

松 山 大 学 論 集
第 27 卷 第 4 - 1 号 抜 刷
2 0 1 5 年 10 月 発 行

史的世界にみるマラリア，その感染による
社会・経済損失の軽減および
一次・二次・三次予防に関する基礎研究

牧

純

史的世界にみるマラリア，その感染による 社会・経済損失の軽減および 一次・二次・三次予防に関する基礎研究

牧			純 ^{*)}
関	谷	洋	志 ^{*)}
相	良	英	憲 ^{**)}
畑		晶	之 ^{***)}
山	口		巧 ^{****)}
玉	井	栄	治 ^{*)}
坂	上		宏 ^{*****)}

目次

【Summary】

【緒論】

【材料・方法】

【結果・考察】

I. マラリアとは何か

1. はじめにー寄生虫とは

2. マラリアの概要

[分類上の位置]

[分布]

[生物学・生活環]

[症状]

[診断]

*) 松山大学薬学部生体環境系薬学講座感染症学研究室

**) 松山大学薬学部臨床薬学教育研究センター医薬情報解析学研究室

***) 松山大学薬学部物理系薬学講座薬品物理化学研究室

****) 松山大学薬学部臨床薬学教育研究センター医療薬学研究室

*****) 明海大学歯学部病態診断治療学講座薬理学研究室

[歴史]

Ⅱ. マラリア感染による社会・経済損失とその予防対策

[社会・経済損失]

[予防対策]

一次予防 = 感染阻止

二次予防 = 早期発見・早期治療

三次予防 = 再発と再燃の防止

[治療薬]

Ⅲ. まとめ

【総括・結論】

参照・引用文献

【Summary】

It is well-known that people are infected with malaria *via* mosquitos called *Anopheles* spp. The present paper describes the distribution of malaria on earth, history of the disease, biology, life cycle, syndrome, prevention and treatment. To begin with, these were shown in this paper.

Based on the present studies, infection of people with the malaria responsible for the enormous social and economic disadvantages in Japan was made clear with the action to be taken for the prevention proposed.

We have to be careful, taking the following action. As the first prevention, we have to avoid the bites by mosquitos. Second, earlier diagnoses including the identification of the species of the malarial parasite(s) and the earlier appropriate treatment are essential. And third, when the patients are administered antimalarial drugs, care should be taken so that they might be prevented from the relapse and recrudescence of the malaria based on the most appropriate treatment.

【緒 論】

マラリア, フィラリアおよび住血吸虫は, WHO のいわゆる “熱帯・亜熱帯

の3大寄生虫症”である。マラリアは今や過ぎ去った時代の感染症と思われがちであるが，日本もかつてこれに悩まされていた。昔から「おこり」と呼ばれていたのがそれで，平安時代の記録にも見られる。例えば，藤原道長の日記には孫が「おこり」をわずらっていて祈禱師に頼っている記述がみられる。

日本国内では，制圧に成功し約半世紀前にマラリアの新たな感染はみられなくなった。

現在のところ，医療事故を除くと国内感染はないが，国際的には依然として大きな問題で，猖獗をきわめ人的な損失も甚大なようである。海外で感染し帰国後発症するケースもあとをたたないと学会の専門家たちから耳にする。

海外旅行者や国際舞台で活躍する日本人にとり，マラリアはまさに古くて新しい問題といえそうである。松山大学薬学部感染症学研究室では，卒業論文指導のための教材研究の目的も視野に入れて今回の調査研究がスタートしている。

この論文では，マラリアの最大公約数的な基本を種々の項目にしたがって調べて全体像を把握しながら，それがもたらす社会・経済損失とその予防対策について論ずる。

筆者らは，松山大学薬学部における卒業論文指導，同大学院講義のための教材研究の目的も視野に入れて今回の調査研究を行った。また今後の研究課題であるテキストマイニングを用いた，レビューの定量解析のための予備調査をも念頭におき研究を進めた。

【材料・方法】

歴史の世界および現代におけるマラリアについて，教科書・成書・学術雑誌における文献・学会発表およびネット情報等を調べた^{1)~49)}

感染予測の一助になるようにと考え，まずは一般的な項目につき最新の調査を行い，記載した。専門用語の表記，数値記載等は，全国医学部等の寄生虫学教育の場で長い間好評を博し使われている教科書『図説人体寄生虫学』⁵⁾に準

抛した。

本虫感染による障害の程度、労働力低下等の社会的損失の可能性を認識すべく、以下のように記述を進めた。寄生虫病による社会損失の研究は経済損失のそれも含めて比較的新しい分野であり、とりあえずの評価方法は次のとおりとする。国々のあいだで、当然ながら相違はあるが、日本国内における社会損失の程度について半定量的に、小さい順に考究の尺度とする。次に記す3段階を考えている。

グレード1 = 急性症状の現れることもあるが、ふつうは慢性的であって死には至らない。しかし労働力の低下するもの。

グレード2 = 急性症状が現れるが、慢性的に進行する。完治させないと重症化するか、時に死の転帰をとることもありうるもの。

グレード3 = 急性疾患で症状が現れ、適切な措置がないと死亡するもの。

【結果・考察】

I. マラリアとは何か

1. はじめに一寄生虫とは

定評ある薬学微生物分野の教科書³⁹⁾や衛生薬学の代表的な教科書『健康と環境の衛生薬学（山本郁男編著、京都廣川書店、2010）』⁴⁹⁾を除いては薬学系の教科書にはあまり寄生虫に関する記述が見当たらない。後者には、舟橋達也松山大学薬学部教授により、現在日本の代表的な寄生虫である赤痢アメーバ、クリプトスポリジウム、アニサキス、エキノコックスが紹介されている。

医療関係者の間でもマラリアが微生物であると誤解されていることがあるが、正真正銘の寄生虫の一種である。全体の理解のために、分類から入ってゆく必要がある。

ヒトの皮膚表面を侵すダニ、シラミの類が「**外部寄生虫**」と呼ばれることがある。これらの病害動物は日本では主として衛生動物 Sanitary Zoology and Entomology の学会で扱われる。現在、マダニが媒介するウイルス疾患が日本

で問題となっていることはマスコミ報道などにより知られるところであるが，ここではとりあえずこれらの外部寄生虫を外して，**人体内**に寄生する寄生虫である「**内部寄生虫**」に注目し考察する。この領域を扱う日本の代表的学会は寄生虫 Parasites の基礎・臨床面の発表が盛んに行われる日本寄生虫学会である。

この内部寄生虫は，単細胞か又は多細胞から成り立っている 2 グループに大別される。前者は顕微鏡でなければ判らないいわゆる「**寄生原虫**」(parasitic protozoa) である。非衛生的な状態の食品や水から経口感染する例に，クリプトスポリジウムや赤痢アメーバ（細菌に分類される赤痢菌とは全くの別の種である）などが日本国内でも重要な種としてあげられる。現在の日本国内での感染（1970 年頃に終息）はなくなったが，マラリアは海外の流行地で蚊に刺されて感染する。原虫でその他の例として，膾トリコモナスがある。この原虫は性行為により感染する。

