201503001A・B

厚生労働科学研究費補助金
地球規模保健課題推進研究事業
（H25－地球規模－一般－001）

ポスト国連開発ミレニアム開発目標における熱帯アフリカマラリア根絶可能性に関する研究

平成27年度　総括･分担研究報告書

平成25～27年度　総合研究報告書

研究代表者　金子　明

平成 28（2016）年 5 月

厚生労働科学研究費補助金

地球規模保健課題推進研究事業

（H25－地球規模－一般－001）

ポスト国連開発ミレニアム開発目標における熱帯アフリカマラリア根絶可能性に関する研究

平成27年度　総括･分担研究報告書

研究代表者　金子　明

平成 28（2016）年 5 月

目　　次

I．総括研究報告書

ポスト国連開発ミレニアム開発目標における熱帯アフリカマラリア根絶可能性に関する研究
研究代表者　金子 明‥‥‥‥‥‥ 1

II．分担研究報告書

1. マラリア撲滅プログラムにおけるG6PD欠損症スクリーニング法改良の試み
研究代表者　金子 明
連携研究者　寺本(木俣)勲‥‥‥ 10

2. Acridine Orange 染色法の改良によるマラリア原虫血症の高感度迅速診断法の開発
研究代表者　金子 明
連携研究者　木村政継‥‥‥‥‥ 16

3. 集団治療によるマラリア撲滅活動に付随した媒介蚊コントロールとモニターリング
分担研究者　皆川 昇‥‥‥‥‥ 30

4. ヒト赤血球異常症
分担研究者　平山謙二‥‥‥‥‥ 32

5. Epidemic Malaria and ‘Colonial Development’: Reconsidering the Cases of Northern and Eastern India
分担研究者　脇村孝平‥‥‥‥‥ 33

6. 西ケニアにおける熱帯熱マラリア原虫の薬剤耐性に関連する縦断的・網羅的遺伝子学的解析
分担研究者　五十棲 理恵‥‥‥‥ 39

III．研究成果の刊行に関する一覧表‥‥‥‥‥‥‥‥‥‥‥‥‥‥‥‥‥‥‥‥ 42

IV．総合研究報告書

ポスト国連開発ミレニアム開発目標における熱帯アフリカマラリア根絶可能性に関する研究
研究代表者　金子 明‥‥‥‥‥ 43

V．研究成果の刊行に関する一覧表‥‥‥‥‥‥‥‥‥‥‥‥‥‥‥‥‥‥‥‥ 53

VI．研究成果の刊行物・別刷‥‥‥‥‥‥‥‥‥‥‥‥‥‥‥‥‥‥‥‥‥‥ 55

厚生労働科学研究費補助金

地球規模保健課題解決推進のための
行政施策に関する研究事業

ポスト国連開発ミレニアム開発目標における
熱帯アフリカマラリア根絶可能性に関する研究

(H25-地球規模-一般-001)

平成25年度～27年度　総合研究報告書

研究代表者　金子　明

平成２８（２０１６）年　5月

厚生労働科学研究費補助金（地球規模保健課題推進研究事業）
総合研究報告書

ポスト国連開発ミレニアム開発目標における熱帯アフリカ マラリア根絶可能性に関する研究

研究代表者　金子 明　　大阪市立大学大学院医学研究科　寄生虫学分野　教授

研究要旨

地球規模マラリア根絶は、今世紀人類が対峙する Global Health 上の優先課題である。国連開発ミレニアム目標（MDG s）では患者および死者数を 2015 年までに 75%減少させることが掲げられてきた。今般の対策法強化により感染者数の減少が流行地各地で報告されてきており、アジア・太平洋では究極の目標であるマラリア撲滅が見えてきた。しかし熱帯アフリカにおけるマラリア撲滅は困難かつ重要な踏み石と考えられ、そのロードマップは未だ見えていない。本研究はポスト MDGs におけるこの課題に対して日中瑞および流行国ケニアの研究者が共同で挑戦する研究ベンチャーである。ビクトリア湖高度マラリア流行島嶼をモデルとしてマラリア撲滅に挑戦するものである。地理的に連なる島嶼および内陸村住民集団においてマラリア感染に関する寄生虫学、血清分子疫学調査を、島嶼地域間・対策前後の比較において継続する。またヒト赤血球異常型について検討する。集団治療実施に先行し当該処方の抗原虫生殖母体効果による伝播阻止作用を臨床薬理学的に検討する。さらに住民主導の媒介蚊対策とサーベイランスによるマラリア撲滅長期的維持システムを構築し、社会経済学的開発の側面について検討する。**熱帯アフリカ高度マラリア流行地域**を対象とすることが本研究の最大の学術的挑戦である。島嶼は対策干渉研究に対して自然の実験系を提供する。研究代表者は南太平洋ヴァヌアツ島嶼において過去 20 年間、島嶼マラリア撲滅維持モデルを構築してきた[Kaneko et al. Lancet 2000]。それをビクトリア湖島嶼に応用することが第 2 の特徴である。また**集団治療**によるマラリア撲滅を試みることが第 3 の特徴である。研究島嶼においてマラリアを短期集約的に撲滅し維持しうることを示せば、熱帯アフリカ初の撲滅成功例となり国際的インパクトが期待される。熱帯アフリカにおけるマラリア撲滅戦略を国際社会へ提示し、地球規模マラリア根絶に向けたわが国のイニシアチブに対する基盤とする。

KNH/UON-ERC に提出した MDA 実施のための研究計画に対して primaquine の安全性等多くのコメントが寄せられたが、改訂した研究計画を再提出し承認された。承認を受けて、Ngodhe 島全住民(700 人)を対象にアルテミシニンとプリマキンによる集団治療をおよび薬剤処理蚊帳配布によりマラリア撲滅が達成できるかをみる feasibility study を今年度中に開始した。さらにビクトリア湖島嶼地域における島嶼から湖岸内陸部への MDA 実施地域拡大戦略策定のための日中瑞ケニアの研究協力体制構築を目指した。本報告書においては、特にマラリア撲滅介入研究実施にあたって必要な以下の課題について行った検討結果について記載する。

マラリア感染率モニタリング
ミトコンドリア DNA を標的とする４種のヒトマラリア原虫の PCR 鑑別
Acridine Orange 染色法の改良によるマラリア原虫血症の高感度迅速診断法の開発
G6PD 欠損症率モニタリング
G6PD 欠損症遺伝子解析
熱帯熱マラリア原虫薬剤耐性に関連する縦断的・網羅的遺伝子学的解析
オコデ島におけるマラリア撲滅パッケージ導入

分担研究者
皆川 昇　　長崎大学熱帯医学研究所・病害動物学分野・教授
平山 謙二　　長崎大学熱帯医学研究所・免疫遺伝学分野・教授
脇村 孝平　　大阪市立大学・大学院経済学研究科・教授
五十棲 理恵　大阪市立大学・大学院医学研究科寄生虫学分野・講師

