

ハイライト

シカの慢性消耗病 (CWD)
ネコでのトリインフルエンザ感染実験

追補： 東南アジアにおける最近のマラリア流行事情

シカの慢性消耗病

経過の概要

世紀の難問プリオン病に関しては凡そ全てが未だベールに包まれている。本誌でも過去幾つかの視点からの話題を提供して来た。動物の中には起源不詳のまま連綿と受け継がれているプリオン病がある。ヒツジのスクレーピー、ヒトのクロイツフェルトヤコブ病 (CJD) が然りであり、本号で取り上げるシカ科にみられるプリオン病“慢性消耗病 CWD”もそれに含まれる。

本誌v5n1の「経過の概要」でもその存在に触れたが、CWDは北米大陸、特に合衆国中西部高原地帯に限局的であったものが、近年隣接州または遠隔の州 (N. Y. 州にも) への拡散が見られている。合衆国ではシカ類は狩猟の好対象であり、またある種の薬用のため商業価値の上昇による移動に伴って、CWDも増加しているようである。

種の壁があるとはいえその高さは相対的であり、他動物またヒトへの伝達には重大な関心を払うべきであろう。このようなCWDも日本のメディアには殆ど登場していないが、合衆国では伝達範囲が種にも地域にも広がりつつある。この間の状況を伝える少し前の報文2編を話題として取り上げる。

慢性消耗病、アメリカヘラジカ - 合衆国 (コロラド)

Clonic Wasting disease, Moose - USA (Colorado)

[ProMED Digest, October 1, v2005, n432]

Source: Colorado DNR, From: T.S. Singeletary Sr.

野生生物局：狩猟捕獲アメリカヘラジカ、 検査でCWD陽性

コロラド州野生生物局 (Division of Wildlife, DOW) 発表：05年9月12日、猟師に射殺され、検査用に提出されたアメリカヘラジカ (moose, *Alces americanus*) が慢性消耗病 (CWD) 陽性と確認された。

CWDはコロラド州立大学 (CSU) 獣医学診断部で診断された。というのは、野生アメリカヘラジカではこれがCWD第1号であるという訳で検査は繰り返し実施された。これまではCWDはシカdeerとヘラジカelkにのみ見られていたのである。DOWとCSUはCWDの最も効率的で正確な検査方式を開発すべく国内で共同研究している。アメリカヘラジカ向きのCWD検査はコロラドで2003年に設定された。2002年以来288

頭のアメリカヘラジカが検査されたが疾患は見られていなかった。一方2004年8月から2005年4月迄に約13,000頭のシカとヘラジカがCWD検査を受けていて、その内175頭がCWD陽性であった。

“これはアメリカヘラジカでのCWD単発例であるが、彼らの生活様式から考えるとアメリカヘラジカでの症例は稀にしか発生しないと思われる。”とDOW所属CWD専門獣医師Mike Millerは述べている。

Deer, elk, moose (シカ、ヘラジカ、アメリカヘラジカ) は全てシカ科の動物である。しかしアメリカヘラジカは群れや生活集団を作らない。アメリカヘラジカは典型的な孤独動物で、一般的に他のものと一緒の時は母仔連れである。アメリカヘラジカは登録猟師で

(2 ページに続く)

(1 ページから続く)

あれば、Cameron Passの南Jackson 郡にある狩猟管理区 (GMU) 171内なら狩猟可能である。アメリカヘラジカを検査用に提出した猟師は手続きを取れば、登録料の返還か、あるいは今年度GMU内cow moose登録を受けるか、の選択が可能である。彼はまたGMUから獲物処理費用の返還を受けることも出来る。猟師の言：GMUに検査制度が存在することは良かったし、CWDの科学研究に貢献出来ることを喜んで

いる。

CWDは致死的な神経系統疾患であり、合衆国の10州とカナダの2地方で野生のシカとヘラジカに検出されている。動物は疾病期間の殆どの間見かけ上病徴を示さない。CWDの最終段階では、動物は一般的に痩せ衰え、また異常行動を示す。コロラド州公衆衛生環境部と疫学者は、CWDとヒトの神経疾患間の関連は認めていない。

慢性消耗病と 潜在的なヒトへの伝達性

Chronic Wasting Disease and Potential Transmission to Humans [Emerging Infectious Diseases, Vol 10, No 6, June 2004]

E. D. Belay, R. A. Maddox, E. S. Williams, M. W. Miller, P. Gambetti, and L. B. Schonberger

要約

シカおよびヘラジカの慢性消耗病 (CWD) は、Colorado、Wyoming、Nebraska各州による三角地帯の地方病であるが、合衆国の違った地方に新しく感染が見られ出した。地域によっては調査の向上による結果でもあろうが、動物の運搬や自然界での移動などに伴うCWDの導入による新感染とも考えられる。CWDの版図拡大はCWD因子にヒトが曝される機会の拡大、という懸念が生じる。ウシ海綿状脳症がヒトに経口感染することは、動物プリオン病に対して種の壁はヒトを完全には防がないことを示している。ヒトのプリオン蛋白がCWD-プリオンで変質することが、ガラス器内無細胞系実験で示されているが、限られた実験でありCWDのヒトへの伝搬を強く証するものではない。この伝搬の可能性を見極めるには、更なる疫学並びに実験面での検討が必要である。

緒言

慢性消耗病 (CWD) は、他の動物疾患であるスクレーピーやウシ海綿状脳症と同様に、伝達性海綿状脳症 (TSE) またはプリオン病として分類されている。CWDの自然宿主はシカ (deer, *Odocoileus* species) とロッキー山ヘラジカ (elk, *Cervus elaphus nelsoni*) だけである。(編集委註：この1年後moose、アメリカヘラジカが加わっている。) CWDおよびTSEは、自己変性糖蛋白質によって生じた神経繊維の病理変性結果と考えられている。この病原型蛋白質は核酸を欠くが、宿主内での自

