

マラリア

中澤 港

目次

第1章	はじめに	7
1.1	マラリアとは？	7
1.2	世界の概況	8
1.3	人類史におけるマラリア	10
1.4	マラリア研究と対策の歴史	12
第2章	マラリア原虫について	15
2.1	生活環	15
2.2	分類	15
2.3	マラリア原虫の生化学	19
2.4	マラリア原虫の分子生物学	20
2.5	マラリア原虫の免疫学（抗原性）	21
第3章	ハマダラカについて	23
3.1	種の多様性	23
3.2	蚊の生活史	24
3.3	蚊の行動	24
3.4	蚊の動物嗜好性	25
第4章	ヒトとマラリア	27
4.1	マラリアの病態	27
4.2	マラリア検出の方法	28
4.3	関連する疾患と遺伝的要因	30
4.4	ヒトの行動適応・栄養適応	32
4.5	マラリアへの免疫	34
4.6	コミュニティにおけるマラリア	34
4.7	人間生態系とマラリア	37
第5章	マラリアの伝播	39
5.1	定常的なマラリアと非定常的なマラリア	39
5.2	伝播に關与する要因	39
5.3	マラリア伝播の数学モデル	43
第6章	マラリア対策	49
6.1	マラリア原虫への対策の歴史	49

6.2	ハマダラカへの対策の歴史	50
6.3	マラリアワクチンへの見通し	50
第7章	Q&A	55
7.1	マラリア原虫について	55
7.2	蚊について	55
7.3	ヒトとマラリアについて	56
第8章	引用文献	59

更新履歴

- 1994年7月: 初版作成（環境保健学講義「マラリアと環境」の配布資料として）*¹
- 1994年12月: 初版を再印刷，エラー訂正
- 1996年6月: 第2版
- 1997年7月: 第3版。HTMLに変換して公開。
- 1997年12月: 第4版
- 1998年7月: 第5版。新しい数学モデルを追加。
- 1998年11月: 第6版。有病割合データ更新。新しいワクチンの可能性についての議論を追加。HTMLの書式を変更，引用文献リスト更新。
- 2000年11月: 第7版。英文で行動防御モデルの説明を追加。新しいワクチンの可能性についての議論を追加。第7章として環境保健学講義「マラリアと環境」で出た疑問に答えるQ & Aを追加。引用文献リスト更新。スタイルシート導入。
- 2001年1月: 第7.1版。地域別投薬リストのリンク先変更。
- 2001年12月: 第8版。Q & A更新。クロロキン耐性について第2章に加筆し，文献を追加。リンク形式を変更。マラリア対策に関するアンケート，究極の選択を設置。
- 2003年10月: LaTeX文書に変換。
- 2003年11月: ソロモン諸島の行動防御モデルについて若干追記。
- 2007年11月: 長崎大学熱帯医学研究所生物環境分野・高野宏平さんのご指摘により，蚊についての記述を修正（11月21日追加修正）。ありがとうございました。

*¹ 初版作成時に底本としたのは Knell (1991) *Malaria*, Oxford University Press である。それゆえ，この本の訳を，引用せずに使っている部分が多々ある点に注意されたい。

第 1 章

はじめに

1.1 マラリアとは？

マラリアとは、蚊によって媒介されるマラリア原虫 (*Plasmodium*) がヒトにおこす疾患の名称である。語源は mal-aria で、「悪い空気」を意味する。ヨーロッパ人は、wet な空気を「悪い空気」と感じ、沼地などへ行って、「悪い空気」にあたったために激しい悪寒や発熱に見舞われるのだと考えたのである。

マラリア原虫は、分類学上、原生動物門孢子虫綱に属する。単細胞生物であり、いわゆる寄生虫の中でも、他の動物の細胞内に寄生するのが特徴である。マラリア原虫の宿主となるのは、爬虫類、鳥類、哺乳類だけであり、脊椎動物の中でも魚類や両生類には寄生しない（第 2 章を参照）。*Plasmodium* の生活史は、模式的に書くと次のようにまとめられる。

1. マラリア原虫に感染したハマダラカ (*Anopheles*) 雌がヒトを刺咬し、マラリア原虫を血管内に注入する。原虫は迅速に肝臓に到達する。
2. 続く 7~10 日の間、原虫は肝細胞中で増殖し、何も症状をあらわさない。
3. 原虫が肝細胞を破裂させて赤血球中に侵入し、再び増殖する。新しく生まれた原虫はもっと多くの赤血球に侵入する。このサイクルは繰り返され、原虫が赤血球を破裂させて新しい赤血球に侵入するときに患者を発熱させる。
4. ハマダラカ雌がこの患者から吸血すると、原虫は蚊の胃壁で増殖する。次にこの蚊が吸血したときに唾液とともに血管内に注入されるべく、数千もの新しい原虫が唾液腺へ移動する。
5. 蚊が別のヒトに原虫を接種 (inoculation) する。（サイクルが再開する）

1.1.1 三日熱マラリアと四日熱マラリア

マラリアの典型的な症状は、6 から 8 時間続く、激しい発熱である。二日から三日ごとにこの発熱は再発する。*Plasmodium* の二つの種によって、二つの異なるタイプの間欠熱が起こる（図 1.1）。一つは三日熱（二日毎に発熱する、すなわち一度熱が出た日を一日目として、三日目に (=tertian) 発熱するタイプ）である。もう一つは四日熱（四日目に (=quartan) 発熱するタイプ）である。発熱のほか、病気が進行するにつれて、貧血と脾臓の肥大がおこってくる。

上に述べた定期的な発熱発作が、マラリアを他の疾病と区別するものである。発作はしばしば激しいものとなる。患者は非常に具合が悪いと感じ、頭痛や背中痛みを伴う。堪え難い寒気を急激に感じ、猛烈で制御不能な震えをおこす。震えからほぼ一時間以内に、体温は 40 から 41 （華氏 105 から 106 度）にまで上昇する。次いで堪え難い暑さが訪れ、もう 1, 2 時間続く。大量の発汗が始まると一回の発作は終わりである。5 か

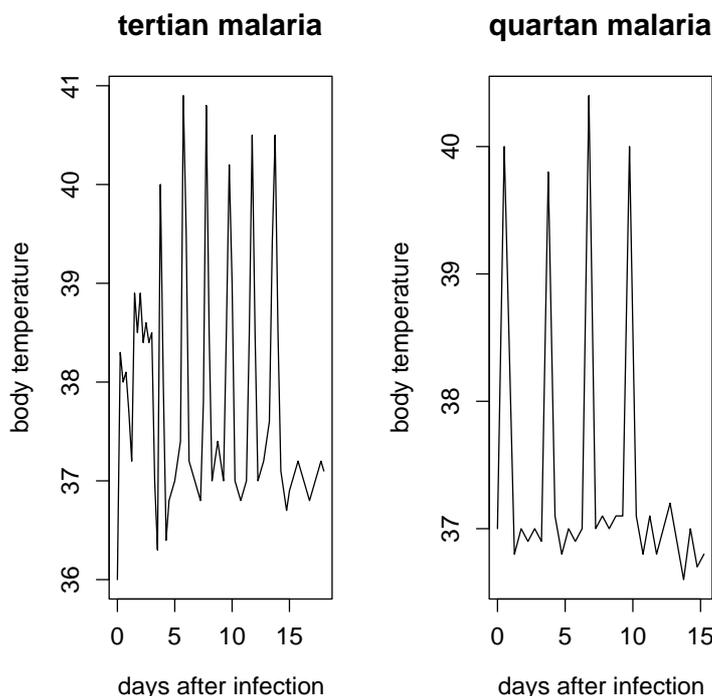


図 1.1 三日熱マラリアと四日熱マラリアの発熱パターン

ら 8 時間後には、体温も上昇前の状態に戻る。一回一回の発作は患者を疲れ切らせるが、発作と発作の間には、ほとんど他の症状はない。

1.1.2 熱帯熱マラリア

さて、マラリアのうち致死的なのは、「熱帯熱マラリア」(*falciparum* malaria) と呼ばれるものである。三日熱や四日熱とはまた別の種の原因虫によって発病する。悪性マラリアともいう。熱帯熱マラリアは不規則な三日熱様の症状を呈するが、迅速に意識混濁 (stupor)、発作 (fits)、昏睡 (coma) へと悪化することで、その臨床像は飛びぬけてひどい。死に至ることも多い。

1.2 世界の概況

マラリアは世界の最悪の健康問題である。マラリアの影響を受けている人の数やマラリアにかかる危険がある人の数は、長期的に増えてきた。根絶の見通しは甘くない。次々に対策をしてもその都度蚊の変異や原虫の変異によって効果がなくなってしまう。マラリア流行の脅威は多くの熱帯地域で増加しつつある。即ち、温帯のいわゆる先進国ではほぼ根絶された (25 年前までは地中海沿岸やオランダにもあった) が、アフリカ、東地中海、インド亜大陸、東南アジア、南西太平洋諸島、中南米の低緯度地方では多くの人々が相変わらずマラリアの脅威にさらされている (表 1.1)。50 億人を超える地球人口のうち、約半数が世界保健機構によるマラリア対策途中の地域に居住し、約 10% が全く対策の行われていない流行地に居住している。とくにサハラ以南のアフリカではマラリアが恒常的に存在し、発症数は年間 1 億とも 2 億ともいわれている。一般にマラリア罹患患者の約 1~2% が死亡するとされているので、毎年数百万人の死亡者が出ていることになる。その大半は子

表 1.1 WHO 地域分類別のマラリア症例報告数（1 年当たり; 単位 1,000 人）(WHO, 1999)

WHO 地域分類 ¹⁾	1985 年	1986 年	1987 年	1988 年	1989 年	1990 年	1991 年	1992 年
アフリカ ²⁾	14,557	18,568	21,295	25,603	33,285	21,903	21,570	21,371
アメリカ	909	949	1,016	1,118	1,112	1,056	1,230	1,186
アジア	3,557	4,089	4,059	3,992	4,014	4,029	4,163	3,940
オセアニア	248	225	264	175	225	250	245	193
合計	19,272	23,830	26,633	30,888	38,635	27,238	27,209	26,690
	1993 年	1994 年	1995 年	1996 年	1997 年			
	27,603	32,619	21,512	18,097	12,260			
	982	1,113	1,280	1,138	1,054			
	3,869	3,936	4,410	4,877	5,289			
	203	765 ³⁾	177	161	112			
	32,657	38,433	27,379	24,274	18,716			

¹⁾ 2000 年 11 月 13 日まで表示していたレポート (WHO, 1997) の地域分類にあった「東南アジア」「ヨーロッパ」「東地中海」「西太平洋」がなくなり、代わって「アジア」「オセアニア」が登場した。ヨーロッパはもともと例数が少なかったので消滅したのだと思われる。

²⁾ 他の地域と異なり、とくにサハラ以南において症例報告数は発症数より遥かに小さいと推定されている。また、マラウィのように多数の症例を出しながら報告のある年とない年がある国があり、年による増減の激しさは、かなりそれを反映している。発熱と原虫陽性率のパイロットサーベイからの補外によれば、発症数が年間 900 万人以上、原虫のキャリアは年間 2,500 万人以上と推計されている。しかしなお報告もれが多いので、1 億人発症という話になる。

³⁾ この年のみ、パプアニューギニアの値にラボで確定診断していない報告も含んでいるため、例数が急増している。

(注) これらの値については、WHO が「より新しいデータが入り次第、表のカウントは訂正・更新される」としているため（とくにアフリカで誤報告や計数漏れが多いので）、最新情報を確認すべきである。

供である。

1960 年代からの世界のマラリア対策状況をみると、未対策の地域は年々減少しているものの、根絶地域割合も 1985 年までは減少し続けてきた。これは、世界保健機構が中心となってマラリア対策を進める一方で、薬剤に対して抵抗性をもつマラリア原虫やハマダラカが出現し、対策が有効でなくなってきたためである。1988 年には、わずかに根絶地域割合が増加しているが、予断は許さない状況である (中澤, 1994)。

ところで、マラリアは、ヨーロッパの芸術や文学では、くり返しあらわれるテーマの一つである。橋本 (1991) によれば、ゲーテの「ファウスト」で、ファウスト博士が一生をかけて干拓事業にとりくんだのも、沼地から発生する「悪い蒸気」をなくすためであったという。Daumier (十九世紀のフランスの画家) の絵は、慢性のマラリアによって起こった衰弱を示している。今世紀以前は、イングランドの南部でも夏から初秋にかけてマラリアが発生した。この間欠熱は“agues”と呼ばれ、シェークスピアも何度もこの単語を使っている。マラリアの地理的分布 (気候条件・蚊の分布との関連)

先に、「アフリカ、東地中海、インド亜大陸、東南アジア、南西太平洋諸島、中南米の低緯度地方では多くの人々が相変わらずマラリアの脅威にさらされている」と述べたが、地理的分布について、ここでもう少し詳述しておく。要するに、これら低緯度地方は、ハマダラカの繁殖に適した平均気温と日長と降水量 (年間降水量が 1,000 mm 以上) と塩分の無い地表水を備えていて (池庄司, 1993)、ヒトがある程度以上の密度で居住しているということである。したがって、南西太平洋諸島といっても、マラリアが流行しているのはメラネシアだけであって、ポリネシアやミクロネシアには存在しないという状況が起こるわけである。メラネシアの中でもパプアニューギニア、ソロモン、バヌアツではマラリアが風土病となっているが、フィジーには存在しない。火山島であり気候条件も似たようなものなのにバヌアツとフィジーでこうした違いがあるのは、興味深いことである。ポリネシアには、砂浜のカニの穴の中やタロイモの葉の付け根にたまった水の中でもボウフラが生育

できるポリネシエンシス・ヤブカ (*Aedes polynesiensis*) が多く生息しているが、この蚊はフィラリアは媒介するけれどもマラリアは媒介しない。一方、パプアニューギニアにはきれいな真水でしか生育できないプンクチュラータス・ハマダラカ (*Anopheles punctulatus*) と海岸林と耐塩植性の移行帯でよく繁殖するファラウティ・ハマダラカ (*An. farauti*) が優占していて、フィラリアとマラリアの両方を媒介する。パプアニューギニアの中でも標高 2,100 m を超える高地にマラリアが存在しないのは、気温が低いためにハマダラカが生育しないからであると思われる (中澤, 1993)。

気温がハマダラカの分布の制限要因である以上、地球規模の温暖化によって蚊の分布拡大がみこまれ、それに伴ってマラリア流行地域も拡大する恐れがあるのは当然である。京都大学と国立環境研の共同研究グループ (AIM 開発チーム) のモデルによれば、100 年間で分布域が 1~3 割も拡大すると予測されている (AIM Developing Team, 1994)。同じ場所であれば、気温が高いほど蚊の発育日数は短くなるので、そのことも影響してくるはずである。しかし、日長と降水量が変わらないならば、それほど直接的な影響はないものと思われる。温暖化に限らず、ヒトの活動が原因となって蚊の分布が変わってくることは、現在では無視できない問題である。例えば、ハマダラカの中には水田を発生地とするものが多いが、人口増加に伴う水田面積の拡大とともにマラリア感染者が増加したという事例が各地で報告されている。さらに、水稻の多収量品種 (HYV) が短幹で倒伏抵抗性があることから、HYV 作付面積の拡大とともに水面への日照性がよくなり、蚊の産卵・幼虫生育が増大したことも、このことに拍車をかけた。ただし、逆の場合もあって、水田の拡大によって非媒介性の潜在種を爆発的に発生させ、在来のマラリア媒介蚊と交替したという事例も、西アフリカ、ブルキナファソ、ヴァレンシアで報告されている (池庄司, 1993)。

1.3 人類史におけるマラリア

マラリア原虫の歴史は人類より古い。従って、ヒトを宿主とする 4 種類の *Plasmodium* は、ヒトが進化するのと一緒にアフリカで進化してきたものと思われる。エジプトの一万年以上前の人骨には、耳下骨形成過多症のものが多く見られるが、この症状は遺伝的にマラリアに抵抗力をもつ鎌型赤血球貧血とともに起こるので、そこでマラリアが淘汰圧として働いていた可能性を濃厚に示唆するものである。ただし、熱帯熱マラリアだけはおそらく例外であって、比較的最近、ヒトを宿主とするようになったのだろう。宿主寄生体共進化によって最適病原性に到達するため、宿主とのつきあいが長くなれば 25% などという高い致死率でいるはずがないことと、熱帯熱マラリア原虫はヨザルにも感染可能であることが論拠である。さらに、最近になって熱帯熱マラリア原虫 DNA の遺伝距離の分析によって「Malaria's Eve は 6000 年前」と発表された (Rich, 1998)。

新石器時代にはいると、ヒトの移動にともなって、マラリアは、ヨーロッパ、中東、アジア、インド、中国へと広がった。その中南米へのアジアからの広がりには、おそらくコロンブス以前、紀元 1000 年以前だっただろう。マラリアがカリブ海の島々へアメリカ本土から到達したのかどうか、それとも奴隷貿易によってアフリカから入ったのかどうかは確かでない。

マラリアの広い分布域は、ハマダラカの適応力と繁殖力による。対照的に、ハマダラカよりはるかに生育条件を選ぶツェツェバエに依存しているため、*Trypanosoma brucei* と (それが引き起こす) 眠り病の分布は、アフリカの川沿いの熱帯雨林に限定されてきた。ヨーロッパおよび他の温帯地域にもとから住んでいる集団は、マラリアに対して抵抗性の体質を発達させてこなかった。というのは、それが夏だけ流行する疾病だったからである。

マラリアは、アジアや中国の古文書に記録されている。紀元前 1500 年にインドで編纂された「アタルヴァ・ヴェーダ」にはマラリア調伏の呪法が書かれているし、紀元前 1400 年の中国 (殷代) で作られた青銅碑文に「瘡」を意味する文字が記されている。前漢時代になると、最古の医学書である「黄帝内経」が成立したが、これには、マラリアの診断法と治療法が明記されていた。歴史を通じて、マラリアは熱帯への旅行者—商人、宣

教師、兵士—を悩ませてきた。マラリアは、度々、歴史の流れに影響を与えてきたのだ。

古代ギリシャの歴史家、トゥキデデス (Thucydides) の著書から、早い時期の一例を示そう (ちなみに、ヘロドトスの著書にも、マラリアに触れた部分がある)。彼は、紀元前 413 年に、アテネのもっとも強力な陸軍が、その主たる敵であったスパルタの同盟国、シチリアのシラクサ港を包囲したときの様子について述べている。

勝利を急いだあまり、アテネの軍隊は、晩夏にシラクサ周辺の湿地にいることを余儀なくされた。シラクサからの報告は、アテネの軍隊に、この都市の人々が徒党を組んで見事な一撃 (coup) を与えることを計画しており、うまくいけばアテネに攻め込むつもりであると伝えた。このとき月食がおこった。これは悪い前兆と考えられており、遅れに対してさらなる理由を与えた。そして、アテネの軍隊は、致命的な流行病の被害を受けた。兵士たちは猛烈な発熱をとまなうひどい病気になり、多くが二、三日で死んだ。後になってシラクサへの攻撃が指令されたときには、もう遅すぎた。アテネの海軍の強襲も敗戦に終わり、陸軍は病気のために人数が減って弱体化していたので、戦闘をやめて逃げ帰ろうとするものもいて、シラクサの軍隊に崩壊させられた。ごくわずかな生存者は捕虜になり、アテネに逃げ帰った者は一人もいなかった。アテネはこの大敗から立ち直ることはなかった。その結果、スパルタに攻略されるのは避けがたく、それはそんなに遠い先のことでなかった。スパルタのアテネ攻略は、古代ギリシャの統一へとつながり、事実上、ローマが地中海の支配勢力となるのを許した。

この流行病は、ほぼ間違いなくマラリアであり、シラクサからの報告は詐欺であった。シラクサの人々は、晩夏に湿地で野営することの危険を知っていたに違いない。彼らは、おそらく蚊がこの病気を伝播することは知らなかったし、マラリア原虫が暑い季節の間に急速にその生活史を完結することも知らなかったが、それまでの経験が晩夏に湿地で野営することの危険を彼らに教えていたに違いない。アテネの人々も、それを知っているべきだった。というのは、後に医学の父と呼ばれるヒポクラテスが、その著書中の熱病の型についての部分で「周期的に突然出て突然無くなる熱」としてマラリアを記載し、また、夏に湿地でおこる発熱の危険についても警告を発している (「流行病」に書かれている) からである。

かくして、マラリアはヨーロッパの歴史に決定的な影響を与えた。他にも多くの証拠がある。アレキサンダー大王も顕著なマラリアもちであり、紀元前 323 年に 33 歳の若さで急死したのは、おそらく脳性マラリアによる。17 世紀になってもヨーロッパ全土を覆う流行があった。アメリカ合州国では 1930 年代まで毎年 10 万人以上の患者が発生していた。日本でも第二次世界大戦以前は東北、北陸の日本海沿岸を中心として蔓延していたし、戦後も琵琶湖周辺や南西諸島にはかなり長く残存した。

1943 年 7 月に、アフリカ北部からシチリアへ連合軍が侵入したとき、歴史があやうく繰り返されるところだった。マラリアの危険は、とくにシラクサに向かって進む英国軍に対して予想された。砂漠にはほとんどマラリアはなく、抗マラリアの予防はでたらめなものだった。はたして、5 週間の作戦行動の 2 週間後に、マラリア流行がおこった。医療施設は、6361 人の患者によってあふれかえった。患者は平均して 3 週間病院にいた。しかし、死者は 13 人だけだったし、抗マラリア部隊がすぐにこの病気をコントロールするための殺虫剤散布をおこなった。英国軍のうち、戦闘による犠牲者とマラリアによる犠牲者はほぼ同数であったが、英国は崩壊を避けることができた。アテネはできなかった。一つの事実を知っていることがこの違いをもたらした。「蚊がマラリアをもたらしたのだ」と。

1.4 マラリア研究と対策の歴史

1.4.1 ペルーのキナ樹皮とキニーネ

マラリア対策の歴史上、最初の重要なできごととは、「ペルーの熱の木」Cinchona（キナノキ）の発見であった。17世紀初頭には、南米へのイエズス会の宣教師たちは、発熱の処理と治療のためのCinchona樹皮の医療上の価値を学んでいた。この木はおそらくインカ帝国の植物採集家から入手された。その名声は急速に広がり、ペルーの副王の妻、Countess of Chinchonがこの樹皮を煎じたものを飲んだだけで三日熱マラリアが治ったという伝説が残っている。ほぼ1637年頃、Cardinal Juan de Lugoと他のスペイン人宣教師たちは、この新しい治療薬をローマに持ち帰り、Santo Spirito寺院でそれを用いた。まもなく「イエズスの粉」として知られる樹皮の調製品がヨーロッパで広く用いられるようになった。英国人とオランダ人がそれをインドへ紹介し、1692年には、宣教師が、悪性の熱を発していた中国の皇帝に、それを用いて治療した。

1677年までに、“London Pharmacopeia”は、Cortex Peruvianus（ペルーの（樹）皮、ということだろうか？）の項目を載せるようになった。1666年に、MortonとSydenhamは、“agues”（間欠熱）の時のこの樹皮の特異的な作用を認識していた。1712年に、イタリアでTortiがこのことを観察し、詳しく述べている。しかし、多くの内科医は、1765年にジェームス・リンド（James Lind）がもっとも効果的な使用法を記載するまで、この樹皮をでたらめに処方していた。

Linnaeusは、1749年に、ペルーの樹皮を産み出す木をCinchonaと命名した。1820年にPelletierとCaventouが、パリで二つの主要なアルカロイド、即ちキニーネ（quinine）とcinchonineを分離した。これによって、正確に容量を処方できるようになり、別々の木から採った樹皮のアルカロイド含有量を測定できるようになった。

Cinchona樹皮の需要は、急速に供給を超過した。1850年にはインドで英国政府が年に9トンものキニーネを必要とした。しかし、すべての樹皮は人力あるいは荷役動物によってアンデスから南米の海の港まで何百マイルにもわたって運ばねばならなかった。野生のCinchonaの木を不用意に伐採したので、自然資源が枯渇した。世界の他の場所でCinchonaの植林を確立しようとする試みは失敗した。それは、よいCinchonaの種の採集や輸出が政府や原住民に反対されたためという理由が小さくはなかった。

このキニーネ生産の問題は、1861年に解決の糸口がみつかった。チャールズ・レジャー（Charles Ledger）というペルーの貿易商・企業家が、自分の奴隷、マヌエル・インクラ・マクラミ（Manuel Incra Macrami）を送り込んで、他とは飛び離れた場所にあるCinchonaの林から種を集めた。その林は、何年か前にボリビア・アンデスの東側の斜面に発見したものだ。3年間、マヌエルはその森にキャンプしたが、その林の花と種は、毎年遅い霜に壊されてしまった。4年目に、彼の苦しみは大収穫によって贖われた。彼は約50本の最高の木から種を集めて二つの皮袋に詰め、アンデスを越え、Tacnaのレジャーの家まで数百マイルを歩いて、1865年5月19日の夜、レジャーに皮袋を渡した。レジャーは約15kgの種を、ロンドンにいる兄弟であるジョージ（George）に送った。英国の権力者の関心をひこうという試みは失敗したが、オランダの領事がこの種を1ポンド当たり100ギルダーで買い、もしうまく発芽したらもっと多くの金額を払おうと約束してくれた。この種はジャワのオランダのプランテーションに送られ、1865年の12月に到着した。20000もの種が発芽し、ジョージ・レジャーは約束通り、さらに500ギルダーを受け取った。約12000本の木が育ち、1872年にはその樹皮の測定ができるほど十分に成熟した。キニーネ4から8パーセントという値は、その新しい木がそれまでの栽培種よりも10倍も多くのキニーネを含んでいることを意味した。2年後、より大きくなった木は、13パーセントにもものぼるキニーネを生産した。賢いことに、オランダは既存のプランテーションを壊して、選択的育種によってこの新しい品種を増やした。キニーネ生産は急速に成長し、その価格は以後20年間にわたっ

て90パーセントも低下し、その間、オランダは利益を独占しつづけた。

レジャーの種の残りはだめになった。マヌエルは、レジャーのためにもっとたくさんの種を探して、ポリビアに戻った。帰る途中、警察が彼を逮捕した。マヌエルは拷問を受けたが、レジャーの名を明かそうとはしなかった。20日後、彼は釈放されたが、何日もしないうちに死んだ。レジャーは自分の企業に対してほとんど補償を受けられず、貧困のうちにオーストラリアで死んだ。しかし、この新種は、彼の功績にたいして *Cinchona ledgeriana* と名付けられた。

1.4.2 マラリア原虫と蚊

蚊がマラリアを伝播するという大発見は、1897年8月20日に、ロナルド・ロス (Ronald Ross) によって、インドの Secunderabad でなされた。ロスは当時40歳で、インド駐留軍の外科医で陸軍少佐 (Surgeon Major) だった。彼は二年間の研究の末、蚊がマラリアを伝播するということを証明した。パトリック・マンソン卿 (Sir Patrick Manson) の助言通りだった。マンソンは、当時ロンドンで指導的な立場にあった熱帯医学の専門家であり、蚊がフィラリア (線虫の一種の感染症) を伝播することについて多くの研究をした。蚊がマラリアを伝播するという考えはそれ以前にも提案されたことがある (とくにローマの内科医ランシーニ (Lancini) による1717年のものとか、合州国のアルバート・キング (Albert King) による1882年のものとかは有名である。これらは、マンソンが1894年にその理論を詳しく発展させる前のものである)。

