そして何よりも病気による死をなくすことは、医学の最も根本的な目標である。

アフリカのタンザニアにおいて、病院を訪れた全マラリア患者を分母とする死亡率は、1900年代に約1%であったものが、1950年代に4%まであがり、最近50年は12%を推移している (池本, 1993)。病院以外での死亡患者を考えに入れると、実際の死亡率はもっと高くなると考えられるが、これまでおよそ百年間というもの、少なくとも減少していないと見なそう。またこの期間、第一次世界大戦中に、三日熱マラリアの割合が一時的に上昇したことを除いて、熱帯熱マラリアは90%以上の割合を保っている (池本, 1993)。

さてEwald (1994) は、「病原体の適応悪性仮説」(adaptive severity hypothesis for pathogens) を発表している。彼によると、病原性の変化には病原体の生活史と、感染様式が関係している。普通の風邪を起こすライノウイルスなど、直接的な接触を必要とする感染では、他の宿主に感染するためには、宿主が十分に活動的である必要がある。この場合は、病原体の毒性は低くなる方向へ進化する。一方、マラリアのように、完全に動けなくなった宿主からでも、病原体を伝播するベクターが存在するような場合は、病原性が高くなる方向に進化する。

熱帯熱マラリア原虫は、他のマラリア原虫とは違って、大変高い増殖率を持っているので、患者となり得る人が大勢いて、蚊が年間を通じて活動する場合、もっとも有利となる。数学モデルによると、たとえ患者に高い死亡率をもたらしたとしても、生存競争にうち勝って、他のヒトマラリア原虫よりも、はるかに素早く人々の間に拡大できることが示されている。さらに、頻繁に起こる伝播は、遺伝的変異のある原虫による重複感染の頻度を増加させ、病原性の増加をいっそう促進する。

このような適応悪性仮説を支持する実験例として彼は、20世紀前半には比較的頻繁に行われた、サルマラリア *Plasmodium knowlesi* による、脳梅毒患者の治療にまつわる経緯を紹介している。

P. knowlesi は、サルの中に自然感染している大部分のマラリア原虫と同じく、サルから人へ初めて移されると、人には比較的軽微なマラリアを引き起こす。血液中におよそ1,000匹/mm³まで増殖し、これは比較的軽微な症状を起こさせるヒトマラリア原虫3種において、典型的な数値の約1/10である。*P. knowlesi* は発熱を起こさせ、発熱は梅毒を起こす病原体を抑圧するので、効果的な抗梅毒薬が利用可能になる以前には、脳梅毒の患者に *P. knowlesi* を人為感染させて、治療していた。すなわちモスキートロケットならぬ注射器で、患者から患者へと植え継ぎされた。ところがこのような植え継ぎが170回を越えた後、このマラリアは脳梅毒と同じくらい、危険なものとなってしまったのである。マラリア原虫の密度は500,000/mm³に高まり、病状は生命を脅かすまでになった (Coatney *et al.*, 1971)。植え継ぎ回数が少ないのであまりはっきりしないが、蚊による実験的な感染実験でも、同様の結果が得られている (Contacos *et al.*, 1962; Chin *et al.*, 1968)。

Ewald (1994) の適応悪性仮説を、肯定する論証はまだまだ多岐にわたるのではあるが、彼が同書の中で提唱した「進化的防除」は、この「適応悪性」的に進化するのを阻止し、良性方向に変化させることを目指すものである。具体的には熱帯熱マラリア患者を、蚊の刺咬から隔離したり、蚊帳とか網戸を使うことにより、ある地域全体の伝播速度を遅くすることによって、熱帯熱マラリア原虫の悪性度を弱める方向に、変化させうる可能性について言及している。

改めて考えると、他の良性マラリアと比較して、熱帯熱マラリア患者の占める割合が圧倒的に多いアフリカにおいて、マラリアによる死亡者が多い原因には、このように二重の意味があるのかも知れない。すなわち、熱帯熱マラリア原虫が多いことそれ自体のほかに、だからこそ、この熱帯熱マラリア原虫は、悪性度が高いと考えなければいけない。今のところ証拠はないと思われるが、三日熱マラリアが相対的に多い地域の熱帯熱マラリアは、悪性度が低い可能性を調べてみてはどうであろうか。もしこの理論が成りたつなら、ある地域における熱帯熱マラリア患者と、その他のマラリア患者の相対的出現頻度は、熱帯熱マラリア原虫の悪性度を計る、バロメータにもなり得る。

熱帯熱マラリア患者が少ない地域では、その患者を隔離することは、ほとんどが熱帯熱マラリア患者である場合との、比較の問題として容易である。そのような地域では、三日熱マラリア患者を減らすことはできないかも知れないが、熱帯熱マラリア患者を減らし、さらにその悪性度をいっそう減少させることができるだろう。

では、アフリカのマラリアにはどう対処すればよいのであろうか。ここでの着眼点は、熱帯熱マラリアのみをターゲットにしていることにある。そうであれば、熱帯地において1年中蚊のいない状態を目指さなくても、3カ月程度ハマダラカの密度が極度に低い状態をつくり出すことができたなら、熱帯熱マラリア原虫は、その地域で優位性を失ってゆく。絶滅するところまではいかなくても、自らの絶滅を回避するために、熱帯熱マラリア原虫は、重い症状を起こさせない性質に変化していかざるを得ないということになる。

ここでは一つの方策を述べたにすぎないが、論議が深まればもっと具体的で多岐にわたる方策も打ち立てられよう。三日熱マラリアについては、何の対策も講じないという印象を与えた論考であったが、熱帯熱マラリア原虫がより温和なものに変容してゆけば、三日熱マラリア原虫も現在より、さらに温和なものに変わってゆかざるを得ないと推測される。そのような状況が作りだされた後、マラリア根絶に向けた取り組みを本格化させても決して遅くない。もちろんそれまでには、生態学的研究を含むあらゆる学問分野を通じて、マラリアの弱点を見つけ出す努力が必要である。現時点において、マラリアによる死亡を少なくするという、明確な目標をうち立てることにより、マラリア対策は実現性の高いものになると期待される。

(6) まとめ

ヒトマラリアに対する人類の長い戦いは、現代における医療や防除技術の発展をもってしても、未だ終わりの見えない様相を呈している。その世界的な分布拡大は、石器時代のヒトの移動と居住地域の拡大に伴って始まり、20世紀のはじめ頃にはついに地球規模での広がりが見られたものの、ここ百年は縮小傾向に転じ、現在は主として熱帯地域に局限している。これを地球の気温変化と連動してとらえることはできず、進化的な長い流れにおける原虫の衰退傾向と見てよいかどうか検討した。一方、マラリア媒介蚊の種としての存在の歴史は、ヒトマラリア原虫やヒトのそれより格段に長く、世界分布拡大にもそれに見合った時間が必要とされる。人為的に運ばれた新天地で繁殖し、一見分布拡大に成功したように見えても、もう少し長い時間尺度で考えると、侵入をそう簡単に許さない、生態学的要因がはたらく可能性が高いことを考察した。

以上の議論を踏まえ、マラリア防除法に関する新しい提案を行った。つまり、過去のマラリア防除対策が、最終的には劇的な効果を上げていない点を考慮し、ここでは最小到達目標として、マラリアによる死亡率を減少させること

に焦点を合わせた。これに関し、Ewald (1994) が病原体の感染様式に着目して取り上げた「病原体の毒性に関する適応悪性仮説」は注目に値する。これに従って、重症マラリアを引き起こす熱帯熱マラリア原虫の病原性を低下させ、実効性のあるマラリア対策とすることを提案した。

謝 辞

本論文は、筆者の一人である池本が講演した内容に基づき、高井との私的討議を経て加筆修正したものである。研究会を企画主催された神原廣二教授と参加者各位に厚く御礼申し上げる。また石垣市史の資料文献を大分医科大学江下優樹氏より、ゲンジボタルの資料文献を横須賀市自然・人文博物館の大場信義氏よりいただいた。記して感謝の意を表する。

引用文献

- 1) 朝比奈正二郎 (1970): 総論6. 系統. 内田 亨 監修, 動物系統分類学7 (下A), 203-343, 中山書店, 東京
- 2) Bruce-Chwatt, L.J. (1985): Essential Malariology, 2nd ed. 452pp., William Heinemann Medical Books Ltd., London
- 3) Bruce-Chwatt, L.J. (1988): History of malaria from prehistory to eradication. Wernsdorfer, W.H. and McGregor, Sir I. (eds.), Malaria Principles and Practice of Malariology, Vol. 1, 1-59, Churchill Livingstone, Edinburgh, London, Melbourne and New York
- 4) Chin, W., Contacos, P.G., Collins, W.E., Jeter, M.H. and Albert, E. (1968): Experimental mosquito transmission of *Plasmodium knowlesi* to man and monkey. Am. J. Trop. Med. Hyg., 17, 355-358
- 5) Coatney, G.R., Collins, W.E., McWilson, W. and Contacos, P.G. (1971): The Primate Malaria. 366pp., U.S. Government Printing Office, Washington
- 6) Coetzee, M., Craig M. and le Sueur, D. (2000): Distribution of African malaria mosquitoes belonging to the *Anopheles gambiae* complex. Parasitology Today, 16, 74-77
- 7) Contacos, P.G., Elder, H.A., Coatney, G.R. and Genter, C. (1962): Man to man transfer of two strains of *Plasmodium cynomolgi* by mosquito bite. Am. J. Trop. Med. Hyg., 11, 186-194
- 8) Dieckmann, U. and Doebeli, M. (1999): On the origin of species by sympatric speciation. Nature, 400, 354-357
- 9) Ewald, P.W. (1994): Evolution of infectious disease. 298pp. Oxford University Press, Oxford and New York
- 10) Gill, C.A. (1938): The seasonal periodicity of malaria, [After Pampana, E. (1969): A Textbook of Malaria Eradication. 593pp., Oxford University Press, New York and London]
- 11) Gramiccia, G. and Beales, P.F. (1988): The recent history of malaria control and eradication, Wernsdorfer, W.H. and McGregor, Sir I. (eds.), Malaria Principles and Practice of

- Malariology. Vol. 2, 1335-1378, Churchill Livingstone, Edinburgh, London, Melbourne and New York
- 12) Haworth, J. (1988): The global distribution of malaria and the present control effort, Wernsdorfer, W.H. and McGregor, Sir I. (eds.), *Malaria Principles and Practice of Malariology*. Vol. 2, 1379-1420, Churchill Livingstone, Edinburgh, London, Melbourne and New York
- 13) 池本孝哉 (1996): マラリア媒介蚊 *Anopheles sundaicus* の生態にみられる変異. *Medical Entomology and Zoology*, 47, 1-13
- 14) 池本孝哉 (1993): タンザニアのマラリア (2) マラリア患者とマラリア原虫. *熱帯*, 26, 215-224
- 15) 石垣市総務部市史編集室 (1989): 石垣市史 資料編近代3 マラリア資料集成. 906+12pp., 石垣市役所, 沖縄県
- 16) Jetten, T.H. and Takken, W. (1994): Anophelisim without malaria in Europe. *Wageningen Agricultural University Papers*, 94(5), 1-69
- 17) 気象庁 (2000): 気候変動監視レポート 1999. 55pp., 大蔵省印刷局, 東京
- 18) Knell, A.J. (1991): *Malaria*. 89+5pp. Oxford University Press, Oxford, New York and Tokyo
- 19) Kondrashov, A.S. and Kondrashov, F.A. (1999): Interactions among quantitative traits in the course of sympatric speciation. *Nature*, 400, 351-354
- 20) Lomolino, M.V. and Channell, R. (2000): Dynamic biogeography and conservation of endangered species. *Nature*, 403 (6765), 84-86
- 21) Martens, P. (1998): *Health and Climate Change: Modelling the Impacts of Global Warming and Ozone Depletion*, 1st ed. 224pp., Earthscan, London
- 22) McMichael, A.J., Patz, J. and Kovats, R.S. (1998): Impacts of global environmental change on future health and health care in tropical countries. *Br. Med. Bull.*, 54(2), 475-488
- 23) Molineaux, L. (1988): The epidemiology of human malaria as an explanation of its distribution, including some implications for its control. Wernsdorfer, W.H. and McGregor, Sir I. (eds.) *Malaria Principles and Practice of Malariology*, Vol. 2, 913-998. Churchill Livingstone, Edinburgh, London, Melbourne and New York
- 24) 森下 薫 (1963): マラリア原虫の生物学及び疫学に関する研究. 森下 薫, 小宮義孝, 松林久吉 編集, 日本に於ける寄生虫学の研究Ⅲ, 45-111
- 25) Myers, N. (1979): The sinking ark, a new look at the problem of disappearing species (沈みゆく箱舟: 種の絶滅についての新しい考察.) 林雄次郎訳, 349+19pp., 岩波書店, 東京
- 26) Ohba, N. (1983): Studies on the communication system of Japanese fireflies. *Sci. Rept. Yokosuka City Mus.*, 30, 1-62
- 27) 大場信義 (1991): ゲンジボタルの遺伝子東西で異なる. *遺伝*, 45 (10), 8-9
- 28) Rogers, D.J. and Randolph, S.E. (2000): The global spread of malaria in a future, warmer world. *Science*, 289, 1763-1766
- 29) Ross, R. (1897): On some peculiar pigmented cells found in two mosquitoes fed on malaria blood. *Br. Med. J.*, 2, 1786-1788
- 30) Suzuki, H., Sato, Y., Fujiyama, S. and Ohba, N. (1996): Allozymic differentiation between two ecological types of flashing behavior in the Japanese firefly, *Luciola cruciata*. *Jpn. J. Ent.*, 64 (3), 682-691
- 31) White, G.B. (1979): The identification of mosquitoes as vectors of malaria and filariasis. *Symp. Br. Soc. Parasitol.*, 17, 103-143
- 32) White, G.B. (1987): *Medical Entomology: Mosquitoes*. Manson-Bahr, P.E.C. and Bell, D.R. (eds.) *Manson's Tropical Diseases*, 19th ed., 1404-1435, Baillière Tindall, London
- 33) White, G.B. (1989): *Malaria*. WHO, Geographical distribution of arthropod-borne diseases and their principal vectors. WHO/VBC/89.967. WHO, Geneva
- 34) WHO (1997): World malaria situation in 1994. *Weekly Epidemiological Record* 72 (36), 269-274
- 35) WHO (1999): *Malaria, 1982-1997*. *Weekly Epidemiological Record*, 74 (32), 265-272

Review

EPIDEMIOLOGY OF MALARIA AND A NEW PROPOSAL OF THE CONTROL PRINCIPLE BASED ON THE EVOLUTIONARY ECOLOGY OF ITS AGENTS AND VECTORS

TAKAYA IKEMOTO¹ AND KENJI TAKAI²

We have a long history of struggle against human malaria and have failed to see any sign of its extinction despite the modern development of medicine and control methods. After malaria emerged among human, its early extension appeared to start in the Paleolithic period followed by human migration and habitat expansion. And in the end of the 19th to the beginning of the 20th century, it covered geographically a relatively wide area over the globe. However, in the latest hundred year, it seems to have shown a distributional attenuation to result in a restricted coverage mainly in the tropical or subtropical areas. Because there was a global warming in this period, about 0.6 °C in the average surface temperature on the earth, the warming would have had the effect of deterioration on the malaria distribution, if it solely had the direct influence. It was examined whether the diminution of distribution of malaria could be considered as one of evolutionary aspects of the parasite, in the phase of specific decline in the longer history of its evolution. Meanwhile, anopheline mosquitoes as malaria vector species have much longer history of evolution than the parasites and their human hosts. They were expected to require correspondingly longer periods to the processes of speciation and global distribution as well. It may be insightful to see as follows. Even if some vector species appeared to succeed in the temporary settlement of new colonies where they had been artificially delivered, they would possibly face to ecological difficulties to subsist. Many ecological factors appear to operate on the side of expulsion of the invader. Based on these considerations, a new malaria control principle was proposed. Malaria control principles in the past have not ever been conclusive yet, then it was propounded to attain specifically a reduction of mortality owing to malaria. This principle stems from the Ewald's (1994) adaptive severity hypothesis for pathogens. He developed this hypothesis on the rigorous analysis on the evolution of virulence of pathogens with the focus on their manner of transmission. If malaria mortality, brought about by *Plasmodium falciparum*, could be reduced effectively, with some measures according to this principle, malaria would drop off the main public health problems.