己増殖が出来る。動物のTSEは原則的に同じ種の間で、自然にまたは身近な接触を通じた病原因子の伝搬で起こる。それに反し、ヒトにおける同様な脳症は、殆どの例が何らの感染源なしで散発的に起こるか、あるいはプリオン蛋白遺伝子の変異に関連した家系内疾患として起こる。ヒトのTSEの中で特別な例外は変異型Creutzfeldt-Jakob 病 (vCJD) であって、これはウシ海綿状脳症がヒトへ経口伝達した結果と考えられている。

CWDは1960年代の終り、Coloradoの試験施設内の飼育ミュールシカで、最初に致死性消耗病として確認され、1978年にTSEであると認められた。それ以来この消耗病はWyomingの試験施設内のミュールシカで、またColoradoおよびWyomingの両施設内の飼育捕獲ヘラジカで認められた。野外でのこの疾患は1981年に最初認められたが、Coloradoの野生ヘラジカで診断されたのが最初である。1990年代の中頃までにCWDは、Coloradoの北東部とWyomingの南東部が相接する地域で、野生シカとヘラジカで認められていたが、その後の調査によってそこでの地域定着性が確かめられた。疫学的判断によると、この消耗病はそのような地域で、発見の数十年前から野生動物にあったと思われる。狩猟で獲られた動物での調査に基づくと、1996年から1999年の間の疾患発生概数はミュールシカで約5%、尾白シカで2%、ヘラジカでは<1%と計算される。2000年の調査結果では、疾患土着域は東に広がりNebraskaに近接、継続調査はこの範囲の境界

(3 ページに続く)

(2 ページから続く)

再確定作業を続けている。

CWDの臨床症状は数週から数ヶ月に亘る体重減少、動作変調、流涎増加、嚥下困難、多飲、多尿が見られる。動物によっては運動失調や頭部震戦も起こる。罹患獣の殆どは発病数ヶ月内に消耗症で、時には嚥下性肺炎で死亡する。稀に1年以上病気が続くこともある。飼育シカ類では2-7才で発病するが、中には17月令でまたは15才以上で発病という記録もある。この疾患は飼育中のシカやヘラジカの間では伝搬が強い。2年以上疾患が定着している施設ではミュールシカの発症率>90%という報告もある。シカやヘラジカ間での伝達様式は完全には理解出来ていないが、状況の示すところでは、個体同士の直接接触による側方伝達（水平感染）、または環境中の原因物質（汚染した食品、水など）との間接的接触の結果と思われる。

慢性消耗病の地理的分布

CWDの地理的分布は1996年以後劇的に変化している。2つの殆ど独立して起こっている流行、1つは野外棲息のシカやヘラジカでの流行、他は商業飼育のヘラジカやシカでの流行、が相関してこの疾患の近時の広がりの説明している。この数年間のより広範で総力的な調査によって、広がり方が更に明らかになって来た。Coloradoおよび Wyomingの元来CWD定着地とされている地域以外の場所から、2000年以来、野生のシカ類における疾患検出が増加している（図）。観察された疾患分布は部分的にはシカ、ヘラジカの自然移動に、また他方、罹患獣を流行地から遥かに離れた地域へ動かしした商業的移動に、関係しているようである。この疾患の広がり地域の最近の増大には関心が寄せられているが、場所によっては爆発的拡大ではなく調査が行き亘った結果のようでもある。

全ての消耗病の病原性に通じる独特な現象や由来で、明らかになっているものは一つも無い。飼育中や野生のシカ類の流行における疾患の内向性と、認識されてからの年数（せいぜい数十年）を考えると、その伝達の知識と分布とのギャップは驚くに当たらない、特

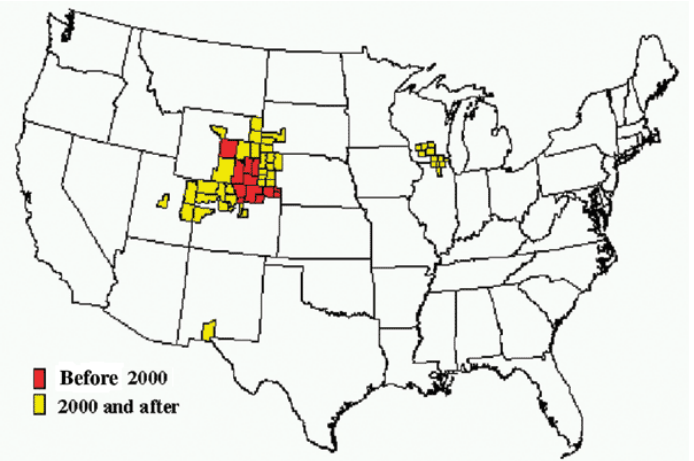


図. 野外のシカとヘラジカにおける慢性消耗病
（合衆国・郡単位）

に商業的飼育シカとヘラジカにおいてはなおさらである。しかし野生の動物における明確なCWD発生源（例えばNew Mexico とUtahでの新発生を説明する）に関しては現在の知見では説明出来ない。このように、場所によっては野生や飼育のシカ類でのCWD発生に不明の危険因子の関与がありそうである。

野生のシカとヘラジカにおける慢性消耗病 繋留中のシカとヘラジカにおける慢性消耗病 他動物への伝達

ヒトへの伝達危険性 疫学調査 検査成績

（編集委註：この最後の項では一般的な検討に加え、地方性を含めてシカ猟やシカ肉食との関連性などから出された12名のCJD症例が詳細に検討されている。内5名は31才以下の非典型CJDで特に注目されるが、その2名はGSS、他の3名と残り全員はCJDと最終診断され、CWDとの関連性はみられていない。この項を含め4項とも省略。）

