

熱帯地渡航におけるマラリア対策

第5回 マラリア対策の現在

(付) Jacques Monod Conference のマラリア研究最前線

田 中 真奈実

この原稿を書いている現在、長崎にて国際熱帯医学会が開催されている。新聞・テレビ等の報道機関でも散見するので、一般の熱帯医学への関心が強いのかと期待したが、どうやら昨今の話題は、エボラ出血熱など、天敵がいなくなった人類に対して猛威をふるう最近話題の感染症が中心のようである。やはり、マラリア等熱帯寄生虫疾患等への関心は、本当にそれによって生命が脅かされている人に限られるのであろう。また、癌や脳卒中に代表される成人病と違って、もしや自分も、と考えられる疾患でない限り、一般の注意を引きつけるのに無理が生じるのも確かである。残念ながら、学会の焦点は、日本という経済大国から、対外援助としてどれだけの経済的支援が得られるか、科学や医療協力としてのODA 予算獲得にあるようで、こちらも緊縮財政の日本国政府予算の現状に鑑みて、望み薄かもしれない。どちらにしても、学会前後に研究室を訪れる客で筑波は忙しく、日本国中の研究室の対応の忙しさが推察される。

さて、今回は、熱帯地渡航におけるマラリア対策と題して連載させていただいたシリーズの最終編として、マラリア対策の現状と強調すべき留意点を述べ、さらに、本年9月末に開催された、Jacques Monod Conference の報告を基にして、現在における世界戦略の実態を記す。

1. 反響さまざま

さて、本紙に連載してから、様々な方から照会があり、何と海外からも別刷り請求が来て驚いたことがあるが、実際、マラリアという病気・生物・対処法・薬剤というものを、具体的に、かつ基本原則を明記した上での整書という

TANAKA, Manami: Health Care in Tropics: Prevention and Treatment of Malaria (5)

筑波大学基礎医学系

ものは、なかなか見つからないようである。これは、普通の市販本は、専門的になりすぎて、別に寄生虫疾患専門医になろうとする気のない方々には、全く意味がないであろうし、かといって、一般の家庭医学全書という類のものでは、知りたい内容が記載されていない。全く、丁度良いものというのは、何によらず、安易には手に入らないものであるらしい。

ただ、実際に海外学術調査に従事する研究者たちは、日本の一般医院にまず抗マラリア薬が常備されていないこと、医師にマラリアという病気に対する経験を求め得ないことをよく承知しているようである。そこで、自らの健康管理はもちろんのこと、熱帯地での対処法まで用意しているのには、私としても大きな驚きであった。ここで、問題としたいのは、今までご紹介したように、絶対かつ安全な予防法がない、ということである。

予防する手だてがないか、とよく質問されるのであるが、もっと手早いむきには、薬の使用原則とか、マラリア原虫とは何か、等という説明は全くいらないから、予防法を教授せよ、と責められるのであるが、残念ながら、そのような方法などないのである。ないから、このような連載をしているのである。この現実を読者諸氏に理解していただきたい。たとえ、何年か先にまた安全といわれる薬が紹介されても、薬を使用するという意味と危険性は、何もマラリアに限らない。どんな病気であっても、安心感と同じ程度に、ものによってははるかに大きく、リスクを伴うものであるということを強調しておく。生態系という環境の中で生きていく限り、微生物を始め異種生物に取り囲まれて生きていくわけであって、望むと望まないにと拘らず、“感染症”という状態は日々起こりうるわけである。完全にこの可能性を排除した生活など、人類にはありえないし、マラリアが常態として存在する環境に、日本人がいるということにこそ常とは違う状態が出現するわけである。とにかく、薬は買えば済む、病気は薬で何とでもコントロールできるというあり得ない神話に依頼することを、依頼しようとする心を、まず矯正していただきたい、と切に願うものである。

