

## 人類と感染症との闘い

—「得体の知れないものへの怯え」から「知れて安心」へ— (続)

## 第 5 回 「マラリア」

## —ツタンカーメンも感染、パナマ運河開通の遅れ

かとうしげたか  
加藤茂孝  
Shigetaka KATOW

## 要 約

現在の日本にはなじみの薄い感染症。しかし、世界の三大感染症であり、流行地域は広く感染者数も多い。ハマダラカが媒介する原虫感染症。近年では原虫の抗マラリア薬への耐性化が問題。蚊帳の普及などによりこの 10 年間で感染者数が減少している。

## I. 戦争マラリア

## 1. 「荒法師」玉乃海の発熱

少年の頃、相撲好きだった私は、玉乃海太三郎(だ いざぶろう、1923 年 - 1987 年)という力士を印象深く覚えている。白黒テレビさえもまだなくラジオ放送の時代である。「やぐらなげ」という豪快な投げわざを持ち、平幕で全勝優勝さえ達成した(1957 年九州場所)。その豪快な取り口から「荒法師」と渾名(あだな)されていた。この玉乃海であるが、時々高熱を発して休場する、あるいは高熱にもかかわらず出場する。この熱の原因がマラリアであるという。それが、私が感染症であるマラリアを知った最初である。彼は南方戦線で海軍軍属時代(1942 年ガダルカナル島)にマラリアに感染した。そのマラリアが戦後も再発したのである。マラリアが再発するものであるのも玉乃海によって、少年時代にはじめて知った。後で述べる三日熱マラリアと思われる。

私の高校の同級生の話がある。彼の叔父が戦争末期に兵役でフィリピンに行き、マラリアに罹り何とか生きて帰ってきたけれど、すぐに亡くなったとい

う。戦争マラリアの悲劇の 1 例である。

戦中戦後の日本のマラリア流行は、南方からの 500 万人といわれる復員者によって持ち込まれて、戦後の短期間に存在した。

## 2. 八重山諸島の悲劇

2015 年 6 月 23 日は、沖縄戦終了の 70 周年の日であった。日本側の 188,136 人という戦死者数の多さは痛ましい限りである。避けられた死であったのではないか? 避けられた死の一つに「戦争マラリア」があったのは、余り知られていない。

日本国内での「戦争マラリア」として知られているのは、沖縄県八重山諸島での大量のマラリア死亡である。1945 年 3 - 6 月、八重山諸島(中心は石垣島)の住民が日本軍の命令で西表(いりおもて)島や石垣島の山間部などに疎開させられ、その多くがマラリアに罹った。八重山諸島の人口の半分にあたる 1 万 7 千人弱が感染し、その内 2 割の 3,647 人が死亡した<sup>\*1</sup>。歴史的に日本においては、本土はシナハマダラカ(*Anopheles sinensis*)の媒介による三日熱マラリア、沖縄本島や八重山諸島の方はコガタハマダラカ(*Anopheles minimus*)の媒介による熱帯熱マラリアと考えられている。

戦後は八重山諸島でも、マラリアを媒介する蚊の駆除が進み、1962 年以降は患者が確認されていない。

太平洋戦争では南方のジャングルに兵士が長期滞在したので、マラリア患者が続出した。米軍は厳重なマラリア対策を行っていたが、それでも患者は多かった。日本軍はインドネシアのジャワ島にあるオランダのキナのプランテーションを占領したが、そ

\*1 朝日新聞、2015 年 6 月 23 日

の製品であるキニーネは自国の軍隊にほとんど配られなかった。このように、日本軍はほとんど対策をとっておらずガダルカナルでは1万5,000人、インパール作戦では4万人、フィリピンのルソン島では5万人以上がマラリアで死んだ。戦況が悪化し補給が不足して、栄養失調状態でマラリアに罹ったため、一度罹ると助かる可能性は少なかった。日本軍の死亡原因の一位は戦闘によるものではなくて、マラリアであったとさえ言われている。

## Ⅱ. いつから存在したのか？

### 1. 50万年前？

マラリアの人類への侵入は、天然痘、麻疹、コレラなどよりも古いものと考えられている。50万年前という指摘がある\*<sup>2</sup>。現生人類の共通先祖の発祥の地であるアフリカ大陸で起こったことである。最初に侵入したのは四日熱マラリアだったらしい。その後三日熱マラリアが入った。

イタリアの都市の多くが、丘の上に作られているのは、低湿地がマラリアの多発地帯である事を恐れた結果であったと言われている。

日本の古典には、しばしば瘧(おこり)・瘧病(おこりやまい/ぎゃくびょう)と称される疫病が登場する。国語辞典によれば、「おこり」とは、〈隔日また周期的に起こる意〉であり、間欠的に発熱し、悪感(おかん)や震えを發する病氣。現在の三日熱マラリアを指すと考えられている。勿論、すべての瘧が本当にマラリアであったかどうかはわからない。養老律令(718年編纂、757年施行)の医疾令では、典藥寮に瘧の薬を備えておく規定がある。『和名類聚抄』(931年-938年、源順(みなもとのしたごう)が編纂)には別名として「和良波夜美(わらわやみ)」「衣夜美(えやみ)」が記載されている。前者は童(わらわ:子供)の病氣、後者は疫病の意味であると考えられている。

『源氏物語』の「若紫」の巻では光源氏が瘧を病んで加持(かじ)のために北山を訪れ、通りかかった家で恋焦がれる藤壺の面影を持つ少女(後の紫の上)を垣間見る光景が出てくる。

近代以前には主に西日本の低湿地帯において流行がみられた。歌舞伎の『助六由縁江戸桜(すけろくゆかりのえどざくら)』の口上は「いかさまナァ、この五丁町へ脛を踏ん込む野郎めらは、おれが名を聞いておけ。まず第一、瘧が落ちる」である。

日本で報告制度ができた明治時代からマラリア患者発生が分かっている。北海道の深川市の屯田兵とその家族にマラリアが流行し、1900年には人口約8,200名の内約1,500名が感染した。南方の宮古島、八重山諸島では、昭和の初めに100~1,500名の症例報告があった。また、本州では福井、滋賀、石川、愛知、富山で患者が多く、福井県では大正時代は毎年9,000~22,000名の症例が、1930年代でも5,000~9,000名の症例が報告されていた。

第二次世界大戦後は、1946年の28,200名をピークに1951年には500名未満に減少し、国内感染例は急速に見られなくなった\*<sup>3</sup>。

### 2. アレキサンダー大王と平清盛の死因？

古代ギリシャの英雄アレキサンダー大王(Alexander, 356年BC-323年BC)は、熱病で亡くなった。この事実は、プルターク(Plutarchus、英語Plutach 46/48年-127年頃)の「英雄伝」によって古くから良く知られていた。そして、熱帯のバビロンで亡くなったことから、その原因はマラリアであると長く考えられてきた。これに異論を唱えたのがウエストナイルウイルス原因説である(ウエストナイルウイルス)の章参照)。イシュタル門からバビロンへ入場する時に、門の上にいたカラスが死んで大王の足元に落ちた記述があった。ウエストナイルウイルスがカラスなどを媒介にして広く北米大陸に広がった1999年の出来事から、アレキサンダー大王の死因も今ではマラリアではなくウエストナイルウイルス説が有力である。

海外のみならず、平家物語によれば、日本の平清盛(1118年-1181年)もまた熱病で死んだ。

入道相国(しょうこく)病(やまい)憑(つ)き給へる日よりして、湯水も喉へ入れられず、身の内の熱きことは、火を焚(た)くが如し。伏し給へる所、四五間が内へ入る者は、熱さ堪へ難し。ただのたまふ事とては、「熱(あ)た熱た」とばかりなり。まこ