この世の中ではともすると寄生虫が肉眼で見える回虫やサナダムシなどのことを指すと思われがちである。しかし単細胞のものもあることをしっかりと銘記しておく必要がある。

2. マラリアの概要

【分類上の位置】「寄生原虫」(parasitic protozoa) は 4 種類に分類される。そのうちの胞子虫類にマラリアが分類される。胞子虫類というのは，植物の胞子からイメージされるように有性生殖と無性生殖を繰り返すからである。

主として次の 4 種類が人類を苦しめてきた。サルマラリアの 1 種，例えば *Plasmodium knowlesi* がヒトにも感染するケース⁴¹⁾を除けば，ふつうヒトに感染するマラリアは次の 4 種 (species) である。このサルマラリアについては [註：サルマラリア] に記す。

三日熱マラリア *Plasmodium vivax*

四日熱マラリア *Plasmodium malariae*

熱帯熱マラリア *Plasmodium falciparum*

卵形マラリア *Plasmodium ovale*

[註：サルマラリア *Plasmodium knowlesi*] これは二日熱マラリアとも呼ばれる。ヒトへの感染も珍しくない現況である。

マラリアは感染症法に基づく分類において、感染症類型の四類感染症である。すなわち既に知られている感染症の疾病であって、動物等の物件を介して人に感染し、国民の健康に影響を与える恐れがあるものとして政令で定める感染症のひとつとされる（『薬学概論第3版1刷』³⁴⁾）。四類感染症で寄生虫症は他にエキノコックス症、ウイルスでよく知られたものに黄熱がある。寄生虫症では四類感染症が最もグレードが高い。ちなみに、一類感染症には、昨今日本で問題のエボラ出血熱、世界的に過ぎ去った感染症と思われるがちなペストなどがある。二類感染症に結核、鳥インフルエンザの一部、三類感染症にO-157、コレラ、細菌性赤痢などがあげられ、四類感染症には例えばアメーバ赤痢が続く。

【分布】 マラリアは、現在でも熱帯・亜熱帯を中心に猖獗をきわめているが、ヒトが居住し媒介蚊が生息すればかなり寒い地帯にも分布しうる。例えば北海道の瀬棚地域、朝鮮半島の内陸部にもマラリア流行が認められたことがある。また地球温暖化により媒介蚊の生息域の北上が懸念されている。

日本国内においてもかなり広い地域で感染の問題があった。京都もそうであった。それは三日熱マラリアである。熱帯熱マラリア（宮古、八重山）、四日熱マラリア（例数は少ない）はかなり限定されていた。卵形マラリアはタイ、ベトナム、フィリピン、アフリカなどで見られるが、症例は少ない。

【生物学・生活環】 マラリアは原虫に分類されるが，その中でもいわゆる孢子虫類に属する。孢子虫類には他に，現在の日本でもふつうに感染がみられるトキソプラズマ，クリプトスポリジウムなどがあげられる。いずれも有性生殖と無性生殖を繰り返す。

多種類ある蚊の中でもマラリアを媒介するのはハマダラカ（アノフェレス属蚊）*Anopheles* spp で，日本ではシナハマダラカ *Anopheles sinensis* がマラリアを媒介していた。現在もこのシナハマダラカは全国的に生息しているが，今のところ国内でこの蚊に刺されてマラリアに感染することはない。しかし，地球温暖化により感染蚊が次第に北上し国内でもヒトへの感染が起ころうとの指摘もある。

マラリアの有性生殖は蚊体内でみられる。人体内では無性生殖がみられる。人体内ではまず肝臓にて無性的に分裂がおこる。

上記4種のマラリアとも肝臓から赤血球に移行する。注意しなければならないのは，三日熱マラリアと卵形マラリアもその移行があるが，一部は肝臓にとどまり「休眠」している。この「休眠タイプ」を「ヒプノゾイト」とよんでいる。

赤血球内では4種とも無性的に増殖する。その後，他の赤血球に侵入して赤血球破壊を繰り返す（次項に記すように，これが貧血の原因）。一部の病原体は雌雄に変化する。

この雌雄が吸血時に蚊の体内へ移行する。蚊では有性生殖が営まれる。すなわち両者が合体する。吸血時に蚊から原虫がヒトに入りまずは肝臓で増える。

【症状】 マラリアの3大兆候，貧血・脾腫・高熱は論理的に理解できる。原虫感染を受けた赤血球が壊されて「貧血」，破壊を受けた赤血球の処理のため，脾臓の機能亢進の結果現れる「脾腫」およびメカニズムはまだ十分に解明されていないが，壊された赤血球が発熱の中枢を刺激することが原因となる「高熱」の3つである。なかでも，3つめの症状である“**定期的な高熱**”には，科学の

発達していない古代・中世の時代においても、医学知識のないごく普通の人々も気づいていたようで、昔からマラリアは記録に残っている（下記参照）。

他の大切な症状⁵⁾としては、肝腫、黄疸、消化器症状が認められる。さらに悪性マラリアと呼ばれる熱帯熱マラリアでは脳障害、腎障害、黒水熱など、対処に苦慮する症状をもたらす。

【診断】 最近では迅速診断のためのキットも開発されてますます改良が加えられているが、基本は血液薄層塗抹標本を作成してギムザ染色を行い赤血球の中に寄生している原虫を顕微鏡観察することである。

国と地域によっては、現地の人々によるこの診断がうまくいっていないとの話を耳にすることがある。例えば、第19回日本渡航医学会学術集会－熱帯病から企業戦士を守る－の公開市民講座（2015年7月26日、東京女子医科大学）において、仲井呈子医師（現在ベトナム日本国大使館医務官）は西アフリカセネガルにおけるマラリアに関しても報告を行い、マラリアの正確な鑑別診断が現地で出来ないことがあると述べておられた。

しかし、ギムザ染色は特別な訓練を要するような難しいものではなくマラリアの種類の特定が可能である。確かに、染色液のpHを7.2～7.4に調整するように教科書に書かれている。そうすることによって鮮明に色分けして染まるという。血液のpHにあわせるわけであるが、これは染色のための絶対的必須条件ではない。緩衝液が手元になれば、ペットボトルの水を用いるのも便法である。たとえ水道水でギムザ原液をうすめて使用してもとりあえずの検査は出来る。途上国、アフリカなどにおいて場合によっては川の水で試みることもありうると思う（著者の個人的な見解）。とにかく1枚のスライドグラスに血液1滴をとりそれをカバーグラスで薄く延ばしておけば、染色は少し後でも可能であるが、少しでも早いほうがよい。赤血球内に特有のいわゆる“リングフォーム（輪状体）”が見つければもちろん陽性であるが、探した限り見つからないといっても陰性の断定はできない。確かに本来の理想的な検査条件のもとに

行われたものではないからである。その後再度標本を作り，今度はよい条件で精査すべきである。

そのような染色標本の観察に勿論顕微鏡がなければいかんともしたがたいが，太陽光のもとで用いる単眼タイプでも役立つ。

マラリアに感染しているか否かの判定は時々刻々の勝負の筈である。まずは血中の原虫をたたくこと，そして正確な方法で種の同定をも行う。種によってはブリマキンの投与が必要になることもある(下記参照，まとめの表を参照)。

