

メラネシア東部の島嶼マラリア対策

1) 小島における9週間の集団投薬と殺虫剤浸漬蚊帳によるマラリア駆除

金子 明¹⁾ GEORGE K. TALEO²⁾ KARL H. RIECKMANN³⁾

(掲載決定:平成6年12月21日)

要 約

バヌアツは、アジア太平洋におけるマラリア帯の南東の辺縁に位置している。マラリアの流行性は南部においては北部より低く又感染は季節的であり、適切な対策法の実施は原虫陽性者を完全に除去しうる可能性が高いと考え、バヌアツ最南の島における全住民700人を対象とし、雨期直前の9週間に限定した集団投薬 (mass drug administration: MDA) と殺虫剤浸漬蚊帳の配布が小島におけるマラリア感染を断ち、その状態を維持できるかをみる実施可能性調査研究を行った。なおMDAは毎週1回のchloroquine 300mgとprimaquine 45mg及びこれに加えて第1, 5, 9週にchloroquine 300mgとpyrimethamine 75mg+sulfadoxine 1500mgの投与とした。MDAに先立ちバヌアツ南部の6島においてG6PD欠損症の罹患率を調査し、男性住民428名の内16名(3.7%)にG6PD欠損症を見出したが、最南の3島においては見出さなかった。1991年の9月から11月にかけてアネイチウム島においてこの対策法は実施され、MDAは大変良く住民に受け入れられ、全体で88.3%の達成率を得た。また全住民に対して680枚のpermethrin 0.5g/m²によって処理された蚊帳が配られた。対策前の雨期である1991年2月に21.5%だった同島の原虫陽性率はMDA終了時の1991年11月には0.37%に減少し、その後1993年2月までの5回の調査では2%以下を推移した。この間熱帯熱マラリア(Pf)は1例輸入例が見出されたのみで、その他の陽性例は三日熱マラリア(Pv)だった。又対策前、27.0%だった脾腫率はMDA終了時には5.6%に減少し、その後3%以下で推移した。同時期に殺虫剤浸漬蚊帳の配布のみが行われたマエラ島では、対策前の雨期に18.5%だった原虫陽性率は対策後の雨期には7.3%に減少したが、脾腫率には変化が見られなかった。又、何も対策の取られなかったタナ島のポートレゾルーション村では同期間に原虫陽性率が7.9%から26.8%に増加した。

以上の結果により、9週間に限定したMDAと殺虫剤浸漬蚊帳の配布により、メラネシアの小島におけるマラリア感染を遮断しPfの発生を抑えこみ、更にPvをかなりの程度根治しその状態を相当期間維持することが可能である事が示された。この対策法はアジア太平洋の島嶼のマラリア地帯の状況において、島毎に適用しうる有効なものであると考えた。

Key words: mass drug administration, impregnated bednets, malaria control, primaquine, Vanuatu, Melanesia

緒 言

アジア・太平洋のマラリア帯はユーラシア大陸の南部を縦走する「大陸マラリア」とそこから分岐して海洋上を展開する「島嶼マラリア」に分けて見ることができる。前者は中近東から始まりインドを経てインドシナ半島の諸国、ラオス、タイ、ベトナム、カンボジア等で激しい流行があり中国に至る。後者はインドネシア、フィリビ

¹⁾ 弘前大学医学部寄生虫学教室

²⁾ Malaria Section, Department of Health, Vanuatu

³⁾ Army Malaria Research Unit, University of Sydney

ンより南西太平洋のメラネシアの島々に展開する。即ちイリアンジャヤ、バブアニューギニア、ソロモンと拡がりバヌアツを南東の限界として終わっている。それより先のニューカレドニア、フィジー、更にポリネシア、ミクロネシアの島々にはマラリアの浸淫性は存在しない(Molineaux, 1988)。

南西太平洋の島嶼のマラリアの最大の特徴はその浸淫性を支えている生態系が島毎に隔絶されていることであろう。媒介蚊が島から島へ飛翔するにはその間隔は大きすぎ、又大陸に比べると人間の移動も相当程度制限される。このことから島嶼のマラリア地帯においては島毎に対策を進めていくという戦略が考えられる。

WHO (1993) は世界のマラリア地帯を主要な疫学的範疇に分類し、その特徴に応じた対策法を提唱している。それによると南西太平洋の島嶼のマラリア地帯は、高地、森林や砂漠周辺のものとともに、辺縁のマラリア (fringe malaria) としてまとめられ、マラリア流行の勃発 (malaria epidemics) が特徴として挙げられている。これらの地域ではこの流行発生に対する予防と処置が重要であり、能動的患者発見 (active case detection) や治療を用いた対策が適用できるとしている。

現在、媒介蚊対策としては殺虫剤浸漬蚊帳が注目されているが、この方法がどこまでマラリア対策に寄与するかについては、はっきりした結論が得られていない。また、マラリア対策における DDT 残留噴霧の失敗で明らかかなように、なにか単一の画期的な方法が見出され、それによって対策が可能になるということはず期待できない (Rozenaal, 1989)。

バヌアツにおいてはマラリア媒介蚊として、*Anopheles farauti* 一種が見いだされ、熱帯熱マラリア (*Plasmodium falciparum*: Pf), 三日熱マラリア (*P. vivax*: Pv), 希に四日熱マラリア (*P. malariae*: Pm) の症例をみる。当地においては1973年にコンドミニウム政府によって始められた DDT 室内残留噴霧は主要なマラリア対策として計9つの島で1981年まで続けられたが著明な効果を見ないまま1982年に中止され、その後は患者管理を中心とした対策が取られてきていた (Sakya, 1987)。1970年代、人口千人当たり年間患者発生数 (Annual Parasite Incidence: API) は50以下であり、血液原虫陽性者における Pf の割合は30%以下であったが、1981年頃より状況が悪化し、ここ十年来、API が160例余、内 Pf が70%と言う状態が続いてきていた (Kaneko, 1988)。

アネイチウム島は人が定住するバヌアツ最南の孤島であり、人口約700人である。即ち前述のマラリア帯の南東の限界に位置している。バヌアツ南部は北部よりマラリアの浸淫性は低く、又伝搬は季節的であり適切な対策の実施により原虫陽性者を除去しうる可能性が高いと

考えた。

この島の全住民700人を対象として雨期直前の9週間に限定した抗分裂体薬と primaquine による集団投薬 (mass drug administration: MDA) を殺虫剤浸漬蚊帳の配布と並行して行うことにより、この小島のマラリア感染を断つ可能性につき調査研究を行ったのでこれを報告する。

尚、primaquine は G6PD 欠損症を持つものに対して時として溶血発作を起こすことが知られており、MDA に先立ちバヌアツ南部における G6PD 欠損症の分布について調査した。

対象並びに方法

1. 対象地域

バヌアツはメラネシアの南東に位置し、太平洋上に浮かぶ大小80余の島からなる。1991年の人口は150,600人であった。これらの島々は16のグループに分けられ、それぞれの人口及び略称を Fig. 1 に示した。

