〔東女医大誌　第86巻　第2号
頁　61～66　平成28年4月〕

総　説

第81回東京女子医科大学学会総会
シンポジウム「グローバル社会における感染症」
(2) グローバルに広がる熱帯病

国立研究開発法人国立国際医療研究センター研究所熱帯医学・マラリア研究部
狩野（カノウ）　繁之（シゲユキ）

（受理　平成28年5月9日）

The 81st Annual Meeting of the Society of Tokyo Women's Medical University
Symposium "Globalization and Infectious Diseases in the 21st Century"
(2) Neglected Tropical Diseases with Global Endemicity

Shigeyuki KANO
Department of Tropical Medicine and Malaria, Research Institute, National Center for Global Health and Medicine

Tropical diseases are very diverse and are caused by a variety of pathogens ranging from parasites to viruses. Some parasites cause infections with relatively chronic clinical courses; other parasites that have adapted themselves to humans result in only mild symptoms. Conversely, infection with some viruses results in acute and severe symptoms and may be fatal. Thus, categorization of these tropical diseases into the following 2 groups can improve our understanding of the diagnosis and treatment of these diseases: one group is composed of 17 infections that are collectively referred to as neglected tropical diseases (NTDs) and the other group is called emerging and re-emerging infectious diseases.

For example, in the tropical and subtropical regions, the local weather and cultural and social environment result in unique ecosystems, in which specific tropical diseases emerge and are transmitted between humans and animals, resulting in major disease burdens in these areas. In addition, development and unplanned urbanization of the areas may lead to changes in the climate or facilitate the movement of contaminated food and infected people. The epidemiology of tropical diseases must be studied with a pluralistic point of view.

When we consider malaria for example, cases of malaria due to drug-resistant *Plasmodium falciparum*, including artemisinin-resistant strains, are spreading worldwide. Hence, drug-resistant malaria is considered as a re-emerging infectious disease. *Plasmodium knowlesi* infection, on the contrary, wherein the infection can be transmitted to humans from monkeys is now considered as an emerging infection and should be reported on priority.

In the wake of the Nobel Prize received by Prof. Satoshi Omura in 2015, Japan's interest in NTDs is growing, and the importance of filariasis and malaria control is widely recognized. However, to resolve these global issues, social and economic disparities due to poverty should also be addressed. These have been incorporated in the United Nation's new development goals for the period from 2016 to 2030, termed as "Sustainable Development Goals: SDGs". Tropical diseases are burdens for not only people residing in or traveling to tropical regions, but also people worldwide. Now is the time for developing measures to contain the global expansion of these diseases.

Key Words: tropical disease, NTDs, emerging and re-emerging infectious diseases, malaria, filariasis

✉：狩野繁之　〒162-8655　東京都新宿区戸山1-21-1　国立研究開発法人国立国際医療研究センター研究所熱帯医学・マラリア研究部
E-mail: kano@ri.ncgm.go.jp

はじめに

2014年夏，わが国で約70年ぶりとなるデング熱の突発的な流行が報告され，東京を中心に患者数が160人を超えた．いったん対策に成功した感染症の“逆襲”に，国民は驚いた．また同時期から西アフリカで猖獗したエボラ出血熱，2015年に韓国で拡散した中東呼吸器症候群（MERS）など，新興感染症の流行がわが国へ波及することに怯えた．マラリアでもその様なことが起きるのか？関係諸機関は，地球の温暖化とわが国の気候変動にも注意を払いはじめた．本稿では，地球規模課題としての熱帯病の拡散のリスクを，マラリアを中心とした感染症対策を具体例として論じ，我が国および世界のアジェンダについて概説する．