マンソンはロスに、アルフォンス・ラベラン (Alphonse Laveran) が1880年に発見した、マラリア患者の赤血球中の小さな原虫の顕微鏡プレパラートを見せた。ラベランは、アルジェリアのコンスタンチンにいたフランス陸軍の若い軍医だった。彼は、マラリアで死んだ患者の検死研究によって、血球および組織中の黒い色素沈着を明らかにした。その色素沈着は原虫によるヘモグロビン消化の結果生成した鉄を含んでいた。彼は、マラリアが赤血球の病気であると確信していたが、彼の顕微鏡はたった400倍 (直径にして) にしかならず、マラリア原虫はこの倍率ではただ見えるというだけだった。彼の発見は、患者観察の一つの大勝利であり、彼を他の多くの人が失敗したことでの成功へと導いた。彼は、これらの小さなものが本当に寄生虫であって、謎に包まれていたマラリアの原因が見つかったのだということを医学の権威たちに説得するのに大いに難渋した。たまたまパスツール (Pasteur) がラベランを訪ね、ラベランの示すものに大いに心を動かされた。そうであってさえ、1897年には多くの学者は懐疑的であり、ロス自身も、マンソンに説得されるまではそうだった。

インドに戻って、ロスは患者の血液を吸った蚊の体内のマラリア原虫を探した。彼は二年間、失望とフラストレーションをあげつづけたが、マンソンからの手紙で励まされた。彼は異なる蚊の種が多いこと、そしてただ一種の蚊だけがマラリアを伝播できるのかもしれないことに気付いた。しかし、彼は体系的に同定するいかなる手段ももっていなかった。さて、1897年8月15日、召使いがいくつかの珍しいボウフラをもってきた。たいていのボウフラよりも小さく、水の表面に平行に横たわっているのだ。次の日、このボウフラは斑のある羽をもった茶色い蚊に育った。後肢を上げて、頭を下げて休んだ。ロスは、10匹のこの種の蚊に自分の患者、ハッサン・カン (Hussein Khan) の血液を吸わせた。8月20日、そのうちたった2匹だけがまだ生き残っていた。彼は一匹を解剖し、顕微鏡を使って観察した。何か新しいものがあった。胃の外壁に、はっきりした嚢腫 (cyst) があったのだ。詳しく調べてみると、その嚢腫の中には羽のような黒い色素沈着があることがわかった。それは、マラリア原虫によって寄生されたヒト赤血球の色素沈着と同じものだった。

翌日、彼は二匹目の蚊を解剖してみた。再び嚢腫があり、今度はもっと大きくなっていて、またも色素沈着を含んでいた。彼は蚊の中にマラリア原虫がいるのを見つけたのだ。いまでは、彼の発見にこんなに時間がかかった理由はわかっている。彼は、日中容易に見られる大きな灰色の蚊に自然に集中していたのだ。これはイエカ属 (*Culex*) とその近縁で、マラリアを伝播しないのだ。小さな茶色のハマダラカ (*Anopheles*) は隠れがちで、夜間飛翔する。

ロスはマンソンに、自分の新発見を詳述した（スケッチを含む）、興奮した手紙を書いた。マンソンは、ロスの発見をエディンバラで行われた英国医学会の大会で報告した。この時点で、ロスはインド駐留軍によってマラリアのない地域に配置されていたが、活発に反抗した数ヶ月後に、彼はカルカッタに行って研究を再開することを許された。ここでもまたヒトマラリアは稀だったが、鳥のマラリアは普通に見られた。この便利なモデルを用いて、ロスはすばやく原虫が感染した蚊が吸血するときに原虫が移行する過程を確立（原虫の孢子小体が蚊の唾液腺に集中していることを鳥マラリア原虫についてまず立証し、翌年ヒトマラリアについても確認）した。1902年に、彼はノーベル賞を受賞した。前年ジフテリアの血清療法に功績のあったベーリングに次いで、史上二人目の医学・生理学賞授賞者となった。もちろん、ノーベル賞が設けられたのが1901年からだから、1902年の授賞者が史上二人目であることは当然だが、同じマラリアの研究者としてラベランよりも早く授賞したのは、英仏の国力の差によると思われる。ちなみに、ラベランのノーベル賞授賞は、1905年である。

その間に、この発見はグラッシ (Grassi) と、ローマの彼の研究チームによって確認された。グラッシはマラリア媒介蚊を *Anopheles* であると同定し、ヒトからヒトへの蚊の媒介を示し、*Anopheles* からの防護がマラリアからも防護することを示した。マンソンとともに、グラッシの共同研究者、ビグナミ (Bignami) とバステイオネリ (Bastionelli) は重要な実験をした。

彼らは、ローマの三日熱マラリア患者から吸血させたことでマラリア原虫に感染したはずの蚊をロンドンに送った。マンソンは、その蚊に二人のボランティア（自分の長男のソルバーン・マンソン (Thorburn Manson) と実験助手のジョージ・ウォレン (George Warren)）から吸血させた。二人ともマラリアにかかった。病気の伝播が媒介蚊によって起こるという理論が確立されたのだった。

これは、1953年の二重螺旋の発見に匹敵する医科学上の一つの革命だった。それは、熱帯保健・衛生 (Tropical Health and Hygiene) という一つの新しい専門分野を創り出した。この新しい考え方を発展させ、教えるために研究所が設立された。蚊を攻撃することによってマラリアをコントロールしようという試験的ないくつかの計画が成功した。早期にあったものの一つは、1902年にカルトゥーム (Khartoum) で始まった。同じ頃、ヘンリー・ウェルカム (Henry Wellcome) は、アンドリュー・バルフォー (Andrew Balfour) をスーダンに派遣して、調査を行なわせ、健康を改善させた。この新しい知識を活用することによって合州国はパナマ運河を建設することができた。それは、マラリア、黄熱病、ウィルス性の肝炎（これらもまた蚊によって広まる）による死者が多量にでたため、フランスがその計画を放棄した後のことだった。

こうした初期の大発見以降も、マラリアの理解はすすんできた。マラリア原虫の複雑な生活史の各段階における電子顕微鏡写真がある。蚊の生物学は複雑で、相変わらずあまりわかっていない。1960年代から1970年代に、世界中でマラリア撲滅運動がなされ、始めのうちはずいぶん進歩した。大金をかけて新薬や新殺虫剤を開発したものの、原虫や蚊が薬剤耐性になるにつれてその価値は下落しがちである。分子生物学によってマラリアワクチンの希望がでてきたが、それがマラリアとの戦いにおいて決定的であると信じている人はほとんどいない（...と書いてきたが、1998年になってDNAワクチンなら望みが出てきた。詳しくは第6章を参照）。マラリアは相変わらず世界の最悪の健康問題なのである。

第2章

マラリア原虫について

2.1 生活環

第1章でも簡単に述べたように、マラリア原虫の生活環は、蚊の体内とヒトの体内の両方にわたっている。それは、蚊の体内で二段階、ヒトの体内で二段階の合計四段階にまとめられる（表 2.1）。ヒトの体内のうち、赤血球中で過ごしているときを赤内型、それ以外を赤外型という。

2.2 分類

マラリア原虫は、はじめにも述べたように、原生動物門孢子虫綱に属する寄生虫の属名である。孢子虫綱には、ピロプラズマ亜綱、晩生孢子虫亜綱、無極嚢孢子虫亜綱、極嚢孢子虫亜綱、微孢子虫亜綱の5亜綱がある。マラリア原虫は、このうち晩生孢子虫亜綱に属する。この亜綱は、簇虫下綱、球虫下綱、トキソプラズマ下綱の3下綱からなる。そのうち球虫下綱は、*Eimeriida* 目、*Adeleida* 目、*Haemosporida* 目の3目からなり、マラリア原虫の属する *Plasmodiidae* 科は *Haemosporida* 目に属する。

Haemosporida 目は、和名は住血孢子虫目、血孢子虫目、または血虫目といい、*Plasmodiidae* 科の他には、*Haemoproteus* 科もこの目である。*Plasmodiidae* 科のうち、*Plasmodium* 属のものがマラリア原虫であるわけだが、この属名は、Marchiafava と Eli によって 1885 年に命名されたもので、「生きているらしきもの」という意味である。この属の原虫は、有性世代を吸血昆虫（とくに蚊）の体内で過ごし、無性増員生殖を脊椎動物の組織および赤血球内でおこなう。生殖母体は、成熟赤血球中にあられる。また、マラリア色素（ラベランらが顕微鏡で「色素沈着」と認めたもの）を生成するのが特徴である。本来無性増員生殖は赤血球以外の組織、とくに肝臓で行われ、赤血球には生殖母体が入るだけであったのが、進化の過程で赤血球内でも無性増員生殖を行うものがあられ、適応度が高かったせい、現在ではむしろそのほうが普通に見られる。

マラリア原虫の学名は、長い間慣習的に使われてきたものが残り、1954 年の国際動物命名委員会が確認するという形で決着がついたので、種名がおかしい。マラリア原虫属の属模式種は *Plasmodium malariae* だが、これは四日熱マラリア原虫であって、各地で検出されるものの検出数は多くない。検出数も多く、致死率が高最も高い *Plasmodium falciparum* が本来 *malariae* という名にふさわしいのだが、歴史的経緯から現在のようになっているわけである。ヒトに寄生するマラリア原虫は 4 種類知られている。

熱帯熱マラリア原虫 (*P. falciparum*)、三日熱マラリア原虫 (*P. vivax*)、四日熱マラリア原虫 (*P. malariae*)、卵形マラリア原虫 (*P. ovale*) である。この各々については、現在までの知見を後で述べる（対比を表 2.2 にまとめる）。

ヒト以外でマラリア原虫の宿主として知られているのは爬虫類、鳥類、および哺乳類だけである。魚類に寄生するマラリアというものは一例も報告されておらず、両生類に寄生するマラリア原虫は、1940 年代に 2 種

表 2.1 マラリア原虫の生活環

段階	場所	段階名	初期の成長型	段階終了時	増加率
有性生殖期	蚊の胃腔	配偶子生殖 ¹⁾	—	オオキネート ²⁾	1 倍
無性生殖期 (1)	蚊の中腸外壁	伝播生殖 ³⁾	スポロシスト ⁴⁾	スポロゾイト ⁵⁾	10,000 倍
無性生殖期 (2)	ヒトの肝細胞	肝臓増員生殖	肝臓栄養体	メロゾイト	10,000–30,000 倍
無性生殖期 (3)	ヒトの赤血球	赤血球増員生殖	赤血球栄養体	メロゾイト	8–32 倍

¹⁾ Gamogony, または, Syngamy (Union of gametes in fertilization) ともいう。

²⁾ 雄性配偶子と雌性配偶子 (各々 Gamete, すなわち生殖体ともいう。ヒトの血液から蚊が吸入するのは Gametocyte, すなわち配偶子母細胞 (生殖母体ともいう) であり, 蚊の中腸内で雄性配偶子母細胞が雄性配偶子に, 雌性配偶子母細胞が雌性配偶子になる) が接合し, 接合子 (Zygote) となって暫くすると, 運動性をもつオオキネートとなる。

³⁾ Sporogony. 胞子虫類の生殖法の一型で, 増員生殖の対語。宿主体内にはいった種虫などの栄養体 (Trophozoite) は無性生殖的に多数のメロゾイト (Merozoite) に分裂し, あるいはメロゾイトからさらにメロゾイトを生じる過程 (増員生殖) を終えると, 有性の配偶子母細胞となる。これから配偶子が形成され, 雌雄の配偶子の合体によって接合子が生じ, さらに分裂して最後に種虫となってはじめて新感染をおこす。配偶子母細胞から種虫の形成に至る過程は新感染に不可欠であるから伝播生殖と呼ばれる。

⁴⁾ Sporocyst. 胞子虫類の接合子が接合子嚢内で分裂して多数の胞子母細胞となり, これがさらに分裂してはじめて胞子が形成される場合に, 胞子母細胞が接合子嚢の中または外で作った被嚢, あるいはその内容をあわせてスポロシスト (またはスポロキスト) と呼ぶ。マラリア原虫の場合は, オオシストとも呼ぶ (オオキネートが中腸壁の細胞間隙を通して体腔側にて, 丸くなった時点からオオシストと呼ばれる)。胞子母細胞が分裂することなく, そのまま被嚢して胞子となる場合も多い。

⁵⁾ Sporozoite. 蚊の唾液腺に移動して人体に侵入するのはこの形態である。

報告されたが事実誤認であった。哺乳類の中でも, マラリア原虫の宿主は主として霊長類と齧歯類であり, かつ霊長類以外のマラリア原虫はヒトには寄生しない。

爬虫類のマラリアとしては, 日本産カナヘビを宿主とし, 真夜中から朝にかけていっせいに赤血球増員生殖をおこなうことで有名な *P. sasai* など, トカゲの類を宿主とするものが多い。また, メキシコ産のトカゲ *Sceloporus ferrariperezi* を宿主とする, *P. mexicanum* は, 媒介する昆虫が蚊でなくてサシチョウバエ (*Lutzomyia vexatrix occidentis* または *Lutzomyia stewardi*) であることが特徴的である。他に, カメを宿主とするものや, ヘビを宿主とするものが報告されている。

次に, 鳥類のマラリアとしては, 北米産のスズメ (*Passer domesticus*) などの燕雀目の多くの鳥を宿主とする, *P. cathemerium* や *P. circumflexum*, あるいは *P. elongatum* が古くから知られている。これらのマラリア原虫は, 自然状態では媒介蚊の種類が不明であるが, 実験的にはヤブカ属やイエカ属の蚊によっても媒介されることがわかっている。その他としては, ニワトリを宿主とするマラリア原虫である, *P. gallinaceum* が有名であり, 実験にも多く用いられている。

哺乳類のマラリアは, ハマダラカ属の蚊によって媒介される。サルを宿主とするものとしては, ジャワおよびマレー産カニクイザル (*Macaca fascicularis*) を自然宿主とする *P. cynomolgi* と, アジア産カニクイザル (*Macaca fascicularis* (= *Macaca irus*)) を自然宿主とする *P. knowlesi* が有名である。マウスについては, 圧倒的に *P. berghei* が有名だが, もともとは, 本種の自然宿主は, コンゴ産齧歯類の *Thamnomys surdaster* だった。以上 3 種は, 実験室で継代培養されており, 研究によく用いられている。上記 2 種以外のサルを宿主とするマラリア原虫も, マレー産テナガザル (*Hylobates lar.*) の *P. eylesi*, マレー産 *Macaca nemestrina* の *P. fieldi*, セイロン産 *Macaca nemestrina* の *P. fragile*, マダガスカルのカツネザル *Lemur fulvus* の *P. girardi*, チンパンジーの *P. schwetzi*, ボルネオ産オランウータン (*Pongo pygmaeus*) の *P. silvaticum* など, 多種多様である。*P. berghei* 以外の齧歯類のマラリア原虫も, *P. inopinatum*, *P. atheruri*, *P. vinckei* など数多く報告されている。

霊長類と齧歯類以外では, タンザニア産の *P. anomaluri*, マレー産の *P. booliati*, 台湾産の *P. watteni* な

表 2.2 ヒトを宿主とする 4 種のマラリア原虫の特徴

特徴	マラリア原虫の種			
	<i>P. falciparum</i>	<i>P. vivax</i>	<i>P. ovale</i>	<i>P. malariae</i>
潜伏期間 ¹⁾	8-25 日	8-27 日	9-17 日	15-30 日
赤外型の持続期間	5.5 日	8 日	9 日	14-15 日
赤外型メロゾイト数 / 栄養体	30,000	10,000	15,000	15,000
肝細胞核の肥大	—	—	+	+
成熟赤外型シゾントの平均直径	60 μ m	45 μ m	60 μ m	55 μ m
赤内型の一周期	48 時間	48 時間	50 時間	72 時間
同期性 (Synchronicity)	悪い	よい	よい	よい
感染する赤血球	全て	網状赤血球 ²⁾	網状赤血球	成熟赤血球
赤血球の肥大	—	++	+	—
赤内型メロゾイト数 / 栄養体	8-32	8-24	4-16	6-12
赤血球の斑点	Maurer 小体	Schuffner の斑点	Schuffner の斑点	Ziemann の斑点
色素沈着の色	黒色	黄色～茶色	濃い茶色	濃い茶色～黒
生殖母体の形	三日月型	円形	円形	円形
蚊の体内で過ごす期間 (27)	10 日	8-9 日	12-14 日	14-15 日
オオシストの沈着パターン	鎖状行列	羽毛状	交差した線状	周辺に塊状
成熟オオシストの直径	55 μ m	50 μ m	45 μ m	40 μ m
再発 (肝臓休眠 ³⁾ の有無)	—	+	+	± ⁴⁾
薬剤耐性	+	± ⁵⁾	—	—

¹⁾ 感染力のある蚊が刺してから原虫の出現 (塗沫標本で検出されるようになる) までの期間。

²⁾ Reticulocyte。赤血球の生成過程としては、まず骨髓で正赤芽球 (normoblast) が盛んに分裂し、次第に細胞体が小さくなり、血色素を合成するようになり、ついで核が萎縮して細胞分裂を止め、RNA が減少するとともに血色素合成が増加する。その後脱核が起こって扁平になったものが、網状赤血球である。網状物質は細胞質にわずかに残っている細網状の RNA で、brilliant cresyl 青で染色される。この細網がなくなったものが、成熟した正常赤血球である。血流中の赤血球のうち、0.3～1% は網状赤血球で、赤血球造血の盛んなときはこの割合が増加する。

³⁾ Hypnozoite といって、肝臓ですぐには分裂せず休眠状態で存在する原虫があらわれる。三日熱マラリアと卵形マラリアで再発が起こる原因は、かつては肝細胞内で反復される第二次赤外型の存在が想定されたが、1978 年から 1982 年にかけての Krotoski を中心とする米英の研究者の集中的な研究の結果、それは完全に否定された。それにかわって、蚊から注入されるスポロゾイトの中にただちに肝内で増殖を開始するものと、一ヶ月から数ヶ月を経てから何らかの原因で増殖を開始する「肝内静止型」の二種類あることが証明された。この「肝内静止型」の存在は、理論上は Shute によって 1946 年に予言されていたが、実証的には Krotoski が蛍光抗体法を用いて、1979 年にアカゲザルでサルマラリアの一種である *P. cynomolgi* について、ついで *P. vivax* を感染させたチンパンジーで示し、後に組織培養のヒト肝臓癌細胞でも示され、確実なものとなった。

⁴⁾ 肝臓のヒプノゾイトはないが、赤内型が 30 年も持続することがあるので、とくに治療が不完全な場合に再発は起こりうる。例えば、脾臓摘出手術の 36 年後に再発した報告がある (Tsuchida *et al.*, 1982)。

⁵⁾ 1990 年代になって、続々と薬剤耐性のものが報告された。例えば、パプアニューギニア高地の居住者ががかかった三日熱マラリアでは、塩基にして 2400 mg のクロロキン投与でも改善が見られなかった (Schuurkamp *et al.*, 1992)。さらに、パプアニューギニアでは、メフロキン耐性の三日熱マラリア原虫も報告された (Amor and Richards, 1992)。同じくパプアニューギニアでは、プリマキン耐性のヒプノゾイトも報告されている。

ど、ムササビを宿主とするもの、アフリカ産の *P. brucei* や *P. cephalophi* のようにカモシカを宿主とするもの、コンゴ産の *P. roussetti* やガーナ産の *P. voltaicum* のように、オオコウモリを宿主とするもの他、インド産のウシを宿主とするもの、マレー産のネズミジカを宿主とするものが知られている（それで全部であり、イヌやネコやブタにはマラリアはないのである）。

哺乳類のマラリアは、上記のように旧大陸には多くの種類が知られているが新大陸には少なく、ウーリークモザル、ホエザル、クモザル、オマキザル、リスザル、ウーリーモンキー諸属のサルに感染する *P. brasilianum* と、ホエザルを自然宿主とする *P. simium* の2種類しか知られていない。宮田 (1979) によれば、前者は四日熱マラリア原虫が、後者は三日熱マラリア原虫が、ヒトからサルに感染してサルに適応し、別種となったものとされている。すなわち、新大陸にサルのマラリアしかないのは不自然であり、もともと哺乳類のマラリアはなかったところへ人類がもちこんだとみるのである（サルからヒトへうつるのだから、逆があっても良さそうであり、なかなか面白い説だと思う。もっとも、この説が定説であるわけではない）。

2.2.1 熱帯熱マラリア原虫 (*P. falciparum*)

Alfonse Laveran が発見し、*Oscillaria malariae* と命名したのはこの種である。Feletti と Grassi は、この種を *Laverania malariae* と呼んだ。その他には、Koch(1899) が、*Plasmodium tropica* と命名したが、現在の種名である *falciparum* は、Welch が 1897 年につけた *Haematozoon falciparum* に由来し、他の名前は破棄された。本種には、薬剤耐性をもっとも古くから認められている（というか、最近、三日熱マラリア原虫にも耐性種の存在が確認されるまでは、唯一の薬剤耐性をもつ種だった）。早くも 1910 年に、ブラジルでキニーネ耐性が報告されている (Peters, 1982)。現在では、クロロキン耐性、アモディアキン耐性、ファンシダール耐性の他に、メフロキン耐性やハロファントリン耐性のもも報告されている。赤内型増員生殖の周期は、個々の原虫については 48 時間であるが同期が悪いので、患者の発熱は明確な周期性をもたない。

クロロキン耐性のメカニズムは長い間不明であったが、1980 年代に *pfmdr1* という遺伝子の変異との関連が示唆され、2000 年になって *pfCRT* という遺伝子の変異が鍵ではないかという報告がなされた。それまでは、実際にクロロキンを投与して原虫が減らないことを観察して初めてクロロキン耐性原虫であることがわかるという状態だったため、7 日間から 28 日間も無駄な治療をする危険があった。*pfCRT* 遺伝子変異で迅速診断ができれば、最初からメフロキンなど別の薬を使うことができ、効果的である。クロロキンは、マラリア原虫の消化胞 (digestive vacuole) に蓄積して、その中でヘムの代謝を変化させる。つまり、ヘムの分解産物としての鉄を含む毒物 (Fp9= ferriprotoporphyrin IX) が重合して hemozoin になって解毒されるプロセスを阻害し、Fp9 蓄積を促して原虫を殺す作用を発揮しているが、耐性原虫ではクロロキンが消化胞内に蓄積しないために Fp9 が重合して hemozoin になる解毒プロセスが妨げられないと考えられている (Warhurst, 2001)。

2.2.2 三日熱マラリア原虫 (*P. vivax*)

本種は、*Haemamoeba malariae* の一部として、はじめて学名がつけられた。現在使われている種小名は、1890 年に Grassi と Feletti が付けた *Haemamomeba vivax* に由来する。赤内型増員生殖の周期は 48 時間である。同期がよいので、患者は 48 時間毎に発熱のピークを迎える。

2.2.3 四日熱マラリア原虫 (*P. malariae*)

四日熱マラリア原虫は、1892 年に Feletti and Grassi によって *Haemamoeba malariae* と命名されたが、それとは別に Labbe によって、1894 年に *Haemamoeba laverani var. quartana* と命名されており、熱帯熱マラリア原虫の変種とみなされたこともあった。その後、*Plasmodium malariae quartanae* とか *Plasmodium*

quartanae という学名も提案されたことがある。赤内型増員生殖の周期は 72 時間である。かなり同期がよいので、患者は 72 時間毎に発熱のピークを迎える。

2.2.4 卵形マラリア原虫 (*P. ovale*)

三日熱マラリアによく似ている。主として西アフリカから発見されている。パプアニューギニアや東南アジアでもごく稀にみられると報告されている（しかし、マラリア原虫の性質からいって、ごく稀にみられるというのは不思議な存在のしかたである）。

2.3 マラリア原虫の生化学

赤血球栄養体の代謝は、ある程度詳しくわかっている。この段階では、原虫は、他の細胞から分離した赤血球から取り出して、十分な質をもつ培地中で育てることができる。こうした培養系において、原虫の代謝活性は、赤血球や白血球の代謝と区別することができる。しかし、生活環の他の段階での原虫の代謝についてはほとんどわかっていない。もっと多くの情報が必要である。とくに、原虫の代謝と宿主細胞の代謝はどこが異なっているかという点について。このことは、宿主細胞を傷つけずに原虫だけを傷つけることができるような選択的に機能する薬物の、潜在的なターゲットである。

原虫は赤血球の細胞膜、一層のヘモグロビン、原虫自身の胞 (parasitophorus vacuole) によって血漿から隔てられている。これらのバリアは栄養素を原虫の側に、老廃物を外に、ゆっくりと浸透拡散させなければならない。そして、これらが成長速度を制限している。浸透速度は、少なくとも二つのやり方で増加しうる。原虫は自身を赤血球膜にあてはめ（例えば、*P. falciparum* の *accolae* 型のように）、あるいはアメーバ状に運動する（例えば、*P. vivax* でのように）。

2.3.1 エネルギー供給

グルコース（葡萄糖）は、赤血球中での原虫の代謝の燃料となる。それは解糖系で使われ、アデノシン三リン酸 (ATP) としてのエネルギーを生成し、最終生成物として乳酸をつくりだす。この経路は嫌氣的である（酸素はまったく使われない）。赤血球中では、ヘモグロビンは酸素と結合したり解離したりの二つの状態を行き来しているが、原虫はその変動に影響を受けない。嫌氣的なエネルギー生成をとまなう解糖は、効率がよくないので、多くのグルコースが血液から奪われる。重度の感染の場合、患者の血糖値は危険なレベルにまで低下する（低血糖症）。キニーネが膵臓からのインスリン分泌を刺激するので、この過程は治療中に悪化することがある。

2.3.2 タンパク質合成

タンパク質合成に必要なアミノ酸は、大部分は、消化されたヘモグロビンからくる。消化されたヘモグロビンの各分子は、赤い、鉄を含む色素であるヘムを 4 分子放出する。これは食胞中に蓄積し、酸化されて茶色い三価の鉄を含むヘムあるいはヘマチンとなり、マラリア色素として沈着するか結晶化する。

2.3.3 核酸

核酸の重要な成分は、二つのプリン塩基（アデニンとグアニン）とピリミジン塩基（シトシンと、チミン [DNA 中] あるいはウラシル [RNA 中]）である。マラリア原虫は、そのプリン塩基を宿主の細胞質基質から得るが、ピリミジン塩基は自身で合成する。この特質は、説明がつかないままであり、十分研究されていない。

半数生物であるマラリア原虫の核タンパク質には、いくつかの特別な性質がある。酸化されたメチレンブルーから得られるアズレ色素 (Azure pigment) によって、ギムザ染色法あるいは他の染色方法で、深く染色される。クロロキン、キニーネ、あるいはそれに類した薬物 (キノリン核をもつ化合物) と反応し、核酸のプリン塩基とピリミジン塩基がスライドして折り重なるように見える。おそらく、このことが自己複製と転写を阻害している。