集団投薬と殺虫剤浸漬蚊帳の配布は人が定住するバヌアツ最南の小島であるアネイチウム島にて行った。同島は南緯20度12分、東経169度47分に位置する、東西16キロ南北14キロの火山性のほぼ円形の島である。内陸部は木々に覆われ最高地点は850メートルである。人口約700人が3個の主要な村と数個の小集落に分かれて住む。同時期に殺虫剤浸漬蚊帳の配布は東部のマエツ島全体 (人口約2500人) にも行われ、何も対策の取られなかった隣のタナ島のポートレゾリューション村 (人口約800人) と併に対象とした。又 G6PD 欠損症の調査は南部の6島において行った。

2. マラリア流行性の解析

マラリア対策を計画する上でその背景となる、バヌアツにおけるマラリア流行性の地理的差異及び経時的変動の解析を、能動的患者発見 (Passive Case Detection: PCD) のデータを用いて試みた。

僻地における早期診断治療はマラリア死を防ぐ為の重要な戦略であり、その一環として発熱患者に対する抗マラリア剤の投与が病院、保健所、及び primary health care (PHC) の前線基地であるエイドポスト (aid post) で行われている。この様なマラリア治療施設は全国に大小併せて約250カ所あり、保健従事者は原則的に投薬前に患者の指頭より採血し血液塗抹標本を作成する。これらの血液標本は全国5カ所の地域マラリア事務所 (District Malaria Office) に集められマラリア検査技師によって染色鏡検される。結果は末端に送り返されるとともに、月毎に集計されて中央の衛生局マラリア対策課に報告されてくる。我々は1985年から1990年までのこの施設毎、月毎のデータをコンピューター化し上記

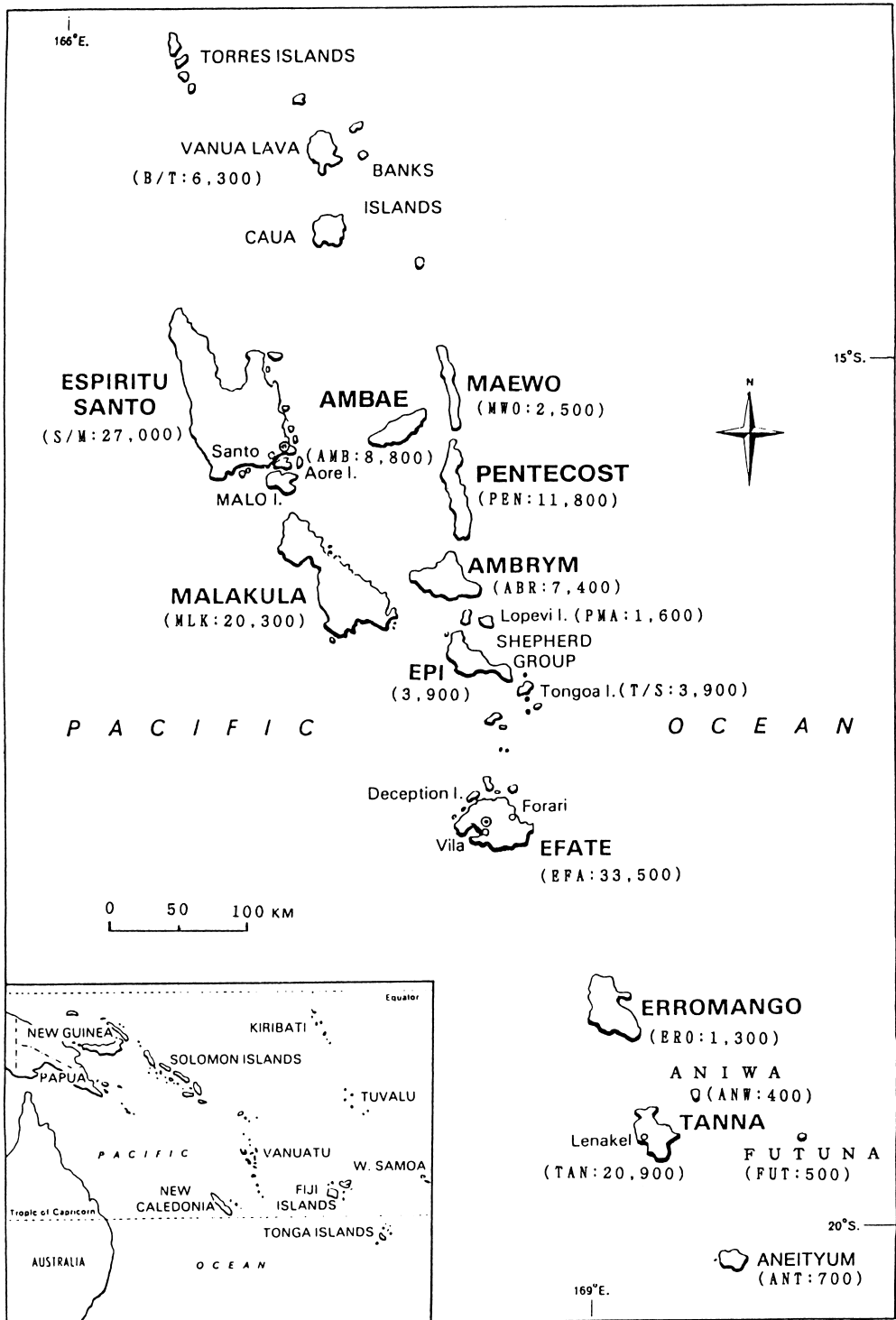


Fig. 1 Map of Vanuatu.
(Abbreviation of Island: 1991 population).

の解析を行った。

3. G6PD 欠損症の検査

被験者は調査島において、その島由来の家系出身の健康男性より選び、定性的可視的 G6PD 欠損症診断用試薬 (SIGMA) を用いて検査を行った。実施に際しては添付説明書の手順に従った (Sigma Chemical Company 1987; Sigma Diagnostics glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency, Procedure No. 400)。検査は各島の村落において採血後直ちに実施した。即ち指頭より 50 μ l を毛細管により採血し溶血させた後試験バイアルに移し、37°C の浴槽にて加温しながら処理試薬の変色を 120 分後まで観察した。当初の深い青色が赤色調に変わったものは正常とし、全く変化しないのを G6PD 欠損症と判定した。なお、培養器の運用に際しては携行用の発電器を使用した。

4. 集団投薬 (MDA) と殺虫剤浸漬蚊帳の配布

MDA: アネイチウム島の全住民に対して、雨期直前に、毎週 1 回、第 1 週から第 9 週まで成人量として次の処方により投与した。

Week 1 primaquine 45mg + chloroquine 600mg + Fansidar 3 tablets *

Week 2 primaquine 45mg + chloroquine 300mg

Week 3 primaquine 45mg + chloroquine 300mg

Week 4 primaquine 45mg + chloroquine 300mg

Week 5 primaquine 45mg + chloroquine 600mg + Fansidar 3 tablets

Week 6 primaquine 45mg + chloroquine 300mg

Week 7 primaquine 45mg + chloroquine 300mg

Week 8 primaquine 45mg + chloroquine 300mg

Week 9 primaquine 45mg + chloroquine 600mg + Fansidar 3 tablets

* Fansidar 3 tablets = pyrimethamine 75mg + sulfadoxine 1500mg

この処方では以下の点を考慮して決定された。① chloroquine の Pf 赤内型、Pv 赤内型及び生殖母体に対する作用、② Fansidar の chloroquine 耐性 Pf に対する作用、③ primaquine の Pf 生殖母体及び Pv の肝臓における休眠体 (hypnozoite) に対する作用、及び④ MDA 開始時に感染性のあった媒介蚊の寿命は長く見積もっても 9 週以内である事である。薬剤の投与はマラリア対策課員によって毎週一人づつ完全な管理の基に行われた。妊婦に対しては chloroquine のみを投与し、primaquine と Fansidar は投与しなかった。primaquine はまた 3 ヶ月未満の乳児に対しても投与しなかった。これらの薬剤は "National policy of malaria treatment" として長らくバヌアツにおいて使用