\*2 ソニア・シャー、夏野徹也訳「人類50万年の戦い-マラリア全史」太田出版、(2015)。

\*3 環境省 地球温暖化と感染症 今なにかわかっているのか?(2006)。

[https://www.env.go.jp/earth/ondanka/pamph\\_infection/full.pdf#search=%E3%83%9E%E3%83%A9%E3%83%AA%E3%82%A2%E5%B9%B4%E9%96%93%E6%82%A3%E8%80%85%E3%81%AE%E5%A4%89%E5%8C%96](https://www.env.go.jp/earth/ondanka/pamph_infection/full.pdf#search=%E3%83%9E%E3%83%A9%E3%83%AA%E3%82%A2%E5%B9%B4%E9%96%93%E6%82%A3%E8%80%85%E3%81%AE%E5%A4%89%E5%8C%96)

とにただごととも見え給はず。あまりの堪へ難さにや、比叡山より千手井(せんじゅい)の水を汲み下し、石の舟にたたへ、それに下りて冷え給へば、水おびたしう沸き上がつて、ほどなく湯にぞなりにける。もしやと笕(かけい)の水を撒(ま)かすれば、石や鉄(くろがね)などの焼けたるやうに、水ほとばしつて寄り付かず。(略)もしや助かると、板に水を置きて、伏し転(まる)び給へども、助かる心地もし給はず。同じき四(し)日の日、悶絶躰地(もんぜつびやくち)して、終(つい)に熱(あづ)ち死にぞし給ひける(平家物語 入道死去)。

「清盛の医者は裸で脈を取り」と江戸時代の川柳にある。

彼の死因もまた、上記のような異様な「熱病」というイメージから、長くマラリアであると考えられていた。マラリアだとすると日本の地理上から三日熱マラリアであろう。しかし、悶絶躰地などの症状を考慮してインフルエンザ、あるいはインフルエンザ脳症や髄膜炎の可能性が考えられ始めている。また、横佐知子の説では、感染症ではなく、当時の医学書「医心方」に基づく石薬(鉱物を混ぜ合わせた薬)の副反応であると言う。枯れる草木を原料とする薬(草薬)は即効性があるが、永遠性については枯れない金石玉丹(石薬)に遠く及ばないという中国の考えが日本へも入り、特に王朝貴族の間で重用された。金、銀、水銀、ヒ素などを含む場合が多い。その石薬の副反応の一つに異常な高熱がある。そしてこの副反応の治療には、体を冷やすのが良いとされており、平家物語の記述はこれに一致する。

かつては、熱病と言えばそれはマラリアだと言われてきたが、この2例のようにそれほど単純なものではないことが分かってきた。

### 3. マラリアが死因と思われる著名人

歴史上有名な人も多くマラリアで亡くなっている(表1)。これは19世紀や20世紀初頭の著名人の結核死と似ている。20世紀前半以前は、人々の死因の大半は感染症であった。

- ・ツタンカーメン(Tut-ankh-amun、1333年BC頃-1324年BC頃) ミイラの医学的な研究が、2010年に行われた。X線のCTスキャンで左足首と左大腿骨の骨折が判明し、化学的解析でマラリア原虫の遺伝子の断片が見つかり、彼はマラリアに感染していたことが判った。骨折とマラリアで亡くなったと思われる。少なくとも、マラリアに感染していたのは間違いない\*4。
- ・マザー・テレサ(Mother Teresa、1910年-1997年) 1997年4月、転倒して首の骨にひびが入り8月にはマラリアに罹った。すでに心臓の状態が悪化していたため、カルカッタで死去。
- ・一休宗純(1394年-1481年)。大徳寺住職。後小松天皇の落胤と言われている。酬恩庵(京都府京田辺市、通称一休寺)においてマラリアで死去。

### 4. マラリアの語源

Malariaの語は、イタリアの医師トルティ Francisco Torti(1658年-1741年)が初めて使用。語源は、イタリア語の mala aria (bad air)、つまり悪い空気か

表1 マラリアが死因と考えられている歴史上の人物

氏名	アルファベット表記	生年-死亡年	国	メモ
(海外)				
ツタンカーメン	Tut-ankh-amun	1333BC?-1324BC?	古代エジプト	骨折もあり
ゲルマニクス・ユリウス・カエサル	Germanicus Julius Caesar	15BC-19	ローマ帝国	シリアで死亡
オットー2世	Otto II	955-983	神聖ローマ帝国	イタリアで死亡
ダンテ・アリギエーリ	Dante Alighieri	1265-1321	フィレンツェ共和国	「神曲」の作者
アレクサンデル6世	Alexander VI	1431-1503	ローマ教皇庁	チェザーレボルジアの父
カミッロ・ディ・カヴール	Camillo di Cavour	1810-1861	イタリア王国	初代首相
ファウスト・コッピ	Angelo Fausto Coppi	1919-1960	イタリア	自転車レーサー。アフリカのオートボルタで感染
マザー・テレサ	Mother Teresa	1910-1997	マケドニア出身	コルカタで死亡
(日本)				
一休宗純		1394-1481		大徳寺住職。後小松天皇の落胤

\*4 Zahi Hawass et al. Ancestry and Pathology in King Tutankhamun's Family JAMA. 303(7):638-647(2010).

ら来ている。これの短縮形が malaria。インフルエンザは地球外から来たものと思ひ、風疹は風が運んだものと思ひ、マラリアは悪い空気のせいと思ひ、目に見えない得体の知れない病原体への人々の感覚は、時代と地域を問わず同じである。

### Ⅲ. 病原体

#### 1. ヒトには 4 種のマラリア

病原体は単細胞生物であるマラリア原虫 (*Plasmodium*、図 1<sup>\*5</sup>)。

フランスのシャルル・ラヴラン (Charles Louis Alphonse Laveran, 1845年 - 1922年、図 2<sup>\*6</sup>) は、1880年にマラリア原虫を発見した。その後のリーシュマニア (*Leishmania*) およびトリパノソーマ

(*Trypanosoma*) の原虫の研究成果を合わせて 1907年ノーベル生理学・医学賞受賞。

マラリア原虫はハマダラカ (*Anopheles*、図 3<sup>\*7</sup>) によって媒介されるが、これはイギリスのロナルド・ロス (Ronald Ross, 1857年 - 1932年) が、インド医務官の職にあった 1881年 - 1899年の間マラリアの研究を行い、1898年、マラリア原虫がハマダラカの胃にいることを証明した。彼がそれを見出した 8月20日は「蚊の日」に指定されている。1902年ノーベル生理学・医学賞を受賞。近年マラリア原虫から植物細胞が持つ葉緑体が進化した色素体様の細胞小器官が発見された。祖先は渦鞭毛藻類と同じ光合成生物であったと考えられている。この水中のマラリア原虫の先祖の藻類が水の中に産み落とされた蚊の卵や幼虫 (ボウフラ) と親しくなっていく、成虫となって空中へ飛び立つ蚊に同行するような変化が長