医学部在学中に寄生虫学や医学動物学実習でギムザ染色を体験しておれば，たとえ当直医が一人であっても直ちに標本を作り早期診断をなすことが可能である。本筆者はご本人(実は牧 純のかつての学友で後に内科医師として活躍している方)から聞いて大変感激したことがある。日本国内のある国際空港近くで当直医として夜勤に当たっていたそのドクターは学生時代の実習を思い出して自ら標本を作製し赤血球の中にマラリア原虫を見出したそうである。

医学部など医療系学部で学生実習では，ヒトには感染しないがマウスで感染・継代できるネズミマラリア *Plasmodium berghei* を用いて，ギムザ染色と観察がよく行われる。その顕微鏡観察像は熱帯熱マラリアに比較的似ているといわれる。

[歴史]

1. 海外でも古くて新しい問題のマラリア

歴史的にも大きな問題で，例えばマケドニア出身の英雄アレキサンダー大王は，東方遠征時にマラリアに感染しインド付近で落命している。

マラリアが媒介蚊の刺咬によって感染することは古代インドで既に知られていた⁴⁰⁾ヨーロッパでは長い間，媒介蚊に刺されてマラリアに感染するとの認識はなかったと考えられる。もともと，マラリアの語源は mal-aria (イタリア語) すなわち悪い空気のところにてかけ病気をわずらうと思込まれていた。

ハマダラカ *Anopheles* spp の刺咬によって，ヒトがマラリアに感染すること

が科学的に証明されたのは19世紀末のことである。すなわち、1880年にLaveranが病原体を発見し、1897年にRossはアノフェレス属の蚊がマラリアを媒介することを示した⁵⁾。両学者ともノーベル賞を受賞している。

原因がはっきりとしたマラリアに対してその防御策は、まずは確実に患者を治療して蚊を介して他人に感染させないこと、感染蚊から新たな感染を防ぐこと等、さまざまな対策が講じられてきた。例えば、それは蚊の駆除である。DDTに高い殺昆虫作用を見出したMüllerは1948年にノーベル賞を受賞している。

それほどDDTによる蚊の防圧に対する期待は大きかった。Malaria Eradication Plan (Project または Program) のもとにDDT撒布もさかんに行われた。しかし、DDT耐性の蚊が多くを占めるようになり今日では使われない。DDT自体の人体への影響も甚大で、レイチェル・カールソン(1962)は早くから『沈黙の春 (Silent Spring)』の中で、DDTなどによる環境汚染を警告していた。日本ではDDTの使用は禁止されている。同女史に続いて、シーア・コルボーン女史らが『沈黙の春 (Silent Spring)』(1997)において「内分泌攪乱化学物質」(いわゆる環境ホルモン)によるさまざまな生物における危険性を警告してからは、環境汚染をもたらすDDTは国際的良識に従い、いよいよ使われなくなった。

マラリアのサイクルを絶つのは、もちろん蚊対策のみでない。ヒトから蚊にマラリアが移らないこともまた重要である。これには患者の治療を成功裏に行うに尽きるが、人体内のマラリアの治療もかならずしもうまくいってない。薬剤耐性のマラリアが長い間問題となっている。かつては著明な効果を示したある種の薬剤に対して耐性株が多くを占めるようになり、効きにくくなる傾向にある。

このように蚊の駆除も薬剤の開発と見直しも鋭意取り組みがなされてきたが、必ずしもうまくいっていない。

マラリアはエイズ、結核と並んで、現代世界できわめて重大な感染症であ

り^{5, 39)} 3 億人ないし 5 億人が感染し，毎年 150 万～250 万人が死亡している⁵⁾。

地球レベルでみたマラリアは現代感染症の最も重要かつ問題の大きなもののひとつである。啓蒙活動と蚊に刺されないようにする措置が今日でもきわめて大切なことと改めて認識される。

2. 日本においても古代から記録等にみられるマラリア

古代より日本に特に多かったマラリアは三日熱マラリア *P. vivax* である。アジアのマラリアの多くはこれである。いわゆる「良性マラリア」といわれ，その症状は比較的軽い。これに対して，感染者数では三日熱マラリアよりも少ない熱帯熱マラリア *P. falciparum* は「悪性マラリア」と呼ばれ，落命の率が高い。これもアジア（かつての沖縄にも）に分布するが，アフリカにかなり多い。

(1) 11 世紀以前のマラリア

日本でも昔からマラリアは大きな問題であった。日本では古代「和良波夜美」（わらわやみ），「衣夜美」（えやみ）または「瘡」（おこり）と呼ばれていた。この病は，大きな問題であった。日本各地で，土着マラリア *domestic malaria* の記録が残っている。すなわち古代から 20 世紀後半に至るまで，散々マラリアに苦しめられてきたことがいろいろな記録に示されている。近畿地方でも古くからマラリアの問題認識があったようで，大宝律令（701）「医疾令」にそのことが記されている⁵⁾。

平安時代の京都にもこのようなマラリアが蔓延していた。この原因は，湿度が高く，もともと沼沢地が少なくなかったことに加え，人口密度がかなり高かったことも問題を大きくしたと考えられる。十二単衣（正式の衣装であって，日常普段の衣装ははるかに軽装）で蚊の刺咬はある程度避けられたかも知れないが，寝殿造りの館の池も媒介蚊のボウフラが繁殖していた可能性（未調査課題）を想起すると，かなり大きな問題であったと考えられる。

マラリアは周期的な高い発熱ゆえに昔の「日記」なども信憑性ある貴重な資

料である。古代の日本でとりわけ問題であったのは三日熱マラリア *P. vivax* である。これに感染すると、足掛け3日に1回（よく学生たちの間で誤解がみられるが、3日毎に一度、すなわち72時間に一度ではない。教え方も気をつけねばならない。）。40℃もの高熱に悩まされる。周期的な高い発熱を認識していた平安の王朝人たちの種々の記録に残っている。日記などに記されている。⁴⁶⁾

(2) 『源氏物語』に登場するマラリア

写実物語では『源氏物語』（AD11世紀前半）の5帖「若紫」³²⁾に注目したい。

「わらはやみにわづらひたまひて、よろづにまじなひ、加持など参らせたまへど、しるしなくて、あまたたび起こりたまひければ、ある人、北山になむ、なにがし寺といふ所に、かしこき行人（おこなひびと）はべる。こそぞの夏も世に起こりて、人々まじなひわづらひしを、やがてとどむるたぐひあまはべりき。ししこらかしつる時はうたてはべるを、とくこそ試みさせたはまめ。などと聞こゆれば、召しにつかはしたるに、老いてかがまりて室（むろ）の外（と）にもまかですと申したれば、いかがはせむ、いと忍びてもものせむとのたまひて、御供にむつまじき四、五人（よたり、いつたり）ばかりして、まだ暁におはす。やや深う入る所なりけり。弥生のつごもりなれば、京の花ざかりはみな過ぎにけり。山の桜はまださかりにて、入りもておはするまに、霞のたたずまひもをかしう見ゆれば、かかるありさまもならひたまはず、所せき御身に、珍しうおぼされけり。」