A．研究目的

熱帯アフリカにおけるマラリア撲滅は地球規模マラリア根絶にいたる困難かつ重要な踏み石である。本研究はこの課題にケニア・ビクトリア湖島嶼より挑戦する。**熱帯アフリカ高度マラリア流行地域**を対象とすることに最大の学術的特徴がある。**島嶼モデル**により挑戦することが第2の特徴である。**アルテミシニンによる集団治療**を応用することが第3の特徴である。

__貧困とマラリア__：2008年ニューヨークにおけるMDGsマラリアサミットで新たな地球規模マラリア根絶計画が公表された。1955年開始の世界マラリア根絶計画は1970年台に頓挫したが、それは地域特性を無視したためと総括されている。Global Fund等の資金投入による薬剤処理蚊帳(impregnated bed nets: ITN)やアルテミシニン基盤併用療法(Artemisinin-based combination therapy: ACT)等対策法強化により各地で感染減少が報告されてい。しかし熱帯アフリカに代表される高度流行地における撲滅可能性は残された課題である。マラリアが住民の生活を阻害し貧困をもたらし、貧困がさらにマラリア流行を増悪する悪性サイクルがアフリカにおける社会経済開発を妨げている。本研究においてはマラリア撲滅の悪性サイクルに対する効果も検証する。

__島嶼マラリア撲滅__：島嶼は干渉研究に対して自然の実験系を提供する。我々は1991年以来ヴァヌアツ・アネイチュウム島全人口700人を対象として、クロロキンとプリマキンによる集団治療とITNによりマラリア撲滅を達成し、住民主導によるITN使用とサーベイランスにより長期間マラリア撲滅を維持しうることを示してきた。このアネイチウムモデルをビクトリア湖島嶼へ応用する。

__アルテミシニンの出現__：中国側研究協力者Liは1970年代漢方薬からアルテミシニンを見出した。現在アルテミシニンは多剤耐性原虫に対する要であり、この業績はノーベル賞候補と目されている。近年Liはアルテミシニンと少量プリマキン併用の抗生殖母体効果による伝播阻止を目指した集団治療を迅速マラリア撲滅 (Fast Elimination of Malaria by Source Eradication: FEMSE)として提唱している。本研究においては、FEMSEを応用する。

B．研究方法

研究対象地域

本研究はケニア・ビクトリア湖スバ地区で実施される。当地では長崎大学熱帯医学研究所により2006年8月よりHDSSによる住民の移動、生死が把握されている。ムファンガノ島(人口約2万人)、オコデ、タカウリ、キブオギの3小島(各人口約700人)および内陸集落ウンゴイ(人口約3千人)を対象にする。2012年1-2月の予備調査では計2574名を検査し、37%が原虫陽性、95%は*Plasmodium falciparum* (Pf)であった。各々の地域で年齢特異的変動を示し小児における陽性率はでは70%に達した。撲滅干渉実施へ以下の研究段階を経て推進する。

（1）*マラリア感染率調査*：住民感染率変動を撲滅前後で検討。以下研究の為に血液を濾紙採血にて保存する。

（2）*原虫薬剤耐性*：Pf薬剤感受性変動を評価。最近Pfアルテミシニン耐性が示唆されている。その分子マーカーは依然不明

だが *Pfmdr1* コピー数等の候補を検討する。最近アルテミシニン耐性マーカーとして報告された propellar gene 変異についても検討を行う。

（3） *赤血球異常症*：G6PD 欠損症者は primaquine で血管内溶血を起こすことがある。予備的に対象地域で 7-15%の G6PD 欠損症が見いだされた。HbS、タラセミアとともに検討する。

（4） *血清疫学*：Pf に対する特異的抗体の年齢群別陽性率と種類の変動を集団治療実施前後で検討する。

（5） *薬剤投与試験*：artemisinin + piperaquine + 少量 primaquine (APP)投薬について Pf 抗生殖母体効果および安全性（特に G6PD 欠損症）を無症候性感染者で検討する。WHO は primaquine 15 ㎎が有効かつ G6PD 欠損症者にも安全との見解を出した。

（6） *マラリア伝播モデル*：撲滅干渉効果について検討する。

（7） *短期的マラリア撲滅干渉*：オコデ島でマラリア撲滅を目指す。集団治療は Li の FEMSE に従い、乾季に全住民を対象に 35 日間隔で APP 2 サイクル実施する。この処方は３つの効果を含む：artemisinin による急速原虫排除、piperaquine による長期的予防、primaquine による生殖母体急速不活化。島嶼間移動による原虫移入に対するサーベイランスを構築する。また定期的全島民スクリーニングにより陽性者に APP を投薬する。

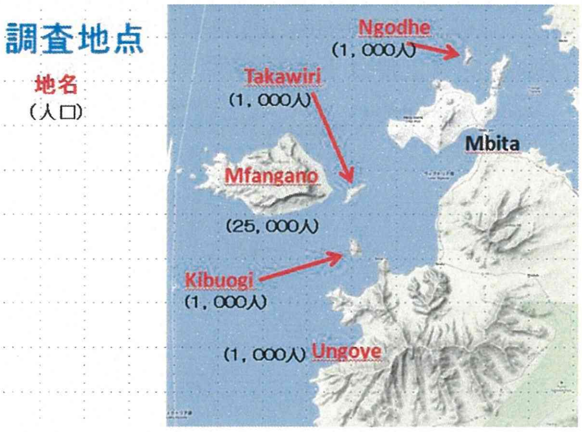
（8） *長期的マラリア撲滅維持*：住民主導の殺虫剤処理蚊帳使用とサーベイランス継続による。

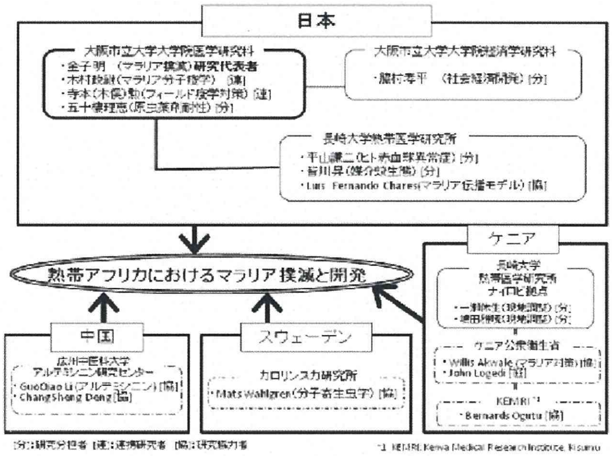
（9） *社会経済学的インパクト*：マラリア撲滅の影響評価。

（１０） *Feasibility study*: 島嶼マラリア撲滅戦略のムファンガノ島への応用を検討。

（１１） *熱帯アフリカマラリア撲滅モデルの提言*：国際ワークショップを企画。

（倫理面への配慮）
本研究は人被験者に関する事項を含んでおり、大阪市立大学、長崎大学、ケニア保健省、カロリンスカ研究所による倫理審査の対象となる。現地における被験者の研究調査への登録にあたっては、すくなくとも一人の当該被験者・保護者に口頭で研究目的・方法についての詳細な説明を行う。これらの過程を経た後で、被験者・保護者が同意した場合、書面にてインフォームドコンセントを得る。被験者・保護者の同意を得られなかった場合