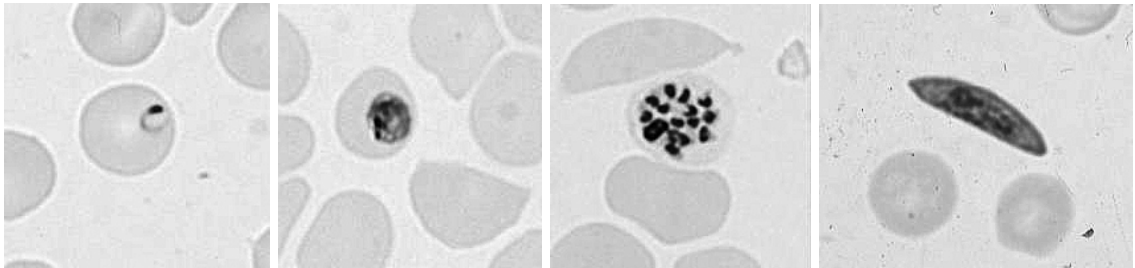


図 1 ヒト赤血球に感染した熱帯熱マラリア原虫 (ギムザ染色)<sup>5)</sup>  
左より、リング、トロフォゾイト、シゾント、雌性生殖母体



図 2 シャルル・ラヴラン<sup>6)</sup>  
マラリア原虫の発見

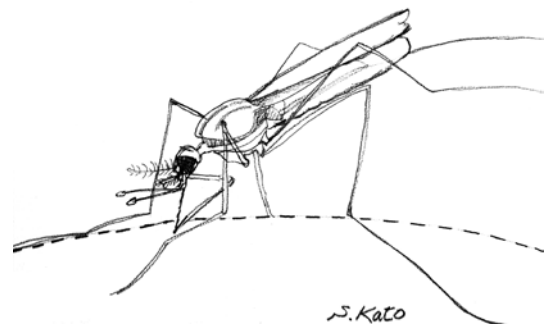


図 3 ハマダラ蚊<sup>7)</sup>  
尾を上にして刺す姿勢がシマカなどの他の蚊と異なる。

\* 5 堀井俊宏提供

\* 6 (C) Mary Evans Picture Library/amana images

\* 7 加藤茂孝画

い間に起きたものと考えられている。

かつて、ヒトのマラリアには4つの種類があると言われていた。熱帯熱マラリア (*Plasmodium falciparum*)、三日熱マラリア (*P. vivax*)、四日熱マラリア (*P. malariae*)、卵形マラリア (*P. ovale*) である。この内、熱帯熱マラリアが最も重篤で、死亡率も高い。

## 2. サル起源

サルマラリアの一種である *P. knowlesi* は顕微鏡検査では四日熱マラリアと区別が難しいため従来ほとんど報告例はなかったが、近年 PCR (Polymerase chain reaction ; ポリメラーゼ連鎖反応) で確実な判断ができるようになり、症例が多数報告されるようになった<sup>\*8</sup>。したがって、*P. knowlesi* はヒトに感染する第5のマラリアと言われるようになった。マラリア原虫の系統樹を図に示す (図4<sup>\*9</sup>)。

2015年5月のマレーシアからの報告によれば、マラリア患者の内66% (2584人) は上記のサルマラリア *P. knowlesi* に由来するという。さらに、他のサルや類人猿が持つマラリアとヒトマラリアとの遺伝子の比較から、ヒトに感染するすべてのマラリアはサルまたは類人猿起源である可能性が高いことがわかってきた<sup>\*10</sup>。現在では、サルとの共通先祖からヒトが進化した後で、三日熱、四日熱、卵形マラリア原虫はヒトに付いてきたものと考えられ、熱帯熱

マラリア原虫は、いったんゴリラに付いていて、その後ヒトに戻ってきたと考えられている。原虫感染症であるマラリアもまた人獣共通感染症であった。

前述のようにヒトマラリアはヒトを宿主に特異的に分化しているが、ゴリラ、チンパンジー、オランウータン、ヤブネズミ、ヤマアラシ、モモンガ、キジ、ヤケイ (野鷲)、トカゲやヘビにさえ存在する。

## 3. 複雑な生活環

マラリア原虫は脊椎動物で無性生殖を、昆虫で有性生殖を行う。したがって、ヒトは最終宿主ではなく中間宿主である (図5<sup>\*5</sup>)。ハマダラカで有性生殖を行って増殖した原虫は、スポロゾイト (sporozoite 胞子が殻の中で分裂して外に出たもの) として唾液腺に集まる性質を持つ。このため、この蚊に吸血される際に蚊の唾液と一緒に大量の原虫が体内に送り込まれる。血液中に入ると45分程度で肝細胞に取り付く。肝細胞中で1-4週間かけて成熟増殖し、分裂小体 (メロゾイト merozoite) が数千個になった段階で肝細胞を破壊し赤血球に侵入する。赤血球内のヘモグロビンを栄養にして増殖する (図6<sup>\*5</sup>)。赤血球内で8-32個に分裂すると赤血球を破壊して血液中に出る。分裂小体は新たな赤血球に侵入しこのサイクルを繰り返す。

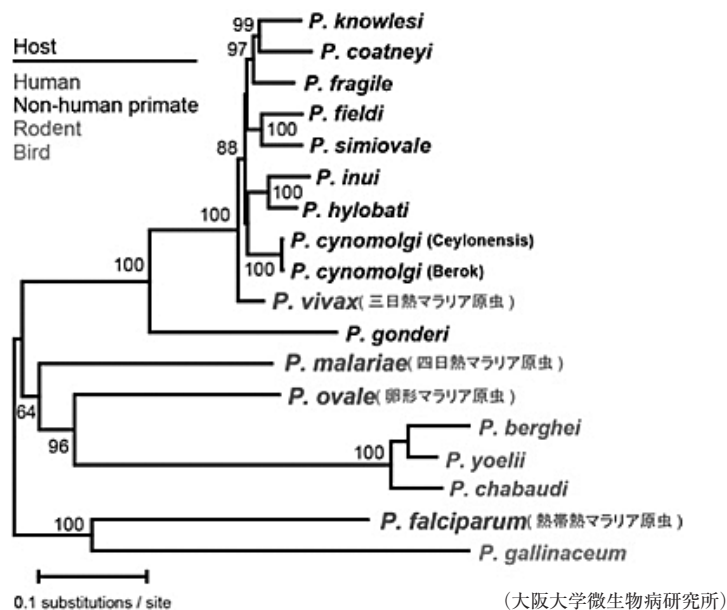


図4 マラリア原虫の系統樹<sup>9)</sup>

\* 8 Singh B et al. A large focus of naturally acquired *Plasmodium knowlesi* infections in human beings. *Lancet*; 363(9414):1017-24. (2004).

