

ふん線虫症撲滅奮戦記

琉球大学名誉教授 佐世保同仁会病院 院長 齊藤 厚

特別寄稿

大村 智 博士
ノーベル賞受賞記念



大村 智博士(右) 文化功労賞受賞記念祝賀会 2013年3月27日、東京帝国ホテル(左は筆者)

はじめに
北里大学特別栄誉教授の大村智博士がノーベル医学生理学賞を受賞されました。感染症領域でのノーベル賞受賞は日本人では初めてのことです。

大村先生は多くの動物・植物薬を発見・開発されていますが、

今回の受賞は日本名イベルメクチンの開発によるアフリカをはじめとするオンコセルカ症の撲滅に寄与している功績に与えられました。そして、沖縄の糞線虫症撲滅のための治療法が確立されたのもこの薬によってでした。本稿では大村先生への感謝の意味も込めて、私たちが行ってきました糞線虫症撲滅のための13年間に亘る苦闘の記録を紹介したいと思います。

1. 沖縄感染症研究会

1987(昭和62)年5月16日第1回沖縄感染症研究会が発足。第2回目の11月21日、県立中部病院の喜舎場朝和先生が「髄膜炎と糞線虫」と題して発表されました。教科書的には成人ではまず見られない化膿性髄膜炎患者が沖縄では稀ならず見られること、その原因としては、腸管内に寄生する糞線虫が腸内の細菌を持ったまま腸管から体内へ

移行し、その結果、播種性糞線虫症という極めて重篤な細菌性肺炎、敗血症および化膿性髄膜炎を引き起こすと報告されました。しかし、腸管内寄生だけでは多くの人は無症状であり、治療薬の副作用の高さと0.3%という感染率の低さから駆虫の必要性は賛否両論の状態でした。

2. 新しい検査法の開発

1988(昭和63)年、新垣民樹医師は糞線虫症患者の喀痰を培養した血液寒天培地上に糞線虫の幼虫が這い廻る現象を発見した。喀痰の代わりに糞便を載せて、その中の寄生虫を見いだすという古今東西誰も思いつかなかった検査法を発明した(写真1)。

早速この方法を用いた沖縄公害衛生研究所(現、沖縄県衛生環境研究所)の安里龍二氏の検討によれば、驚くべきことに住民の5~10%(人口120万人の6~12万人)が感染しており、ほとんどが40歳以上で男性は女性の約2倍、60歳以上の男性では実に12%以上という予想もしなかった高い感染率が判明した。

3. 沖縄糞線虫症治療研究会の発足

これにより1989(平成元)年7月22日「沖縄県糞線虫症治療研究会」が発足。ところが、寒天培地上を這い回っているこの寄生虫の幼虫はシャーレの外まで這い出してくることを教室の志喜屋孝伸医師が証明した(写真2上段左)。糞線虫の感染

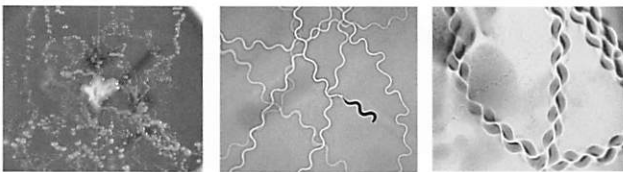
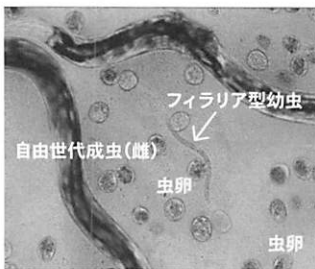


写真1
上段左: 血液寒天培地上の喀痰の周辺にミミズが這ったように細菌の集落がみられる(37℃, 18時間培養)
上段中: 5~6時間培養時の顕微鏡写真。特有の這痕を作って動き回る幼虫が観察できる。この這痕跡に細菌が発育する。(普通寒天培地、顕微鏡写真)



上段右: 成虫の這痕、中心部に幼虫の這痕も見られる(普通寒天培地、顕微鏡写真)
下段: 成虫、幼虫、卵の3世代同居の様子が1枚の写真に撮影されたのは世界初と思われる。(同上)

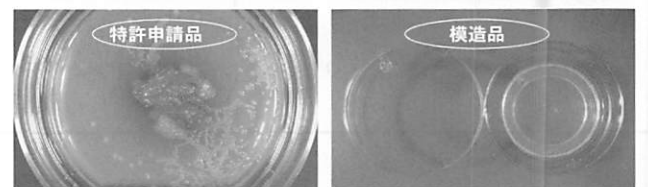
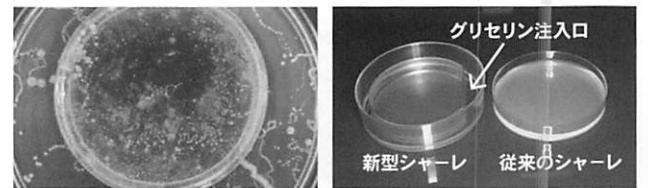


