The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	熱帯アフリカにおけるアルテミシニン耐性マラリア原虫の出現と拡散
Author(s)	金子, 明
Citation	目で見るWHO. 2024, 89, p. 2-5
Version Type	VoR
URL	https://doi.org/10.18910/98281
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

熱帯アフリカにおける アルテミシニン耐性マラリア原虫の出現と拡散

カロリンスカ研究所教授・大阪公立大学特任教授
金子 明　（かねこ あきら）
筑波大学付属駒場高校卒業。弘前大学医学部卒業。1984 年バンコクで DTM&H。その後 10 年間北スマトラ、バヌアツで現地マラリア対策。東京女子医大を経て、ストックホルム・カロリンスカ研究所で 1999 年 PhD、2011 年より現職。大阪公立大学で 2010 年より教授、2022 年より現職、現在ケニア・マラリア SATREPS 研究代表。

過去

クロロキン耐性 熱帯熱マラリア原虫の拡散

クロロキンは 1934 年に発見され、第二次世界大戦後、マラリアの第一選択薬となりました。GMEP (1955-67 年) では、クロロキンは DDT とともに主要な方策でした。クロロキン耐性熱帯熱マラリアは 1957 年にタイ・カンボジア国境沿いで初めて報告され [Mita, Tanabe 2012]、その後南米でも確認されました。熱帯アフリカでは、東アフリカで 1978 年に初めて報告されたあと、中央アフリカを経て 1980 年代には西アフリカに到達しました [Mita, Tanabe, Kita 2009]。その結果は壊滅的でした。1984 年から 1995 年にかけてセネガルでは、最初はクロロキン治療後の再興から、感染が持続するようになり、マラリアによる小児死亡率は 2 倍から 5 倍に増加しました [Trape 1998]。世界のマラリアによる死者数は、1980 年の 493,000 人から、2004 年のピークには 1,613,000 人と、3 倍以上に増加しました [Murray 2012]。クロロキン使用を続けたために、より適切な治療で救えたはずの数百万人が死亡しました [Attaran 2004]。「原虫が完全に排除されなくても、年長児から成人は獲得免疫のため数日以内に臨床的改善がみられ、クロロキン使用が正当化された。」との指摘もありました [Trape 2001]。免疫が未熟な 5 歳未満小児は犠牲になりました。改善した患者は処方されたクロロキン投与量を遵守していたのに対して、治療失敗は遵守不足のためとされ、本質的に被害者の不幸は本人のせいにされました。

バヌアツ、サント島における筆者による小児マラリア脾腫検査（2019年）

ケニア、ビクトリア湖畔における小学校マラリア調査（2014年）

過去

アルテミシニン開発と 耐性出現・拡散

1960 年台ベトナム戦争当時、ジャングルで米軍と同様ベトナム軍も出現し始めていた薬剤耐性マラリアに苦しめられ、また多くの人民解放軍兵士が中国から送り込まれていました。毛沢東直々の命令により、新規抗マラリア剤開発を目的とした会議が 1967 年 5 月 23 日に召集され、プロジェクト 523 が始まりました。その成果として 1970 年代当初までに、古来マラリアと目される熱病に対して使われていた生薬、ヨモギ科のクソニンジン（Artemisia annua）から青蒿素（quinghaosu, アルテミシニン）が見出されました。Ge Hong (AD288-364) は、特定の発熱処方として一握りの青蒿 を２升の水で揉みだし服用せよと記載していました。アルテミシニンが開発された時代は文化大革命の最中であり、この壮大な軍事国家プロジェクトの経過において、いわゆる科学的報告という手順が十分に踏まれませんでした。中国側はプロジェクト 523 の責任者であった Zhang Jiangfang を編者としてアルテミシニン