マラリアでも、三日熱マラリアやクロロキン感受性熱帯熱マラリアは、比較的対処しやすいものであるが、薬剤耐性マラリアに関しては、対処法にいろいろ差があるようである。先頃、インドネシアに出張した東京大学農学部グループでは、ついにマラリア感染者が出てしまい、詳しい病状が現在までのところわからないが、1) 抗生物質・消炎鎮痛剤が効かなかったこと、2) クロロキンで発熱が治ったこと、3) メフロキンしか効かなかったこと、を併せて考えると、クロロキン耐性熱帯熱マラリアとしか結論づけられない。インドネシア

は、とくに薬剤耐性圏として記載されているが、幸い今まで私を受診された方にはクロロキン耐性熱帯熱マラリアがなかったので、薬剤耐性圏といえども、薬剤感受性のマラリア株もあるから、ファンシダールはもちろんのこと、メフロキンを第一選択にすることはあるまい、と考えていた。しかし、このような事例があると、薬剤耐性ということを基本に考えなくてはならないか、と選択に迫られる。事実、日本のある医院では、どこから帰国しても、混合感染等の危険性を考え、一律にファンシダールを投与している。

確かに、ファンシダールとメフロキンが薬剤耐性熱帯熱マラリアの第一選択薬であることに違いないし、日本で市販されているファンシダールを選ぶこと自体は誤っていない。しかし、ファンシダールによる治療副作用は、未だに日本人で25%程度認められるわけであって、メフロキンの副作用がそれよりはるかに低いことを考えれば、実際的には第一選択薬にして一律投与でよいのだろうか、と考えずにいられない。少なくとも、患者側に選択権を残してもよろしいのでは、と考えるが、読者諸氏は、いかに思われるであろうか。

ここで、ちょっと触れておきたいのは、本連載でしばしば“市販されている”という表現を使用するが、原則として、これは、医師にとって“市販されている”ということであって、一般の方々が、薬局に行って買えるという意味で使っているわけではない。どこの店で売っていますか、というご質問があり、ちょっと驚いたのであるが、日本では、抗マラリア薬は厚生省が認可していないことが多く、医師が処方すること自体に不可能がつきまとうことが多いのであり、ましてや、一般の方が入手できる普通の店など、法的には存在しないのである（してはいけないのである）。ただし、どんな法律にも抜け穴はあるのであって、本当に“市販”している店はあるのであり（やはり日本は金さえあれば何でも手に入る大国であるらしい）、そこで調達している方も多いらしい。読者諸氏も、噂に聞いて訪れるむきがあるかもしれないが、その場合、1) 薬の製造業者、2) 製造年月日、3) 有効期限、4) それまでの貯蔵方法、等を必ず確かめてから入手されたい。本当は、そんなことはすべきでない、と強調したいところであるが、可能性の問題として、そのような場合が生じたら、という意味で触れておく。もちろん、この店に関する詳細は、一切記さない。

地球環境の現状は、経済的不安定性とともに、ますます不穏であり、難民等人間の移動及び難民にならざるを得ない状況に伴い、病原性微生物もその攻勢は止むところを知らず、教科書的なマラリア分布地域やその中での薬剤耐性圏など刻々広がる一途であろう。

既に、マラリア予防薬の使用は、原則としてすべきでない、と何回も強調してきたが、本年2つのグループに一応予防薬としてメフロキンを常備していたのだ。

1つは、河北新報社の記者の方で、取材のため、広くアフリカを旅するというもので、ケニア、ガーナ、タンザニア、コートジボアール等、かなりの地域の、もちろん都市部のみならず、農村部、野外にも滞在するものである。もちろん、近在に診療依頼できる医師あるいは医院が存在する可能性など極めて低い渡航計画であり、本人に必要な医学特に熱帯病に関する知識・関心が一切なかったことを考慮し、筑波まで来ていただいて話し合った結果、メフロキンの予防投薬に当たる例と認めた次第である。

このとき、一番考慮しなくてはならないことは、渡航日程のうち、どこが絶対予防投薬が必要な部分かを見極めることである。さらに、メフロキンの投与可能期間は、およそ通算10週まで、即ち予防投薬として1週間に1タブ、250mgであるが、これを10タブまで、である。この、通算という意味は、一回の渡航に対してではなく、1年の通算であって、10タブ服用する旅行を、年間何回もしてよしいということではない。