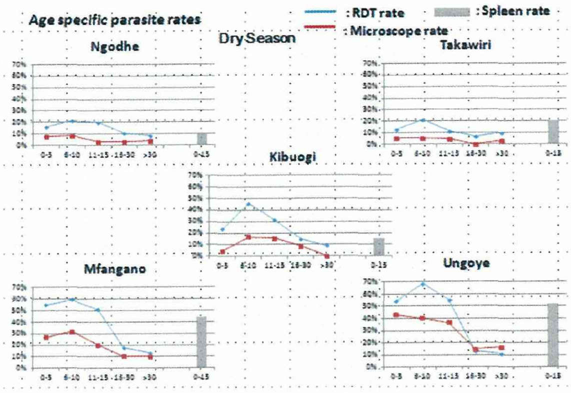


には、その理由を研究記録に記載する。

C．D．研究結果および考察

マラリア感染率モニタリング

現地島嶼マラリア撲滅計画の干渉前調査をスバ地区人口約２万５千人の Mfangano 島、各々約千人の Ngodhe、Takawiri、Kibuogi の３小島および内陸側 Ungoi 村で、2013 年８月に実施した。これは 2012 年乾季の 1-2 月および雨季 7-8 月の調査に引き続く第３回目の調査となる。総計 2,251 名を調べマラリア原虫陽性者は microscope にて 522 名(23.2%)、RDT にて 662 名(29.4%)であった。各島嶼で特徴的な年齢群特異的パターンが見られ、島毎の変異は 2012 年調査と同じ傾向があった。すなわち内陸部では乾季、雨季を通じて感染率が安定して高かった。島嶼部では島毎に感染率の変動がみられた。12 歳以下小児脾腫率、貧血率、



発熱率はそれぞれ 38%、35%、5%であった。

ミトコンドリア DNA を標的とする４種のヒトマラリア原虫の PCR 鑑別

我々は、18S r DNA を標的遺伝子とする nested PCR 診断法（Parasitol. Int., 1997）を既に開発しボイリング法による DNA 抽出液を用いて原虫種を判別してきたが、末梢血をブロットしたフィルタペーパーから丁寧に抽出した DNA 液に適用すると、最初の PCR でノイズが出た。一方、同じ遺伝子を標的とする Snounou の方法（1993）は、最初の PCR（25 サイクル）では電気泳動のバンドが見えず nested PCR が必須となるため、非感染者が大多数のサンプルの場合に無駄が多い。マラリア原虫には、１個のミトコンドリア（mt）内に 6 kb のゲノム DNA（mtgDNA）がコンカテマー状態で複数個存在し、熱帯熱の場合で、mtgDNA は１原虫あたり 20-150 コピーあり 18SrDNA の 4-8 コピーと比べ多い。そこで mtgDNA を原虫種判別の標的遺伝子にして、これらを改善しようと試みた。mtgDNA の SNP の割合は、３日熱（285 配列）で 0.9%、熱帯熱（98）で 0.5%、４日熱（6）で 0.4%と小さく、種間でも良く保存され、原虫ミトコンドリア DNA を共通に増幅するプライマーは容易である一方、原虫種を区別できる配列領域は限られている。最終的に Cox3 遺伝子付近で５つのフルネストプライマーセット（４種の判別用及び陽性判定用）を作成した。バヌアツとアフリカのサンプルで Snounou 法と比較し、それよりやや高い検出感度が得られ、また、マラリア陰性は容易に判別できた。結果が多重感染の場合には、偽陽性が混入する理論上の余地があり、アフリカのサンプルで検討した。

Acridine Orange 染色法の改良によるマラリア原虫血症の高感度迅速診断法の開発

1991 年 Kawamoto らにより、DNA と RNA を染め分けることのできる塩基性の蛍光色素 Acridine Orange (AO) を用いた血液塗抹標本のＡＯ迅速診断法（以下、Kawamoto-AO 法）が発表されたが、適切な(実効)濃度範囲が狭いために､核も RNA と同じオレンジ色になる染色過剰や､RNA が染まらない染色不足が発生し、マラリア原虫の同定がしばしば困難になる結果として、原虫感染率が高い場合の判定は容易であるが、感染 negative の判定が難しかった。染色失敗による再染色の問題もあったため、現在はあまり普及していない。

　我々は、染色液と染色方法の改良で、確

実に negative 判定ができる、改良 AO 法を確立し、ケニア国ビクトリア湖島嶼地域における point-of-care 診断に適用して、失敗なく染色し感染の有無を迅速に安定的に判定できることを示してきた。2015 年には、高価なハロゲンランプ光源に代わる安価な LED 光源を開発し、それを用いて通常の顕微鏡を AO 蛍光観察用に変身させることにより、on-site マラリア全数診断を実施した。評価方法は、WBC100 個を参照としてマラリア原虫数をカウントした。比較のための厚層 Giemsa 法は現地の熟練した複数のマイクロスコピストが 後に時間をかけて WBC200 個を参照してカウントした。PCR マラリア診断を行い、これを感染の基本情報に用いた。1,018 人の被検者対し改良 AO 法と Giemsa 法のマラリア陽性者はそれぞれ 148 例と 145 例であまり差は無かったが、共通の陽性者 94 名で平均パラシテミア（/WBC）は、AO 法の方が平均として Giemsa 法の 4 倍強の値（0.043 vs. 0.200）となり、厚層 Giemsa 法では 3/4 が流出または観測出来ていないと推測された。

一方、AO 陽性者の 93.9%は PCR 診断陽性であったのに対し、Giemsa 陽性者の場合は 80.7%に留まった。また、f RDT（熱帯熱マラリアのみの RDT[迅速診断テスト]）陽性者との一致率も AO 陽性者の 89.9%に対し、Giemsa 陽性者の場合は 74.5%に留まり、AO 診断の方が正確性が高いと推測された。PCR 診断を reference としたとき、AO 法は 139 例（13.7%）を検出したのに対し、Giemsa 法は 117 例(11.5%)に留まった。AO 法は、 Giemsa 法の半分の視野しかチェックせず、固定乾燥した薄層塗抹標本から診断完了まで 3 分以内という迅速診断でありながら、丁寧に行われた Giemsa 法より正確に感度良く測定することができた。

LED ランプを用いた改良 AO 法は、標準 Giemsa 法の設備があれば、従来の 1/10 程度の安い費用で観測系をセットアップできランニングコストも安い。また、LED ランプは電池駆動であり、商業電力の不安定なアフリカ地域でも安定的に稼動する。ここで開発した改良 AO 法は、 Giemsa 法を超えて標準法になる可能性を秘めている。これで point-of-care 診断をおこなえば、検査せず抗マラリア薬を投与することが減って、抗マラリア薬の濫用を減らし耐性マラリアの出現も遅らせることが期待される。

