


- disease. *Vet Clin Small Anim* 33:791 – 807, 2003.
- Prescott JF, McEwen B, Taylor J, et al: Resurgence of leptospirosis in dogs in Ontario: recent findings. *Can Vet J* 43:955 – 961, 2002.
- Rentko VT, Clark N, Ross LA, et al: Canine leptospirosis: a retrospective study of 17 cases. *J Vet Intern Med* 6:235, 1992.
- Sessions JK, Greene CE: Canine Leptospirosis: Epidemiology, Pathogenesis, Diagnosis. *Compend Contin Educ Pract Vet* 26:606 – 622, 2004.
- Sessions JK, Greene CE: Canine Leptospirosis: Treatment, Prevention, and Zoonosis. *Compend Contin Educ Pract Vet* 26:700 – 706, 2004.
- Ward MP, Glickman LT, Guptill LE: Prevalence of and risk factors for leptospirosis among dogs in the United States and Canada: 677 cases (1970 – 1998). *J Am Vet Med Assoc* 220:53 – 58, 2002.
- Ward MP, Guptill LF, Prah A, et al: Serovar-specific prevalence and risk factors for leptospirosis among dogs: 90 cases (1997 – 2002). *J Am Vet Med Assoc* 224:1958 – 1963, 2004.
- 犬のブルセラ症**
- Greene CE, Carmichael LE: Canine brucellosis. In: Greene CE (ed): *Infectious Diseases of the Dog and Cat* (3rd Ed). St. Louis: Elsevier, 2006, pp 369 – 381.
- Hartmann K, Greene CE: Diseases caused by systemic bacterial infections. In: Ettinger SJ (ed): *Textbook of Veterinary Internal Medicine* (6th Ed). St. Louis: Elsevier, 2005, pp 616 – 631.
- バルトネラ症**
- Breitschwerdt EB: Canine bartonellosis. In: Ettinger SJ (ed): *Textbook of Veterinary Internal Medicine* (6th Ed). St. Louis: Elsevier, 2005, pp 636 – 637.
- Chomel BB, Boulouis HJ, Breitschwerdt EB: Cat scratch disease and other zoonotic Bartonella infections. *J Am Vet Med Assoc* 224:1270 – 1279, 2004.
- Guptill L: Bartonellosis. *Vet Clin Small Anim Pract* 33:809 – 825, 2003.
- Guptill L, Wu CG, HogenEsch H, et al: Prevalence, risk factors and genetic diversity of Bartonella henselae infections in pet cats in four regions of the United States. *J Clin Microbiol* 42:652 – 659, 2004.
- Henn JB, Liu C-H, Kasten RW, et al: Seroprevalence of antibodies against Bartonella species and evaluation of risk factors and clinical signs associated with seropositivity. *Am J Vet Res* 66:688 – 694, 2005.
- 破傷風およびボツリヌス症**
- Hartmann K, Greene CE: Diseases caused by systemic bacterial infections. In: Ettinger SJ (ed): *Textbook of Veterinary Internal Medicine* (6th Ed). St. Louis: Elsevier, 2005, pp 616 – 631.
- 猫のペスト**
- Eidson M, Thilsted JP, Rollag OJ: Clinical, clinicopathologic, and pathologic features of plague in cats: 119 cases (1977 – 1988) 199:1191 – 1197, 1991.
- Orloski KA, Lathrop SL: Plague: a veterinary perspective. *J Am Vet Med Assoc* 222:444 – 448, 2003.
- 野兔病**
- Feldman KA: Tularemia. *J Am Vet Med Assoc* 222:725 – 730, 2003.
- Woods JP, Panciera RJ, Morton RJ, et al: Feline tularemia. *Compend Contin Educ Pract Vet* 20:442-457, 1998.
- 抗酸菌症 (マイコバクテリア症)**
- Hartmann K, Greene CE: Diseases caused by systemic bacterial infections. In: Ettinger SJ (ed): *Textbook of Veterinary Internal Medicine* (6th Ed). St. Louis: Elsevier, 2005, pp 616 – 631.
- 放線菌症とノカルジア症**
- Edwards DF: Actinomycosis and nocardiosis. In: Greene CE (ed): *Infectious Diseases of the Dog and Cat* (3rd Ed). St. Louis: Elsevier, 2006, pp 450 – 460.

ネコひっかき病

病原体
Bartonella henselae

Cat-scratch disease

媒介動物

 ネコノミ

保有動物

 ネコ

主な感染様式

直接接触（感染動物の創傷）



この病について

ネコひっかき病（Cat-scratch disease）は、国内では最もよくみられる人獣共通感染症の1つで、若齢者や女性に多発する。病原体は、ネコの赤血球内に寄生するグラム陰性、多形性単桿菌の *Bartonella henselae* である。



伝染経路

主に若齢のネコや、ネコノミが多数寄生したネコから受けた創傷や咬傷により感染する。ネコは自身に感染したノミの糞中に排泄された *B. henselae* をグルーミングの際に口腔内に取り込み、ヒトは本菌に汚染されたネコの歯牙や爪から創傷感染する。まれではあるが、イヌから感染した例やネコノミに刺されて感染した例もある。



感染期間

3～10日（まれに数週間）。



症状

定型例では、菌の侵入部位に治癒しにくい小丘疹が形成される。この病変形成から1～2週間後に鼠径部、腋窩、頸部リンパ節などの腫脹が現れる。リンパ節炎は片側性かつ有痛性で、通常2～6ヵ月間持続し、この間、発熱、悪寒、全身倦怠感、食欲不振、頭痛などを示す。非定型例では耳周囲のリンパ節炎、眼瞼性結膜炎、肺炎、心内膜炎、肉芽腫性肝炎などを示す。免疫不全状態のヒトでは、皮膚にカボシ肉腫様の細菌性血管腫を起こし、嚢腫が肝臓や脾臓に及ぶこともある。



検査法

ネコとの接触やネコによる創傷の有無を聴取するとともに、局所リンパ節の腫脹などを確認する。患者血液、リンパ節生検材料から本菌を分離することは非常に難しく、また培養・同定に時間を要するため、実際的ではない。

血清診断では、間接蛍光抗体法により *B. henselae* 抗体を検出する。本法ではIgM抗体が1：16倍積以上、IgG抗体が1：64倍積以上を陽性とする。ペア血清でIgM抗体が検出されない場合では、IgG抗体価に4倍以上の差がみられたものを陽性とする。数ヵ月以内に *B. henselae* の感染があった場合、通常、IgG抗体価は1：250以上の高値を示す。