2.3.4 脂質

脂質合成は、原虫の多様な膜システムを形成する上で、特に重要である。この問題は複雑だが、原虫がいくつかの脂質を合成し、残りを宿主から奪っているようである。原虫はグリセロール、すなわちトリグリセリドと燐脂質の基質を合成することができ、脂質前駆体を燐酸化することができる。宿主から必要とするのは、脂肪酸、コレステロールと、おそらくエタノールアミンとコリンである。

2.3.5 葉酸

葉酸は、ビタミンの一つである。それは、多くの重要な反応 (DNA 合成におけるウラシルのメチル化によるチミン合成を含む) に本質的に重要な補酵素である。たいていの生物では複雑な代謝系をもち、使われるごとに再活性化を必要とする。マラリア原虫は、宿主の血漿中あるいは赤血球中からちょっとした供給をうけることも可能であるが、それ自身で葉酸を合成することができる。本質的な前駆物質は、パラアミノ安息香酸 (PABA) である。スルホンアミドを含む抗生物質は、PABA の代謝を阻害し、そのいくつかは抗マラリア活性をもっている。ミルクは PABA を欠いているので、ミルクだけの食事は、マラリアに対する防御となりうる。

ジヒドロ葉酸還元酵素 (分子量約 2 万の酵素で、葉酸をジヒドロ葉酸に、ジヒドロ葉酸をテトラヒドロ葉酸に還元する作用をもつ。ちなみに、テトラヒドロ葉酸が補酵素としての活性型である。この酵素は、核酸合成が盛んな白血球などに多く含まれている) は、葉酸の活性化に必須の酵素の一つである。この酵素の働きは、二つの便利な抗マラリア薬、プログアニル (proguanil) とピリメサミン (pyrimethamine) によって抑制される。ヒトのジヒドロ葉酸還元酵素は、これらの薬の用量をもっと遥かに多くしない限り、働きを抑制されない。

2.4 マラリア原虫の分子生物学

マラリア原虫の遺伝的構造は、いまでは分子生物学の強力な分析法を使って研究することができる。まだそれほど詳細にはわかっていないが、進歩は急速である (この項、かなりわかってきたので更新が必要だが大変なので暫く手をつけず: 8th November 1998 記)。

P. falciparum の核は、一つ一つが約 0.02 pg, すなわち 2×10^{-14} g の DNA を含んでいる。これは、塩基対にしてほぼ千万組に相当する。典型的な細菌のゲノムの約 10 倍であり、単純な線虫類の約 10 分の 1 である。

P. falciparum の DNA において、塩基のうち、アデニンとチミンの割合 (A+T) は、80% を超える。つまり、いわゆる GC% は、20% 未満である。この A+T の割合は、その他の *Plasmodium* においても高いのだが、*P. falciparum* のそれは、生物として記録されている中で最高の値である。この普通でない (A+T) 比の高値がもたらす結果の一つとして、*P. falciparum* においては、他の生物よりも遺伝暗号がより制限されている。さらに二つの観察結果も、この高い (A+T) 比と関連があるかもしれない。

- マラリア原虫の栄養体 (trophozoite) は、そのプリン塩基の供給を宿主の細胞質基質 (plasma) にたよっており、ヒトでは、アデノシンという形でのアデニンが最も多い細胞質プリン塩基である。

- マラリア原虫の栄養体は、自身のチミンを合成するが、その反応では葉酸 (folic acid) を必要とする。チミンのために高レベルの葉酸をいつも必要とすることによって、この原虫が抗葉酸薬や PABA (para-aminobenzoic acid; パラアミノ安息香酸) に対して感受性をもつことを説明できるかもしれない。

P. falciparum は、遺伝子的には、他の霊長類のマラリア原虫よりも、齧歯類や鳥類のマラリア原虫に近い。ニワトリのアクチン DNA のプローブや、クラミドモナス (藻類の一種) のチュープリン DNA のプローブに、*P. falciparum*、齧歯類のマラリア原虫、鳥類のマラリア原虫は結合できないが、他の霊長類のマラリア原虫は結合できる。酵母菌のチミジレート DNA のプローブのように、その逆のプローブも存在する。*P. falciparum* のヒトへの適応は比較的最近おこってきたものだと思われ、おそらくそれはまだ完全ではない。この結論は、異なる種の *Plasmodium* のグアニンとシトシンの割合 (GC%) を調べることと、特定の遺伝子に対するプローブ (前述) と、原虫の DNA の相互作用のパターンによって、支持された。3 種類の *Plasmodium* の種が GC% によって区別できる (もちろん、 $G+C=1-(A+T)$ である)。

- 約 18% の (グアニン + シトシン) を含み、ゲノムが単一の部分からできているもの。例えば、*P. falciparum* (ヒト)、*P. berghei* (齧歯類)、*P. lophurae* (鳥類) など。
- 約 30% の (グアニン + シトシン) を含み、ゲノムが単一の部分からできているもの。例えば、*P. knowlesi* (サル)、*P. fragile* (サル) など。
- ゲノムが複数の部分からなり、一つが約 18%、他方が約 30% の (グアニン + シトシン) を含むもの。例えば、*P. cynomolgi* (サル)、*P. vivax* (ヒト) など。

光学顕微鏡や電子顕微鏡の写真でみる限りでは、*P. falciparum* の細胞に、染色体を見分けることはできない。染色体様の DNA の個々の分子は、現代の電気泳動法で分離できる。個々の遺伝子は、すでに同定されている DNA 分子と既成の遺伝子地図に合わせて割り当てられる。全部で 10 個かそれ以上の、こうした「染色体」が、原虫の個々の細胞に存在する。同定される DNA 分子の大きさと特徴は、一つの系 (strain) の中には無性世代においても有性世代においても一定であるが、互いに地理的に離れた地域からサンプルしたいくつかの系の間では異なっているし、また同じ患者から分離したクローンごとにも異なっている。長さの多様性は、遺伝子物質が遺伝子の重複や欠失のような再配置 (rearrangement: chromosomal mutation (染色体突然変異)) のうち染色体内の構造の変化に相当する) をうけているかもしれないことを示す。何世代も培養中の原虫は、しばしば重要な遺伝子を失うが、それはおそらくこうした再配置中の欠失による。

2.5 マラリア原虫の免疫学 (抗原性)

この問題は、マラリアワクチンの潜在的なターゲットである。マラリア原虫の生活環のうち、ヒトの血清中の抗体に曝露するのは、スポロゾイトとメロゾイトだけである。ヒトの体内での他のすべての時期は細胞内で生活し、免疫的防御の発現から守られている。生殖母体が蚊の中腸内で活性化されて、生殖体が放出されると、蚊が吸い込んだ血液中の抗体に曝露するけれども、通常特異的抗体は存在しない (生殖母体は、ヒトの血流中では細胞内に存在する)。実験では、生殖体のタンパク質に対する抗体は、蚊への感染をブロックする。

スポロゾイトとメロゾイトの表面のタンパク質は、マラリアワクチンとして有用かもしれないと思われたが、これまで実験された限りでは、否定的な結果である (もっとも、まだはっきり結果が出たわけではない。最近の知見については第 6 章を参照)。生殖体が生産する物質を使つての免疫は、「利他主義のワクチン」の見込みをかきたてた。つまり、これはワクチンを接種した本人には何の利益もないのだが、伝播を防ぎ、他人に対する防御となるのである。

スポロゾイト周囲タンパク (CSP) は、成熟したスポロゾイトの表面にもっとも多いタンパク質である。各

表 2.3 *P. falciparum* の赤内型無性世代の抗原

略称	正式名称	存在部位	分子量 (単位 1000)	備考
S-Antigen	血清抗原	原虫自身の胞	(不明)	抗原性が易変
GBP	グリコホリン結合タンパク	メロゾイト表面と原虫自身の胞	105-115	状態不明確
PMMSA	主要メロゾイト表面抗原前駆体	シゾント表面とメロゾイト表面	180-220	ワクチン候補
RESA	リング状感染赤血球表面抗原	初期の栄養体を含む赤血球膜	155	ワクチン候補,(注1)
KAHRP	節結合高ヒスチジンタンパク	栄養体成熟時の赤血球膜の節	85-105	(注2)
MESA	成熟原虫感染赤血球表面抗原	感染赤血球の細胞骨格	約 250	大きさ・抗原性可変
FIRA	原虫が撒いた反復抗原	感染赤血球内	300 以上	抗原性強, 防御にならず

(注1) メロゾイト侵入時, 赤血球膜に形成されるタンパク。

(注2) シゾントを含む赤血球の補足に関連している。

分子はスポロゾイトの外部の一本のポリペプチド鎖であり, 一端がスポロゾイトの外皮 (pellicle) に繫留されている。その最も顕著な特徴は, ポリペプチドの中央部分である。そこは, 短いアミノ酸配列が何度も反復して構成している。例えば, *P. falciparum* では, NANP という配列が 37 回も反復している*1。ただし, そこにはそれがちょっと変わった, NVDP の 4 回反復がくっついている。*P. vivax* では, DRADGQPAG が 10 回, DRAAGQPAG が 9 回反復している。その組成, 長さ, および配列の反復回数は, *Plasmodium* の種によって異なっており, また同種でも系 (strain) によって異なっている。こうした反復配列の各々は, 抗原性をもっている。宿主の抗体がスポロゾイトの CSP に結合すると, CSP-抗体複合体は, スポロゾイトの後方に集中する沈着物として放出される。この反応は, CSP 反応と呼ばれ, 宿主の免疫作用に対する防御の一形態である。

マラリア感染中に, 数多くの抗原性のあるタンパク質が, 原虫, 赤血球, および血漿中に見いだされる (表 2.3)。抗原性のあるタンパクの中には, 部分的防御を宿主にもたらず免疫を刺激する, ワクチンとなる可能性を秘めているものもある。一方では抗体生成を刺激するが防御機能を与えないように見えるものもある。それは, 原虫によって放出されるさまざまな, 強い抗原性をもつ物質の「免疫的煙幕」の一部であり, 免疫防御系を溢れさせ目隠しする作用をもつ。この煙幕は同時に放出される粒子, すなわち, マラリア色素の結晶と赤血球の断片によって増強される。これらは, 宿主のマクロファージによる防御をブロックし, さらに免疫の発達を損なう。煙幕が効果的であるためには, 密でなければならない。このことは, *Plasmodium* について, その成熟とシゾントからのメロゾイト放出が同期して起こることに生存上の利点があることを意味する。マラリアが間欠熱であることは, このやりかたで説明がつく。

各々の抗原性のあるタンパク質は, 反復配列を含んでおり, 中には異常に反復を発達させたものもある (S-Antigen の中には PAKASQGGLED という配列を 100 回も反復させているものがあるし, FIRA の中には PVTTQE という配列を 169 回も反復させているものがある)。反復配列は, これらのタンパク質をコードしている *Plasmodium* 遺伝子にも存在する。反復配列は各々のタンパクに多くの抗原性部位を与え, タンパクの大きさと配列に急速な多様性があらわれるのをゆるすかもしれない。もし, 「煙幕法」による免疫の回避が本当にその機能であるなら, これは重要な性質である。

ヒトの側の反応については第 4 章でも説明する。

*1 アミノ酸配列を示すのに, 伝統的にこのような 1 文字記号が用いられる。N はアスパラギン, A はアラニン, P はプロリンを示す。他に, V はバリン, D はアスパラギン酸, R はアルギニン, G はグリシン, Q はグルタミンを示す。

第3章

ハマダラカについて

一々引用はしていないが、この章の内容は、基本的に池庄司(1993)によっている。

3.1 種の多様性

世界の蚊は 2007 年の時点で 3,490 種が正式に命名されている (Harbach and Howard, 2007)。そのうちハマダラカ属については、公式に命名されているものが、2004 年 7 月までに 444 種に上っている (Harbach, 2004)。蚊とは、節足動物門 (*Arthropoda*) 昆虫綱 (*Insecta*) 双翅目 (*Diptera*) 直縫亜目 (*Orthorrhapha*) カ科 (*Culicidae*) に属する生物の総称である。カ科の中は、ハマダラカ亜科 (*Anophelinae*) とナミカ亜科 (*Culicinae*) の二つに大別される*¹。ナミカ亜科の中にナミカ族 (*Culicini*) とナガハシカ族 (*Sabethini*) があり、日本でよく見られるイエカ属 (*Culex*) やヤブカ属 (*Aedes*) の蚊 (例えば、ヒトスジシマカは *Aedes albopictus*, アカイエカは *Culex pipiens pallens* である) は、すべてナミカ族に含まれる。

さて、問題のハマダラカは、ハマダラカ亜科のうち、ハマダラカ属 (*Anopheles*) に含まれるものをいう。ちなみに、ハマダラカ亜科の中には、その他に *Bironella* 属と *Chagasis* 属が含まれる。形態的にはまったく区別がつかない「同胞種 (sibling species)」*²や cryptic species が別種として分類されているから、という理由もあるが、Harbach (2004) によると、ハマダラカ属は 444 種 (未記載種も含めれば 488 種) からなり、そのうちマラリア原虫を媒介するものだけでも 50 種以上ある。

ハマダラカでは、ヨーロッパで今世紀初頭にマラリアの主要媒介種であった *An. maculipennis* が 6 種の同胞種に分かれていたのが有名である。アフリカのマラリア主要媒介種である *An. gambiae* や、南太平洋の *An. puncturatus* にもいくつかの同胞種がある。最近では、パプアニューギニアやソロモン諸島でのマラリア主要媒介種である *An. farauti* が 7 つの同胞種からなっていることがわかった (subspecies としている文献もあったが、Schmidt *et al.*, 2003 ではその多くが種扱いされているようである)。長崎大学熱帯医学研究所の鈴木博氏によると、ソロモン諸島ガダルカナル島には No.1, 2, 7 の三種類が生息しており、No.7 は幼虫が流れの速いきれいな川で育ちヒトを吸血しないが、No.1 はきわめてヒト吸血嗜好性が高いので、同胞種の区別は重要な課題である。

*¹ かつては、オオカ亜科 (*Toxorhynchitinae* も分類されていたが、Harbach and Kitching (1998) により、オオカ亜科がナミカ亜科に含まれるとされ、現在ではそれが広く支持されているらしい。

*² 同胞種とは、形態的には区別がつかない種が地理的に隔離され、マラリア原虫に対する感受性、発生する水域の性質、越冬法、交尾習性などに差異があって、遺伝的にも雑種第一代の雄は常に不稔であるものをいう。遺伝的にも異なるので、現在では、免疫電気泳動法や DNA プローブを使って PCR をすれば区別できる。

3.2 蚊の生活史

蚊は完全変態で、卵、幼虫（ボウフラ）、さなぎ、成虫（カ）の4態をもつ。卵はハマダラカやヤブカのように1個づつ産下されたり、イエカ属、ハボシカ属、キンイロヌマカ属、チビカ属のように卵塊として産下される（卵塊は、その形から卵舟と呼ばれる）。ハマダラカの卵は両側に浮をもっており、水面に平行に浮くのが特徴的である。ちなみに、イエカの卵塊も撥水性の脂質をもっていて静かな水面に浮揚するが、ヤブカの卵は水際壁面や湿潤土壌に付着する。抱卵力は種特異的な産卵水域を選択するので、幼虫の発生水域は種によって異なる。卵は25-30℃では1.5日くらいで孵化するが、ヤブカ、*Psorophora*、*Haemagogus* は休眠卵を産み、一度乾燥した後で水に浸かった時に孵化する。遺伝的変異をもち、長年月にわたって孵化する耐乾種もある。また、温帯、寒帯種は休眠性を獲得し、耐寒性を示す。

イエカ亜科の幼虫は腹部末端の呼吸管を水面にだし、水面から斜めにぶら下がるように静止するが、ハマダラカ亜科の幼虫は腹部各節にある1対の掌状毛（扇子状（=palmate hairs））で水面に平行に仰向けに静止する。摂食は、小顎の櫛髭で前方から後横方向へ水流をおこし、水中に懸濁する微細固形物を濾過して行う。摂食時の櫛髭の水掻き運動で、同時に運動もする。幼虫期間は、7-10日で、1齢から4齢まで4回脱皮する。

さなぎ期間は2-3日で摂食しないが、活発に水面水底を浮き沈みする。この運動は幼虫の櫛髭による「いぬかき」水泳とは異なり、腹部の屈折進展をすばやく繰り返す「ドルフィンキック」である。

成虫の活動エネルギーは糖で、花蜜や植物の汁液から摂取する。また、種の維持のための再生産活動には交尾が必要で、雌は羽化2-4日後、一生に一回だけ交尾する。種によって薄暮の頃に群飛したり（かばしら）、昼間1対で行ったりする。雄には、雌の羽音、動き、あるいは性フェロモンが交尾刺激となる。交尾で雌の体内に入った精子は、貯精嚢（受精嚢）にためられ、一生の間使われる。13属70種の蚊は無吸血産卵性（autogeny）を示し、幼虫時に十分な栄養を蓄え、最初の産卵は無吸血で卵発育し産卵することができるが、ハマダラカの雌は、産卵するためには高タンパクの血液の摂取を必要とする。吸血行動は日周性を示し、大部分のハマダラカやイエカは夜行性である。交尾後の雌は数日ごとに吸血と産卵のサイクル（gonotrophic cycle）を繰り返すので、卵巣小管に残される黄体の数や卵巣の形態から、産卵回数や生理的年齢が推定できる。すなわち、未吸血時の卵巣は小さくて、第5から6腹節のあたりで中腸の背側に位置し、基側には緊帯（suspensory ligament）によって第4腹節内面に結ばれているが、吸血後は次第に発達して、産卵直前には腹部のほぼ全長をしめるに至り、同時に濾胞も著しく大きく発育し、産卵後も濾胞上皮や栄養細胞は卵嚢中に残され、やがて退化しても後に濾胞残遺体（follicular relic）を残すので、この数を数えれば経産回数が正確に推定できる。

自然界での蚊の平均寿命は、病原微生物の伝播効率と関連して非常に重要である。普通、カの一日の平均生存率は80%程度なので、患者から吸入したマラリア原虫がスポロゾイトになる10日後には、約10%しか生存していない。しかし、条件がよい場合（低温多湿のほうが長生きする）の最長生存期間はかなり長く、越冬中では4ヶ月以上も生存する。

3.3 蚊の行動

時間軸と空間軸にそって概観する。

まず、時間については、ハマダラカは夜間吸血性である。種によって吸血行動時間帯は微妙に異なり、例えばパプアニューギニアでの調査結果では、*An. farauti* が1:00-3:00にピークをもち、*An. koliensis* が2:00-3:00にピークをもっていた。殺虫剤処理した蚊帳の導入後は、吸血活動時間帯は早い時刻へシフトし、*An. farauti* で22:00-23:00がピーク、*An. koliensis* で23:00-24:00と1:00-2:00がピークとなった（Charlwood and Graves, 1987）。

行動圏については、屋内吸血性が屋外吸血性かということと、屋内繫留性が屋外繫留性かということが大きな鍵となる。これは蚊の種ごとに異なる。一日の飛翔距離も、種によって異なる。例えば、*An. funestus* は、800 m 程度だが、*An. pharoensis* は、9 km も飛翔する。

3.4 蚊の動物嗜好性

大きく分けると、ヒトを好む (anthropophilic) か他の動物を好む (zoophilic) かという話と、ヒトの中でというヒトを好むかという話がある。

ヒトよりも他の動物から吸血するのが好む蚊については、zoophylaxis が有効に働く。動物自体の誘引性としては、体表面積、カへの接近度、皮膚温度、宿主防衛行動、炭酸ガス排泄量、汗腺数から各動物の理論的誘引指数が計算されている。これによると、ウシが 600、ヒツジが 379、ニワトリが 175 である (Braverman, 1991)。しかし、蚊の種類によって、どの動物を好むかということはある程度遺伝的に決まっているので、どの蚊にもこの指数があてはまるわけではない。かつ、実際にウシ、ヒツジ、ニワトリを入れたケージにアカイエカとヤブカを放して吸血割合をみたところ、ウシがもっとも多く吸血されたのは理論通りであったが、ヒツジよりもニワトリの方が多く吸血されていた。ニワトリは汗腺がないので、ウシやヒツジよりも蚊が吸血しやすく、一緒に入れておくとウシやヒツジに引付けられてきた蚊がニワトリから吸血するという現象がおこる。しかし、動物嗜好性は環境や動物の現存数にも影響をうけるもので、固定されているわけではない。

ヒトの中での吸血されやすさの違いとしては、ABO 式の血液型によって違うことが報告されている。まず、間接的な証拠としては、デリー市の 476 人のマラリア患者（大部分は三日熱マラリア）について血液型を調べ、非患者 1,300 人の血液型と比較したところ、A 型は 29.0%:17.6% でマラリア患者での割合が高く、O 型は逆に非患者での割合が高かった (Gupta and Chowdhuri, 1980)。もちろんこれだけでは、(1) 血液型とマラリア感受性の一致、(2) マラリア原虫と赤血球表面の A 抗原が一致して、A 型のヒトはマラリア原虫に対して免疫反応を起こさない、(3) カは ABO 抗原を認識し、A 型のヒトを嗜好する、といった幾つかの仮説は立つが、決定的ではない。

直接的な証拠によれば、Gupta らとは逆の結果であった。20 匹の *An. gambiae* を入れたケージに血液型の異なる二人に前腕を入れさせ、吸血した蚊の血液を調べたところ、総計 162 人の実験で、O 型の平均刺咬率が 5.05 で、A 型の 3.28、B 型の 4.25、AB 型の 3.28 より有意に高かった (Wood and Harrison, 1972)。また、ネッタイシマカでも同様の結果となった (Wood, 1976)。しかし、いずれにせよ、「ABO 式血液型によって蚊に刺咬されるリスクが異なる」とはいえるわけである。血液型物質は赤血球と細胞表面にのみ存在する非分泌型のヒトと汗、唾液、涙、精液などにも存在する分泌型のヒトがいるので、この点に着目して Wood がさらに研究をすすめたところ、ネッタイシマカでは O 型分泌型は O 型非分泌型より刺咬されやすく、A 型分泌型は A 型非分泌型よりも刺咬されにくいという結果を得た。したがって、ネッタイシマカは A 型物質を嫌い、O 型物質 (H 物質) を好むことがわかった。

その他、性差はない (Gilbert et al., 1966) が、子供より成人の方が刺されやすく、それは体の大きさに比例して (Carnevale, 1978)、発汗が少ない人は刺されにくい (Maibach et al., 1966) といったことが明らかになっている。しかし、まったく刺されないという人はいないし、環境条件によってもその状態は変わってくるといわれているので、それほど決定的なものではない。進化的な視点からすると、マラリア患者の方が体温が高く代謝が昂進しているのが蚊に吸血されやすくなるという説 (Kingsolver, 1987) は興味深いですが、マウスを使った実験的証拠はあるものの、ヒトではまだ実証されていない。

第4章

ヒトとマラリア

4.1 マラリアの病態

臨床症状は、第1章で述べたように、40℃を超えるような高熱を發し、熱帯熱を除いてはそれが周期的であることが第一の特徴である。しかし、マラリアには診断の決め手となるような特異的な臨床症状はない。高熱や震えはエンドトキシンに典型的な症状であって、マラリア以外にも腸チフスやグラム陰性菌の感染でも起こりうるし、逆に、年齢、免疫の状態、総合的な健康状態、栄養状態、原虫の地理的起源などによって、同種の原虫の起こしたマラリアでも臨床症状は大きな多様性を示す。三日熱や四日熱では発熱の周期性が決め手となりうるが、熱帯熱では周期性もないので、結局、確定診断には、現在でも厚層塗沫標本を用いている。熱帯熱マラリアが悪化すると、脳性マラリアや他の合併症を引き起こす。合併症としては、重度の貧血（診断基準：ヘマトクリットが20%未満あるいはヘモグロビンが7.1 g/dl未満）、黄疸（診断基準：血清ビリルビンが50 μmol/lを超える）、低血糖（診断基準：全血グルコースが40 mg/dl未満）、低血圧とショック症状、乏尿（診断基準：24時間の尿量が400 ml未満かつ血清クレアチニンが3.0 mg/dlを超える）、酸性血症、肺水腫などがよくみられるものである。

なぜ熱帯熱マラリアの方が三日熱よりも一般に症状が重いのかということに関しては、熱帯熱原虫は赤内型無性生殖サイクルの共時性が弱く、熱が引くことがないから、という伝統的の説明がなされてきたが、最近、ClarkとCowdenによって興味深い仮説が提唱された(Clark and Cowden, 1999)。熱帯熱マラリア原虫の方がサイトカインによって誘導される誘導性NO合成酵素(iNOS)が多いため、それによって生成されるNOも多くなり、虚血性のhypoxia(低酸素血症)になって腎不全や肺浮腫のような重篤な合併症を引き起こしやすくなるというのである。まだ証拠は十分ではないが、今後の検証が期待される。

WHOによれば、重症熱帯熱マラリア("severe falciparum malaria")は、潜在的に死亡の可能性のある強さで熱帯熱マラリア原虫の無性世代が血液中にみられる(末梢血の5%を超える、すなわち赤血球数が正常だとして1 μlあたり250,000以上の原虫がいる)患者、あるいは他の診断が除外されている場合のマラリアの合併症として定義されている。これらの患者は非経口(訳注:parenteral。皮下注、静注、筋注などをさす)化学療法を含む特別な管理を必要とする。この状態では経口投薬はしばしば嘔吐されるからである。

日本人や欧米人の旅行者が熱帯熱マラリアに感染すると、免疫が無いので致死率が25%に達するといわれているが、三日熱や四日熱の場合は、適切に治療すればまず命にかかわることはない。

一般に、病理学的には、中枢神経系、骨髄、肝臓、腎臓、肺、脾臓、心臓、腸管に下記のような組織的病変が見られ(Bradley et al., 1990)、生理学的にも顕著な変化がおこる。

中枢神経系 死後組織検査によれば、中枢神経系のうち、脳にしばしば水腫がみられている。小血管は、とくに灰白質ではマラリア色素を含む感染赤血球でつまっている。このことから、脳の切断表面は、鉛

色かスレート色をしている。原虫の多くはシズントあるいは他の成熟型である。太い血管では、原虫に感作した赤血球は血管内皮 (endothelium) にそって一層になって存在する (margination)。脳血管の赤血球の 70% までが原虫に感作しており、それらは他の器官でよりも密に血管につまっている。マラリア患者の脳血管内皮は、原虫感作赤血球に対していくつもの偽足をのばしている。感作赤血球表面のノブ状の隆起が、血管内皮への付着点である。白質には多くの点状出血がみられる。それは、感作赤血球とフィブリンからなる塞栓に近い、動脈端からの出血の結果である。近年得られた証拠によれば、フィブリンの集積は感作赤血球の細胞凝集性によって起こる毛細血管の障害には寄与せず、それはおそらく二次的な現象である。血管周辺の神経の破壊、ミエリン消失、Dürck 肉芽腫 (マイクログリア細胞の小さな固まり) 形成の原因ははっきりしていないが、これらも、点状出血や脳水腫と同様、瀕死の状態での脳の酸欠の結果かもしれない。脳血管内および周囲に炎症を起こしている細胞はないし、免疫複合体の集積があるという証拠もない。