G6PD 欠損症モニタリング

従来、川本らの開発による G6PD Assay Kit-WST (Dojindo)が流行地で実施可能な方法として使用されてきた。しかし WST の発色は反応系に添加した血液試料由来のヘモグロビン色と似通っており、肉眼観察による陰性の判定には誤診のリスクが存在した。また女性 heterozygote おける中間値の判定も問題となった。この研究では、上記キットに対して光電光度計（計測可能 OD: 0～3）とドライバスを用い、酵素反応の開始時と終了時の 2 回に吸光度を測定して、酵素反応量を WST の吸光度変化量として表し、1) 確実な反応陰性者判定、2) 15 分での迅速判定、3) 50%付近の活性値判定を可能とする改良をおこなった。この簡易迅速な測定法を用いて 2013 年および 2014 年にケニア国ビクトリア湖島嶼ならびに湖岸地域でのマラリア調査と共に G6PD 活性測定を行なった。2013 年のデータについては 2014 年のデータと比較して同一人を排除し、地域の G6PD 欠損割合を求めた。男性の測定結果では、全測定値を集計すると吸光度差 0.77 付近でピークとなり、これを正常人のピーク(100%)と見なして活性値を換算し、比活性値とした。この比活性値分布の低値域に二つ目のピークがあり、この集団が欠損症と考えられた。陰性の基準は正常人の比活性値の 21% 以下とした。女性においては男性の

ごとき2つのピークはみられず、切れ目の無い3つのピークを認めた。それぞれ陰性、50%活性、正常の集団と考えられた。今回は男性と同じ基準を当てはめ、21%以下を暫定的に欠損症とした(homozygote)。総計男性1655名を調べ、欠損者は184名(11.1%)であった。欠損症率はKibuogiおよびTakauwiri島および内陸部Ungoyeで各々約11%から19%と高く、Ngodhe島では5.3%と低かった。Mfangano島では11%であった。女性総計1637名を調べ、欠損者は29名(1.8%)であった。現在解析中の男性Hemizygoteの遺伝子変異（平山）とともに、女性HeterozygoteのOD値の分布について、今後遺伝子変異を明らかにした上で検討したい。これらの結果は熱帯熱マラリア抗生殖母体薬としてのプリマキンを含む集団治療による島嶼マラリア伝播阻止計画の基盤となる。

G6PD欠損症遺伝子解析

マラリア撲滅プログラムの妥当性を検討するために、熱帯熱マラリア生殖母体に使用する予定のプリマキンによる溶血反応を引き起こしやすいG6PD欠損症患者の遺伝子変異の解析を行った。本研究では2014年のマラリア検診時に行った末梢血のG6PD酵素活性測定法による測定結果を参考に、欠損症患者に特有な遺伝子変異の特徴をこれまでの報告を基に調べた。本疾患遺伝子の変異は世界の人類集団において一定して観られるものではなく、酵素活性の低下についても遺伝子のアレルにより異なることが知られている。解析は遺伝子の変異が特にアフリカ地域で広く報告されている202G, 376Aの2つのSNPを対象とした。昨年度までのG6PD欠損症男性患者25名正常男性51名の解析に引き続き、本年度は男性2名女性12名の酵素欠損患者、および54名の健常女性住民の検体の解析を行った。

女性の酵素欠損者は7名がG6PD*A-アレル（202A/376G)の、また残りの3名はG6PD*Bアレル（202A/376A)のホモ接合体であった。これに対してG6PD活性の低下した女性では1名はG6PD*A-アレル(202A/376G)であったがもう一名はBあるいはそれ以外のアレルのホモであった。今回の女性の患者の解析からG6PD*A-アレルのホモ接合体が7割で残り3割はBアレルの可能性が高い。またBアレルのホモでも同等に低い酵素活性を呈することも示された。

熱帯熱マラリア原虫薬剤耐性に関連する縦断的・網羅的遺伝子学的解析

ビクトリア湖島嶼マラリア撲滅に向けた集団治療に関連して熱帯熱マラリア原虫の薬剤耐性関連遺伝子の分子疫学的研究を行ってきた。今回、2012年1-2月、8月及び2013年8月に行ったフィールド調査で収集した血液濾紙サンプルを用いた*pfcrt*、*pfmdr1*、*pfmrp1*及び*K13-propeller*の多型を解析した。

<u>薬剤耐性関連遺伝子(*pfcrt, pfmdr1, pfmrp1*)の多型解析</u>：　薬剤耐性関連遺伝子の多型解析は現在進行中である。表1に示す結果は解析を終えたサンプルのうち、異なる遺伝子型を持つ混合感染例を除いたものである。また、2008及び2009年のデータは研究代表者らが過去に同じ地域で熱帯熱マラリア原虫の遺伝子解析したときのものである。*pfcrt*は2008-9年に比べて2012年は野生株が増えている傾向が見える。今後、解析数を増やして、統計学的優位差を確認したい。

<u>*K13-propeller*遺伝子の解析:</u>　近年、アルテミシンに対する耐性原虫の出現・伝播がカンボジアを中心とする東南アジアで報告されていたが、2014年にK13-propeller遺伝子がその耐性に関連していることがArieyらによって報告された。この報告により*K13-propeller*遺伝子にお

ける点変異（特に C580Y, R539T 及び Y439H）が *in vitro* での parasite survival rate や *in vivo* での parasite clearance rate に相関すること明らかとなった。私達はケニアのビクトリア湖の島々（Kibuogi, Ngodhe, Takawiri 及び Mfangano 島）及び湖畔の集落（Ungoye）で、マラリアの分子疫学調査を 2012 年以降継続して 1 年に 1-2 回行っており、このうち 2012-2013 年に収集したサンプルの一部を retrospective に解析した。この解析では 539 サンプルの *K13-propeller* 遺伝子の塩基配列を同定することに成功し、4 種類の非同義置換と 5 種類の同義置換を確認することができた。これらの変異は 5 か所の調査地域で共有されるものは認められなかったが、Mfangano 島で認められた A578S 変異は同地域で半年の時間的解離を認める複数のサンプルで確認できた。今後、経時的に *K13-propeller* 遺伝子のモニタリングを続けることはケニアでのアルテミシニン耐性株の出現を早期に発見し、対策を講ずるために必要であると考えられる。

マラウィでの報告によるとマラリア原虫のクロロキン耐性株はクロロキンの使用を中止し薬剤圧をなくすことにより大幅に減少し、野生株の割合が増えたとある（*J Infect Dis* 2010, M.K.Laufer et al.）。現段階での解析結果では島嶼部で得られた 2 時点において特にクロロキン耐性と強い関連性が指摘される *pfcrt*76T 及び *pfmdr1* 86Y の割合が大幅に低下していた。このことは、対象地域でクロロキンの消費が低下していることを示唆するものかもしれないが、季節（雨季、乾季）の違いを反映している可能性もあり、今後の継続的な解析が待たれる。