Key words: Malaria, Mosquito, Global distribution, Evolution, Control, Adaptive severity hypothesis for pathogens

1 Department of Microbiology, School of Medicine, Teikyo University, Itabashi, Tokyo 173-8605, Japan

2 Department of Immunology and Medical Zoology, School of Medicine, St. Marianna University, Kawasaki, Kanagawa 216-8511, Japan

学会抄録

第7回国際旅行医学会議にみる感染症分野でのトピックス

木村 幹 男¹・菊池 均²

平成13年8月3日受付/平成13年8月16日受理

はじめに

2001年5月27-31日にかけて、国際旅行医学会 (International Society of Travel Medicine, ISTM) の第7回大会が、オーストリアのインスブルックにて開催された。主管はドイツのミュンヘン大学であるが、インスブルックの方が風光明媚でしかも物価が安いので、あえて地元で開催せずに、他国の都市にて開催したとのことである。2002年1月からの完全な通貨の統合を控え、ヨーロッパが実質的に1つになりつつあることを感じさせるものがあった。おかげで参加者達は、休憩時間には外出して、眼前に迫る北チロルの峰々や、アルプスの尾根に源流を發し、岩を削りながら白濁して滔々と流れるイン川などに眼を休め、その後のホットなディスカッションにも集中することができた。

参加者は71カ国より約2,000名に上ったが、日本人としては、在外の日本大使館に勤務する医務官が10名ほど加わったこともあり、筆者らが把握した限りでも25名を超える参加者がみられた。内容的には、旅行医学の目指すところを反映して、種々の方面からの優れた発表が多く見られたが(表)、通常は数カ所での同時平行のため、参加できないセッションもあって残念であった。ここでは、特に感染症の分野でのトピックスに限定して、その内容を要約することにより、関係者の参考に資することを願うものである。

以下に述べる括弧内については通常、演者(複数の場合は筆頭演者)の姓を示す。

会議形式での特徴

以前からこの学会で行われている Interactive Workshop は、この会議での目玉として定着した感がある。これは参加者がリモコンのキーパッドを手にし、中央スクリーンに示される質問に対して答えを押すと、全参加者の回答状況がスクリーンに示される。それをもとにして壇上のエキスパートが解説をし、参加者とのディスカッションを進めて行く形式である。今回はマラリアの予防と、ワクチン接種の2種類が行われたが、複数のシナリオを呈示し、例えば、特定の状況の旅行者に対してマラリア薬物予防を勧めるか否

か、勧めるとすればどの予防薬を選択するか、などがテーマとなった。事例に遭遇したときにどう対処するかについては、教科書などを熟読しても回答が得られないことも多い。このような形式のセッションに参加することは、トラベルヘルスアドバイスの実際を行う上で、非常に参考になるものと期待される。

他には、初級コースともいえる ABC ワークショップ、特定の国への旅行に関連する問題を取り上げる Destination ワークショップ、相反する意見が出されている分野に関して、賛成意見あるいは反対意見を有するエキスパートが、それぞれの根拠を述べて、その後聴衆も参加して討論する Debate of the Day、参考になる1症例を呈示してディスカッションする Case of the Day、エキスパートに対して参加者が自分の興味あるどんな点でも聴くことが出来る Meet the Professor など種々の形式のセッションが行われ、参加者がより積極的に関与できる機会を与えられた。

ワクチン

a) 同時接種

優れたワクチンが多く開発され、しかも、旅行者が出かけるまでに時間的余裕が充分でないことも増えていることから、複数ワクチンの同時接種の問題は、常に検討課題である。地理的分布が殆ど同じで、経口感染という面でも共通である腸チフスとA型肝炎のワクチンを組み合わせる方法が考えられる。前者については、注射の Typhim Vi、後者として Avaxim[®]を選び、両者のワクチンを dual-chamber 注射器で1カ所に、あるいは別々の注射器で別の部位に接種した成績でも、両者に対する抗体産生は充分であり、副反応の面でも特に問題とはならなかった(Overbosch)。また、腸チフス Typhim Vi と Twinrix[®]の組み合わせにつき、両者別々の部位への接種と両者を混合しての接種とを行い、Twinrix[®]についてはさらに1カ月後、6カ月後にも接種を行った。その後の腸チフス、A型肝炎、B型肝炎に対する抗体産生は充分であり、副反応でも問題は見られなかった(Pröll)。

b) 期間短縮接種

このテーマも以前から出されているが、ダニ媒介性脳炎

The Topics of Infectious Diseases Presented at the 7th Conference of the International Society of Travel Medicine (Mikio KIMURA and Hitoshi KIKUCHI)

1 国立感染症研究所感染症情報センター(別冊請求先: 162 8640 東京都新宿区戸山1 23 1 国立感染症研究所感染症情報センター 木村 幹男)

2 厚生労働省成田空港検疫所

表 テーマ別演題数

		PL	SY	DOD	WS	FC	PO	ST
旅行医学の実践	トラベルヘルスアドバイス			1		6	12	
	トラベルクリニックの実践, 活動		3		2	6	19	
	旅行後相談・医療				2		18	
対象者・活動	冒険旅行・ボランティア		15		3			
	軍隊				1		11	
	難民・移民・移住・国際結婚	3			2	6		
	職業				1		10	
	女性・小児		3		1			
	特殊疾患・状態				2		7	
	疾患	腸管感染症・旅行者下痢症		3		2	3	12
	マラリア				2	12	23	5
	寄生虫症(マラリア以外)		3			3		
	その他の感染症	3	3		1	6	33	4
	航空性疾患		3				7	
	外傷・救急・搬送					5	2	
	その他(皮膚, 昆虫)				2			
感染症予防	ワクチン		3	1	2	12	16	8
	予防薬・迅速診断	3	3	1	1			9
対策・旅行の影響	流行・アウトブレイクサーベイランス		6					
	旅行受入国		3				2	
その他	最新の話		4					
	Case of the Day				3			
	Destination of the Day				3			
	Meet of the Professor				3			
	Meet the History				3			
	その他				1	6		
	合計		9	52	3	37	65	172

PL: プレナリー, SY: シンポジウム, DOD: ディベート, WS: ワークショップ, FC: 口頭発表,
PO: ポスター発表, ST: サテライトシンポジウム

ワクチン(Encepur[®])の0 7 21日接種を行い,その後15カ月での追加接種の後,さらに12カ月後までの抗体を測定したが,低下しつつあるとはいえ,防御レベルを維持していた(Beran)。

狂犬病ワクチンでは,暴露前免疫としては0 7 21あるいは28日接種方式が定着したが,暴露後免疫としては0(2倍量)7 21日のザグレブ方式が,コンプライアンスの良さから好まれる向きもある(Wiedermann)。

c) HIV 陽性者の接種

HIV 感染症治療の進展により,多くの HIV 陽性者が海外旅行をするようになったが,ワクチン接種での免疫原性や副反応の検討が必要である。A 型肝炎ワクチン(Havrix[™] 1 440 EU)を0, 6カ月に接種し,9カ月での抗体価を調べたところ,CD4リンパ球>200/μlでは陽転化が68%,それ以下の場合には僅かに9%であった。今後の検討が必要とされる(Kemper)。17D 黄熱ワクチンで調べると,対象はCD4リンパ球>400/μl, viral loadの中央値1 400(範囲50 33 000)の HIV 陽性者10例であったが,全例良好な抗体獲得を示し(1/20 1/80),副反応の問題もなかった。し

かし,より病状が進行した例(CD4リンパ球200 400/μl)での検討もなされなければならない(Djossou)。

d) 髄膜炎菌ワクチン

トラベルワクチンとしても,小児の定期接種のワクチンとしても注目を浴びている。非結合型ワクチンは2歳以上に3 4年間有効で,それ以下の小児には無効とされている。結合型ワクチンについては,英国で1999年にC群の結合型ワクチンが,小児定期接種に導入された。A, Y, W 135群の結合型ワクチンに関しても,近々入手可能となる。旅行者に関しては,短期の観光旅行やサファリ旅行などでは勧める必要はなく,長期滞在,地元民との密な接触がある場合(援助ワーカー,教師,伝道者),貧乏旅行などの場合に適応となる(Cartwright)。

以前には2価(A/C)のものを使用していたが,サウジアラビアのメッカ巡礼でのW 135群菌によるアウトブレイクにより,4価(A/C/Y/W 135)のものに変更せざるを得なくなっている。最近(2週間 6カ月前)2価ワクチンを接種したばかりの人に,4価ワクチンを接種した場合の副作用を検討したら,特別高いものでないことが示さ

れた (Wilder-Smith)。

e) 狂犬病ワクチン

欧米では狂犬病暴露前免疫として、ヒト二倍体細胞由来ワクチン (HDCV) 0.1 ml の皮内注射が行われるが、この場合に暴露後のワクチン接種を行うときには、抗体上昇が遅いので、暴露前接種を行っていない扱いをすべきであるとの意見が、出されたことがある。これに対して、そのような皮内接種を12-24カ月前に受けた例に、HDCV 1 ml の筋肉注射を1回行ったところ、93%ではその5日後に十分な抗体上昇が見られており、残りの例でも4週、6週後にはそのレベルに達した (Gherardin)。

日本では国産の狂犬病ワクチンを使用しており、その免疫原性に問題がある可能性を指摘されたことがある。通常の暴露後免疫での抗体価を中和抗体で見ると、初めから国産ワクチンを接種した群 (13/13)、初めに海外のワクチンを接種してから、国産のワクチンを接種した群 (23/23) の両者において、4回の接種後には全例0.5 IU/ml 以上に達していた。暴露前免疫については、通常の0-28-180日で接種を行った群については、3回目の後には全例防御レベルに達していたが (19/19)、2回目の後では全例が達するまでには至らなかった (16/21)。今後注意すべき点である (Kimura)。

f) 日本人での問題

1999年の調査にて、日本人での海外長期滞在者で、トラベルワクチンを接種している人は半数以下であったが、1998年の調査に比べるとわずかに増加していた。ワクチンとしては、A型肝炎、B型肝炎、破傷風などが多く、髄膜炎、腸チフスなどのワクチン接種は非常に少なかった (Hamada)。

g) 将来の腸管感染症ワクチン

細菌性赤痢に対して、経口生、注射不活化の2種類が開発された。ヒトボランティアで安全性と免疫原性が調べられ、今後期待が持てる結果であった。ソネネ赤痢菌に対する注射ワクチンは結合型ワクチンであり、約70%において少なくとも3カ月間は血清型特異的な防御が得られる (Svennerholm)。

毒素原性大腸菌に関しては経口不活化ワクチンが開発され、ボランティアでの治験で安全性は高く、かぎとなる防御抗原 (易熱性エンテロトキシン, colonization factor antigen: CFA) に対して強力な粘膜免疫を賦与する。南アメリカへ行く米国人旅行者を対象に治験が行われ、80%の防御能が得られている (Svennerholm)。

マラリア

a) 診断

熱帯熱マラリア原虫の特異抗原 HRP 2と、4種の原虫が共通に持つ抗原を検出する、簡易迅速検査キットが話題になっているが、治療後における共通抗原の陰性化は早いのに、HRP 2の陰性化が遅く、治療効果の判定には適しない。また、HRP 2を遺伝的に欠損する原虫が、2-3%ある

ことが示されている (Grobusch)。TropNetEurop (後述) でのデータによると、感度は90%に満たないものであり、熟練した microscopist には及ばないものであることが再確認された (Jelinek)。

問題はこの簡易迅速検査キットを、一般の旅行者に使用させるのが可能かどうかである。消極論者は、感度や特異度が十分とはいえないこと、旅行者が説明書に従って検査を行っても、手技や解釈の間違いが起きやすいこと、メーカーが一定していないために品質が不安定であり、ロット間の差がみられることなどを論拠とする (Magill)。積極論者は、顕微鏡法での間違いがあること、流行地の医療機関での、マラリアの診断が信頼できるものでないこと、手技や解釈の間違いについては、旅行者に前もって練習を行ってもらうことにより改善されること、品質の不安定については、購入する人が増えれば、安定してくるはずであることなどを論拠としている (Hess)。

マラリア原虫検査が不可能な場合には、症状や理学的所見、一般検査でどの程度診断に近づけるかは、しばしば話題とされる。熱帯地域からの帰国者で、発熱、倦怠感を生じて受診した者を対象に検討したところ、脾腫と血小板減少 ($< 150 \times 10^3 / \mu l$)、あるいはヘモグロビン値 $< 12 \text{ g/dl}$ と血小板減少の組み合わせでは positive predictive value が100%であり、逆に薬物予防のコンプライアンスあり、発汗なし、腹痛ありの組み合わせでは negative predictive value が100%であった (D'Acremont)。しかし、マラリア原虫検査以外の方法で、マラリアの疑いをおき、抗マラリア薬を投与することに関しては慎重であらねばならない。

b) 治療

下痢があるときのマラロン™ の効果について、文献のレビューを行ったところ、副作用で下痢を生じた群での治療、あるいは予防効果は、下痢のない群での効果と同じであった (Beerheer)。ただし、服用前から下痢がある例でのマラリアに対する効果については、別途検討が必要と思われる。

アーテミスニン誘導体である、アーテメーターとルメファントリンとの合剤である co-artemether (Riamet®) を用いて、タイにおいて合併症のない熱帯熱マラリアの治療を行ったが、4回投与での治癒率83.3%に比して、6回投与を3日間で行う場合96.6%、5日間で行う場合99.1%と治癒率が高く、神経系や心臓の副作用は見られなかった。コンプライアンスを考えると、3日間での6回投与 (総量アーテメーター9.6 mg/kg + ルメファントリン57.9 mg/kg) を選択すべきであると思われる (van Vugt)。

c) 予防

メフロキンについては、今でもその精神神経系副作用の評価が問題となる。メフロキンの2種類、すなわちリアム®、メファキン®の250 mg 投与群と偽薬群とを比べたところ、精神神経系副作用は、2種類のメフロキンの場合にやや多かったが、脳波は全て問題がなかった (Juven)。今までリアム®の予防内服者は、2,000万人に上ると推測されている。その製造元であるロシュ社の薬物安全性データ

ベース（1985-2000年6月）での検討では、うつ状態を呈した人が141人（62%が女性）で、そのうち24%には関連する精神疾患などの既往がみられた。また、自殺を図った人は8例であり、3例には精神疾患の既往が見られた。全体的に母数を考えると、さほど多い数値とも考えられず、バックグラウンドとしての自殺率として、これらラリアムによるものよりも、高い数値も出されている。また適切に処方することにより、それらの副作用を、さらに減らすことができると思われる（Schlagenhauf）。

マラロン™による予防効果については、2001年にLancetに掲載された論文にて、non-immuneを対象にしてクロロキン/プログアニルと比較し、効果・副作用をみたところ、優れている事が示されている。さらに、コロンビア兵士を対象として、同様に無作為割付、二重盲検、さらに偽薬対照も入れた試験も行われた。効果に関する結論は、間もなく出される予定である（Soto）。副作用に関しては、メフロキンやドキシサイクリンなどに対して、いずれもマラロン™の方が受け入れは良かった（Kain）。三日熱マラリアについては、インドネシアとコロンビアでの治験が行われたが、インドネシアでは予防効果が84%であった。しかし、再発に関しては評価が行われていない（Baird）。この薬剤の適応については、今のところ短期の旅行者でリスクの高い者に限るべきであろう（Kain）。