1. エコシステムの変化とNTDsの流行拡大

世界保健機関（WHO）は顧みられない熱帯病（Neglected Tropical Diseases：NTDs）として，17の感染症群を書きあげている（Table 1）．これらの感染症の流行拡大が，地球の温暖化に伴う地域レベルでの気候の変化でもたらされると考えられる．2015年11月末からフランス・パリで開幕した第21回気候変動枠組条約締約国会議（21st Conference of the Parties：COP21）では，その合意文書に「世界全体の気温の上昇を，工業化以前の平均気温から2度未満に抑える長期目標」を初めて盛り込んだ．地球温暖化対策では，2020年に終わる京都議定書に代わり，それ以降の新たな国際枠組みを巡る議論が本格化している．

その地球温暖化で変えられたエコシステムは，さまざまな感染症媒介動物の分布に影響を与える（Table 2）．マラリアはハマダラカで媒介される原虫性疾患であるが，ハマダラカ成虫は種によって活発な行動や繁殖に好適な気温が定まっているので，地域の気温の変化に棲息域が影響を受けやすい．また成虫だけでなく幼虫（ボウフラ/サナギ）の棲息水域も，エコシステムが変化すると大きな影響を受けやすい．

同様に，蚊によって媒介される寄生虫症であるリンパ系フィラリア症も，媒介蚊の種類は多いが（アカイエカ，コガタアカイエカ，トウゴウヤブカ，シナハマダラカ，ネッタイイエカ），環境の変化によって疾病の流行システムが変化する可能性が高い．2015年のノーベル生理学・医学賞に輝いた大村智先生が開発したイベルメクチンによる患者治療が，世界の流行を収束させつつあるが，フィラリア症の地球温暖化による対策に与える影響も深く考慮しなければならない．

ウイルス性感染症にも蚊によって媒介される重要な疾患が世界に広く分布し，デング熱（ネッタイシマカ，ヒトスジシマカ），黄熱（ネッタイシマカ），日本脳炎（コガタアカイエカ）が，地球温暖化による世界的規模での流行拡大を起こしやすい疾患といえる．2014年に国内で拡散したデング熱は，おそらく単一の症例が代々木公園でたくさんの蚊に刺されて，多くの人に感染していったと考えられる．2015年夏は，関係機関による事前の蚊の対策等の成果もあってか，国内感染例は報告されなかった．しかしながら，これらの事象は，わが国の気候の変化によって，ヒトスジシマカの分布に変動が起きた結果であるかもしれない．引き続きデング熱に関しては，輸入症例からの流行拡散と定着に特別な関心が払われて然るべきである．

その他の節足動物媒介性感染症として重要なのは，やはりNTDsであるオンコセルカ症（ブユ），アフリカトリパノソーマ症（ツェツェバエ），リーシュマニア症（サシチョウバエ）などである．しかしリーシュマニア症は，イヌや齧歯類などの保有宿主との複雑な感染サイクルを考慮すると，気候変化との関係が判定しづらい．

我が国ではかつて日本住血吸虫症が猖獗していたが，媒介中間宿主であるミヤイリガイは，棲息に好適な水温が20～25℃くらいで，27～30℃に達すると卵子の成熟や孵化の効率が悪くなる．中国やフィリピンなどでは，日本住血吸虫症の気候変動による流行拡散が議論されるが，極端な温暖化は逆に媒介貝の棲息域を縮小するとも考えられている．メコン河流域のラオス—カンボジア流域では，メコン住血吸虫症が対策困難なNTDとして流行している．筆者が2014年から5年間主任研究者を務める「地球規模課題対応国際科学技術協力プログラム（SATREPS）『ラオス国のマラリア及び重要寄生虫症の流行拡散制御に向けた遺伝疫学による革新的技術開発研究』」では，地域の気候変動とメコン住血吸虫症の分布の解析を行い，エビデンスに立脚した流行対策に研究成果を生かして行きたいと考えている．

2. 再興感染症としてのマラリア

マラリアは世界の再興感染症（re-emerging infectious disease）の代表疾患として認識されている．いちどは対策が成功しつつあったマラリアの流行が，また着実に世界に再興してきた最も大きな要因は，