されてきたものであり、その間重要な副作用の報告はなかったが、なおかつその出現には十分留意し、いかなる副作用もマラリア対策課に報告されるようにした。更に各回の MDA の前には前回の投薬の後の状況について住民に質問するようにした。

薬剤浸漬蚊帳の配布: アネイチウム島及びマエヲ島の全住民に対してナイロン製の蚊帳が配布された。これらの蚊帳は住民有志によりマラリア対策課員の指導の基に、0.5g/m² の permethrin が "dipping and dripping" 法 (Snow *et al.*, 1988a) により処理された。

5. 対策効果の判定

これらの対策の島民のマラリア罹患率に及ぼす効果をみるために、アネイチウム島の全住民を対象にしマラリア浸淫性調査 (Malarimetric Survey: MS) を、対策実施前の雨期、MDA 実施直前、MDA 第 5 週、MDA 終了時、対策後 15 ヶ月の間に 5 回の計 9 回行った。また対象としたマエヲ島、タナ島においてもそれぞれ対策前の雨期と対策後の雨期の 2 回 MS を実施した。

MS は各島の村落において村の有力者の協力の下に行なった。調査は全住民を対象とした血液検査、及び小学校学童を対象とした脾腫検査よりなり、貧血などの全身状態にも留意した。

血液検査として被験者の指頭からの採血により一枚のスライドに厚層標本と薄層標本を作成し、良く乾燥させた後、薄層のみをメタノール固定し、10% ギームザ染色液にて 10 分間染色した。鏡検は 10×100 倍の油浸系にて行い、見出した陽性者数を検査数で除したものをもって原虫陽性率 (parasite rate: PR) とした。脾腫検査は触診法にて行なった。見出した脾臓の大きさは Hackett の方法 (Hackett, 1944) に従い class 0 (触知せず)、1 (最小) から 5 (最大) までに分類して記載し、class 2 から class 5 までの例数を検査数で除したものをもって脾腫率とした。なお、見出した症例に対しては投薬治療を行った。

結 果

1. バヌアツにおけるマラリア流行性

地理的及び年次的差異: Fig. 2 は主要な 16 の島又は島群における 1985 年から 1990 年までの PCD の結果より得た人口千人当たり年間マラリア患者発生数である。島名は北から南に並べ、Fig. 1 に記載した略号で示してある。患者発生数は島毎にまた年次毎に大きな差異を示すが、全般に北部が南部より高く、また大きな島は小さな島より安定している傾向がある。又、数年の間隔で Pf 症例の急激な増加によって認知される流行の発生が起こってくる事が特徴である。1987 年のタナ島における API の急激な立ち上がりはこの年 2 月に同島を襲った

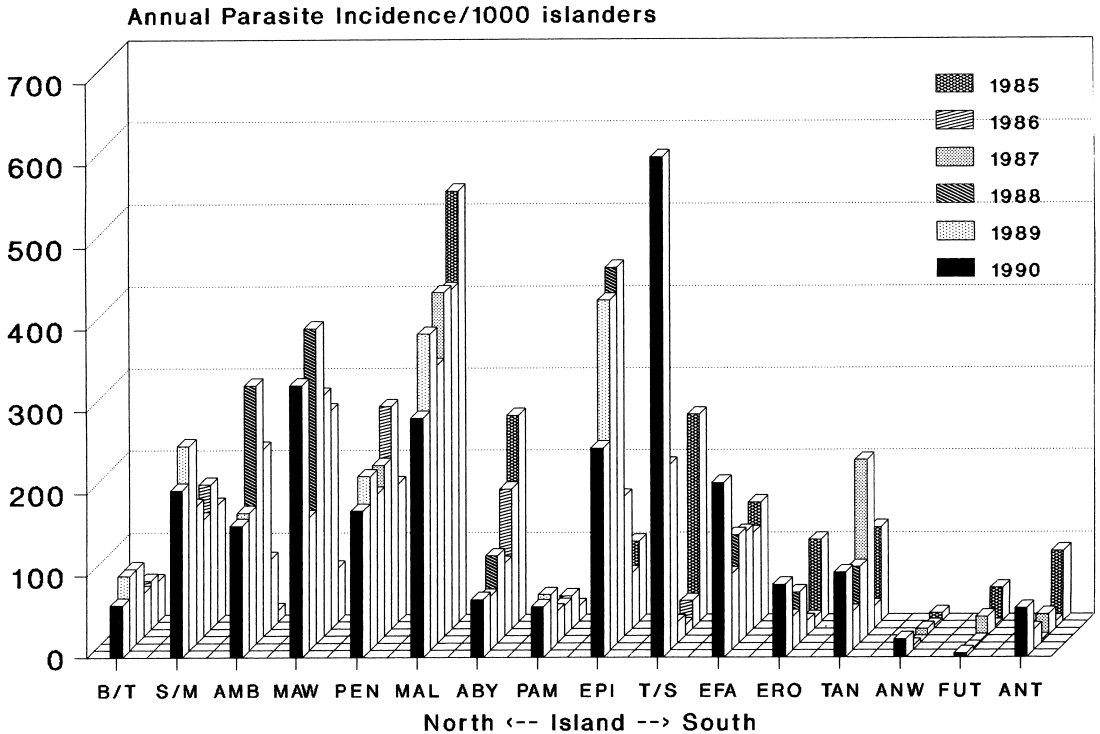


Fig. 2 Malaria incidence by island in Vanuatu 1985–1990
Abbreviations of island name: as showed in Fig. 1 with island population

バヌアツ史上最大の Cyclone Uma による大きな被害の後、同年5月から7月にかけて起こった流行の発生を示している。

季節的変動: Fig. 3は1987年1月から1990年12月までのPCDにおける月毎マラリア患者発生数を示してある。この季節的変動は顕著で、通常12月から4月にかけての雨期に増加し、乾期に減少し8月から10月にかけて最低となる。これは主として Pf の変動によるもので、Pv はより平坦に動く。

2. バヌアツ南部における G6PD 欠損症の分布

Table 1に結果を示す。バヌアツ南部の6個の島において計428名の健常男性を調べて16名(3.7%)のG6PD欠損症者を見出した。欠損率はエファテ島で130例中13例(10.0%)と最も高く、南に行くほど低かった。即ちエロマンガ島50例中2例(4.0%)、タナ島100例中1例(1.0%)であり、アニワ、フツナ、アネイチウム島においては148名の被験者中G6PD欠損症は見出されなかった。