渡航前に、健康チェックで、一切異常がないことを確かめ、さらに、渡航当初からマラリアの危険地域に入ることから、出国前一週間以内に服用を開始、その時点で何等副作用がないことを確かめた上での予防投薬であった。

この方は、幸いにも、過激なスケジュールが再考になって、危険地域の滞在期間が減り、予防投薬量も結局8タブで済み、全く健康管理という視点からは、問題ない渡航であった。しかし、彼が無事に帰国し、かつ、帰国後の健康チェックで一切異常が認められなかった、という連絡を受けたときの安堵感の大きさを私は今でも忘れない。

この方には途中同行者がいて、その方にも一応メフロキンをわたしたのだが、ここで問題は、メフロキンの副作用として問題になっている、向精神作用である。メフロキンの通算多数錠服用、長期予防投薬は、昨今その重篤な精神障害、特に鬱病を惹起するとして、使用量の厳格な規制が叫ばれている。この方にもその点を注意したのだが、常日頃、入眠障害（なかなか寝付けないこと）により、睡眠剤を服用されているとのことで、重ねて向精神作用のある薬剤の服用は避けたい、とこの方は予防服用をしなかった。幸いなことに、こちらもマラリアに感染せず、無事に行程を済まされたということで、安心した。

ただ、この渡航の後日談をうかがった際、現地アフリカ在住の方々は、やは

りマラリア恐さに長期でメフロキンに限らず予防内服を行っていて、精神障害のような症状が出ている方もいるとか、詳しい病気の性格も知らず、中身のわからぬ薬を常用しなければならない毎日を慮ると、やりきれない思いがする。海外在住というものは、自分で感知できる以上のストレスを負荷するものであって、筆者などは、体温が少なくとも0.5度は上がってしまって体力の消耗も激しくなってしまうのだが、向精神作用のある薬物など、日本にいてさえ常用すべきものではない。精神作用は目に見えぬものであるだけに、顕性化してからでは対処しきれぬものも多い。効くからといって決して過信してはならないのである。

付け加えるに、マラリアにおける発熱は、多く非常な不安感を伴う、ということがある。発熱を主症状とする疾患は多々あるが、マラリアは、その際、精神的な不安感を大きく伴うものである。薬そのものにも向精神作用があり、この疾病の元となるマラリアという生物と、人間の中枢神経系に何らかの密接な因果関係が存在する、もしくは、共有する刺激伝達系が存在するのかもしれないが、この不安感は、耐え難い苦痛を身体の異常以上に患者にもたらす。

そして、熱帯地渡航が義務づけられる仕事に従事している限り、マラリア感染の可能性は常に脳裏に浮かべていなくてはならず、その感染地域と、薬剤耐性圏が広がりつつある現在、その危険度は増す一方である。プロジェクト遂行に対し、各自この危険性を十分に理解した上で、渡航に臨んでほしい。楽できる仕事などあり得るはずもないが、普通の場合、この健康管理という問題は、年何回かの検診で事足りるほど無視可能なものである。マラリア対策は、国際協力・海外学術調査というものの大きな重圧が、個人的にも多大な、子細な注意を喚起せざるを得ない、という典型的事例であろう。

2. 基礎研究の現在

さて、現状から学んだことを記してきたが、ここで第3回から第4回と述べてきた基礎研究の、最新情報をつけ加える。まず、会議の性格について紹介しよう。

The Jacques Monod Conference は、フランス国立科学センター (Centre National de la Recherche Scientifique, CNRS) が2年に一度主催する、多彩な生命科学分野の最先端研究のための研究集会 (研究者会議) である。選定された2人のオーガナイザーが、特定の分野において顕著な業績を示した30人を自由に世界から選び、主としてフランス国内、もしくはEC諸国内の会議場で

1 週間缶詰となり、活発な討論、共同研究、技術交換、情報交換を行なうものである。

原則として完全招待制、今回はアルプス山系の麓 Aussois にある CNRS 所有の会議場（写真 1～4）にて開催され、フランス・イギリス・ドイツ・スイス等主要 EC 諸国、USA・カナダ等北米諸国を始めとして、全世界から 200 人程度の一般参加者を集めた。1987 年に創設されたこの会議は今回で 5 度目に当たり、今回の大会長 Luiz Pereira da Silva 博士（パリ・パスツール研究所）は開