牧 純の現代語意識と解釈の試み：源氏の君が“おこり”（マラリア感染）をわずらって、あらゆるまじない師や祈禱師を参上させたが、効きめがなくて何度も繰り返し高熱を発した。（それでお困りになっておられると）ある人が北山にある何とかという寺に優れた治療師（行者）がいるという。昨年の夏も“おこり”に見舞われ、人々はこの治療師のおかげですぐに“おこり”がおさまった。そのような例が多数あった。こじらせてしまうと厄介なことになりますの

で、すぐにそのすぐれた**治療師**にみていただいたらいかがでしょうか、ということ、そこへ使いの者を遣わせなさった。ところがその**治療師**は年老いて腰も曲がっており、今の居場所（山奥の寺、訳者註）から外に出ることが出来ない、そのように申しあげている。そうすると、どうするのがよいのだろうか。源氏の君は、ごくごくお忍びでそこにお出かけになるとおっしゃった。お供に親しく召し使っていらっしゃる4、5人を引き連れられ、まだ夜が明けない時刻にご出発なさった。そこは山奥のやや深いところのようだ。弥生の終わり頃で、**京の桜はみな満開の時期を過ぎてしまっていた。一方山桜のほうはまだ花々をつけていた。**山奥にお入りなさるにつれて、まなごしに映ったのは趣ある**春霞**の様子であった。そのようなけしきは、あまり見慣れないご様子であられた。きゅうくつなご身分の思いをなされながら、ものめずらしいふうに感じられたのであった。（文中で、季節、マラリアおよび当時の“治療”と関係の深い部分は**ゴシック体**とした）

源氏の君がわずらった“おこり”（瘡）は通例、マラリアのことと解釈されている（異論もないわけでもない）。源氏が「瘡（おこり）」に苦しんで、近隣のまじない師や祈禱師にお願いするが、よくならず、評判の高い北山の加持祈禱師のところに、従者を伴って赴く。“北山になむ、なにがし寺といふ所に、かしこき行人（おこないびと）はべる。”の行人は鞍馬寺の修験者らしい³²⁾。その前年の夏には瘡を患う人々が多数出たことも書かれている。蚊による感染であればこれはわかりやすい。ここは、マラリアが当時京都の「風土病」であったことを思わせる記述である。当時はなんらの治療薬もなく、“治療師”を頼りとしている点も興味深い。

記載は春である。この時期に蚊に刺されるかを疑問視する声は昔からあった。だからわずらっているのはマラリアではないと主張する学者もいたようである。当時京都のマラリアは、いわゆる三日熱マラリアである（沖縄や海外に開かれた貿易港なら熱帯熱マラリアもありうるが）。この種は肝臓に休眠する

原虫が残り、数ヶ月の間を置いて再び赤血球に侵入し「高熱」をもたらすことがある。さらに明白なのは、(6)の日記に、弥生に（マラリアが）発症したとの記述がある。この若紫の巻の“おこり”がマラリアであって、いささかの違和感もない。しかし『源氏物語』は写実的といえども虚構文学なので、あまり深入りするのは妥当でないが、当時マラリアはごくふつうの感染症であった。

(3) 藤原道長『御堂関白記』³⁸⁾ に出てくるマラリア

『源氏物語』が執筆されたAD11世紀初頭³²⁾とほぼ同じ時期(1018年)に書かれた道長の日記に出てくる定期的な繰り返しの高い発熱は、三日熱マラリアを想起させる。そこには孫のマラリア感染と対処方法で具体的に「加持祈禱」に頼っていたことが『御堂関白記』にはかなり具体的に示されている³⁸⁾。歴史家土田氏が述べるように、当時の人々も発熱が定期的なものであることには気が付いていたようで、日記という日々の記録からもマラリアと判断される。同日記には、道長の女婿、第6女嬉子の夫である東宮敦良親王（のちの後朱雀天皇）が三日熱マラリアと考えられる感染症を患い、ほぼ足掛け3日に一度高熱に苦しんでいたときの様子が記されている。このことが起こった時代も『源氏物語』執筆の時代とあまり差がないことから、マラリアが当時の京都における貴族社会にかなり広まっていたと考えられる。その対処方法は祈禱師が定期的に訪れて回復祈願することであった。

『源氏物語』において、祈禱師に頼ろうとする場面は『御堂関白記』の場合と似ている。両者は同じ時代である。このような熱病を発した場合は当時、薬ではなく祈禱師に依存するのであった。その病はそれほどに良性であったことが示唆される。

土田氏の述べるところによると、とある日、当該の祈禱師が早めに訪れて加持祈禱を施したところ、患者には全く発熱が見られなかったのが、道長は大いに喜び、気をよくし、件の祈禱師に法外な褒美を与えてしまった。しかし、マラリアの発症を制御したわけでは勿論なく、祈禱師が帰ってから、定期的な高

熱が出た。一旦与えた褒美を今更取り戻すことの出来ない道長の悔しい思いが日記に綴られている。当時の日本は最高権力者ですら、薬よりは祈禱に頼ろうとした典型的事例である。

当時、マラリアの根治療法は行われていないし、不可能であったと考えられる。東宮敦良親王（のちの後朱雀天皇）のマラリアが完全に治癒したわけではない。本著者の知る限りその後の後朱雀天皇にマラリアの致命的症状が出た記録はない。感染したのは所謂「良性マラリア」（おそらくは三日熱マラリア）であって、比較的軽度な感染であったと推測される。

（4）マラリアに感染した平清盛（12世紀末）

平安時代末期、平清盛は戦時に奈良の大仏殿を焼却し、大仏が火熱で損傷した。その後彼自身高い熱に襲われた。高熱を癒すために水の流れ落ちる滝の下にいたら、水が蒸発したような絵画が残っている。高熱に苦しみながら死去したことから、当時の人々は大仏の崇りとみていた。実はマラリアに感染していた。彼は神戸港を開いたので、南方からの貿易船（当時は南宋貿易の時代）に紛れ込んで侵入した蚊に刺されて感染した可能性がある。致命的であったのは、感染したマラリアの種類が三日熱でなくて熱帯熱であったゆえと推論される。

（5）藤原定家『明月記』（1180～1235の日記）におけるマラリアの記載（1235）

本人（1162～1241）のみならず、父の俊成、子の為家（その側室が次に記す阿佛尼）がマラリアに苦しむ様子が記されている。定家がマラリアを患いながらも、当時としては超高齢の80歳まで生きながらえることができたのは、本人の健康管理もさることながら、感染していたマラリアが良性の三日熱マラリアであったことを示唆している。中村 昭（1988）¹⁶⁾により、当該の瘧（おこり）の関係で優れた研究がなされている。

(6) 阿佛尼『十六夜日記』に記されたマラリア

ここでは藤原家を悩ましたマラリアー特に阿佛尼著『十六夜日記』（13世紀半ば）を中心に述べる。阿佛尼は(5)の藤原為家の側室（後妻との説もある）である。『十六夜日記』は自分の子の相続が不利にならないようにと京都から鎌倉に陳情に出かけた際の記録日記である。現代となりようやく嫡子と庶子の相続権利に差をつけることは違憲であり、法の下での平等に反するとの判決が出ているが、日記からは鎌倉時代当時の難儀した状況と母親の相当な情熱がひしひしと伝わる。少々の高熱にもめげずに、と言ってしまうばそれまでであるが、阿佛尼は意思の強かった女性であったにちがいない。