Table 1 Neglected tropical diseases defined by the World Health Organization

1. Dengue	デング熱
2. Rabies	狂犬病
3. Trachoma	トラコーマ
4. Buruli ulcer	ブルーリ潰瘍
5. Endemic treponematoses (including yaws)	トレポネーマ感染症（イチゴ腫含）
6. Leprosy	ハンセン病
7. Chagas diseases (American trypanosomiasis)	シャーガス病(アメリカトリパノソーマ症)
8. Human African trypanosomiasis (sleeping sickness)	アフリカトリパノソーマ症（睡眠病）
9. Leishmaniasis	リーシュマニア症
10. Cysticercosis	嚢尾虫症
11. Dracunculiasis (guinea-worm disease)	メジナ虫症（ギニア虫症）
12. Echinococcosis	包虫症
13. Foodborne trematode infections	食物媒介吸虫類感染症
14. Lymphatic filariasis (elephantiasis)	リンパ系フィラリア症（象皮病）
15. Onchocerciasis (river blindness)	オンコセルカ症（河川盲目症）
16. Schistosomiasis (bilharziasis)	住血吸虫症（ビルハルツ住血吸虫）
17. Soil-transmitted helminthiases (intestinal parasitic worms)	土壌伝播寄生虫症（腸内寄生虫）

Table 2 Vector-borne diseases easily affected by climate change

Malaria	+ + +
Filariasis	+
Onchocerciasis	+
Schistosomiasis	+ +
American trypanosomiasis	+
Leishmaniasis	Unknown
Dengue fever	+ + +
Yellow fever	+
Japanese encephalitis	+

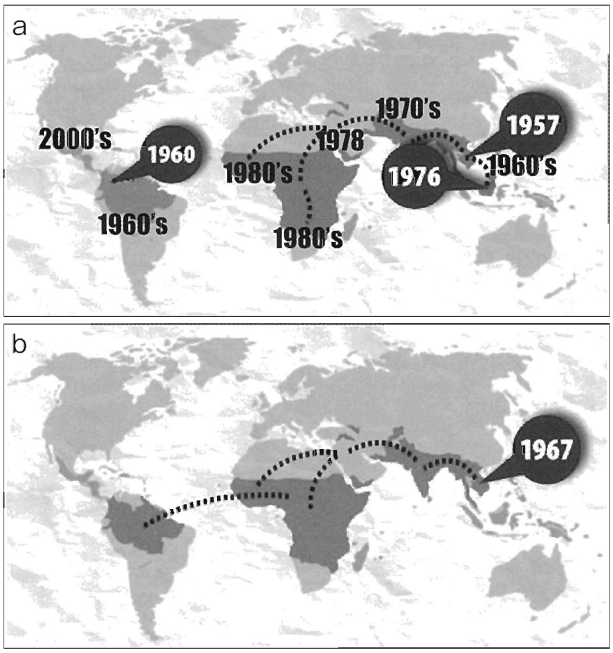


Fig. 1 Spread of drug-resistant malaria
a: Spread of chloroquine-resistant malaria, b: Spread of sulfadoxine/pyrimethamine-resistant malaria

薬剤耐性マラリアの出現と拡散である.

クロロキンは，安価で副作用も極めて軽微な抗マラリア薬として，第2次世界大戦前後から世界の流行地で広範に使用された.ところが1950年代後半になって，同薬に対する耐性がタイおよびコロンビアから報告され，その後世界中に拡散した（Fig. 1）. 2005年のWHOの報告から，ついに中米にもクロロキン耐性マラリアの発生報告が追加されている．さらにスルファドキシン/ピリメサミンの合剤であるファンシダールに対する耐性の拡散，比較的新しく開発されたメフロキンに対する耐性の出現も次々と報告され，いまではカンボジアとミャンマーのタイ国境付近，さらには南米アマゾン川流域に多剤耐性マラリアの発生が報告されている.

WHOが世界のマラリア対策目標を“撲滅”から“制圧”に転じざるを得なくなって久しいが，平成27年のWHOの報告によれば，年間の世界のマラリア罹患者数は2億1千400万人(その88％がアフリカ地域)，死亡者数は43万8千人(その90％がアフリカ地域)である．特記すべきは，死亡者の70％は5歳未満の子どもたちである[1].