3. アネイチウム島における対策の達成率

アネイチウム島においては1991年9月から11月にかけて、全島民を対象とした9週間に限定したMDAと薬剤添付蚊帳の配布が実施された。これらの対策の基本には住民のマラリア制圧に対する強い要望があり、実施に当たっては良好な住民参加と協力を得ることが出来た。計831名の島民がMDA台帳に登録され、記録は地域マラリア責任者(District Malaria Supervisor)が行った。登録された島民全員を9週間カバーする為にはのべ $831 \times 9 = 7479$ 回の投薬が必要となる。このうち113名は9週間のMDA期間中を通して他の島に滞在しており、その他短期間島を離れていた者を含め1526回は本人不在の為投薬できなかった(不在率: 20.4%)。又247回分については記録の記載がなかった(未記録率: 3.3%)。これらを除いた5706回の投薬が対策実施期間中、実際にアネイチウム島に居た全島民に対して必要だった分と考えた。この内5038回分は実際に投薬された(達成率: 88.3%)。668回分は何らかの理由で投薬されなかった(拒絶率: 11.7%)。第1回目の投薬の後、数人の島民が吐き気を訴えた。一回に服用する錠数が多いことによる心理

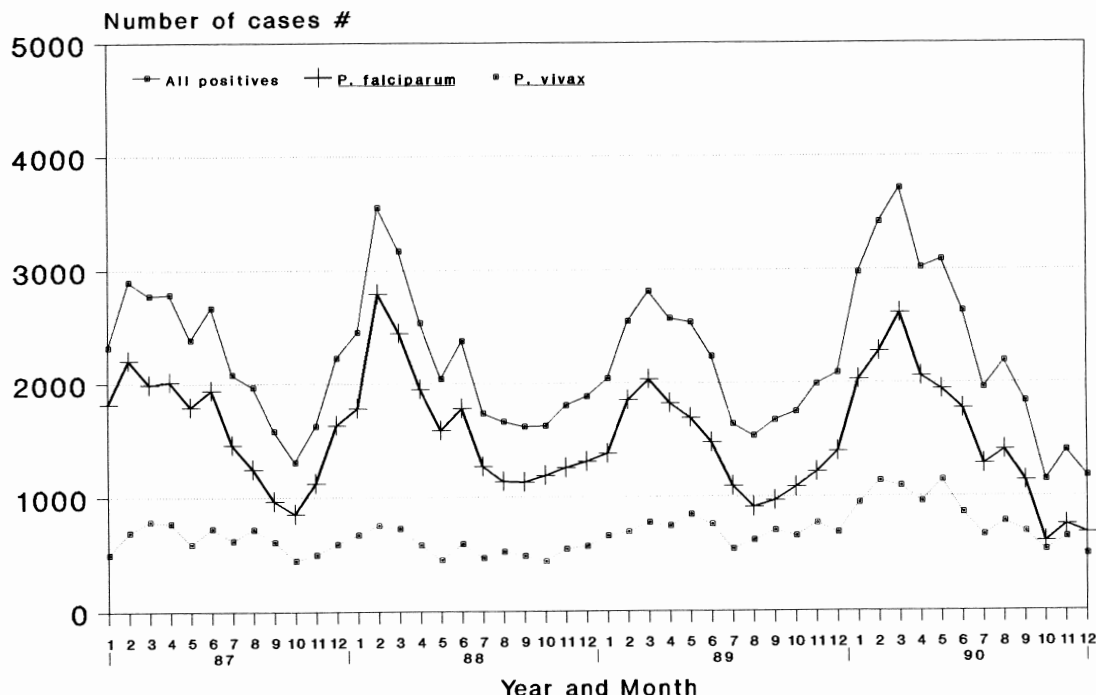


Fig. 3 Seasonal fluctuation of malaria: Monthly number of malaria cases Vanuatu, January 1987–December 1990
Microscopically confirmed malaria cases in passive case detection

Table 1 Glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) deficiency in male population of southern islands in Vanuatu, Eastern Melanesia

Island	No. of males examined	G6PD deficiency	
		NO.	RATE (%)
Efate	130	13	10.0
Erromango	50	2	4.0
Tanna	100	1	1.0
Aniwa	50	0	0.0
Futuna	50	0	0.0
Aneityum	48	0	0.0
Total	428	16	3.7

的な作用があると考え、第5及び第9回目の投薬ではchloroquineを除いた。その後は特に副作用は報告されなかった。又、1991年10月、全島民717人に対して680個の蚊帳が配布された(1.05人/蚊帳)。これらの蚊帳はpermethrin 0.5g/m²によって処理され、さらに1992年の5月と11月に再処理された。対象としたマエヲ島にお

いても1991年10月、全島民2500人に対して1801個の蚊帳が配布され(1.39人/蚊帳)、同様に薬剤処理された。なお、同島においては南部の一部の村には輸送上の問題が起り蚊帳は配布できなかった。

4. 対策の効果

PRの変化: 1991年9月から10月にかけて、MDAと殺虫剤浸漬蚊帳の配布がなされたアネイチウム島、同時期に殺虫剤浸漬蚊帳の配布のみのマエヲ島及び何も対策が取られなかったタナ島において、対策実施前後で行われた血液検査の結果をTable 2に示した。

アネイチウム島においては対策実施後、PRの顕著な減少が認められた。同島においては対策前、主要な感染季である1991年2月の雨期における血液検査では446名を調べ96名(21.5%)が陽性でPf優位であった。対策実施直前の1991年9月の乾期においては陽性者は63例でPv優位であった。対策中MDA第5週では陽性はPf1例のみと減少し、対策終了時の1991年11月ではPf1例、Pv1例であった。このPf例は妊婦でFansidarを投薬しておらず、又Pvは2才幼児で服薬をいやがった例であった。対策実施後、雨期である1992年の2月と5月、及び乾期である7月と10月に同様の調査を行い、

Table 2 Changes of parasite rates of the whole population of 3 islands in Vanuatu with different intervention just before the wet season

Island	Intervention	Season	Month	No. of blood examined	No. of blood positive	No. of				Parasite rate (%)
						Pf	Pv	Pm	Mix	
Aneityum	Before	Wet	Feb. '91	446	96	58	37	0	1	21.52
Aneityum	Before	Dry	Sep. '91	569	63	10	53	0	0	11.07
Aneityum	MBS & NET	Dry	Oct. '91	235	1	1	0	0	0	0.43
Aneityum	MBS	Dry	Nov. '91	538	2	1	1	0	0	0.37
Aneityum	After	Wet	Feb. '92	498	9	0	9	0	0	1.81
Aneityum	After	Wet	May. '92	522	2	0	2	0	0	0.38
Aneityum	After	Dry	Jul. '92	213	4	0	4	0	0	1.88
Aneityum	After	Dry	Oct. '92	540	1	0	1	0	0	0.19
Aneityum	After	Wet	Feb. '93	484	4	0	3	0	1	0.83
Maewo	Before	Wet	Mar. '91	254	47	26	20	0	1	18.50
Maewo	NET	Dry	Oct. '91	—	—	—	—	—	—	—
Maewo	After	Wet	May '92	806	59	12	46	1	0	7.32
Tana	No	Wet	Mar. '91	203	16	1	15	0	0	7.88
Tana	No	Wet	Apr. '92	157	42	9	33	0	1	26.80