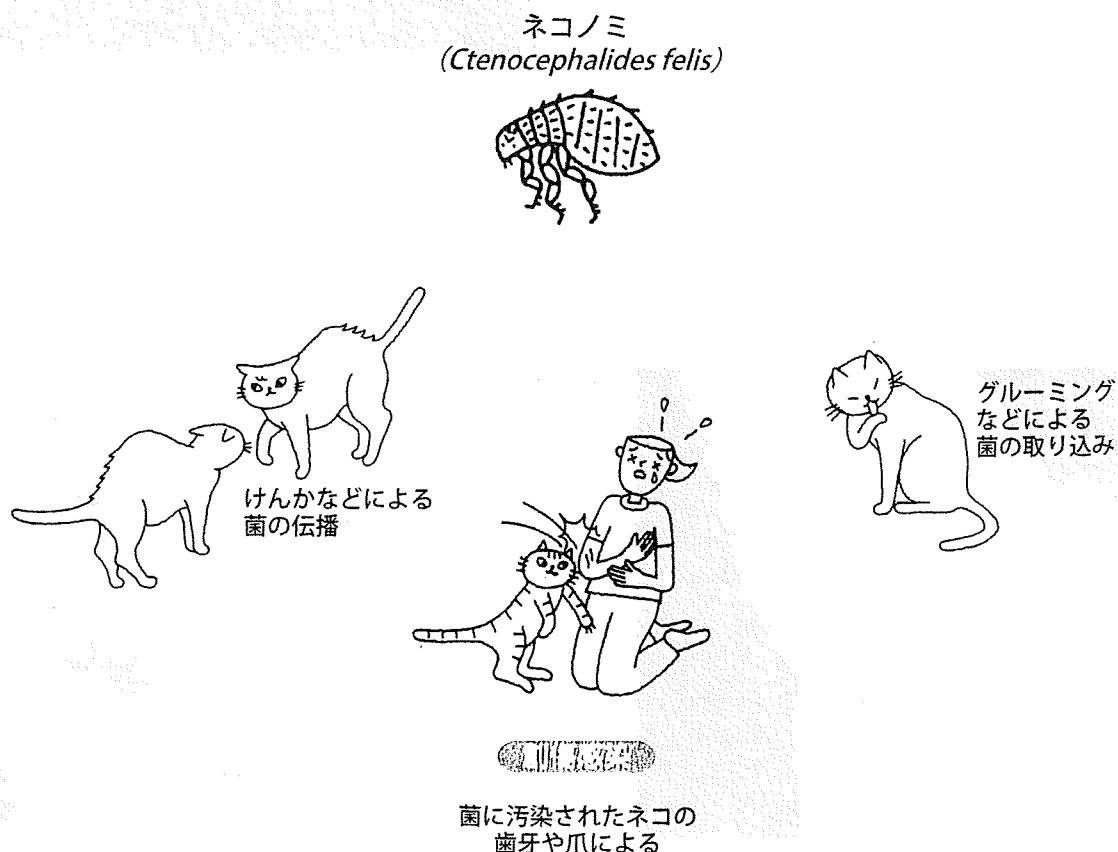


症 状 ❶ ネコでは *B. henselae* に感染後1～2週間で菌血症を起こすが、ほとんど臨床症状は示さない。菌血症は数ヵ月～数年間持続する。

感染経路 ❷ ネコ-ネコ間の感染は、ネコ同士のけんかやネコノミにより伝播する。若齢のネコ、ネコノミが寄生しているネコ、室外飼育のネコ、都市部のネコ、さらに南の温暖な地域のネコで高い感染率を示す。

検査・診断 ❸ ネコから本菌を分離する場合、抗凝固剤入りチューブに採血し、凍結・融解により一度溶血させた後、3,700回転、70分間遠心分離する。沈渣に分冊用Medium199培地を加え、よく混合したものを5～7%ウサギ血液寒天培地に塗抹し、35～37℃、5% CO₂の気相で4週間培養する。菌種は、16S-23S rRNA 間領域遺伝子のPCR法などで同定する。血清診断法はヒトの方法に準拠する。

予防・治療 ❹ ネコは室内飼育とネコノミの駆除を励行する。菌血症のネコでは、ドキシサイクリン、リンコマイシン、アモキシシリンなどの抗菌薬を投与することである程度抑制できるが、血液中から完全に菌を排除することはできない。



【図1】ネコひっかき病の伝播様式



予防対策

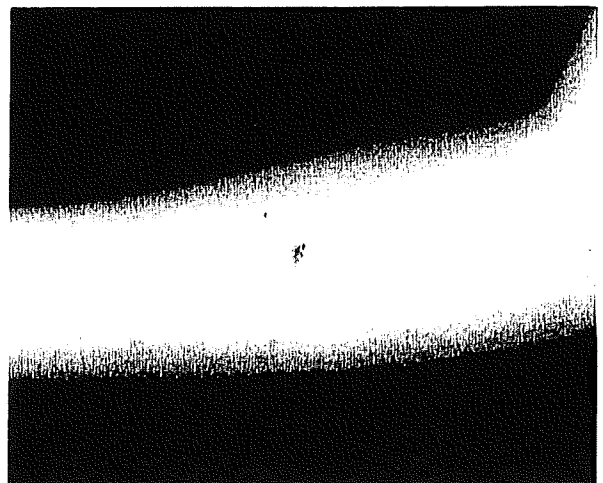
愛玩動物には性質の温厚なネコを選択し、室内飼育する。ネコと接触した後の手指の洗浄、ネコによる外傷の消毒、ネコノミの積極的な駆除を心がける。特に子供のいる家庭内では、ノミや*B. henselae* 菌血症が陰性のネコを飼育する。免疫不全状態のヒトは、ネコの飼育や接触は避ける。

健常者のネコひっかき病では、各種抗菌薬による治療効果は低い。免疫不全患者に発生した細菌性血管腫には、エリスロマイシン[#]、リファンピシン[#]、ゲンタマイシン[#]、ドキシサイクリン[#]、シプロフロキサシン[#]などの抗菌薬が有効である。

#：保険適応外

【表1】国内の飼育ネコの*B. henselae*保有状況

道府県(市町村)	検体数	陽性数(%)
北海道(札幌市)	50	0
宮城県(仙台市)	50	0
新潟県(上越市)	49	1 (2.0)
神奈川県(藤沢市)	266	14 (5.3)
京都府(京都市)	50	8 (16.0)
大阪府(三島郡)	50	8 (16.0)
兵庫県(三田市)	50	1 (2.0)
島根県(簸川郡)	25	2 (8.0)
鹿児島県(姶良郡)	50	6 (12.0)
沖縄県(島尻郡)	50	10 (20.0)
合計	690	50 (7.2)



【図2】左前腕にみられたネコ受傷部の丘疹(受傷2週間後)

丸山(1) Prevalence of *Bartonella henselae*, *Bartonella clarridgeiae* and the 16S rRNA gene types of *Bartonella henselae* among pet cats in Japan. *J Vet Med Sci* 2000; 62 (3) : 273-279. より



【図3】右腋窩リンパ節の腫脹(6歳, 男子)
鶏卵大にまで腫脹している。
(写真提供：国立中央病院 吉田 博先生のご厚意による)



【図4】HIV感染者にみられた細菌性血管腫(カボジ肉腫様病変)

(写真提供：University of California San Francisco, Paul A. Volberding 先生のご厚意による)

外来動物による感染症 ―人獣共通感染症の基礎知識

福士 秀人

FUKUSHI Hideto 岐阜大学 獣医学研究科

外来動物はそれ自体が生態系に何らかの影響を及ぼす可能性をもっているが、さらに外来動物に感染している微生物を伝播したり、逆に在来の動物から何らかの微生物感染を受けることによって大きな影響がでる。ここでは、はじめに感染症とはどんな現象なのかを整理し、次いで外来動物と感染症について考えたい。

感染と感染症

はじめに感染症とは何かについて考えよう。感染症は疾病であるが、どのような疾病なのだろうか。教科書的には、病原体が体内に定着し増殖することを「感染」という。何らかの原因により個体に機能障害が生じることを「発症」といい、感染により発症した疾病を「感染症」とよんでいる。感染しても発症しないときには不顕性感染と呼んでいる(コラム1)。

感染症が成立するための3条件

それでは、どのような場合に感染症が発生するのだろうか。感染症が成立するためには「感染源」、「伝播経路」および「感受性宿主」がそろわなければならない(表1)。病原体を

コラム1：感染と感染症

感染の原因は微生物であり、ウイルス、細菌、真菌、原虫、蠕虫、節足動物および昆虫が含まれる。食品の中には生きた細菌や真菌を含んでいるものもあるが、これらを摂取しても一般には体に定着せず、通過していただけなので、これは感染とはいわない。

人間や動物の体表および消化管粘膜や気道には多種多様な多くの微生物が存在している。つまり感染している。しかし、これらの微生物(常在細菌や常在細菌叢と呼ばれている)が個体に被害を及ぼすことは通常はない。しかし、個体の体力が弱ったり、何らかの要因で微生物間のバランスが崩れると被害を及ぼし、発症することになる。これが日和見感染症である。