近年の国内への輸入例は少なくなり，年間50例前後となっている．これは，2013年2月よりわが国で認可された抗マラリア薬「マラロン」による予防が徹底されてきたためと考えられる．しかし，薬剤耐性熱帯熱マラリアなど，診断と治療に特別な注意が必要な例もあり，重症マラリアによる死亡例も散見

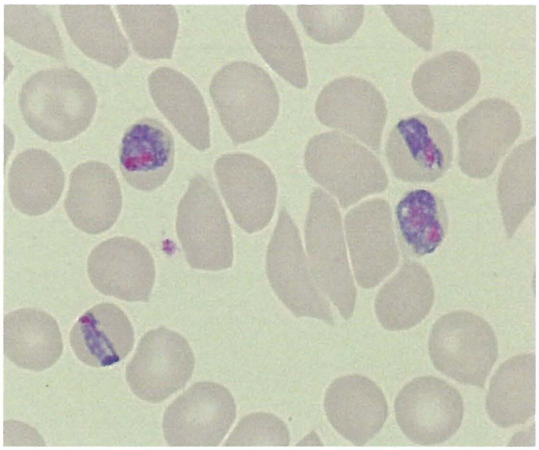


Fig. 2 *Plasmodium knowlesi*-infected red blood cells (Giemsa stained, ×100)

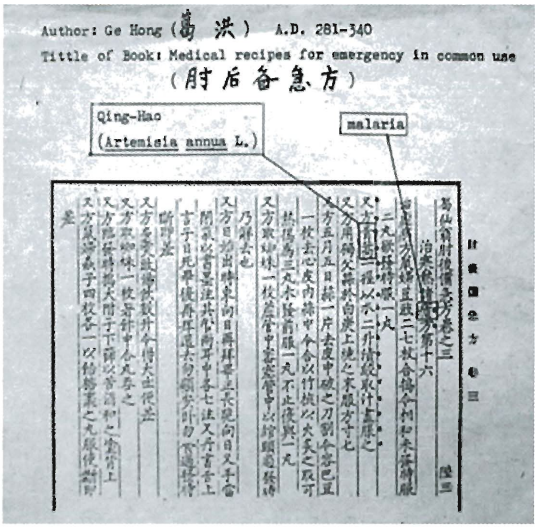


Fig. 3 Old document describing efficacy of artemisinin against malaria



Fig. 4 Intramuscular injection of artemether used in the early days

される．三日熱マラリアのアジア太平洋地域からの輸入例も散見されるが，2016年3月に肝内型の休眠原虫（ヒプノゾイト）を殺滅するプリマキン（プリマキン錠15 mg「サノフィ」）の国内製造販売承認が得られ，今後は市販薬での根治治療が可能となる．

近年サル類を自然宿主とするマラリア原虫の一種 *Plasmodium knowlesi* による東南アジアでのヒト感染例が増加している．わが国でも2012年に初めて，*P. knowlesi* マラリア輸入例を筆者らがPCR診断で確定して報告したが[2]，鑑別診断上つねに念頭に置かねばならない原虫種となった．このサルマラリア原虫は，ヒトに24時間周期の発熱，血小板数の減少や貧血を引き起こし，ボルネオでは6例の死亡例が報告されている[3]．顕微鏡による形態学的診断では，四日熱マラリア原虫と鑑別がつかないので(Fig. 2)，良性のマラリアだと考えて安心していると，予後が悪いことがあるので注意を要する．

3. アルテミシニン耐性マラリア拡散を止めよ

アルテミシニン（artemisinin：qinghaosu 青蒿素）は *Artemisia annua*（qing hao 青蒿）からの抽出薬剤で，中国の古典的記述には，少なくとも紀元前2世紀からの抗マラリア薬としての利用が認められている(Fig. 3)．そして，アルテミシニンとその誘導体は，1970年代から中国を中心に，世界中の流行地でマラリア治療薬として使われはじめ(Fig. 4)，ついにその開発が2015年のノーベル生理学・医学賞の対象となった．