将来の予防薬として望まれるのは、服用が簡単であることである。古典的な薬剤であるプリマキンが30 mg 塩基/日の連日服用で予防効果が示されているが、毎日服用するのはコンプライアンスの低下につながる。しかし、プリマキンと同じ8 アミノキノリンである tafenoquine は、プリマキンに比べて10倍効果があり、毒性は1/10である。1997年から、アフリカや東南アジアでの治験が行われ、現在メフロキンを対照薬とした治験が、東チモールに派遣されたオーストラリア軍兵士を対象にして、行われている。通常は週1回の服用が行われているが、恐らくそれより低頻度で十分であると思われる。200 mg あるいは400 mg を3日間連続投与する loading dose のみでも、3カ月間効果があると考えられる。また、この薬剤は生殖母体も殺滅するので、マラリア流行阻止対策に期待される（Shanks）。

d) 日本での特徴

日本ではマラリアの扱いに、いくつかの特徴があり、国際空港検疫所でのマラリアチェック、献血の際の旅行歴によるスクリーニングの強化、優れた診断手段の開発（アクリジン・オレンジ法、PCR-MPH法）などが挙げられる。さらに、オーファンドラッグ研究班による、国内未承認抗マラリア薬の導入、独自のアンケート調査によるマラリア症例や、その治療内容の把握などは、特筆すべきことである（Suzaki）。

旅行者下痢症（TD）

下痢原性大腸菌のなかで、腸管凝集性大腸菌 EAEC は、その性格が余り明らかにされてなく、毒性因子の相違につ

いては、最近明らかにされたばかりである。小児あるいは旅行者での下痢を生ずる、新興の起炎菌として注目されているが、世界の種々の地域で罹患した TD の20%を占める起炎菌であることが示された（Jiang）。

TDを生じた赤痢菌（ほとんどはソネネ赤痢菌と、フレキシナー赤痢菌）について、抗菌薬に対する薬剤感受性を検討したところ、テトラサイクリン（76%）、トリメトプリム（74%）、アンピシリン（64%）などに対する耐性が多く見られた。アンピシリン耐性には、 β ラクタマーゼ産生、トリメトプリム耐性には、ジヒドロ葉酸還元酵素の変異が関係していた（Navia）。

TDの治療において、抗菌薬以外に腸管分泌抑制剤があり、ロペラミドと同等の効果が示され、副作用は非常に少ない利点がある（DuPont）。抗菌薬療法では、カンピロバクターのフルオロキノロン耐性が問題になりつつある。アジスロマイシンの500 mg、あるいは1,000 mg 単回投与が行われたが、フルオロキノロンと同等な効果、安全性であった。フルオロキノロン耐性カンピロバクターの分布地域、小児における TD などに勧められる（DuPont, Adachi）。

Rifaximin はリファマイシン系統の抗菌剤であり、経口投与での吸収率は1%未満である。TDを生ずる種々の細菌のなかで90%以上は平均として MIC 値 $32 \mu\text{g/ml}$ を示すが、3日間経口投与をしたときの糞便中濃度は、その250倍に達する（DuPont）。特にメキシコ、ジャマイカ、グアテマラ、ケニアなどへの旅行者を対象に600-1,800 mg/日（分2-3）での無作為割付、二重盲検試験が行われたが、全体的に効果に関してはST合剤よりも優れ、シプロフロキサシンと同等であり、副作用全体に関しては偽薬との差はなかった（Steffen）。

ダニ媒介性脳炎（TBE）

ヨーロッパ型ダニ媒介性脳炎は、ヨーロッパにおいて局地的にみられ、特に中央ヨーロッパでは、ほとんどの国にみられる。また旧ソ連邦諸国では、ロシア春夏脳炎としてみられる。毎年報告される入院患者だけでも10,000例を超えており、旅行者でのリスクも高まっている。ドイツでは、そのような地域の森林や野原で戸外活動をする者には、公式にワクチン接種が勧められている（Süss）。ドイツ人症例での分析では、症例の2/3以上は6-8月に集中しており、ダニ刺咬の記憶があるのは67%のみであった。臨床的には、2相性の経過が74%にみられ、髄膜炎が47%、髄膜脳炎が42%、脳脊髄炎が11%であり、致死率は1%で、高齢者で重症化する傾向があった。また、神経学的後遺症も無視できない（Kaiser）。診断には既にELISAでIgM抗体を検出することが一般的であり、受診時には陽性の例が多い。他のフラビウイルスとの交差反応が問題の時には、中和抗体の測定が勧められる。まれにワクチン既接種者での発症が疑われるときには、髄液中の抗体測定が勧められる（Haglund）。

旅行者疾患のサーベイランス

a) GeoSentinel

ISTM の活動の一貫として、米国 CDC の協力を得て1995年に開始された、旅行者疾患のサーベイランスであり、旅行者での感染症の特徴や病原体の傾向を把握するとともに、それらの疾患でのリスク因子を解析し、さらには旅行者疾患を通じて、新興再興感染症を把握することも目標としている。米国内の、あるいは国際的な団体との相互提携を結び、必要な場合には ISTM 会員に“alert”を配信することも行っている。現在、全世界で25カ所の定点を有し、最近の6カ月間で見ると15,000を超える旅行者と、200を超える旅行目的国、500に達する疾患を扱った実績がある。ボルネオで行われた、耐久レース参加者に発生したレプトスピラ症に関しては、このサーベイランスがいち早く把握をした。また、ニパウイルス脳炎、Haj に関連した髄膜炎菌感染症、ウエストナイル脳炎などの時には、さらなる症例を集めることに寄与をした (Freedman)。

b) TropNetEurop

一方ヨーロッパでは、1999年に開始されたTropNetEuropが、32カ所を定点としてサーベイランスを行い、年間約45,000例の旅行者をカバーしている。特にマラリア、住血吸虫症、デング熱などの傾向を把握することに努めている。1999年には、サントドミンゴ(ドミニカ)での熱帯熱マラリア、2000年にはギリシャでの三日熱マラリア、中国からの移民におけるマラリアの把握などに貢献している (Matteilli)。

おわりに

今回取り上げた発表内容としては、熱帯性感染症に関する事項が中心となった。マラリアの予防における、マラロン™ の評価が確立しつつあり、tafenoquine も次の世代の予防薬として、期待が持てるものになりつつある。マラリアの簡易迅速検査キットは、一般旅行者が自ら使用するのには、未だ問題を抱えている。旅行者下痢症の治療では、未だフルオロキノロンが中心であるが、アジスロマイシンの使用も考慮すべき時期に来ており、非吸収性薬剤 rifaximin も今後期待される。特にヨーロッパでは、TBE は旅行者の疾患として対策が重要視されている。旅行者疾患のサーベイランスが開始されており、成果を出しつつある。

旅行医学は、国境を超える人の移動に伴う健康問題を全て扱う分野であり、対象としては航空機による問題、高山病、救急疾患なども扱い、トラベルヘルスアドバイス、教育や啓蒙に関する問題、難民における問題なども扱う、幅広い学問である。旅行医学を真に専門とする人ばかりでなくても、それに一部関係する人も加わり、旅行者の健康をテーマとしている、学際的な分野である。今回の学会でも、その特徴がよく示されていた。

第25回日本熱帯医学会九州支部大会

メインテーマ：熱帯地方における主要疾患とその対策

日 時：2001年2月3日(土) 9:30-18:00
場 所：沖縄ハーバービューホテル 白鳳の間
会 長：琉球大・医・内科学第一講座・斎藤 厚教授

特別講演

1 JICA 方式による国際医療協力に関する一考察

福 永 利 彦

ラオス国プロジェクト国内委員長，
琉球大・医・ウイルス学講座

21世紀においては、国際化やグローバリゼーションが、飛躍的に進行することは間違いない。一方、発展途上国と先進国の貧富の格差は、ここ20-30年で解消するとは思われない。現在進行中の大学改革において、国際化ないし国際協力に対して、各大学が如何に対応するかを問われており、上述の状況を踏まえてのことと考えられる。

わが国がODA (Official Development Assistance) を開始したのは、1954年にコロポ・プランに加盟してからである。協力実施機関はOTCA (Overseas Technical Cooperation Agency) であったが、1974年に現在のJICA (Japan International Cooperation Agency) に改組された。JICAの年間予算は、当初の272億円から年ごとに増加し、1996年には1,864億円に達した。しかしここ数年は、数パーセントずつの減少傾向にある。

国際協力には様々な方式があるが、大学が参加するのに適していると思われるのは、JICAによる「プロジェクト方式技術協力」である。この方式は3本柱(①専門家の派遣②機材供与③相手側カウンターパートの研修)からなり、基本目標を“発展途上国の国造りの主体となる「人材の養成」”に置いている。それゆえ、専門家の役割の重要性が認識されねばならない。専門家はカウンターパートへの技術移転を通して人材養成に貢献するのであるが、技術移転においても種々の問題があり、決して容易な仕事ではない。しかし、この仕事をするだけでは充分ではない。同時に専門家は、相手側から何かを学ぶことが極めて重要であると思う。つまるところ、人材養成にかかわる技術協力は、人間対人間の関係に基盤を置いており、人間関係には必ず相互作用が働く。その相互作用の中で学び、自己の国際性を

磨くことが専門家には求められる。その努力の積み重ねが輪を広げ、結果として日本全体が国際的に開かれていくことにも繋がる。国民の税金でなされる国際協力事業として、他の方式、例えば、無償資金協力(金だけによるもの)等と比較して「プロジェクト方式技術協力」は、人(専門家)が主役であるという点で、独特の意義を有していると言えるのではなからうか。

国際協力に関する総理府の意識調査によると、1995年の阪神・淡路大震災の前後で「積極的に進めるべきだ」と、「どちらかといえば進めるべきだ」の合計が32.2%から60.3%へ跳ね上がった。この結果は興味深い。一方、最新の内閣府調査(平成13年1月20日発表)によると、現在の経済不況にも拘らず、「積極的に進めるべきだ」と「現状程度」の合計は64.4%、「なるべく少なくすべきだ」と「やめるべきだ」の合計が27.1%であった。国際協力に関する国民の意識が、前向きな方向で定着したようである。

「技術協力プロジェクト」の基本的評価は、相手国側がそのプロジェクトを通して獲得した技術や機能を、プロジェクト終了後も維持し、さらに発展させることができるか、という観点からなされる。これは、基本目標から考えて当然であろう。

終りに、JICAによる「プロジェクト方式技術協力」は、大学(人)が真剣に取り組んで然るべき国際協力事業であり、これに参画することは、大学の活性化にも繋がることを強調したい。また、優秀な技術協力専門家を育成する制度の確立は、琉球大学医学部の今後の重要課題の一つと思われる。

2 熱帯地域の結核対策

バングラデシュ・ネパールなどの経験より国際協力の方法論を考える

石川 信 克

結核予防会・結核研究所

はじめに

私は多くの先輩や仲間を支えられて育てられてきたが、熱帯医学会の関わりの中でも大きく育てていただいた。特に九州支部大会には二度も呼んでいただき、一介のフィールドワーカーの経験を、研究者としてより大きな視点でまとめる機会を与えられた。吉村健清先生、尾辻義人先生、斎藤 厚先生に深く感謝申し上げたい。今回は、熱帯医学という視点で自分の今までの経験をまとめてみたい。

熱帯医学の視点

まず熱帯医学の仕事場はどこか。それは研究室のみ、フィールドのみのどちらでもなく、両方を行き来するところと言える。次に我々は、ピラミッドを上から造ろうとするのか、下から造ろうとするのか、その両方が必要である。マクロ（科学、制度）の視点とミクロ（小地域、働き手、人材）の視点とも言える。世界は、社会的経済的に改善しつつあると言えるか。ある意味で Yes であるが、一方貧富の差が広がっている。特に熱帯地域の人々の生活環境は、向上するどころか悪くなってさえいる。しかもそれらの国々でも、絶対的な貧困というより、あるところにはある、富の不平等、分配の悪さが背景にある。世界の富、ある国の食糧は十分ある一方、スラムや多くの弱者は飢え死にしている。そのなかで我々は、どんな仕事をしようとしているのか。消えて無くならない仕事には、建物、システム、学術研究、人づくり等があるが、私は人づくりに力点を置きたい。あえて言えば、研究協力を通じた人づくりとも言える。

Global burden としての結核

結核は千分の1ミリ程度の結核菌によって引き起こされる感染症で、単一起因子としては最大の疾患とも言える。世界的な結核の感染者は19億人（即ち世界人口の3分の1）、新患者数は毎年800万人（95%が熱帯地域）、死亡者数は毎年200万人（98%が熱帯地域）と推定される。熱帯地域の予防可能死亡者の26%が結核であり、青年、女性、子どもが多く冒される。そしてこのままでは世界的に結核が増悪してゆき、今後半世紀は世界的な負担（global burden）として高位に位置づけられよう。しかし世界の国の1割にしか過ぎない22国が、世界の新発生患者の800万人の8割を占める（22 high burden countries）。

結核問題が増悪する要因

現在世界的に増悪する要因としては、①人口増加や高齢化、②社会・経済的不安定と貧困の増大、③HIVの流行、

④不十分な保健システム、⑤不適切な結核対策などが挙げられる。

この中で HIV の流行は、アフリカ諸国の結核の増加を引き起こしているが、アジアでも脅威になっている。結核研究所は、北タイで HIV と結核に関する共同研究を行っているが、チェンライ県では最近 HIV の新感染が減少しているにもかかわらず、結核の罹患率は増加し続けている。

その他世界的に増加している問題として、多剤耐性結核（MDR-TB）がある。この問題は、基本的には不適切な治療が主因であり、その後の治療が非常に困難で、著しく高額になる。この発生を防ぐのは、後述する DOTS の実施である。

結核対策の世界戦略パッケージ（DOTS）

上記の課題に対して世界的に採られている戦略は、以下の諸点からなる。即ち、①政府（トップ）が結核対策を重要政策として決意し支持する、②有症状者の喀痰塗抹検査による患者発見、及びその精度管理、③抗結核薬や検査試薬の安定供給、④短期化学療法による直接服薬確認（DOT）、⑤患者の登録台帳、検査台帳の整備による定期的報告、および評価と監督指導。

背景と特色 DOTS は、世界各地の成功例の分析から生まれたもので、政策科学として優れている。政府のやる気を最重要にしたこと、現在ある技術と薬剤で、最も対費用効果の高いものを取り入れたこと（即ち痰の顕微鏡検査による診断と、高価でも効力のある、リファンピシン、ピラジナミドを用いた短期化学療法を用いる）、薬の供給を必須条件にしたこと、指標を簡素化し、定期的モニタリングを組み込んだことである。

内容と評価 DOTS の活動内容と評価は、以下の通りである。①DOTS 採用と国家結核対策マニュアル作成、②DOTS 実施地域（郡）の数と国全体での割合、③治療23カ月後の菌陰性化率（>85%）、④治癒率（治療完了+菌陰性化）（>85%）、⑤有症状者中の菌陽性率（>10%）、⑥患者発見率（推定数に対する割合）（>70%）、⑦医療従事者・住民の意識向上、⑧多剤耐性結核の減少。

DOTS 進展の現状 現在1998年末までの DOTS 採用国は、119カ国で世界の約半数、発見患者の39%、推定患者の18%が受けており、さらに拡大進展が必要である。そのためには、世界的な国際協力が必要である。

結核対策国際協力のステップ

結核対策の国際協力のステップとしては、①PHCのシ

システムの上に DOTS のモデル試行を行い、順次全国に拡大、②抗結核薬の確保と、ロジスティックマネジメント能力の向上、③検査室の整備と精度管理能力の向上、④指導監督システムの強化と能力の向上、⑤参加型政策研究 (OR・PAR) による、関係スタッフのエンパワーメント、⑥住民参加の促進。

住民参加の効用

DOTS は、住民参加によって効果が強化される。即ち、住民参加により、まずサービスが末端にまで拡大する。対費用効果が高い。ownership が上がり、sustainability が高まる。究極的には、人権意識や人間尊厳の意識が上がる。

参加型アクションリサーチ (Participatory Action Research)