骨髄 骨髄では、骨髄性細胞の赤血球性細胞に対する比が低いか正常のまま、細胞充実性 (cellularity) が上昇する。タイと西アフリカでは造血機能低下が報告されている。マラリア色素と原虫は、末梢血中にみられないときでさえ、骨髄の単球と食細胞には見つかることがある。赤血球食細胞増加症 (erythrophagocytosis) がよくみられる。粒子状の鉄が多く、担鉄赤芽球 (sideroblast) 数は、回復期よりも原虫血症の間の方が低い。巨核球 (血小板母細胞 (megakaryocyte)) は正常のようである。

肝臓 マラリアに感染すると、肝臓は肥大し、茶色か灰色、あるいは黒色にさえなる。クッペル細胞は肥大してマラリア色素を含むようになる。肝細胞は一般に正常で、低血糖の患者でもたいていはグリコーゲンを含んでいる。小葉中心性壊死 (centrilobular necrosis) が初期の報告にあったが、最近では確認されていない。門脈路でのリンパ球の浸潤が報告されており、これは熱帯脾腫症候群 (tropical splenomegaly syndrome) と関連している。

腎臓 急性の尿細管壊死 (tubular necrosis) が、「黒水熱」はある場合もない場合もあるが、急性腎不全で死亡する熱帯熱マラリア患者の第一の異常である。感作赤血球は、糸球体内皮に密着してみつかる。さまざまな急性および慢性の糸球体の病変が報告されているが、それらの重要性やマラリアとの関連ははっきりしない。慢性のものでは、四日熱マラリア性ネフローゼ (quartan malarial nephrosis) が知られている。

肺 マラリアで死亡した患者では、たいてい、肺には水腫が多くみられる。肺毛細血管と細静脈は、好中球や単球を含む炎症を起こした細胞で充填され、血管内皮は水腫が多く、毛細血管の内腔を狭くする原因となる。間質性水腫も存在する。気管支肺炎 (bronchopneumonia) もよくみられる。

脾臓 脾臓は肥大し、鬱滞し、灰色がかった黒色を呈する。赤血球とマラリア色素をとりこんだ、多くの食細胞がみられる。熱帯脾腫症候群については後述する。

心臓 心筋炎 (myocarditis) の証拠はない。心内膜下や心外膜の出血もあまりみられない。しかし、小さな心筋の血管は、充填状態ではないものの多くの感作赤血球を含んでいる。

腸管 腸は、鬱滞しているようにみえる。粘膜の潰瘍化 (ulceration) が報告されており、空腸 (jejunum) などの粘膜固有層 (lamina propria [mucosa]) の毛細血管は、感作赤血球で充填されているらしい。

4.2 マラリア検出の方法

マラリアの検出方法としては、古典的には、ギムザ染色した塗沫標本の検鏡と脾臓の触診が主であったが、現代では免疫的方法と分子生物学的方法の発達により、多様な検出方法がとられるようになった(表 4.1)。WHO の指針によれば罹患率検査には厚層塗沫標本が、endemicity の検査には脾臓診断結果が推奨されているが、い

表 4.1 マラリアの検出方法

方法	測定対象	感度	特異性	野外検査	熟練	費用	備考
薄層塗沫標本	赤内型原虫	低	高	中程度 ¹⁾	必要	安価	原虫感染密度推定に使用
厚層塗沫標本	赤内型原虫	中	高	中程度 ¹⁾	必要	安価	原虫存在チェックに使用
脾臓肥大率	脾臓の大きさ	低	低	適する	必要	安価	触診または超音波診断による
rRNA 法	原虫の rRNA	高	高	中程度 ²⁾	必要	高価	感染初期から検出可能
間接蛍光抗体法 (IFAT)	血清中の抗体	高	中	不適	中程度	高価	反復感染や長期感染を検出
ELISA ³⁾	血清中の抗体	高	中	不適	不要	中程度	反復感染や長期感染を検出
ABC-ELISA	血清中の抗体	高	中	適する	不要	中程度	反復感染や長期感染を検出
RESA-ELISA	RESA	高	高	不適	必要	高価	感染初期から検出可能
RESA-PCR	RESA	高	高	中程度 ²⁾	必要	高価	感染初期から検出可能
MSP-ELISA	MSP	高	高	中程度 ²⁾	不要	高価	感染初期から検出可能
DNA 診断	原虫の DNA	高	中 ~ 高	中程度 ²⁾	必要	高価	低密度感染を検出可能
無 Hp ⁴⁾ -SRID	血清 Hp	中	低	適する	不要	安価	反復感染や長期感染を検出
無 Hp ⁴⁾ -ELISA	血清 Hp	中	低	不適	中程度	中程度	反復感染や長期感染を検出
原虫 DNA-FC ⁵⁾	赤内型原虫 DNA	高	高	適 ²⁾	中程度	(注) ⁶⁾	低密度感染を検出可能。

¹⁾ 新鮮な血液について標本を作らないと測定できないが、顕微鏡以外の器具を必要としない。

²⁾ 大掛かりな機械を必要とするが、濾紙に付けて乾燥させた血痕からでも検出できる。とくに MSP-ELISA については、モノクローナル抗体を用いたキットが市販されるようになり、有用性が向上している。

³⁾ ELISA とは、enzyme-linked immunosorbent assay の略で、enzyme immunoassay (EIA) の一つである。酵素標識抗体に測定対象の抗原を付着させ、この全体を固定抗体に付けて洗い、抗原のついていない酵素標識抗体と分離した後で酵素の基質に反応させて発色をみる方法が一般的である。

⁴⁾ マラリアに罹患すると、溶血が起こり、赤血球から流れ出したヘモグロビンが血清のハプトグロビン (Hp) と結合して腎臓から排泄される。溶血がひどくなると血清 Hp がなくなってしまい、無 Hp 血症となる。

⁵⁾ FC はフローサイトメトリーの略。最近 (1998 年 11 月現在) 開発された方法 (神戸大) では、2 次元プロットによって原虫のステージの判別ができる。

⁶⁾ FC の機械が高価なので初期投資は必要だが、測定時には PCR と違って高価な試薬は必要としない。

ずれも感度や特異性がそれほど高くないので、endemicity の検査としては IFAT または ABC-ELISA、罹患率検査には rRNA 法、DNA 診断、または RESA-PCR が推奨される。endemicity の検査としての ABC-ELISA はプレートさえ前もって作っておけばフィールドで実施でき、結果がでるので、優れた方法である (Sato et al., 1990)。

塗沫標本 古くから行われているマラリア原虫の検出方法で、スライドグラス、染色液、固定液、顕微鏡以外には大がかりな器具や特殊な薬品を必要としないのが利点である。染色液としてはギムザ液がもっとも一般的に使われているが、近年アクリジンオレンジによる蛍光染色が開発され、ギムザ液よりも感度がよいとされている。蛍光染色には薄層塗沫標本が使われる。蛍光染色の観察には蛍光顕微鏡が使われるため、ギムザ染色標本の観察と違って電源が必要であるが、川本 (1995) は干渉フィルターを用いて太陽光下で簡易蛍光観察ができるシステムを提案し、フィールドでの検査への応用が期待されている (多くの途上国で実際に使われている)。

脾臓検査 これも古くから行われている検出方法で、触診による方法は何も器具を要しないのでフィールド向きであるが、反面、検査者の熟練を要し、再現性、信頼性があまり高くない。検査結果は Hacket のスコアで示すのが普通である。超音波による診断は熟練がそれほど必要でなく、近年では測定器も持ち運びやすくなったので、応用可能性が高いと思われる (Ohmae et al., 1991)。

抗体検査 比較的開発が新しく、1970 年代後半から用いられるようになった。ヒトの免疫反応性によって結果が影響をうけるのが問題だが、長期間の反応を検出できる点ではきわめて優れており、現在でも低流行地ではかかせない検査である。

原虫の DNA、RNA などの分子生物学的検出 PCR の開発によって、ごく微かな感染時でも原虫を検出できるようになった。RESA の反復配列のプロープを使う場合は、意味としては赤内型の原虫の検出になるので、塗沫標本と同じことになるが、一般に感度がよく、検査に要する熟練度もより低い。スポロゾイト周囲タンパクのプロープを使えば、感染蚊による infective bites の検出ができるので、伝播モデル (後述) のパラメータを得るのに有用である。4 種類の原虫の分別も可能である。最近では高速に大量の検体の処理もできるようになってきている。しかし、採血時点で原虫が体内にいないと検出されないで、とくに低流行地では抗体検査と併用するのが理想的である。

4.3 関連する疾患と遺伝的要因

4.3.1 慢性免疫学的合併症

四日熱マラリア性ネフローゼ (quartan malarial nephrosis) は、東アフリカ、西アフリカ、南米、東南アジア、PNG の、それぞれ一部の地域で、四日熱マラリアが免疫複合性糸球体腎炎の重要な原因となっており、それが元で発症すると考えられている。四日熱マラリア原虫に何度もかかった人の中には、少数ではあるが、ネフローゼにかかる人が存在する。「感染者中の少数である」ことから、付加的な因子が絡んでいることが示唆される。現在のところ、補体 C3 と IgG2 などの関与が示唆されているが、そのしくみは明らかでない。

熱帯脾腫症候群 (tropical splenomegaly syndrome) は、マラリア高度流行地で、子供が免疫を獲得する時期にみられる。アフリカ (とくにナイジェリア、ウガンダ、ザンビア)、インド亜大陸 (ベンガルとスリランカ)、東南アジア (ベトナム、タイ、インドネシア)、南米アマゾン流域、PNG、中東で報告がある。この症候群を定義する特徴は、マラリア高度流行地への居住、慢性の脾腫、血清 IgM レベルの上昇、血清マラリア抗体価の上昇、肝臓の洞様血管のリンパ球増加と、抗マラリア薬投与に対する臨床的及び免疫的な反応である。貧血が重度で、心不全や急性の溶血を起こすことがある。感染 (とくに皮膚と呼吸器への感染) に弱く、この症候群

の患者の死因の多くは、そうした感染による。アフリカと PNG では家族集積性も指摘されており、遺伝的素因との関連が示唆されるが、詳しくはわかっていない。

4.3.2 感染症

バーキット腫瘍は、一種のリンパ腺の癌（子供の顎、腹などにできる腫瘍）でありアフリカで多発していたものだが、蚊に媒介される EB ウィルスが原因であること、特効薬が存在すること、など特徴的な面が多く、注目を集めた。PNG でも多数見つかっており、ブラジル、マレーシア、中東でも報告がある。EB ウィルスは温帯も含めて世界中に普遍的に存在するのに、バーキット腫瘍がアフリカのマラリア流行地に多いことから、この疾患は EB ウィルスが体内に入るだけでは発症せず、マラリア原虫が感染していることがなんらかの役割をはたしていると推測された。Whittle らの研究 (1984) によれば、熱帯熱マラリアの急性感染によってサブプレッサー T 細胞 (T8+) の数が減少し、ヘルパー T 細胞 (T4+) のサブプレッサー T 細胞に対する比が低下して、EB ウィルスに感作した B 細胞の増殖とそれからの IgG 分泌の増加を招くというしくみが考えられている。

オニオンニオン (o'nyong-nyong) 熱は、ウガンダのマサカ (Masaka) 地方で 1959 年に発見されたウィルス性の風土病で、臨床的にはデング熱に類似しており、発熱、頭痛、かゆみのある発疹、関節痛、背痛がひどい。このウィルスは *An. gambiae* と *An. funestus* によって媒介されるが、この病気の広まりとともにマラリア原虫検出率とスポロゾイト検出率が大きく低下し、このウィルスが蚊の体内あるいは患者の体内でマラリア原虫の増殖を阻止した可能性がある。

HIV 感染、すなわち AIDS では、ヘルパー T 細胞と B 細胞による液性免疫が致命的に低下するにもかかわらず、マラリアに対する免疫機能はほとんど損なわれない（流行地において成人が獲得する、マラリアに対する免疫は、そもそもキラー T 細胞による細胞性免疫が主であるとされている）。とすれば、HIV 感染自身は細胞障害因子を放出させるので、非特異的な細胞性免疫を活性化する可能性があり、マラリアには拮抗的に働くことさえ考えられる（5）で詳しく述べる。

4.3.3 低栄養

貧血については、治療の目的で鉄剤などを投与すると、かえってマラリアを発症しやすくなることがある（「給食マラリア」といわれる）という報告がある。

ビタミン E 欠乏症では、赤血球内が過酸化状態になりやすくなりメロゾイト増殖に耐えられず早期に崩壊するため、マラリアに対しては抵抗性が生まれる。

4.3.4 遺伝的要因

鎌型赤血球貧血 (Allison, 1954; Livingstone, 1958), G6PD 欠損症, 遺伝性楕円赤血球症, サラセミアなど、それだけでは生存に不利であるがマラリアに対して抵抗性をもつために、マラリア流行地ではその遺伝子頻度が高くなっている遺伝病がいくつかある。抵抗性のしくみとしては、鎌型赤血球貧血では原虫に感作した赤血球がすぐに変形してしまうために原虫の成熟より前に脾臓で分解されることと原虫に感作した鎌型赤血球が血管内皮に付着してしまうことが想定されており (Nagel, 1990), G6PD 欠損症では原虫がリボース五リン酸を十分に得られない（原虫自身の G6PD は少ないため、原虫はホストの代謝系から大部分のリボース五リン酸を得ている）ために増殖できないという説（東京女子医大・藤井助教授の私信による）や、赤血球内に糖代謝系の産物として乳酸などが過剰蓄積して過酸化状態になるために原虫が死ぬという説 (Yuthavong et al., 1990) があるが、まだ完全にはわかっていない。もっとも普通にみられるアフリカ型の変異型に関しては重症化を防ぐ効果が確認されている (Ruwende et al., 1995)。どの変異型も、プリマキンなど一部の抗マラリア薬の投与

によって重度の溶血を起こすことがあるので、患者への投薬には注意が必要である。

マラリア原虫は赤血球内で増殖するステージをもつが、その際に赤血球表面の低分子を認識し結合して侵入する必要があるため、赤血球表面の多様性とマラリア感染の感受性には関連がある。一般に、赤血球表面の糖鎖の多様性は血液型として表現されるが、マラリアに対して抵抗性を示すことで有名なのはダフィー (Duffy) 式血液型である。ダフィー式血液型には、 $Fy(a+b+)$ 、 $Fy(a+b-)$ 、 $Fy(a-b+)$ 、 $Fy(a-b-)$ 、の四つがあるが、日本やフランスにはまったく存在しない $Fy(a-b-)$ 型がアフリカのマラリア流行地には多く存在し、この型の保有者は三日熱マラリアにかかりにくいことが古くから知られている。熱帯熱マラリア原虫は、三日熱マラリア原虫とは赤血球侵入様式が異なり、糖鎖でなくグリコホリンが大きな役割を果たすので、ダフィー式血液型との関連は知られていない。パプアニューギニアではガービック (Gerbich) 血液型とマラリア感受性について関連があるとの報告があるが、そのしくみは明らかでない。

4.4 ヒトの行動適応・栄養適応

4.4.1 行動適応

イタリアのサルディーニャ島は、古くからマラリアが風土病であり、住民のサラセミアと G6PD 欠損症の遺伝子頻度が高いことが知られている。ここでは、高地に定住し、牧草と水が乏しくなる冬だけ低地へ家畜の群れを移動させるという「逆」移牧が行われている。通常、移牧は低地に定住し夏だけ高地へ移動するものであるし、その方が都合がよい。冬から春にかけてヒツジと離れてしまうと、ヒツジ泥棒の危険が大きだし、繁殖にも乳絞りにもちーズ作りにも羊毛の刈り込みにも不都合である。それにもかかわらず逆移牧が行われているのは、冬から春の間は低地でもマラリアが流行せず「安全な」季節だからと考えられる。低地に定住する農耕民は、高地の牧畜民と違って夏が農繁期であり、マラリアの罹患率も死亡率も高くなっているが、低地に特有の社会組織が文化的な適応となっている可能性がある。すなわち、低地ではヒトの居住地が密集していることが、野生生物吸血嗜好性が高い *Anopheles labranchiae* の刺咬リスクを減らしていると考えられる。伝統的な規則によって、低地の女性は、とくに妊娠中には密集居住地を離れることが制限されている、ということもこのリスク低下に寄与している (Brown, 1986)。

その他にマラリア流行地における行動適応として知られているものとしては、蚊の繁殖場所を破壊するアルカリ性の洗濯石鹼の使用、吸血昆虫に対して機械的防御となるような着衣、伝統的な殺虫剤や昆虫忌避剤の使用、といったことがある (Wood, 1979)。実際にどの程度有効なのかを示す定量的な証拠はほとんどないが、以上あげたものや、瘴気の民間病因論に根差した伝統的行動は、おそらく何らかの防御効果をもっている (Inhorn and Brown, 1990)。アフリカでの牛糞を燃やすことによる蚊の忌避や、厚手の毛布の使用といったことも、その好例である (MacCormack, 1984)。ソロモン諸島での調査では、長ズボンあるいはロングスカートの着用で防御効果があることがわかった (Nakazawa, 1998)。

4.4.2 栄養適応

マラリアの高度流行地におけるフェイバ豆摂取と G6PD 欠損症の関係、ピターキャッサバ摂取と鎌型赤血球貧血及び G6PD 欠損症の関係について、カツ (Katz, 1987) の報告を以下に簡単にまとめる。なお、この報告は、柏崎 (1990) によっても紹介されている。

地中海沿岸地域での主要食物としてのフェイバ豆の利用は、新石器時代まで遡ることができる。しかし、フェイバ豆摂取が G6PD 欠損の人にはとくに毒性があることはよく知られている。毒性の存在からすると、フェイバ豆がこの地域全体で主要食物であり続けたことはパラドックス的である。フェイバ豆摂

取に関しては、民族誌と民話から、非常に強いそれを規定する行動と禁止する行動が明らかになった。実際、アンドリュースは、フェイバ豆の使用と消費に関する民話が、インドヨーロッパ語族の歴史に登場する食物の中でもっとも広域にみられると報告している。しかし、地理的調査の結果では、フェイバ豆摂取とマラリア発生と G6PD 欠損遺伝子との間にふつうでないオーバーラップがみられた。G6PD 欠損は、X 染色体上の遺伝的特性であり、G6PD 欠損遺伝子を X 染色体にもつ男性とそれをホモでもつ女性の赤血球は、フェイバ豆中に含まれる強い酸素複合体の強力な溶血効果に対して、きわめて感受性が強い。この高度感受性の人々がフェイバ豆を摂取すると、豆は急速に毒性をあらわし、非常に重篤な病気あるいは死に至る（フェイビズムと呼ばれる、重度の溶血性貧血とショック症状を示す）。

G6PD 欠損遺伝子の頻度がきわめて強くマラリア発生率と関連していることはよく知られていた一方で、フェイバ豆の摂取が重度の G6PD 欠損症の発生やマラリア発生と一致することはいままで認識されていなかった。遺伝子が、何か未知のしくみを通して、この非常に重要な疾病と関連しているということは、一般に受け入れられている。G6PD 欠損症の人が抗マラリア剤を服用すると、フェイバ豆を食べたときと同じような激しい溶血性貧血がおこることも知られている。以上のことと、実験結果から、G6PD 欠損遺伝子をヘテロでもつ女性が、フェイバ豆を摂取することによって、豆の薬理成分がマラリアに対してより強い抵抗性を発現したという仮説が導かれた。ゴレンサーら (Golenser et al., 1983) のマラリア感作赤血球（正常赤血球と G6PD 欠損赤血球）の培養系にフェイバ豆が含む酸化体であるイソウラミルを添加した実験の結果では、G6PD 欠損赤血球の方でマラリア原虫の生育速度が有意に低下していた。それ以上に、感作赤血球では、イソウラミルの添加が原虫の生育段階の 2 つについて直接の抗マラリア効果をもっていた。これは試験管内の結果であるが、生体内のシステムはよくわかっており、同じことが確認されることは実にありそうなことである。結局、正常赤血球をもつヒトもフェイバ豆摂取によってマラリア抵抗性を増すことができるが、自然淘汰は G6PD 欠損遺伝子をヘテロでもつ女性で優勢にしたのである。こうして G6PD 欠損遺伝子と豆の継続的な摂取の間である種のバランスが確立された。それは一方では致命的であり、他方では救命的である。この場合、フェイバ豆という食物は、一方ではフェイビズムのリスクを増やししながら（それは、インド・ヨーロッパ語族の歴史におけるフェイバ豆摂取に関する多くの規制や禁忌に関連している）、マラリアという疾病に抵抗する代謝系に影響を与えている。

ビターキャッサバ (*Manihot esculenta*) は、特別に生産性が高く栄養のある根菜であるが、塊茎の髄全体に分布するグリコシドに結合した形でシアン酸塩を含んでいる。ビターキャッサバに対して何らかの物理的ダメージを与えると、グリコシダーゼが放出され、すぐに少量のシアン化物 (HCN) が遊離される。すなわち、髄を搗き碎いて圧搾することでグリコシダーゼを放出させ、それが今度はグリコシド結合を壊す。この過程で HCN を遊離させ、搾り汁と髄を調理することで、HCN を空中に飛ばすのである。ときとしてビターキャッサバは、最初の圧搾過程なしに根の部分を調理して摂取されることがあるが、この場合、致命的な毒性が残っている可能性が非常に高い。伝統的な南米インドの料理、キャサリープ (cassareep) を分析したところ、シアン酸塩の大部分が放出されていたけれども、毒性はないがかなりの量（キャサリープ 100 g 当たり、NaCN レベルにして平均 235 mg）がグリコシド結合した形で残っていた。消化の過程で、この HCN はゆっくりと放出され、シアン酸塩の部分は体に吸収される。シアン酸塩は鎌型赤血球貧血での HbS をカルバミル化し、鎌状化を防ぐ物質として機能することが知られている。ビターキャッサバの摂取は、鎌型赤血球の危険な効果を改善するのに十分なシアン酸塩のとりこみと関連している可能性がある。例えば、10-35 mg/kg body weight/day のシアン酸塩摂取で鎌状化を阻止するのに十分という報告がある。このレベルは、神経系への副作用が生じる最低レベルよりもずっと低い。すなわち、体重 10-12 kg の子供なら、一日に 100 g のキャサリープを食べれば十分なシアン酸塩をとることになる。しかし、この理論推定値は、ふつうのフィールド条件で確認される必

要がある（シアン酸塩のとりこみのすべてが消化の途中に起こると仮定しているため）。

一方、ビターキャッサバが含むシアン酸塩は、赤血球内の G6PD 活性を抑制する働きもあることが、動物実験やヒト赤血球培養系で確認されている。赤血球内での G6PD 活性の抑制は、マラリア原虫に感染した赤血球を壊れやすくすることにつながる（原虫が生成する高レベルの酸化体に耐えられない）ので、ビターキャッサバ摂取からのシアン酸塩の量がアフリカ型の G6PD 欠損変異への抗マラリア作用の効力を増すのに十分である可能性がある。この仮説は、フェイバ豆の酸化体が地中海型の G6PD 欠損症に対してもっていた効果ときわめて似ている。すなわち、地中海ではフェイバ豆の摂取が果たしていたのと同じように、シアン酸塩の存在が西アフリカでの G6PD 欠損遺伝子の進化に直接影響したと考えられる。

したがって、地中海でのフェイバ豆摂取とアフリカでのビターキャッサバ摂取は、マラリアが風土病である条件下で、鎌型赤血球貧血遺伝子や G6PD 欠損遺伝子が高頻度で見られることに寄与しているといえる。これらの食習慣は、それだけでマラリアに対する栄養適応であると同時に、マラリア抵抗性遺伝子との共進化が起きているという考え方もできる (Durham, 1991)。

4.5 マラリアへの免疫

最近、抗体産生系を破壊する HIV ウィルス感染者でのマラリアの研究結果から、マラリアが風土病である地域で成人がマラリアを発症しにくいのは、抗体ができるからではなくマラリア原虫への特異的キラー T(TC) 細胞による細胞性免疫が増強されるためだと報告された (Butcher, 1992)。これは、原虫の「煙幕法」による宿主の免疫機構への対処（第2章を参照）を考えると、ありそうなことではある。

そもそもヒトの免疫は、抗原提示細胞（周辺域マクロファージ、単球/マクロファージ、濾胞樹枝状細胞、樹枝状細胞、ランゲルハンス細胞）が、自己の MHC のクラス I またはクラス II 抗原と同時にその異物のエピトープ（短いポリペプチド鎖）を膜表面に提示し、それをヘルパー T(TH) 細胞が認識することによって特異的に活性化される。TH 細胞は、B 細胞を補助して抗体を産生させたり、TC 細胞、ナチュラルキラー (NK) 細胞、マクロファージ、顆粒球、抗体依存細胞障害 (K) 細胞など、さまざまなエフェクター細胞の作用を調節している。これら TH 細胞の作用の多くは、リンホカイン（インターフェロンなど）によって媒介されている。しかし、他の細胞とくにマクロファージから遊離されるサイトカインも重要な役割を果たしている。また、T 細胞と B 細胞の働きはともにサプレッサー T(TS) 細胞によって調節されている。

ところで、マラリア患者では感染初期に、血清中のサイトカインの一種である、腫瘍壊死因子 (TNF) の濃度が有意に上昇することが知られている。これは、マクロファージが貪食作用によって原虫をとりこみ、分解するときに TNF を放出するためである。すると今度は TNF がマクロファージを含むエフェクター細胞群に影響を与え、TH からのリンホカインなしでもマラリア原虫のメロゾイトを殺すようになる。

以上、マラリア感染時に細胞性免疫が増強される過程について概観したが、この分野は、ワクチン開発とも関連してきわめて活発に研究が行われており、日々新しい知見が得られているので、常に update が必要である（と書きながら、この3年ほど更新をさぼっている...8th November 1998 記）

4.6 コミュニティにおけるマラリア

4.6.1 雲南省 (China, Asia)

現在、日本の国立環境研究所と長崎大学熱帯医学研究所の共同プロジェクトが進行中である。かなり直線距離は近いのに標高が大きく異なる地区が隣接しているので、その間でマラリア感染状況が比較されている。標

高が高く寒い時期がある地域では三日熱が優占しており、標高が低く常に暑い地区では熱帯熱が優占している。

4.6.2 Madang (Papua New Guinea, Oceania) 周辺

ここでは、長年にわたってパプアニューギニア医学研究所 (Papua New Guinea Institute of Medical Research) のマラリアユニットによる調査が行われてきている。成果としては、鉄欠乏性貧血の乳児に鉄投与を行なった場合にマラリア感染割合は上昇する (Oppenheimer et al., 1984, 1986) が、鉄投与がない場合には感染者の方が血清鉄レベルが高くなって認知機能も向上する (Heywood et al., 1989) という報告、マラリアによる死亡を診断の確からしさから四段階に分けて評価した結果、10歳未満の子供の死因の4-17%がマラリアである (Moir et al., 1989) という報告、10 km 程度離れた村の間で熱帯熱マラリア原虫の FC27-S 抗原を ELISA で測定した結果、小地域内でも有病割合には大きな多様性がある、マラリア伝播が複雑なメカニズムをもっていることを示した報告 (Forsyth et al., 1989) などがある。