\* 9 <http://www.biken.osaka-u.ac.jp/lab/protozool/research.html>

\* 10 <http://www.promedmail.org/direct.php?id=20150526.3387565>

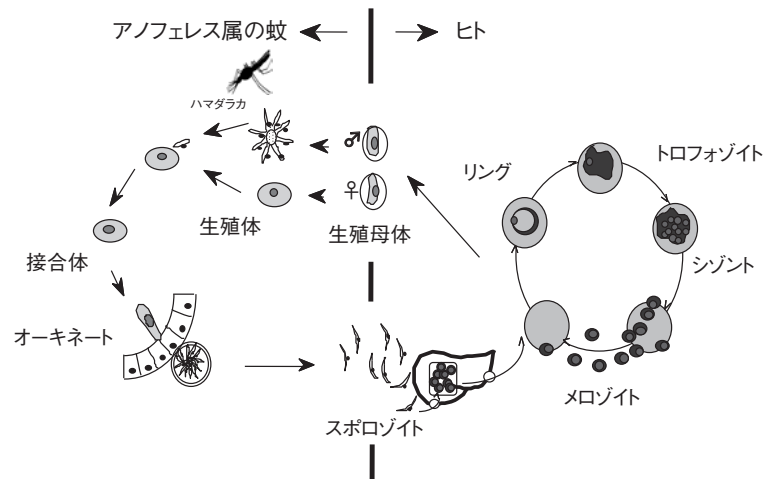


図5 熱帯熱マラリア原虫の生活環<sup>5)</sup>

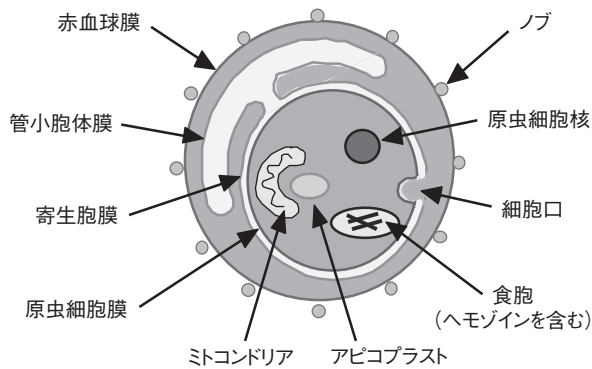


図6 赤血球内の熱帯熱マラリア原虫<sup>5)</sup>



図7 ウガンダのマラリアクリニックを訪れる脳性マラリアの幼児<sup>5)</sup>

#### IV. 症状と回帰性

高熱や頭痛、吐き気などの症状を呈する。悪性の場合には脳マラリア(図7<sup>\*5)</sup>)による意識障害や腎不全などを起こして死亡する。

発熱などの症状が繰り返されるのは以下の理由による。マラリア原虫が赤血球で増殖して赤血球内のヘモグロビンを消化するが、後に残ったヘムを重合した結晶であるヘモゾイン(hemozoin)が自然免疫を刺激して発熱、悪寒、震えなどの症状を出す<sup>\*11</sup>。このヘモゾインの処理が一段落すると症状は治まる。増殖して放出されたマラリア原虫が次の赤血球を破壊して、ヘモゾインが出ると再び症状が出る。発熱の原因には、他にも赤血球から放出されたマラ

リア原虫(メロゾイト)を異物と認識した免疫反応による発熱もあると考えられる。

三日熱マラリアと卵形マラリアは48時間ごと、四日熱マラリアは72時間ごとに発熱と解熱を繰り返すが、いずれも発症初期では毎日発熱する。熱帯熱マラリアの場合には周期性は薄い。これは、他の三種類のマラリアに比べて赤血球内での増殖の同調性が良くないためである。

#### V. 媒介する蚊

ハマダラカ以外の蚊はマラリア原虫を媒介できない。また、そのハマダラカの属は世界中に430種類もいるが、その内の70種類ほどがマラリア原虫を媒介できる。吸血するのは雌の蚊だけである。これ

\* 11 Coban C et al. Toll-like receptor 9 mediates innate immune activation by the malaria pigment hemozoin. J Exp Med. 201 (1):19-25 (2005).

は赤血球を卵の栄養にするのが目的だからである。そしてマラリア原虫を持つ蚊が人を刺した時に、蚊の唾液の中に含まれるマラリア原虫が刺された人の血中に入る事から感染が成立する。

## Ⅵ. マラリアに対抗するための ヒト遺伝子の変異

マラリア原虫は人類集団に大きな影響を与えてきた。それは、種々のヘモグロビン異常症が自分自身の生存には不利になるにもかかわらず、マラリアに抵抗性を示す利点があったので集団に残されてきたことからわかる。つまり、人類がマラリアに対抗して生き残るために、遺伝子自らが変異してきた結果である。

### 1. 鎌状赤血球症

鎌状赤血球を引き起こす遺伝子型は熱帯アフリカ、地中海沿岸部、中東に多く分布する。この病気では赤血球の形が、扁平の球体(円盤のような)ではなく、三日月型をしている。見方によっては、農作業で使う鎌のように見えることから名づけられた。鎌状赤血球因子を両親から受け継ぐと(遺伝子型はS/Sのホモ)貧血、呼吸困難など重篤になるが、片方の親からの場合(遺伝子型はA/Sのヘテロ)では異常が軽微なことが多い。熱帯熱マラリア原虫はこの両方の赤血球に侵入できるが、遺伝子型がA/Sのヒトでは重症化せず、死亡することはない。鎌状赤血球は脆弱(ぜいじゃく)で、原虫が侵入すると赤血球を破壊して溶血するのでマラリア原虫が増殖できなくなる。アフリカ大陸では鎌状赤血球因子の頻度は20%を超える地域もあるが、マラリアの無いアフリカ系米国人ではこれが減少している。

### 2. 地中海貧血

ヘモグロビン $\alpha$ 鎖や $\beta$ 鎖がなくなる地中海貧血症(サラセミア *thalassemia*)は地中海沿岸部から中東、インド亜大陸、東南アジアと広くベルト状に分布するが、これを持つ赤血球もマラリアに抵抗性を示す。

### 3. G6PD(グルコース6リン酸脱水素酵素)欠損症

マラリアの分布地域に多く、マラリア抵抗性があると考えられている。

### 4. 楕円赤血球症 (Ovalocytosis)

パプアニューギニアなどメラネシアでは赤血球が卵形になる オバロサイト (Ovalocyte) が高頻度に分布し、マラリアに抵抗性がある。

### 5. ダフィー (Duffy) 抗原陰性

三日熱マラリア原虫は赤血球膜タンパク質であるダフィー抗原(+)を赤血球侵入のレセプターとすることがわかっているが、西アフリカではDuffy抗原(-)が圧倒的であるので、三日熱マラリアがほとんどない\*<sup>12</sup>。

## Ⅶ. パナマ運河の成功は蚊の対策の成功

1869年レセップス (Ferdinand Marie Vicomte de Lesseps, フランス, 1805年-1894年)は、スエズ運河の開通に成功した。完成当時164km、深さ8mであったが、改修を重ねて2010年では、193km、深さ24mになっている。南北の交互一方通行であるが、途中4カ所ですれ違い可能。いくら平地の砂漠地帯を掘り下げただけとはいえ、熱帯地方でのこの長さでは難工事であった。1858年のスエズ運河会社設立から11年掛っている。開通を記念してエジプト総督イスマイル・パシャ (Ismail Pasha, 1830年-1895年)からヴェルディ (Giuseppe Fortunino Francesco Verdi, 1813年-1901年)へ作曲の依頼がありオペラ「アイダ (Aida)」が1871年に初演されている。長い間の懸案であった、地中海とインド洋を繋ぐ海の道がついに完成した。ヨーロッパからアジアまでは、アフリカ最南端の喜望峰を回って遠路はるばる行くしかなかった時代の人々にとっては、文字通り新時代を切り開く画期的な大事業であった。しかし、その一方で不幸なことに、この開通以後、ヨーロッパ諸国によるアフリカ大陸の植民地化が加速されている。このように人の行う事業の結果には裏と表の側面がある。

この成功に気を良くしてレセップスは、1880年太平洋と大西洋を繋ぐ海の道の開削(かいさく)に挑んだ。二つの大洋の直線距離が短いパナマ地峡を運河の候補地として選んだのは当然である。しかし、彼にとって2匹目のドジョウはいなかった。彼には、スエズ運河の時とは異なり大きな2つの難題が降り

\* 12 田邊和術 病気のバイオサイエンス「マラリアを知る」 [http://www.biken.osakau.ac.jp/biken/BioScience/page22/index\\_22.html](http://www.biken.osakau.ac.jp/biken/BioScience/page22/index_22.html)

注いだ。1つは、二つの大洋の間に高低差のある事である。単純な掘削工事では上手く行かない。陸地の湖を繋いで行くと言う方針は正しかったが、大洋間だけでなく海面と湖の間の標高が異なってさえた。2つ目には、マラリアと黄熱で作業員の発症、死亡が続出したことである。艱難辛苦を重ねたが、レセプスは1889年事業を諦めた。