Aneityum Island: 9-week mass drug administration (MBS) and distribution of permethrin-impregnated bednets (NET)

Maewo Island: only distribution of permethrin-impregnated bednets (NET)

Tanna Island: no intervention

Abbreviations: Pf, *Plasmodium falciparum*; Pv, *P. vivax*; Pm, *P. malariae*, Mix, Pf + Pv

Table 3 Changes of enlarged spleen rates of school children of 2 islands in Vanuatu with different intervention just before the wet season

Island	Intervention	Season	Month	No. of spleen examined	No. of spleen palpable	No. of Hackett's class		Enlarged spleen rate (%)
						1	2-5	
Aneityum	Before	Wet	Feb. '91	226	117	56	61	26.99
Aneityum	Before	Dry	Sep. '91	225	99	62	37	16.44
Aneityum	MBS & NET	Dry	Oct. '91	232	60	36	24	10.34
Aneityum	MBS	Dry	Nov. '91	253	77	63	14	5.53
Aneityum	After	Wet	Feb. '92	231	46	33	13	5.63
Aneityum	After	Wet	May. '92	236	32	29	3	1.27
Aneityum	After	Dry	Jul. '92	212	31	25	6	2.83
Aneityum	After	Dry	Oct. '92	225	32	27	5	2.22
Aneityum	After	Wet	Feb. '93	216	30	24	6	2.78
Maewo	Before	Wet	Mar. '91	247	104	60	44	17.81
Maewo	NET	Dry	Oct. '91	—	—	—	—	—
Maewo	After	Wet	May '92	464	169	94	75	16.16

Aneityum Island: 9-week mass drug administration (MBS) and distribution of permethrin-impregnated bednets (NET)

Maewo Island: only distribution of permethrin-impregnated bednets (NET)

それぞれ9例, 2例, 4例, 1例のPvのみを見出した。次の雨期である1993年の2月には484名を調べPv3例, 混合感染1例であった。この混合感染例(Pf+Pv)は女子学生で1992年の12月にタナ島に滞在していた旅行歴があった。

この間マエヲ島では対策前の雨期に18.5%だったPRは対策後の雨期には7.3%に減少した。又, 何も対策の取られなかったタナ島のポートレゾリューション村ではPRが7.9%から26.8%に増加した。

脾腫率の変化: アネイチウム島及びマエヲ島における対策前後の脾腫検査の結果をTable 3に示した。

アネイチウム島においては対策後脾腫率の著減が認められた。同島においては毎回島の3カ所の小学校において二百数十名の学童を調査した。対策前の雨期である1991年2月の時点では61名がHackettのclass 2から5の脾腫を示していた。この数は対策直前の乾期である1991年の9月では37例であり, MDA 5週目の10月には24例, 終了時の11月には14例に減少し, 更に対策後の雨期である1992年2月には13例, 5月には3例と成った。その後, 1993年の3月までの3回の調査では, いずれも5, 6例であった。この間マエヲ島で対策前の雨期と対策後の雨期では脾腫率には変化が見られなかった。

考 察

太平洋においては, 一般に東経170度の東及び南緯20度の南にはマラリアはなく, このいわゆるBuxton線がハマダラカ属蚊生息の東方限界を規定している(Buxton and Hopkins, 1927)。そしてこの経線と緯線が交わる場所がアネイチウム島の位置となっている。

中近東, 南アジア, インドシナ半島とユーラシア大陸南部に広がるアジアのマラリア帯はインドネシアからは海洋を島づたいにイリヤンジャヤ, パプアニューギニア, ソロモンそしてバヌアツとメラネシアの島々に展開して終わる。これは約5万年から3千年前にかけて人類が初めてこの地域に到来した過程でもある。

最近の人類学の知見によると, オセアニアはニア・オセアニアとリモート・オセアニアに分けられ, ポリネシアとマイクロネシアは後者にまとめられ, メラネシアは両方に分かれる(Green, 1992)。今から約5万年前の更新世に人類は, はじめて海を渡った。その頃, 東南アジア島嶼部周辺の海はおりからの海退で干上がっており, インドネシアを含む広大な地域はスンダ大陸を形成していた。その東方にはオーストラリア, ニューギニアがサフル大陸を形成しており, その間にはウォーレス多島海が存在したが, この頃人々はおそらくは筏や樹皮ポートのようなもっとも原始的な渡海手段で, 最長でも100キロメートル程度の島々を飛び石づたいに, 渡ってきた。

そこから更に4万年から3万年前頃までに, 現在のビスマルク諸島やソロモン諸島中部のメラネシア北西部あたりまでは基本的に陸地づたいに行けた(ニア・オセアニアへの人類の拡散)。そして今からたかだか4000年近く前, ニューギニア北東部の島嶼に漁労技術を備えた人類初の本格的な航海民であるラビタ人が現れ, 彼らは現在のバヌアツ, ニューカレドニア, フィジーなどのメラネシア南東部へ, さらにそこからポリネシア, ミクロネシアへと船により渡っていった(リモート・オセアニアへの人類の拡散)。尚, イルカなどの海獣類とオオコウモリなどの翼手類を除くと人類より先にオセアニアへ進出した哺乳類はいない(片山, 1993; 印東, 1993)。

アジア島嶼部およびオセアニアのマラリアはこの人類拡散の歴史とともに何らかの様態で島から島へと広まっていったと思われるが, ニア・オセアニア側は東南アジア島嶼部に引き続き, 全域がマラリア地帯であるのに対して, リモート・オセアニアではバヌアツのみがそうであることは興味深い。このように島から島へと伝搬していったと思われるオセアニアのマラリアの起源を考察することは, この地域でのマラリア対策を考える場合の重要な手がかりとなろう。

アネイチウム島における全住民を対象とする9週間に限定した集団投薬と殺虫剤浸漬蚊帳の配布が当地のマラリア感染を断ち原虫を除去し, その状態を維持できるかをみる対策実施可能性の調査研究は以下の要因を考慮した上で行われた。①アネイチウム島はアジア太平洋のマラリア帯の南東の辺縁に位置していること, ②バヌアツ南部は北部よりマラリアの浸淫性が低く, 又Pfの著明な季節的変動があること, ③Pvは子供に多いが, Pfは成人においてもかなりみられその流行の勃発が疫学的特徴であること, ④マラリア原虫の薬剤耐性が低いレベルであること, ⑤G6PD欠損症が我々の調査ではアネイチウムにおいては見いだされなかったこと, ⑥人口700人の小島であり, 人間の移動ルートが限られている事, ⑦マラリア対策に対する住民の強い渴望があり, MDAの高い達成率を良好な住民参加によって期待できたこと, などである。その結果, PRは対策期間中から激減し対策後は1993年の2月までに行われた5回のMSにおいて散発的なPvと1例の他島からの輸入と思われる混合感染例を認めただけであった。脾腫率も減少して行き, 対策後, 半年以降は対策半年前の十分の一以下となった。この対策法がアネイチウム島におけるマラリア感染を遮断し, Pfの季節的増加及び流行勃発を抑えこみ, Pvをかなりの程度除去し, その状態を相当期間維持することが可能である事が示された。更にアジア・太平洋の島嶼国のマラリア地帯へのこの対策法の応用の可能性が示唆された。