4.6.3 Senegal River 流域 (Senegal, Africa)

Parent ら (1987) が報告した。Boke Diarobe と Aere Lao という、セネガル河からの距離が異なる二つの村 (一方は 2 km で他方が 10 km) について、マラリアに関連するいろいろな指標を調べた結果、河に近い村の方が遥かにマラリアがエンデミックであるとわかった。

4.6.4 Antananarivo (Madagascar, Africa) でのマラリア再流行

一度は撲滅した *An. funestus* が平均気温が高くなった年に低地から高地へと居住圏を再拡大したことによって、高地にもマラリアが再流行したということが実証されている (Leper et al., 1988, 1990; Fontenille et al., 1990)。

4.6.5 Gambia River 流域 (Gambia, Africa)

ここでは、Greenwood らが長年調査をしてきたし、膨大なレポートが出されている。乳幼児のマラリアによる死亡率について、ある程度信頼できる値が地域小集団について算出されているのは、現在のところここだけである。

4.6.6 ギデラ族のマラリア (Papua New Guinea, Oceania)

ギデラ族は、パプアニューギニア最大の川であるフライ川の河口部に広がる面積約 4,000 km² のオリオモ地方に、13 の村落に分かれて居住する、人口 2,000 人弱の一言語族である。これまで 20 年以上にわたり大塚らによって行われてきた人類生態学的研究 (Ohtsuka, 1983; Ohtsuka and Suzuki [Eds.], 1990) から明らかにされたように、彼らは、狩猟、タロイモとヤムイモの焼き畑農耕、半自生のサゴヤシからの澱粉抽出を主な生業とし、基本的には族内婚を行なう比較的閉じた個体群とみなしてよい。最近では、狩猟の獲物や焼き畑の収穫物を町のマーケットに持って行って売ること、ゴムノキを栽培して生ゴムを政府の出先機関に売ること、道路を切り開くことによっていくらかの現金収入を得ることによって、オーストラリア産の米、コンビーフ、塩、砂糖などを購入しはじめている。彼らは本来、内陸に居住していたのであるが、人口増加に伴い、徐々に川沿いや海岸に移動してきたとされており、その生態学的特性から、われわれは彼らの居住村落を北方、内陸、川沿い、海岸の四つに区分している。

彼らのエネルギー摂取量は FAO/WHO の所要量を満たしており、タンパク質摂取量は成人男子換算で体重

1 kg 当り 0.9 から 1.3 g という水準である。ミネラルの摂取量は、日本人の所要量に比べるとナトリウムが低く、カルシウム、リン、銅、亜鉛が同じくらいで、カリウム、マグネシウム、アルミニウム、マンガン、鉄などが高い。体格は日本人よりわずかに小柄で、やせており、身長でみると村落間に有意差はないものの、BMI、即ち体重を身長²で割った値でみると海岸の人だけが先進国並みに太っている。鉄の摂取量は、成人男子換算で、もっとも高い北方で一日 100 mg、次に高い内陸、川沿いで 50 mg、もっとも低位の海岸で 30 mg と、日本人の摂取量の 3 倍から 10 倍という推定がなされている。

ところで、ギデラ族の居住地は全体に低地で蚊が多く、マラリアの多発地帯である。村に設置されているエイドポストオーダリーに政府から配給される薬の多くも、抗マラリア剤として有名なキニーネである。マラリアに感染すると発熱と脱水のために死亡する場合もあり、そこまでいなくても赤血球が破壊されるために溶血性貧血を起し、悪化すると鉄の再吸収ができず鉄欠乏を起す場合がしばしばある。

マラリアと関連づけて考えると、鉄摂取が著しく高水準にあることは極めて興味深い。単純化していえば、多量の鉄摂取のために、マラリアによる鉄欠乏が防がれているという仮説が想定されるわけである。この仮説を検討するためには、鉄についての栄養状態、マラリアの感染状況、さらに血液学的所見を関連づける研究が必要である。従来は採血についての州政府や村人の協力を得ることが難しく、西部州では行なわれていなかったのであるが、1989 年にわれわれが初めて採血をし、血液の分析が可能になった。

縦軸にヘモグロビン濃度、横軸に鉄欠乏のもっとも特異性の高い指標としてしられる血清フェリチンを取り、村落別に値をプロットしてみたところ、北方と内陸の村には貧血はほとんどみられないが、川沿いと海岸の村では 2 割程度に貧血がみられ、かつ鉄欠乏性の人が少ないことがわかった。すなわち、WHO による貧血の基準値を示す横線よりも下にプロットされたのは、海岸の住民と川沿いの住民だけであった。WHO による鉄欠乏の基準値を示す縦線よりも左にプロットされたのも、海岸と川沿いの住民に限られていた。つまり、鉄欠乏性貧血が若干みられ、これはアメリカ鉤虫 (*Necator americanus*) が原因と考えられた (鈴木, 1991) が、この図から貧血の多くは鉄欠乏性でないこともわかった。因みに腸管寄生虫症としては、東南アジア、インドネシアではズビニ鉤虫 (*Anchirostoma duodenale*) が優占しているが、地理的には近いのにパプアニューギニアではアメリカ鉤虫が大半を占める。

そこで溶血の指標として乳酸脱水素酵素 (LDH) を取り上げ、ヘモグロビンとの関連をみたところ、貧血の人の多くは LDH が高値であり、かつ全体として LDH 高値の人が多く、LDH が高値でも貧血でない人も多くいることがわかった。

一方、マラリアに関しては、感染歴をある程度代表していることが知られている血清中抗マラリア抗体を、群馬大学医学部寄生虫学教室で間接蛍光抗体法を用いて測定した。熱帯熱マラリア原虫に対する抗体と、三日熱マラリア原虫に対する抗体を区別して調べたところ、ギデラ族では熱帯熱が優勢であった。ヘモグロビン濃度と熱帯熱マラリアに対する抗体価を村落別にプロットしてみたところ、貧血の人は全員が抗マラリア抗体価が高値であり、北方と内陸では抗マラリア抗体価とヘモグロビン濃度にほとんど関連がなかった。とくに北方では抗マラリア抗体価が高くヘモグロビン濃度も高い人が多いのに対して、川沿い、海岸では大まかにいって負の相関がみられた。先ほどと同様に溶血への影響をみるために、血清 LDH 濃度と抗マラリア抗体価をプロットしてみたところ、女性でははっきりしないが、男性では正の相関がみられた。したがって、抗マラリア抗体価が高い人は、溶血をおこしやすいと考えられる。

以上のように、血清中の抗マラリア抗体価を調べることによって、マラリアによって溶血がおこり溶血性貧血をおこす人もいるが、鉄摂取がきわめて高い北方の村では溶血をおこしながらも貧血に至っている人は一人もいないことが示唆された。伝統的に高い鉄摂取を保っているギデラ族の北方の村で貧血の人が皆無だったことから考えると、マラリアにかかっても必ずしも生存に不利にはならないような生活様式が成立していることもあり得るわけである (Nakazawa et al., 1994, 1996; 中澤, 1993, 1994)。

4.7 人間生態系とマラリア

近年、コンドラシンとカルラが“Malaria as Anthropo-Ecosystem”というタイトルで、人間化された生態系におけるマラリアをどう考えるかというフレームを提案している (Kondrashin and Kalra, 1987-1989) が、概念的にすぎるので簡単にまとめると、要するに、「感染症としてのマラリアは、三つの要素-宿主と媒介者と寄生虫-からなる一つのシステムである。疾病、即ち公衆衛生上の問題としてのマラリアは、すくなくとも五つのサブシステムからなる人間生態系 (MAES) である。五つのサブシステムとは、マラリア感染サブシステム (MISS), 環境サブシステム (ESS), 人口サブシステム (DSS), 社会活動サブシステム (SAcSS), そして社会集中サブシステム (SAgSS) である。各々のサブシステムは、多様な要素からなる。MAES の研究における主要な関心は、サブシステム相互間、及びその要素間の関連性の分析である。生態学的データに対して統計的方法を用いることにより、MAES の異なる構成要素における変動がシステム全体の状態に与える影響を予測することができる。これまでのマラリア撲滅計画は薬物で原虫を叩くか蚊を叩くかのどちらかであり、最近でもヒトの防御を加えたくらいなので、システムとしての捉えかたが欠如していた。このことが耐性原虫や耐性蚊の出現などによって撲滅計画が失敗した原因であり、ワクチンを開発した場合にもその有効利用のためには把握する必要がある」ということである。但し、実際にシステム分析をどのように行なうかについては書かれていない。

第5章

マラリアの伝播

5.1 定常的なマラリアと非定常的なマラリア

マラリアがエンデミック（英語での ‘endemic’ という表現にぴったりくる日本語が無いので、以下カタカナで「エンデミック」と表現する。たんにエンデミックといえば風土病として常に患者がいるような状況をさし、高度流行という用語もほぼ同じ意味で使われる。WHO の分類では 2-9 歳の子供の脾臓肥大割合が用いられ、10% 未満が hypoendemic(=epidemic), 11-50% が mesoendemic, 51-75% かつ成人が 25% を超える場合が hyperendemic, 75% を超えてかつ成人では低い場合が holoendemic とされている) な地域と、ときどき流行する地域では、マラリアの伝播メカニズムはまったく異なっている。前者ではマラリアは定常的であり、成人はたいてい免疫をもっていて、罹患してもあまり死なないが、後者では死亡率が高くなる。

5.2 伝播に関する要因

原虫が蚊とヒトの間で増殖しながら移動するわけであるが、それだけではない。他の動物、気象条件（気温、湿度、気圧、風速など）による影響は絶対的に無視できないし、ヒトの行動や蚊帳の利用も大きな要因である。また、ヒトの免疫の発達によって生殖母体ができにくくなれば他人に感染させる力がなくなってくるわけで、ある個人が患者になった場合、その個人が死亡するリスクの他に、感染力を評価しなければならない。Anderson and May (1992; pp.377-392) は、次のようにマラリア伝播の基本的特徴をまとめている。

(a) ヒトへの感染について（蚊についても容易に拡張解釈可能）

1. 潜伏期間 (latent period) と感染力保持期間 (infectious period): マラリア発症の潜伏期間は、「初感染から血中に生殖母体が現れるまでの時間」として定義される。この期間は、そのヒトの過去の感染曝露の持続期間に依存している（獲得免疫の確立の結果として）可能性がある。三種のヒトマラリア原虫についての潜伏期間の平均値は、熱帯熱マラリア原虫 (*P. falciparum*) が 9~10 日、四日熱マラリア原虫 (*P. malariae*) が 15~16 日、卵形マラリア原虫 (*P. ovale*) が 10~14 日である (Molineaux and Gramiccia, 1980)。マラリアの潜伏期間は、黄熱病のようなウィルス感染症と比べて長いのが特徴である。

感染力保持期間は、決定するのが困難である。マラリアの場合、この値は、ヒトの血中に生殖母体が存在しつづける期間として定義され、その平均値は、*P. falciparum* が 9.5 カ月以内、*P. malariae* が 4 カ月以内、*P. ovale* が 2 カ月以内と報告されている (Molineaux and Gramiccia, 1980)。原虫の生殖母体の豊富さ（感染力）と存在持続期間（感染力保持時間）は、両方とも、ヒトに感染が起こってから原虫の分裂回数に依存するし（生殖母体産生は一回の感染の経過内でも変化する）、その個人の過去のマラリア感染経験にも依存するからである。例えば、*P. ovale*, *P. malariae*, *P.*

falciparum への感染からの回復 (recovery) 速度は、エンデミックな地域では加齢とともに上昇する。回復は、通常、ある患者の血液中から原虫 (parasite) が消滅することとして定義される。それは、生殖母体の消滅とは必ずしも同義ではない。しかし、この二つは正の相関をもっており、後者の方が前者より急速である。感染力持続期間を理解するために、もっとも得やすい情報は、一回の感染後、血液中から原虫 (parasite) が消滅する速度に関する情報である。この件に関しての最もよい一連の観測値は、熱帯熱マラリア原虫に感染して 60 週以上も治療されずにいたプエルトリコ人のグループを研究した Earle ら (1939) のものである。彼らの結果では、感染持続期間の期待値は、200 から 300 日である。上記の Molineaux と Gramiccia の感染力保持期間の推計値は、回復速度に基づいている。この期間もウィルス感染症と比べて遥かに長い。

2. ヒトの年齢に伴う有病割合と感染強度の変化: マラリア感染の有病割合と平均感染強度 (赤血球への侵入の程度の尺度で、いわゆる原虫密度 (parasite density) が代表的である) を年齢別にみると、エンデミックな地域では有病割合は 2-4 歳まで急上昇して 100% 近くなり、その後ゆるやかに低下するが、平均感染強度はピークがもっと低年齢で、6-11 ヶ月にある (Davidson and Draper, 1953)。[1] 乳幼児の時期の有病割合上昇速度、[2] ピークの高さ、[3] ピークを過ぎてからの有病割合低下速度は、すべて流行の強さ (intensity of transmission) と正の相関をもっている。このうち [3] は、感染曝露による免疫獲得の程度に依存する結果である。高度流行地 (areas of high transmission) では、成人での有病割合低下は年齢とでなく免疫獲得と直接関連しており、同時に、マラリアによる死亡はきわめて若い年齢層に限られる。

生殖母体をもつ人 (感染力がある人) の割合の、加齢にともなう変化は、有病割合の変化を大きく反映しているが、有病割合よりずっと低く、半分程度である。生殖母体は、免疫のないヒトが初めて原虫血症になって暫くしてから現れ、無性世代原虫より短い時間 (40% 程度) しか血液中に存在しない。

血清検査によるマラリア特異抗体の検出の結果では、年齢別抗体陽性者割合は、年齢別有病割合とはまったく違うパターンを示す。月齢の低い乳児では母親由来の抗体が検出されるために抗体陽性割合が高いが、その抗体は急速に消失し、3-6 ヶ月では半数が失ってしまう。抗体陽性、平均抗体価と、過去及び現在の感染経験の関係は、現在のところ未解明であるが、一般に、抗体陽性者割合は、その community の伝播の強さと正に相関している。二、三年間、伝播状況が低下しても、年齢別の抗体陽性者割合はほとんど影響を受けない。しかし、長期間にわたって感染曝露が無いと、各個人の抗体価が低下し、集団全体の抗体陽性割合も低下する。この結果から、獲得した免疫をある程度維持するためには感染曝露の繰り返しが必要であるという知見が支持される。エンデミックな地域における乳児の血清の経時的調査によれば、月齢の低い乳児の母親由来の抗体は、乳児の急速な感染に対して殆ど防護とならないことがわかった。抗体価と有病割合の関連は、どの原虫種についても共通しており、中程度から高度にエンデミックな地域では、乳幼児では正の相関を示し、年齢の高い子供や成人では負の相関を示す。転換点は 5 歳頃である。このパターンは、獲得免疫が成人の有病割合低下に寄与している証拠である。

3. 感染速度 (rates of infection) と再感染速度 (rates of reinfection): 感染速度 (あるいは感染力) の計算は、血清抗体と過去及び現在の感染経験、それとエンデミックな地域での獲得免疫の関連がはっきりしないために、マラリアの場合難しくなっている。有病割合に関しては、子供で免疫が確立する前の二、三年の間の有病割合増加速度が、「もともとの」感染力 ('pristine' force of infection) についての良いデータとなる。「もともとの」感染力は、細胞内寄生虫のモデルで一般に r で示される。マラリア感染がエンデミックな定常状態にある場合、感染速度 (加齢または時間に伴う有病割合の増加速度) の推定値は、原虫の基本増殖率 (basic reproductive rate) を推計する手段となる。

基本増殖率とは、患者一人から健康な人に原虫が移されて原虫血症になる速度をさし、通常 R_0 で示される。乳幼児における血清調査は横断的でも縦断的でも同じように感染速度または感染力の情報をもたらすが、母親由来の抗体による防護効果には注意する必要がある。

広い年齢層における縦断調査によって、マラリア感染のヒトの年齢への依存を評価することができる。いわゆる「転換速度 (conversion rate)」は、個人が原虫陰性から原虫陽性に変化する速度である (Bekessy et al., 1976) が、年齢とともに変化するように見える。転換速度は、おそらく加齢とともに蚊の刺咬への曝露の変化と、新しい感染と古い感染の再発の「転換」割合の相対的变化を、要因として含んでいる。再発速度は、5-10 歳を超えると、獲得免疫の確立にともなって年齢とともに低下する。一人の患者での転換速度の研究は、同じ年齢層でも感染曝露と感染しやすさに不均質性があることを理解するのに役立つ。この問題の最良の研究は、ナイジェリア北部における熱帯熱マラリア原虫、四日熱マラリア原虫、卵形マラリア原虫の伝播に関してのもの、即ちガルキ計画 (the Garki project) であり、どの年齢層においても、感染がランダムであるとした場合の予測よりも有意にどれかの原虫に過剰感染している個人がいて、ずっと原虫陽性だったりずっと陰性だったりしていることがわかった。それ以上に、複数の原虫種の混合感染頻度の研究結果から、ランダムに混合感染が起こるとした場合の期待頻度よりずっと高い頻度で混合感染が起こっていることがわかった。すなわち、これらの観察結果は両方とも、個々の患者における単独感染傾向と混合感染傾向の程度を示唆するものである。この理由は現在のところわかっていないが、蚊の刺咬の習性に関わるヒトの行動、空間的要因 (例えば、蚊の繁殖場所や休息場所に対してどういう場所にヒトの家があるかといったこと)、あるいは (おそらく遺伝学的特性に基づいた) 免疫能 (immunocompetence) に基づく説明が可能であるかもしれない。

4. 罹病と死亡: マラリア、とくに熱帯熱マラリアは、世界の多くの場所で罹病と死亡の主要な原因の一つである。死亡率は、エンデミックな地域では、乳児と若齢幼児で最も高く、4-5 歳を超えて生存すると急激に低下する。罹病率は、通常は、脾臓の測定値から推定される (Anderson と May がここで引用しているのは、1924 年と 1926 年の論文である。もちろん WHO はいまでも endemicity の推定には spleen rate を基本的に推奨しているが、脾臓の測定値は感度も特異性も低いのが欠点である。現在では、第 4 章でまとめたようにいろいろな検出方法があり、endemicity の推定には血清の抗マラリア抗体価を用いるのが適当であろう (Nakazawa et al., 1994))。エンデミックな地域では、脾臓肥大の程度は、感染の有無と感染の強さの両方と関連がある。しかし、子供から成人まで年齢群別に層別化した、かつて感染したことがない人における感染ケース当たりの罹病率と死亡率それぞれの率 (case complication rate) に関しては、現在入手可能なデータは不十分である。

(b) 蚊の生物学的特徴との関連

過去 50 年以上にわたり、調査の努力の多くは、ヒトマラリアを媒介するハマダラカの生態学と個体群動態の研究に向けられていた。この種の研究に定量的な特徴があるのは、一つには、マクドナルドがその単純なマラリア動態のモデルで伝播に絡んでくる詳細な昆虫学的要因について強調した結果である。それは、殺虫剤を広範囲に使用することに基づくコントロール計画のインパクトをモニタする必要によって、さらにはずみがついた。今日では、ワクチンの開発への集中的な関心と、ヒトの獲得免疫の研究への新しい分子的及び生化学的な技法の応用とから、調査研究の強調点は、昆虫学からヒトでの感染へと移行した。しかし、念のためにこの節では、伝播の理解に役立つ、昆虫学的なデータを簡単にまとめる。以下の一連の項目ごとに、この経験的な情報を考えよう。

1. 蚊の体内での潜伏期間 (latent period) (英語でも同じ latent period なので、日本語でもどちらも「潜伏期間」と訳す。「ヒトでの、発症までの」と「蚊での、感染力を発現するまでの」の違いは、必要に応じて明記する): 感染と感染力をもちはじめ (蚊の唾液腺にスポロゾイトが現れる) 間の

期間は、外的な要因（たとえば気温）や内的な要因（たとえば蚊の種類）に依存して大きく変動する。媒介昆虫が伝播するいろいろな感染症について、平均潜伏期間をまとめたところ、三日熱マラリア原虫と熱帯熱マラリア原虫では、潜伏期間は決定的に温度に依存していた（例えば、三日熱マラリア原虫の場合、気温 30 °C では 4 日、気温 18 °C では 20 日程度である）。しかし、アフリカの非常に広い地域にわたって、気温は大きな日内変動や季節変動を示さない。気温の範囲が 25-27 °C であれば、熱帯熱マラリア原虫の潜伏期間は約 12 日、三日熱マラリア原虫では約 9 日となった。

2. 蚊の死亡: 細胞内寄生虫の節足動物の宿主は、一般に、ヒトという宿主に比して、平均寿命が短い。その範囲は、2~3 日から 2~3 ヶ月である。多くの要因が蚊の生存に影響を与えるが、その中には気候、密度依存効果、年齢構造を含む。マラリアのハマダラカという媒介動物については、多くの研究がフィールド及び実験条件のもとでの死亡率の推定に焦点をあててきた。このデータが明らかにしたことは、フィールド条件下では、蚊の平均寿命はきわめて短く、感染の潜伏期間に対するのと強さが変わらないということである。したがって、自然状態では感染蚊の割合が低くなっていると期待される。たいていの場合、感染は、非感染ホストに比べて平均寿命を有意に低下させないと考えられている。
3. 原虫に感染した蚊の存在割合 (p) とその感染強度: マラリアの文脈では、感染の有病率は、「sporozoite rate」(蚊の個体群のうち、唾液腺にスポロゾイトがあるものの割合)として便宜上言及される。事実上例外無く、媒介昆虫の種類によらず、寄生虫の種類にもよらず、媒介昆虫の個体群内で寄生虫に感染している割合はきわめて低い(アフリカや南米の一部でのある種のトリパノゾーマの感染を除けば、10%を超えない)。ハマダラカへの熱帯熱マラリア原虫の感染の場合、アフリカの流行地でも 2% 弱である。一般にこのことは、ヒトという宿主における感染持続期間や媒介昆虫における潜伏期間に比して媒介昆虫の寿命が短いことの直接の結果である。この点を単純な例で示そう。蚊の個体群は密度が一定で年齢構成も安定で、 $1/\mu$ の平均寿命(年齢によらず蚊の一日死亡率が μ)をもつとする。もし、この個体群が蚊の年齢と独立な一定の感染速度 λ で原虫に曝露し、原虫が τ の潜伏期間をもつなら、蚊の全個体群の中での原虫に感染している蚊の割合 p は、単純に、

$$p = (\lambda/(\lambda + \mu)) \exp(-\mu\tau)$$

となる。感染速度が大きいとき、すなわち $\lambda \gg \mu$ であるとき、上の式は近似的に、

$$p = \exp(-\mu\tau)$$

となる。この式は、蚊が 1 単位時間を生残する確率を q とおけば、

$$p = q\tau$$

とも表現される。もし、蚊の平均寿命 $1/\mu$ が潜伏期間 τ と同じかそれより少ないオーダーであるなら、 p の値は小さくなる。多くの、媒介昆虫が伝播する感染症では、 $1/\mu$ と τ は同じくらいの大きさであり、媒介昆虫の有病割合は低いことが期待される。

もっと一般的に言えば、蚊の密度は、その規模が一定であることはまれであり(個体数に顕著な季節変動があることがしばしばある)、蚊の有病割合は、しばしばヒトの人口密度や蚊のヒト嗜好指数(蚊が吸って胃の中にある血液がヒトのものである割合)やヒトのコミュニティ内での有病割合と関連している。マラリアの場合、スポロゾイトをもつ蚊の割合と生殖母体をもつヒトの割合の間には、正の関連があるように見える。寄生虫が原生動物である場合には、媒介昆虫の個体群内での感染の強さとその分布をスコア化することが可能である。蚊の中のオオシストの数の分布をみると、かなり 1-5 個に集中しており、負の二項分布が経験的によくあてはまる(負の二項分布があてはま

るということは、オオシスト数の決まり方が蚊ごとに異なることを意味する)。この不均質さの理由は、現時点では完全にはわかっていないが、遺伝的な感染しやすさが重要な意味をもっていることは間違いない。ウォードの一連の人為淘汰実験によれば、ハマダラカの中の *P. gallinaceum* のオオシスト数の分布は、実験的に近交を重ねる中で感染に抵抗性のある系統を残すにつれて、一峰性の分布からしだいにランダムかつ分散の小さい分布へと変化していった (Ward, 1963)。

4. ヒト刺咬率 (human-biting rate): 媒介昆虫がヒトから単位時間あたりに吸血する速度は、昆虫媒介疾患の伝播に対してははっきりした重要性をもっている。マラリアに関しては、この疫学的パラメータは、ヒト刺咬率と名付けられている。データ収集の方法には、定められた単位時間の間、罔として行動するヒトボランティアを利用する (吸血回数を記録し、吸血した蚊を捕集し、この単位時間の間累積する)。さらに、ヒト嗜好速度に換算するために、捕らえた蚊の吸っていた血液を免疫学的検査で同定 (ヒトの血液か他の哺乳類の血液かを判別) する。マラリア媒介昆虫については、この病気の伝播に関して夜間の吸血行動がふつうはもっとも重要であり、ヒト刺咬率もしばしば夜間調査結果に基づいている。しかし、蚊の吸血行動は、日内変動もあれば季節変動もあるのがふつうである。
5. 蚊の生息密度: ヒト刺咬行動の記録とは別に、標準化されたサンプリング計画が、蚊の生息密度の推定値を記録するのに用いられる。これらは、罌の使用、休息場所にいる蚊の視覚的探索、水中のボウフラのサンプリングなどを含むことがある。高い内的増加率をもつ動物 (細胞内寄生虫を媒介する昆虫の大多数にあてはまる) にはよくあることだが、個体数は何桁も変動しがちである。それはしばしば気候の影響を受ける。

5.3 マラリア伝播の数学モデル

流行の発生を予測したり、コントロールの手段の有効性を検討するために、この複雑な伝播のメカニズムをモデル化しようとする試みが、さまざまな形で行われてきた (表 5.1)。

5.3.1 基本モデル

明示的に引用していないが、この項は、Anderson & May (1992) の訳文を多々含んでいる。

マラリア伝播の動態を定量的に理解しようとした最初の試みはロスによってなされ (Ross, 1916)、いくつかの微分方程式からなるモデルが作られた。このモデルは、ロトカによって拡張され (Lotka, 1923)、マクドナルドによって生物学的現実性を付与され、もっともらしいパラメータが推定されたので (Macdonald, 1957)、一般に、Ross-MacDonald モデルと呼ばれる。