この後を受け継いだのが米国である。1903年コロンビアからパナマ共和国を独立させた。そして、1つ目の問題であった地形による難題は、閘門（こうもん）を使用して、船が通る度に水面の高さを段階的に調節して解決した。高さ調節が必要なので、船の通過には平地の時とは違って時間がかかることになる。2つめの熱帯感染症については、その原因が蚊媒介性のマラリアと黄熱であることから、徹底的に蚊の駆除に取り組み、1905年に解決した。この蚊媒介性感染症の問題解決の功労者が陸軍軍医のゴース（William Crawford Gorgas, 1854年－1920年）であった。彼はアメリカの陸軍軍医で1898年－1902年にキューバのハバナ、1904年にパナマ運河の衛生監視官となって、この地方から黄熱とマラリアをほとんど排除することに成功した。1914年、軍医総監に就任。

2つの難問解決で1914年パナマ運河が開通した。その後長くパナマ運河はアメリカの管理下に置かれていたが、1999年パナマに返還された。長さ80km、1番浅い所で12.5mである。

ゴースのハバナ赴任中の1900年に、陸軍軍医ウォルターリード（Walter Reed, 1851年－1902年）が黄熱対策の為に派遣されてきた。そして1901年キューバの眼科医カルロス・フィンレー（Carlos Finlay, 1888年－1933年）との人体実験により黄熱が蚊で伝染することを突き止めている。ゴースによる蚊の対策の徹底はこれらの知見を基にしている。

現在米軍の陸軍軍医学校にはウォルターリード研究所があり、現在でも感染症の研究・対策で重要な活動をしている。また、その後1942年にマラリア対策の効果的な実施の為に米国の疾病対策センター（CDC：Centers for Disease Control and Prevention）が設立されている。CDCの最初の名称がOffice

of National Defense Malaria Control Activitiesである。その後、度々名称を変更し、組織を拡大して現在に至っている。つまり、今や世界の感染症を広く扱っている米国のCDCは、最初はマラリア対策からスタートしている。

パナマでは、その当時のマラリア死亡の中心であった熱帯熱マラリアは排除したが、三日熱マラリアの流行は残った。

## Ⅷ. マラリアの現状

### 1. 流行地域

現在のマラリア流行地を示す（図8<sup>\*13</sup>）。97カ国で流行しており、世界保健機構（WHO）の推計（2013年）によると、年間1億9,800万人の罹患者と58万4千人の死亡者がある<sup>\*14</sup>。死亡例の90%はアフリカ、それもサハラ以南のアフリカである。そこでの5歳未満の小児の死亡の78%の原因がマラリアである。アフリカ以外に、アジアや南太平洋諸国、中南米でも多くの発生がみられる。重症化しやすく死亡率も高い熱帯熱マラリアは、アフリカやアジア・太平洋の熱帯地域が流行の中心（図9<sup>\*15</sup>）だが、三日熱マラリアは、南米、東南アジアなどに多い（図10<sup>\*16</sup>）。韓国や中国といった温帯地域でも問題になっている。図9と10の比較から、一口にマラリアと言っても、2種類のマラリアの分布が大きく違う事が分かる。赤血球表面に三日熱マラリアのレセプターであるダフィー抗原を持たない黒人は遺伝的に三日熱マラリア原虫に感染しにくく、従来、三日熱マラリアの流行は、アフリカではないとされたが、アジア系住民の流入増加もあり、東アフリカを中心に報告されるようになった。熱帯熱マラリアと三日熱マラリアの両方がみられる地域では、マラリア対策が進み、流行の中心が熱帯熱マラリアから三日熱マラリアに移り、現在、東南アジアや中南米ではマラリア患者の総数が減少するとともに、相対的に三日熱マラリアの比率が増している。卵形マラリアや四日熱マラリアは、熱帯熱マラリアや三日熱マラリアに比べて感染者は少ない。

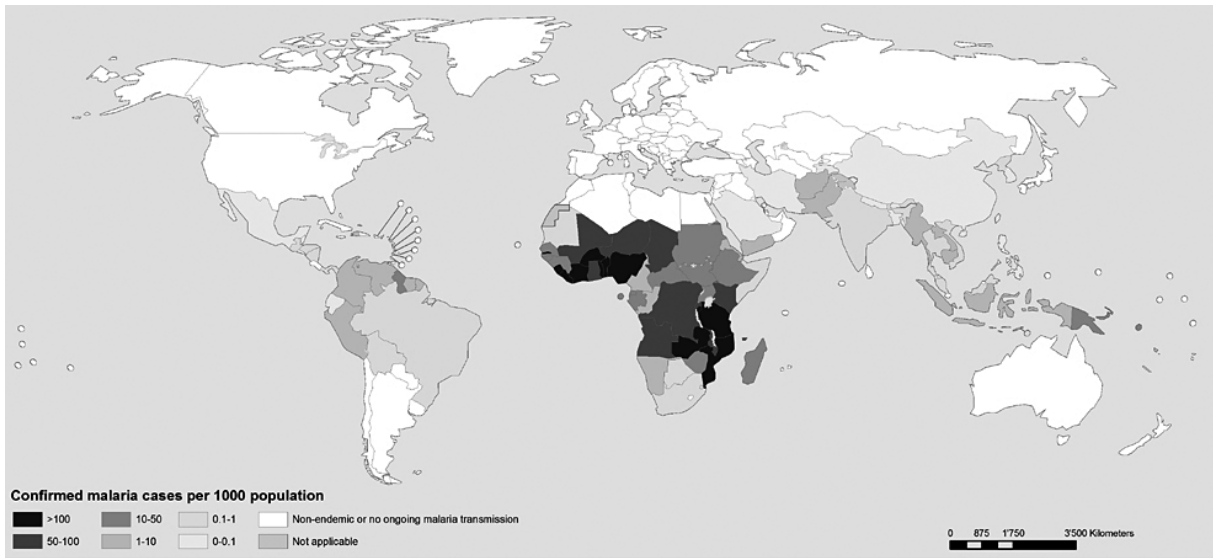
\* 13 [http://www.who.int/gho/malaria/malaria\\_003.jpg?ua=1](http://www.who.int/gho/malaria/malaria_003.jpg?ua=1)

\* 14 10 facts on malaria (April 10, 2015). [www.who.int/features/factfiles/malaria/en/](http://www.who.int/features/factfiles/malaria/en/)

\* 15 Gething, P W et al : A Long Neglected World Malaria Map : Plasmodium vivax Endemicity in 2010. PLOS Neglected Tropical Diseases. Sep 6, 2012 DOI : 10.1371/journal.pntd.0001814.

\* 16 Gething PW et al.: A new world malaria map : Plasmodium falciparum endemicity in 2010. Malar J. Dec 20 2011 ; 10 : 378. doi : 10.1186/1475-2875-10-378.





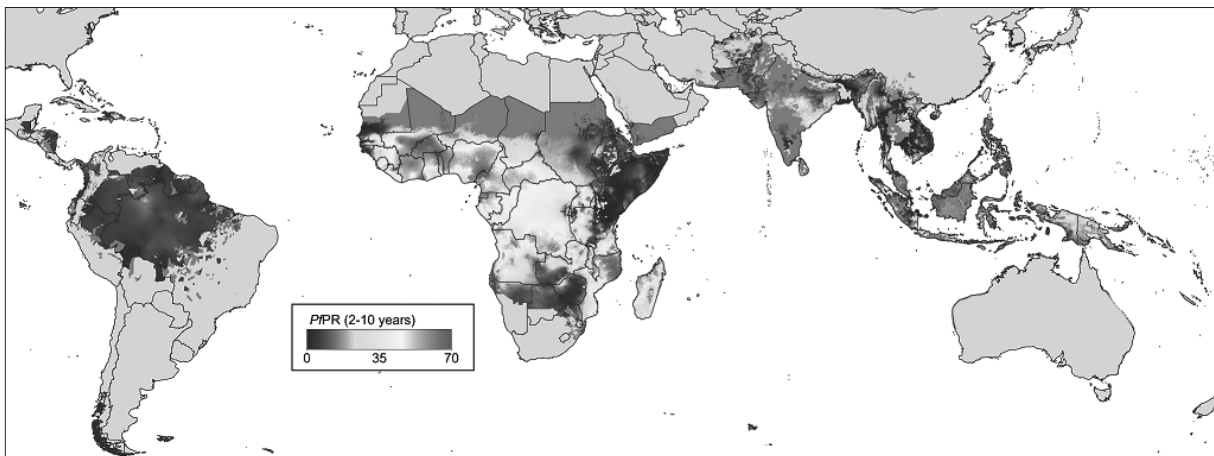
The boundaries and names shown and the designations used on this map do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted and dashed lines on maps represent approximate border lines for which there may not yet be full agreement.