やよひのすゑつかた、わかわかしきわらわやみにや、ひまぜにおこる事二たびになりぬ。あやしうしをれはてたる心ちしながら、三たびになるべき日の暁よりおきて、佛の御前にて、心をひとつにて、法華經八巻をよみつ。そのしるしにや、なごりもなくおちたり。

（阿佛尼著『十六夜日記』（岩波文庫、校訂者玉井幸助、発行者山口昭男⁹⁾）。

牧 純による現代語訳の試み：弥生の終わりごろ、新たにかかった“**おこり**”（現代の科学的解釈ではマラリア）であろうか、**隔日に高熱**が出るのがこれで**二度目**となった。おそろしいほどに消耗した気持ちとなっており、今度発症するとこれで**三度目**となる日の明け方から仏前に気持ちを乱れないようにして、法華經八巻を読經した。その効果があつてのことか、**高い熱**の出ることもなく落ち着いた。

文中でマラリアと関係の深い部分は**ゴシック体**とした。ここでも、藤原道長『御堂閼白記』と同様に高い熱の周期的な発生が示されている。ここでも上記同様当時はなんらの治療薬もなく、祈禱を頼りとしている点も興味深い。“日混ぜに”高い熱に悩まされては、紛れもなく、感染は三日熱マラリアによる足

掛け3日毎の高熱に苦しんでいた様子が想像される。

中世以降も同様であったと思われるが，現在執筆準備中である。例えば一休宗純が感染していたとされる。心配なのは戦国時代恐ろしいほどに蔓延したことはなかったであろうか。夕暮れから夜間に吸血するこの蚊は人々が密集して二酸化炭素が吐き出されるところに集まる。戦国時代，戦陣をはっているときに刺された武士たちも多いと思われる。それは「軍陣医学 War Medicine」での研究に期待されるところである。なお，現在マラリアの研究のために蚊を集めるときには常温常圧環境下で二酸化炭素を発生するドライアイスが使われる。

3. 近代～現代の日本のマラリア

(1) 明治に入ってから年間の感染者が20万人ぐらいいたらしい⁵⁾ かなり的人数なので，特に下記に相当するような呼称はない。本著者らの探した限りではあるが，例えば“戦前マラリア”なる呼称はない。ちなみに，日本で最後まで（20世紀後半まで）土着のマラリア感染が残っていたのは，琵琶湖の畔で水路と堀の多い滋賀県彦根市である³⁶⁾

以下に述べるのは，近代～現代日本の社会・歴史の事象が背景にあるマラリア感染の重要な例⁴⁶⁾ である。

(2) 戦中マラリア：第二次大戦末期，沖縄でのある事件が発端でこのように呼ばれるようになった。沖縄県波照間島（現在の日本で最南端の有人島）の住民は軍の命令で西表島に移動させられたが，そこで大勢の人々がマラリアに感染し犠牲者を出した事件。感染したのは軍の命令が原因，すなわち国に責任があると結審しその被害の補償がなされた。

(3) 戦後マラリア：南方での戦線においてマラリアに感染した兵士たちが戦後復員し日本国内で蚊を介して身近な人々が感染したマラリアのことで，土着のマラリアとは区別される。

(4) 輸入・空港マラリア：これらは俗に“成田マラリア”と呼ばれたこともあった。海外旅行中に感染して帰国後に発症するマラリアもある。また祖国で感染している外国人が来日することもある。現在の日本におけるマラリアは大半がこれらである。国際空港では日本着陸後機内の中を徹底的に消毒することで蚊の除去に努めているようである。

(5) 医療事故のマラリア感染：現在日本国内でマラリアに一般の人々が感染することはない。医療関係者が、マラリア病原体を含む血液の針を誤って自分の指に刺してしまい感染する事故はこれまであったし、これからも大いに警戒すべきである。ほんのわずかな一刺しであったから忘れてしまうこともありうる。忘れたところに症状が現れてなかなか診断がつかず、遅れてしまうこともありうる。

Ⅱ. マラリア感染による社会・経済損失とその予防対策

〔社会・経済損失〕 古代より大変大きいものがあった。二次予防が適切であれば、グレード2で済むが、適切な診断がつかず時を逸するとグレード3どころか、取り返しのつかないことになる。社会・経済損失は全体としてグレード3となろう。

〔予防対策〕

一次予防＝感染阻止

蚊に刺されないようにすることが第一である。蚊帳、蚊取り線香が俗に言うローテク（low technology）と思われても、極めて有用である。皮膚表面に塗付する忌避剤も役に立つが、いつの間にか知らないうちに効力を失うこともある。又、塗られていない部分もありうるので要注意。

二次予防＝早期発見・早期治療

海外で蚊に刺された認識、定期的な高熱、血液検査がポイントとなる。解熱剤

で様子を見ていると手遅れとなることもある。医療系分野の教育で学生実習において、マラリアの血液標本作成の実体験は、二次予防のためにも大変重要である。

三次予防＝再発と再燃の防止

再発と再燃は明確に区別される。

再発 Relapse とは、肝臓内に寄生する休眠原虫（ヒプノゾイト）の治療が不完全であったことが原因で、原虫の血液中への移行が再びおこり原虫が増殖し病害をもたらすことにより発症することである。これは三日熱マラリアと卵形マラリアでのみありうる。

三日熱マラリア、卵形マラリアは赤血球内のマラリアの治療が不完全でまた繰り返すことを**再燃 Recrudescence** とよぶが、これは、4種のマラリア原虫すべてでおこりうる。

【治療薬】 伝統的にはキニーネが使われてきた。また中国の伝統的な生薬チンハオスウ（下記参照）は国際的に好評を博している。

赤血球に寄生している原虫をたたかねばならないのはすべてに共通しているが、プリマキンによる根治療法およびクロロキン耐性の有無の観点から次の2群に分けて考えるのがよい。

1) 三日熱マラリア、卵形マラリアは、肝臓内の虫体を殺滅するプリマキンが必要である。これが投薬されないと再発しうる。

2) 熱帯熱マラリア、四日熱マラリアには、このプリマキンが不必要である。ぶりかえしが起こるとすればそれは、赤血球の治療不完全で残存している原虫がまた勢いをつけて発症原因となることである。

第16改正日本薬局方には、キニーネ塩酸塩水和物、キニーネ硫酸塩水和物が収載されている。一方、保険適応のある薬価収載医薬品は、キニーネ塩酸塩水和物（塩酸キニーネ末）、メフロキン塩酸塩（メファキン「ヒサミツ」錠 275

mg) 及びアトバコン・プログアニル塩酸塩 (マラロン配合錠) である。このように優れた治療薬はあるが、薬剤耐性の問題も出現しているため、作用機序の異なる2種類の抗マラリア薬を併用することや、重症例においては注射薬の使用についても推奨されている⁴⁴⁾『寄生虫症薬物治療の手引き』に治療薬として紹介されている約20種類の薬剤は、未承認薬もあるため緊急時に備えて、日本国内25施設で保管管理されている⁴⁴⁾ 筆者らの地元、四国においては、愛媛大学大学院医学系研究科 (感染生体防御学講座寄生病原体学分野) がその任にあたっている⁴⁵⁾ 寄生虫学の教科書など (例えば『図説人体寄生虫学』⁵⁾) に一般に書かれている抗マラリア薬は、薬価収載医薬品を含めると次のような薬剤があるのでその特徴を紹介する。