バヌアツにおけるマラリア疫学の特徴として挙げられ

る顕著な季節的変動及びマラリア流行の勃発は当地のマラリアが Macdonald (1957) の言う “unstable malaria” として分類される事を示しており、現地住民のマラリアに対する免疫は一定しない。

我々はバヌアツにおける Pf と Pv の年齢群別の罹患率について検討し別稿に報告した。それによると、Pf は成人にもみられ明瞭な季節的変動を示し新たな感染を反映するのに対して、Pv は子供に多く、はっきりした季節的変動を示さない。一般に現地の子供は Pv に対する根治療法を受けることは極めて希であり、これらの Pv は主として肝臓からの再発を反映すると考えられた。

今回の MDA における毎週 1 回 primaquine 45mg の 9 週間投与は Pv の肝臓型に対する根治療法になると考えられたが (WHO, 1984), 対策実施 3 ヶ月後の 1992 年の 2 月に見出された 9 例の Pv についてみると、このうち 4 例は 9 週の薬剤を完全に服用していたが、1 例は 1 週、3 例は 2 週、2 例は 6 週服用していなかった。又この 9 例の内 5 例、及び 1992 年 7 月の 6 例の Pv の内 3 例は以前の調査においても Pv 陽性であった。これらの観察は対策後見出された散発的 Pv が新たな感染ではなく肝臓からの再発であり、9 週の primaquine 投与が有効ではない例がある事を示唆している。対策後見出された Pf は輸入例と思われる混合感染例 1 例のみであり、アネイチウム島におけるマラリア感染は完全に遮断されたと考えられた。

マラリアの化学療法において原虫の薬剤耐性は重要な問題である。バヌアツにおける現地住民を対象とした *in vivo* による観察では Pf の chloroquine 耐性は約 30% にみられ主として弱い R1 耐性であったが、5 歳以下では R2/R3 を含む耐性がより高率にみられた。また Pf の Fansidar に対する反応及び Pv の chloroquine に対する反応は概ね良好であった (Kaneko, 1994)。今回の MDA 中も薬剤耐性による栄養型の血中残存もしくは再出現と思われる例はなかった。

更に、媒介蚊の存在するマラリア流行地における熱帯熱マラリアの化学療法では、chloroquine や Fansidar などの抗分裂体薬による症状出現に責任のある赤血球型の除去のみならず、媒介蚊への感染型である生殖母体の消長に関心が持たれる (Rieckmann *et al.*, 1969; Chomcharn *et al.*, 1980; Strickland *et al.*, 1986)。我々は北スマトラにおいて見出した Pf 症例の内、Fansidar のみ 1 回投与群 131 例、と Fansidar + primaquine の組み合わせ 1 回投与群 87 例について投与後の生殖母体の消長を追跡調査し報告した (Kaneko *et al.*, 1989)。赤血球型が消えた後も Day 0 の生殖母体は、前群では Week 2 まで維持され、その後減少していったが Week 5 でも 11.5% が残った。後群では Day 7 で既に減少し、Week 3 で 7.1% となった。この結果により、

primaquine 45mg 一回投与を schizontocide と組み合わせる事が Pf 生殖母体の消長を相当程度早めるのに効果がある事がわかり、primaquine を組み合わせた化学療法を流行地の住民に適應する事によるマラリア対策の可能性を示唆した。Itokawa *et al.* (1989) は北スマトラにおける観察で、Pf 生殖母体の原虫濃度の高いのは幼児に限られると報告し、これらの年齢層に選択的に投薬を行う対策法が示唆された (Matsuoka *et al.*, 1987)。我々のバヌアツにおける観察では Pf の赤血球型及び生殖母体は加齢に従い PR は減っていくものの全年齢群に分布しており、アネイチウム島における MDA では全年齢群を対象にした。

Glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) 欠損症は人類の最もよく見られる酵素異常症の一つであり伴性劣性に遺伝する。即ち hemizygous の男性及び homozygous の女性において表現され、世界中で 300 以上の変異型が知られている。この異常症を持ったものが primaquine を服用することにより時として血管内溶血を起こす事が知られているが、その程度は変異型によって、無症状のものから重篤なものまで様々である (WHO Working Group, 1989)。我々はバヌアツにおいて primaquine を含む抗マラリア剤服用後、肉眼的血尿を伴う溶血を来した症例を報告した (Reeve *et al.*, 1992)。Ganczakowski はバヌアツ北部のサント島、マエラ島において 10%–30% の高い G6PD 欠損率を見出した (personal communication)。我々の調査では中部のエファテ島においては 10% 前後が見出されたが、南部においては非常に低く、特にアネイチウム島を含む南限の 3 島では G6PD 欠損率は見出されなかった。G6PD 欠損症は一種のマラリア抵抗性であると考えられており (Usanga and Luzzatto, 1985), Fig. 2 に示した如くバヌアツ南部は北部よりマラリアの浸淫性が低いことと符合する。

我々は北スマトラにおいて子どもを対象として能動的患者発見 (active case detection) を 2 ヶ月毎に行い、primaquine と Fansidar の投薬によって Pf の罹患率は減少したが、Pv は残った事を報告した (Doi *et al.*, 1989)。また、Hii *et al.* (1987) はマレーシアのサバ州で薬剤浸漬蚊帳の配布と primaquine と Fansidar による MDA を行い PR の減少をみたが、2 ヶ月後には上昇し始め 4–6 ヶ月で元に戻ったと報告している。これらの例ではいずれも MDA は 1 回のみの投与であり抹消血中の Pf には一時的に有効であっても潜伏期の原虫、及び蚊からの新たな再感染に対しては効果がない。又 Pv に対しては血液型、肝臓型のいずれに対しても不十分な治療であると考えられた。アネイチウム島における我々の試みはこれらの点にも完全に対処する目的で計画された。又前 2 者が地続きのマラリア地帯の一部で

行われたのに対し、アネイチウム島が海洋に浮かぶ島のマラリア地帯であることは結果を左右する重要な要因であると考えられた。

Collet *et al.*, (1987) は Pf の罹患率に対する抗分裂体薬と抗生殖母体薬を組み合わせた MDA の効果について Dietz・Molineaux・Thomas のモデル (Dietz *et al.*, 1974) を使って解析した。それによると MDA 実施後一旦減少する PR は 1 年から 1 年半で元に戻り、その期間は媒介蚊能 (vectorial capacity) に依存する。しかし彼らのシュミレーションは 1 回投与の MDA についてであり、今回我々が行った 9 週連続の投薬から期待される予防的な効果については考慮されていない。又肝臓からの再発が重要な Pv の罹患率に対する MDA の効果はこのモデルでは解析できない。