世界のマラリア闘い史

歴史上、2015年の抗マラリア薬アルテミシニン開発のTu Youyouを最後に5人がマラリア関連でノーベル賞を受賞しています。1880年Laveran（ヒトマラリア原虫）、1897年Ross（アノフェレス属蚊）、1922年Wagner-Jauregg（梅毒マラリア療法）、そして1948年Müller（DDT）です。1955年開始の世界マラリア根絶計画（GMEP）は深くDDT散布に依存していましたが、低い住民受容度や媒介蚊抵抗性などの問題のため、1969年までに終了します。多くの熱帯アフリカ諸国は参加しませんでした。マラリアに”magic bullet”はないという認識が出来上がり、1978年のアルマアタ宣言は、マラリアもPHCに統合されるべきだとしました。短期でのeliminationは無理でも、住民主導により徐々に減らしていくcontrolへの方針転換でした。1985年から10年間私が北スマトラやバヌアツでマラリア対策に従事したのはこの時代でした。GMEPが終了した世界において、マラリア流行地での状況は悪化しました。その一つの要因が、クロロキン耐性熱帯熱マラリア原虫の出現でした。しかし21世紀に入りマラリアと貧困の負のサイクルが議論され(Sachs 2002)、2000年の九州・沖縄サミットをきっかけに、世界エイズ・結核・マラリア基金（GFATM）や米国のPresidential Malaria Initiative (PMI)等が動き出し、2008年には新たなGlobal Malaria Action Plan (GMAP) が公表され、マラリア根絶にむけた取り組みに人類は再び舵を切りました。流行国への資金投入による対策ツールの調達拡大は、マラリア流行を抑制してきましたが（Bhattarai 2007）、資金増加は2010年頃までであり、2015年頃からマラリア発症者、死者数の下げ止まりが見られています。

過去四半世紀で、世界のマラリア流行は経済開発状況とともに2極化が進みました。東南アジアにおいてはマラリア制圧が現実味を帯びてきたのに対して、サハラ以南アフリカにおいて、依然として激しい伝播が続きます。WHOによると、2022年には85の流行国で2億4900万人のマラリア患者が発生し、60万8000人が死亡したと推定されています。これら発症および死亡の95%はサハラ以南アフリカの主として5歳未満小児です。WHOのGlobal technical strategy for malariaでは2030年までに発症・死亡者数を2015年水準から90%減らすとしますが、その道のりは厳しいと言えます。いかにサハラ以南アフリカにおけるマラリア制圧を加速させるかが鍵です。この状況下での新たな課題として、本論では「熱帯アフリカにおけるアルテミシニン耐性マラリア原虫拡散」について焦点をあて、国際社会と流行国が一丸となった緊急対応の必要性を強調したいと思います。

開発の歴史的経緯を詳細に分析・総括しています [Zhang 編 2006, 英文訳あり]。その要点は、アルテミシニン開発はプロジェクト 523 に参画したフィールド従事者、化学者、生物学者、臨床家の共同作業による成果であったという点につきます。

この新しいクラスの抗マラリア薬アルテミシニンの活性を示す証拠は、1979年に初めて英語で発表されました [White, Hien, Nosten 2015]。しかし、WHO が 2006 年に合併症を伴わないマラリアの第一選択薬としてアルテミシニン併用療法（ACT）を推奨するまで、四半世紀を要しています [WHO 2015; van der Pluijm 2021] 。 その後、GFATM の支援などにより、何億人もの

ビクトリア湖畔小学校マラリア調査で検査を待つ学童(2014年)

マラリア患者がアルテミシニン誘導体の恩恵を受けており、2000年から2015年の間に世界のマラリア疾病負担は半減しています。

カンボジア西部でアルテミシニン耐性が出現したことを示す最初の証拠が2008年に発表されました[Noedl 2008; Dondorp 2009]。2015年までに、カンボジア、タイ、ラオス、ベトナムでは、熱帯熱マラリア原虫P. falciparum kelch13（pfk13）遺伝子にC580Y変異を有し、パートナー薬であるピペラキンにも感受性の低下した熱帯熱マラリア原虫株が感受性株に取って代わりました[Imwong M, et al. 2017]。マラリア研究者コミュニティでは、アルテミシニン耐性（ART-R）の出現と拡散、特にアフリカへのArt-R拡散の脅威が公衆衛生上の緊急事態であると受け止められ[Arie S. 2017]、ART-Rの蔓延を食い止める唯一の方法はマラリア撲滅であると考えられました。2014年からGFATMは、カンボジア、ラオス、ミャンマー、タイ、ベトナムの5カ国でThe Regional Artemisinin-resistance Initiative (RAI）に対して助成金を実施してきました。2024年までにRAIとして合計で7億9630万米ドルが投入されました。ミャンマー以外の支援4カ国では、マラリア発症は2014年の385,189件から2022年には27,995件に、マラリア関連死は2014年の594件から2022年には12件に劇的に減少しました[WHO 2023]。2021年2月のクーデターにより内戦状態に陥ったミャンマーでは、初期の成果は振り戻され、マラリア患者は2014年の383,705人から2022年には583,983人に増加しています。