現代投与されるマラリアの治療薬の代表例^{5, 46)}

●キニーネ quinine : 南米アンデスの経験的伝統的な治療薬、キナ (アカネ科の樹皮) から単離されたキニーネが特効薬である。ヨーロッパで構造決定された。マラリア原虫は赤血球内でヘモグロビンを分解してアミノ酸の供給源として利用するが、このとき遊離するヘムが原虫にとって有毒なため、重合させて無毒化する。キニーネはヘモゾインというこの重合体の生成を阻害すると考えられている。

●スルファドキシシン・ピリメタミン合剤 sulfadoxine-pyrimethamine (ファンシダール) : スルファドキシシンは、パラアミノ安息香酸と競合して2水素葉酸の合成を阻害する。ピリメタミンは、2水素葉酸から4水素葉酸への還元過程を阻害する。本剤の配合2成分はマラリア原虫の葉酸代謝経路の連続した2ヵ所をそれぞれ阻害し、成分単独で作用させた場合に比べて相乗的な効果を発揮する (日本では現在、販売中止)。

●メフロキン mefloquine (メファキン) : クロロキン耐性マラリア流行地では

マラリア治療の第一選択薬として使用されているが，副作用として神経症状を呈することがある。また，適応外使用ではあるが，一定期間服薬し続け，血液中の濃度を一定に保つ予防投薬として処方される場合もある。

●クロロキン chloroquine（ニバキン）：薬剤耐性の問題あり，海外のどの地域で感染したかの情報が大切なものとなる。キニーネの構造の改変により開発されたクロロキンではあるが，クロロキン耐性熱帯熱マラリアが現れ，実値が低下した。

●プリマキン primaquine：肝内休眠原虫（ヒブノゾイト）のありうる三日熱・卵形マラリアに使うが，ヒブノゾイトの存在を考慮しなくてよい四日熱や熱帯熱には不要どころか副作用が強いので投与すべきでない。日本人には比較的稀なグルコース-6-リン酸脱水素酵素欠損者には溶血性貧血を生じることがある。

●チンハオスウ qinghaosu（青蒿素）⁵⁾：経験に基づいたマラリアの治療法のなかでもすぐれたものがあつた。中国の伝統的生薬で東晋（紀元後 340 年頃）の時代から現代に伝わるチンハオスウもそのひとつである。*Artemisia annua* という薬草の成分が有効で，種々誘導体のなかで *Artemether* が最も優れているといわれる。薬剤耐性マラリアおよび脳性マラリアに有効など注目すべき利点があるが，ぶり返しの起こることが難点である。用法・用量についてはあまり確定しているとはいえないが，成人で第 1 日 1 g 頓用，第 2 日 1 g 頓用の記載がある⁴⁶⁾。

●アトバコン・プログアニル塩酸塩 atovaquone/proguanil hydrochloride（マラロン配合錠）：スポロゾイト及びメロゾイトに作用し，分裂に必要な DNA 合成を阻害することで抗マラリア原虫活性を示す。2013 年薬価収載となる。

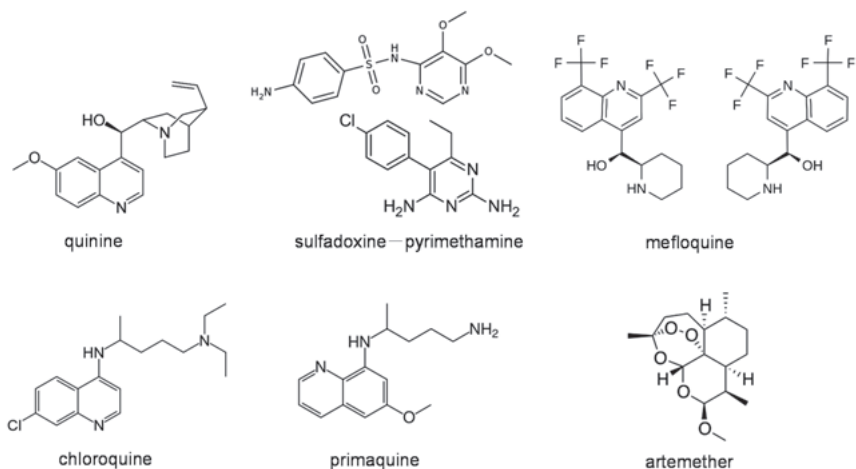


図1 従来の抗マラリア薬の代表例

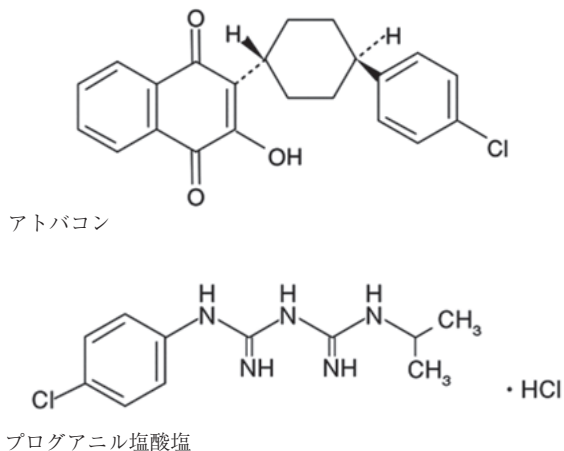


図2 新しい抗マラリア剤（マロン配合錠）の2成分の構造式—日本病院薬剤師会のIF記載要領（2013年）に準拠して作成された医薬品インタビューフォームより

Ⅲ．まとめ

表 1 4 種マラリアの比較

	三日熱マラリア	熱帯熱マラリア	卵形マラリア	四日熱マラリア
学 名	<i>Plasmodium vivax</i>	<i>Plasmodium falciparum</i>	<i>Plasmodium ovale</i>	<i>Plasmodium malariae</i>
分 布	熱帯，亜熱帯，温帯。アフリカでは比較的少ない。日本本土にも広く土着していた。北海道で流行した史的事実あり。	アフリカ，東南アジア。熱帯に多いが八重山群島（沖縄県）にも土着していた。	熱帯（アフリカ，東南アジアなど）に存在する。症例は比較的少ない。	熱帯・亜熱帯に広く分布。症例数は比較的少ない。
病原性	比較的良性	かなり悪性	比較的良性	比較的良性
赤血球への侵入性	比較的未成熟の赤血球に侵入する傾向	赤血球の成熟度にあまり関係なく無差別的に侵入する傾向（貧血の度合いが高まる）	比較的未成熟の赤血球に侵入する傾向	比較的成熟した赤血球に侵入する傾向
赤血球内の原虫数	普通は 1 個，時に 2 個	複数個も珍しくない	1 個が普通	1 個が普通
潜伏期（但しこれによる診断は不可能，参考程度）	10～14 日	5～10 日	11～16 日	13～21 日
肝臓内に休眠する原虫（ヒプノゾイト）	あり	なし	あり	なし
高い発熱の周期	足掛け 3 日	不定期	足掛け 3 日	足掛け 4 日
和名の由来	足掛け 3 日の周期で高熱	（学名と和名がずれている）	感染を受けた赤血球が卵型に変形	足掛け 4 日の周期で高熱
基本的症状としての所謂 3 大徴候	貧血，高熱，脾腫	左に同じ	左に同じ	左に同じ
上記以外の症状	脳症状，腎不全	左に同じ	左に同じ	左に同じ