含んでいる感染源がなければ、何もおきない。病原体がいても感受性の宿主にたどり着けなければ、何も起きない。病原体がいて、個体にたどり着く道筋があってもその個体が抵抗性であれば感染症は成立しない。

これら3者の関係は静的なものではなく、実際には動的に変化し続けている。ひとつにはこれらを取り囲む「環境」の変動によるし、病原体も感受性宿主も進化しているためである。

外来動物がもたらす感染症を考えるときに

表1 感染症成立の3要件

要件	概要
感染源	病原体を保有し、それを散布して伝播の元となるもの。 1)レゼルポア（感染巣）、2)感染動物、3)畜産物、4)外部媒体（土、畜舎、牧草地、車両、水、風など）。
感染経路	病原体が感染源から感受性動物に伝播される様式のこと。 1)感染源と感受性動物の直接ないし間接的な接触伝播、2)空気伝播、3)水・飼料を介する伝播、4)媒介節足動物による伝播、5)親から子への伝播を垂直感染、親から子ではない集団内の伝播を水平感染という。
感受性宿主	病原体に感染し発症しうる動物のこと。発症するかどうかは感受性の違いとして示される。同じ個体であっても健康状態（免疫状態）により感染の受けやすさは異なる。免疫力が低下し感染を受けやすい個体を易感染宿主とよび、日和見感染になりやすい。宿主の感受性は1)年齢、2)性、3)品種、4)免疫状態、5)個体群密度などにより決定される。

もこれら3要因について考える必要がある。というのは、成立要件がわかれば、成立しないようにできる、つまり、感染症の発生を防いだり、対策を講ずることができるからである。

感染から治癒までと病原体の排出

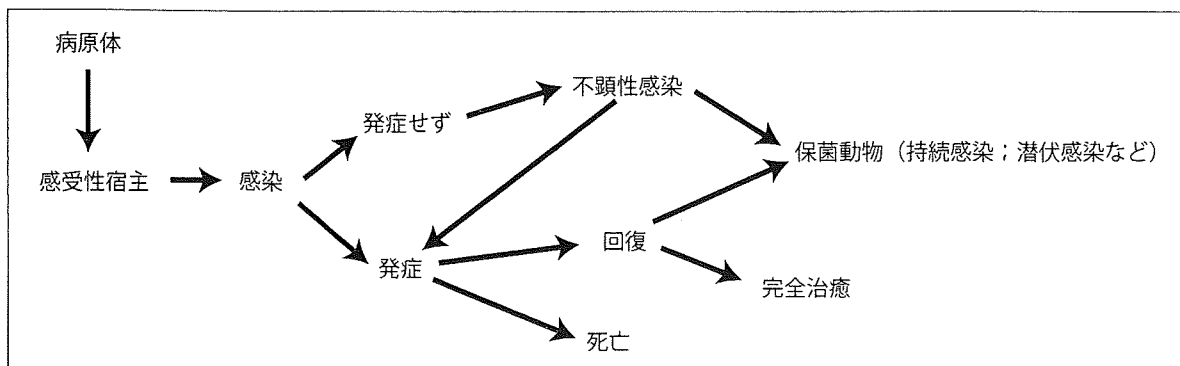
ここで、視点を変えて、感染した動物が発症し、その後どのような経過をたどるかについて考えよう(図1)。この感染から治癒ないし死亡までの時間的経過は病原体の排泄、つまり、外界への病原体汚染がどのように行われるかを考えることになる。

感染すると発症までは病原体と感受性宿主の組み合わせにより一定の時間を要する。これが潜伏期である。その後、発症し症状が最

大になる極期を迎える。動物が病気だと人間が気がつくのはおおむねこの時期であろう。その後は病原体と感受性宿主の抵抗性のバランスにより2つの結末がある。一つは症状が消失し、回復すること。もう一つは個体が死んでしまうことである。しかし、回復した個体についてもよく見るとさまざまな回復の仕方がある。完全に病原体を除去し、免疫ができ、再感染ができない回復。症状はなくなったが病原体を保持し、保菌ないし保毒動物となる場合、この場合であっても常に病原体を排出し続ける場合と間欠的に排出する場合、さらに普段は感受性宿主の体内に潜んでいるが、何らかの要因により再発症する場合などがある。

外来動物が侵入したときにどのような感染

【特集】
身近な外来種
—ほ乳類・鳥類・
は虫類・両生類編—



▲図1 感染から回復まで

コラム2：全身感染症には「急性感染」、「持続感染」および「腫瘍性感染」がある

1. 急性感染：感染後、短時日の潜伏期を経て発病し、免疫応答等により短時日のうちに、病原体が体内から排除され、1カ月程度で感染が終了する場合をいう。
2. 持続感染：潜伏感染、慢性感染および遅発性感染がある。
 - 1) 潜伏感染：急性感染から回復しても体内に病原体が潜み、寒冷やストレスなどにより病原体が再活性化され、放出と再発症が起きる。ヘルペスウイルスに特徴的である。
 - 2) 慢性感染：症状の有無にかかわらず、病原体が長期間にわたって検出される感染をいう。多くは無症状で、病原体が放出され続けるが、そうでない場合もある。
 - 3) 遅発性感染：プリオンによるスクレイピーや伝達性牛海綿状脳症やレトロウイルス感染症の一部は長い潜伏期（数年）の後に発症する。このような感染をいう。
3. 造腫瘍性感染：レトロウイルスや一部のヘルペスウイルスは白血病を主体とする腫瘍を形成することが知られている。

の時期にいるかにより発見のされやすさや危険性は大きく異なる。顕性発症していれば発見は容易である。しかしながら、不顕性感染、潜伏感染、持続感染、遅発性感染などでは発見は難しくなる（コラム2）。

【特集】
身近な外来種
—ほ乳類・鳥類・
は虫類・両生類編—

感染症に関する仮説「病原体と宿主はやがて均衡する」

感染と感染症について時間的な経過やそれぞれの時期における病原体の動向はわかった。しかし、これは個体での話である。感染症が問題になるのは集団の中で個体から個体に伝播し流行することである。それでは集団における感染症はどのような動態を見せるだろうか。

感受性宿主の集団により動態は異なる。たとえば、それまでにある感染症を経験したことのない集団に新しい感染症が侵入するとどうなるだろうか。仮にその集団が感受性宿主であったとすると、爆発的な流行が起きることになる。これは過去にも実際に観察されている（コラム3）。現在、危惧されている鳥インフルエンザ感染症はこの例と同様に考えることができる。

一方、ある程度、過去に感染を経験し、感受性宿主であっても免疫をもった個体が多数

存在する集団ではどうだろうか。この場合には免疫をもった個体の集団における割合により経過が異なると考えられている。集団の70%以上が免疫を持っていれば、流行は比較的速度やかに消失するとされている。しかし、70%に満たない場合には感染が広がり、蔓延する可能性が高くなるという。オーストラリアのウサギにおけるミクソーマをみると初発から数年後には多くのウサギが免疫を持ち、致命的な感染はほとんどみられなくなったという（コラム4）。一つには感受性宿主は強毒なウイルスとともに死亡し、集団から排除され

コラム3：処女地における流行：牛疫

19世紀から20世紀はじめにかけてアフリカで牛と野生反芻獣に牛疫が大流行した。牛の死体が散在し、北タンザニアのマサイ族によれば「ハゲタカが飛び方を忘れてしまった」といわれるほどであったらしい。

関連したエピソードがある。1896年に南部アフリカのアンテロープとバッファローに流行した牛疫によりザンベジおよびリンポポ地域におけるこれらの動物がいなくなった。そのため、これらの動物を吸血することにより存在していたツェツェバエが生存できなくなってしまい、結果としてこれらの地域からツェツェバエが消失したという。