写真 1 フランス国立科学センター (CNRS) 所有の Aussois 会議場。アルプス山麓の小さな村にあり、冬はスキーリゾートである。ここに一週間缶詰となる。まわりに何もないので、どこにも逃げられず、とにかく会議、議論、勉強に集中する。

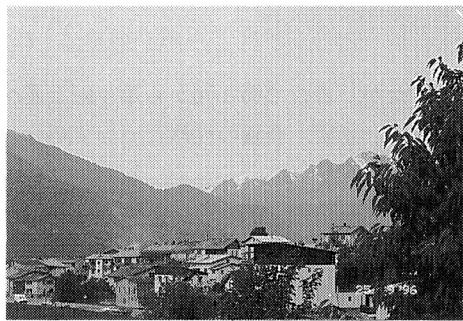


写真 2 会議場から見たアルプス。アルプス名前の由来の白い壁が美しい。

催に当たって、“宿主適合性の分子遺伝学的背景”と銘打ち、特に新世紀に向かって新たな分野を創設することに成功した研究者自身を招待、その原動力と研究成果をもって、21 世紀への生物共存システムを模索し、さらなる発展と若手研究者達の指針にすることを決意した。CNRS, Genethon が中心となったヒトゲノムプロジェクトチーム、マウス・*C. elegans* 等モデル生物系ゲノムプロジェクトチームを加え、21 世紀に向けた科学技術開発がポストゲノムの時代に向けて何を為すべきかを具体的に論じる良い機会となった。

今回幸いにも吉田科学技術財団により海外派遣援助を受けることができた研究演題は、“寄生生物ゲノムプロジェクト：異種生物間情報伝達”というものであり、多生物宿主を必要とする生物群を用いた、生物間コミュニケーションシステムの大規模解析とその応用例について発表した。この研究は、1992 年より筑波大・田中、イ

ギリス大英博物館，米国遺伝子解析研究所（TIGR, Craig VENTOR 博士総帥），南米遺伝子バンクを中心に創始され，今や日本では不必要となった寄生虫学分野を全く新しい生命科学として再生させ，生物間コミュニケーション物質の迅速な遺伝子解析・分子モデル作成・生化学応用を可能にした。3年間の膨大な研究成果は，ヒトゲノムプロジェクトの進展と相まって，数々のテクノロジーの発展・ゲノムバイオロジーを含む新しい生命科学の発展・生物共存の概念の提唱へと驚くべき進展を見せ，従来のワクチン開発・化学療法剤の試行錯誤に新風をもたらしたのである。

今回の参加は，初めてかつ唯一の日本人招待者として，日本の科学の世界における高い評価を確定したものとして意義が大きい。また，現代科学を象徴してか，Hoffman La Roche, Genentech 等一流企業が多く参画して，日本でいうところの産業・官庁・学術団体の融和が計られているのもその特徴の一つと言えよう。同時開催で，Woods Hole Marine Laboratory (USA) で同様の会議がもたれていたが，そちらをキャンセルして来たという演者が多かったのには驚いた（筆者も講演を共同研究者に依頼して，Aussois に参加した一人である）。