結語

CWDの伝達と非典型CJD症例（編集委註：前註記の若年CJD5例）との間における関連性なしの証明は、種々の疫学検討成績並びにColoradoおよび WyomingにおけるCJD症例の増加なし、などもあって、若しCWD伝達がヒトにあるとしてもそれは低いことを示している。ガラス器内実験で、CWD-プリオン蛋白がヒトプリオン蛋白を不完全転換させるという成績

(4 ページに続く)

(3 ページから続く)

は、ヒトにおける低レベルCWD伝達の可能性をもたげさせているが、CWDとの明確な関連事実を伴ったヒトプリオン症例は認められていない。しかし、BSEがヒトに伝達しvCJDを生じさせたことは、曝露が充分であればヒトの種の壁も動物プリオン病を完全には防ぎ得ないことを示している。CWDは数十年間限局地域に発生しているため、臨床症状が認められるまで充分の人数がCWD因子に曝露していないかもしれない。合衆国内でCWDが広がるにつれ、ヒトへのCWD因子の曝露が濃度、頻度ともに高まるであろう。

ヒトへのCWD伝達事実を探る研究は少ないため、更なる疫学および実験室研究がこの伝達可能性の調査に求められる。ヒトおよびシカ類のプリオン蛋白を発現する遺伝子転換マウスを使った研究が進行中であり、CWD因子のヒト疾患を起こす可能性がさらに検討されている。同じく、CWD感染（潜伏感染）シカや同ヘラジカの肉へ曝露する機会が多い人達における、プリオン病の症例を見つけるという疫学調査も開始された。もしそのような症例が確認され、検査成績で病原因子はCWD因子同等

というとき、病因関係の決定を強固にするであろう。ヒトプリオン病に関する調査、特にCWDが見られる地方の調査、はCWDのヒトへの伝搬可能性を効果的に監視するものとして重要であり続ける。

プリオン病は潜伏期が長いため、疫学的実験的成績から説得力ある陰性成績を得るには、数年の追跡を要するであろう。その間CWD因子への曝露を最小にするため猟師は州野生生物局にCWD発生地域を確かめ、また常に公衆衛生や野生生物局の忠告に従うべきである。猟師は、病気またはCWD検査陽性のシカやヘラジカの肉を食してはならない。さらに野外において、屍獣からの皮剥ぎや骨肉外しには手袋を着用すべきであり、また脳脊髄への接触を最小にすべきである。猟師は予防的にも次記を食してはならない：CWDが見られた地域由来のシカやヘラジカ由来の場合、そのCWD因子を持つと知られている組織（例えば、脳、脊髄、眼球、脾臓、扁桃、リンパ腺）。

謝辞
文献

(以上2項は省略)

ネコでのトリインフルエンザ感染実験

経過の概要

北半球が現在インフルエンザシーズンであるためか、殆ど毎日インフルエンザがメディアに現れ、その中にしばしばトリの名前も飛び交っている。

アジアから西進したトリフルーH5N1ウイルスはトルコで大暴れ中。本年1月からヒト感染死亡例も現れている。ヒトの感染発生地域も西に向っているため、ヨーロッパ中が厳戒中と報道されている。WHOの警告もあり世界中がトリフルーウイルスH5N1に神経を尖らせている。

オランダの医学研究所で実施された、H5N1ウイルスのネコでの感染実験の成績が最近論文として発表された。本号ではこの論文の紹介を話題として取り上げたい。実験成績からみるとH5N1はトリ以外の哺乳類に対しても、相当広いレセプター結合能を有しているのである。先に本誌v6n2でベトナムにおけるH5N1非定型症例として、消化管系統の症状のみを呈するヒト感染例の報告を紹介したが、このネコでの実験結果からすると、そのようなヒト症例の存在も頷ける。

H5N1対策の本命は有効なワクチンであろう。一日も早い開発完了・実用化が望まれる。

ネコでのトリインフルエンザ：H5N1の系統的感染

Avian Influenza, Cat: H5N1 Systemic Infection

[ProMED Digest, January 14 2006, v2006, n026]

Source: Am. J. Pathology, 13 Jan 2006

Erasmus Medical Center (Rotterdam Netherlands) の研究者達は、ネコに感染したトリインフルエンザウイルスが系統的に広がるこ

とを示した。その際の感染経路は：呼吸器、消化器、およびネコ-ネコの接触。

(5 ページに続く)

(4 ページから続く)

Rimmelzwaan らによる論文 “Influenza A virus (H5N1) infection in cat causes systemic disease with potential novel routes of virus spread within and between hosts” が American Journal of Pathology の1月号に論評付きで掲載された。(註: 2006 168: 176-183)

トリインフルエンザ (H5N1) は、近年のアジアでの流行から、また世界大流行の候補でもあり、要厳戒の相手である。このウイルスはもともとトリに強感染性であり、さらに感染するトリ類すなわち家禽、水鳥、その他渡り鳥などの農業上や渡りの性状から容易に種内に広がるのである。1997年の香港流行において最初報告されたように、トリフルーのトリからヒトへの伝搬も生じることが知られているが、ヒト-ヒトの移行は極めて稀である。従って、哺乳類間の伝搬における疾患の病態は十分に解析されていない。

H5N1インフルエンザウイルスの哺乳類宿主に於ける広がり調べるため Rimmelzwaan らは、呼吸器から、消化器から (感染鶏を餌として) さらに呼吸器-感染ネコとの接触によって感染させたネコを調べた。Dr. Thijs Kuiken の指導で研究者達は次項を検討した: 粘膜 (気管、鼻、直腸スワブ) および器官組織 (呼吸器、消化器、神経系、心臓血管系、尿路系、リンパ系、内分泌系) におけるウイルスまたはウイルス蛋白の存在。

予期した如く全てのネコは H5N1 ウイルスに感染し臨床症状を示し (発熱、脱力、努力呼吸など)、ウイルスが感染場所に関わり無く、気管、鼻、直腸スワブから検出された。最も興味深いことは、ウイルスが種々臓器に広がっていて、呼吸器管、消化器管、肝臓、腎臓、心臓、脳髄およびリンパ節から検出されたことである。更に感染組織検査が明らかにした点は、ウイルス蛋白が存在する場所の細胞破壊像は、ヒトでの感染の重症度を説明