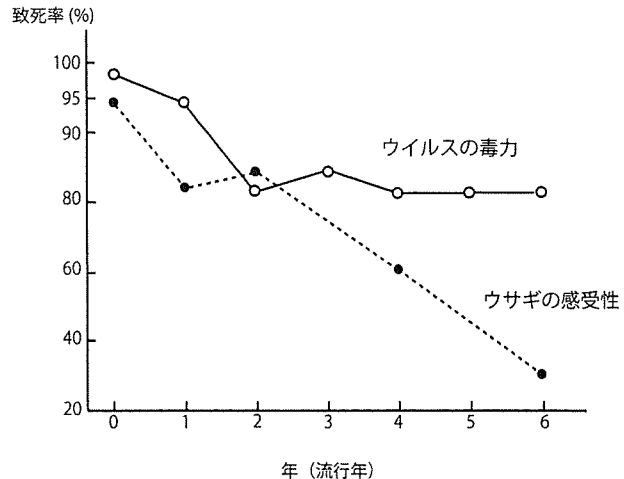
コラム4：ミクソマトーシスとオーストラリアに移入されたウサギのコントロール

ミクソマトーシスウイルスはポックスウイルスの一種で、モンテビデオにおいてヨーロッパウサギ (*Oryctolagus cuniculi*) に致死的な疾病を引き起こした事例から分離された。その後、1942年にサンパウロで *Sylvilagus* ウサギに自然感染しておりこのウサギがレゼルボアであることがわかった。

一方、オーストラリアでは19世紀後半、1859年にウサギが「熱烈な順応家 an ardent acclimatizer」Thomas Austin により導入されたという。導入後は一年間に70マイルの速度で生息可能地に拡大していった。1888年にはパスツールが *Pasteurella* 菌が対策に使えるのではないかと助言したそうである。その後1919年ごろに一度、ミクソマトーシスウイルスの使用が考慮された。しかし、このときは失敗に終わった。媒介動物である蚊がいないところで行われたためであった。その後、1950年に違う場所で再度、試みられたが、当初は失敗に終わったかに思われた。しかし、クリスマスの時期に思わぬ結果が得られた。ウサギが死にだしたのである。試験地近郊の川の近くであったという。引き続く3カ月の間にミクソマトーシスは拡大し、西ヨーロッパに匹敵する面積に達したという。水辺の近郊では予想された結果に近い致死率であったとされている。これは吸血昆虫媒介によるものであった。

1957年までにウイルスとウサギの両方に変化が現れた(下図)。最初の分離から数年後にはウイルスの毒力は低下していた。99%致死率から90%程度になり、なおかつ問題は発症から死亡までの期間が倍になったことであった。結果として毒力の強いウイルスよりも毒力の弱いウイルスの方が野外に広く伝播することになった。ウサギの抵抗性も変化し、感受性の低い個体が多くなった。その後、ウイルスによるウサギの死亡は継続したが、ウサギの駆除にはいたらなかったという。

近年ではウサギの出血熱ウイルスの使用が考慮されたようであるが、結果はみえている。同様に、ある種の生物を病原体によりコントロールしようとしても、その企ては失敗に終わり、病原体の蔓延を促しただけになるであろう。



Natural History of Infectious Disease 4th ed p141 より引用

【特集】
身近な外来種
—ほ乳類・鳥類・
は虫類・両生類編—

てしまうことも重要な要件である。これは病原体にもいえることで、あまりにも強い病原体は感染した個体の死により自らも消失してしまう。残ったのは抵抗性の個体と比較的病原性の弱い病原体である。このやりとりが長い時間を減ることによりある種の均衡がうまれる。

感染症に関するもう一つの仮説：「自然宿主における病原性と本来の宿主ではない動物に感染したときに何が起きるか」

病原体と感受性宿主における発症の度合い

にはある仮説が存在する。すなわち、病原体と感受性宿主の進化における付き合いが長くなるほど発症したとき、その症状は弱くなり、やがてはほとんど発症しなくなるということである。しかし、(病原体にとって)未知の感受性宿主に感染すると、互いに折り合いのつけ方がわからないために劇的な発症をし、重篤な疾病を引き起こすと考えられている。

種の障壁には生物学的な障壁と地理的・地理的な障壁がある。感受性があっても地理的に隔絶していれば感染は起きない。また、感染量の問題もあるのでアフリカの大地のよう

な広い空間では病原体はすぐに希釈され、感染は成立しにくくなる。ということはこの逆がおきれば感染は容易に成立することになる。

そのような状況はあるだろうか。見渡してみれば、身近なところにある。動物園や学校である。動物園では本来ふれあはずのない動物が狭い領域に同時に飼育されている。学校では非常に狭い空間に多数の感受性宿主が存在する。このような状況で感染症の流行が起きないのは奇跡的であるが、実際にはいくつかの流行がみられている。昨今のはしかの流行もその一例かもしれない。

外来動物について

ある地域に存在していなかった動物種が何らかの要因により持ち込まれたり侵入してきたときに何がおきるかを考える。この時、持ち込まれた個体はどのような健康状態なのだろうか。その健康状態によりどのような現象が起きるだろうか。いくつかのストーリーが考えられるだろう。

(1)ある病原体を保有していないとき

病原体を保有していなければ感染源にはならない。

逆にその外来動物がその地域に存在する病原体に対して感受性宿主であれば、その外来動物に感染症が発生するかもしれない(コラム5)。

(2)ある病原体を保有しているが無症状のとき

この場合、その病原体を排出するかどうかの問題となる。もし保有していても排出しなければ、病原体を伝播することはない。もし排出していると、その動物は感染源となる。しかし、その地域に感受性宿主がいなかったり、伝播経路がなければ、感染症は発生しない。感受性宿主がおり、伝播経路が存在すれ

コラム5

アフリカや中南米では多くの感染症が存在し、さまざまな宿主と平衡関係がある。そこにヨーロッパから家畜を持ち込んだとき、感染症の被害は大きかったと思われる。これはその地域におけるある種の生物学的な障壁ともいえるのではないだろうか。

仮に、日本の野生動物と何らかの病原体に平衡関係があり、その病原体は外来動物につよい病原性を発揮できていたならば、外来動物の侵入を防ぐことができたかもしれない。これはコラム4と矛盾するようであるが、侵入当初は個体数が少ないので、生き残る個体がない可能性が高いためである。生き残らなければ、弱毒化した病原体も残らない。しかし、日本は感染症という観点からすると非常に清浄であり、このような障壁は残念ながら存在しなかったようである。

ば、在来の感受性宿主に感染症が発生するであろう。この場合、その感受性宿主集団に免疫がなければ、非常に重篤で大規模な流行が発生する可能性がある。

侵入時に病原体を排出していなくても、その後、何らかの要因で病原体を排出するようになるかもしれない。この場合も上記と同様の転機をとるであろう。

外来動物が持ち込んだ病原体によりどの程度の流行がおきるかはその感受性宿主集団の個体密度にも依存する。さらに、人為的な要因が入り込むと複雑になる。発症した動物を保護し、救護施設に運び込んだとしよう。救護される個体が増加すれば、感染源が増加することになる。その救護施設における感染症対策が不完全であった場合には、その施設が感染源になる可能性がある。その施設に関わっている人間が病原体を運ぶことも考えられる。

救護施設等に動物を搬入するときには「検査」が重要になる。しかしながら、それだけ

では侵入は防げない。不顕性感染動物は適切な検査をしないと発見は難しい。また、検査をしてもわからない場合も多い。

外来動物が人為的に搬入される場合、船便であれば、輸送のストレスにより不顕性感染や潜伏感染動物は発症し、発見することができた。今日、飛行機による輸送では発症を引き起こすことにはなるが、発症前に日本に入ってしまう。