他の学会との顕著な相違は，発表内容が，

1) 単なる論文データの公開ではなく，現象→仮説→実験系→結論→発展応

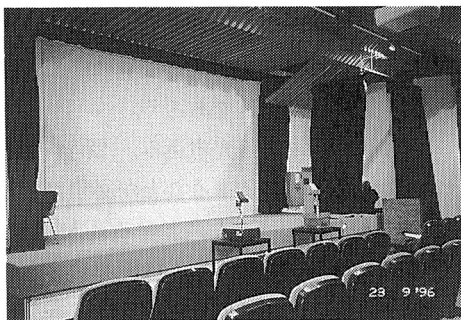


写真 3 会議場の中の，セミナールーム。非常に大きく，椅子もゆったりとして，ゆっくり落ちついて議論を聞かせることができる。



写真 4 会議場の中の，喫茶室。会議の合間のコーヒーブレイクには，ここでプロジェクトの相談，就職活動等が活発に行われ，セミナールーム以上の熱気が漂う。

用までのトータルな流れを総合していること

2) 国際共同研究として、世界の大きな科学ニーズを代表していること

3) 会議場で即時次の研究体制に直結すること（人材の交流及び物質・方法論の開発応用）等であろう。

日本との共同研究申込み、留学・訪問希望は枚挙に暇がなく、かつて USA や欧州各国に留学することが必須だった日本の科学研究体制が一世を画したという感がある。USA における 3 大世界会議のうち、ゴードンカンファレンスが今日本開催に向けて対象機関を模索しているが、日本主導型の将来科学展望を提示するべき日は近いし、まさに我々に与えられた課題とも言えよう。

また、90 年代の技術革新は、誰でも高度な基礎解析を簡便に行なえることを可能にしたが、それはとりも直さず、独自の発想と推進力を持つ個人の価値が大きくクローズアップされてきたことを意味する。ここで、世界の大きな科学ニーズを代表していると先に述べたが、その端的な証明が膨大な研究費用の調達として現われる。独自の発想と推進力を持つ個人が、自由にその才能を振るうには、固定化した組織ではなく、十分な研究費に裏うちされた柔軟性にとむ研究体制造りが必要であり、日本の科学が現在その方向へ進んでいることも大変勇気づけられる事実である。



写真 5 米国 NIH の WELLEMS 博士と共に。寄生虫学分野のどこの会議に行ってもよくお会いするのだが、今回は特にゆっくり歓談することができた。ただし、話題は、日本政府に今後どれだけこの分野に対する援助を期待できるか、ということが中心で、あまりご期待に添える答えはできなかった。

会議の紹介が長くなってしまったが、マラリアのトピックスは、もちろん前回紹介した、米国 NIH の WELLEMS 博士を中心とする、*var*、マラリアの多型性についてであった（写真 5）。詳しい説明は、前回したので割愛するが、今や、世界のあらゆるフィールドグループが連結して、この遺伝子のマラリア株別性状解析に取り組んでいるといっても過言ではない。かつ、癌研究で有名な、テロメア（各染色体末端の特異的反復配列、癌化、老化でその長さが変化するので、よい疾病指標となる）の解析など、WELLEMS 博士がマラリ

アの分子生物学的解析及び分子遺伝学的解析の世界中心になった感がある。

マラリア感染の一般的理解として、大変勉強になったのは、

1) マラリア（特に熱帯熱マラリア）による死亡には、強い年齢依存性があり、0～2歳が最も危険性が高く、6歳を越えると死亡率は10%以下になる。ただし、成人での例外は、妊婦であって、この場合の死亡率は、通常成人の4倍強を記録する。

前に、熱帯への長期出張は、家族の同伴を伴うこともあるが、マラリア感染を考えた場合、乳幼児（2歳以下）及び妊婦は避けた方が良く、と述べたが、実際の数字でもそれが示されている。

2) 媒介蚊（蚊もまたマラリアの被害者なのであるが）においては、おもしろいことに、体内のメラニン色素合成酵素が、Black Spore という殻を作り、このなかにマラリア原虫を閉じこめ、いわゆる休止期を作って個体を守る、という報告があった。何とこの現象は、1899年最初に記載があったそうで、基礎研究の方も、長いこと休止期になって忘れていたそうである。

とにかく、休止期を惹起する物質の性状が明らかになったので、蚊におけるマラリア対処法の具体策に発展しているわけで（バリ・パスツール研究所）、面白い話題であった。

3) これに反して、全く暗い話題は、91年代に入って、WHO が総決算として打ち出した、コロンビアの PATARROYO 博士のマラリアワクチントライアルが完全な失敗に終わった、ということである。このトライアルは、マラリアの多型性に鑑み、アフリカ、アジア（タイ）、中南米と3か所で独自に行われたが、効果がないばかりでなく、ワクチン接種グループの方が死亡率が高いことが証明されてしまった。