オコデ島におけるマラリア撲滅パッケージ導入

我々は、2012 年以来、6 回にわたって対象島嶼・地域において cross sectional マラリア調査を行ってきた。原虫陽性率は 11~15 歳で最高値を示し、高年齢群ほど低い傾向にある。また感染の 90%は無症候性でかつ顕微鏡検出限界以下であった。これらの感染者は保健医療施設を受診することはなく、全年齢、全住民を対象とした MDA の必要性を裏付けるものである。総じて原虫陽性率は内陸部で最も高く、小島では低く、大きな島ではそれらの中間であった。上記の結果を背景に、2016 年 1 月 25 日からビクトリア湖 Ngodhe 島の全住民を対象に以下の投薬計画による集団投薬（MDA）を開始した。

<u>Treatment schedule (adult doses)</u>

Round 1

Day1: Artequick 2 tablets + primaquine 8 mg

Day2: Artequick 2 tablets

Round 2：Same as above

* Artequick (artemisinin 62.5mg plus piperaquine 375mg)

** 妊娠第 1 期はアルテミシニン、Hb < 7 g/dl ではプリマキン除外

Round 1 に先立ち、HDSS から譲り受けたデータにより世帯および住人登録を行った。実際には登録漏れが散見され、MDA 実施中にそれらを補完する形になった。Ngodhe 島を 4 地域にわけ、臨床検査技師、看護士、village health worker それに学生よりなる MDA チームをそれぞれの地域に配置した。投薬と並行し、Day 1（初回投薬開始直前), Day 3（初回投薬後 48 時間）, Day8 で採血、ギムザ法、濾紙採血、Hb 値測定に回した。村長、教会、Beach Management Unit、clan elder らの協力を得て、各チームが朝、昼、晩の家庭訪問により、可能な限り多くの住民への投薬を目指した。小学校では、空腹を避けるために投薬直前、全学童へのポーリッジ給食を実施した。また連日、副作用の有無について質問し、その結果を記載した。

Ngodhe 島において、Round 1 は 6 日間

かけて行われ、計149世帯、579人を登録した。うち84名はRound 1期間中、島外に滞在していた。それらを除いた495名中1名は所在が確認できなかった。また35名は数回の話し合いにもかかわらず服薬を拒否した。残りの459名がMDAに参加し、うち442名は2日間の投薬を完遂した（89.5%）。なおすべての投薬はDOT方式で行われた。副作用としては、dizziness (6), headache (5), abdominal symptoms (3), nausea (3), weakness (2)などが報告されたが、重篤なものはなかった。またにG6PDの状態とHbの変動の間に有意な相関は見られなかった。
ギムザ法によるマラリア原虫検査の結果を以下の表に示す。

Day	1	3	5	8
Positive/N	13/459	5/374	0/22	0/360
Prevalence	0.028	0.013	0	0

陽性はすべて熱帯熱マラリアである。これらすべての濾紙採血サンプルに対して今後PCRによる検査が行われる。
Round 1期間中、島外にいた住人の多くは本土の学校に寄宿する学生であり、帰島に際して原虫を持ち込む危険性がある。これを阻止するため、上陸点となるビーチにactive surveillanceを構築すべくBMUと話し合いがもたれている。

Ngodhe島の対照として、Kibuogi島においてもマラリア調査が行われた。また両島において、ベクターチームによる世帯ごとの蚊帳調査が実施され、その結果に基づきITNが各家屋に補填された。さらに全家屋に天井式蚊帳を取り付ける計画がある。

E．結論
ビクトリア湖地域において、小島におけるパイロット研究から段階的に、大きな島、さらに本土の一部へとマラリア撲滅パッケージを進める方法論が確立された。今後、対象地域を管轄するホマベイ郡の中核病院にラボ機能を備えたマラリア撲滅センター Center for Malaria Elimination（CME）を立ち上げ、撲滅戦略の有効性を検証し、導入に伴う様々な問題に対処しながら戦略の改良を行っていきたい。またCMEに駐在する若手日本人医師を確保し、人材育成の拠点ともしたい。
これらの成果をケニアで開催される第6回アフリカ開発会議（TICAD VI）などの場を通じてアピールしたい。

F．健康危険情報
なし

G．研究発表
1. 論文発表
英文論文

(1) Mita T, Culleton R, Takahashi N, Nakamura M, Tsukahara T, Hunja CW, Win ZZ, Htike WW, Marma AS, Dysoley L, Ndounga M, Dzodzomenyo M, Akhwale WS, Kobayashi J, Uemura H, Kaneko A, Hombhanje F, Ferreira MU, Björkman A, Endo H, Ohashi J. Little polymorphism at the K13 propeller locus in worldwide Plasmodium falciparum populations prior to the introduction of artemisinin combination therapies. Antimicrob Agents Chemother. 2016 in press.
(2) Watanabe N, Kaneko A, Yamar S, Taleo G, Tanihata T, Lum JK, Larson PS. Shearer NBC. A prescription for sustaining community engagement in malaria elimination on Aneityum Island, Vanuatu: an application of Health Empowerment Theory. Malar J. 2015 Jul 31;14:291. doi: 10.1186/s12936-015-0779-z.
(3) Isozumi R. Uemura H, Kimata I, Ichinose Y. Logedi J, Omar AH, Kaneko A. Novel Mutations in K13 Propeller Gene of Artemisinin-Resistant *Plasmpdium falciparum*. Emerg Infect Dis 2015 Mar;21(3):490-2. doi: 10.3201/eid2103.140898.
(4) Chan CW, Sakihama N, Tachibana S, Lum JK, Tanabe K, Kaneko A. Plasmodium vivax and Plasmodium falciparum at the crossroads of exchange among islands in Vanu

atu: implications for malaria elimination strategies. PLoS One. 2015 Mar 20;10(3):e0119475. doi: 10.1371/journal.pone.0119475. eCollection 2015.
(5) Isozumi R, Fukui M, Kaneko A, Chan CW, Kawamoto F, Kimura M. Improved detection of malaria cases in island settings of Vanuatu and Kenya by PCR that targets the Plasmodium mitochondrial cytochrome c oxidase III (cox3) gene. Parasitol Int 2015 Jun;64(3):304-8. doi: 10.1016/j.parint.2014.09.006. Epub 2014 Sep 22.
(6) Watanabe N, Kaneko A, Yamar S, Leodoro H, Taleo G, Tanihata T, Lum JK, Larson PS. Determinants of the use of insecticide-treated bed nets on islands of pre- and post-malaria elimination: an application of the health belief model in Vanuatu. Malar J 2014 Nov 20;13:441. doi: 10.1186/1475-2875-13-441.
(7) Kaneko A, Chaves LF, Taleo G, Kalkoa M, Isozumi R, Wickremasinghe R, Perlmann H, Takeo S, Tsuboi T, Tachibana S, Kimura M, Björkman A, Troye-Blomberg M, Tanabe. K, Drakeley C. Characteristic age distribution of Plasmodium vivax infections after malaria elimination on Aneityum Island, Vanuatu. Infect Immun. 2014 Jan;82(1):243-52. doi: 10.1128/IAI.00931-13. Epub 2013 Oct 28. PubMed PMID:24166950; PubMed Central PMCID: PMC3911855.
(8) Jovel IT, Ferreira PE, Veiga MI, Malmberg M, Mårtensson A, Kaneko A, Zakeri S, Murillo C, Nosten F, Björkman A, Ursing J. Single nucleotide polymorphisms in Plasmodium falciparum V type H+ pyrophosphatase gene (pfvp2) and their associations with pfcrt and pfmdr1 polymorphisms. Infect Genet Evol. 2014 Jun;24:111-5. doi: 10.1016/j.meegid.2014.03.004. Epub 2014 Mar 20.
(9) Honjo K, Chaves LF, Satake A, Kaneko A, Minakawa N. When they don't bite, we smell money: understanding malaria bednet misuse. Parasitology. 2013 Apr;140(5):580-6. doi: 10.1017/S0031182012002077. Epub 2013 Jan 24. PubMed PMID: 23343880; PubMed Central PMCID: PMC3596778.
(10) Cavaco I, Hombhanje FW, Gil JP, Kaneko A. Frequency of the functionally relevant aryl hydrocarbon receptor repressor (AhRR) Pro185Ala SNP in Papua New Guinea. Drug Metab Pharmacokinet. 2013;28(6):519-21. Epub 2013 May 7. PubMed PMID: 23648678.