さらに、正規のルート以外の侵入もある。コンテナに忍び込んで侵入する動物も多々いると聞いている。

野生動物の中で防ぐことが難しい動物の一つは渡り鳥である。鳥に国境はない。検疫もない。鳥と病原体との間には進化の過程で均衡が生まれている場合が多い。鳥インフルエンザウイルスが典型的である。しかし、鳥の渡りは昨日今日はじまったわけではない。なぜ、ここ数年問題になっているのだろうか。ここで、感染症成立の要件を思い出そう。感染源に大きな変化があったとは思えないので、問題は感受性宿主の在り方になる。集団密度の上昇、輸送手段の高速化など伝播経路にも変化があったかもしれない。これは人間側の問題であって、野生動物の問題ではない。

外来動物による病原体の持ち込み

わが国の野生動物における感染症はほとんど問題にならなかったようである。日本人はむかしから動物が好きで、昔話には多くの動物がでてくる。さらに、野生動物とともに生きてきたし、生活してきた。東北地方などには猪肉の生食の風習があるという。しかし、現在ではこのような行為はE型肝炎に罹患する危険性があるとされている。猪肉の生食により何らかの病気になるのであれば、それ

はタブーとして禁止されてきたであろう。しかし、風習として長く残っているということは、おそらく生食による病気はあったとしてもごくまれであったのではないだろうか。推測であるが、猪におけるE型肝炎ウイルスの感染は最近の現象であり、国外からウイルスが持ち込まれたためなのではないだろうか。E型肝炎に感染した豚ないし関連する動物から日本の猪にウイルスが伝播し、感染が徐々に広がったのかもしれない。そうなると、病原体の持ち込みはもともとそこになかった外来動物だけでなく、海外からの家畜を含む動物そのものも関与することが考えられる。

多くの感染症は輸入されてきた

日本の家畜における重要な感染症、現在でいう監視伝染病の多くは海外からの輸入感染症のようである。牛疫、コレラ、仮性狂犬病（オーエスキー病）など数多く知られている。これは日本の国土がもつ特殊性により感染症の侵入が防がれていたためであろう。特殊性としては、海に囲まれている、山と平地と里山の存在、衛生的な社会基盤があげられるだろう。歴史的には鎖国も大きな要因であろう。

野生動物における感染症のコントロール

しかし、野生動物における感染症のコントロールは難しい。たとえば、中部日本から北日本におけるカモシカにみられるパラポックスウイルス感染症の拡大がある。また、タヌキやアライグマにおけるジステンパーもあげられるだろう。欧米では野生動物に狂犬病が蔓延しておりコントロールに苦慮していることはよく知られている。（ヨーロッパにおける狂犬病は組換えワクチンの投与が大きな効果をあげていることは特筆すべき事項である）。

外来動物による感染症の持ち込みには2つ

【特集】
身近な外来種
—ほ乳類・鳥類・
は虫類・両生類編—

の側面があることがわかる。まったく新しい動物の移入によりもたらされる新しい感染症の問題および動物としては新しくないが海外から持ち込まれる動物がもたらす新しい感染症である。これらの感染症はわが国に生息している野生動物ならびに人間に危害をもたらす可能性がある。ただし、前述のように逆もあり得ることを考慮するべきである。

人獣共通感染症とは何か

ここで人獣共通感染症について考えよう。人獣共通感染症とはどのような感染症なのだろうか。言葉の由来からいえば、当初は「動物の病気」であった。やがて「動物からくる病気」を意味するようになり、1950年から60年にかけてWHOの勧告などもあり、「人と脊椎動物の間で伝播するあらゆる感染症」と定義された。最近、厚生労働省により「動物由来感染症」が用いられるようになった。

人獣共通感染症は種間伝播感染症の一例にすぎないが、人間に危害を及ぼすために、とくに注目され、重要視されている。

危惧されている感染症にはさまざまな感染

症がある(表2)。これらの感染症は狂犬病を除き、感染源となる宿主動物では不顕性感染ないし潜伏感染していると考えられている。

感染症法の改正により野生動物の輸入にはかなり厳しい規制がかけられている。しかし、偶発的な輸入や場合によっては密輸により野生動物が入り込む可能性は残っているであろう。さらに研究用に生体を持ち込む場合にはより危険度がます。

人獣共通感染症を防ぐためにはどうするか

動物を扱う人たちにとって人獣共通感染症は現実重要な問題である。生態調査であるとしても、捕獲動物の計測の時に感染する可能性がある。しかし、むやみに恐れる必要はない。手を洗う、手袋をする、マスクをするなど、基本的な衛生対策でほとんど問題はない。

往々にして研究者は自分の成果を大きにいいがちである。これら感染症研究者のアジテーションに惑わされないようにすることも大切である。

さらに、潔癖主義を改めよう。本来、人間

【特集】
身近な外来種
—ほ乳類・鳥類・
は虫類・両生類編—

表2 日本への侵入が危惧されている人獣共通感染症

感 染 症	感 染 源
SARS	ハクビシン, イタチアナグマ, タヌキ
狂犬病	すべてのほ乳類 (イヌ, アライグマ, コウモリ等)
リッサウイルス感染症 ニパウイルス感染症 モルビリウイルス感染症	コウモリ
ペスト ラッサ熱 腎症候性出血熱 ハンタウイルス呼吸器症候群 レプトスピラ症 野兎病	げっ歯類 (プレーリードッグ, ヤワゲネズミなど)
トリインフルエンザウイルス感染症 ウエストナイル熱	鳥類

も動物であり、多くの微生物と日々暮らしている。人から野生動物に病気をもたらすこともあることを認識しよう。

人獣共通感染症に関する解説書はいくつもでていて、しかし、実際にどれくらい発生しているかを認識する必要がある。国外で大きく劇的な発生があっても日本では発生がしやうがないと思われる感染症もある。何らかの感染症が発生した場合には、なぜ発生したのかを良く調べるのが大切である。

大切なことは上述のように感染症が成立するにはいくつかの要因が必要であることを理

解し、正確な知識をもつことである。

<参考文献>

- 1) 動物の感染症〈第二版〉小沼ら編集，近代出版，2006
- 2) 動物疫学，小川ら編集，近代出版，1993
- 3) Natural History of Infectious Disease by M. Burnet and D.O. White, Cambridge University Press, 1972
- 4) The Biology of Animal Viruses Second Ed. by F. Fenner *et al.*, Academic Press, 1974
- 5) Veterinary Virology Second Ed. by F. Fenner *et al.*, Academic Press, 1993

臨床寄生虫学雑誌データベースの構築とその利用

東京医科歯科大学 国際環境 寄生虫病

赤尾信明・太田伸生

奈良県立医科大学 寄生虫学

吉川正英

宮崎大学医学部 寄生虫学

丸山治彦・名和行文

Key Words : データベース, 利用方法

はじめに

1990年に臨床寄生虫学雑誌 Vol. 1 No. 1 が発刊されてから19年の歳月が経過し、この間に臨床寄生虫学雑誌に掲載された論文数は800編以上にのぼっている。掲載された症例報告は国内ではまれな寄生虫疾患もあればまだまだ多くの患者の発生を見るものも多い。これらの症例報告の二次利用を図るためには検索可能なデータベースを構築することが有効な手段と考えられる。

今回われわれは、第32回(2007年度)大山健康財団学術研究(代表 名和行文)の助成を受け、研究課題「寄生虫疾患情報の電子化に関する研究」の一部として、臨床寄生虫学会雑誌に掲載された論文

のデータベースを構築し運用を開始したので、その概要とアクセス方法、ならびにデータベースを利用した寄生虫感染症の動向について報告する。

結果と考察

データベースの構築

データベースはインターネットを介した検索とPDFファイルのダウンロードを可能にするために、雑誌に掲載されたすべての論文をスキャンしPDF変換を行った。論文の文字情報は市販のデータベースソフト(ファイルメーカー Pro Unlimited, FileMaker Inc.)を用いてデータ入力を行い、演題名、著者名、開始ページなどの基本書誌情報を抽出し、データベースの構築を行った。

Creation and Usage of a Database of the Journal of Clinical Parasitology

Nobuaki Akao* Masahide Yoshikawa** Haruhiko Maruyama*** Nobuo Ohta*
Yukifumi Nawa***