Data Source: World Malaria Report 2014  
Map Production: Global Malaria Programme  
World Health Organization



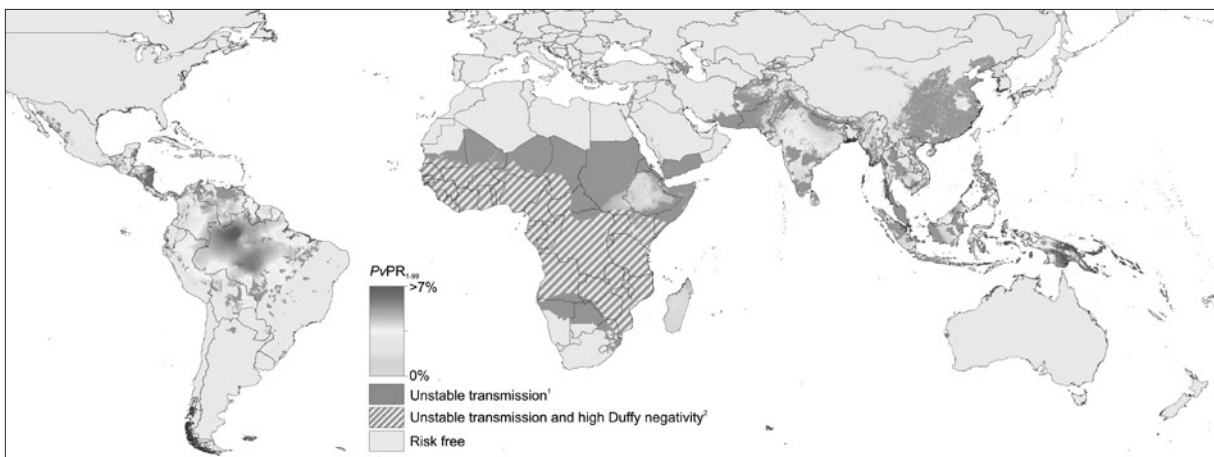
© WHO 2014. All rights reserved.

図8 マラリアが流行している国 (2013年)<sup>13)</sup>



(Gething PW)

図9 熱帯熱マラリアの流行地 (2010年)<sup>15)</sup>



(Gething PW)

図10 三日熱マラリアの流行地 (2010年)<sup>16)</sup>

旅行医学の領域でもマラリアは重要な疾患で、全世界では、旅行者が帰国してから発症する例が年間約3万例あるとされている。マラリアに対して免疫がない旅行者では、診断・治療の遅れは致命的であるので、的確な早期対応が求められる。日本国内での報告数は、1990年代は増加傾向を示し、2000年には年間154例に達したが、最近は年間50～70例で推移している(表2<sup>\*17</sup>)。国内での報告は輸入例に限られるが、推定感染地域の流行情報を反映し、アジア地域での感染例では三日熱マラリア、アフリカ地域での感染例では熱帯熱マラリアが多い。輸血(保存血、血小板、交換輸血)、針刺し事故などによる感染も起こり得る。日本国内では、1991年の輸血マラリア<sup>\*18</sup>を最後に、輸入例以外の報告はない。また、マラリア原虫を媒介するハマダラカは、日本国内にも生息している<sup>\*19</sup>。

2000年以降、対マラリア政策が次第に成功し始めてきた。WHOの2013年の推計によれば、2000年から2013年の間に、死亡率が47%減少した。特にアフリカでは54%も減少している<sup>\*20</sup>。サハラ以南のアフリカでは、2歳から10歳の子供の感染率は、2000年の26%から2013年の14%へと低下している。死亡率も、5歳未満児についてみれば、世界全体で53%、アフリカでは58%の減少と推定されている<sup>\*21</sup>。

表2 日本におけるマラリア報告数<sup>17)</sup>

年	日本におけるマラリア報告数				
	三日熱	四日熱	卵形	熱帯熱	不明
1999	52	0	3	43	14
2000	57	2	6	64	25
1	39	1	4	54	11
2	35	2	3	38	5
3	40	2	6	30	0
4	34	1	7	32	1
5	25	2	2	38	0
6	21	2	4	31	4
7	25	0	2	23	2
8	18	1	1	35	1
9	14	0	1	37	4
10	22	1	5	42	4
11	29	3	1	44	1
12	19	2	4	40	7
13	7	2	2	29	7

\* 17 <http://www.nih.go.jp/niid/ja/survei/2085-idwr/ydata/5194-report-ja2013-20.html>

\* 18 狩野繁之、鈴木守：日本における輸血マラリア。日本熱帯医学会雑誌 22(4)：193-198, (1994)。

\* 19 <http://www.nih.go.jp/niid/ja/kansennohanashi/519-malaria.html>

\* 20 Murray CJ et al. Global malaria mortality between 1980 and 2010 : a systematic analysis. Lancet. Feb 4 ; 379(9814):413-31 (2012) .

\* 21 WHO「2014年版世界マラリアレポート」要約

[http://www.mnmj.asia/malaria/pdf/world\\_malaria\\_report2014.pdf#search=%E4%B8%96%E7%95%8C%E3%81%AE%E3%83%9E%E3%83%A9%E3%83%AA%E3%82%A2%E5%B9%B4%E6%AC%A1%E5%A4%89%E5%8C%96](http://www.mnmj.asia/malaria/pdf/world_malaria_report2014.pdf#search=%E4%B8%96%E7%95%8C%E3%81%AE%E3%83%9E%E3%83%A9%E3%83%AA%E3%82%A2%E5%B9%B4%E6%AC%A1%E5%A4%89%E5%8C%96)

## 2. 医療インフラや衛生環境のレベルと流行

マラリアは蚊が年間を通じて生育できる熱帯でのみ流行するものであろうか？蚊の対策が十分に行えないと亜熱帯、温帯でさえ流行する。温帯に属する朝鮮半島の朝鮮民主主義人民共和国ではマラリアが常在している。大韓民国にも患者の発生報告がある。

三日熱マラリア原虫は、冬季の寒さで蚊の成虫が年中生存できる条件がなくとも、感染したヒトの肝臓細胞内で長期間生存(睡眠状態)できるように生活環を変えてきた。つまり、肝臓内では分裂しないヒプノゾイト(hypnozoite)として休眠し、夏場になると肝臓細胞内で分裂/増殖を始める。これが冬季は寒冷になる地でもマラリアが発生する理由である。

熱帯地方でも、蚊の対策を徹底して行っている国(たとえばシンガポールなど)はマラリアの発生が少なく抑えられている。医療インフラの整備や公衆衛生行政が機能的に行えるかどうかで、マラリアのみならず、感染症の流行の有無や程度は左右される例である。

## 3. 三大感染症

WHOが定める三大感染症はエイズ、結核、マラリアである。いずれの感染症も患者数が多く、流行地域が広いことから指定されている。マラリア根絶にはさらなる世界的な取り組みが必要と思われることから、世界マラリア・デー(World Malaria Day : 5月24日)は、全世界で行われているマラリア制御の努力を互いに認識する機会として、2007年5月、WHOによって制定された。同じように、世界結核デー(3月24日)、世界エイズデー(12月1日)が制定されている。