WHO (1993) は殺虫剤浸漬蚊帳もしくはカーテンを現時点で最も注目すべき選択的媒介蚊対策法として挙げている。Graves *et al.* (1987) はバブアニューギニアのマラリア地帯の子供で調査し、殺虫剤浸漬蚊帳は 0-4 才の Pf の罹患率を下げたが、5-9 才の Pf 及び両群の Pv の罹患率には変化がなかったと報告している。又 Snow *et al.* (1988b) はガンビアにおいて殺虫剤浸漬蚊帳が 1-9 才の子供の臨床的マラリア患者の発生数と脾腫の大きさを減じたことを報告している。Rozenaal (1989) は 1980 年代当初からの薬剤浸漬蚊帳によるマラリア対策を総括し、実際に罹患率を減ずるのに成功したのは中国のみであったと結論しており、現時点では WHO の推奨にもかかわらずこの方法だけでどこまでマラリア対策を行えるかについてははっきりしていない。我々の調査では、薬剤浸漬蚊帳のみを実施したマエラ島においては Pf の罹患率は減少したが、Pv の減少は軽度であり、又脾腫率の減少は認められなかった。しかし同島においては南部の一部の村は蚊帳が配布されておらず、殺虫剤浸漬蚊帳のみの効果については更なる調査が必要である。

このアネイチウム島における対策で要した費用は総計 6377 米ドルであり、島民一人当たり 9 米ドルであった。その内訳は殺虫剤浸漬蚊帳 3400 米ドル、抗マラリア剤 497 米ドル、輸送費 500 米ドル、マラリア対策課員の旅費 1680 米ドル等が含まれていた。当プロジェクトの背景には観光地としての道を探る島民のマラリア対策に対する強い要望があり、薬剤の投与、蚊帳の薬剤処理、採血検査等においては住民の良好な理解と協力が得られた。その結果 MDA においては大変高い達成率を得ることが出来た。一人当たり 9 米ドルという対策費はこの対策を 1 回実施することで相当期間マラリアを押しさえ込めるとすると、十分な対費用効果があると考えた。

今後このほぼマラリアが制圧された状態が維持され得るかは住民の移動による原虫搬入阻止が鍵である。アネ

イチウム島と他島との人間の交流ルートは主に二つある。一つはほぼマラリアが無いと目される首都ポートビラとの間であり、問題がない。二番目が主な原虫輸入先と目される隣のタナ島であり、当地への殺虫剤浸漬蚊帳の配布は 1992 年中に達成された (Kaneko, 1994)。又アネイチウム島には従来政府直轄の鏡検施設は無かったが、2 名の若者が選抜されマラリア対策課により 3 ヶ月の血液検査に関する訓練がなされた。彼らは新たに設置された施設において“community microscopist”として、PCD による発熱者の診断、定期的な集団血液検査による無症候陽性者の発見、島への到来者のスクリーニング等の活動を始め、早期発見治療によるマラリア搬入阻止が計られている。

この対策法を他島に適応するに当たってはその生態疫学的な諸要因についての慎重な検討が必要であるが、約 4000 年前までにマラリアが人類とともにバヌアツまで拡散してきた逆のルートで、南東から北西に島毎にマラリア浸淫地を封じ込める様にこの対策法を実施して行くことは、アジア・太平洋の島嶼国のマラリア地帯において適応可能な新しい対策戦略になりうると筆者らは考える。

謝 辞

御指導、御校閲を頂いた弘前大学医学部神谷晴夫教授、国立予防衛生研究所石井 明部長に深謝します。対策実施に当たって、御助言頂いた世界保健機関西太平洋地域事務局の Mr J. Storey, Dr K. Palmer, Dr G. Cuboni 及び故松島立雄先生、また数々の御協力頂いた海外青年協力隊の青山文規氏、白川千尋氏、吉田隆文氏、更にマラリア対策課の Mr S. Yamar, Mr J. Yaviong, Mr M. Kalkau, Mr H. Toariu に感謝します。

この研究は世界保健機関のバヌアツマラリア対策プロジェクトの一環として行われ、日本政府、オーストラリア政府及び国際ロータリー財団より蚊帳及び殺虫剤の提供を受けたので謝意を表します。

文 献

- 1) Buxton P.A. and Hopkins G.H.E. (1927) : Researches in Polynesia and Melanesia, I-IV. Lond. Sch. Hyg. Trop. Med. Memoir Series, 1, 1-260.
- 2) Chomcharn, Y., Surathin, K., Bunnang, D., Sucharit, S., and Harinasuta, T. (1980) : Effect of a single dose of primaquine on a Thai strain of *Plasmodium falciparum*. Southeast Asian J. Trop. Med. Public Health, 11, 408-412.

- 3) Collet, D. and Lye, M.S. (1987) : Modelling the effect of intervention on the transmission of malaria in east Malaysia. *Stat. Med.*, 6, 853-861.
- 4) Dietz, K., Molineaux, L., and Thomas, A. (1974) : A malaria model tested in the African savannah. *Bull. World Health Organ.*, 50, 347-357.
- 5) Doi, H., Kaneko, A., Panjaitan, W., and Ishii, A. (1989): Chemotherapeutic malaria control operation by single dose of Fansidar plus primaquine in North Sumatra, Indonesia. *Southeast Asian J. Trop. Med. Public Health*, 20, 341-349.
- 6) Graves, P. M., Brabin, B. J., Charlwood, J. D., Burkot, T. R., Cattani, J.A., Ginny, M., Paino, J., Gibson, F. D., and Alpers, M. P.(1987): Reduction in incidence and prevalence of *Plasmodium falciparum* in under-5-year-old children by permethrin impregnation of mosquito nets. *Bull. World Health Organ.*, 65, 869-877.
- 7) Green, R.(1992): Near and Remote Oceania-Diestablishing "Melanesia" in culture history. In *Man and a Half, Essays in Honour of Ralf Bulmer*, Pawley, A. K., ed., The polynesian Society, Auckland, 491-502.
- 8) Hackett, L. W.(1944): Spleen measurement in malaria. *J. Natl. Malaria Soc.*, 3, 121-133.
- 9) Hii, J. L. K., Vun, Y. S., Chin, K. F., Chua, R., Tambakau, S., Binisol, E. S., Fernandez, E., Singh, N., and Chan, M. K. C. (1987): The influence of permethrin-impregnated bednets and mass drug administration on the incidence of *Plasmodium falciparum* malaria in children in Sabah, Malaysia. *Med. Vet. Entomol.*, 1, 397-407.
- 10) 印東道子 (1993) :メラネシア文化の回廊地帯。オセアニア1, 島嶼に生きる, 石川榮吉監修, 東京大学出版会, 東京, 101-114.
- 11) Itokawa, H., Takai, R., Ishii, A., and Panjaitan, W. (1989): Age specific asexual parasite and gametocyte density in highly endemic malaria in North Sumatra, Indonesia. *Jpn. J. Trop. Med. Hyg.*, 17, 303-310.
- 12) Kaneko, A. (1988) : Assignment report on Malaria Control in Vanuatu to WHO Western Pacific Regional Office, (WP) MAL/VAN/MAL/001-E, WHO Report, 44 pp.
- 13) Kaneko, A. (1994): Assignment report on Malaria Control in Vanuatu to WHO Western Pacific Regional Office, WHO Report, in press.
- 14) Kaneko, A., Kamei, K., Suzuki, T., Ishii, A., Siagian, R., and Panjaitan, W. (1989): Gametocytocidal effect of primaquine in a chemotherapeutic malaria control trial in North Sumatra, Indonesia. *Southeast Asian J. Trop. Med. Public Health.*, 20, 351-359.
- 15) 片山一道 (1993): 石器時代の遠洋航海者の系譜。オセアニア1, 島嶼に生きる, 石川榮吉監修, 東京大学出版会, 東京, 3-18.
- 16) Macdonald, G. (1957): The epidemiology and control of malaria, Oxford University Press, London, 201pp.
- 17) Maffi, M. (1989): The mosquitoes (*Diptera, Culicidae*) of Vanuatu. A further contribution. *Riv. Parassitol.*, VI, 3-11.
- 18) Matsuoka, H., Ishii, A., and Panjaitan, W. (1987): Chemotherapeutic control trial of *Plasmodium falciparum* with a combination of chloroquine and primaquine on selective age group in a coastal village of North Sumatra, Indonesia. *Jpn. J. Trop. Med. Hyg.*, 15, 257-268.
- 19) Molineaux, L. (1988): The epidemiology of human malaria as an explanation of its distribution, including some implications for its control. In *Malaria Principles and Practice of Malariology*, Wernsdorfer, W. H. and McGregor, S. I., eds., Churchill Livingstone, Edinburgh London Melbourne and New York, 913-998.
- 20) Oaks, S. C. II., Mitchell, V. S., Pearson, G. W., and Carpenter C. C. J., Editors (1991): *Malaria, Obstacles and Opportunities*, A report of the Committee for the Study on Malaria Prevention and Control, Status Review and Alternative Strategies, Division of International Health, Institute of Medicine, National Academy Press, Washington, D. C., 309pp.
- 21) Ree, H. I., Mape, J., and Yaviong, J. (1991): Studies on *Anopheles farauti* in the Republic of Vanuatu. *Yonsei Rep. Trop. Med.*, 22, 43-54.
- 22) Reeve, P. A., Toaliu, H., Kaneko, A., Hall, J.