*Section of Environmental Parasitology, Tokyo Medical and Dental University

**Department of Parasitology, Nara Medical University

***Parasitic Diseases Unit, Faculty of Medicine, Miyazaki University

論文請求先: 赤尾信明 〒113-8519 東京都文京区湯島1-5-45 東京医科歯科大学 国際環境 寄生虫病

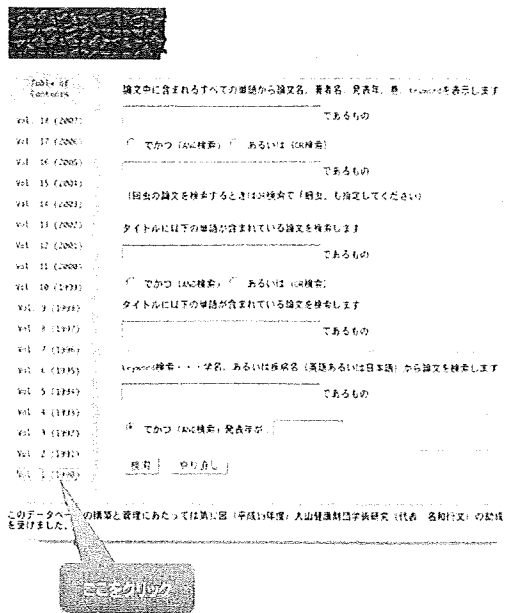


図1 臨床寄生虫学雑誌検索ホームページ。
(<http://ascaris.tmd.ac.jp:443/CPtop.html>)

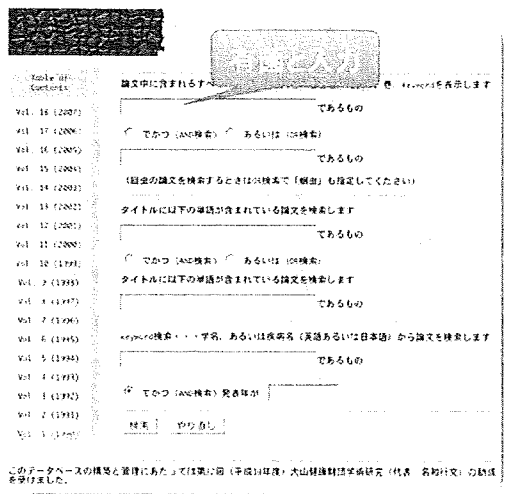


図2 a 『有菌』で検索を行う場合の検索方法

また、目次部分のスキャニング情報を基にして、演題名から当該 PDF ファイルを参照でき、かつダウンロードできるようにした (図1)。

データベースの検索機能は、ファイルメーカー Pro に付帯する CDML による簡易プログラムで実現させた。そして、カスタム Website サイトを作製して公開した。

例えば、第19回臨床寄生虫学会会長の有菌直樹教授の論文を調べたい場合、「論文中に含まれるす

No.	発行年	巻	論文タイトル	PDFファイルのURL
191	1997	4
192	1997	4
193	1997	4
194	1997	4
195	1997	4
196	1997	4
197	1997	4
198	1997	4
199	1997	4
200	1997	4
201	1997	4
202	1997	4
203	1997	4
204	1997	4
205	1997	4
206	1997	4
207	1997	4
208	1997	4
209	1997	4
210	1997	4

図2 b 『有菌』が含まれる論文の検索結果

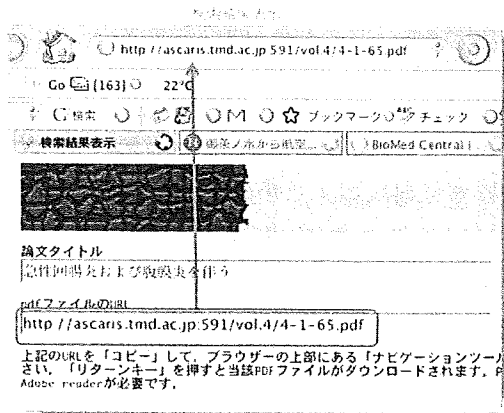


図2 c 検索結果の論文のダウンロード方法

べての単語から論文名、著者名、発表年、巻、Keyword を表示します」に『有菌』と入力すると16編の論文がヒットする (図2a, b)。この検索結果一覧の最後のカラムにある『PDF ファイル』をクリックすると当該ファイルのURLが明示されるので (図2c)、これをブラウザのアドレス欄にコピー&ペーストすると当該論文がダウンロードされる。論文はタイトルやキーワードからも検索が可能で、かつ、and/or 検索で論文を絞り込むこともできる。

臨床寄生虫学雑誌データベースは以下のアドレスから利用可能である。ただし、アクセスにはユーザIDとパスワードが必要である。

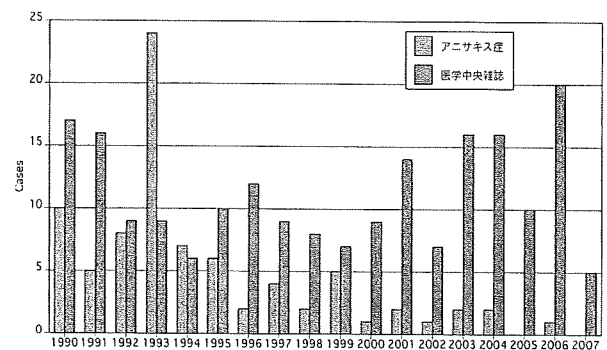
<http://ascaris.tmd.ac.jp:443/CPtop.html>
ユーザID: rinsho パスワード: kiseichu

表1 臨床寄生虫学雑誌に発表された論文数

開催年	発表論文数	シンポジウム等	原著論文数	一般演題数
1990	60	1	0	59
1991	45	1	0	44
1992	56	1	0	55
1993	70	1	0	69
1994	65	1	0	64
1995	61	2	0	59
1996	35	2	0	33
1997	42	2	1	39
1998	40	0	2	38
1999	44	1	2	41
2000	39	2	3	34
2001	46	1	3	42
2002	46	12	3	31
2003	32	5	1	26
2004	32	7	1	24
2005	34	7	1	26
2006	40	8	2	30
2007	27	8	0	19
合計	814	62	19	735

表2 寄生虫疾患別発表演題数

寄生虫	発表演題数	シンポジウム等	一般演題数
1 アニサキス症	84	0	84
2 マラリア	91	11	80
3 アメーバ症	55	2	53
4 裂頭条虫症	51	4	47
5 回虫症	25	0	25
6 糞線虫症	24	1	23
7 肺吸虫症	23	0	23
8 マンソン孤虫症	21	0	21
9 動物由来回虫症	18	1	17
10 包虫症	16	0	16



データベースを利用した寄生虫症発生動向の解析

臨床寄生虫学雑誌データベースを用いて、臨床寄生虫学会で報告された寄生虫症の発生動向を解析した。1990年～2007年までに発表された総論文数は814編であり、その内訳はマラリア関連論文が91編、アニサキス関連83編、アメーバ関連52編と続いた(表1)。原虫症の演題の増加は感染症法による届け出の義務化により臨床家の関心が増し、シンポジウムで取り上げられる機会が増加したことも一因と考えられる。

814編の論文のうちシンポジウムや会長講演などを除いた一般講演数は735編であり、アニサキス症関連論文が84編と最も多く、以下マラリア、アメーバ赤痢と続いた(表2)。しかし、アニサキス症に関連する報告数は2000年を境に減少傾向が見られた。これが本邦におけるアニサキス症の減少を示唆しているのかを検討するために、医学中央雑誌に掲載されたアニサキス症の症例報告数と比較してみたところ、医学中央雑誌に掲載された論文数は1990