するものであった。

これらの成績はインフルエンザウイルスの伝搬は、呼吸器管からだけでなく消化管や尿管からも、であり、哺乳動物間の伝搬では多ルートによることを可能とするウイルスの潜在力を強調するものである。トリにおける系統的な疾患は以前から、糞-口の感染経路で発生するものを最重要視して来た。しかし、最初の報告となるこのネコでの系統的な発症再現は、インフルエンザは如何様に広がり疾患は如何様に現れるか、の肝要点を語るものである。

Rimmelzwaan と協同研究者はトリインフルエンザの系統的な性状から、“H5N1 ウイルス感染は、臨床症状の面では現行より広範な鑑別診断の範囲に入れられるべきである、”と警告している。さらに加えて云うには、ヒトでの糞-口経路の可能性も含めて伝搬の機序に関する十分な理解を基にすれば、“H5N1 ウイルスが世界大流行インフルエンザウイルスに変格する危険性を押さえられるか、”と。

[Moderator CP の註: 肉食動物の avian influenza A virus に対する感受性の最初の報告が、中国で 2002 年トラが influenza A virus 感染で死んだと、China Journal of Veterinary Science, 2003 に現れている。引き続き 2004 年のタイにおける H5N1 avian influenza の流行時、動物園のトラおよびヒョウの可成りの数が、多分餌の病鶏由来で死んでいる。最近でも、トルコの田舎 (Bozkurt) で鶏とイヌの死亡 (原因不明のまま) 報告がある。Rimmelzwaan らは家ネコをモデルとして使い、トリフルー A ウイルスの哺乳動物間の感染の詳細を研究した。彼らの成績は、ネコにおけるウイルスの系統的伝搬と、複数の臓器系統でのウイルス増殖を明瞭に示した。彼らの知見が持つ重要性は、この論文の最後の結語 (最終の段落) に含まれている。]

編集後記

この号には追補として“東南アジアにおける最近のマラリア流行事情”を掲載します。以前から編集委員の間で「原虫疾患の話題も必要」との声がありました。大分大学の川本教授にご協力を要請していたところ、今般頂いたものがこの論著であります。マラリアに対する認識と感覚が大きく変るような内容なので、賑やかな話題になると思います。

主題の方は、難問題プリオン病の一つ、シカの慢性消耗病と、別にネコにおけるトリフルーウイルス感染実験、を話題として取り上げました。どちらも油断出来ない、明日の形が見え難い相手です。

編集委員 万年和明、三舟求真、大友信也

東南アジアにおける最近のマラリア流行事情

東南アジアにおける最近のマラリア流行事情 ーアルテミシニン誘導体の混合療法によるマラリア対策ー

大分大学・総合科学研究支援センター・
社会環境医学研究分野・国際保健部門
川本 文彦

はじめに

筆者は、1991年にマラリアの迅速診断法を発表し、多くのマラリア流行国に招かれてその診断法を紹介してきた。その後、研究室内での研究をあきらめ、マラリアの分子疫学的研究に研究テーマを変えて、東南アジアを中心とした疫学調査を実施してきた。ベトナムでは、1995年頃からアルテミシニンが流行地の村落に配布され始め、マラリア患者や死亡者数が毎年激減していった。これが発端となり、アルテミシニン系化合物を用いたACT (Artemisinin-based Combination Therapy: アルテミシニン・ベースの混合療法) が使用されるようになり、ベトナムは勿論、導入が始まったカンボジア、ラオス、ミャンマーでもマラリアの激減が認められている。WHOが推奨している代表的な組み合わせは、アルテスネートとアモディアキン (図1) で、インドネシアでも2005年11月からの導入が決定されているが、大津波による経済的な問題からまだ実施されていない。ACT療法により、東南アジアでのマラリア流行事情が様変わりをし、筆者の疫学的研究にも支障が出るほどマラリア患者数が激減しているので紹介したい。

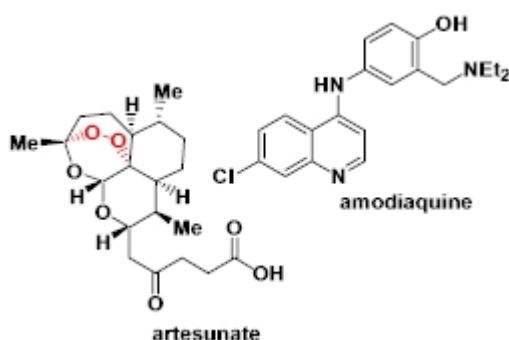


図1 アルテスネートとアモディアキンおよび市販品の一例

アルテミシニン誘導体の歴史

アルテミシニン誘導体は、中国で2000年も前からマラリアの治療に使われていた漢方薬の一つで、キク科ヨモギ属 (worm wood) の植物である青蒿 (せいこう) (カワラニンジン、*Artemisia apiacea* Hance) や黄蒿 (クソニンジン、*Artemisia annua* L.) から抽出された生薬である。アルテミシニン誘導体は、青蒿から得られた生薬ということで青蒿素 (チンハオスー: qinghaosu) と呼ばれ、1980年代に中国で抗マラリア作用が明らかにされた。主成分は特異な構造をした化合物で、細胞内の鉄イオンと反応してフリーラジカルを産生するendoperoxide bridge (−o−o−) を持つセキステルペン過酸化物の一種である。その誘導体として非水溶性のアルテミシニンや水溶性のアルテスネートが分離された (写真1)。

マラリア原虫は赤血球内に寄生し、ヘモグロビンを利用して増殖する。アルテミシニン誘導体はこのヘムと反応して原虫を殺すと考えられているが、諸説があり作用機構はいまだにはっきりしていない。アルテミシニン誘導体の抗マラリア作用は極めて即効性で、通常24時間以内に末梢血から原虫が消失する。従来の抗マラリア剤では、原虫消失に3日前後