黒水熱 Black water fever の有無	なし	あり、これは熱帯熱マラリアに特異的な症状	なし	なし
アメーバ体の性状	シュフナー斑点が明瞭である	マウレル斑点がみられる	シュフナー斑点が明瞭である	帯状体が特徴。チーマン斑点が稀にみられる
生殖母体	円形	三日月形を呈する。雌は比較的とがっており濃く染まる傾向にある。雄はやや丸みを帯び染まりは少し薄い	三日月熱に似る	三日月熱に似る
感染を受けた赤血球の特徴	円形のまま膨大する	円形のまま膨大しない	卵形に変形	円形のまま膨大しない
診断のポイント	赤血球に寄生する輪状体	赤血球に寄生する輪状体	感染を受けた赤血球が卵形に変形	感染を受けた赤血球に帯状体
マラリア原虫の核	1個がふつう、2個のこともある	2個のことが珍しくない	ふつう1個	ふつう1個
治療薬の例	クロロキン、プリマキンなど	メフロキン、キニーネ、未耐性株に対してクロロキンなど	クロロキン、プリマキンなど	クロロキン、メフロキンなど
肝臓内虫体の治療薬（プリマキン）の必要性	必要	不要	必要	不要
治療不備のケース	死亡もありうるが慢性に移行	死亡の確率が高い	死亡もありうるが慢性に移行	死亡もありうるが慢性に移行

【総括・結論】

エイズ、結核とともに現代世界の3大感染症のひとつであり、かつ世界3大寄生虫症（他にフィラリア症、住血吸虫症）でもあるマラリアは、歴史の世界

だけでなく 21 世紀においても極めて重要な感染症である。

マラリアは日本では今や過ぎ去った時代の感染症と思われるがちである。日本もかつてはこれに悩まされていた。昔から「おこり」と呼ばれていたのがそれで、数々の記録に残っている。日本国内の土着マラリアは 1970 年前後に一掃されたが、海外での感染例は後を絶たない。海外旅行者や国際舞台で活躍する日本人、来日の方々のことを考えると、マラリアはまさに「古くて新しい問題」といえる。この論文では、まずマラリアに関する地歴・生物学・症状について論じた。油断すると生命が脅かされるのみならず、大きな社会・経済損失をもたらす。その一次予防は蚊の対策とワクチンの開発、二次予防は啓蒙活動も重視した早期発見・早期治療が涵養である。その三次予防は再発・再燃の防止である。

表 1 の分布の記載に際しても定評のある教科書⁵⁾に準拠した。種々教科書のマラリアの章に出てくる項目である「3 大兆候」は極めて重要である。

松山大学薬学部感染症学研究室に配属の学生たちが卒業研究に取り組む研究テーマのひとつに「寄生虫感染症の過去・現在・未来」がある。日本の土着マラリア (domestic malaria) の歴史についても当研究室で研究の対象となったことがある。このマラリアは、文献記録から判断するだけでも、古代から 20 世紀後半に至るまで存続していたが、まずは奈良・平安の状況が考究の対象となった。本論文では平安時代、とりわけ 11 世紀初頭の『源氏物語』の時代におけるマラリアに焦点を当て、現在のマラリア治療との比較もこころみた。すなわち当時「瘧 (おこり)」と呼ばれたマラリア感染と思われる例も出てきた。

今回の論文では、マラリア患者に効果的な治療薬はなく「加持祈禱」に頼っていた時代の状況を探りつつ、現代の医学・薬学では定説となっているマラリアの分布、生活史、症状、診断、治療などに関する記載とを重ね合わせようと研究を実施した。

医学と薬学は迷信・信心の時代に始まり、経験の時代を経て科学 (化学) の現代に至ったといわれるが、日本におけるマラリア治療に経験的に有効とされ

る薬の時代があったのか否かは、本著者らの知る限り不明であり、今後とも検討を続けなければならない。

また日本のマラリアを医学史的に振り返ると、「土着」マラリアにはじまり「戦争」マラリア、そして「輸入」のマラリアが加わったと本論文の筆者たちは考えるが、その詳細は今後の検討に俟ちたい。

謝 辞

本研究と執筆を終わるにあたり、生体環境系薬学における感染症病原体の視座より常日頃ご教示いただいている松山大学薬学部生体環境系薬学講座衛生化学研究室の舟橋達也先生、田邊知孝先生にお礼申し上げます。

参考・引用文献（マラリア以外の関連情報・知見も含む）

- 1) 西村謙一著：『人体神経系寄生虫症』新興医学出版社（東京）（1991）
- 2) 柳沢十四男，井上義郷，中野健司：『寄生虫・衛生動物・実験動物』講談社サイエンティフィク，講談社（東京）（1983）
- 3) 林滋生（編集代表），他：『本邦における人獣共通寄生虫症』文永堂（東京）（1983）
- 4) 鈴木了司，安羅岡一男，柳沢十四男編：『新医寄生虫学』第一出版（東京）（1988）
- 5) 吉田幸雄・有蘭直樹：『図説人体寄生虫学（改訂8版）』南山堂（東京）（2011）
- 6) 小島莊明編集：『NEW 寄生虫病学』南江堂（東京）（1993）
- 7) 伊藤洋一：『医療技術者のための医動物学』講談社サイエンティフィク，講談社（東京）（1995）
- 8) 大鶴正満編集：『臨床寄生虫学』南江堂（東京）（1978）
- 9) 『十六夜日記』（岩波文庫 30-140-1, P42, 第17刷，校訂者 玉井幸助，発行者 山口昭男）（2011）
- 10) Faust, E. C. et al.: Craig & Faust's "Clinical Parasitology (8th ed.)" Lea & Febiger (Philadelphia) (1970)
- 11) Cheng, T. C.: "General Parasitology", Academic Press (New York, San Francisco, London) (1973)
- 12) Suzuki, M. (organizer): Economic loss caused by parasitic diseases, Mombusho Grant Meeting, December 10th 1997 at Toranamom Pastral (1997)
- 13) Janjaroen, W. S.: Economic loss caused by parasitic diseases in Thailand, 世界規模でみた寄生虫病による経済損失に関する文部省科学研究発表・会議（オーガナイザー；鈴木守），虎ノ門パストラル（東京），12月10日（1997）