参加型アクションリサーチ (PAR) とは外部研究者を交え、現場の担当者・ワーカーが試行錯誤を繰り返しながら、よりよいシステムを作ってゆく試行研究であり、このことにより適切なシステムの開発と人づくりがなされる。筆者は、バングラデシュの DOTS 導入や拡大に PAR の方法を開発した。この方法をネパールの JICA プロジェクトに応用してみると、良い効果が上がった。住民参加という視点は、JICA の理念にも合っている。一方ミャンマーでセミ

ナーをやってみると、外部の技術援助が最低でも、十分有効なプログラムが展開できており、外部者の役割はいわゆる技術協力と言うより、資金援助と情報の提供、ワークショップによる励ましなどがふさわしい。

国際協力における基地の必要

現場における活動の効果的展開のためには、日本における基地が必要である。技術支援、研修、研究が有機的に連携されて、効果的なプロジェクトが展開できよう。大学の研究室や大学院のコース、熱帯医学会など強化してゆく必要がある。

対話者の必要 基地機能の中で、現地で活動する人、帰ってきた人にとって、対話者が重要である。現場の活動を聞いてあげる (聞いてもらう) ことは、すべてのスタートであろう。私の場合は、結核研究所が基地であったが、所要所で岩村昇先生が適切な助言をして下さり、話を聞いて下さるとともに、方向転換や軌道修正のきっかけを作って下さった。そのような人が、いることが重要である。またこのような学会の意義の一つは、若い人たちにできるだけ現地活動の発表の機会を与え、それに対する議論をすることであろう。

3 発展途上国における HIV/AIDS の現状

照屋 勝治

国立国際医療センター・エイズ治療・研究開発センター

I 現実に起こっている危機

1. 国が崩壊しつつあるアフリカの国々：

現在 HIV 感染症はアフリカ、特にサハラ以南のアフリカを中心に猛威を振るっており、その勢いは国自体を崩壊させる勢いであると言える。感染者数の多さ、罹患率の高さはもちろんであるが、裕福なほど多くの女性との交渉を持ちやすいこと、裕福な男性が若い愛人を持つなどの習慣を反映し、教員、裁判官、軍人、政治家などの、社会的地位の比較的高い人の罹患率が高く、人材の喪失が問題となっている。アフリカ南部の多くの国々では、HIV の影響で平均余命が10 20年ほど低下したと推定されており、この地域の国の多くが今後10年間に平均余命は、ボツワナ29歳、スワジランド30歳、ジンバブエ33歳と、軒並み30歳近くまで低下するだろうと推定されている。生産性の高い若年層を中心に感染が広がっているため、労働力の低下、貧富の差の拡大、エイズ孤児の問題など問題は多角的である。

2. アジア：

新規感染者数は現在もアフリカが最も多いが、その数は

ピークを迎え、逆に減少に向かってきている。一方アジアでは、アフリカに10年くらい遅れる形で新規感染が増加してきており、その増加は右肩上がり、爆発的といえる状況である。特にインドや中国などの、人口の多い国での流行拡大が懸念されている。

II 遅れている対策

サハラ以南アフリカでは、HIV はかなりの程度で蔓延しているにも関わらず、その対策は非常に遅れているというのが現状である。南アフリカのムベキ大統領は、HIV 対策に取り組むとしながらも、HIV がエイズの原因であるかどうかは不明な点が多いとし、貧困こそがエイズの原因ではないかと主張している。母児感染予防の為に、AZT を妊婦に投与しようとする働きかけに対しても、薬効未確認と、予算不足を理由に拒否している。財政的にすでに破綻している国が多く、HIV 対策にかかる予算を捻出できないという現実もある。現時点では HIV 対策に関し、アフリカ各国の自助努力は、ほとんど期待できない状況であるといえる。少数ではあるが、HIV がエイズの原因であ

ることに、疑問を持っている学者のグループが存在し、“Re-thinking AIDS homepage”という形でホームページを公開している。ムベキ大統領は、この少数意見に耳を傾けていると言える。「アフリカを植民地支配し、貧困に陥れた西欧諸国こそが、間接的なエイズの犯人だ」という理論を展開するムベキ大統領の主張には、欧米諸国だけではなく、国内の政治家からも、エイズ問題の解決を遅らせているという非難が高まっている。このような動きに対して、危機感を抱いた世界の科学者5,000人の署名を得て“Durban declaration”という論文をネイチャー誌上に公開し、HIVがAIDSの原因であるという宣言を行っている(Nature, 2000, 406, 15-16)これは2000年に、南アフリカで行われた国際エイズ会議の直前というタイミングで発表されたが、これを受けてのムベキ大統領の反応はなく、会議の開会演説では「世界中でも大きな死因であり、病の原因になっているのは貧困である」と訴え、演説中に数百人が非難のため席を立つという一幕があった。

Ⅲ 世界の現状

1. 流行状況

2000年末に、全世界で3,600万人以上の生存感染者が推定されており、感染はほぼ全世界に広がったといえる状況であるが、そのうちの70%に当たる2,530万人がサハラ以南アフリカに、16%が東南・南アジアに存在している。2000年に、世界で530万人の新規感染者があったと推定されている。72%がサハラ以南アフリカ、15%が東南・南アジアで発生しており、1日に1万5千人が感染している計算となる。ちなみにアメリカでは、およそ1日平均50人、日本では2人の感染が報告されている。これまでにHIV/AIDSが原因で死亡した人は、2,100万人と推定されているため、これまでに約6,000万人がHIVに感染したことになる。

2. HIV/AIDS 流行の段階

HIVの流行は、同性愛者やセックスワーカー、麻薬中毒患者など、いわゆるハイリスクグループと呼ばれる集団内で小流行を起こし、それが飛び火する形で一般へ広がって行くというパターンを取る。このことから、各国の流行状況の評価について、UNAIDSは次の3段階を提唱している。流行初期 - ハイリスクグループのすべてで有病率5%以下、流行局在期 - ハイリスクグループで有病率5%を超えるが、妊婦の有病率は5%以下、流行一般化期 - 流行がハイリスクグループを超えて広がった状態。妊婦の有病率5%以上。

3. アフリカ

アフリカ南部は、ほとんどの国が一般化期となっている。北部でもアルジェリア近郊の一部の国を除き、流行局在期となっている。成人人口(15-49歳)における罹患率で見た場合、南部では多くが5-10%、北部が1-5%となっている。感染の90%は異性間性交渉によるものであり、売春婦の有病率が17カ国で20%以上、9カ国で50%以上と著しく高い。スラムに住む貧しい人にとって、セックスは数少ない

娯楽の一つであり、長引く経済不況で職を失った若者や、妻子を故郷に残し、地方から出稼ぎに来た男達が売春婦におぼれ、感染を拡大している。エイズ予防のためのキャンペーンよりも、土着信仰に基づく迷信や習慣の方が、影響力をもつ社会であるため、コンドームの使用もほとんど浸透していないのが現状であり、1998年の南アフリカのコンドーム使用率は、10%未満である。1990年にアパルトヘイトが終わり、これまで行動の自由がなかった黒人に自由が与えられたことも、皮肉にもその後、南アフリカでHIV感染が急増する原因となったと考えられている。エイズ孤児の92%が、サハラ以南アフリカで発生しており、母児感染の3分の2がサハラ以南アフリカで発生している。現時点で、蔓延度が比較的低い北アフリカでは、麻薬注射を介した感染が、急速に広がりつつある。

4. アジア

タイ・ラオス・カンボジアなど一部の地域を除いては、流行初期の状態である。成人罹患率では、ほとんどの国で1%未満であり、先述の3国では1%程度と推定されている。

世界最大の人口を持つ中国とインドで、麻薬注射を介する感染が拡大している。雲南省の麻薬注射男性が、中国の感染者の8割を占めており、インド北東部では麻薬注射集団には感染が行き渡り、その集団の性パートナーまで、流行が広がってきているという状況である。タイ・ラオス・ミャンマー国境地帯から流れる、ヘロインの輸送ルートに沿っての感染拡大が認められている。東南アジアの国々の感染経路は、主に異性間性交渉であると考えられている。

5. ラテンアメリカ・カリブ地域

ほとんどの国で、流行局在期である。ラテンアメリカでは、麻薬注射と同性間性交渉が主要感染経路であり、カリブ・中米では異性間性交渉が主要経路である。成人罹患率は、ほとんどの国で1%以下であるが、ハイチでは突出して高く4%近くあり、特に妊婦の罹患率は8%と推定されている。

6. 東欧・旧ソ連

ほとんどの国が流行初期であると考えられているが、情報不足から実態が把握できていない国も多い。ウクライナ、ポーランド、ベラルーシ、ロシア連邦では、麻薬注射を介した感染が急速に広がっている。ルーマニアでは栄養補給の名目で、小児に輸血が繰り返し行われてきたという経緯があり、1990年時点で患者の90%が、13歳未満の子供であった。現在では、このような習慣は行われなくなっている。

7. エイズ孤児

1999年末現在で、1,320万人のエイズ孤児が推定されており、そのうち92%はサハラ以南アフリカに集中している。エイズ孤児は、自らもエイズに罹患している可能性が高く、死亡率が非常に高いこと、両親ともエイズで失ってしまう確率が高いこと、またエイズの両親を持つことで、社会的に差別を受けているのが現状である。

8. 社会的影響

HIV患者の爆発的増加に伴い、アフリカの各国で入院

患者に占める HIV 患者の割合が増加し、それによってベッドが占領され、非 HIV 患者が入院出来なくなっているという事態が起こっており、HIV 患者増加に伴う、医療レベル全体の低下が起こっている可能性が示唆されている。経済面では世界銀行の試算によると、感染率が5%ではほとんど影響なく、15%になると1人当たりの GDP 成長率で1%、25%で1.5%のマイナスになると試算しており、多くの国では、現時点で経済上の大きな影響は出ていないと推定している。しかしながら、国際労働者会議は、2000年6月のレポートで、罹患率の高いサハラ以南アフリカの国では、これから20年間のうちに労働人口の減少から、経済成長率が4分の1に落ち込むであろうと予測している。途上国の重要な死因となっている結核は、HIV 流行のためにさらに増加してきており、また HIV が地位の高い人で罹患率が高いという状況があり、人材の喪失が問題となっている。エイズは、もう一つの人権問題も引き起こした。アフリカでは人々のエイズに対する偏見が強く、HIV 感染者が仕事を解雇させられたり、その家族が集団から追放されるという事態が起こっている。家族内でも、感染の恐怖や周囲からの孤立を恐れ、感染家族を家から離れた納屋に隔離してしまい、死期を早めている。2000年にはアメリカのクリントン大統領がエイズに関し、「健康上の脅威というだけでなく、アフリカやアジアで政情不安を引き起こす恐れがある」とし、「安全保障上の問題」であると位置づけた。国際通貨基金と世界銀行の合同委員会は、「エイズは個人の病気ではなく、国家や社会を大きく変質させ、開発への重大な脅威となった」と、非常事態宣言を宣言する声明を採択した。

IV . 感染はどのように広がるのか？

現在の世界における主要な感染ルートは、性行為、麻薬注射を介した感染、母児感染の3つであると考えられている。性行為では状況によりリスクは異なるが、1回当たりの感染リスクは、おおむね1%以下であるとされている。母児感染は3割近い効率で感染が伝播し、血液製剤ではほぼ100%感染が起こると考えられている。

性行為のリスクについては、低く見積もられている可能性があり、注意が必要である。HIV の感染効率は、感染初期と感染後期が最も高いと考えられていて、実際には急性感染期のウイルス量の多い時期に比較的効率良く、周囲に感染が拡大している可能性が考えられる。急性感染期には、性交渉で30%近い効率で感染が起こるといった報告もある。

麻薬注射では、血液の付着した針で回し打ちするため、非常に効率的に感染が伝播することが知られている。集団内に HIV が持ち込まれると、1年未満の間に、ほぼグループ全体に感染が行き渡ると考えられている。流行一般化期に入っているサハラ以南アフリカの国々では、妊婦の有病率は10-30%であり、これらの妊婦から30%近い効率で子供に HIV が感染している。

V . 予防戦略

HIV に対する予防戦略として、コンドームや注射器のコストを下げ、入手しやすくすることにより、セックスワーカーや麻薬注射を介した、感染の拡大を阻止しなければならない。コンドームや注射器の配布は、性行為や麻薬注射を推奨することになるのではという考えから、否定的態度をとる考えもある。しかし、売春を掃しようとする試みは、フィリピンとシンガポールで失敗し、それらは地下に潜る結果となっただけであった。また感染を蔓延させるのは、不特定多数との性交渉であり、それに金銭が絡むか否かは無縁であるため、性行動が変わらない限り、予防効果は期待できない。逆にオーストラリアでは、売春を合法化することで、コンドームの使用率をほぼ100%とすることに成功している。麻薬の流れを阻止しようとする試みも、多くは別ルートの流れを促進するのみで、効果はなかった。

母児感染は非常に効率よく感染を伝播するため、予防戦略の重要なターゲットである。しかしながら途上国では、すでに経済面で破綻している国が多いため、多くの資金を HIV 対策に当てることは出来ず、少ない資金を効率よく使って行くことが重要である。そのためには全体ではなく、ターゲットを絞った介入が重要になってくる。ナイロビにおけるシミュレーションでは、セックスワーカー500人を対象とした場合と、一般男性500人を対象としてコンドーム使用率を80%にした場合、前者が年間10,000人の感染者が回避できるのに対して、後者では88人しか予防できず、前者をターゲットにすることにより、同じ労力で100倍以上の予防効果をあげることになる。母児感染予防については、これまで妊婦および乳児への AZT の投与が、母児感染を1/3にすることが知られていたが、方法が煩雑な上にコストが高く、先進国での母児感染予防には貢献したものの、発展途上国での実行は、不可能な状態であった。しかし1999年に HIVNET012スタディの中間報告がなされ、NVP を出産開始時に母親に1回、出産後72時間以内に乳児に1回内服させるという簡単なレジメンが、AZT 短期投与よりも優れた母児感染予防効果を示すことが明らかになり、注目を集めている。この方法だと1回たった4ドルという、これまでの方法の200分の1という低コストで実行可能であり、開発元のベーリンガーインゲルハイムも、今後5年間に互に母児感染予防の為に、薬剤を無償供与するという申し出を行っている。

国際的な経済協力により、少ない資金面を改善することも今後の急務と言える。日本は2000年の九州沖縄サミットで、途上国向けの感染症対策に、5年間で30億ドルを投じると約束した。米国も、米国以外でのエイズ対策に上程される予算を2億5千万ドルと、これまでの倍に跳ね上げている。

VI . 治療

先進国では、1996年から多剤併用の抗ウイルス療法が行われるようになり、AIDS への進行を遅らせたり、死亡率の低下が報告されている。しかしながら、年間100万円近

いコストを必要とする抗ウイルス療法は、一人当たりの年間保健予算が1,000円程度しかない最貧国においては、全く非現実的なものとなっている。2000年に大手製薬会社は、途上国プライスとして70%近い値下げを行うと発表したが、現実的には値段を100分の1にしても、最貧国には手の届かない状態である。このような現実を背景に、ワクチンに対する期待が高まっており、今後数年のうちに、いくつかの治験がアフリカで予定されている。しかしながら、変異の多いウイルスに、ワクチンという戦略がどれだけ有効に作用しうのか、開発に必要な人体実験の必要性というハードル、コストは途上国で使用可能な程度まで下げることができるのかなど、根本的な問題は残っている。

Ⅶ．終りに

2000年のLancetに、恙虫病罹患によりHIVのウイルス量が低下したという、興味深い論文が掲載された(Lancet, 2000, 356, 475)。4人の感染者で、全例HIVウイルス量の低下が見られ、2例ではウイルス量が検出限界以下まで低下したと報告している。これが今後どのような展開をみるか、期待される場所である。人類とのHIVの戦いは、ごく一部で、かすかな勝利を収めたのみであり、厳しい戦いを強いられている。このような思いがけない発見が、最終的に安価で確実なHIV治療の発見につながり、いつの日かHIVに完全勝利を収める日が来ることを願っている。