かかるのと比較すると、非常に早い。従って熱も急速に下がり、副作用もほとんど無いため、食間・食後に関係なく服用できる。脳マラリアとなった重症の熱帯熱マラリア患者は全身の臓器にマラリア原虫が増殖し、多臓器不全に陥りつつある状態となっているが、アルテミシニン誘導体を投与すると、即効性であるため急速に改善が見られる。また、これまでの多剤耐性株にも全く問題なく使用でき、多剤耐性の熱帯熱マラリア原虫の治療に効果を発揮して多くの人を救っている。即効性であることから、原虫が生殖母体へ転換する前に殺されるため、通常の抗マラリア薬による治療後にみられる生殖母体血症をおこすこともない。従って、4種のヒトマラリア全ての生殖母体がなくなり、蚊による伝播も阻止できる。

アルテミシニン誘導体の唯一の欠点は、即効性であることから代謝分解も早く、熱帯熱マラリア原虫感染では、他のマラリア治療薬を併用しない場合は1ヶ月以内に再燃がおきることであった。また、代謝が早いので予防内服に使用できないことも問題点かもしれないが、予防内服が可能である薬剤は抵抗性を生みやすく、むしろ早い代謝分解を維持してい

(7 ページに続く)

(6 ページから続く)
た方が良いのかもしれない。



写真1 1989年桂林制药厂製アルテスネート錠剤と
1994年桂林第2製薬厂製アルテスネート注射液。



写真2 現在、東南アジアに出回っている中国製のアルテミシニン誘導体。左はアルテスネートとアルテメーテル錠剤。右はアルテメーテル注射液。左上の桂林南葯股份有限公司製の錠剤の偽物が多い。

現在、市場で販売されているアルテミシニン誘導体は完全合成品ではなく、製剤はすべて青蒿から抽出したアルテミシニン誘導体の粗抽出物に由来する。これを化学的に処理し、側鎖をメチル化、エチル化、エステル化、あるいはジヒドロ体に還元させるなどして、色々なアルテミシニン化合物（アルテミシニン、アルテスネート、アルテメーテル、ジヒドロアルテミシニンなど）が作られる（写真2）。筆者が最初に手にしたのは1993年で、上海の寄生虫病学研究所を訪問した折にいただいたアルテスネートであった（写真1左）。

アジアにおけるマラリア疫学調査とアルテミシニン誘導体とのかかわり

上海を訪問後に中国・四川省南部の山岳地帯においてマラリアの野外調査を始めたが、あちこちの田舎では、生の青蒿をいぶしてその煙を蚊除けとして使用しており、色々利用できることを知った。調査を始めた1995-1996年には10%前後の患者が検出できた。しかし、1997年にはほとんど見つからなくなり、100名中わずかに1人か2人位しか検出できない程度にまで落ち、翌年の1998年には全く見出しなくなったため、四川省におけるマラリアの野外調査を中止せざるを得なかった。

そこで四川省の代わりに雲南省と海南島に行きマラリア疫学調査の共同研究を打診したが、こちらも年々激減しているとのこと。特に海南島では熱帯熱

マラリアがほとんど消失しており、大半は三日熱と四日熱マラリアであった。共同研究開始について相談したが、協力金の支払い額などで折り合いがつかず、結局中国での疫学調査を諦めざるを得なかった。現在では、両省ともにマラリアが激減して、雲南省のミャンマー、ラオス国境以外には患者を見つけるのが困難になっているのではないと思われる。

強い抗マラリア作用を持つアルテミシニン系化合物の開発は中国で行われたが、中国からマラリアが無くなったのは、実際にこれを使って大体的にマラリア対策を行ったわけではない。中国では熱帯熱マラリアの薬剤耐性があまり問題となっていなかったが、クロロキン耐性の患者には、まず中国で合成された新しい薬のパイロナルディンを使い、それでも治療が難しい折にアルテスネートを用いていた。結局、そのためアルテスネートが大々的に使用されることはなかった。

1996年あたりから桂林や広州の薬品会社からアルテスネートの製造・販売が盛んになり、特に中国との国境地帯ではヤミで自由に入手できる状態となっていた。この頃のタイでは、タイ人の感染者が激減し、マラリアは既に外国人の病気となっており、ミャンマーからの難民やカンボジア人の宝石採掘者がその大部分であった。従って、我々がタイで野外調査を実施しても、対象者の殆どはミャンマー人やカンボジア人で、一部がタイ人の国境貿易商人や国境警備隊員であった。また、タイ側からミャンマーやカンボジアにヤミで薬が流れ、タイ国境のミャンマーやカンボジアの町や村では、すでにこの頃でも、疫学調査で患者を見つけることは困難となっていた。

その一例として、タイのメーサイと国境を接するミャンマーのタチレク周辺での調査の顛末を紹介する。ここを初めて訪問したのは1998年9月で、この町は、完全にタイバーツ圏に組み込まれており、物価は高くミャンマー紙幣は使用できず、とてもミャンマーの町とは思えなかった。野外調査はタチレクから10-20 kmはなれたアカ族やリス族の村を訪問して行ったが、殆どマラリア患者はいなかった。タチレクの保健担当者に聞いた所、中国製アルテスネートがヤミで自由に手に入り、ここのミャンマー人は国境貿易で裕福なため、マラリアに感染しても自分で買って簡単に治療するとのことであった。この話を聞き、翌日、翌々日に予定されていた野外調査は即座に中止と決まった。