2. 学会発表

(1) Mass Drug administration targets high prevalence of asymptomatic and submicroscopic malaria infections in the Lake Victoria region of Kenya. 金子 明、Md Idris Zulkarnain、Chan Chim W, 五十棲 理恵, 寺本 勲, 木村 政継, Kongere James, Gitaka Jesse, Logedi John, Omar Ahmedeen. 第85回寄生虫学会大会. 2016年3月20日(宮崎)
(2) LED光源を用いた、改良AO 染色法によるマラリア迅速診断. 木村 政継、寺本 勲、チムW チャン、川本 文彦、朝田良子、金子 明. 第85回寄生虫学会大会. 2016年3月20日(宮崎).
(3) 熱帯アフリカのマラリア根絶は可能か－集団投薬の役割. 金子 明. 第56回日本熱帯医学会大会. 2015年12月5日(大阪).
(4) 五十棲 理恵、上村 春樹、木俣 勲、木村 政継、一瀬 休生、John Logedi、Ahmeddin H.Omar、金子 明. Novel point mutations were observed in the *Plasmodium falciparum* K13-propeller gene of an artemisinin-resistant candidate in western Kenya. 第84回日本寄生虫学会大会. 2015年3月21日(東京).
(5) 木俣 勲、木村 正継、五十棲 理恵、Zulkarmain Md Idris、Chim W. Chan、James Kongere、Ahmedeen Omar、金子 明.マラリア撲滅プログラムにおけるG6PD 欠損症スクリーニング法改良の試み (2) .第84回日本寄生虫学会大会.2015年3月21日(東京)
(6) 木村 政継、寺本 勲、五十棲 理恵、川本 文彦、金子 明. マラリア迅速診断法としてのAO 染色の再評価. 第84回日本寄生虫学会大会. 2015年3月21日(東京)
(7) Kaneko A, Sustainable malaria elimination on Aneityum Island, Van

uatu, 1991 -2014. American Society of Toropical Medicins and Hygine 63rd Annual Meeting. 2nd-6th November 2014. New Orleans, USA.
(8) Kaneko A. Immune Protection after Malaria Ceased on Islands. American Society of Tropical Medicine and Hygiene Annual meeting, November2013.Washington, USA.
(9) 木俣 勲, 木村政継, 五十棲理恵, Md Idris Zulkarnain, Chan Chim Wai, Kongere James, Omar Ahmedeen, 金子 明. マラリア撲滅プログラムにおけるG6PD欠損症スクリーニング法改良の試み. 第83回寄生虫学会大会. 2014年3月27日（松山）

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
   特になし

2. 実用新案登録
   特になし

3.その他

本プロジェクトのプロモーションを目的として、短編映画"THE MALARIA FIGHT"を作成した。以下のリンクから供覧できる。
https://drive.google.com/open?id=0BzwXqXPg29thcU5FTlMzYTN0VFE&authuser=0

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

該当なし

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Mita T, Culleton R, Takahashi N, Nakamura M, Tsukahara T, Hunja CW, Win ZZ, Htike WW, Marma AS, Dysoley L, Ndounga M, Dzodzomenyo M, Akhwale WS, Kobayashi J, Uemura H, Kaneko A, Hombhanje F, Ferreira MU, Björkman A, Endo H, Ohashi J.	Little polymorphism at the K13 propeller locus in worldwide Plasmodium falciparum populations prior to the introduction of artemisinin combination therapies.	Antimicrob Agents Chemother		In press	2016
Watanabe N, Kaneko A, Yamar S, Taleo G, Tanihata T, Lum JK, Larson PS. Shearer NBC.	A prescription for sustaining community engagement in malaria elimination on Aneityum Island, Vanuatu: an application of Health Empowerment Theory.	Malaria Journal	14	291	2015
Isozumi R, Uemura H, Kimata I, Ichinose Y, Logedi J, Omar AH, Kaneko A.	Novel mutations in K13 propeller gene of artemisinin-resistant Plasmodium falciparum.	Emerging Infectious Diseases	21(3)	490-2	2015
Chan CW, Sakihama N, Tachibana S, Lum JK, Tanabe K, Kaneko A.	Plasmodium vivax and Plasmodium falciparum at the Crossroads of Exchange among Islands in Vanuatu: Implications for Malaria Elimination Strategies.	PLos One	10(3)	e0119475	2015

Isozumi R, Fukui M, Kaneko A, Chan CW, Kawamoto F, Kimura M	Improved detection of malaria cases in island settings of Vanuatu and Kenya by PCR that targets the Plasmodium mitochondrial cytochrome c oxidase III (cox3) gene.	Parasitology international	64(3)	304-8	2015
Watanabe N, Kaneko A, Yamar S, Leodoro H, Taleo G, Tanihata T, Lum JK, Larson PS.	Determinants of the use of insecticide-treated bed nets on islands of pre- and post-malaria elimination: an application of the health belief model in Vanuatu.	Malaria Journal	13	441	2014
Kaneko A, Chaves LF, Taleo G, Morris K, Isozumi R, Wickremasinghe R, Perlmann H, Takeo S, Tsuboi T, Kimura M, Bjorkman A, Troye-Blomberg M, Tanabe K, Drakeley C.	Characteristic Age Distribution of Plasmodium vivax Infections after Malaria Elimination on Aneityum Island, Vanuatu.	Infection and Immunity	82(1)	243-52	2014
Jovel IT, Ferreira PE, Veiga MI, Malmberg M, Mårtensson A, Kaneko A, Zakeri S, Murillo C, Nosten F, Björkman A, Ursing J.	Single nucleotide polymorphisms in Plasmodium falciparum V type H+ pyrophosphatase gene (pfvp2) and their associations with pfcrt and pfmdr1 polymorphisms.	Infection, Genetics and Evolution	24	111-5	2014
Honjo K, Chaves LF, Satake A, Kaneko A, Minakawa N	When they don't bite, we smell money: understanding malaria bednet misuse	Parasitology	140(5)	580-6	2013
Cavaco I, Hombhanje FW, Gil JP, Kaneko A	Frequency of the functionally relevant aryl hydrocarbon receptor repressor (*AhRR*) Pro185Ala SNP in Papua New Guinea.	Drug Metab Pharmacokinet	28	519-21	2013