ACT（artemisinin-based combination therapy）は，未だに有効性を残す抗マラリア薬をアルテミシニン誘導体のパートナードラッグとして併用することで，それぞれの薬効の相乗効果を高めたり，原虫の耐性獲得の確率を下げることを狙う治療法である．

ところが，ACTによる患者末梢血からの“原虫消失時間の延長”を指標として，アルテミシニン耐性の初期の所見が検出されたと報告され始めた[4]．そしてその耐性は，かつての第1選択薬であった抗マラリア薬と同じく，やはりメコン河流域諸国の国境や森林に近い地域を“ホットスポット”としている(Fig. 5)[5]．

アルテミシニン耐性マラリアの封じ込めには，原虫の耐性機序の獲得メカニズムの解明（責任遺伝子の構造や機能とその分布を明らかにする）などの基盤的科学技術による研究成果の大いなる発展と，一方でACTのqualityとcoverage向上にむけた適切な戦略を講じる社会科学技術の研究も同時に求められる．これをわが国として果たすために，われわれ

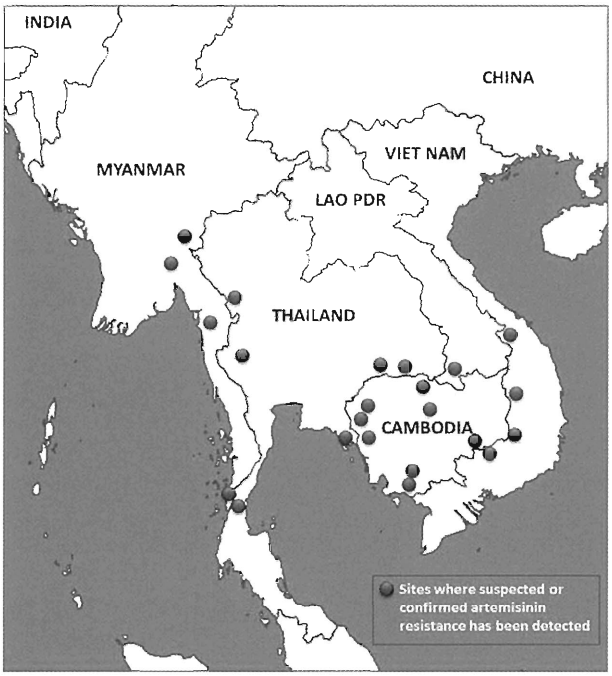


Fig. 5 Distribution of clinically suspected artemisinin resistance (WHO, 2014)

は「ラオス SATREPS（JICA/AMED）感染症プロジェクト」の推進を進めている．

4. MDGs から SDGs へ

2000 年に採択された「国連ミレニアム宣言」では，2015 年をその達成の期限として，21 世紀のより安全で豊かな世界づくりへの協力を約束するために，「ミレニアム開発目標（Millennium Development Goals：MDGs）」が纏められた．そして，わが国はその間，「MDG6：感染症対策」の達成に向けて，「沖縄感染症イニシアチブ（2000）」（G8 九州沖縄サミットの議論を主導してグローバルファンド設立に貢献），「洞爺湖サミット（2008）」（保健システム強化による包括的な取り組みを提唱）などにおいて中心的な役割を担ってきた．さらに安倍晋三首相による「わが国のグローバル・ヘルス外交戦略」では，今後「post-2015 開発目標」にむけて“Universal Health Coverage（UHC）”の実現を提唱している[5]．UHC は，女性を含めた脆弱な人びと，貧困にあえぐ人びとへの保健医療サービスの是正を目的とし，人間の安全保障を実現するアプローチである．熱帯病の対策を UHC に包括して推し進めることで，その課題解決に，わが国は大きく貢献することができると考える．