また、ミャンマーのシャン州ラッショー周辺を1997年12月に訪問した折には、朝晩の気温が10度以下にまで下がる真冬にもかかわらず、多数のマラリア患者が見出された。こんなに寒い所でなぜマラリアが伝播するのか驚いたことを記憶しているが、我々の訪問の2週間近く前にかかなりの住民が発熱したそうで、多くの人が市販薬（恐らくアルテスネート）を買って治療しており、感染後の治療を示す網状赤血球症を呈していた。従って、その10日前あたりに、蚊の吸血によるこの年最後の流行が起きたものと思われた。村の住民は半分がシャン人で残り半分が中国人であったが、村には中国人児童の学校もあり、教師は中国政府から派遣されていたことに驚かされた。ここでも2年後に訪問した折には、殆どマラリア患者は検出されず、中国からヤミで入った

(8 ページに続く)

(7 ページから続く)

アルテスネートの絶大な効果の産物であった。ラッシューから更に100 kmほど離れた中国との国境の町のムセーにおいても同様で、薬局に多数の中国製アルテスネートが置いてあり、マラリア患者は非常に少なかった。

マラリア対策の成功例ーベトナム

実際にアルテミシニン系誘導体を国家としてマラリア対策に使用したのはベトナムが最初であり、この対策があまりに劇的に功を奏したため、いつもベトナムがマラリア対策に成功した国として紹介されている。ベトナムを始めて訪問したのは1992年であったが、翌年から共同研究を開始し、1994年から実際に野外調査を始めた。この頃でも、ベトナム南部の海岸地域（メコンデルタやサイゴンの南のデルタ地帯）では既にマラリアは殆ど消失しており、山岳地帯（ソンベ・ラムドン・ダックラック・ジャライ・コンツム・カインホア省など）にのみ残っていた。従って、患者の多くは山岳地帯に住む少数民族と、国家事業として新たに開墾されたゴム園で働くベトナム人労働者の家族であった。後者は、ベトナム戦争終結後に職を失った北ベトナム軍人家族が多く、半ば強制的に南に移住させられ、多数の人が熱帯熱マラリア感染により亡くなっていた。ベトナム政府は、国家の英雄を救う政策として1995年頃からマラリア流行地の村落にアルテミシニンの無料配布を本格的に始めた（写真3）。最初は青蒿の粗抽出物から作ったアルテミシニンのカプセル剤のみであったが、後に乳児・小児用として座薬（写真4）も製造され、流行地の村落に配布された（更には、アルテスネート、アルテメーテルの錠剤や注射薬も配布された）。その管理には村長があたり、解熱剤が効かない発熱患者がでると、マラリア診断もせずにスタンドバイ治療として、とにかくアルテミシニンを飲ませるという戦略を実施した。これが非常に功を奏し、交通の便が著しく悪い地域（ラオス国境のソンベ省やビンフック省）を除き、マラリアが激減していった。

1991年に年間4,000名以上記録された死者は1995年以降から毎年激減し、2004年には十数名まで落ちたそうである。筆者は山岳地帯のあちこちを訪問して疫学調査を行っていたが、患者が年々激減していくため、野外調査では検出効率が極めて悪くなり、1998年を最後に、日本から出向いて野外調査することをあきらめた。

野外調査の代わりに、1999年から2004年まではラムドン省のパオロックにある省立病院で定点観測による共同研究を始め、この病院の外来・入院患者のマラリア患者の血液を保存して頂き、毎年1-2回、回収のために訪問した。最初の1999年には200名近い患者血液が入手できたが、ここでも年々患者が減少し、2004年には14名にまで落ち、これも中止せざるを得なくなった。2005年には、最後までマラリアが残っていたビンフック省からも殆ど検出できなくなっている。政府からのアルテミシニンの供給が今後も続く限り、僅かに残ったマラリアがベトナムから完全に消えてしまうのも、極めて近い話であるに違いない。

上述したように、アルテミシニン誘導体による治療はあまりに代謝が早いため、アルテミシニンのみの治療では熱帯熱マラリア原虫の場合は再燃が起こ

り、1ヶ月以内に再燃するのが普通である。そこで再燃予防のために、従来のクロロキンやメフロキン、キニーネ、ファンシダールを併用したアルテミシニン・ベース（ACT）の混合療法が打ち出された。この研究に多大な貢献をしたのは、ホーチミン市の熱帯病センター（現、熱帯病病院）に研究室を持っているオックスフォード大のニック・ホワイトのグループである。彼らは、再燃を防ぐと同時に、さらにアルテミシニン誘導体に対する薬剤抵抗性の出現を抑制することを目指して、アルテミシニン・ベースの混合療法を提唱した。彼らの研究成果を基に、WHOはマラリア対策の切り札としてACT混合療法を推奨するにいたっている。

薬剤抵抗性の出現は、例えばアルテミシニンを単独で使用した場合、 10^8 個に1個くらいの抵抗性株が生まれると仮定すると、2種類の別の薬剤を使えば相乗効果で $1/10^{16}$ となり、事実上無視できる確率にまで落ちる。実際、ある薬剤を単独で使用すると簡単に抵抗性株が出現してしまい、東南アジアの熱帯熱マラリアのクロロキン抵抗性株、多剤耐性株、あるいは三日熱マラリアのクロロキン抵抗性株をみれば明らかである。クロロキンが新しい抗マラリア剤として出現した折に、これで世界からマラリアはなくなると誰しもが信じ込んだが、単独使用のためか抵抗性があれよあれよという間に出現し、世界中に拡散した。アルテミシニン単独使用の場合にも、これと同じことが起きることを恐れて、混合療法を採用することになった訳であるが、現在の所、抵抗性の出現は認められていない。また、アルテミシニン誘導体の場合は、クロロキンとは状況がかなり異なっていると楽観視されている向きもある。即ち、即効性と代謝の速さは明らかにクロロキンなどの従来の薬よりは早く、原虫が薬に暴露される時間が短



写真3 ベトナム製アルテミシニンカプセル剤 (1995年)