- J., and Ganczakowski, M. (1992): Acute intravascular haemolysis in Vanuatu following a single dose of primaquine in individuals with glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *J. Trop. Med. Hyg.*, 95, 349-351.
- 23) Rieckmann, K. H., McNamara, J. V., Kass, L., and Powell, R. D. (1969): Gametocytocidal and sporontocidal effects of primaquine upon two strains of *Plasmodium falciparum*. *Mil. Med.*, 134, 802-819.
- 24) Rozendaal, J. A. (1989): Impregnated mosquito nets and curtains for self-protection and vector control, Bureau of Hygiene and Tropical Diseases, London, 41pp.
- 25) Sakya, G. M. (1987): Assignment report on Malaria Control in Vanuatu to WHO Western Pacific Regional Office, (WP) MAL/VAN/MAL/001-E, WHO Report, 35pp.
- 26) Snow, R. W., Phillips, A., Lindsay, S. W., and Greenwood, B. M. (1988a): How best to treat bed nets with insecticide in the field. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 82, 647-648.
- 27) Snow, R. W., Lindsay, S. W., Hayes, R. J., and Greenwood, B. M. (1988b): Permethrin-treated bed nets (mosquito nets) prevent malaria in Gambian children. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 82, 838-842.
- 28) Strickland, G. T., Fox, E., Sarwar, M., Khaliq, A. A., and Macdonald, M. (1986): Effects of chloroquine, amodiaquine and pyrimethamine-sulfadoxine on *Plasmodium falciparum* gametocytemia. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 35, 259-262.
- 29) Usanga, E. A. and Luzzatto, L. (1985): Adaptation of *Plasmodium falciparum* to glucose 6-phosphate dehydrogenase deficient host red cells by production of parasite-encoded enzyme. *Nature*, 313, 793-795.
- 30) WHO Malaria Unit (1993): Global malaria control. *Bull. World Health Organ.*, 71, 281-284.
- 31) WHO Working Group (1989): Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Bull. World Health Organ.*, 67, 601-611.
- 32) World Health Organization (1993): A global strategy for malaria control, World Health Organization, Geneva, 30pp.

Abstract

ISLAND MALARIA CONTROL IN EASTERN MELANESIA:
1) MALARIA ELIMINATED FROM A SMALL ISLAND BY
9-WEEK MASS DRUG ADMINISTRATION AND IMPREGNATED BEDNETS

AKIRA KANEKO¹⁾, GEORGE K. TALEO²⁾ AND KARL H. RIECKMANN³⁾

¹⁾Department of Parasitology, Hirosaki University School of Medicine, Aomori 036, Japan

²⁾Malaria Section, Department of Health, Vanuatu

³⁾Army Malaria Research Unit, University of Sydney

Vanuatu is located at the southeast perimeter of the malarious band extending from Southeast Asia to eastern Melanesia. Malaria in Vanuatu is hypo-mesoendemic, with some hyper-endemic spots. The vector is *Anopheles farauti*. There is a marked seasonal fluctuation of malaria endemicity. Aneytyum is the southernmost inhabited island of Vanuatu with a population of about 700 in 3 major villages. Marlaia in the South District is usually less prevalent than in other parts of Vanuatu. Suitable intervention measures are more likely to lead to sustainable lowering or even elimination of the parasite reservoir. A feasibility study was designed to determine whether mass drug administration (MDA) for a limited period of 9 weeks just before the rainy season, in addition to permethrin-impregnated bednets, could result in the interruption of malaria transmission.

MDA involved the weekly administration of 300mg chloroquine base and 45mg primaquine base (adult dose equivalent) for nine weeks. This was supplemented by 300mg chloroquine and 75mg pyrimethamine + 1500mg sulfadoxine (3 tablets of 'Fansidar') in the first, fifth and ninth week. This drug regimen was formulated on the basis that chloroquine acts against the blood stage of *P. vivax*, Fansidar on the blood stage of *P. falciparum*, primaquine on the gametocytes of both species and the liver stages of *P. vivax*, and that any infective mosquitoes present at the start of MDA would no longer be alive 9 weeks later. The possibility of primaquine-induced haemolysis was very low because, in a survey of 428 males in the Central and South Districts, none of the 16 men (3.7%) with glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) deficiency were from Aneytyum.

The 9-week course of MDA and distribution of impregnated bednets was carried out between September and November 1991, just before the start of the transmission season. MDA was well supported by the community (compliance rate of 88.3%) and resulted in a marked reduction in the prevalence of malaria. In February 1991, in the mid transmission season prior to intervention, examination of blood films collected from 446 villagers revealed 58 *P. falciparum*, 37 *P. vivax* and 1 mixed infection. In November 1991, examination of 538 villagers at the completion of MDA showed only one *P. falciparum* case (a pregnant woman without Fansidar) and one *P. vivax* case (a 2-year old child with poor drug compliance). In May 1992, at the end of transmission season following intervention, only 2 imported *P. vivax* cases were detected during examination of 522 villagers. Enlarged spleen rates in Aneytyum also declined from 27.0% to 1.3%. During the same period, parasite rates in Maewo Island, where only impregnated bednets were distributed, declined from 18.5% to 7.3% but those on Tanna, where no intervention measures were instituted, increased from 7.9% to 26.8%. The situation in Aneytyum was well maintained at least until February 1993 during our further 3 surveys.

Our findings indicate that time-limited MDA, in addition to impregnated bednets, can eliminate malaria from small island communities. The reintroduction of malaria can only be prevented if there is a strong commitment on the part of local communities and health authorities to maintain good health services, including the rapid identification and treatment of malaria cases.