図3 臨床寄生虫学雑誌と医学中央雑誌に発表されたアニサキス症に関する論文数の年次変化

年～2007年の間で200編を数えた。そして、その年次変化は臨床寄生虫学雑誌掲載論文数とは異なり、2000年以降に増加傾向が見られた(図3)。このことから、アニサキス症自体が減少しているのではなく、臨床寄生虫学雑誌への投稿が減少したためだと推測された。

一方、新興寄生虫感染症であるサイクロスポーラ症は1996年に本邦では臨床寄生虫学会で最初の報告があり、以後これまでに7編の報告がなされている。一方、医学中央雑誌には1998年の第1例の報告以後、12編の症例報告が見られた。6編は感染症学雑誌、日本臨床微生物学雑誌2編、他は熱帯医学会雑誌、臨床病理、医学検査、日本内科学会関東支部会誌にそれぞれ1編が掲載されていた。サイクロスポーラ症のような新興感染症では臨床寄生虫学雑誌への投稿数と他の雑誌への投稿数がほぼ拮抗する傾向にあった。

まとめ

臨床寄生虫学雑誌データベースの利用により，臨床寄生虫学会員が関心を持つ寄生虫症の変遷を把握することが可能であった。今後は，本データベース

を広く公開し，臨床寄生虫学会の研究成果を社会に還元する方向で検討すべきであると考えます。

謝辞：本研究は，第32回（2007年度）大山健康財団学術研究（代表 名和行文）の助成を受けて行われた。

2 抗微生物薬の治療効果の判定

2—マラリア

おおとも ひろし ・ あかお のぶあき
大友 弘士*・赤尾 信明*

はじめに

マラリアは、熱帯、亜熱帯地域に広く分布する住血胞子虫亜目に属する熱帯熱マラリア原虫 (*Plasmodium falciparum*)、三日熱マラリア原虫 (*P. vivax*)、四日熱マラリア原虫 (*P. malariae*) および卵形マラリア原虫 (*P. ovale*) を病因とする急性感染症である。

人類は有史以前からマラリア、特に臨床経過が悪性の熱帯熱マラリアの病苦に悩まされ続けているが、1960年代後半以降は、熱帯地域での流行状況が一挙に悪化し、今日では年間3~5億人が罹患し、200万人が犠牲になっていると推定され、流行地住民の健康と生命を脅かすとともに、甚大な経済損失をもたらしている。加えて、わが国や欧米の非流行地からの熱帯地への旅行者や滞在者が増加するにつれ、現地で病臥したり、帰国後に発症する輸入マラリアが増え死亡例も発生しているなど、今やマラリアは、世界規模の重要な疾患になっている。なお、マラリアは自然界では感染ハマダラカの吸血時に病因原虫が伝播されるが、感染血の輸血、感染母体からの経胎盤感染や汚染注射針の共用による伝播もある。

なお、マラリア診断の基本は現在でも血液薄層ギムザ (Giemsa) 染色法本の鏡検による赤血球内無性原虫の検出である。その診断に正確を期するには、マラリア原虫の複雑な生活史を理解し、赤血球内発育環の形態学的特徴に精通しておくことが重要である。

1 マラリア原虫の 人体内発育環

マラリアは雌感染ハマダラカの吸血の際に、その唾液腺から人への感染型である胞子小体 (スポロゾイト) が注入されて感染が成立する。この胞子小体は速やかに血流を介して肝の類洞に達して肝細胞内に集積、形態を変えて無症状組織期 (または赤外期) の増殖を行い、やがて多数の分裂小体 (メロゾイト) を有する赤外期の分裂体 (シゾン) になるが、それに要する時間は原虫の種類によって異なる。その後、分裂体が成熟して破裂すると、放出された分裂小体が循環血流に移行して赤血球内に侵入し、赤内期の発育を開始する。ただし、熱帯熱マラリア原虫と四日熱マラリア原虫では、赤外期分裂体がいったん破裂すれば肝細胞内に病因原虫の残存を認めないが、三日熱マラリア原虫と卵形マラリア原虫は肝細胞発育環の一部は休眠型原虫 (ヒプノゾイト) となって肝細胞内に残存し、両種特有の初回発作後数か月から数年を要しての再発の原因になる。なお、マラリア原虫はその種類を問わず、いったん赤内期の発育を開始すれば、肝細胞に再侵入することはできないため、赤内型原虫が感染する輸血マラリアでは、赤外期発育環は形成されない。

なお、赤血球内に移行した原虫は環状体、栄養体 (アメーバ体)、内部に種により8~36個の分裂小体を有する分裂体に発育し、その成熟により赤血球を破壊して分裂小体を流血中に放出し、熱発

作を起こし、この時期の発育環が顕微鏡検査の対象になる。血中に放出された分裂小体は新たな赤血球に侵入し、シゾゴニーと呼ばれる無性生殖を繰り返すが、その周期は熱帯熱マラリア原虫、三日熱マラリア原虫と卵形マラリア原虫で48時間、四日熱マラリア原虫で72時間であり、マラリアではこの過程の無性原虫が臨床症状の発現に関与する。また、赤血球内に侵入した分裂小体の一部は核分裂を行わずに雌雄生殖母体に分化するが、この発育環は人体内ではそれ以上発育せず、媒介蚊に取り込まなければ早晩死滅する。

赤血球への分裂小体の侵入には、原虫種と赤血球日齢との間に特異性がある。熱帯熱マラリア原虫はバンド3やグリコホリンA、B、Cなどの宿主細胞分子を認識する多数の結合蛋白質を保有しているため、全日齢の赤血球への侵入が可能で、時に50%以上の虫血症を呈することがある。これに対して、三日熱マラリア原虫は赤血球表面の特異的結合が選択的で、網状赤血球表面の特異蛋白質、ダフィ・ケモカイン受容体を認識するだけである。そのため、虫血症は最大2%を超えることはなく、ダフィ陰性の個体では三日熱マラリア原虫の感染は起こらない。卵形マラリア原虫は三日熱マラリア原虫と同様に網状赤血球に侵入し、虫血症は通常1%以下であるが、原虫の赤血球認識機構は不明である。さらに、四日熱マラリア原虫は老熟赤血球のみを認識し、虫血症は1%を超えない。

2 マラリア治療に不可欠な診断と赤血球感染密度の把握

マラリアの病因は偏性細胞内寄生原虫であり、臨床症状の発現に関与する赤内型発育環は、末梢血の薄層塗抹ギムザ染色標本の鏡検により、その感染赤血球を顕微鏡下に直視できるのが特徴である。この標本のギムザ染色手技は別項の記載に譲り、4種マラリア原虫の形態学的特徴を表1,2に示す。

临床上最も重要な熱帯熱マラリア原虫は通常、環状体のみが観察され、感染赤血球は正常赤血球と同大もしくはやや小さく、Maurer(モーラー)

斑点を認めるが、やがて半月状の雌雄生殖母体も出現する、本種は細胞接着蛋白質(PfMPs)からノブを形成し、深部血管内皮に結合するため、通常末梢血には成熟栄養体や分裂体はみられない。なお、この現象により、脳や他臓器の細血管の閉塞、サイトカインや一酸化窒素(nitric oxide, NO)などの血管作動性メディエーターの放出を誘導して脳性マラリアの病因になる。

また、環状体、栄養体、分裂体などの無性原虫と生殖母体の全発育環が鏡検され、感染赤血球が正常赤血球よりも膨大し、Schüffner(シュフナー)斑点を認めれば三日熱マラリア原虫か卵形マラリア原虫であり、感染赤血球が卵円形を呈すれば後者である。さらに、感染赤血球がやや小さく、Maurer斑点やSchüffner斑点を欠き、栄養体が帯状体と呼ばれる形状を呈するのは四日熱マラリア原虫である。