Watanabe *et al. Malar J (2015) 14:291*
DOI 10.1186/s12936-015-0779-z

MALARIA JOURNAL

RESEARCH

Open Access

A prescription for sustaining community engagement in malaria elimination on Aneityum Island, Vanuatu: an application of Health Empowerment Theory

Noriko Watanabe[1*], Akira Kaneko[1,2], Sam Yamar[3], George Taleo[3], Takeo Tanihata[4], J Koji Lum[5], Peter S Larson[6,7] and Nelma BC Shearer[8]

Abstract

Background: Community engagement has contributed to disease control and elimination in many countries. Community engagement in malaria elimination (ME) on Aneityum Island has been sustained since its introduction in the early 1990s. Capacity developed within this population has led to a health empowered community response. Health Empowerment Theory (HET) can account for the innovative community actions and capacity development efforts taken to realize and sustain meaningful changes in well-being. This study used the HET framework to investigate participant perceptions of ME efforts on the island focusing on two HET elements, personal and social-contextual resources. The purpose of this study was to explore the role of empowerment as a critical element of community engagement.

Methods: Six focus group discussions, ten key informant interviews and 17 in-depth interviews were conducted in July 2012 on Aneityum. Both deductive and inductive approaches to qualitative content analysis were used to identify themes, which were condensed, coded and classified based on the HET elements above.

Results: Awareness and use of personal and social-contextual resources played an important role in ME efforts. Most participants shared their knowledge to prevent malaria reintroduction. Many participants reported their skills needed for behavioral maintenance, problem-solving or leadership. Participants who perceived a threat took preventive actions even in the dry season. Community leaders focused on second generation capacity development. A local health coalition provided ME services. Members of networks were sources of information and assistance. Face-to-face was the preferred method of communication. Barriers to engagement (e.g., financial difficulties, health literacy issues and underdeveloped infrastructure) were minimized through active collaboration and mutual assistance.

Conclusions: In the community engagement continuum, health empowerment develops incrementally overtime as people gain their knowledge and skills, form coalitions and develop collaborative networks (social capital) to make decisions and take action for change. Community engagement, which facilitates local personal and social-contextual resource development, has potential for ME and multilevel empowerment through community-based capacity development processes. These self-empowered communities have written and will continue to write a 'prescription' for sustaining high levels of engagement.

Keywords: Malaria elimination, Community engagement, Empowerment, Coalitions, Social networks, Social capital, Aneityum Island, Sustainability, Capacity, Local resources

*Correspondence: n881052@gmail.com
[1] Department of Parasitology, Osaka City University Graduate School of Medicine, Osaka, Japan
Full list of author information is available at the end of the article

BioMed Central

© 2015 Watanabe et al. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License (http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated.

Background

Community engagement has contributed to disease control and elimination in many countries [1–10]. Community engagement used in health interventions is recognized as the process of working collaboratively with and through groups of people affiliated by geographic proximity, special interests or similar situations to address issues affecting their well-being [9, 10]. Community engagement can only be sustained by developing the community's capacity and resources and mobilizing community assets and strengths to make decisions and take action [9, 10]. The community engagement continuum consists of five levels toward greater community ownership and leadership [9]. 'Outreach' to the community is the lowest form in the continuum for one-way communication [9]. At the level of 'consultation,' the community is invited to present their perspectives or provide their feedback on matters of interest to health professionals [9]. At the level of 'cooperation,' community members cooperatively address community issues and eventually form a partnership [9]. At the 'collaboration' level, the communication flow is bidirectional, and partnership actions are taken on each aspect of the program [9]. 'Shared leadership' is the highest level of community engagement where the community shapes communication, makes decisions and takes initiatives [9].

Islands provide potential for intervention studies [11]. Aneityum, the southernmost island in Vanuatu offers a blueprint for sustained community engagement in malaria elimination (ME) over the last two decades [5, 11–14]. The elimination program on Aneityum that used mass drug administration, insecticide-treated nets and larvivorous fish (*Gambusia* spp.) was initiated in 1991 on Aneityum Island where transmission of *Plasmodium falciparum* and *Plasmodium vivax* was considered hypo- to meso-endemic at that time [5, 11–14]. At the beginning of the program, community engagement in ME was observable at the consultative stage to ensure compliance [5, 9]. Through intensive health education and promotion, the target population were kept informed of the actions taken to eliminate malaria (e.g., drug intake, use of nets and introduction of larvivorous fish) [5]. In the meantime, planners incorporated community input (e.g., local information, knowledge, organizational practices, coordinating structures, service-delivery structures, communication flows, communication channels and networks) into their plans [5, 11]. This early engagement process facilitated interrelated individual and structural forms of capacity development and resource mobilization for ME on the island. In 1992, the communities started to generate ME resources (e.g., village health volunteers trained specifically in malaria microscopy) [11]. In 2002, a 'collaborative' intervention effort between the provincial government, a foreign malariologist and communities quickly brought the recent malaria outbreak under control [11]. Up to now, six villagers largely motivated by intrinsic factors (e.g., feeling of making a contribution to the communities and skills gained) have guarded against imported malaria [11], suggesting that the communities have managed their resources to gain control over their lives and environment in the process of engagement. Through these actions, it is recognized that community engagement has moved from the initial level of 'consultative' engagement to 'cooperative' to 'collaborative' engagement on Aneityum [5, 9–11]. As individuals, organizations and communities move closer to the end of the engagement continuum as change agents rather than targets for change, the greater empowerment grows across individual, organizational and community levels [9]. Aneityum experience implies that empowerment has emerged from community efforts undertaken since the 1990s.

This study highlights the overlooked element behind the scenes of the Aneityum experience. The main point is that community engagement is sustained on Aneityum because it has been built on the process of enhancing the capacity and strength of individuals, organizations and communities to mobilize and manage resources locally. Therefore, community empowerment should not be studied in isolation from the ME processes or strategies. The purpose of this study was to explore the role of empowerment as a critical element of community engagement.

The authors of the Alma Ata Declaration presume that community members need to be empowered to fulfil their role as active participants [4]. Disease control programs are mostly built on individual and structural forms of capacity development [4]. Health Empowerment Theory (HET) can account for innovative community actions and individual and structural capacity development efforts taken to maintain health and wellbeing [15]. HET suggests that health empowerment emerges from a synthesis of personal and social-contextual resources including social networks and services [15]. This study used the HET framework to investigate participant perceptions of ME efforts on the island, focusing on two HET elements, personal and social-contextual resources.