4) そこで、EC グループと、WELLEMS 博士のグループが、大規模な戦略を展開することとし、マラリア原虫の実験室内における遺伝子改変モデルを試作し、これをオランダ・ライデンの霊長類センターと提携して、遺伝子組み替え熱帯熱マラリアのサルモデルを開発、現在これを用いて *var* 遺伝子の多型性に影響されないワクチン開発が進んでいる。

60～80年代の冗長なワクチン開発の欠点を乗り越え、世界戦略としての大規模なトライアルの日は近い。

5) 薬剤耐性についても、USA での研修を終えてドイツに帰った LANZER 博士が、やはり WELLEMS 博士、オランダ・ライデンの霊長類センター（ANDREWS 博士）と共同研究で、クロロキン耐性熱帯熱マラリアにおける薬剤

運搬物質（トランスポーター）をつきとめ、その物質解析及び遺伝子改変モデルを試作している。ここで、おもしろいのは、このトランスポーターが、中枢神経系のカルシウムチャンネルと連動することであって、マラリアの発熱、薬剤効果に向精神作用があることに関連しているのか、興味深かった。

ただし、全体を見て痛感したことは、実際に人体で、血管内で起こっていることを再現する、あるいは再現させていると信じられる実験系を生み出すということの大変さであって、まだ幾多の技術革新が必要であろうということである。たとえば、Hoffman La Roche, Genentech 等一流企業の協賛で、脳マラリアのモデルマウスを作成、免疫物質（TNF- α ）のレセプターをロックアウトしたマウスモデルでの脳マラリアの発生阻害を示したが、これをどう人体に応用するか、まだまだ解決しなければいけない点は多い。

私たちは、現在すぐにも具体的マラリア対策を必要とし、研究速度はアキレスと亀以上にその距離を縮めてはいない。基礎研究の進展を聞くのは心楽しいことであるが、ことマラリアに関しては、一般のニーズが、地球環境の変化が、楽しんでいたのではいけないと刻々告げるのである。

3. おわりに

人類の知的発展は、もはや感染症に脅える必要がないと過信するまでに達したと信じられていたが、昨今の報道は、新たな天敵の出現として薬剤耐性微生物を大きく取り上げているようである。高度に専門化し始めた各種サービス機関の中で、医療機関もその例にもれず、元来あるべき機動力を維持するのは並大抵のことではない。各個人が必要に応じた知識と対処法の基礎程度は日頃から心がけなければいけない時代が到来したのである。運に頼って自らにリスクをかけることをせず、理論立った、“私はこう考え、故に、こう選択する”という精神が絶対必要である。

国際協力・海外学術調査には、多くの人々が参加する故に、個人努力だけでは十分ではないであろうが、各人が現地で倒れるわけにいかない、ということが絶対条件として存在する。これは、帰国後であっても同様である。日本の国際協力が強く要請される今、従事する一人一人の健康を願ってやまない。健康とは、一時的状態を示すものではなく、持続すべき基本状態であり、その維持のために多くの留意点を持つものである、と強調して本稿を終える。

謝 辞

本連載を終えるに至り、実に多くの人々の、専門家あるいは一般の人々も含めまして、御理解と御教授を賜りました。お一人お一人を名指すと紙面がいくらあっても足りませんので、個人名は略させていただきますが、皆様の御努力、問題意識が貴重な人命の保護、健康の維持、国際協力プロジェクトの発展に大きく寄与することを明記し、御礼の言葉とさせていただきます。また、貴重な紙面を、専門外のこの連載に供与して下さいました熱帯林業編集部の方々には、厚く御礼申し上げます。



No. 34 (1995 年 9 月刊) から 5 回にわたり、筑波大学基礎医学系田中真奈実講師に「熱帯地渡航におけるマラリア対策」をご寄稿いただきましたが、同講師のご都合で、今回をもって一応終了となります。ご多用にも拘らず快くご執筆下さった同講師に心からお礼を申し述べます。 (編集委員会)