このマラリア検査では、単に感染赤血球の形態学的観察により虫種を同定して診断を確定するだけでなく、赤血球を1,000個数え、それに含まれる感染赤血球の百分率を求め、この値を血算で得られた赤血球数に乗ずれば1 μ l当たりの感染赤血球を知ることができ、感染の重度、病態把握や治療薬選択の重要な指標になる。なお、マラリア検査の採血は、患者が急性症状を呈しているときはいつ行っても原虫が検出されるが、熱帯熱マラリアでは少なくとも4時間ごとに1日6回、他種マラリアでは6~8時間ごとに検査を行って環状体、栄養体、分裂体などの赤内型無性原虫数増減の推移を確認することが、感染の重度、原虫の薬剤感受性と治療効果、薬剤耐性の有無とその程度、治癒判定などに重要である。

3 抗マラリア薬の標的的原虫発育環

マラリア治療の基本は化学療法であり、その目的に適用されるのが抗マラリア薬であるが、マラリア原虫は宿主体内での発育環によって形態や代謝が変化するだけでなく薬剤に対する感受性が異なるため標的発育環に有効な薬剤を選択しなければならない。例えば、人体への感染型である孢子

表1 末梢血中にみられるマラリア原虫の特徴(血液塗抹ギムザ染色標本)

	熱帯熱マラリア	三日熱マラリア	四日熱マラリア	卵形マラリア
病原体	<i>P. falciparum</i>	<i>P. vivax</i>	<i>P. malariae</i>	<i>P. ovale</i>
発育周期	36~48時間	48時間	72時間	48時間
血中に出現する発育環	通常, 環状体, 生殖母体	全発育環(環状体, 栄養体, 分裂体, 生殖母体)	全発育環	全発育環
感染赤血球	膨大せず, Maurer 斑点出現	膨大し, Schüffner 斑点出現	やや縮小	円形または卵形で一端が鋸歯状, Schüffner 斑点
多重感染	しばしばみられる	時にみられる	極めて稀	稀
環状体	環は小さく, 時にクロマチンが2個	環は大きく細い	三日熱原虫よりやや小さく, 環は太い	三日熱原虫より緻密
栄養体(アメーバ体)	大きく, 空胞は不顕著(濃青)*	大きく, 空胞があり, アメーバ状(淡青)	細胞質が緻密で, しばしば帯状体になる(青)	やや大きく緻密, 円形または卵形(濃青)
分裂体(シizont)	赤血球より小さく円形または類円形(濃青)*	赤血球より大で, 円形(淡青)	赤血球より小さく, 円形または類円形(青)	赤血球またはそれより大で円形(濃青)
分裂小体(メロゾイト)数	8~36個	8~24個	6~12個	6~16個
色素顆粒	黒色または黒褐色で粗大	黄褐色で微細	黒褐色粗大	黒褐色微細
雄性生殖母体	半月状でクロマチンは中央にびまん性, 色素は粗大で散在, 核は大(淡青)	球形で緻密, 空胞なく大きな1個の核, 色素はびまん性で粗大(淡緑青)	三日熱原虫に類似するがいくぶん小さい(淡緑青)	三日熱原虫に似るがいくぶん小さい(淡緑青)
雌性生殖母体	半月状で雄より細長い, クロマチンは中央に局在し, 色素はより緻密(濃青)	球形で緻密, 核は比較的小さい(濃青)	三日熱原虫に類似するが, やや小さい(濃青)	三日熱原虫に類似するがやや小さい(濃青)

* 通常, 末梢血には出現しない.

(文献1より転載, 改変)

小体に有効な薬剤は未開発なため, 初期感染の薬物治療は不可能であるが, 臨床症状を発現している患者の赤内型無性原虫を殺滅して治癒に導くことは可能である. しかし, 肝内・赤血球発育環の両者に有効な薬剤はほとんどなく, 三日熱マラリアと卵形マラリアの根治を図るには赤内型原虫を殺滅する薬剤とヒプノゾイトを殺滅して再発を阻止するプリマキンの併用が必要であるが, このプリマキンは熱帯熱マラリアの生殖母体殺虫にも特異的に作用する. また, 比較的新しく開発されたアトバコン・プログアニル合剤は熱帯熱マラリア原虫の赤内型原虫だけでなく, 赤外型原虫も標的になるため治療薬としてだけでなく, 予防内服薬としての応用範囲を広げている特異な薬剤である.

4 マラリアの化学療法の変遷

マラリアの化学療法は, その臨床的適用において発熱抑止療法, 再発阻止を図る根治療法, 伝播阻止が目的の抗生殖母体療法に大別される. このなかで最も重要なのは急性期患者の臨床症状を軽快させ, 生命の危険を回避する熱発作治療とも呼ばれる発熱抑止療法であり, その目的に用いられる薬剤が殺シizont薬である. 発熱抑止療法の経過中は経時的に血液検査を実施し, 赤血球内寄生原虫の変性および消失, さらに再燃の有無を確認することが重要である.

17世紀前半にペルーで使用されたキナ樹皮がマラリアの化学療法の嚆矢であり, やがてヨーロッパに導入され近年は有効成分のキニーネは合

表2 4種マラリア原虫の鏡検像(血液薄層塗抹ギムザ染色標本)(×1,000)

種	熱帯熱マラリア原虫	三日熱マラリア原虫	四日熱マラリア原虫	卵形マラリア原虫
環状体	10 μm			
栄養体				
分裂体				
雌性生殖母体				

* 通常、末梢血中に出現するのは稀。

(文献1より転載, 改変)

成薬に代わったが、300年近くもマラリア治療の
 主役であった。このキニーネに代わる合成薬とし
 て1934年にドイツ、1943年に米国で開発され
 たクロロキンは抗マラリア活性に優れ、キニーネ
 よりも毒性が低く、妊婦や小児にも使用できると
 して、1950年代には画期的な抗マラリア薬とし
 ての評価が定まっていた。しかし、1957年にタイ
 とカンボジアとの国境地帯、次いで1960年コロ
 ンビアから熱帯熱マラリア原虫の本剤耐性株の出
 現が報告され、以後急速に熱帯各地に出現し、今
 日では中米と中東の一部地域の熱帯熱マラリア原
 虫しかクロロキンに感受性を示さなくなっている。

このクロロキン耐性マラリアの克服のため、
 1970年代以降スルファドキシシン・ピリメタミン
 合剤、メフロキン、ハロファントリンが次々と開
 発されたが、これらに対するクロロキンとの交差
 耐性株の出現も報告され、熱帯熱マラリア治療の
 大きな障害になっているほか、ハロファントリン
 は治療時の心臓死の問題が派生し、次第に使用さ
 れなくなっている。また、多剤耐性マラリアの治
 療には古典的なキニーネの効果が1970年代に再
 評価され、テトラサイクリン系抗生物質との併用

による治療効果の増強も図られているほか、1990
 年代にはアトバコン・プログアニル合剤が開発さ
 れ、多くの症例で良好な治療成績が得られてい
 る。

なお、中国において二千年もの間、民間療法に
 用いられてきたヨモギ科の薬草から1972年まで
 に有効成分のアルテミシニンが抽出され、その半
 合成誘導体のアーテメター、ジヒドロアルテミシ
 ニン、アーテスネートなどがすでに製剤化されて
 いる。これら一群の誘導体は少なくとも熱帯熱マ
 ラリア原虫と三日熱マラリア原虫に対しては即効
 的に作用し、他剤に対する交差耐性をもたない半
 面、半減期が短く、単独使用した場合の再燃率
 が高いことが難点になっている。そのため、メフ
 ロキンと併用すれば薬物動態に影響を及ぼさず薬
 物相互作用もみられないとされている。なお、海
 外ではアーテメター・ルメファントリン合剤がす
 でに製剤化されており、これは前述のアトバコン
 ・プログアニル合剤と同様に作用機序と人体内で
 の消失半減期が異なる薬剤の配合により、治療
 効果の増強と耐性獲得の阻止を図ったものである。
 いずれにしても、このすぐれた抗マラリア活性
 から今後はアルテミシニン・コンビネーション・ト