そして 2015 年 9 月，ニューヨーク国連本部で「国連持続可能な開発サミット」が開催され，その成果文書として，「我々の世界を変革する：持続可能な開発のための 2030 アジェンダ（Transforming Our World：2030 Agenda for Sustainable Development）」が採択された[6]．その中で 17 の個別目標からなる「持続可能な開発目標（Sustainable Development Goals：SDGs）」が新たに示され，健康問題は「目標 3（SDG3）：あらゆる年齢のすべての人々の健康的な生活を確保し，福祉を推進する：Ensure healthy lives and promote well-being for all at all ages」に纏められ，マラリアを中心とする世界の感染症対策も，この SDG3 に含められた．17 目標からなる SDGs は，特に，貧困に終止符を打つことにプライオリティーを置き，経済成長を実現し，教育や保健，社会保障，雇用機会を含む幅広い社会的ニーズに対応する一方で，気候変動や環境保護にも取り組む計画が必要だという認識を示していること，さらに，不平等やインフラ，エネルギー，消費，生物多様性，海洋，産業化といった問題も取り扱っているため，SDG3 に含まれるマラリア対策であっても，他の SDGs との関連・協働目標設定をグローバルに設定する必要がある．例えば，マラリア対策が一定の効果を得ているなかで制圧状態を維持するためには，Climate Change（SDG13）によって大きく影響を受ける昆虫媒介性疾患のリスクの増加を防ぐことで，マラリアの流行を監視する必要があることは上述した．

今こそ，我が国がリーダシップを取ってこの地球規模課題に真正面から取り組み[7]，我が国へのマラリアを初めとする新興・再興感染症の上陸を止めなければならない．

おわりに

わが国において，それぞれの熱帯病に対する適切な診断・治療体制が今後一層求められる．迅速診断法（Rapid Diagnostic Test：RDT）が，世界ではデング熱やマラリアの診断に欠かせないが，わが国での薬機法上の使用認可が急がれる．

エボラ出血熱に対しては，疑似症例の発見と管理，そしてわが国発の新薬「ファビピラビル（アビガン錠®）」の適用承認が求められるだろう．

マラリアの治療では，アルテミシニンのわが国への導入が期待される．ACTとしてたくさんの種類の混合薬剤が既に世界では使われているが，artesunate注射剤の有用性も広く認められだした．是非ともACTの輸入マラリア症例への適用承認が求められる．

そして最近ではジカ熱の世界的な拡散が話題となってきた．サーベイランスの徹底が急がれるが，診断法・治療法・ワクチンの開発が喫緊の課題となってきた．

追記：本稿は「国際医療研究開発費（25指2）（28指4）」および「地球規模課題対応国際科学技術協力事業（SATREPS）（感染症分野）（ラオス人民民主共和国）」の研究成果の一部を含むことを付記する．

開示すべき利益相反はない．

文　献

1) **WHO Global Malaria Programe**: Key points. *In* World Malaria Report 2015, ppx–xiv, WHO Press, Geneva (2015)
2) **Tanizaki R, Ujiie M, Kano Y et al**: First case of *Plasmodium knowlesi* infection in a Japanese traveller returning from Malaysia. Malar J **12**: 128, 2013, doi: 10.1186/1475-2875-12-128, Published on line
3) **Antinori S, Galimberti L, Milazzo L et al**: *Plasmodium knowlesi*: The emerging zoonotic malaria parasite. Acta Tropica **125**: 191–201, 2013
4) **Dondorp AM, Nosten F, Yi P et al**: Artemisinin resistance in *Plasmodium falciparum* malaria. N Engl J Med **361**: 455–467, 2009
5) **Abe S**: Japan's strategy for global health diplomacy. Lancet **382**: 915–916, 2013
6) **United Nations**: Transforming our world: The 2030 Agenda for Sustainable Development. https://sustainabledevelopment.un.org/post2015/transformingourworld/publication (accessed on March 30, 2016)
7) **Abe S**: Japan's vision for a peaceful and healthier world. Lancet **386**: 2367–2369, 2015