「媒介蚊が原虫を伝播する」という本質を捉える基本モデルは、次の 2 つの微分方程式からなる。感染した (= 感染力のある) ヒトの割合 y の変化を表す式と、感染した (= 感染力のある) 蚊の割合 \mathcal{Y} の変化を示す式である。

$$\frac{dy}{dt} = (abN/N)\mathcal{Y}(1-y) - \gamma y \quad (5.1)$$

$$\frac{d\mathcal{Y}}{dt} = acy(1-\mathcal{Y}) - \mu\mathcal{Y} \quad (5.2)$$

ここで、 N はヒトの人口規模、 \mathcal{N} は雌の蚊の個体群規模 (その比 $m = \mathcal{N}/N$ は、ヒト 1 人当たりの雌の蚊の数)、 a はヒト刺咬率、 b はヒトを刺咬したうち感染につながるものの割合、 γ は感染からのヒト一人当たりの回復速度 ($1/\gamma$ が平均感染持続期間)、 μ は一匹当たりの蚊の死亡速度である ($1/\mu$ は蚊の平均寿命)。

表 5.1 マラリア伝播モデルの系譜

系譜	考慮する要因				主たる結果	文献
	不均質性	免疫	介入	年齢構造		
RM モデル	×	×	×	×	殺虫剤散布は幼生用より成虫用の方が有効	Ross (1911), Macdonald (1957)
RM 改 1 (DH)		×	×	×	RM は低流行地 (low endemic area) では有病割合を過小評価	Dye & Hasibeder (1986)
RM 改 2 (DMT)	×	[a]	×		RM は holoendemic な場所では有病割合を過大評価	Diets <i>et al.</i> (1974)
RM 改 3 (EBF)	×	[b]	×	×	介入は免疫を低下させ有病割合を上昇させることがある	Elderkin <i>et al.</i> (1977)
RM 改 4	×	×	[c]	×	Zooprophylaxis は有効な介入	Sota & Mogi (1989)
DH 改 1		[d]	×	×	ホスト選好性が強いほど流行継続が長い	Kingsolver (1987)
DMT 改 1	×	[b]	[e]		大規模薬剤投与は、媒介能がある程度以上高い場所では一時的しか効かない	Collett <i>et al.</i> (1987), Ishikawa <i>et al.</i> (1996)
DMT 改 2	×	[b]	[e]		複雑すぎて解釈困難	Halloran <i>et al.</i> (1989)
DMT 改 3	×	[f]	[g]		媒介能が低いときのみ伝播阻止の効果は顕著 (これは三日熱のモデルであることに注意)	De Zoysa <i>et al.</i> (1991)
EBF 改 1	×	[b]	[e]	×	無性世代原虫へのワクチンは個人に有効	Koella (1991)
EBF 改 2	×	[f]	[g]	×	伝播阻止ワクチンは集団に有効	Koella (1991)
DMT 改 4	×				血清抗体価を用いて有病割合と伝播速度を推計	Burattini <i>et al.</i> (1993)
RRM モデル	×	[b]	[h]	×	蚊帳による介入は無症状感染から発症への推移に最も影響が大	Richard <i>et al.</i> (1993)
MER モデル	×	×	[i]	×	シミュレーションによってふつうのワクチンと伝播阻止ワクチン (後者は 70% 有効とする) 両方の効果をいくつかの媒介能レベルのもとで検討。媒介能 0.5 でも 95% 有効なワクチンなら根絶に至ることを示した。	Saul (1993)
GHSD モデル	×	[b']	×	×	DMT 改 4 と同じく血清抗体価データを使用。ハザード解析加速モデル。	Gatton <i>et al.</i> (1996)
複系統モデル	×	[a']	[h]	×	原虫の遺伝的多様性によってヒトの免疫のつきにくさを説明しようとしたところが画期的。きれいなデータで実証されている。91% 以上媒介能を下げないと根絶できないことを示している。	Gupta <i>et al.</i> (1994a, 1994b, 1996), Dye <i>et al.</i> (1996), Gilbert <i>et al.</i> (1998)
S&S モデル	×	?	[j]	×	薬剤耐性原虫がなぜ固定しやすいのかを自殖と淘汰の両面から説明したモデル。淘汰より伝播速度の方が固定への効果が大きいことを示した。	Mackinnon (1997)
行動防御モデル	×	[b]	[h]	×	蚊帳などヒトの行動による防御が確率的であることを考慮すると、95% 以上の防御確率でないと根絶できないことを示した	Nakazawa <i>et al.</i> (1998)

[a] 一度獲得したら死ぬまで免疫を保持。[a'] 各遺伝系統の原虫に対しては免疫保持。

[b] 一度獲得しても徐々に免疫を失う。[b'] 階段状に免疫を失って行く。

[c] 家畜を屋内で眠らせることによって、蚊がヒトから吸血する機会を減らす (Zooprophylaxis)

[d] 蚊のホスト選好性

[e] 無性世代原虫へのワクチン (または薬剤)

この単純なモデルで、ヒトと蚊の総人口は一定であると仮定しているため、動態を示す変数は、各々の個体群の感染割合 (y と \mathcal{Y}) となる。方程式 (5.1) は感染したヒトの割合の変化を記述するものである。新しい感染は、単位時間当たりヒト一人当たりの蚊の刺咬回数 (aN/N) と、吸血した蚊が感染力をもっている (\mathcal{Y}) かつ刺咬されたヒトが感染していなかった ($1 - y$) 確率 (この確率は、これらの積 $\mathcal{Y}(1 - y)$ になる) と、その感染していなかった個人が刺咬によって実際に患者となる機会 (b) とに依存する速度で増加する。比 N/N は、雌の蚊が単位時間内に一定の回数の吸血だけを行なうという事実の直接的な結果として、このように表現される。かくして純伝播率 (the net rate of transmission) は、蚊とヒトの絶対的な密度にかかわらず、ヒト一人当たりの雌の蚊の数とヒト刺咬率の積によって上限が決まってくる。このことは、昆虫媒介感染症と直接伝播する感染症との違いの主要な部分である。感染は、感染したヒトが純回復速度 γy で非感染状態に戻ることに伴って減少する。この単純なモデルでは、回復したヒトが再感染に対する免疫をまったく獲得しないと仮定されている。ヒトの回復はヒトの死亡よりもはるかに速く起こると仮定できるので、感染者の死亡による損失は無視できる。

方程式 (5.2) は、感染した蚊の割合の変化を記述するものである。増分を示す項は、単位時間当たりの蚊 1 匹当たりの吸血回数 (a) と、吸血した蚊が感染していなくて ($1 - \mathcal{Y}$) かつ刺咬されたヒトが感染していた (y) 確率と、その感染していなかった蚊が感染しているヒトからの吸血によって実際に感染する機会 (c) とに依存する。減少を示す項は、蚊はマラリア感染から回復することはないように思われるので、感染した蚊の死亡率 $\mu\mathcal{Y}$ として表現される。

このモデルは、もちろんきわめて単純化しており、その表現は、たんに媒介蚊の伝播に由来する性質を示すものに過ぎない。除外した要因の主なもの、ヒトの免疫獲得傾向、ヒトと蚊のマラリア感染による死亡、ヒトと蚊の感染しているが感染力がない状態 (潜伏期間) などである。

この単純な媒介蚊伝播モデルでの基本増殖率 (basic reproductive rate; 一般に R_0 で表すが、ロスの文献などでは z_0 と記述されていたもの) は、次のように定義される。

$$R_0 = \frac{ma^2bc}{\mu\gamma} \quad (5.3)$$

この式は、発見的に、次のように導かれる。回復速度 γ をもつヒトの患者一人を考える。この個人が感染状態にある期間は、 $1/\gamma$ である。この期間の間、その個人が個々の吸血率が a である m 匹の非感染蚊から受ける平均吸血回数は、 am/γ となる。これらの吸血のうち、 c の割合で実際に感染蚊となるので、結局はじめに考えた一人の患者によって感染する非感染蚊は、 amc/γ である。これらの蚊は、それぞれ平均 $1/\mu$ の間生存し、合計で ab/μ の感染力のある吸血を行なう。したがって、はじめに考えた一人の患者から二次的に発生する患者の総数は、 $(amc/\gamma)(ab/\mu)$ である。 a が二度でてくるのを整理すると、方程式 (5.3) が得られる。

方程式 (5.3) は、通常、微分方程式 (5.1)(5.2) の安定性の解析によって、代数的に導かれる。しかし、もっと一般化できる導き方は、このモデルの動的なふるまいの幾何的な「位相平面」解析によるものである。感染したヒトの割合 y を横軸に、感染した蚊の割合 \mathcal{Y} を縦軸にとり、 (\mathcal{Y}, y) をプロットする。 $d\mathcal{Y}/dt = 0$ でラベルされたアイソクラインに沿って、 \mathcal{Y} は変化しない。ある y の値に対して、アイソクラインより下では \mathcal{Y} は増加し、上では減少する向きに動く。同様に、 $dy/dt = 0$ でラベルされたアイソクラインに沿って y は変化しない。ある \mathcal{Y} の値に対して、アイソクラインより左では y は増加し、右では減少する向きに動く。この 2 本のアイソクラインで区切られた 4 つの領域において、この系は交点に収束する動きを示す。したがって、この交点は安定平衡点である。この安定平衡点における感染したヒトの割合 y^* と感染した蚊の割合 \mathcal{Y}^* は、次のようになる。

$$y^* = \frac{(R_0 - 1)}{[R_0 + (ac/\mu)]} \quad (5.4)$$

$$y^* = [(R_0 - 1)/R_0][(ac/\mu)/(1 + ac/\mu)] \quad (5.5)$$

y のアイソクラインの傾きの初期値, ac/μ は, 蚊が一生涯の間にヒトを刺咬する平均回数を示し, 蚊が感染することにつながる。この値が比較的大きいときは, y のアイソクラインは傾きが急になり, 平衡点は $y - y$ 平面の右上端に移動して, この動態を示す平面上に「深い谷」ができる。このような条件下では, 蚊の相対密度 m やヒト刺咬率 a が多少くらい変わっても, 安定平衡点における感染したヒトの割合はほとんど影響を受けない。このことは「安定したエンデミックなマラリア (stable endemic malaria)」と呼ばれる状態に対応する。しかし, もし ac/μ が比較的小さいならば, y のアイソクラインは傾きが浅くなり, 平衡点は「浅く長い峡谷」の間に位置するようになる。この場合は, 蚊の相対密度やヒト刺咬率が少しでも変わると, 平衡点での感染したヒトの割合は大きく変化する。このことが, マクドナルドが出した, ac/μ が安定性の一つの指標となる (ここでは安定性指数と呼ぶ), という結論 (Macdonald, 1957) の本質である。媒介蚊がヒトを比較的頻繁かつ長い寿命をもって刺咬する地域では, 安定性指数は大きくなり, マラリアはエンデミックになりがちである (マクドナルドの「定常マラリア」)。逆に, 蚊がヒトを刺咬する頻度が低く蚊の寿命が短い地域では, 安定性指数は小さくなり, ときどき流行が発生するようになりがちである (マクドナルドの「非定常マラリア」)。 y のアイソクラインが y のアイソクラインより原点における傾きが小さいとき, 必ず $R_0 < 1$ となり, 安定平衡点は原点になってしまい, 感染は持続しえない。

いくつかのマラリアがもともとある地域について, マクドナルドの「安定性指数」 ac/μ の情報をまとめたところ, データの精度は十分良いとはいえないが, PNG のマブリックでの *An. punctulatus* が 2.9, バングラデシュでの *An. minimus* が 4.4, ナイジェリアのガルキでの *An. gambiae* が 3.9, スーダンのエル・ギルバでの *An. gambiae* が 0.47 などの結果を得た。 μ は年齢構造データから推定されるものであり, それは蚊の個体群が安定年齢分布をもっているものとして扱う場合にのみ許される。ここでまとめた結果を出すために十分なデータが収集されているのは, マクドナルドの分類でいえば「定常マラリア」の地域だけであり, ここにあげたすべてが比較的大きな値なのは, 驚くべきことではない。この結果からは DDT などの殺虫剤を散布した地域が除外されているが, それは, そういう地域では, 蚊の一生にかかわるパラメータの解釈における複雑さが増すからである。例えば, 殺虫剤の効果 (殺虫剤散布はふつう家の内壁に行われ, 朝, 吸血した蚊が休んでいるときに行なうと一層効果的である) がすべての蚊に対して一様でない場合, ヒト刺咬率と平均寿命の測定値はひどく歪んでしまう。例えば, 殺虫剤散布後に, ほぼ同じ規模の, 2 つの蚊の個体群があった (片方は屋外繫留性のために殺虫剤の効果をあまり受けず, もう一方は屋内繫留性のために死亡率が上昇する) としよう。屋外繫留性の方は屋外吸血性で $a_1 = 0.25$ かつ $\mu_1 = 0.05$ とし, 屋内繫留性の方は屋内吸血性で $a_2 = 0.5$ かつ $\mu_2 = 0.5$ とすると, 安定性指数 a/μ (簡単のため $c = 1$ とする) の正しい計算の方法は, 個体群ごとに指数を計算して算術平均をとることであり, $1/2(a_1/\mu_1 + a_2/\mu_2) = 3.0$ となるが, これら 2 つの個体群が区別されていなかったとすると, 安定性指数は a, μ それぞれの平均値を使って計算され, $[1/2(a_1 + a_2)]/[1/2(\mu_1 + \mu_2)] = 1.4$ となってしまう。モリノーらの解析によれば, 複数の個体群を区別しないと, 蚊の個体群の媒介能 (vectorial capacity) を常に過小評価することになり, それによって R_0 も常に過小評価されることになる (Molineaux et al., 1979)。

媒介能 (vectorial capacity)

Garrett-Jones(1964) が提起した概念で、 t 日にある個人から吸血した蚊が n 日の蚊における潜伏期間を生残した後の残りの生涯の間でのヒトを刺咬する回数として定義し、 $C(t)$ と表現する。言い換えれば、 C は、個々のヒトが、単位時間当たりに、蚊の個体群を通じて受ける、潜在的に感染の可能性がある接触（刺咬）の回数である。相対密度 m 、ヒト刺咬率 a 、一日生存確率 p の蚊の個体群について、

$$C = ma^2pn/(-\ln p)$$

である。

この基本モデルは、マラリア感染の動態、とくに「定常」と「非定常」のもとになる基本的要因を概観する上では優れたものであるが、その予測は大抵の場合現実とは大きく異なっている。とくに、高度にエンデミックな地域では ac/μ が大きくなると y が 1.0 に漸近し、感染した蚊の割合が大きくなってしまふ点がおかしい。式 (5.5) からすると、 R_0 と ac/μ が 0 より有意に大きいと y は近似的に 1 になるはずだが、現実の蚊のスポロゾイト保有割合は、ヒトのコミュニティの中では有病割合が高い地域でも典型的には 2~3% に過ぎない。

5.3.2 モデルの拡張

モデルの拡張は、いくつかの異なる方向でなされた。(A) モデルが含む要因を増やす、というのが一つの方向である。これは、いいかえれば、パラメータを増やすということである。大別すると、(A1) 例えば大規模投薬のような外部パラメータを導入する、(A2) 発症までの潜伏期間を考慮する、(A3) ヒトの免疫獲得を考慮する、(A4) ヒトの年齢構造を導入する、(A5) 蚊のホスト選好性や密度の季節変動を考慮する、(A6) エンデミックな地域での無症状感染を発症と区別して扱う、といったものがある。しかし、これらのモデルは、すべて期待値について立てられており、分散付きで計算することは式が複雑すぎて不可能であった（ただし、(A6) の例として Richard らが行なったマルコフ過程の応用 (1993) では、モデルが比較的単純なため、分散付きで計算されている）。

そこで、(B) 数値シミュレーションを行なって分散を求める、という方向性がでてきた。もちろん、(A1) から (A6) で行なったような拡張をした上でのシミュレーションも行われている。介入の効果の予測という意味では、この方法論に大きな意味があり、原虫密度の予測値の 95% 信頼区間の上限が 0 になるようにする、という基準が作られることになる。いままでのところ、WHO の Garki 計画がもっとも大規模であったが、今日のコンピュータの進歩にもかかわらず、まだ信頼できる予測ができる段階には至っていない。複雑なパラメータを動かせば、いくつかの測定値に関しては現実と一致するが、今度はパラメータの解釈が困難になる。また、こうしたアприオリなモデルのもつ本質的な弱点として、「現実がモデルの通りである可能性は示せるが、それがありうる唯一の可能性がどうかはわからない」ことがあり、こうしたモデルでは、感度分析だけでなく妥当性の検討を慎重に行なうことがきわめて重要である。1998 年に著者が行ったシミュレーションは、基本的には SEIR モデルの枠組みで行われながらも、ヒトの行動による防御という、日々確率的に変動する要因を取り入れた点が特徴的であった。この点について詳細は囲み記事と付録 A を参照されたい。

最後に、(C) 始めから微分方程式によらない、ヒト 1 人ずつ、蚊 1 匹ずつの行動予測に基づいた、確率論的なモデルを立てる、という方向性がある。フィラリアやエイズについてはいくつかの報告があるし、感染症一般についても SUMMERS シミュレーションセルの “VESPERS” があるが、マラリアについてのものは、まだ存在していない（血清抗体価を使って、年齢にしたがって増加する免疫をシミュレートするモデルが「確率論的」といっている (Burattini *et al.*, 1993) が、感染生起関数を使っているだけで、個体ベースのシミュレーションではない）。しかし、将来的にはコンピュータの計算速度の向上からして、有望な方向性である。行

ソロモン諸島の行動防御モデル

この研究では、世界でも最悪のマラリアの高度流行地の1つであるソロモン諸島ガダルカナル島北海岸沿いの7つの村落に居住する人々を対象として、1995年から1996年にかけて、血液検査、検査前2週間にわたる住民の行動の直接観察、及び生活習慣の聞き取りを行った。主要媒介蚊の行動特性から、観察項目は、(1) 場所、(2) 衣服、(3) 靴・靴下・サンダル等の3点とした。生活習慣については、7村落を巡回し、乳幼児を除く住民の約80%から、「その年のマラリア罹患（発症）経験及びその治療」、「蚊帳使用の経験」、「夕食を食べる場所」、「水浴びの時間帯」を聞き取った。血液検査の結果、マラリア原虫陽性は62名、陰性は89名であった。蚊帳使用も含め、生活習慣と陽性割合には関連がなく、行動観察の結果でも、陽性の者と陰性の者の間で日没後2時間にいた場所、靴・靴下・サンダル着用の頻度に有意差は見られなかった。しかし、陽性の者の方が、陰性の者よりも、日没後2時間に長ズボンや長いスカートをはいている頻度が低く、短いズボンや短いスカートで短いシャツを着ている頻度が有意に高かった。

以上の結果に基づき、行動防御の確率的効果を組み込んだモデルを構築することにした。衣服は個人ごとに固定しているのではなく、どの人も長いズボンをはいたり短いズボンをはいたりしていたことから、予防効果 β をもつ行為をするかどうかは、個人ごとに日々確率変動すると考えられるからである。モデルの基本骨格はヒトについてSEIR、蚊についてSEIとして、ヒトが確率 p で行動防御すると考えることで、例えば感染蚊と感受性のヒトのコンタクトの速度が $S(\text{ヒト}) \cdot (1-p) \cdot I(\text{蚊})$ に比例するように設定した。行動防御の有無を二項乱数を使って表し、モンテカルロシミュレーションを行った^aところ、集団全体の感染率を低下させるためには、 β が0.3の場合（衣服の場合）、少なくとも p が95%以上でなければならないことがわかった。また、 $\beta = 0.8$ でも p が70%程度では感染率の低下は平均60%程度にとどまるが、 $\beta = 0.8$ かつ $p = 95\%$ の場合は2年以内に100%マラリアが根絶できることがわかった。この結果は、マラリア対策における集団中のカバー率と健康教育の重要性を示すものである。

^a このシミュレーションを行うRのプログラムは、<http://phi.ypu.jp/swtips/Rsim/malariasim.R>として、条件セットを<http://phi.ypu.jp/swtips/Rsim/malsimauto.dat>として入手できる。

動適応や栄養適応との関係で「共進化」などを考えるとしたら、この方法論しかないと思われる。

第6章

マラリア対策

6.1 マラリア原虫への対策の歴史

初期は、キニーネが画期的な特效薬であった。しかし、1910年にキニーネ耐性の *P. falciparum* がブラジルで発生し、新薬の開発がまたれるようになった（ただし、キニーネに対する耐性は弱いので、まったく効かなくなるわけではない）。第二次世界大戦の副産物として生まれた特效薬がクロロキンである。しかしこれもすぐに耐性種があらわれた。ファンシダール（スルファドキシムとピリメサミンの合剤）は有効だったが、副作用も大きかった（死者が数十人である）ため、現在ではあまり推奨されない。

1990年におけるWHOの対策の方針としては、マラリアが風土病である地域の住民や長期滞在者は予防内服はせず、発症時にクロロキン、メフロキンという順番で試すことを推奨している（なお、治療中には定期的に患者から採血して厚層塗沫標本を作成し、その薬剤が効いているかどうかを判断しながら治療方針を立てていくのが基本である）。

短期滞在者にはクロロキンを予防内服として1週間に250 mgの錠剤を2錠ずつ飲むことを推奨し、発症したときはクロロキン耐性種と考えられるのでメフロキンを服用することとしている。ただし、クロロキン耐性種が多い地域でクロロキンを服用しても無駄な可能性が高いので、地域別に推奨される投薬のリスト（オーストラリア及び南太平洋、アフリカ大陸中央部など）が米国CDCによって公開されている（CDCは、もちろん予防内服と同時に、DEET[N,N-ジエチルトルアミド]を含む昆虫忌避薬の皮膚露出部への塗布を強く薦めている）。クロロキン耐性種が多い地域では、予防にもメフロキンが推奨されるようになってきた。

大抵の薬は赤内型にしか効かないが、プリマキンとピリメサミンは赤外型に有効であり、肝臓のヒプノゾイトまで一掃することができる（しかし、最近これにも耐性の *P. vivax* が見つかった）。また、遺伝的にグルコース6リン酸脱水素酵素 (G6PD) を欠く人がプリマキンを服用すると溶血が起こるので、プリマキン投与前にはG6PD欠損のスクリーニングが必須である。新しい薬としては、ハロファントリンなどがあるが、決定的ではない。中国産の薬草をベースにした、中国の民間薬チンハオス (Qinghaosu) から抽出された有効成分である、アーテミスニン (artemisinin) 及びその誘導体であるアーテメタ (artemether) が製薬会社によって商品化されており、臨床試験を経て入手可能になっている。このアーテミスニンが、治療専用ではあるが、現在のところ最有力な新薬である。アーテミスニンは迅速に熱を下げる作用をもつので、高熱による死亡の危険を回避するのに向いている。しかし、再発の危険が高いといわれており、原虫を血中から一掃し治癒にもっていくには向いていないため、アーテミスニンで解熱したあと、別の薬でフォローするのが普通である。調査などに入っていてマラリアが発症してしまったらアーテミスニンで解熱して、すかさず町に出て入院するというのが、フィールドワーカー向けのアドヴァイスである。

6.2 ハマダラカへの対策の歴史

ハマダラカへの対策が初めて大規模に行われたのは、パナマ運河開発時のことであった。パナマ運河は、当初(1881年)フランスのレセップスが指揮をとって開発していたが、マラリアが流行して工事が進まなかった。ひどいときには、発生率が1,262人年/1,000人年に達することもあった(つまり、一人が同じ年の内に何度もかかった場合もあった)。当時もマラリア治療薬としてキニーネがあり、かかったときにキニーネで治療をするという対策のしかたで工事は進められた。レセップスはスエズ運河の成功(1869年)から、海面式運河の再現に固執し、ジャングル、湿地帯、雨期には必ず氾濫するチャグレス河など、その障害となる自然条件への配慮を欠いていた。その結果、9年に及ぶ難工事で多数のマラリアと黄熱の犠牲者をだし、莫大な負債をかかえ、パナマ運河会社は倒産し、フランスは開発を放棄した。

そこで、1904年に工事をひきついだアメリカ(その前年に、パナマはアメリカの援助で共和国としてコロンビア連邦から独立した)は、まずマラリアと黄熱をコントロールすることから着手した。すなわち、パナマ運河の近くに勤務していた軍医であるウィリアム・クロフォード・ゴーガスを指揮官として、蚊への対策をおこなった。この直前にラベランやロスの大発見があり、蚊がマラリアを伝播するということが明らかになってきたことが、この決定を支持した。ゴーガスは、蚊の対策として二つの方法を用いた。一つは、除虫菊を燃やしてピリメサミンを発生させ、蚊(成虫)を殺すこと、もう一つは、開放水面に油をまいてボウフラを殺すことであった(水面に油膜があると、ボウフラは呼吸ができずに死んでしまう)。ゴーガスはセオドル・ルーズベルト政権を説得してこの対策のために\$ 320,000という大金をひきだした。この豊富な資金と軍人としての組織力を発揮して、ゴーガス流の対策は徹底的に行われた。その結果、マラリア発生率は、1年目は低下、2年目は上昇、とはじめの数年は不安定だったが、しばらくすると68人年/1,000人年にまで低下し、成果をあげた。このおかげで(水門式運河にしたことや建設技術の進歩もあったが)、アメリカは首尾よくパナマ運河を1914年には完成することができた。これは、蚊への対策の大きな成功例である。

その後、1948年から、WHOが世界中で殺虫剤噴霧によるマラリア対策を開始したが、途中まではうまくいったものの、殺虫剤耐性のハマダラカが出現し、またDDTの人体への毒性が問題になり、大規模な殺虫剤散布は徐々にわれなくなってきた。現在では、WHOは、薬物処理をした蚊帳(Impregnated bednet; 薬剤としてはpermethrinやdeltamethrinを使うのが普通)の配布を中心とした対策を行っている。また、上述のように個人レベルでの昆虫忌避薬の利用も、短期滞在者にとっては有効である。

6.3 マラリアワクチンへの見通し

そもそもワクチンというものは、感染症の発症に対抗するため、発症前(一般には感染前)に予め宿主側(つまりヒト)の免疫応答能を強化しておく目的で、ヒトに投与するものである。適応免疫系がB細胞リンパ球とT細胞リンパ球に記憶能力をもつことを利用して、寄生体に曝露したときに一次応答ではなくて二次応答を起こすことを目的としている。マラリア(とくに熱帯熱マラリア)の場合は、感染後免疫が成立しにくい—まったく成立しないのではなく、次第に感染しにくくなっていくが、何度も感染してしまう—ので、問題がやっかいである。なお、感染後免疫が成立しにくい原因は、第2章に述べた煙幕抗原の作用など、いくつか考えられているが、明らかではない。

Playfairの「感染と免疫」(入村達郎訳、東京化学同人、1997)によれば、ワクチン接種に用いられる抗原には、さまざまな種類がある。(1) 生きて病原生物全体を用いるタイプとして痘瘡のワクシニア、(1') 死んだ病原生物全体を用いるタイプとして狂犬病・インフルエンザウイルス・A型肝炎・百日咳・腸チフス・コレラ・ポリオ(Salk)のワクチン、(2) 突然変異により弱毒化した病原生物全体を用いるタイプとして麻疹・おたふくか