シンポジウム

熱帯地方のウイルス・寄生虫性疾患の新戦略

- 感染症研究の新しいパラダイムを求めて -

司会の言葉

佐藤良也¹, 牧野芳大²琉球大・医・寄生虫¹, 大分医大・公衆衛生・第一²

感染症研究は、抗生物質、ワクチン開発、公衆衛生等の進歩によって多くの先進諸国でその制御が可能になったという点において、20世紀における人類の健康・福祉に大きく貢献してきた。

しかしながら、21世紀を迎えた現代にあっても、エイズ、マラリア、結核をはじめとする種々の感染症が、発展途上国を中心とする多くの国々で、人々を苦しめる大きな原因となっていることは、厳然たる事実である。ちなみに、地球的な規模で、マラリアは毎年270万人にのぼる人々の命を奪っており、アフリカだけで1時間に300人がエイズで亡くなっていると言われる。その結果、その他の感染症を含めると全世界での死亡者の約1/3が、依然として何らかの感染症が原因で命を落としていると推計されている。また感染症は、単にこれらの発展途上国住民の生命への脅威という保健医療上の問題にとどまらず、今や途上国の、経済・社会開発への重大な障害要因であると認識されている。

さらに感染症問題は、最近の新興・再興感染症の問題にみるように、先進諸国にあっても深刻な問題として再びクローズアップされてきた。その背景には、病原生物の薬剤耐性獲得や、高齢化社会・高度医療に伴なう易感染性宿主の増加、院内感染症等の諸問題がある。そして近年の目覚ましいバイオサイエンスの進歩は、これらの新たな感染症問題に対して、組換えワクチンや遺伝子導入免疫制御法の開発など、従来の感染症対策に分子遺伝学的側面を加えた、

新たな感染症予防戦略を確立する糸口を、見いだしつつあると言われる。

このような背景から、わが国の感染症研究は、いま、大きな転換期を迎えつつあるとすることができる。その一つは、世界のグローバル化が進むなか、昨年の九州・沖縄サミットでの感染症制圧論にも反映されるように、貧困と感染症の蔓延という悪循環にさいなまれる発展途上国の状況を含めて、全地球的規模で感染症制圧に向けた研究、対策を進めようとする機運の高まりである。わが国はその中において、主導的役割を果たすことを繰り返し表明しており、早急に研究体制を、世界に向けて発信する必要に迫られている。また、近年の生命科学の進歩をふまえて、従来のような感染症の診断、治療、予防といった実学的研究から、病原生物の病原因子、増殖機構などをターゲットにした科学療法の開発、宿主と病原体の相互関係の分子統御に基づく治療法の開発など、先端生命科学としての、より魅力的な感染症研究の新しいパラダイムを構築して行こうとする機運も、急速に高まりつつある。

このような背景から、本シンポジウムでは熱帯地方のウイルス・寄生虫性疾患を対象に、新しいワクチン戦略の展望と実際、新たに波及が懸念される感染症を含め、当面の予防対策の在り方と問題点、そして基礎研究を臨床対策へと繋げる、トランスレーショナル・リサーチといった視点から、討議するシンポジウムとして企画してみた。

1 熱帯感染症対策の新ワクチン戦略

新川 武¹, 只野 昌之², 松本 安喜³, 辻 尚利⁴, 馬 紹平²,
倉根 一郎⁵, 當真 弘¹, 佐藤 茂俊⁶, 岸本 亜耶乃⁶, 長嶺 勝⁷,
福永利彦², 清野 宏⁸, 佐藤 良也¹

琉球大・医・寄生虫¹, 琉球大・医・ウイルス², 東大・大学院・農国際動物資源³,
農水省・家衛試⁴, 国立感染症研・ウイルス2部⁵, 琉球大・農・育種⁶,
琉球大・遺伝子実験施設⁷, 阪大・微研⁸

遺伝子転換作物の開発は、「第一世代遺伝子転換作物」と呼ばれる作物の、「増産」を目的とするものから始まった(図1)。害虫に強い作物や、特定の除草剤に抵抗性を示す作物の開発など、従来の作物と比べ生産性を高めるこ

とが研究開発の課題であった。例えば、1994年に米国で商品化された、商品名「フレーバーセーバー」で知られる、日持ちのよいトマトは、実が熟するのを遅らせる、ポリガラクトシロナーゼ遺伝子のアンチセンス鎖が導入されてい

表1 植物バイオリアクターの応用

機能性蛋白質の種類	具体例	応用分野
単クローン抗体	抗虫菌抗体, 抗がん細胞抗体	感染予防, がん予防・治療
ワクチン抗原, 診断用抗原	B型肝炎ウイルス抗原, ウシロタウイルス抗原, 自己抗原(自己免疫疾患)	人畜の感染症予防
高栄養性蛋白質	母乳蛋白質, ダイズ蛋白質	生活習慣病・栄養失調予防
酵素類	セルラーゼ	工業用
血液凝固因子, サイトカイン	Factor VIII, インターフェロン	医療, 畜産分野での応用
代謝経路関連酵素類	バイオポリマー, ビタミン(カロチン)	工業, 医療, 畜産分野での応用

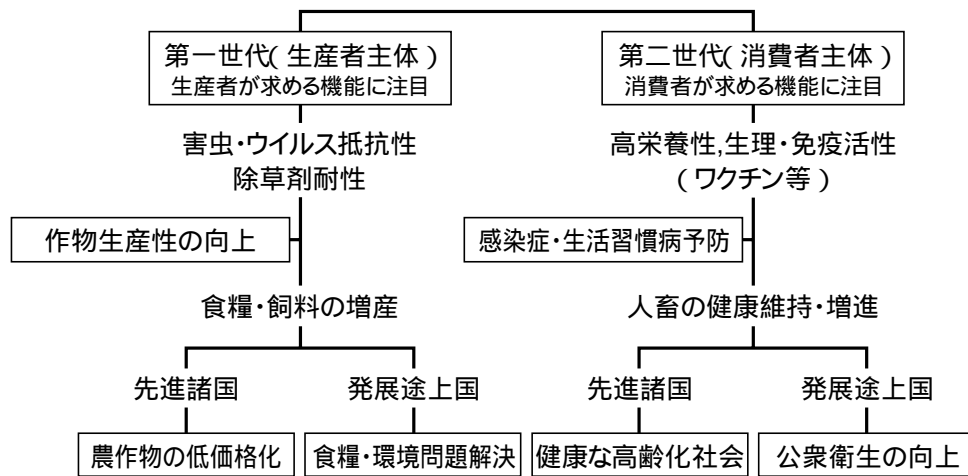


図1 世代別にみた組換え作物 - その目的, 応用分野からの区別

る。その他にも、殺虫性蛋白質遺伝子導入による、害虫に強いジャガイモや、グリホサート耐性遺伝子導入による、除草剤に強いダイズの開発、日本国内では、ウイルスに抵抗性を示すイネや、ジャガイモの開発も進められている。

近年の遺伝子転換作物の開発は、作物の「質的改善」を主な目的としており、特に、健康機能の向上に役立つような物質の生産を研究の課題としている(表1)。このような作物は、「第二世代」といわれ、栄養性の高いタンパク質やビタミン、鉄分等を蓄積させた作物から、抗体やワクチン抗原を生産する作物まで、様々なものがある。このように、第二世代に属する作物は、生理・免疫活性作用を持つ蛋白質の機能そのものに着目しており、先進国においては生活習慣病予防効果、さらに発展途上国における感染症予防効果が期待できる。さらに、このような機能性蛋白質を生産する作物は、ヒトに対してだけでなく、家畜動物に対しても同様な効果が期待でき、畜産や医学分野への貢献が期待されている。

世代別の遺伝子組換え作物の違い

第一世代の作物は、導入遺伝子が必ずしも消費者が求めるものではない。むしろ、その遺伝子およびその発現タンパク質を含むが故の懸念があとをたたない。これと対照的に、消費する側(ヒトや動物)が求めるような機能を持つ作物の開発が、第二世代遺伝子転換作物の目的である。第

一世代の場合、その作物が遺伝子組換えであるか否かは、作物やその商品に表示がなければ分からないが、第二世代の場合、導入遺伝子そのものが「商品価値」を高めるものであるため、表示をせずともそれが組換えによって、もたらされたものであるということが分かる。即ち、現在社会問題になっている、組換え作物に対する表示の問題が、第二世代の作物の場合は問題でなくなり、その「機能」を求める消費者だけが、組換えであることを承知の上で購入すればよいことになる。さらに、健康食品と医薬品との境界線も、消費者の懸念に対する解決となる。例えば、遺伝子組換え作物からできたワクチンは、例え「食べるワクチン」であっても、食品(あるいは健康食品)とはならず、医薬品扱いになると考えられる。組換え作物を食品とすれば問題があるが、医薬品の場合は問題とならない可能性が高い。なぜなら、遺伝子組換え技術を用いて作られた医薬品は、多くあるからである。我々は、こうした社会的状況の中で、感染症対策の一環としてのワクチン戦略を、植物の活用により、行うことができないかと考えている。

植物ワクチンの開発に向けて

農作物によって作られるワクチンは、「植物ワクチン(plant-based vaccines)」と呼ばれ、植物の可食部位にワクチンを発現させ、それを直接食べることによって免疫効果を期待するものは、「食べるワクチン(edible vaccines)」

と定義している。植物ワクチンの利点と問題点、今後の研究による改良の必要な点などを(表2)に示す。

植物ワクチンの研究を世界に先駆けて行った研究者の一人は、米国ミズーリ州セントルイスのワシントン大学の Curtiss 博士で、1980年代に共同研究者の Cardineau 博士らと共に虫歯の原因となる *Streptococcus mutans* の表面抗原 (SpaA) を、タバコに発現させることに成功した。彼らは、SpaA 抗原遺伝子を発現するトランスジェニックタバコの葉を乾燥させ、通常の餌に配合してマウスに与えた。葉の中に存在する組換え蛋白質は、腸管免疫組織での免疫応答を誘導し、その結果生じた抗 SpaA 抗体は、*S. mutans* の細胞表面蛋白を特異的に認識した。以後、1980年代後半から1990年代にかけて、様々な植物ワクチンに関する研究が進められてきた。例えば、米国の Tacket 博士らの臨床実験では、毒素原性大腸菌の LT 毒素 B 鎖 (LTB) 遺伝子を発現するジャガイモをヒトに食べさせ、血中および腸管内での抗 LT 抗体の誘導に成功した。このジャガイモは、腸管内での antibody-secreting cells (ASC) の活性化を促し、その ASC は、 10^9 の大腸菌を接種した場合に匹敵するレベルにまで達した。このような細菌蛋白毒素の一部を産生する植物以外にも、急性胃腸炎を引き起こすノーウォークウイルスや、B 型肝炎ウイルスに対する植物ワクチン、インスリン依存型糖尿病などの自己免疫疾患に対する、植物ワクチンなどの研究報告もある。また、ワクチン抗原による能動免疫だけでなく、抗体による受動免疫を誘導する単クローン抗体産生の研究も、積極的に進められている。例として、がん細胞特異的な抗原や虫歯の原因となるミュータンス菌表面抗原を認識する IgG や S-IgA、1 本鎖の抗体 (scFv) などのタバコによる産生がある。わが国における植物ワクチンに関する研究としては、帝京大学の岡田吉美博士グループのタバコによる B 型肝炎ウイルスのコア蛋白質 (HBcAg) 発現や、北海道グリーンバイオ研究所の、ウシロタウイルス抗原の発現、著者ら琉球大学医学部を中心とした研究グループによる、日本脳炎ウイルス抗原 (E glycoprotein) のタバコによる発現などがある。また、米国コーネル大学の Amtzen 博士の率いる、食べるワクチン研究プロジェクトチームは、将来的にヒトへ応用できるワクチン開発に向けて、生のまま食べられるバナナなどの果実による、ワクチンの生産を目指している。

著者らは以前、植物ワクチンによるコレラ毒素 B 鎖 (CTB) 遺伝子の発現系を開発し、トランスジェニック植

物による、食べるワクチンの可能性を示したが、現在は、抗コレラ毒素ワクチンとしての CTB というよりもむしろ、腸管免疫組織への、運搬体としての CTB の果たす役割に注目して研究を進めている。CTB 蛋白そのものは経口摂取しても毒性はなく、粘膜細胞表面のレセプター (G_{M1} -ganglioside) に高い親和性を有するため、粘膜免疫組織と親和性の低い蛋白質抗原を、CTB との融合蛋白として植物に発現させれば、ワクチン抗原の免疫原性を高めることが可能となる。例えば、免疫原性の高いウイルス抗原でも、経口で摂取する場合は、高い免疫効果を期待するのは難しく、免疫原性の高いウイルス様粒子 (VLPs) の形での免疫が望ましいと考えられている。しかし、本来 VLPs を形成しない抗原では、粘膜からの免疫原性は低く、食べるワクチンとしての応用は難しい。我々は、そのような抗原でも CTB (或いは、CTB と機能的に類似した LTB など) の粘膜免疫組織への運搬体を活用することで、免疫効果を向上できないかと考えている。つまり、トランスジェニック植物で発現する CTB と病原体由来蛋白質の融合体は、CTB の性質を利用して腸管粘膜リンパ組織に効率良く到達し、動物個体に高い免疫応答を誘導することが期待されるため、この方法は VLPs などの複雑な高次構造を単独では形成できない病原体蛋白質にも、広く応用できる可能性がある。

これまでの植物ワクチンに関する研究は、ヒトの感染症を対象にしたものがほとんどであったが、近年は家畜などの経済動物を対象にした、飼料作物による食べるワクチンの開発も、積極的に進められようとしている。家畜の感染症は、その経済的打撃が大きいいため、飼料作物によって産生されたワクチンによって家畜の疾病を低減できれば、その経済的効果は計り知れないであろう。また、感染予防のため使われている抗生物質の使用量を低減することにより、安全な食肉などの提供が可能になるだけでなく、薬剤耐性菌出現の問題解決にも、貢献できるのではないかと考えている。更に、人畜共通感染症に対する植物ワクチンが実用化されれば、公衆衛生的な観点からも重要な役割を果たすことが期待される。家畜疾病予防用の食べるワクチンの研究は、まだ始まったばかりといえるが、その例として、口蹄疫ウイルスの VP 抗原のシロイヌナズナや、アルファルファによる発現、およびその免疫原性に関する研究や、トウモロコシによる豚に感染する Swine-transmissible gastroenteritis coronavirus (TGEV) 由来の抗原の発現、および感染防御に関する研究報告がある。今後も、更に多くの家畜

表2 植物ワクチンの利点と問題点

利点	問題点、今後改良すべき点
従来の生産システムよりも生産の低コスト化が可能 (一般の農業技術の一部として可能)	ワクチンタンパク質の生産レベル向上を目指す (新しいベクターの開発等)
保存の容易さ (ワクチンの植物細胞内での安全性)	腸管免疫組織へのワクチンの運搬機能の向上や新しい免疫アジュバントの開発
接種の容易さ (食べるワクチン)	消化器管内での安定性の向上
有効性 (動物・臨床試験により立証され始めている)	不適切な免疫寛容の可能性とその免疫学的な弊害に注意する必要がある