Methods

Study settings

Aneityum is the only malarious island outside the Buxton line, which defines the south-eastern limit of anopheline breeding [11, 16]. Aneityum has an area of 159.2 sq. km. The total population of Aneityum is 915, of which 47% is female, and 53% is male, with 53% of the population age

0–19 years (2009 National census). Main villages include Analgaut, Port Patrick and Unmet [5, 11]. This study was carried out in July 2012 in the villages around Analgaut. The study island and villages were purposefully selected to capture the views of those living on the island where ME efforts were sustained over the past two decades. Residents were notified prior to the arrival of the study team by community leaders and local facilitators who had long cooperated with the communities to eliminate malaria.

Data collection procedures and study participants

Qualitative methods were used, including Focus Group Discussions (FGDs), Key Informant Interviews (KIIs) and In-Depth Interviews (IDIs). Two males and two females were chosen to work as local facilitators. The first author, who had experience conducting FGDs, KIIs and IDIs to investigate community perceptions and practices relating to malaria prevention on Guadalcanal Island in Solomon Islands, was the main interviewer and moderator for all data collection methods with local facilitators/translators. After the first author explained the purpose of this study that required sufficient variation among participants to contrast opinions, participants for focus groups (i.e., all-female, all-male and mixed groups aged 16–31 years) were recruited by local facilitators through their local networks. FGDs with older participants (aged 32 years and above) could not be conducted due to a sporting event on the island and time constraints faced by researchers. To manage potentially challenging group dynamics (e.g., consensus view, distraction or unconscious manipulation), the discussants were divided into small groups (five discussants per each group). Key informants included *kastomary* chiefs (customary chiefs), teachers, religious leaders, health committee members, health care workers and shopkeepers. These informants were purposefully chosen because of their positions and the depth of their experience in the communities. IDI interviewees were recruited using purposive sampling to ensure diversity. Interviewees were chosen based on age, gender and place of residence (e.g., village).

Interview questions (see Additional file 1) were designed to capture two elements of HET (i.e., personal and social-contextual resources) [15]. Interview questions on personal resources were related to malaria risk perception, motivation and preventive health behavior (see Additional file 1). Interview questions on social-contextual resources were related to services and support networks. In order to explore support networks, participants selected for in-depth interviews were also asked to provide detailed information about people outside their home whom they would turn to for help if it was needed. Additionally this in-depth interview group was asked about their place of residence, in order that walking times could inform study analysis. Basic demographic data of participants including age, education and religious affiliation was recorded.

A researcher asked questions in English, and local facilitators simultaneously translated them from English to Bislama, and vice versa. Where this was not the case, research activities were carried out in English. On Aneityum, Bislama, English, French and local languages are spoken. Among the population aged five years and older, 64% of females are literate in Bislama and English, while 65 and 61% of males are literate in Bislama and English, respectively (2009 national census). 28% of females and 33% of males are literate in French (2009 national census).

Among the 57 study participants, 30 took part in the female and male FGDs (6 groups), ten in KIIs and 17 in IDIs (Table 1). Males comprised 42.1% of all participants (Table 2), because a few males refused to participate in the qualitative study due to their activities such as fishing or farming. Interviewees included six villagers living in rural or remote areas. Two female interviewees were single mothers. Two other female interviewees

Table 1 Sample size

	Venue	Interview length (min)	Sample size	Age range
Focus Group Discussions	Community house	45	6 groups including 3 female youth groups 2 male youth groups 1 mixed youth group Total: 30 discussants	16–31
Key Informant Interviews	Dispensary	30–45	10 informants including 5 females 5 males	21–65
In-Depth Interviews	Community ground	20–120	17 interviewees including 9 females 8 males	16–67

Table 2 Demographic characteristics of participants

N = 57	N	Percentage of participants (%)
Gender		
Female	33	57.9
Male	24	42.1
Age group		
<20	17	29.8
20–40	27	47.4
41–60	9	15.8
>60	4	7.0
Education		
Primary	57	100.0
Secondary	33	57.9
Post-secondary	4	7.0
Religious affiliation		
Presbyterian	34	59.6
Seventh-day Adventist	11	19.3
Catholic	7	12.3
Unspecified	5	8.8

noted that they recently moved from other islands for marriage. Most participants represented Christian denominations, such as Presbyterian, Seventh-day Adventist and Catholic (Table 2). All participants had attended primary school, while 57.9% had attended secondary school (Table 2). Some elderly participants were functionally illiterate.

Data analysis

Each interview was simultaneously translated and transcribed. The manuscript was shared and discussed among local facilitators to confirm the transcription and obtain their feedback. Because HET served as the main framework for this study, its two key elements (i.e., personal and social-contextual resources) served as the pre-existing categories. Therefore, deductive content analysis was applied [17–19]. Then, interview transcript was read several times to inductively identify common themes emerging from the data [17–19].

Ethical considerations

This research was approved by the Vanuatu Ministry of Health and the Institutional Review Board of State University of New York at Binghamton (#1578-10).

Written or verbal consent to collect and publish data was obtained from all participants prior to commencing the research activity. Participants included two adolescents (aged 16 and 17 years) accompanied by caretakers. All participants were assured that their responses would remain confidential.

Results

Themes that were inductively presented within the pre-existing categories of HET (i.e., personal and social-contextual resources) demonstrated individual and structural forms of capacity to promote the use of personal and social-contextual resources. These themes are presented below.

Participant perceptions related to personal resources

Knowledge and skills led to increased ME efforts.

Theme 1: Knowledge

There were no differences between men and women in their reporting of knowledge of malaria and prevention measures. Older participants aged 32 and over were more likely than young participants who did not experience endemic malaria to have a deeper experience-based knowledge. Some elderly participants noted that they shared their experience and knowledge with young people.

Malaria was commonly considered dangerous and even life-threatening. Knowledge gained through a previous history of malaria encouraged some participants (including youth participants who had malaria on the other islands such as Efate and Tanna) to engage in ME activities. Some typical comments were:

> *"I am very afraid of malaria because I was infected with P. vivax in 2002 on Tanna Island. I had a high fever and sever pain. So, I go to the dispensary right away when I have a fever." (Female KII, Analgaut)*
> *"I was diagnosed with P. vivax at Vila when I was 14 years old. I am afraid of malaria. Malaria causes headache, fever and aches. Malarial fever is different from other fevers. I try to prevent malaria. I have a spare net for future use." (Female IDI, Analgaut)*

Many participants acknowledged potential risk factors on the island or other islands. They feared that imported malaria, which might be brought into by humans (e.g., islanders traveling outside of Aneityum Island, foreigners and strangers) and mosquitoes, could cause the outbreak on the island again. To minimize risk, participants reportedly engaged in ME efforts (e.g., the use of nets, cleanliness and early presentation for all fever episodes). A few elderly female participants even stated that foreign tourists or strangers should stay at Mystery Island (an uninhabited sandy islet with beaches and one airport), away from main land to prevent diseases. An elderly male interviewee reported the impact of tourism such as the introduction of new diseases, spread of Western lifestyles and destruction of local cultures. Some older participants who noted that foreigners or tourists would bring