ぜ・風疹・ポリオ (Sabin)・黄熱・水疱瘡・結核 (BCG)・マラリア (スポロゾイトを放射線処理したもの; 治験中) のワクチン, (2') 弱毒化した病原生物の特定の部位を用いる, 新しいコレラのワクチン (治験中), (3) 不活性化した毒素の断片を用いるタイプとして破傷風・ジフテリアのワクチン, (3') 病原生物の莢膜多糖類を用いるタイプとして髄膜炎菌・肺炎球菌・インフルエンザ菌のワクチン, (3'') 病原生物の表面抗原を用いるタイプとして B 型肝炎のワクチン (HBs 抗原), (3''') 病原生物の繊毛を用いるタイプとして淋菌や大腸菌のワクチン (治験中), (4) 遺伝子クローニングによるペプチドを用いるタイプとして, B 型肝炎やマラリア (NANP 反復配列などを用いる; 治験中) のワクチン, (5) 生きているベクターに形質導入したものとしてワクシニア内の HIV ワクチン (開発中), (6) 細菌のリポ多糖類に対する抗イデオタイプ抗体, (7) インフルエンザとマラリアについて治験中の, 病原生物の遺伝子をプラスミド DNA に遺伝子組み換え技術で導入し, そのむき出しの DNA をワクチンとして筋注などして形質発現させるもの, に大別される。

マラリアワクチン開発には, 上記に加えて免疫応答を強化しておくのではなくて, どういう仕組みでマラリアエンデミックな地域のヒトが生き延びているのかを調べてそれを応用しようという試みがある。群馬大学医学部寄生虫学教室の鈴木守教授によって進められたプロジェクトでは, ブラジルのマラリアが風土病である地域で, 原虫が感染してもなかなか発病しないヒトから採血してタンパクを単離精製し, 構造解析した結果, 47 kDa のタンパクが見ついている。つまり, 普通のアプローチではマラリア原虫の効果的な抗原エピトープが特定できないので, 先に抵抗性の正体を解明してやろうという発想である。毒蛇抗毒素のように受動免疫として使うのはもちろんのこと, 組み換え DNA をワクチンとして使って倫理的に問題がないならば, 抗原を産生させるのではなく直接抗マラリア原虫物質を産生させるような形質導入をさせる手もあるだろう。そうすれば, そうした「抵抗性の源」物質の実用性もあるのではなからうか (1990 年以降の進展はフォローしていないが)。

マラリアについて細かく述べれば, 上記 (4) のタイプのワクチンの中にも, 原虫の生活環のどの段階の, どの抗原エピトープに着目するかで, さらにいろいろなタイプがある。(1) スポロゾイトに対するモノクローナル抗体 (Ballou *et al.*, 1987; Herrington *et al.*, 1987), (2) スポロゾイト周囲タンパクの mRNA から合成する, NANP をベースにしてリジンでつないだもの (Patarroyo *et al.*, 1988), (3) MSP1 のエピトープを用いるもの, などが治験中である。

1993 年の段階では, Patarroyo のワクチンなど, いくつかのものが Phase III の臨床試験をおこなっており, ある程度の実用性は得られる可能性があった。パプアニューギニアでも, Wewak にワクチン研究センターを作って, 1993 年から臨床試験を開始することになっていた。また, 「利他的ワクチン」(または伝播阻止ワクチン; transmission blocking vaccine) と呼ばれる, 接種を受けた人自身はマラリアに罹患する可能性があるが他人に再感染させる力をなくすものも開発されつつあり, とくに生殖母体生成を阻害するものと, 蚊に吸血された後で蚊の腹腔内でのオオシスト生成を阻害するものが有力視されている (著者注: この方面も盛んに研究されているがフォローし切れていない)。

1990 年代後半になって原虫の DNA 分析が飛躍的に進み, MSP1 の region 17 (19 kDa) に対する抗体をヒトが作ることであれば有効であることや, region 3 に対する抗体も作ってしまうと拮抗阻害が起こって免疫ができないこと, また region 17 だけでは低分子過ぎてヒトが抗体を作りにくいことなどまでわかってきている。また, Gupta らの複系統仮説によってエンデミックな地域での免疫獲得に時間がかかる原因が解明されつつあるので, 多系統の region 17+region 16 複合体がワクチンとなりうるかもしれないと考えられている。一方, 1997 年の暮れに開催された日本熱帯医学会での報告によれば, タイでは Patarroyo のワクチンは無効だったとのことである。熱帯熱マラリア原虫が複系統であることを考えれば, ある意味で当然の結果である。ワクチンというものを考える上では, ヒトの側の免疫応答の多様性 (HLA の型とか補体系の多型とか NK 細胞の活性とか) も同時に視野に入れることが必要なのは自明であり, それがこの問題をますます解決困難なものにしている。

1998年に入って、先にあげた「DNA ワクチン」が脚光を浴び、様相が変わりつつある。米海軍の医学研究所で、Stephen L. Hoffman 率いるマラリアプログラムグループによって行われている。ProNAS に出たマウスの実験結果に続き、ヒトでも有効だという結果が Science の 10 月 16 日号に発表されたのである (Wang *et al.*, 1998)。この実験を簡単に紹介しておく。

背景 1990 年から 1994 年までの間に、特定のタンパク抗原をコードしている「裸の」プラスミド DNA を投与することで、マウスの単核球のタンパク発現の誘導、そのタンパク抗原に対する抗体の誘導、発現したタンパクに反応する CD8+ T 細胞の増強によるインフルエンザやマラリアへの抵抗性、といった免疫ができることが示され、以後数百の論文が実験動物での DNA ワクチンの有効性を示してきた。DNA ワクチンは抗体産生系にも作用するが、細胞傷害性 T 細胞を含む抗原特異的な CD8+ T 細胞を誘導することが最大の利点である。マラリアに限らず細胞内寄生体には共通して液性免疫より重要性が高いし、熱帯熱マラリアの場合は煙幕抗原の問題があるので余計にこのことが重要である。

抗マラリア DNA ワクチン 著者らは、マウスとアカゲザルを使った研究で、赤外型（肝内型）の熱帯熱マラリア原虫に対する複数の遺伝子を含む DNA ワクチンをデザインし試してきた。その結果、これはヒトに使っても安全で限定的かつ有効な CD8+ T 細胞を誘導するだろうと思われた（ちなみに、最近 *nef*, *rev*, *tat* 遺伝子、あるいは *env*, *rev* 遺伝子をコードする DNA ワクチンを投与された HIV 患者で細胞傷害性 T 細胞の反応があることがわかったが、HIV が感染していることで細胞傷害性 T 細胞が誘導されたのかもしれない）。今回発表した研究では 20 人の 20 代の健康でマラリア罹患歴のないボランティアを 4 群にわけ、熱帯熱マラリア原虫のスポロゾイト周囲タンパク (PfCSP) をコードするプラスミド DNA を、それぞれ 20, 100, 500, 2500 μg 、4 週間間隔で *alternate deltoids* に注射した。

効果の判定 DNA ワクチンを注射しないコントロール 8 人（やはり 20 代）とともに接種前、2 回目の接種の 2 週間後、3 回目の接種の 2 週間後と 6 週間後に末梢血の単核球を集めた。これらの単核球は、新鮮なうちに抗原特異的細胞傷害性 T 細胞反応を呼び起こすアッセイをされ、同時に後の研究のために凍結保存された。HLA 一致及び不一致両方の、PfCSP 特異的なターゲットと対照ターゲットについて *in vitro* で一次及び二次再刺激をして細胞傷害性試験を行った（細胞溶解率と特異的細胞溶解率を求めた）。細胞傷害性の存在を示すのに感度も特異性も最高だった方法は、PfCSP を発現しているカナリアの水痘 (ALVAC) に感染した細胞に曝露したことで *in vitro* で拡大したエフェクター細胞をもち、PfCSP 起源の合成ペプチドに感作させたターゲット細胞を用いるものだった。一次刺激（1 回目の免疫）と二次刺激（2 回目の免疫）、新鮮血液と凍結保存血液の間に見かけ上の差はなかった。

結果 20 人中 9 人の新鮮サンプル、14 人中 6 人の凍結保存サンプルから末梢血中単核球の細胞傷害性が陽性と判断された。少なくともどちらか一方で陽性となったのは 20 人中 11 例だった（原文の表 1 を参照のこと）。うち 10 例では細胞傷害性は CD8+ T 細胞依存で、残り 1 例は HLA-B35 をもっていて、2 週で細胞傷害性を発現したが CD8+ T 細胞依存でなかった。CD4+ T 細胞による可能性も排除はできないが、この効果は CD8+ T 細胞依存性に比べればマイナーだった。二次刺激後にだけ特定のエピトープだけに反応したケースもあった。しかし、免疫後の細胞傷害性増強は、免疫前のレベルと関連していた。凍結保存した末梢血中の単核球を使った場合にはこれらの活性は認められなかった。免疫前のサンプルで 10% 以上の特異的細胞溶解が起こった場合はデータから除いた。3 回目免疫後の 500 と 2,500 投与には差がなかった。

20 人中 11 人で活性の上昇が見られたという結果は、半分の人には効かないと考えると他の病気のワクチン

よりずっと低い有効性であるが、確かにこれまでのマラリアワクチンに比べれば有効だった割合が高い。まだ *in vitro* の実験だけなので、今後臨床試験を進めていくと、違う結果がでてくるかもしれないが、今後フォローする価値はあると思う。

2000年10月、チンパンジーでの実験だが、肝臓での原虫に作用するワクチンとしては、初めての成功例が *Nature Medicine* の11月号に報告された (Daubersies *et al.*, 2000)。これまでのワクチンの抗原エピトープは、旧来のワクチンにせよ DNA ワクチンにせよ、(1) 蚊に吸血されてから肝臓に入る前のわずかの時間のスポロゾイトをターゲットとしての CSP (スポロゾイト表面タンパク)、(2) 赤内型でのメロゾイトや感作赤血球をターゲットとしての MSP (メロゾイト表面タンパク) や RESA (赤血球表面抗原) のどちらかであり、ヒトの免疫系からさえ、ほとんど異物として認識されない肝臓ステージでの原虫を攻撃させることは、当初不可能と考えられていた。しかし、この段階で叩いてしまう方が効率が良いのもまた明らかであり、不活化した大量のスポロゾイトをもった蚊に何回も吸血させれば長期間継続する免疫がつくことも1967年から報告されていた。CSP もその意味でターゲットにされたのだが、肝臓ステージでよく発現し、有効な免疫応答を引き出す抗原はなかなか見つからなかった。今回報告された PfLSA-3 は、対照群の数などに問題があって有効だと結論するには尚早だが、本当に有効だとすれば画期的なものかもしれない。

第7章

Q&A

以下は、東京大学医学部健康科学・看護学科で実施している環境保健学講義「マラリアと環境」において、学生から出た質問に答えるという趣旨のものだが、その他に直接メールでいただいた質問への回答も含んでいる。

ただし、個別の臨床的な質問には基本的に回答できないので、マラリア感染が疑わしい臨床症状がある場合は、都立駒込病院，東京大学医科学研究所，群馬大学医学部附属病院，慈恵医大附属病院など，マラリア治療ができる病院（マラリア治療薬を保管している医師のリストが <http://eagle.pharm.okayama-u.ac.jp/joho/doc/howtoget.html> にあるので参考にされたい）を受診すべきである。

7.1 マラリア原虫について

Q1 *P. falciparum* は同期性が悪いとのことでしたが、逆に他の3種について、こういった機序で同期がなされているのか疑問に思いました。

A1 （即答できませんのでしばらくお待ちください。たぶん未解明と思いますが）（2000年11月13日記）

7.2 蚊について

Q2 最近（2000年10月）のNatureに載っていた報告で、殺虫剤耐性の虫は、感染（発症）しづらい、といった内容が紹介されたいと思うのですが（記憶違いでなければ）、そういった研究例は他にもあるのでしょうか？

A2 この報告は、リンパ系フィラリア症を媒介するアカイエカ的一种において、定量的PCRで蚊の体内のバンクロフト糸状虫のRNAを測ったところ、エステラーゼ活性で示される蚊の殺虫剤耐性が、体内の糸状虫RNA量と強い負の相関を示した、というものです（McCarroll *et al.*, 2000）。グラフからはエステラーゼ活性がある程度高くなる場所から急激に糸状虫DNAが減っているように見えますが、著者らは質的な変化はとくに考えていなくて、エステラーゼ活性の高まりが殺虫剤耐性と同時に糸状虫の幼虫の成長を阻害することを述べ、この短い論文の最後に、マラリアを媒介するハマダラカでもエステラーゼ活性が高まることで殺虫剤耐性を獲得したものは存在する、といて締めくくっていますが、マラリア原虫は糸状虫とはまったく違う生物ですし、エステラーゼ活性が高いこととマラリア原虫の成長が関連するという証拠はありませんから、マラリア媒介と結びつけて考えるのは論理の飛躍というものです。

なお、関連した話としては、2000年6月に、遺伝子組換えによってマラリア原虫に耐性をもつ蚊をばらまいてマラリアをコントロールするという話が新聞報道されましたが、もしマラリア原虫にも殺虫剤に

も耐性をもつ遺伝子組換え蚊が作れば、蚊を放すと同時に殺虫剤を撒けばその蚊の遺伝子頻度を効果的に上げることができて、当時青空メーリングリストへの投稿で指摘した問題点の一部は解消されることとなります。

もっとも、遺伝子汚染の危険を別にしても、不妊どころか淘汰上有利な形質をもつ蚊を自然界に放飼するというのは、蚊の遺伝子頻度を大きく変えるばかりでなく、蚊を含む生態系全体に影響を与えると考えられるので、その結果を予測することなしに実施するのは問題があると考えられます。(2000年11月13日記)

7.3 ヒトとマラリアについて

- Q3 共進化による最適病原性の到達点は常に弱毒化なのだろうか。もし、病気を重症化させる形質の方が病原体にとって適応度が高いのであれば、natural selection によって病気はけっして弱毒化しないと思うのだがどうなのだろうか。
- A3 これはマラリアに限った質問ではないと考えてお答えしますが、宿主にとっては、一般に寄生体が宿主からより多くのリソースを得るときに毒性が強くなります。毒性が強くなると、宿主の寿命が短くなったり、動きにくくなったりします。宿主の寿命が短くなれば、その分寄生体の寿命も短くなる可能性が高いですし、空気を介して伝播する疾患では、宿主の動きが少なくなれば感染力は低下しますから、寄生体1個体から次世代の寄生体が作られる数の期待値、すなわち適応度は低くなると考えるのが自然でしょう。これに反する可能性としては、もともと弱毒な寄生体で、強力なベクターが存在して、動きがにぶくなった方が感染しやすくなるなどが考えられますが、いずれにせよ短期間で宿主を2割とかそれ以上の確率で殺してしまうほどの強毒性にもかかわらず適応度が高いということは考えにくいです。(2000年11月13日記)
- Q4 「マラリア原虫にとっても鉄は必須元素であるので、貧血ぎみのマラリア患者に鉄補給を行うと、マラリアが重症化することがある」と聞いたことがあるが本当か？
- A4 これは「ヒトとマラリア」にも触れましたが、Murray *et al.* (1975) が「給食マラリア」と呼んだ現象です。異論もありますが、Oppenheimer *et al.* (1986) などでも追認されていますし、メカニズムとしては、Kent and Dunn(1993) によって、鉄剤投与によって低鉄血症適応が崩れるという発症機序が提唱されています。低鉄血症適応とは、感染時には鉄が実質組織に移行して血清鉄レベルを下げ、寄生体であるマラリア原虫への鉄供給を制限する適応が行われているというものです。鉄剤を投与すると血清鉄のレベルが上昇し、それまで抑えられていたマラリア原虫の増殖が激しくなり、重症化するということです。(2000年11月13日記)
- Q5 ソロモン諸島で、なんで裸より半ズボンの方が感染しやすいんですか？
- A5 データが足りないのであくまで推測ですが、半ズボンや半袖の服は汗臭くなるので、蚊が汗の成分に誘引されるという可能性があります。しかし、実際のところは不明です。(2000年11月13日記)
- Q6 予防内服をしてマラリアにかかった場合、潜伏期間が通常より長くなるという話を聞きますが本当ですか？
- A6 現在のところ、プリマキン以外のすべての抗マラリア薬は、赤内型にしか効きません。プリマキンは予防内服できないので、予防内服の薬はマラリア原虫が赤血球に出てきた時に効果を発揮することになります。マラリア原虫が宿主たるヒトに高熱を起こすのは赤内型でシゾンが破裂するときなので、原虫が感染してから赤血球に出てくるまでの時間は潜伏期ということになります。従って、渡航中のみ予防内服をしていた場合、帰国直前に感染した原虫が肝臓に潜伏していて、帰国後4週間ほど経ってから

発症することはあります。そのため、通常は、帰国後も4週間は予防内服を続けるよう推奨されているはずですが。推奨どおりにすれば、予防内服をしたからといって潜伏期間に影響がでるとは思えません。(2001年4月10日メールで返信済み)

ただし、原虫がホストの体内に入ってから、発熱などの症状が起こるか、あるいは血液中に検出されるまでの期間という意味での潜伏期間なら、抗マラリア薬を飲んでいる方が長くなる可能性はあります。しかし、それは実際にそれまでの間症状が抑えられているわけですから、長くなったからといって本質的にまずいことはありません。(2003年10月15日追記)

Q7 一度マラリアにかかると精子に異常をきたし不妊の原因になると聞きましたが本当ですか？

A7 そういう文献は見たことがありません。マラリアにかかった男性が、その後子どもをもった例は掃いて捨てるほどありますので、無根拠だと思います。昔の治療薬の副作用ということなら考えられなくはありませんが、マラリア罹患自体は精子に影響を与えないと思います。(2001年4月25日メールで返信済み)

Q8 何故、日本からマラリアがなくなったのですか？ DDTなどの殺虫剤、下水の整備、農業用水道の整備などで蚊が減ったことが利いているのでしょうか？

もしそうしたことが原因なら、地球温暖化による気温の上昇で、本当に再び日本でマラリアが流行るようになるのでしょうか？

A8 そうだといわれています。クロロキン投与で初期治療をばっちりやったことも効いているでしょう。患者から感受性の人に蚊を介して移らなければ原虫は生存できないので、患者である期間が短くなることで蚊が減って媒介能が低下することで根絶されたのだと思います。

いまでもシナハマダラカや、南西諸島にはコガタハマダラカがいるので、地球温暖化で気温が上昇すれば、それらの分布域が広がって(繁殖可能な最低気温をクリアする地域が増えて)、流行が起こる下地ができることになります。ただ、それだけでは流行せず、ある程度まとまった数の患者が入ってこないといふ流行は起こらないと思います。(2001年12月5日メールで返信済み)

Q9 このまま放っておけば、やがては熱帯熱マラリア原虫もヒトという宿主に適應するのでしょうか？

A9 これは難しい質問です。重症の患者が家の中に引っ込むなどの方法で、軽症の患者よりも蚊から吸血される頻度が減るといふ現象が起これば、症状が軽いstrainが進化的に選択される可能性はありますが、熱帯の家の中にいても、蚊から吸血されるリスクはほとんど減りません。逆に、重症で熱が高いほど蚊を惹きつけるという報告もあります。さまざまな予測は立てられますが、確実なものはありません。(2001年12月12日)

Q10 たとえワクチンが開発されても、マラリア流行地域の人々がそれを買うことができるのでしょうか？

A10 市場経済のもとで個人レベルでワクチン接種が普及するほど安くなるとは思われませんが、国連は感染症対策を重視していて、日本も橋本イニシアチブで巨額の資金を出していますから、本当に有効で安全性の高いワクチンが完成したら、WHOが戦略的にワクチン接種して回るようなプロジェクトが組まれるのではないかと思います。(2001年12月12日)

第 8 章

引用文献

- AIM Developing Team (1994) An estimation of climatic change effects on malaria. AIM Interim Paper, August 12, 1994, Tsukuba.
地球規模温暖化に伴うマラリア分布域の拡大の予測モデル。
- Allison, A.C. (1954) Protection afforded by sickle-cell trait against subtertian malarial infection. British Medical Journal, 1: 290-294.
鎌型赤血球貧血遺伝子をヘテロでもつ人 (HbAS) のマラリア抵抗性の報告。
- Amor, D. and M. Richards (1992) Mefloquine resistant P. vivax malaria in PNG. Medical Journal of Australia, 156(12): 883.
薬剤耐性 vivax の報告。
- Anderson R.M. and R.M. May (1992) Infectious Diseases of Humans. Oxford Univ. Press, Oxford.
マラリアに限らず，ヒトの感染症の数値モデルについての教科書の決定版。記載が丁寧で理解しやすい。
- Areekul, S., Y. Chantachum, D. Matrakul and C. Viravan (1972) Serum haptoglobin levels in malaria. Southeast Asian Journal of Tropical Medicine and Public Health, 3: 505-510.
- Baer, A., L.E. Lie-Injo, Q.B. Welch and A.N. Lewis (1976) Genetic Factors and Malaria in the Temuan. American Journal of Human Genetics, 28: 179-188.
- Ballou, W.R., S.L. Hoffman, J.A. Sherwood, M.R. Hollingdale, F.A. Neva, W.T. Hockmeyer, D.M. Gordon, I. Schneider, R.A. Wirtz, J.F. Young, G.F. Wasserman, P. Reeve, C.L. Diggs and J.D. Chulay (1987) Safety and efficacy of a recombinant DNA Plasmodium falciparum sporozoite vaccine. Lancet, 1: 1277-1281.
- Bekessy, A., L. Molineaux and J. Storey (1976) Estimation of incidence and recovery rates of Plasmodium falciparum from longitudinal data. Bulletin of the World Health Organization, 54: 685-693.
- Boreham, P.F.L., J.K. Lenahan, G.R. Port and I.A. Macgregor (1981) Haptoglobin polymorphism and its relationship to malaria infection in the Gambia. Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene, 75: 193-200.
- Brabin, L. and B.J. Brabin (1990) Malaria and glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in populations with high and low spleen rates in Madang, Papua New Guinea. Human Heredity, 40(1): 15-21.
- Bradley, D.J., C.I. Newbold and D.A. Warrell (1990) Malaria. In: Oxford Textbook of Medicine, Oxford University Press, Oxford. pp. 5.474-5.502.

マラリア原虫の対比やマラリアの病態など、一般的な情報の引用。

- Braverman, Y., U. Kitron and R. Killick-Kendrick (1991) Attractiveness of vertebrate hosts to *Culex pipiens* (Diptera: Culicidae) and other mosquitoes in Israel. *Journal of Medical Entomology*, 28: 133-138.
- Brown, P.J. (1986) Cultural and genetic adaptations to malaria: problems of comparison. *Human Ecology*, 14: 311-332.
- Butcher, G.A. (1992) HIV and malaria: A lesson in immunology? *Parasitology Today*, 8: 314-318.
- Burattini, M.N., E. Massad and F.A.B. Coutinho (1993) Malaria transmission rates estimated from serological data. *Epidemiology and Infection*, 111: 503-523.
- Burattini, M.N., E. Massad, F.A.B. Coutinho and R.G. Baruzzi (1993) Malaria prevalence amongst Brazilian Indians assessed by a new mathematical model. *Epidemiology and Infection*, 111: 525-537.
- Carnevale, P., J.L. Frezil, M.F. Bosseno, F. le Pont and E. Lancien (1978) Etude de l'agressivite d'*Anopheles gambiae* A en fonction de l'age et du sexe des sujets humains. *Bulletin of the World Health Organization*, 56: 147-154.
- Cattani, J.A., J.L. Tulloch, H. Vrbova, et al. (1986) The epidemiology of malaria in a population surrounding Madang, Papua New Guinea. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 35: 3-15.
- Charlwood, J.D. and P.M. Graves (1987) The effect of permethrin-impregnated bednets on a population of *Anopheles farauti* in coastal Papua New Guinea. *Medical and Veterinary Entomology*, 1: 319-327.
- Clark, I.A. and Cowden, W.B. (1999) Why is the pathology of falciparum worse than that of vivax malaria? *Parasitology Today*, 15(11): 458-461.
- Collett, D. and Lye, M.S. (1987) Modelling the effect of intervention on the transmission of malaria in East Malaysia. *Statistics in Medicine*, 6: 853-861.

MDA の効果を予測するためのモデル。

- Daubersies, P., A.W. Thomas, P. Millet, K. Brahimi, J.A. Langermans, B. Ollomo, L.B. Mohamed, B. Slierendregt, W. Eling, A. Van Belkum, G. Dubreuil, J.F. Meis, C. Guerin-Marchand, S. Cayphas, J. Cohen, H. Gras-Masse and P. Druilhe (2000) Protection against *Plasmodium falciparum* malaria in chimpanzees by immunization with the conserved pre-erythrocytic liver-stage antigen 3. *Nature Medicine*, 6: 1258-1263.

赤外型原虫へのワクチンとして肝臓期抗原 3 を使った免疫にチンパンジーで成功したという論文。

- Davidson, G. and C.C. Draper (1953) Field study of some of the basic factors concerned in the transmission of malaria. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 47: 522-535.
- De Zoysa, A.P.K., C. Mendis, A.C. Gamage-Mendis, S. Weerasinghe, P.R.J. Herath and K.N. Mendis (1991) A mathematical model for *Plasmodium vivax* malaria transmission: estimation of the impact of transmission-blocking immunity in an endemic area. *Bulletin of the World Health Organization*, 69(6): 725-734.

初めての三日熱マラリア伝播（休眠期原虫の存在も考慮する）の数学モデル。

- Dietz, K., Molineaux, L. and Thomas, A. (1974) A malaria model tested in the African savannah. *Bulletin of the World Health Organization*, 50: 347-357.

いわゆる「DMT モデル」と称される、潜伏期と免疫をとりこんだ決定論モデル。

- Division of Control of Tropical Diseases (1990) World malaria situation, 1988. World Health Statistics Quarterly, 43: 68-79.

新しい統計資料として用いた。

- Durham, W.H. (1991) Coevolution: genes, culture, and human diversity. Stanford University Press, Stanford, California.
- Dye, C., and G. Hasibeder (1986) Population dynamics of mosquito-borne disease: effects of flies which bite some people more frequently than others. Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene, 80: 69-77.
- Dye, C. and B.G. Williams (1997) Multigenic drug resistance among inbred malaria parasites. Proceedings of the Royal Society of London: Ser. B, 264: 61-67.
- Earle, W.C., M. Perez, J. Del Rio and C. Arzola (1939) Observations on the course of naturally acquired malaria in Puerto Rico. Puerto Rico Journal of Public Health and Tropical Medicine, 14: 391-406.