現在

サハラ以南アフリカにおけるアルテミシニン耐性の出現、蔓延、その緊急戦略

アルテミシニン誘導体は、重症マラリア（アルテスネート注射剤）と合併症を伴わない軽症―中等症マラリア（ACTの経口剤）の両方において、現在の抗マラリア治療の要となっています[WHO 2015]。現実にはマラリア感染・発症者の大部分は未診断のままであると推定されますが、2022年に世界で約2億4,900万人のマラリア発症者のうち、約65%がACTによる治療を受けました。このうち約94%がアフリカです[WHO 2023]。

現在、東アフリカにおいてART-R原虫が独自に出現し広がりつつあります。エチオピア、エリトリア、ルワンダ、ウガンダ、タンザニアで*熱帯熱マラリア原虫遺伝子*Pfk13の変異が検出された後、ACTによる治療後の早期原虫排除時間の遅れが報告されてきています[Rosenthal, Asua, Conrad 2024]。ルワンダで行われた2021年の臨床的研究では、R561H変異は、AL治療開始3日後の寄生虫排除の遅延と強く関連していました[Uwimana 2021]。アフリカでACT感受性が普遍的であった時代は終わりを告げました。

ビクトリア湖畔におけるマラリア脾腫の学童（2014年）

ビクトリア湖、ンゴデ島における抗マラリア剤集団投薬（2016年）

20 年前、クロロキン耐性により効果かなくなった後もクロロキンを使用し続けたため、マラリア発症率と死亡率が急増した過去が思い出されます。アフリカで ART-R 出現が確認された今、暗黒の歴史を回避するための早期の有効な介入が必須です。 拡大メコン圏における ART-R の出現と蔓延を契機に、GFATM は制圧活動のために数億ドルを割り当ててきました。激しいマラリア伝播が依然として続くサハラ以南のアフリカにおける ART-R の蔓延を食い止めるために、我々は更に強力な包括的戦略を模索しています。1）現在の ACT を別の ACT に置き換える以外に、複数の新しいクラスの抗マラリア薬の導入が考えられます。アルテミシニン誘導体と、消失半減期が同期し、耐性メカニズムの異なる 2 種類の併用薬を含む 3 剤併用療法が、ART-R 制御のより強固なアプローチとなるかもしれません。2) 拡大メコン圏で不可欠だったのは、コミュニティ・ヘルスワーカー（CHW）ネットワークでした。マラリアの早期診断と治療さらには予防を可能にするため、東アフリカでも同様の取り組みが必須です。3) 主として殺虫剤処理蚊帳 (ITN) と IRS に基づく媒介蚊対策は、マラリア減少に主要な役割を果たしてきましたが、媒介蚊耐性や住民の受容度低下などの問題による、対策持続性の限界が見えています。高い感染率が継続する現状に対して、より効果的な殺虫剤で処理した蚊帳や天井式蚊帳などの媒介蚊対策のイノベーションが必要です。4) 歴史上初めてマラリア・ワクチンが利用可能になりました。最適な包括戦略に組み込むことで、ワクチン・ロールアウトが対策プログラムを根本的に変えていく可能性があります。5) アルテミシニン耐性の広がりを、地域的・世界的なコンソーシアム構築により、迅速なデータ共有を確保しつつ、分子マーカーや臨床試験でモニタリングしていく必要があります。

カゲラ地区住民家屋にける天井式蚊帳取り付けデモンストレーション (2024年)

タンザニア、アルテミシニン耐性マラリア出現が危惧されるカゲラ地区の重症マラリア小児（2023年）

サハラ以南アフリカにおける ART-R 拡散がもたらすかもしれない災禍を未然に防ぐには、大規模な国際協力しかありません。東アフリカにおけるアルテミシニン耐性の蔓延を食い止め、マラリア撲滅に向かうには、GFATM などの大規模な資金投入とともに新たな包括的対策戦略開発に向けた国際共同研究が必須です。我々はこのための日本、スウェーデン、ケニア、タンザニア、ルアンダの国際共同研究を提案しています。