くなるため、抵抗性が生まれにくい。また、従来の抗マラリア剤には認められなかった特徴、すなわち血中の生殖母体形成をも抑制するため、蚊による伝播を阻止することが可能であることも大きい。たとえ抵抗性株が生まれても、その生殖母体が成熟して蚊の吸血により伝播される確率はきわめて低いと考えられるため、クロロキンや他の薬剤のように簡単に抵抗性株が拡散するとは思えない。

ニックのグループはベトナムのみならず、ミャンマー国境のタイのメソットにあるカレン族難民キャンプをタイの拠点として研究を行っていたが、現在ではミャンマーのモン州のモーラミャン、テナサリウム管区のダウェイなどでもNGO活動としてACT治療薬を配布しながら研究を行っている。

(9 ページに続く)

(8 ページから続く)

ミャンマーのこれらの地域では、4種類のマラリアすべてが激減し、ここでも筆者は疫学調査ができなくなり、大変貴重な研究サイトを失った。ニックとはホーチミンやタイでよく議論したが、二人ともベトナム製のアルテミシニン錠をいつも持ち歩いて東南



写真4 ベトナム製アルテミシニン錠薬 (1998年)

アジアの村落を訪問していた。タイの飛行機の中で、「二人ともこれがあるからどこにでも行ける」と話し合ったことを記憶している。

ACT治療のあまりにもすばらしい効果を認識すると共に、最もショックを受けたのはミャンマー・マンダレー管区のピンウールイン (旧メイヨー) 郊外の村を2003年11月に訪問した時のことであった。この村は、雨季・乾季に関係なく毎度、多数のマラリア患者を検出してきており、毎回100名近い村人がいつも私達の訪問を待っていてくれた。熱帯熱マラリア患者は90%を占め、三日熱・四日熱・卵形マラリアの混合感染もきわめて多かった。しかし、2002年10月からイタリアのNGOが入りACT治療を導入し始め、ちょうど1年後に訪問したわけである。この時は、阪大で熱帯熱マラリアのSERAWakチンを開発されている堀井教授を連れており、ワクチントライアルにぴったりの村と思って紹介するためであったが、我々を待っている村人はいなかった。普通、薬剤や蚊帳を用いたマラリア対策を行うと、まず急速に熱帯熱マラリアが減少するが、三日熱マラリアは肝臓に残ったヒブノゾイトのため、熱帯熱マラリアが減った後でも結構長い間村落に残る。しかし、この村では、あらゆるマラリアが同時に消失してしまい、アルテミシニン誘導体により生殖母体形成が抑えられてマラリアの伝播も確実に低下した結果であると思われた。いつも多数の村人が待っていてくれた村の思いがけない様変わり、改めてACT治療の絶大なる効果を認識した。

ベトナムと同じくマラリアが非常に流行していたカンボジアでも、今では交通の便の良い (車で行ける) 場所では、野外調査が無駄なくらいにマラリアが減少している。カンボジア政府はベトナムの成功例を参考にして、WHOの援助によりアルテスネット・アモディアキン合剤と診断用のディップスチック・キットを村に配布しはじめ、村人自身が診断し治療をするマラリア対策プロジェクトを展開している。現在では、雨季に4駆車でも行けないような、

本当に辺鄙なベトナム国境の山岳地帯 (ラッタナキリ州・モンドリキリ州) のみしかマラリアは残っていない。薬の管理は、ここでは村長ではなく学校の先生が行っており、どの先生もプノンペンのマラリアセンターから寄贈された黒いカバンに薬と診断キットを持っていた。マラリアが非常に多いラオスでも同じようなプロジェクトが進行しはじめている。また、インドネシアでも2005年11月からの導入が決まっていたが、大津波後の経済的負担のため未だに実施は見送られている。しかし、薬剤そのものはWHOから既に入手しているそうであり、経済的な問題が解決しACT新処方導入されれば、マラリアの問題が大幅に改善される可能性がある。筆者の野外調査をベースにした東南アジアにおけるマラリアの分子疫学的研究は、大きな曲がり角に来ていると言っても過言ではない。

今後の展望

アルテミシニン誘導体やACT新処方には特許が存在しないことから安価であり、また患者が服用しやすいことから、今後のマラリア対策に大きく寄与するに違いない。大きな問題点は、アルテミシニン誘導体が生薬由来であるため、青蒿の栽培面積と栽培に必要な時間が供給量を左右することである。現在では、WHOがACT混合療法を推奨し、アフリカや東南アジア用に大量に購入したことから、中国やベトナムでアルテミシニン誘導体を抽出する青蒿の生産が追いつかなくなり、国際価格が3-4倍に高騰した。

青蒿の栽培には最低、半年はかかり、アルテスネットなどの製剤にするには更に数ヶ月が必要となる。現在では、中国と北ベトナムでのみ栽培されているが、北ベトナムでは国際価格の高騰により米作よりも儲かるということで、多くの農家が青蒿の栽培に切り替えているそうである。ミャンマーやカンボジアなどでも栽培が試みられているが、生薬の草本は品種、生産地、生産時期によって成分含量が大幅に異なることが良く知られており、青蒿も同じ様な問題が報告されていて、ミャンマーやカンボジア産の青蒿の有効成分含量は相当低いそうである。日本やヨーロッパにもクソニンジンはあるが含量は話にならないくらい低い。

偽物のアルテミシニン誘導体の流通

2000年頃には、アルテミシニン誘導体は東南アジアのマーケットでも購入が可能となり、ミャンマーでは中国製やベトナム製、最後にはタイ製 (中身は中国製と言われている) のものまでマーケットに見られるようになった。当初は、1クール分の1箱 (12錠) が約1ドルであったが、現在では1.5ドル以上になっている。我々から見れば非常に安い薬であるが、こんなに安い薬でも偽薬が出回り始め、外見は全く同じ箱に入っており、ホログラムまで似せてあり見分けは難しい。中国製とかベトナム製とか噂されているが、100元や50万ドルの偽札ならまだしも、こんな安い薬まで偽物を作る人間がいるのかと驚いたことを記憶している。偽薬は当然ながら有効成分が殆ど無いのが普通で、これを服用してもマラリアには効果がないため大変危険である。アルテミシニン誘導体の高騰でさらに偽薬が出まわる危険もあり、海外で購