表3 植物によるワクチン抗原, 及び単クローン抗体産生の例

導入遺伝子 (植物)	研究者 (国) 発表年
1. HBsAg (タバコ, レタス)	Mason/Arntzen (米) 1992 Kapusta/Legocki (ポーランド) 1999
2. LT-B (ジャガイモ)	Haq/Arntzen (米) 1995 Mason/Arntzen (米) 1998
3. CT-B (ジャガイモ)	Arakawa/Langridge (米) 1997
4. S-IgA (タバコ)	Ma/Lehner (英) 1998
5. NVCP (タバコ, ジャガイモ)	Mason/Arntzen (米) 1996
6. Mouse GAD67 (ジャガイモ)	Ma/Jevnikar (カナダ) 1997
7. CTB-human insulin (ジャガイモ)	Arakawa/Langridge (米) 1998
8. HBcAg (タバコ)	Tsuda/Okada (日) 1998
9. FMDV VP1(シロイヌナズナ, アルファルファ)	Carrillo/Borca (アルゼンチン) 1998 Wigdorovitz/Borca (アルゼンチン) 1999
10. TGEV glycoprotein S (シロイヌナズナ)	Gomez/Escribano (スペイン) 1998
11. RHDV VP60 (ジャガイモ)	Castanon/Parra (スペイン) 1999
12. Human GAD65 (ジャガイモ)	Arakawa/Langridge (米) 1999
13. HCMV glycoprotein B (タバコ)	Tackaberry/Ganz (カナダ) 1999
14. Human rotavirus VP6 (ジャガイモ)	Yu/Langridge (米) unpublished
15. JEV E glycoprotein (タバコ)	Tadano/Arakawa (日) unpublished

HBsAg: Hepatitis B virus surface antigen; **LT-B:** Heat-labile enterotoxin B subunit; **CT-B:** Cholera toxin B subunit; **NVCP:** Norwalk virus capsid protein; **GAD:** Glutamic acid decarboxylase; **HBcAg:** Hepatitis B virus core antigen; **FMDV:** Foot-and-mouth disease virus; **TGEV:** Swine-transmissible gastroenteritis coronavirus; **RHDV:** Rabbit hemorrhagic disease virus; **HCMV:** Human cytomegalovirus; **JEV:** Japanese encephalitis virus

感染症に対する植物ワクチンの研究が, 進められると考えられる。現在までの人畜感染症に対する植物ワクチンの開発に関する, 主な研究報告を(表3)にまとめる。

植物ワクチン開発研究の持つ社会的意義

従来, 細菌やウイルスによる感染症の予防には, 不活化あるいは弱毒生ワクチンが用いられてきた。これらのワクチンにより, 対象となる疾患は減少してはいるが, その製造には, 不純物による副作用や弱毒生ワクチン株の強毒化を防ぐために, 高度な生産管理技術が必要である。また, 新しい感染症(新興感染症)の出現により, それらに対するワクチンの開発は急務であるが, 開発製造に対する厳しい基準が, 新しいワクチンの実用化の妨げとなっている。さらに, 既に制圧された感染症の再流行(再興感染症)に対して既製のワクチンの使用が, 効果や副作用の現行基準の面から躊躇される場合も想定される(結核など)。一方では, ワクチンによる予防の対象が重篤化しやすい病気から軽症な病気, あるいは発症が稀な病気へと広まり, ワクチン開発への負担が増大しつつある。これらの状況からも, ワクチンの種類が増加し続けるなら, 一回の接種で多くの種類の感染症を予防できる複合型ワクチンや, 容易な接種法(経口ワクチンなど)の開発も重要となる。

植物ワクチンは, 感染防御機能を持つ作物として経口摂取が可能のため, 生産過程において高度精製技術を必要とせず, 不純物による副作用の問題がない。したがって, 大量生産が容易であるため, 世界的な要求に対応できる可能性がある。また, 新しいワクチンの開発を, 比較的早急に

行える可能性もある。さらに, 発現ベクター上で遺伝子の操作が簡単なことから, 既に作成した植物ワクチンの改良を, 容易, かつ迅速に行えるメリットがある。このことは, 病原体の持つ抗原性の多様性や, 変異に即応できる可能性を示す。作成した種々の作物を, サラダのように組み合わせることにより, 一度に複数種類のワクチン抗原を摂取し, 複合ワクチンに類似した効果を生み出す方法も考えられる。

植物ワクチンの最も魅力ある要素は, そのコスト面での優位性である。従来 of ワクチンは, その免疫効果の面からみると, 極めて優れたものがあるが, 感染症の浸淫地域の多くは経済途上国がほとんどで, たとえ生産面でのコストダウンが成し遂げられても, それを広めるためにコストがかかりすぎるので, 世界的な普及が極めて困難である場合が多い。しかし, 植物ワクチンの場合, その生産過程が植物育成という, 従来 of 農業生産の一部として成就され, 特殊な施設や技術を必要としないため, ワクチンの生産コストを大幅に削減できる。さらに, その接種に関しても, 特に食べるワクチンの場合は, 「食べる」という極めて原始的なレベルで行われるため, 経済的に極めて優れたシステムと考えられる。現在, このコンセプトを基に, 著者らのグループが日本国内外の研究者と共同で進めている, 植物ワクチン研究の例を(表4)に示す。

終りに

ヒトや家畜動物を, 感染から守る食べるワクチンは, 次世代の新しいワクチンとして魅力あるものであるが, このようなワクチンが将来的に実用化されるまでには, 多くの

表4 現在進行中の主な植物ワクチンに関する研究

疾病	ワクチン抗原	ワクチンの対象
日本脳炎ウイルス	E glycoprotein, prM	ブタ
狂犬病ウイルス	G glycoprotein	イヌ, その他の動物
日本住血吸虫	Paramyosin, GST	ブタ
マラリア原虫	Pfs28, Pvs25, Pvs28 (伝播阻止ワクチン)	ヒト
ヒトロタウイルス	VP2, VP4, VP6, VP7, NSP4	ヒト
デングウイルス	E glycoprotein	ヒト
自己免疫疾患	Insulin, GAD65, ICA69等 (IDDM) Type II collagen (Rheumatoid arthritis)	ヒト
新しい免疫アジュバントの開発	MCT(アミノ酸置換コレラ毒素: 無毒性)	ヒト, 動物

問題を解決しなければならないことも事実である。例えば、作物由来のワクチン抗原の経口摂取によって、どの程度持続的な感染防御免疫応答をもたらすことが可能か、ワクチン抗原特異的な経口免疫寛容の誘導による弊害がないか、効果的なワクチンとして蛋白質由来の免疫アジュバントや、CTB, LTBなどの腸管免疫運搬体の使用は不可欠なのか、組換え蛋白質の経口摂取による、細胞性免疫の誘導は可能となるのかなどの、幾つかの疑問や問題点を解明、解決しなければならない。また、技術面の問題だけでなく、社会的な問題もある。特に環境や、人畜の生体への影響である。組換え作物が生態系に及ぼす影響や、組換え作物を直接、または間接的に摂取することに対する健康面での影響などは重要な課題である。今後、組換え作物に対する環境面、健康面での消費者側からの根本的な懸念に対して、科学的に或いは倫理的にどのように対処していくかが、最も重要な課題となるであろう。特に表示の問題に関し、日本政府は消費者からの懸念の声に応え、部分的に表示の義務化に踏み込むことになる。即ち、国民の知る権利を守るための法律といえるであろう。しかし、カロリーベース食糧自給率が、4割程度しかない我が国は、米国などの農業大国が組換え作物に肯定的立場をとる限り、組換え作物、及びその加工品を完全に日本の市場から排除することは、実質的に不可能であるとの声もある。非組換え作物に固執すれば、消費者にとって作物や、その加工品の価格が向上する事態となることを、危惧する人々がいることも事実である。

日本国内外において、遺伝子組換え作物に対して、未だ十分な社会的理解が得られない理由のひとつに、米国を中心に始まった初期の組換え作物の開発が、細菌由来の殺虫性蛋白質を産生する作物や、特定の除草剤に抵抗性を示す作物など、消費者が求めるような性質ではなく、生産者側の一方的な利益追求を前提したことに、原因があると指摘する学者も少なくない。また、「遺伝子組換え」という、得体の知れないものに対する恐怖感が、消費者の間で広まっていることも事実である。それを反映して、日本のメーカーは、「遺伝子組換え大豆未使用」というような宣伝文句で、商品の販売にのりだし、その風潮を助長しているかのようにも見える。しかし、我々の身近で現に遺伝子組換え技術によって作り出された製品には、特に、医薬品の分野では多数ある。例えば、糖尿病患者に用いられるインス

リン、癌やC型肝炎の治療に使われるインターフェロン、貧血の治療に使われるエリスロポエチン、B型肝炎のワクチンなどがそれである。また、遺伝子組換え技術によって、Factor VIIIなどの血友病患者に投与する、安全な血液凝固剤が製造できれば、薬害エイズ問題も起こらなかつたかも知れない。こうした、遺伝子組換え技術の多大な恩恵を受けている現代社会は、その技術のもたらす利益にも着目すべきであると考えられる。

消費者の知る権利に関し、第一世代の作物の場合、表示なしでは組換えか非組換えかを知ることは、実質的に不可能だが、組換え蛋白質の機能そのものに着目する第二世代の組換え作物の場合、消費者の知る権利は必然的に保証される。例えば、ダイズ蛋白質を産生するコマヤ、ワクチン蛋白質を産生するバナナなどの場合、それらの産生する組換え機能性蛋白質のことを知らずに食べるということは、あり得ないからである。しかし、組換え作物を飼料として家畜動物に与え、その肉や加工品を摂取する場合には、間接的に組換え作物を摂取したという風にも考えられ、組換え作物の間接的な人体への影響などは、厳しく追及されることになるであろう。

近年、遺伝子組換え作物は、このような幾つかの問題を抱えながらも、米国はもちろんのこと、日本のバイオ関連の産業界も、第二世代遺伝子転換作物の持つ将来性に注目し始めている。こうした新しい遺伝子組換え作物の開発は、農林水産業や医学分野や、さまざまな産業界での幅広い応用範囲で、新世紀のバイオ産業の中心的役割を担う可能性がある。我々研究者は、このような植物を利用したバイオテクノロジーの研究が正しく国民に理解され、そこから生じ得る多大な利益を、我が国が失うことにならないよう、努力する義務があると考えられる。

参考文献

- 1) Arakawa, T., Chong, D.K.X., Merritt, J.L. and Langridge, W.H.R. (1997): Expression of cholera toxin B subunit oligomers in transgenic potato plants. *Transgenic Res.*, 6, 403-413
- 2) Arakawa, T., Chong, D.K.X. and Langridge, W.H.R. (1998): Efficacy of a food plant-based oral cholera toxin B subunit vaccine. *Nat. Biotechnol.* 16, 292-297
- 3) Arakawa, T., Yu, J., Chong, D.K.X., Hough, J., Engen, P.C. and

- Langridge, W.H.R. (1998): A plant-based cholera toxin B subunit-insulin fusion protein protects against development of autoimmune diabetes. *Nat. Biotechnol.*, 16, 934-938
- 4) Arakawa, T. and Langridge, W.H.R. (1998): Plants are not just passive creatures! *Nat. Med.*, 4, 550-551
- 5) Chong, D.K.X., Roberts, W., Arakawa, T., Illes, K., Bagi, G., Slatery, C.W. and Langridge, W.H.R. (1997): Expression of the human milk protein, β -casein in transgenic potato plants. *Transgenic Res.*, 6, 289-296
- 6) Haq, T.A., Mason, H.S., Clements, J.D. and Arntzen, C.J. (1995): Oral immunization with a recombinant bacterial antigen produced in transgenic plants. *Science*, 268, 714-716
- 7) Koncz, C., Olsson, O., Langridge, W.H.R., Schell, J. and Szalay, A.A. (1987): Expression and assembly of functional bacterial luciferase in plants. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 84, 131-135
- 8) Ma, J.K.-C., Hiatt, A., Hein, M., Vine, N.D., Wang, F., Stabila, P., van Dolleweerd, C., Mostov, K. and Lehner, T. (1995): Generation and assembly of secretory antibodies in plants. *Science*, 268, 716-719
- 9) Mason, H.S., Ball, J.M., Shi, J.-J., Jiang, X., Estes, M.K. and Arntzen, C.J. (1996): Expression of Norwalk virus capsid protein in transgenic tobacco and potato and its oral immunogenicity in mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 93, 5335-5340
- 10) Mason, H.S., Lam, D.M.-K. and Arntzen, C.J. (1992): Expression of hepatitis B surface antigen in transgenic plants. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 89, 11745-11749
- 11) Mitra, A. and Zhang, Z. (1994): Expression of a human lactoferrin cDNA in tobacco cells produces antibacterial protein(s). *Plant Physiol*, 106, 977-981
- 12) Thanavala, Y., Yang, Y.-F., Lyons, P., Mason, H.S. and Arntzen, C. J. (1995): Immunogenicity of transgenic plant-derived hepatitis B surface antigen. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 92, 3358-3361

2 経粘膜ワクチンによる日本脳炎予防対策

只野昌之

琉球大・医・ウイルス

日本脳炎 (Japanese encephalitis: JE) は死亡率が高く、回復後も後遺症が高率に残ることから、流行地では深刻な問題となっている。本症の起因ウイルスはJEウイルス (JEV) で、蚊の吸血によって伝播する。JEVは多くの脊椎動物に感染するが、ブタが増幅動物として重要な役割を演じており、ヒトは終末宿主と考えられている。また、JEVの主な媒介蚊であるコガタアカイエカは、温帯から熱帯までの広い地域に生息し、主に水田で発生する。したがって、米と豚肉を食材とする食文化とJEの間には、密接なつながりがあると思われる。事実、本症は東アジアから東南アジアを経て、南アジアに至る米食文化圏で多発し、最近ではオーストラリアにも上陸し、分布は拡大する傾向にある。流行地が発展途上国なので、正確な数字は把握されていないが、少なくとも年間50,000人の患者が発生し、その内10,000人以上が死の転帰をとっているとWHOは推定している。ヒトにおけるJEV感染のほとんどが、不顕性であることを勘合すると、流行地では毎年数千万人がJEVに感染してJEのリスクに曝されていることになり、他の感染症と同様に何らかの対策が必要と思われる。流行地のほとんどが困窮にあえぐ途上国であることから、特にJE対策に経験を持つわが国のような先進国が、手助けをするのは責務である。

現在、本症に対する特効薬はなく、ワクチンと媒介蚊コントロールがJE対策の両輪として考えられている。かつて、わが国は毎年多数のJE患者が発生していたが、最近では数えるほどに激減してしまい、過去の感染症になりつつある。わが国でJEが激減した理由として、ワクチンの普及と、住民が媒介蚊に刺されなくなったことが考えられ

ているが、後者に関しては網戸の普及、家屋の隙間が少なくなった、あるいは周囲に蚊の繁殖場所が少なくなった等、住環境が整備されたことが大きく寄与していると思われる。途上国で住環境を、わが国のように整備することは、現実的とは思えない。また、途上国のデングやマラリアの対策で実施されている媒介蚊コントロールが、JEの対策にどれだけ有効かは、これから詳細な検討を進める必要がある。したがって、途上国における日本脳炎対策には、ワクチンを普及させて住民の免疫レベルを高めることが、現時点での効果的方策であると思われる。現行のワクチンには、わが国が開発した不活化ワクチンと、中国が開発した生ワクチンがある。前者は効果と安全性において優れているが、後者は価格面で優れている (安価) と思われる。何れにしても、両者とも運搬や接種にかかる経費は変わらないと思われる。現行ワクチンを普及させてJE対策を行うなら、流行国が経済発展を遂げるまでは、先進国の絶大な経済支援が必要である。一方、流行地の途上国が経済発展を待たずして、自助努力で行うなら、今までのワクチンに比べて格段に安価で、かつ接種が簡便な新しいワクチンの開発が必須である。このような理由も含めて、将来のワクチンとして、幾つかの新しいワクチンが、世界中で研究されている。例えばDNAワクチンは、従来の不活化ワクチンに比べると、製造手順が統一でき、安定性も高いことから、生産や保存、運搬にかかる経費を大幅に削減できると期待されているが、十分な免疫を得るには大量のDNAを必要としたり、接種に注射器や遺伝子銃のような特殊装置を必要とするなど、克服すべき課題が残っている。また、防御免疫に必要な抗原蛋白を遺伝子工学的手法で大量発現させ、それをワクチ

ン抗原とするリコンビナントワクチンや、複数のウイルス遺伝子を組換えて作出されたキメラウイルスを、弱毒生ワクチンに用いる研究等も行われている。いずれも未だ実用化されていないが、安全性、有効性、安定性、価格、接種の簡便性などで現行ワクチンより卓越した新しいワクチンが開発されることが期待（渴望）されている。特に、流行地の発展途上国では経費が安く、接種が簡便であることが重要である。