中低所得国におけるこの三大感染症対策に資金を提供する機関として、世界エイズ・結核・マラリア対策基金(グローバルファンド)が2002年1月、スイスに設立された。

グローバルファンドは、G7を初めとする各国の政府や民間財団、企業などから大規模な資金を調達し、中低所得国が自ら行う三大感染症の予防、治療、感染者支援、保健システム強化に資金を提供してい

る。国連内の基金とか個人や企業の出資による民間財団ではなく、官民パートナーシップによることが大きな特徴である。このグローバルファンドの戦略・投資・効果局長に長年ユニセフなどで活躍した国井修が2013年に就任している。

## Ⅸ. 抗マラリア薬の開発 (表3)<sup>\*22</sup>

### 1. キナ (quina)

南アメリカ原産のアカネ科の薬用樹木。以前は、キニーネ製造の原料。ヨハン・ダビット・ウィース (Johann David Wyss, 1743年-1818年) 原作の『スイスのロビンソン』をTVの世界名作劇場でアニメーション化した「家族ロビンソン漂流記 ふしぎの島のフローネ」(1981年1-12月)では、マラリアにかかったフローネを治すために、医師である父親がキナを探し求めて治療するエピソードが出てくる。

### 2. キニーネ (またはキニン、Quinine)

キナの樹皮に含まれるアルカロイド。マラリアの特効薬としてヨーロッパ諸国によるアフリカ進出の時代から第二次世界大戦頃までは大変重要であった。その後、キニーネの構造を元にクロロキンやメフロキンなどの人工的な抗マラリア薬が開発され、副作用が強いキニーネの使用は減ってきた。しかし、キニーネは内服薬としては使用されなくなったが、重症マラリアの場合にはドキシサイクリン (doxycycline) とともに点滴静注として特効性があり、国内外で使用されている。また、東南アジアおよび南アジア、アフリカ、南アメリカ中北部といった赤道直下で熱帯熱マラリアにクロロキンやメフロキンに対する耐性原虫が増え、現在では再び治療に利用されている。

また強い苦味を持つので、トニックウォーターに

苦味剤として添加されている。日本では劇薬に指定されており、その代わりにキナ抽出物が既存添加物として認可されている。

### 3. クロロキン (chloroquine)

1934年にドイツで合成されたが、毒性の強さから実用化されなかった。しかし、太平洋戦争中日本がインドネシアのプランテーションを占領したため、米国ではキニーネが入手できなくなり、4万種類の化合物をスクリーニングし、1943年に米国で抗マラリア薬として市販された。現在ではクロロキン耐性のマラリア原虫が世界に蔓延したためクロロキンが用いられることは少なくなった。

このクロロキンについては、1959年にクロロキン網膜症という重篤な副作用が報告された。これはマラリアとは関係なく、日本では、慢性腎炎や、癲癇 (てんかん) などに効果があるとされた (実際はこれらに対し効果はなかった) ことからクロロキンが1955年頃から使用され、薬害患者の大量発生につながった。

これは、クロロキンの長期投与により眼底黄斑が障害され、網膜血管が細くなり視野が狭くなってしまふことによる。クロロキン網膜症には治療法が無く、薬の服用を中止しても視覚障害が進行する。日本でのクロロキン網膜症患者は1,000人以上に及んだ。米国での報告や警告があったにもかかわらず、適切な対応が取られなかった為に、被害を拡大するという残念な経過をたどった。なお、全身性エリテマトーデス、関節リウマチの治療薬として有効性と安全性が認められ、日本以外の世界各国では広く使用されている。

### 4. メフロキン (mefloquine)

内服薬として用いる。キニーネに類似の化学構造

表3 抗マラリア植物と抗マラリア薬<sup>22)</sup>

名称	材料	メモ
キナ	南アメリカ原産のアカネ科の薬用樹木	キニーネ製造の自然原料
キニーネ	キナの樹皮に含まれるアルカロイド	クロロキンやメフロキン耐性マラリアに使用
クロロキン	合成品	クロロキン耐性マラリア有
メフロキン	合成品	メフロキン耐性マラリア有
アルテミシニン	クソニンジン ( <i>Artemisia annua</i> ) から分離・命名	クソニンジン漢方薬。多剤耐性熱帯熱マラリアにも有効
マラロン		赤血球内マラリア原虫の成長阻害。主に予防用

\*22 日谷明裕ほか、マラリアに対する治療薬。臨床免疫・アレルギー科 62(4):447-454(2014)。

を持つ物質として1970年代に米国のウォルター・リード陸軍研究所で開発された。

## 5. アルテミシニン (artemisinin)

多薬剤耐性をもつ熱帯熱マラリアにも効果がある。古くから漢方薬として利用されていたヨモギ属の植物のクソニンジン (*Artemisia annua*) から分離されたのでその植物名をとって命名された。この植物の中国名から、チンハオス (青蒿素) とよばれる。アルテミシニン系薬として複数種類が存在する。WHO が推奨して、ほとんどのサハラ以南のアフリカ諸国で使用され、現在マラリアによる死亡者がこの10年で劇的に減少しているのは、この薬のお陰である。2015年のノーベル生理学・医学賞が寄生虫への薬剤の開発に授与されたが、イベルメクチン (ivermectin) 開発の大村智、ウイリアム・キャンベル William C. Campbell と共にアルテミシニン開発のトゥ (屠) ユーユー Youyou Tu (中国) に与えられた。

## 6. マラロン (Malarone)

アトバコン Atovaquone とプログアニル Proguanil の合剤である。

治療薬であるが、主に予防薬として使われている。赤血球内に寄生したマラリア原虫の成長を妨げる。価格は日本国内で安く設定されたので、治療用としてはそれほど高価ではないが、予防用として毎日投与となると、メフロキンの週1回に比べて、大変高つく。

私も2011年アフリカに調査で行ったときに予防用に処方されて持参したが、大変高価であった。しかし、マラリアに罹ることを思えば、価格は問題ではない。

## 7. 抗マラリア薬の一斉投与は有効か？

2014年中国が、インド洋の小島で抗マラリア薬を一斉投与して、その島でのマラリア発生率を劇的に減少させた。そして、マラリアワクチンよりも、抗マラリア薬の一斉投与の方がマラリア排除には効率的かつ安価であると主張している。抗マラリア薬の体内保持期間や新たに出生する世代に対してはどうするかなど、2年目以降の対策に問題が残る。小規模では劇的な効果をもたらすだろうが、この方式では、大規模、大地域の対策には、問題があると指

摘されている。

## X. マラリア対策の現状と問題点

### 〈現状〉

- 1) 抗マラリア薬による予防内服、および治療用投薬を基本とする。
- 2) 殺虫剤の散布による媒介蚊の駆除、および殺虫剤を含む蚊帳 (オリセット® ネット Olyset® Net) の使用を推奨。

### 〈問題点〉

- 1) 薬剤耐性マラリア原虫が出現して、主要な抗マラリア薬が無効となりつつある。その影響で1981年以降2000年頃まで、マラリア患者数は増加の一途であった。特に1995年以降の患者数増加は、耐性マラリアが原因である。また、抗マラリア薬の開発や使用方法に問題がある事が指摘されている。

「叡智を集めた抗マラリア剤の開発を進めておきながら、それを適応する際には個人や資本の利益が最優先されました。薬剤は患者の救世主ではなく商品として扱われました。薬剤管理が適切に行われなかったり、有効量以下の投与が行われたり、あるいは二剤併用投与が守られなかったりして、薬剤耐性原虫の発生を加速させたのです」(夏野徹也、文献2)。