- 14) 牧 純，村田安紀奈，西岡茉莉，菅野裕子，有田孝太郎，廣瀬恭子，日野和彦，中野友寛，藤井佑輔，渡部真衣，坂上宏，関谷洋志，秋山伸二，難波弘行，荒木潤，玉井栄治：環太平洋地帯及び近隣諸国の寄生虫感染と治療薬に関する文献調査研究の試み－渡航医学と渡航薬学の視点より－松山大学論集，23（4），191-214（2011）
- 15) 牧 純，玉井栄治，関谷洋志，坂上宏：環太平洋地帯と近隣諸国において社会・経済損失をもたらす代表的な寄生原虫類に関する小考，松山大学論集，24（2），155-165（2012）
- 16) 中村昭：『明月記』における瘧疾の検討（続報），日本医史学雑誌 34（3），431-444（1988）
- 17) 小島莊明：『寄生虫病の話－身近な虫たちの脅威』中公新書，中央公論新社（東京）（2010）
- 18) 牧 純，関谷洋志，玉井栄治，坂上宏：人体への寄生虫感染を警戒すべき食材（1）－特に広東住血線虫の感染源となりうるもの（ノート），New Food Industry 53，23-26（2011）
- 19) 牧 純，関谷洋志，玉井栄治，坂上宏：人体への寄生虫感染を警戒すべき食材（2）－特に肝吸虫（旧名肝ジストマ）の感染源となりうるもの（ノート），New Food Industry 53（9），37-42（2011）
- 20) 牧 純，関谷洋志，玉井栄治，坂上宏：人体への寄生虫感染を警戒すべき食材（3）－日本海裂頭条虫の感染源となりうるもの（ノート），New Food Industry 53（11），37-40（2011）
- 21) 牧 純，関谷洋志，玉井栄治，坂上宏：人体への寄生虫感染を警戒すべき食材（4）－ウェステルマン肺吸虫の感染源となりうるもの（ノート），New Food Industry 54（2），36-40（2012）
- 22) 牧 純，関谷洋志，玉井栄治，坂上宏：人体への寄生虫感染を警戒すべき食材（5）－横川吸虫類（*Metagonimus* spp.）の感染源となりうるもの（ノート），New Food Industry 54（4），39-45（2012）
- 23) 牧 純，関谷洋志，玉井栄治，坂上宏：人体への寄生虫感染を警戒すべき食材（6）－剛棘顎口虫の感染源となりうるもの（ノート），New Food Industry 54（5），25-28（2012）
- 24) 牧 純，関谷洋志，玉井栄治，坂上宏：人体への寄生虫感染を警戒すべき食材（7）－無鉤条虫の感染源となりうるもの，New Food Industry 54（7），45-48（2012）
- 25) 牧 純，関谷洋志，玉井栄治，坂上宏：人体への寄生虫感染を警戒すべき食材（8）－棘口吸虫類の感染源となりうるもの（ノート），New Food Industry 54（9），39-42（2012）
- 26) 牧 純，関谷洋志，田邊知孝，舟橋達也，玉井栄治，河瀬雅美，坂上宏：人体への寄生虫感染を警戒すべき食材（9）－現代の日本人でも安心できない回虫の感染，New Food Industry，43-49（2013）
- 27) 牧 純，関谷洋志，田邊知孝，舟橋達也，玉井栄治，河瀬雅美，坂上宏：人体への寄生虫感染を警戒すべき食材（10）－豚肉の生食のみが感染源でない有鉤条虫に関する総括的認識，New Food Industry 55，75-83（2013）
- 28) 牧 純，関谷洋志，田邊知孝，舟橋達也，玉井栄治，相良英憲，坂上宏：人体への寄生虫感染を警戒すべき食材（12）－現代の日本で極度に警戒すべき寄生虫，旋尾線虫 *Spirurina* sp の感染源，New Food Industry 55（12），31-34（2013）
- 29) 牧 純，関谷洋志，田邊知孝，舟橋達也，玉井栄治，河瀬雅美，坂上宏：人体への寄生

- 虫感染を警戒すべき食材 (11) - “勇氣” では防げないマンソン孤虫の感染と驚愕の結末, *New Food Industry* 56, 59-65 (2014)
- 30) 牧 純, 田邊知孝, 畑晶之, 坂上宏, 中村円香, 大西俊輔, 関谷洋志, 玉井栄治, 舟橋達也: 人体への寄生虫感染を警戒すべき食材 (13) - 刺身・寿司からの感染が怖いアニサキスの予防策の背景となる基本的知見, *New Food Industry* 57 (5), 61-69 (2015)
- 31) 服部敏良: 日本史小百科『医学』近藤出版社 (東京) (1985)
- 32) 日栄社編集所: 『要説源氏物語 (上)』5帖「若紫」日栄社 (東京) (1967)
- 33) 与謝野晶子訳: 『源氏物語』上巻, 19版日本文学全集1, 河出書房 (東京) (1968)
- 34) 『薬学概論 (第3版1刷)』廣川書店 (東京) (2014)
- 35) 吉田幸雄: 日本史における寄生虫症 - 過去, 現在そして未来 1. 縄文時代から近世まで, 藤沢薬品工業「感染症」Vol. 31 No. 1 (通巻第177号), (2001)
- 36) 橋本雅一: 『世界史の中のマラリア - 微生物学者の視点から』藤原書店 (東京) (1991)
- 37) 鹿島友義: “源氏物語 現代医学で診断” - 心身症や糖尿病…原文描写から登場人物のカルテ - 日本経済新聞, 文化36面, 7月21日朝刊 (2010)
- 38) 土田直鎮: 『王朝の貴族』(第5巻) 『日本の歴史』中央公論社 (東京) (1977)
- 39) 土屋友房編: ベーシック薬学教科書シリーズ (15) 『微生物・感染症学』化学同人 (京都) (2009)
- 40) Ethel Tiersky and Martin Tiersky: “The Language of Medicine in English”, Prentice Hall Regents, Englewood Cliffs, New Jersey (1992)
- 41) Parasite-*Plasmodium knowlesi*, ParaSites Project Winter 2009 (2009)
- 42) K. J. Lee, C. B. Kim, B. J. Choi, K. H. Park and J. K. Park: Analysis of vivax malaria cases in Gangwon-do (Province), Korea in the year 2000, *Korean Journal of Parasitology* 39, 301-306 (2001)
- 43) 浦部昌夫, 島田和幸, 川合眞一: 『今日の治療薬』南江堂 (東京) (2010)
- 44) ヒューマンサイエンス振興財団政策創薬総合研究事業: 『改訂第7.0版寄生虫症薬物治療の手引き』(2010): http://www.med.miyazaki-u.ac.jp/parasitology/orphan/docDL/tebiki_ver7.0.1.pdf.
- 45) <http://www.med.miyazaki-u.ac.jp/parasitology/orphan/HTML/page4.html>.
- 46) 牧 純, 増野仁, 郡司良夫, 坂上宏, 桑田正広, 菅野裕子, 西岡麗奈, 関谷洋志, 玉井栄治: 加持祈禱に頼るしかなかった日本のマラリア感染, 愛媛県病学会誌, 108, 17-21 (2011)
- 47) 牧 純, 増野仁, 郡司良夫, 秋山伸二, 菅野裕子, 坂上宏, 桑田正広, 関谷洋志, 難波弘行, 玉井栄治, 坂上宏: 日本におけるマラリアの史的研究 - 特に11世紀の日本と現代におけるマラリア感染の対処法と治療薬 - 松山大学論集, 23 (6), 243-256 (2012)
- 48) 目黒寄生虫館発行: 『日本における寄生虫の研究』第1~7巻 (1963/1999)
- 49) 山本郁男編著: 『健康と環境の衛生薬学』京都廣川書店 (東京, 京都) (2010)