最近、ワクチン抗原を植物で発現させ、これを食べるだけで免疫を誘導できる「食べるワクチン」の開発が盛んに行われている。従来のワクチンと異なり、ワクチン抗原を発現している野菜や果物を食べるにより、腸管粘膜から免疫し、病気を予防しようというのがねらいである。原理的には通常の農業技術で栽培でき、精製は勿論、加工も不必要で、単に食べるだけで病気が予防できる点で、「食べるワクチン」は、今までのワクチンより有利と考えられ、新しいワクチンの選択肢の一つになり得ると思われる。しかし、ワクチン成分が腸管に到達して免疫を誘導する前に、胃酸や消化酵素で変性・破壊されるのではないかと疑問や、たとえ腸管に達したとしても、粘膜表面に結合して抗原として認識され、腸管周辺のリンパ組織で免疫が誘導されるのかという疑問がある。また、免疫が成立したとしても局所免疫にとどまり、腸管や呼吸器を侵入門戸としないウイルスに対しては、予防効果がないのではないかと疑問もある。JEVが属するフラビウイルス科のウイルスの研究で、粘膜免疫による予防の考え方は皆無ではない。例えば、ダニ媒介性脳炎や黄熱の予防免疫を、鼻腔粘膜からアプローチすることが検討されているが、何れも弱毒株を用いた感染免疫である。また、アデノウイルスベクターを用いた、JEの経口免疫が試みられているが、これは遺伝子治療法の応用で、実用化が期待されているが、宿主が保有するアデノウイルスに対する免疫や、ベクターによる炎症等の副作用が懸念される。ワクチン抗原を微小カプセルに封入して経口投与し、腸管から免疫しようという試みがあるが、これは「食べるワクチン」の概念にもっとも近く、ワクチンの単価を下げることであれば、実用化が期待される。

共同研究者の新川は、粘膜親和性の高いコレラトキシンBサブユニット(CTB)とインシュリンの融合蛋白を、ジャガイモで発現させ、マウスへの経口投与でインシュリンに対する液性免疫が、分泌型のIgA抗体(腸管内;局所免疫)のみならず、IgG抗体(血液中;全身免疫)としても産生されることを報告した。この方法を応用すれば、粘膜親和性のない蛋白でも、CTBとの融合蛋白として発現させて、経口摂取することにより、腸管粘膜を介して血液中のIgG抗体を誘導することが可能になり、応用範囲がさらに広がる。我々のグループは、新川の方法を応用して、CTBとJE抗原の融合蛋白を発現するトランスジェニック植物を作製し、「食べる日本脳炎ワクチン」としての可能性を検討している。また、マラリアなど他の病原因子に対する「食べるワクチン」の研究開発も、平行して行ってい

る。今回はその第一段階として、CTBと目的蛋白の融合蛋白を発現する植物発現ベクターの構築と、そのベクターを用いたCTBとJEウイルス抗原の融合蛋白の発現と、発現融合蛋白のマウス免疫実験等について紹介し、経粘膜免疫ワクチンによる、日本脳炎予防対策について考察したい。

市販の植物発現ベクターpBI121の35Sプロモーター下流にCTBcDNAを挿入し、次に種々のサイズでJEVcDNAのエンベロープ(E蛋白領域)を、CTB下流に挿入した(pBICTB/JEシリーズ)。CTBとJE抗原が互いに干渉しないように、両領域の間にはグリシンとプロリンの繰り返し配列をヒンジとして挿入し、JE抗原領域の下流には、小胞体蓄積シグナルのアミノ酸配列を付加した。作製したpBICTB/JEシリーズをアグロバクテリウム(土壌細菌の一種)に導入し、菌体内における発現の有無を検討したところ、JEVのE蛋白のC末端約三分の一に当たるドメイン3がCTBとの融合蛋白(C3と略)として発現することが確認されたが、E蛋白全体を含むコンストラクトでは、発現が確認できなかった。次に、CTB/JE-E融合蛋白C3を発現する菌体の粗抽出液を、経粘膜免疫(経口投与と経鼻接種)、および腹腔内接種のルートでマウスに免疫し、発現融合蛋白C3の免疫原性を検討した。融合蛋白を発現している菌体粗抽出液を、経口投与および経鼻接種の経路で免疫した2つのマウスグループでは、何れのルートでも接種した抗原に対する、特異抗体の産生が血液中に認められたが、菌体成分に対する抗体は産生されなかった。一方、菌体粗抽出液を腹腔内接種したマウスグループでは、融合蛋白に対する抗体産生は認められたが、菌体成分に対する抗体の産生も認められた。これらの結果から、CTB/JE-E融合蛋白は、それ自身が粘膜を介して特異抗体を選択的に誘導するが、共存する夾雑成分の免疫を増強する、アジュバント効果はないことが示唆された。さらに、このマウス免疫実験のコントロール実験として、現行JEワクチンの鼻腔内接種を粘膜免疫アジュバント(コレラトキシン;CT)の存在下、非存在下で行った。接種したワクチンの量は、マウス腹腔内接種で、十分な中和抗体を誘導するのに必要な抗原量の約20倍量で、計4回の免疫の後に血中IgG抗体を測定したところ、CTを用いなくても抗JE-IgG抗体が産生されたが、CTを用いたグループでは免疫応答が増強された。次に鼻腔内接種で、抗体を誘導するのに必要な、最低ワクチン量を推定するために、段階希釈したワクチン抗原によるマウス免疫実験を行ったところ、少なくとも1回の免疫でマウス一頭当たり、腹腔接種で必要な量の2倍必要であることがわかった。また、抗体を誘導し得る免疫回数について検討したところ、腹腔内接種では2回で充分であるが、鼻腔内接種では3-4回の免疫の後に、抗体を産生することがわかった。これらの結果から、現行JEワクチンによるマウス免疫において、従来の腹腔内接種と鼻腔内接種を比べると、注射器を用いない鼻腔内接種法でも、十分な免疫が可能ながわかったが、免疫を誘導するのに必要な抗原量と、免疫回数では不利であった。

ここまでの研究で、CTBとJEV-E蛋白(ドメイン3)

の融合蛋白を、植物発現ベクターを用いたアグロバクテリウム系の系で、発現させることができた。マウス免疫実験で、菌体の粗抽出物にもかかわらず、経口および経鼻の両粘膜免疫では、発現融合蛋白に対する免疫が選択的に誘導され、菌体成分に対する抗体は産生されなかった。この結果は、我々の考えている「食べるワクチン」が、精製することなしに単に食べるだけで予防できるということを、強く支持している。また、誘導された抗体は、IgG抗体として血液中に検出されたので、粘膜を侵入門戸としない病原体にも、応用可能なことが示唆される。しかし、我々の発現システ

ムでは、E蛋白全体を含む融合蛋白の発現には至っていない。発現しない理由として、全体の分子量が大きすぎて、発現効率が低くなったのかも知れない。また、発現はしているが、融合蛋白内の互いのパートが干渉して、立体構造に影響を及ぼし、ペンタマー構造を作れなくなって、GM1ガングリオシドに結合できなくなったために、検出できなかったのかも知れない。現在、発現ベクターを見直して、プロモーターのタンデム化や、CTBと目的蛋白の間に設定したヒンジ配列の伸長により、改良を試みている。

3 西ナイルウイルスのわが国への波及と予防対策

森 田 公 一

長崎大・熱帯医研・分子構造解析

West Nile Virus (ウエストナイルウイルス、または西ナイルウイルス) は、1937年にナイル川源流が流れるウガンダ国の West Nile 地域において、発熱症状のウガンダ人女性の血液から初めて分離・同定され、その患者の居住地域の名を取って命名された。このウイルスは、日本脳炎ウイルスと近縁のウイルスであり、両ウイルスに対する抗体は広い交差反応を示す。

西ナイルウイルス感染によるヒトの臨床症状は、デング様症状から脳炎、肝炎症状と極めて多彩であるが、一般的には1～6日の潜伏期の後、軽度の発熱、頭痛、筋肉痛、全身痛、倦怠感、食欲不振を初発症状として発症する。不顕性感染も多く見られ、成書ではこのウイルスを West Nile Fever Virus (西ナイル熱ウイルス) と呼んでいるものもある。発熱の中期から後期にかけては約半数の症例で、デング熱様の発疹が胸部、背中、上肢に出現するが、通常1週間以内に完全に消失する。リンパ腺腫脹はよくみられるが、時に咽頭痛や消化器症状(嘔気、嘔吐、下痢、腹痛)も出現する。このような軽症の症例は、3～6日で急速に回復する。また髄膜炎、脳炎は高齢者に多いとされている。

西ナイルウイルスは、蚊と鳥の間で感染を繰り返すことで種が維持されており、媒介蚊が生息可能なウガンダ・エジプトを含む、ほとんどのアフリカ諸国や、ヨーロッパ、旧ソ連邦の国々、地中海諸国、パキスタン、インド西部において、ウイルスの存在と患者発生が確認されているが、日本を含む東アジアや、南北アメリカ大陸には、従来存在していなかった。しかし1999年8月に、米国ニューヨーク市において、7名の死亡者を含む62名の西ナイルウイルス感染者が突発的に発生し、世界を驚かせた。その後、患者から分離された西ナイルウイルスの遺伝子解析が行われた結果、この西ナイルウイルスは、中東のイスラエルあたりから、何らかのルートでやって来たものであることが明らかとなった。さらに、ニューヨークに侵入した西ナイルウ

イルスは、ニューヨーク市を含む米国西海岸地域で越冬し、2000年の夏にも再度ニューヨークに出現して患者を発生させている。即ち、西ナイルウイルスはすでに北アメリカ大陸西岸に土着してしまったようであり、この地域の保健衛生上の継続的な問題として定着した。またこの米国での流行では、イエカ類が重要な媒介蚊となり、カラス、ハトなど人の近くににいる鳥類がウイルス増幅動物であった。

我が国に、西ナイルウイルスが侵入する可能性はある。米国でも、中心的な媒介蚊であったイエカ類の蚊は、我が国でも夏になると東京をはじめ、都会にも地方にも多く発生しており、ウイルス保有・増幅動物である鳥類も、カラス、ハトなど我々の身近なところに多数存在している。西ナイルウイルスにとっての生息環境は、日本のほとんどの都市で、ニューヨークと何ら変りはない。日本で西ナイルウイルス感染患者が発生し、患者の血清が通常の血清診断に出された場合、血清学的に日本脳炎と診断される可能性が高く、今後は少なくとも大都市部において発生した、日本脳炎が疑われる患者については、西ナイル病との鑑別しておく必要があると考えられる。日本脳炎ウイルスと西ナイルウイルスでは、主要な媒介蚊に違いがあり、したがって予防法(蚊の防除)にも差があるので、西ナイルウイルスの本邦への侵入に関しては充分警戒して、侵入早期に発見し、対策を講じることが重要であると思われる。また動物実験では、日本脳炎ウイルスに対する免疫は、西ナイルウイルスにも防御効果があるとする報告もあり、現在、日本人がワクチン接種や自然感染により、保有している抗日本脳炎抗体が、西ナイルウイルスに有効であるのか否か、興味のあるところである。

近年、地球規模での人・動物の移動はさらに増加しており、21世紀に入ってもその傾向は続くものと考えられる。このような状況にあって、我が国にも西ナイルウイルスが侵入する可能性は十分考えられる事であり、今後、臨床、

医学研究, 保健行政, その他, 獣医学領域などの各分野において, 十分な警戒と事前の対策が必要であると思われる。そのためには, 1) 医療, 公衆衛生領域の連携を強化, 2) 獣医学や鳥学分野の研究者と医学関係者の情報交換, 3)

動物, 蚊などの異常についてのサーベイランス体制の強化, 4) 日本脳炎患者についての, 西ナイルウイルスに対する特異的 IgM 抗体検査, 5) 海外渡航者の有症者についての, 検査の強化などが重要であると思われる。

4 蚊帳 (IBN) によるマラリア予防対策

小林 潤

琉球大・医・寄生虫

1960年代に WHO によって推進されたマラリア根絶計画は, マラリア対策の困難さから, 現在, 制圧政策へと変換を余儀なくされている。しかしながら現在でも熱帯地域では, AIDS, 結核等と並んで感染症対策のなかでその蔓延が最重要課題となっている。1999年より WHO では, Roll Back Malaria イニシアチブに基づき, メコン川周辺 6 カ国においてマラリア対策の推進をはかったが, この中でラオスでは現在マラリア対策のなかで有効とされる, Impregnated Bed Net (IBN) を使ったマラリア対策の強化を推進することが提言された。日本国無償援助, JICA もこのプログラムに準じてサポートを開始し, さらに文部省国際学術研究費プロジェクトの協力のもと, そのモニタリング, 評価をパイロット地区で行った。この結果をもとに, 今回対策の効果と問題点を報告する。

IBN プログラムは, ベクターコントロールの一つであることはいままでもないが, コミュニティーベースを基本とするために, モニタリング, 評価には多方面からのアプローチが必要である。我々の調査では, 住民感染状況調査, 媒介蚊調査, KAP study の 3 方面からアプローチし, 評価を行った。その結果, IBN 配布村において住民感染率の著大な減少がみられた。近年 IBN は, 殺虫剤を浸透しない通常の蚊帳の配布と, 効果にあまり差はみられないという報告が, 他国においてみられるにもかかわらず, ラオスではプログラムの効果がみられている原因を追究するために, 媒介蚊の調査, KAP study による住民行動調査を行った。パイロット地域では, 現在 *Anopheles dirus*, *An. minimus* と 2 種のベクターが, マラリア感染に関与していると予想されており, このなかでも *An. dirus* が重要であると考えられる。この *An. dirus* の経産率が, IBN の施行後減少していることが確認された。さらにパイロット地区での媒介蚊の吸血習性は, 人間嗜好性が極めて高いこと, 10時から3時の住民就寝時間に吸血する傾向が強いことも確認されたことから, IBN が媒介蚊密度を効果的に減少させていると考えられた。また KAP study から住民の蚊帳の使用率は, 極めて高いことが明らかになったことから, これらの地域での IBN の有用性が人間行動からも実証された。

パイロット村では蚊帳の使用率は極めて高いが, “マラリアは蚊が媒介していることにより, 起こること”を知る

住民は40%前後であったため, 啓蒙活動が十分であったとはいえなかった。マラリア感染率の減少が確認されたが, いまだ10-20%程度の感染率がみられること, またプロジェクトが一時的なものとなってしまうと, マラリア感染率の再現が起こることも十分に考えられる。これらの改善, 阻止のためには効果的住民啓蒙活動をはかり, 住民によるプロジェクトの継続性を狙う必要がある。現在国策として Information Education Communication (IEC) 戦略の検討が開始され, 我々のプロジェクトにおいても有効なモデルを模索している。

マラリア対策のなかで, IBN の施行とともに, 集団検診, 治療が行われているが, これは対策の基本的要素であることのみならず, IEC にも関連するものである。なぜなら住民にとって最も興味があることは, その人の現在の健康とそれに対する治療であるからである。従来の集団検診法では結果から治療まで, 最低2-3日を要していたが, Dip Stick といわれる簡易診断法を用いれば, 採血後約3分で検査結果が得られるために, 検診と同時に治療を行うことができる。このことから Dip Stick を使用した検診, 治療は住民の意識の向上につながる。さらに衛生教育を兼ね合わせることによって, 効果的な住民へのアプローチが行えると考える。また, 小グループのグループディスカッションを, IEC 活動の重要な要素として盛り込んでいる。これは一方的伝達方式ではなく, 住民自らの参加を促すものである。これらの兼ね合わせにより, 効果的住民への啓蒙が行われ, IBN プログラムの継続的成功をねらっている。また, 今後これら効果の解析を行う予定である。