しかし、2000年以降は、種々の対策の効果が総合的に出始め、患者数と死亡率が共に大きく減少してきた。

- 2) 殺虫剤に対する耐性を獲得したハマダラカが出現している。

DDT (Dichloro-diphenyl-trichloroethane ; ジクロロジフェニルトリクロロエタン) の略) は、かつて使われていた有機塩素系の殺虫剤である。

1873年にオーストリアのツァイドラー (Othmar Zeidler) によって合成され、1939年にスイスのパウル・ミュラー (Paul Hermann Müller, 1899年 - 1965年) によって殺虫効果が発見された。ミュラーはこの功績によって1948年にノーベル生理学・医学賞を受賞。その後、第二次世界大戦によって日本の除虫菊の供給が途絶えた米国で実用化

された。非常に安価に大量生産ができる上に少量で効果があり、ヒトや家畜に無害であるように見えたため爆発的に広まった。

日本では、戦争直後の衛生状況の悪い時代、米軍が持ち込んだ DDT による、シラミなどの防疫対策として初めて用いられた。外地からの引揚者や、一般の児童の頭髪に粉状の薬剤を浴びせる防除は、戦後の風景であった。また、米軍機から市街地に空中撒布されたこともあった。衛生状態が改善した後は、農業用の殺虫剤として利用された。

戦後アメリカから日本に輸出されたものは、連合国軍最高司令官総司令部 (GHQ) からの援助として特別に許されたものであった。そのため、日本の農薬会社は、次第に BHC (ベンゼンヘキサクロリド) に代えて行った。日本では 1971 年 5 月に DDT の農薬登録が失効した。

2007 年現在、主に製造している国は中国とインドで、発展途上国に輸出されマラリア対策に使われている。農薬としても一部では使用されており、残留農薬となった DDT が問題になることがある。DDT の分解物の DDE、DDA は非常に安定しており、分解しにくく環境中に長く留まり影響を与える可能性があり、また食物連鎖を通じて生体濃縮されることがわかっている<sup>\*23</sup>。

### 〈成功した対策〉

オリセット<sup>®</sup>ネットは、殺虫剤のピレスロイド (pyrethroid) を練りこんだ蚊帳である。住友化学が開発して、蚊媒介性感染症とくに熱帯におけるマラリア予防に大きな貢献をしている。日本にない感染症に対する日本の国際協力として、マラリア流行地では高く評価されている (図 11<sup>\*24</sup>)。ハマダラカは午後 6 時頃から活動を開始する。一方、アフリカの子供たちは午後 9 時 - 10 時ころに蚊帳に入って寝る。したがって、蚊帳による対策効果は論文によって数値が異なるが、完全ではないとされている。

オリセット<sup>®</sup>ネット開発のきっかけは、1998 年に WHO の主導で始まった「ロールバックマラリアキャンペーン」というマラリア対策活動に、住友化学が参加したことにある。もともとは工場用網戸と



図 11 オリセット<sup>®</sup>ネットを入りに口に使用しているタンザニアの例<sup>24)</sup>

して使われていた技術を応用して、ピレスロイドを練りこむ方式を開発した。

2000 年に国連が「ミレニアム開発目標」を掲げたところから、需要が拡大し、住友化学は 2003 年にタンザニアの蚊帳メーカー AtoZ テキスタイルミルズ社に技術が無償で供与し、現地生産を開始<sup>\*25</sup>。2005 年に中国・大連、2006 年にベトナムにも工場を建設した。

マラリア防止と同時に、「現地における雇用の創出にも貢献しており、タンザニアにおけるオリセット関連の従業員は、最大で約 7,000 人の雇用機会を創り出している。

### 〈今後の対策〉

不妊蚊の開発が期待されている。

蚊が居なければマラリアも他の蚊媒介性感染症も伝播しないので、媒介するハマダラ蚊の絶滅には、もっとも有効な対策である。殺虫剤は有効であるが、環境汚染の問題と殺虫剤耐性蚊の出現の問題がある。そこで、殺虫剤以外の生態学的な蚊の対策として、卵から成熟した雌の蚊を不妊に導く方法が検討されている。いずれも雄の蚊の精子を遺伝的に改変して、交尾の結果、雌が産んだ卵から次世代の子孫を生まれなくする方法である。放射線で雄を不妊化する方法と、雄しか生まれなくするホルモンによる改変の 2 つの方法が現在試みられている。不妊化した雄の蚊を野外に放す実験が小規模ながら始まった。実験結果に関心が寄せられている。

\* 23 <https://ja.wikipedia.org/wiki/DDT>

\* 24 住友化学のマラリアへの取り組み <http://www.sumitomo-chem.co.jp/csr/olysetnet/initiative.html>

\* 25 「オリセット<sup>®</sup>ネット」の現地生産 <http://www.sumitomo-chem.co.jp/csr/olysetnet/initiative.html>

## XI. ワクチンの開発

マラリア原虫が複雑な生活環を持つこと（図5）から、効率よく増殖を抑えることが難しく、いくつかの試作ワクチンはあるが、未だに完成品はない。

2013年グラクソ・スミスクライン社によりマラリア・ワクチンの開発が報道された。このワクチンが実用化された場合、マラリア発症リスクが56%、重症化リスクが47%、それぞれ低減されるという。

ワクチン開発は、日本の大阪大学微生物病研究所のグループも行っている。

## XII. 他の感染症との関係

### 1. エボラ出血熱の影響

2015年の世界マラリアデーの前日の5月23日に、ランセット (Lancet online) に記事が出た<sup>\*26</sup>。エボラ出血熱の大流行に見舞われた西アフリカの3カ国（リベリア、シエラレオネ、ギニア）で、医療体制の崩壊により予防・治療が可能なマラリア症例でも適切な治療が受けられず、1万900人が死亡した可能性があるという推計である。この数はこれら3カ国でのエボラによる死者数とほぼ同じである（2015年6月24日現在、11,217人）。これら3カ国では殺虫剤処理が施された蚊帳オリセット<sup>®</sup>ネットの配布も滞っているため、さらに死亡が増える可能性も示唆された。

2014年のエボラ出血熱の大流行は、一つの感染症の大流行にとどまらず、その国が置かれている医

療体制（医療インフラ）、経済力などの弱さから、他の感染症にも多大な影響を及ぼすという悲しい例である。安全な出産にも影響があったと言われている。医療インフラの整備状況により感染症の被害レベルは大きく影響を受ける。

### 2. 梅毒の麻痺性痴呆のマラリア療法

オーストリアの精神科医ユリウス・ワーグナー＝ヤウレック (Julius Wagner-Jauregg, 1857年－1940年) は、梅毒の末期症状である麻痺性痴呆のマラリア療法を発明した。梅毒の病原体である梅毒トレポネーマは高熱に弱いので、患者を意図的にマラリアに感染させて高熱を出させ、体内の梅毒トレポネーマの死滅を確認した後キニーネを投与してマラリア原虫を死滅させるという治療法である。治療に用いるのは致死性の低い三日熱マラリア原虫である。梅毒の治療法としては他にサルバルサン投与による方法があったが、麻痺性痴呆には効果がなかったため当時としては画期的な治療法だった。1927年ノーベル生理学・医学賞を受賞。ただし、この療法は危険性が高いため、抗生物質が普及した現在では行われていない。

（文中、敬称を略させて戴きました）

### 謝 辞

多くの方に、貴重なコメントと修正を戴きました。感謝いたします。（50音順、敬称略）

伊東孝之、井上榮、牛田美幸、狩野繁之、木村幹男、大保京子、堀井俊宏、横佐知子

\* 26 Walker, PGT : Malaria morbidity and mortality in Ebola-affected countries caused by decreased health-care capacity, and the potential effect of mitigation strategies : a modelling analysis. The Lancet 15(7):825-832, July(2015). Published Online : 23 April 2015