(10 ページに続く)

(9 ページから続く)

入るときは注意が必要となろう（見分け方は値段が重要で、半分くらいの値段だそうであるが、本物と同じ価格で売られると、箱と中身がそっくりなので区別はますます難しくなる）。

合成アルテミシニン誘導体の開発

生薬由来のため供給不足が問題となっているのであれば、人工合成ができればこの問題は簡単に解決する。しかし、今のところアルテミシニンの人工合成に成功した報告はないし、化学的にはできても価格的に採算が合わないのかもしれない。その代わりに、アルテミシニン誘導体に似たアルテミシニン様薬剤を合成しようとする研究が行われている。なかでも有望なのは合成trioxolaneで、ビルゲイツ財団はその開発の援助をはじめた。Trioxolaneの良い点は、天然の化合物ではないため代謝されにくいせい、単独使用でも再燃が見られない点である。しかし、開発に成功しても抵抗性出現の阻止のために、他の薬との併用となるであろう。また、ビルゲイツ財団は遺伝子操作された細菌によるアルテミシニン様薬剤の人工合成の研究にも莫大な資金援助を始めている。

ACT治療法とワクチンはどちらが良いか

熱帯熱マラリア、あるいは最近では三日熱マラリアに対する色々なワクチン候補に関する研究も盛んであるが、20以上のトライアルが行われたものの、いまだに本当に効果のあるものは見出されていない。阪大で開発されている熱帯熱マラリアのSERAXワクチンは効果がある可能性は高いが、もし効果のあるワクチンが開発されても大きな問題はコストになると言われている。恐らく、一人一回の注射分が3千円以上はかかるはずであり、とても今のマラリア流行国で買えるものではない。ましてや、SERAXは熱帯熱マラリア原虫の血中ステージに対するワクチンであるため、熱帯熱マラリアの感染防止は不可能で、他のマラリア種には効果がないのも難点である。

最後に

スプロゾイトに対するワクチンが出来れば、完璧なマラリア制圧が期待できるが、薬剤を使ったマラリア対策では、たとえ成功してもその後の対策いかんによっては、後年に再流行することはしばしば起きる。その典型的な「悪い」例が、インドネシアで起きている。ジャワ島では1980年代後半から10年以上に渡ってマラリアは一応根絶され、南部海岸沿いに散発的なマラリア症例が報告されるにすぎなかった。ところが1997年以降、ジャワ島東端部に発生した熱帯熱マラリアの再流行を皮切りに、東ジャワ州や中央ジャワ州の山間部や海岸部の村落、数100ヶ所にマラリアの再流行が短期間のうちに同時に発生し、現在でも流行は続いている。ジャカルタ市内の北部でさえもかなりの死者がでたが、これらの死者は日本での誤診による死亡例のごとく、長い間感染例がなかったため医者も家族もマラリア感染を夢にも疑わず、手遅れで亡くなった。

このジャワ島における再流行は、ルピアの暴落により多くの季節労働者が解雇され、カリマンタンやイリアンジャヤからジャワ島にマラリア原虫を持ち

帰って新たな流行の感染源となってしまったことによる。また、東チモール島の独立運動による内戦、ハルマヘラ島・アンボン島のキリスト教徒とイスラム教徒の対立により起きた内乱などから、多くの住民が避難してジャワ島に帰国したことも新たな流行に拍車をかけた。

マラリアの流行には、当然媒介蚊のハマダラカが必要である。筆者は、東ジャワ州のマラリアが再流行した町、パチタンで野外調査を行うため保健所を訪問したが、保健所前の水たまりに多数のハマダラカ幼虫を見つけて驚いた。マラリア保有者が帰国し、ハマダラカがいればマラリアが「再興」するわけである。また、地域住民は10年以上もマラリアに感染していないため集団免疫が低下しており、あっという間に大流行してしまう。ちなみにバリ島ではマラリアはないことになっているが、実際には存在する。ただし、観光客が訪れる南部のクタやレギャンにはマラリアはない。大気汚染や水系汚染によりハマダラカが棲めなくなっているからである。

ジャカルタ市北部のマラリアによる死亡例は、忘れられた感染症の再来でマラリアを疑わなかった油断があったに違いないが、ハマダラカが生息していたことも原因となった。このインドネシアの再流行が示していることは、たとえ薬剤を使ったマラリア対策が功を奏して撲滅されても、ハマダラカが生息している限り、生殖母体を持った新たな患者が一人でも村に入ると再流行は簡単に起きることである。また、別の角度から見ると、ジャカルタ市の郊外でさえもハマダラカが生息できる豊かな自然が残されていて、再流行の原因となった。逆に、バリ島南部では経済発展による環境汚染からハマダラカが消え、マラリアも消えたに違いない。中国やタイ、ベトナムでのマラリア対策の成功も、経済活動の発展が非常に大きなウエイトを占めていたと思われる。

「文献」

Price RN et al.: Effects of artemisinin derivatives on malaria transmissibility. Lancet 347, 1654-1658, 1996

Newton P et al.: Counterfeit artesunate anti-malarials in southeast Asia. Lancet 362, 169, 2003

Hallett R et al.: Combination therapy counteracts the enhanced transmission of drug-resistant malaria parasites to mosquitoes. Antimicrobial Agents Chemother., 48, 3940-3943, 2004

Vennrstrom JL et al.: Identification of an antimalarial synthetic trioxolane drug development candidate. Nature 430, 900-904, 2004

Dong Y, et al.: Spiro and dispiro-1,2,4-trioxolanes as antimalarial peroxides: charting a workable structure-activity relationship using simple prototypes. J. Med. Chem., 48, 4953-4961, 2005