治療をしないときのマラリア感染からの回復速度の観察データ。

- Elderkin, R.H., D.P. Berkowitz, F.A. Farris, C.F. Gunn, F.J. Hickernell, S.N. Kass, F.I. Mansfield and R.G. Taranto (1977) On the steady state of an age-dependent model for malaria. In: Lakshmikantham, V. [ed.] Non-linear systems and applications, pp. 491-512. Academic Press, London.
- Fidock DA et al.: Mutations in the P. f. digestive vacuole transmembrane protein PfCRT and evidence for their role in chloroquine resistance. Mol. Cell, 6: 861-871, 2000.

pfCRT 変異がクロロキン耐性の鍵だと示唆する論文。

- Fontenille, D., J.P. Lepers, G.H. Campbell, M. Coluzzi, I. Rakotoarivony and P. Coulanges (1990) Malaria transmission and vector biology in Manarintsoa, high plateaux of Madagascar. American Journal of Tropical Medicine and Hygiene, 43: 107-115.
- Forsyth, K.P., R.F. Anders, J.A. Cattani and M.P. Alpers (1989) Small area variation in prevalence of an S-antigen serotype of Plasmodium falciparum in villages of Madang, Papua New Guinea. American Journal of Tropical Medicine and Hygiene, 40: 344-350.
- Gabra, M.S., D. Grossiord, L.H. Perrin, A. Shaw, A. Cheung and I.A. McGregor (1986) Defined Plasmodium falciparum antigens in malaria serology. Bulletin of World Health Organization, 64: 889-896.
- Garrett-Jones, C. (1964) The human blood index of malaria vectors in relation to epidemiological assessment. Bulletin of the World Health Organization, 30: 241-261.

Vectorial capacity を提案。

- Gatton, M. et al. (1996) A model for predicting the transmission rate of malaria from serological data. J. Math. Biol., 34: 878-888.
- Gilbert, I.H., H.K. Gouck and H. Smith (1966) Attractiveness of men and women to *A. aegypti* and relative protective time obtained with deet. Florida Entomology, 49: 53-66.
- Gilbert, S.C. et al. (1998) Association of malaria parasite population structure, HLA, and immunological antagonism. Science, 279: 1173-1177.
- Golenser, J.J., J.J. Miller, D.T. Spiro, T. Novak and M. Chevion (1983) Inhibitory effect of a fava component on the in vitro development of Plasmodium falciparum in normal and G-6PD deficient

- erythrocytes. *Blood*, 618: 507-510.
- Gupta, M. and A.N.R. Chowdhuri (1980) Relationship between ABO blood groups and malaria. *Bulletin of the World Health Organization*, 58: 913-915.
 - Gupta, S. et al. (1994) Parasite virulence and disease patterns in *Plasmodium falciparum* malaria. *Proceedings of National Academy of Sciences, USA*, 91: 3715-3719.
 - Gupta, S. et al. (1996) How do bednets influence the transmissibility of *Plasmodium falciparum*? *Parasitology Today*, 12: 89-90.
 - Halloran, M.E., C.J. Struchiner and A. Spielman (1989) Modelling malaria vaccines II: population effects of stage-specific malaria vaccines dependent on natural boosting. *Mathematical Biosciences*, 94: 115-149.
 - Harbach, R.E. (2004) The classification of genus *Anopheles* (Diptera: Culicidae): a working hypothesis of phylogenetic relationships. *Bulletin of Entomological Research*, 94: 537-553.
 - Harbach, R.E. and T.M. Howard (2007) Index of currently recognized mosquito species (Diptera: Culicidae). *European Mosquito Bulletin*, 23: 1-66.
 - Harbach, R.E. and I.J. Kitching (1998) Phylogeny and classification of the *Culicidae* (Diptera). *Systematic Entomology*, 23: 323-370.
 - Hellriegel, B. (1992) Modelling the immune response to malaria with ecological concepts: short-term behaviour against long-term equilibrium. *Proceedings of the Royal Society of London – Series B: Biological Sciences*, 250(1329): 249-256.
 - Herrington, D.A., D.F. Clyde, G. Losonsky, M. Cortesia, J.R. Murphy, J. Davis, S. Baqar, A.M. Felix, E.P. Heimer, D. Gillessen, E. Nardin, R.S. Nussenzweig, V. Nussenzweig, M. Hollingdale and M.M. Levine (1987) Safety and immunogenicity in man of a synthetic peptide malaria vaccine against *Plasmodium falciparum* sporozoites. *Nature*, 328: 257-259.
 - Heywood, A., S. Oppenheimer, P. Heywood and D. Jolley (1989) Behavioral effects of iron supplementation in infants in Madang, Papua New Guinea. *American Journal of Clinical Nutrition*, 50: 630-640.
 - Hill, A.V.S., D.B. Whitehouse, D.K. Bowden, D.A. Hopkinson, C.C. Draper, T.E.A. Peto, J.B. Clegg and D.J. Weatherall (1987) Ahaptoglobinaemia in Melanesia: DNA and malarial antibody studies. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 81: 573-577.
 - Inhorn, M.C. and P.J. Brown (1990) The anthropology of infectious disease. *Annual Reviews in Anthropology*, 19: 89-117.
- マラリア感染とヒトの行動との関連について、いくつかの実例をあげて説明している。
- Ishikawa, H., A. Kaneko and A. Ishii (1996) Computer simulation of a malaria control trial in Vanuatu using a mathematical model with variable vectorial capacity. *Japanese Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 24: 11-19.
 - Katz, S.H. (1987) Food and biocultural evolution: a model for the investigation of modern nutritional problems. In: Johnston, F.E., ed. *Nutritional Anthropology*, Alan R. Liss, Inc., New York, pp. 41-63.
- マラリアとの関連だけでなく、栄養適応ということについてよくまとまっている。「人類生態学」(東大出版会)にも引用されている。
- Kent, S. and Dunn, D. (1993) Etiology of hypoferrremia in a recently sedentary Kalahari village. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 48: 554-567.

- Kingsolver, J.G. (1987) Mosquito host choice and the epidemiology of malaria. *The American Naturalist*, 130: 811-827.
- Knell, A.J. [Ed.] (1991) *Malaria*. Oxford University Press, Oxford.
マラリア学の入門的な教科書。とくに断りがなければ、この本からの引用である。
- Koella, J.C. (1991) On the use of mathematical models of malaria transmission. *Acta Tropica*, 49: 1-25.
- Kondrashin, A.V. and N.L. Kalra (1987) Malaria as Anthropo-Ecosystem. Part I: General concept. *Journal of Communicable Diseases*, 20: 79-86.
- Kondrashin, A.V. and N.L. Kalra (1988) Malaria as Anthropo-Ecosystem. Part II: Diversity of malaria infection sub-system. *Journal of Communicable Diseases*, 20: 349-359.
- Kondrashin, A.V. and N.L. Kalra (1989) Malaria as Anthropo-Ecosystem. Part III: Diversity of MAES. *Journal of Communicable Diseases*, 21: 62-70.
- Leper, J.P., P. Deloron, D. Fontenille and P. Coulanges (1988) Reappearance of falciparum malaria in central highland plateaux of Madagascar. *Lancet*, 1: 586.
- Leper, J.P., D. Fontenille, M.D. Andriamangatiana-Rason, P. Deloron and P. Coulanges (1990) Facteurs ecologiques de la recrudescence du paludisme a Madagascar. *Bulletin de la Societe de Pthologie Exotique*, 83: 330-341.
- Livingstone, F.B. (1958) Anthropological implications of sickle cell gene distribution in West Africa. *American Anthropologist*, 60: 533-562.
- Lotka, A. (1923) Contribution of the analysis of malaria epidemiology. *American Journal of Hygiene*, 3(Suppl.1): 1-21.
- MacCormack, C.P. (1984) Human ecology and behaviour in malaria control in tropical Africa. *Bulletin of the World Health Organization*, 62(Suppl.): 81-87.
- Macdonald, G. (1950) The analysis of infection rates in diseases in which superinfection occurs. *Tropical Diseases Bulletin*, 47(10): 907-915.
Ross のモデルを発展させ、重複感染が起こることを考慮したもの。
- Macdonald, G. (1955) The measurement of malaria transmission. *Proceedings of the Royal Society of Medicine*, 48: 295-301.
Ross のモデルを発展させ、重複感染が起こることを考慮したもの。
- Macdonald, G. (1957) *The epidemiology and control of malaria*. Oxford University Press, London.
- Mackinnon, Margaret J. (1997) Survival probability of drug resistant mutants in malaria parasites. *Proc. R. Soc. London B.*, 264: 53-59.
- Maibach, H.I., A.A. Khan, W.G. Strauss and T.R. Pearson (1966) Attraction of anhydriotic subjects to mosquitoes. *Archives of Dermatology*, 94: 215-217.
- McCarroll, L., M.G. Paton, S.H.P.P. Karunaratne, H.T.R. Jayasuryia, K.S.P. Kalpage and J. Hemingway (2000) Insecticides and mosquito-borne disease: Insecticide resistance in mosquitoes can also interfere with developing parasites. *Nature*, 407: 961-962.
- Moir, J.S., P.A. Garner, P.F. Heywood and M.P. Alpers (1989) Mortality in a rural area of Madang Province, Papua New Guinea. *Annals of Tropical Medicine and Parasitology*, 83: 305-319.
- Molineaux, L., Cornille-Brogger, R., Mathews, H.M. and Storey, J. (1978) Longitudinal serological study of malaria in infants in the West African savanna. Comparisons in infants exposed to, or protected from, transmission from birth. *Bulletin of the World Health Organization*, 56(4):

573-578.

DMT モデルを血清抗体価のデータから評価したもの。

- Molineaux, L., Dietz, K. and Thomas, A. (1978) Further epidemiological evaluation of a malaria model. *Bulletin of the World Health Organization*, 56(4): 565-571.

DMT モデルの発展型。

- Molineaux, L. and G. Gramiccia (1980) *The Garki Project*. World Health Organization, Geneva.
- Molineaux, L., Shidrawi, G.R., Clarke, J.L., Boulzaguet, J.R. and Ashkar, T.S. (1979) Assessment of insecticidal impact on the malaria mosquito's vectorial capacity, from data on the man-biting rate and age-composition. *Bulletin of the World Health Organization*, 57(2): 265-274.

DMT モデルに殺虫剤の効果を入れたもの。

- Moskovskij, S.D. (1967) A further contribution to the theory of malaria eradication. *Bulletin of the World Health Organization*, 36: 992-996.
- Murray, M.J., A.B. Murray, N.J. Murray and M.B. Murray (1975) Refeeding-malaria and hyperferraemia. *Lancet*, 1: 653-654.
- Nakazawa, M., R. Ohtsuka, T. Kawabe, T. Hongo, T. Suzuki, T. Inaoka, T. Akimichi, S. Kano and M. Suzuki (1994) Differential malaria prevalence among villages of the Gidra in lowland Papua New Guinea. *Tropical and Geographical Medicine*, 46(6): 350-354.
- Nakazawa, M., R. Ohtsuka, T. Kawabe, T. Hongo, T. Inaoka, T. Akimichi and T. Suzuki (1996) Iron nutrition and anaemia in malaria endemic environment: Haematological investigation of the Gidra-speaking population in lowland Papua New Guinea. *British Journal of Nutrition*, 76: 333-346.
- Nakazawa, M., H. Ohmae, A. Ishii and J. Leafasia (1998) Malaria infection and human behavioral factors: A stochastic model analysis for direct observation data in the Solomon Islands, *American Journal of Human Biology*, 10: 781-789.
- Najera, J.A. (1974) A critical review of the field application of a mathematical model of malaria eradication. *Bulletin of the World Health Organization*, 50: 449-457.
- Nagel, R.L. (1990) Innate resistance to malaria: the intererythrocytic cycle. *Blood Cells*, 16: 321-339.
- Nedelman, J. (1984) Inoculation and recovery rates in the malaria model of Dietz, Molineaux, and Thomas. *Mathematical Biosciences*, 69: 209-233.

DMT モデルを尤度比検定で統計的に検討。

- Ohmae, H., F. Kawamoto, A. Ishii, J. Leafasia and N. Kere (1991) Detecting splenomegaly by ultrasound. *Lancet*, 338: 826-827.
- Ohtsuka, R. (1983) *Oriomo Papuans: Ecology of Sago-Eaters in Lowland Papua*. Univ. Tokyo Press, Tokyo.
- Ohtsuka, R. and T. Suzuki [Eds.] (1990) *Population ecology of human survival*. Biocological studies of the Gidra in Papua New Guinea University of Tokyo Press, Tokyo.
- Oppenheimer, S.J., F.D. Gibson, S.B. Macfarlane, J.B. Moody and R.G. Hendrickse (1984) Iron supplementation and malaria. *Lancet*, 1: 388-390.
- Oppenheimer, S.J., F.D. Gibson, S.B. Macfarlane, J.B. Moody, C. Harrison, A. Spencer and O. Bunari (1986) Iron supplementation increases prevalence and effects of malaria: report on clinical studies in Papua New Guinea. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*,

80: 603-612.

- Parent, G., et al. (1987) Paludisme, anemie et etat nutritionnel: etude longitudinale et interactions en zone Sahelienne (Senegal). *Bulletin de la Societe de Pathologie Exotique*, 80(3 Pt 2): 546-560.
- Patwari, A., J. Aneja and S. Ghosh (1979) Serum haptoglobin in childhood malaria. *Indian Pediatrics*, 16: 665-667.
- Peters, W. (1982) Antimalarial drug resistance: An increasing problem. *British Medical Bulletin*, 38(2): 187-192.

マラリア原虫の薬剤耐性について、10年前までの知見がよくまとまっている。

- Richard, A., S. Richardson and J. Maccario (1993) A three-state Markov model of *Plasmodium falciparum* parasitemia. *Mathematical Biosciences*, 117: 283-300.

エンデミックな地域でのマラリア感染時の症状の発現の有無に着目し、マルコフ過程を応用して解いたもの。

- Rosenberg, E.B., G.T. Strickland, S.L. Young and G.E. Whalen (1973) IgM antibodies to red cells and autoimmune anaemia in patients in malaria. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 22: 146-152.
- Ross, R. (1916) An application of the theory of probabilities to the study of a priori pathometry — Part I. *Proceedings of the Royal Society of London: Ser A*, 92: 204-230.

マラリア伝播の決定論的微分方程式モデルの始まり。

- Rougement, A., M. Bouvier, L. Perrin, S. Yerly, E. Brenner, I. Srivastava, O. Dumbo, G. Soula, B. Tamoura, A. Dolo, B. Kodio and P. Ranque (1988) Hypohaptoglobinaemia as an epidemiological and clinical indicator for malaria. *Lancet*, 2: 709-712.
- Rougement, A., M. Quilici, P. Rangué and P. Pène (1974) Taux d'haptoglobine, paludisme et anemie chez l'adulte africain. 1. *Bulletin de la Societe de Pathologie Exotique*, 67: 52-57.
- Rougement, A., M. Quilici, P. Rangué and P. Pène (1974) Taux d'haptoglobine, paludisme et anemie chez l'adulte africain. 2. *Bulletin de la Societe de Pathologie Exotique*, 67: 370-377.
- Ruwende, C., S.C. Khoo, R.W. Snow, S.N. Yates, D. Kwiatkowski, S. Gupta, P. Warn, C.E. Allsopp, S.C. Gilbert, N. Peschu, et al. (1995) Natural selection of hemi- and heterozygotes for G6PD deficiency in Africa by resistance to severe malaria. *Nature*, 376(6537): 246-249.
- Sato, K., S. Kano, H. Yamaguchi, F.M. Omer, S.H. El Safi, A.A. El Gaddal and M. Suzuki (1990) An ABC-ELISA for malaria serology in the field. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 42: 24-27.

ABC-ELISA の開発。

- Sattenspiel, L. (1990) Modeling the spread of infectious disease in human populations. *Yearbook of Physical Anthropology*, 33: 245-276.
- Saul, A. (1993) Minimal efficacy requirements for malarial vaccines to significantly lower transmission in epidemic or seasonal malaria. *Acta Tropica*, 52: 283-296.
- Schuurkamp, G.J., P.E. Spicer, R.K. Kereu, P.K. Bulungol and K.H. Rieckmann (1992) Chloroquine-resistant *Plasmodium vivax* in Papua New Guinea. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 86(2): 121-122.

薬剤耐性 *vivax* の報告。

- Sota, T. and M. Mogi (1989) Effectiveness of zooprophylaxis in malaria control: a theoretical inquiry, with a model for mosquito populations with two bloodmeal hosts. *Medical and Veterinary*

Entomology, 3: 337-345.

- Trape, J.F. and A. Fribourg-Blanc (1988) Ahaptoglobinemia in African populations and its relation to malaria endemicity. *American Journal of Epidemiology*, 127(6): 1282-1288.
- Trape, J.F., A. Fribourg-Blanc, M.F. Bosseno, M. Lallement, R. Engler and J. Mouchet (1985) Malaria, cause of ahaptoglobinaemia in Africans. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 79: 430-434.
- Tsuchida, H., K. Yamaguchi, S. Yamamoto and I. Ebisawa (1982) Quartan malaria following splenectomy 36 years after infection. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 31: 163-165.

四日熱マラリア原虫の再発報告。

- Vercruyse, J. (1985) Etude entomologique sur la transmission du paludisme humain dans le bassin du Fleuve Senegal (Senegal). *Ann. Soc. belge Med. trop.*, 65(Supp. 2): 171-179.
- Voller, A. (1971) The detection and measurement of malarial antibodies. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 65: 111-124.
- Wang, Ruobing, D.L. Doolan, T.P. Le, R.C. Hedstrom, K.M. Coonan, Y. Charoenvit, T.R. Jones, P. Hobert, M. Margalith, J. Ng, W.R. Weiss, M. Sedegah, C. de Taisne, J.A. Norman and S.L. Hoffman (1998) Induction of antigen-specific cytotoxic T lymphocytes in humans by a malaria DNA vaccine. *Science*, 282: 476-480.
- Ward, R.A. (1963) Genetic susceptibility of mosquitoes to malarial infection. *Experimental Parasitology*, 13: 328-341.
- Warhurst, D.C. (2001) Editorial: A molecular marker for chloroquine-resistant falciparum malaria. *New England J. Med.*, 344: 299-302.

クロロキン耐性マラリア原虫の耐性メカニズム(仮説)をわかりやすく図説している。

- Waters, A.P. and T.F. McCutchan (1989) Rapid, sensitive diagnosis of malaria based on ribosomal RNA. *Lancet*, 1(8651): 1343-1346.
- Wood, C.S. (1976) ABO blood groups related to selection of human hosts by yellow fever vector. *Human Biology*, 48: 337-341.
- Wood, C.S. and G.A. Harrison (1972) Selective feeding of *Anopheles gambiae* according to ABO blood group status. *Nature*, 239: 105.
- Wood, C.S. (1979) *Human Sickness and Health: A Biocultural View*, Mayfield, Palo Alto, CA.
- World Health Organization (1991) Malaria. *World Health*, 1991 (September/October).

新しいマラリア対策の情報などに関してよくまとまっている。

- World Health Organization (1997) World Malaria situation in 1994 Part I. *Weekly Epidemiological Record*, 72: 269-274.
- World Health Organization (1997) World Malaria situation in 1994 Part II. *Weekly Epidemiological Record*, 72: 277-283.
- World Health Organization (1997) World Malaria situation in 1994 Part III. *Weekly Epidemiological Record*, 72: 285-290.
- World Health Organization (1999) Malaria, 1982-1997. *Weekly Epidemiological Record*, 74: 265-270.
- Yerly, S., M. Bouvier, A. Rougement, I. Srivastava and L.H. Perrin (1990) Development of a haptoglobin ELISA. Its use as an indicator for malaria. *Acta Tropica*, 47: 237-244.

- Yuthavong, Y., A. Bunyaratvej and S. Kamchonwongpaisan (1990) Increased susceptibility of malaria-infected variant erythrocytes to the mononuclear phagocyte system. *Blood Cells*, 16: 591-597.
- Zavortink, T. (1990) Classical taxonomy of mosquitoes — a memorial of John N. Belkin. *Journal of the American Mosquito Control Association*, 6: 593-599.
- 池庄司敏明 (1993) 蚊. 東京大学出版会, 東京.
ほとんど唯一の、生物学的に通用する日本語の蚊の教科書。この他には、佐々 学「蚊の科学」、栗原 毅「蚊(カ)の話」(いずれも北隆館) などあるが、生物学としてはちょっと古い(しかし、調査の体験談などあって面白い本ではある)。
- 柏崎 浩 (1990) 食生活と栄養. 鈴木継美, 大塚柳太郎, 柏崎 浩 [編] 人類生態学. 東京大学出版会, 東京, pp.67-82.
- 川本文彦 (1995) ソロモン諸島における簡易蛍光観察法によるマラリア迅速診断の試み. 佐々 学 [監] 石井 明, 二瓶直子 [編] ソロモン諸島とマラリア, 日本熱帯医学協会, 東京, pp. 30-34.
- 重定南奈子 (1992) 侵入と伝播の数理生態学. 東京大学出版会, 東京.
- 鈴木継美 (1991) パプアニューギニアの食生活. 中公新書, 東京.
- 中澤 港 (1993) 病気の生態学. 大塚柳太郎, 片山一道, 印東道子 [編] オセアニア (1) 島嶼に生きる, 東京大学出版会, 東京, pp.211-226.
- 中澤 港 (1994) マラリアと人口. *動物たちの地球*, 136: 119.
- 大塚柳太郎, 中澤 港 (1998) 地域生態系とヒト - マラリア伝播過程を中心に 今日の感染症, 17(3): 6-9.
- 橋本雅一 (1991) 世界史の中のマラリア — 一微生物学者の視点から —. 藤原書店, 東京.
世界史の中でのマラリアが果たした役割を概観している。
- 宮田 彬 (1979) 寄生原生動物 — その分類・生態・進化 —. 寄生原生動物刊行会, 長崎. pp. 1277-1311.
マラリア原虫の分類と日本での対策の歴史についての詳述がある。
- 山田常雄, 前川文夫, 江上不二夫, 八杉竜一, 小関治男, 古谷雅樹, 日高敏隆 [編] (1983) 生物学辞典 第3版. 岩波書店, 東京.
Technical term の日本語訳に用いた。

Appendix A. Behavioral Protection Model

Background

Since the Ross-Macdonald model, enormous improvements have been added to the mathematical models on malaria transmission dynamics. However, as Sattenspiel (1990) pointed out, human behavioral factors are essential for malaria transmission but have rarely been involved in these mathematical models.

The Model and Simulation Design

The present study aimed to combine stochastic fluctuation with the Susceptible-Exposed-Infective-Recovered (SEIR) model because human behavior has a nature of random fluctuation. Therefore expected numbers of those who do protective behavior and who do not in ‘Susceptible’ and ‘Infective’ population were calculated by random function with binomial distribution. The other major assumptions were, 1) total numbers of humans and mosquitoes were fixed, 2) mosquitoes can never recover if infected by parasites, 3) every bites to ‘Susceptible’ humans by ‘Infected’ mosquitoes lead to transition of those humans to ‘Exposed’ status. Examined conditions were expected proportion of protection (12% as baseline, and 70% to 95% according to the extent of compliance) and the efficiency of protective methods (highly effective and ineffective). These mechanisms were implemented as the computer program written in C language and the 2 years transmissions were run 50 times for each condition in the simulation experiment of which results are shown below.

SEIR model has been developed as a deterministic model, but it is possible to expand to incorporate stochastic nature of human behavior^{*1}. The expected number of people who took precautions on any one day was calculated by a random function with binomial distribution. We assumed a fixed population size, because the duration of simulation was short enough to allow us to ignore population growth. However, birth was so important as a supply of nonimmune individuals that the model actually assumed a steady population. In other words, the birth rate was set to equal the death rate. Let $N = N_s + N_e + N_i + N_r$ for the human population and $M = M_s + M_e + M_i$ for the mosquito population, where each subscript indicates the corresponding compartment. Mosquitoes were assumed not to recover once infected by the malaria parasite. Every bite by an infected mosquito was assumed to lead to transmission. This assumption was necessary to avoid over complexity of the model, although this might have caused an overestimation of transmission. Sets of differential equations were formulated as follows.

^{*1} First, the human population was divided into two subgroups. One employed protective behavior against malaria, the other did not. However, these groups were not permanently fixed. If a person showed protective behavior on a Monday, that person might not do so on the Tuesday.

$$\frac{dN_s}{dt} = -\frac{M_i}{M}\alpha B(N_s, 1 - p\beta) + \omega(N - N_s) + \frac{1}{\nu}N_r \quad (8.1)$$

$$\frac{dN_e}{dt} = \frac{M_i}{M}\alpha B(N_s, 1 - p\beta) - \frac{1}{\lambda}N_e - \omega N_e \quad (8.2)$$

$$\frac{dN_i}{dt} = \frac{1}{\lambda}N_e - \frac{1}{\delta}N_i - \omega N_i \quad (8.3)$$

$$\frac{dN_r}{dt} = \frac{1}{\delta}N_i - \frac{1}{\nu}N_r - \omega N_r \quad (8.4)$$

$$\frac{dM_s}{dt} = -\frac{a}{M}B(N_i, 1 - p\beta)M_s + \mu(M - M_s) \quad (8.5)$$

$$\frac{dM_e}{dt} = \frac{a}{M}B(N_i, 1 - p\beta)M_s - \frac{1}{\tau}M_e - \mu M_e \quad (8.6)$$

$$\frac{dM_r}{dt} = \frac{1}{\tau}M_e - \mu M_r \quad (8.7)$$

where a denotes the human biting index (the rate per mosquito at which humans are bitten per night), $B(N, p)$ is a random function with binomial distribution (the expected number of individuals experiencing an event when that event occurs independently with probability p for N individuals), p the probability that people adopt protective behavior, β the efficiency of the protective measure, ω the human daily mortality, ν the mean duration of immunity, λ the mean duration of the latent period, δ the mean duration of being infectious, which overlaps the period with symptoms, μ the daily mortality of mosquitoes, and τ is the mean duration of the incubation period, which is the time for the parasites to grow up from gametes in the gut to sporozoites in the salivary glands.

The model was implemented as a program written in C language and run on the IBM-PC compatible computer (however, now it is rewritten as an R program and available from <http://phi.med.gunma-u.ac.jp/swtips/Rsim/malariasim.R>).

Results and Discussion

Major results were, 1) uneffective protection even of 95% compliance only achieved about 4% reduction of mean parasite rate, 2) highly effective protection of 70% compliance achieved about 13% reduction of mean parasite rate, and 3) highly effective protection of 95% compliance achieved eradication in all simulation runs. The necessity of more than 90% compliance to eradicate malaria showed good agreement with the recent models (Saul, 1993; Gupta and Snow, 1996). The results strongly suggested the necessity of not only alternative protection to bed net distribution but also of health education.

Literature Cited

- Gupta S, Snow RW (1996) How do bednets influence the transmissibility of Plasmodium falciparum? *Parasitology Today*, 12: 89-90.
- Nakazawa, M., H. Ohmae, A. Ishii and J. Leafasia (1998) Malaria infection and human behavioral factors: A stochastic model analysis for direct observation data in the Solomon Islands, *American Journal of Human Biology*, 10: 781-789.
- Sattenspiel L (1990) Modeling the spread of infectious disease in human populations. *Yearbook of Physical Anthropology*, 33: 245-276.

- Saul A (1993) Minimal efficacy requirements for malarial vaccines to significantly lower transmission in epidemic or seasonal malaria. *Acta Tropica*, 52: 283-296.