ところでラオスにおいては, 異なった地理条件で異なった媒介蚊が存在することが推測されるが, 我々が調査しているカムアン県においても, 少なくとも3種のベクターの存在, またベクターそれぞれに異なった吸血習性を持っていることが推測される。さらにラオスでは, 少なくとも60以上の異なった民族があり, それぞれ異なった生活習慣を持っている。これらのことから, パイロット地域のみならず, 対策の有効性の評価は, 地域ごとに行われていかなければならないだろう。

また IBN プログラムは, その継続性が重要なポイントであり, プログラムの評価, 計画が適切に行われていかな

なければならない。村落中心型プロジェクトであっても、蚊帳の配布使用状況、資金回収状況、啓蒙活動の浸透状況、マラリア感染状況、ベクターの発生状況が常に把握されていないと、広範囲に適切なプログラムは推進されない。これらのデータの蓄積に、有効なデータベースと、視覚的にマラリア対策を解析できる、GIS (Geographic Information

System) の開発を行った。このことから IBN 施行状況、住民の感染状況、住民意識、媒介蚊発生状況が地図上に容易に示せるようになった。今後データの蓄積によって、マラリア対策の評価が、視覚的に行えることが期待されている。さらには疾病流行と地形の解析、衛星画像の応用へと発展を視野に入れている。

5 沖縄における糞線虫症と臨床的対策

座 覇 修

琉球大・医・第一内科

はじめに

近年の社会衛生環境の改善、生活様式の近代化、および組織的な寄生虫病対策によって、わが国の多くの腸管寄生虫患者は激減した。糞線虫症は撲滅までには至らなかったが、低い感染率で推移しているものと考えられていた。しかし1988年、糞線虫に対して検出感度の高い普通寒天平板培地法が開発され、沖縄県下各地域における浸淫状況の調査から、今日でも住民の多くが高率に感染していることが明らかになった。

糞線虫症は、宿主側の免疫能の状態によって、臨床的に著しく異なる経過をとる。特に基礎疾患の認められない症例では、特徴的な臨床症状に乏しく、重篤な合併症を伴うことなく、慢性に経過することが多い。他方、免疫の低下のみられる症例では、種々の重篤な合併症を併発し、致命的な経過を辿る場合がある。本シンポジウムでは、特に重症化例の臨床像を紹介し、重症化予防のための、臨床的対策がいかにあるべきかについて述べる。

1. 生活史

糞線虫は土壌に生息し、感染能力を有するフィラリア型幼虫が、主に裸足から経皮感染する。感染したフィラリア型幼虫は血流、リンパ流を介して肺に移行し、肺胞壁の毛細血管を破り、肺胞内に脱出する。肺胞内に脱出した後、気道を上行して喉頭・咽頭を経て、嚥下によって食道に移行し、最終的に十二指腸や小腸上部の粘膜内に寄生し成虫になり、粘膜内に産卵を行う。虫卵から孵化したラブジチス型幼虫は糞便と共に体外に排泄されるが、一部は消化管を通過する間に感染能力を有するフィラリア型幼虫に変化する。フィラリア型幼虫は、消化管壁、肛門周囲の皮膚を突き破り、再び血流、リンパ流を介して肺に移行し、最終的に十二指腸、上部小腸粘膜に寄生する。このように、宿主内で感染を繰り返すことを自家感染といい、糞線虫に極めて特異的な性質である。このため長期的、あるいは一生感染が持続し、本症の自然治癒はほとんど望めないと考えられている。

2. 診断法

糞線虫は、糞便内に排泄される幼虫の数が少ないため、従来の直接塗抹法、ホルマリン・エーテル法、試験管内濾紙培養法では、十分な検出効果を上げることができない。普通寒天平板培地法とは、寒天培地上にみられる這痕を辿っていき、虫体を見つけだす方法であり、従来の方法より優れた検出感度を示す。以下に、普通寒天平板培地法の概要について述べる。

糞線虫のシャーレ外への脱出防止のため、シャーレの壁が二重構造になっているものを使用することが望ましい。はじめに、滅菌済みのシャーレの内側に、普通寒天培地を作成する。次いで寒天培地の中央に拇指頭大(約3g)の便をおいて、28℃で24-48時間培養を行う。糞線虫がシャーレの外に這い出すのを防止するため、外壁と内壁の間には25%のグリセリン溶液を満たしておく。

糞線虫陽性例では、糞便内の細菌が虫体によって培地上に散布され、時間が経つにつれて細菌の集落が形成される。観察は低倍率の顕微鏡下に行うが、培養1日目から這痕を追っていくと、幼虫が確認できる。それをスポイトで採取すると同定も可能であり、早期診断に有用である。時には、自由世代の成虫や虫卵が観察されることもある。本法は便以外に、十二指腸液、気管洗浄液、喀痰などを用いることも可能である。

3. 沖縄における糞線虫症の現状

糞線虫は、今日なお、熱帯・亜熱帯地域に広く分布している。これらの地域は発展途上国が多く、その地域に特有なマラリアをはじめとする、細菌、原虫、他の寄生虫疾患に注意が向けられるため、自覚症状の乏しい糞線虫症については、あまり注意が向けられていないのが現状である。

戦後の社会衛生環境の改善、生活様式の近代化、および組織的な寄生虫病対策によって、国民病ともいわれた多くの腸管寄生虫疾患は、激減していった。糞線虫症も撲滅までには至らなかったが、その間0.5-1.5%程度の感染率で推移しているものと考えられていた。しかし、かかる感染率の低さは、従来の検査法(直接塗抹法、ホルマリン・エー

テル法、濾紙培養法)による検出率の低さの問題に起因するものであり、1988年以降、普通寒天培地法を用いた沖縄県下各地域によると、沖縄県住民の約10%が感染していることが、明らかになっている。感染率において男女間に差が認められ、男性の感染率は女性の約2倍である。また、感染者には年齢的な偏りが認められ、その95%以上は50歳以上の人たちで占められている。これは社会衛生環境の改善、生活様式近代化によって、外界からの新しい感染が起こりにくい状況にあることと、一度感染を受けると保虫状態が長期に持続することを、反映しているものと考えられる。

一方、鹿児島県南西諸島から沖縄県にかけては、成人T細胞白血病(ATL: Adult T-cell leukemia)の多発地帯であり、九州の中でも特に発症者が多く、HTLV-I(Human T Lymphotropic Virus type-I)抗体陽性率も、わが国で最も高い現状にある。これらの地域では、糞線虫とHTLV-Iの重複感染が高率に認められており、糞線虫陽性者のHTLV-I抗体陽性率は40-50%であり、一般住民の陽性率18%よりも明らかに高い。また、私たちの教室における入院患者の検討では、HTLV-I抗体陽性者の糞線虫陽性率は17.5%(43/246)で、陰性者の6.7%(73/1082)よりも有意に高い。HTLV-Iとの重複感染がある場合、その約2割弱程度は駆虫に抵抗性を示す。最近の重症例の検討では、76.5%(13/17)がHTLV-I抗体陽性者、あるいは成人T細胞白血病患者からの発症であった。このようにHTLV-Iとの重複感染がある場合は、治療に抵抗性を示すだけでなく、重症糞線虫症に占める割合が高いことから、ハイリスクグループと考えられている。今日より約30年前までは、人為的に免疫抑制剤を使用していない場合でも、中等度症例、重症例が比較的多くみられた。この十数年間、重症患者は減少しており、推定では感染者の約1%程度と考えられ、そのほとんどはHTLV-Iキャリアか、あるいは免疫抑制剤使用者からの発症である。

4. 重症化症例の臨床像

糞線虫感染症の臨床病態を考える上で重要なことは、何らかの機序により十二指腸・小腸に寄生する虫体が、異常に増殖することによって、消化管の機能障害(腸管内感染症)や、さらに自家感染の増強によって、腸内細菌群が全身に持ち込まれ、肺炎、敗血症、化膿性髄膜炎を合併(腸管外感染症)することである。重症化の要因としては、①栄養失調、②慢性アルコール中毒、③高齢者、④妊娠・分娩、⑤糖尿病、⑥膠原病、⑦外科手術後、⑧抗癌剤投与者、⑨AIDS患者、⑩免疫用製剤投与者、⑪HTLV-I抗体陽性者などがあげられる。当施設、及び関連施設における過去12年の重症化症例21例の要因を検討してみると、HTLV-I陽性からの発症が52%、ステロイド使用からの発症が29%、HTLV-I陽性であり、かつステロイド使用者からの発症が14%であり、重症化症例のほとんどが、HTLV-I陽性者か、もしくは人為的に免疫抑制剤投与によるものであった。さらに、ステロイド剤の投与量、投与期間をHTLV-Iとの

関連で検討してみると、HTLV-I陽性者では、ステロイド20-30mg/日を投与した場合、短期間(約14-25日後)に敗血症、髄膜炎、肺炎の合併がみられた。一方HTLV-I陰性者では約同量のステロイド剤が投与されても、重症化するまでには約300日程度を有しており、明らかにHTLV-I陽性者に対して、ステロイドを使用する場合、注意が必要であると考えられた。

(1) 腸管感染症

消化器症状は、糞線虫症における一般的な症状である。軽症例では軽度の腹痛、腹鳴、腹満感、軟便などの症状が時に認められるが、その程度は多様であり、全く症状の認められない症例もみられる。軽症例における内視鏡所見として、軽度の粘膜浮腫、白色絨毛が認められることがある。生検組織では、粘膜表層にカタル性変化や、浮腫性変化が認められる程度であり、臨床症状のほとんど無い健康保虫者では、虫体が確認できることは少ない。

過剰感染例では、病変は粘膜下層から、さらに固有筋層にかけて、虫体の浸潤が認められることが多く、粘膜上皮は脱落し、潰瘍形成や著明な炎症細胞の浸潤が認められ、その結果腸管の機能障害(麻痺性イレウス、吸収不良症候群、蛋白露出性腸症)や消化管出血の合併が認められるようになる。このような重症例の十二指腸内視鏡所見では、粘膜の浮腫・混濁の他に、びらん、潰瘍形成が著明になってくる。X線造影検査においても、管腔の鉛管様硬直、狭窄等が認められることがある。また、時として十二指腸乳頭部の炎症により、胆汁の流出障害を来し、閉塞性黄疸の合併や、上部小腸には病変は認められず、回腸末端に病変が限局する場合があるので注意が必要である。

(2) 腸管外感染症

糞線虫は、自家感染という特異なライフサイクルのなかで、腸管以外の臓器(肺)に移行する。少数感染例では、臨床問題となることはないが、過剰感染例ではライフサイクルで通過する以外の臓器に移行し、その際多量の腸内細菌を持ち込まれ、細菌感染症を合併する。

(a) 敗血症

自家感染を起こす幼虫によって、大量の腸内細菌群が血行性に散布され、敗血症を合併する。症状としては発熱、悪寒戦慄、頻脈、呼吸促進、ショック症状などがみられる。原因微生物としては、大腸菌、肺炎桿菌、腸球菌が最も多い。

(b) 化膿性髄膜炎

過剰感染例では、しばしば中枢神経が犯されることがある。その原因としては、敗血症からの移行、または髄液中に幼虫が検出されることがあり、腸内細菌群が感染幼虫によって、髄腔内に持ち込まれたことによって、起こるものと考えられている。臨床症状としては発熱、頭痛、髄膜刺激症状、精神症状、意識障害などが認められ、時として脳膿瘍を合併することがある。

(c) 他の線虫類(回虫、鉤虫)同様、一度に多数の虫体が初感染を起こした場合、幼虫の肺移行によって一過性の肺炎や、喘息様症状が認められるが、今日的にわが国におい

て臨床上、遭遇することはない。

慢性の糞線虫症においては、ほとんどが無症状か、軽度の咽喉の違和感が認められる程度である。自家感染の増強とともに、肺に移行する幼虫数が増加すると、発熱、咳嗽、喘息、血痰などが出現し、喀痰内に頻繁に感染幼虫が検出されるようになる。呼吸器症状の出現、または喀痰から虫体が検出される場合は、自家感染の増強を反映しており、重症化の兆候として注意が必要である。糞線虫は、自家感染の際に多量の腸内細菌群を持ち込むため、細菌性肺炎を合併する。特筆すべきことは、播種性糞線虫症の経過中に、発症から数日間に急性呼吸不全となり、極めて予後不良な経過をたどる場合がある。このような症例の剖検例では、他の臓器に障害がほとんど認められないにもかかわらず、肺に強いびまん性の肺胞性出血が認められる。多数のフィラリア型幼虫が肺を通過する際に、出血を生じさせると考えられるが、出血の程度は強いにもかかわらず、肺組織に認められる虫体の数は、むしろ少ない。肺胞出血の機序としては、機械的損傷の他に、肺の構造的特性、虫体からの蛋白分解酵素によって、凝固系のカスケードが十分に作動しないためと考えられる。

5. 重症化予防のための臨床的対策

糞線虫症はほとんどが軽症例であるため、臨床上問題になることは少ないが、一旦重症化した場合、早期に診断し適切な治療（駆虫、合併症に対する治療、全身管理）が行われなければ、極めて予後不良な経過をたどる結果になる。糞線虫症の自然治癒は、ほとんど望めないことから、私たちは健康保虫者に対しても、積極的に治療を行う必要があると考えている。今回、重症例のうち、糞線虫症が原因で死亡した症例について検討してみると、ステロイド使用前に糞線虫の検索を行ったが、その時は偽陰性であり、後に陽性であることが判明した症例が、数例みられた。特にステロイドなどの免疫抑制剤、抗がん剤の使用が必要な患者では、スクリーニング検査で糞線虫が陰性であっても、偽

陰性である可能性があるため、それらの薬剤を使用する期間は、繰り返し本虫の検索（一般的には糞便培養検査）を行うことが重要である。また本症は、風土病的色彩の強い疾患であり、本症の存在を意識していないがため、死の転帰に至る直前まで、診断がつかなかった症例が認められた。本症に特徴的な症状はなく、難治性の消化器症状、原因不明の細菌感染症に遭遇した場合、本症が背景に存在していないかどうか、認識しておくことが重要である。消化管、または大手術を予定している場合は早期に診断し、治療を行わなければならない。

おわりに

今なお、多くの感染者がみられる沖縄の糞線虫症について、特に重症化例の臨床像を紹介し、重症化予防のための臨床的対策が、いかにあるべきかについて述べた。本シンポジウムでは、治療については述べるができなかったため、最後にその方法について述べる。治療法の原則としては、糞線虫の特異なライフサイクルを考慮して、2週間間隔で2コース治療を行うのが効果的である。重症例に対しては、休薬期間を短くして、繰り返し投与するなどの考慮が必要であり、強力な抗菌活性を有する抗菌剤の併用や、必要に応じて適切な全身管理が必要である。

治療薬としては、benzimidazole系化合物に代表される thiabendazole が、唯一の承認薬である。本薬剤は、駆虫効果においては優れているが、副作用、肝機能障害が高頻度に認められ、その程度も強いため、使用にあたっては十分な注意が必要である。それで Mebendazole、albendazole、ivermectin について多くの症例で検討を行ったが、mebendazole でも高率に肝障害が出現し、albendazole では十分な駆虫効果が得られなかった。Ivermectin は thiabendazole と同等の駆虫活性を示し、副作用、肝機能障害についても、ほとんど問題ないことから、われわれは現時点では第一の選択薬と考えている。

JAPANESE JOURNAL OF TROPICAL MEDICINE AND HYGIENE

VOL 29 No 3 SEPTEMBER 2001

CONTENTS

Review

- Ikemoto, T. and Takai, K.
Epidemiology of Malaria and a New Proposal of the Control Principle Based on the
Evolutionary Ecology of its Agents and Vectors (in Japanese)273 279

Abstracts

- Kimura, M. and Kikuchi, H.
The Topics of Infectious Diseases Presented at the 7th Conference of the International Society of
Travel Medicine (in Japanese)281 285
- Proceedings of the 25th Annual Meetings of the Japanese Society of Tropical Medicine, Kyushu
Branch (in Japanese)287 304