写真2
上段左: 2重シャーレで培養。外側のシャーレにも特有の細菌集落が形成されている。
上段右: 2重構造の新型シャーレ。這出防止にグリセリンを注入。この中で幼虫は死滅する。
下段左: 特許申請中の新型シャーレ(14円/枚)と右: 模造品(5~6円/枚)

経路は経皮感染。感染防止のシャーレを至急作らなければならない。

幸い、長野県神川化成の青年社長矢島 浩氏に利益を度外視して立派すぎるほどの新型シャーレを作成して頂いた。(写真2 上段右、下段左)。各医療機関へは1枚10円の原価割れで買ってもらうこととしたが、ほどなく類似の模造品が出回った。小さくて貧弱なシャーレであったが、安価であり、苦心の新型シャーレは売れなくなってしまった(写真2 下段右)。

誠に申し訳ない事態となったが、私たちはここでやむなく一籌を輸することとして、この研究会の淵源である治療法の開発に全力を注ぐこととした。

4. 治療法の検討

金城福則助教授(後、光学医療診療部教授)率いる消化器グループを中心に、わが国で使用できるすべての駆虫薬剤について、治療法の検討が開始された。サイアベンダゾール(TBZ)、メベンダゾール(MBZ)、アルベンダゾール(ABZ)、ピランテルパモ酸塩(PPA)はいずれも有用性があるとは言えない成績であった。

治療法の検討は早くも暗礁に乗り上げたかに見えた。ところが、発売されたばかりの書物「Strongyloidiasis」(Grove, ED: Ed. 1989年)の220頁に「If ivermectin is made available for general human use, clinical trials of its usefulness in human strongyloidiasis may prove most fruitful.」と書かれていた(写真3)。

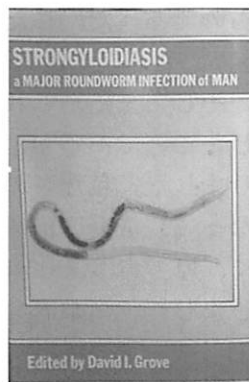


写真3 Ivermectinが効くかも知れないと書かれている糞線虫症の本(1989)

4. 新しい治療薬の導入

「Ivermectin: アイバーメクチン」が効くかも知れない、、、

調べていくうちに、この薬は日本の川奈ゴルフ場の土から日本人が発見したと書かれていたが、発見者の名前はなく、私たちはこれをアイバーメクチンと発音し、私はこともあろうに日本のアイバさんという人が発見したのではないかと思ったりした。

特許を有するアメリカのメルク社に少し輸入したいとの手紙を書いた。ところが、ちょうどこの時アフリカのオンコセルカ症(River blind disease: 河川盲目症)撲滅のためにWHOが大量に買い上げ

ている最中なので、小規模の研究に分けてやる余裕はないとの返事。世界規模の感染者数から見れば、オンコセルカ症撲滅に勝るとも劣らない研究であることを訴え、これまでの惨憺たる研究成果を送り続けた。ここが研究の過熱点であったか、当方が求める量の薬剤をその都度無償でお送りするとの朗報を受け取った。

効くかも知れない治療薬の確保はできた。

未知の薬を患者さんに使用するには当然ながら超えなければならない多くの関門がある。厚労省、大学の倫理委員会に相談。大学の倫理委員会では、日本人における前臨床試験のデータもないので、人に使うことは承認していただけない。ようやく薬剤は入手できたが、使えない。大学の倫理委員会と厚労省の間を右往左往するばかりで時は無情に過ぎていく。

途方に暮れる。

見かねた厚労省の「熱帯病治療薬研究班」の班長、大友弘士慈恵医大教授が薬剤の輸入を研究班で行い、その指導の下に瀬踏み的な治療を琉大にお願いするという封書を医学部倫理委員会へ提出してくださった。そして、この薬は北里研究所の大村智所長が発見し、日本での一般名はイベルメクチンであることを初めて知った。

慎重の上にも慎重に世界で初めてのアイバーメクチン(欧米では、一般名: アイバーメクチン、商品名メクチザン、日本名: イベルメクチン)による糞線虫症の治療がようやく第一内科の先生方で開始されることとなった。

5. 瀬踏み試験

アイバーメクチンによる使用量、使用回数など詳細な検討が開始され、極めて優れた臨床効果が得られた。基礎疾患がなければほぼ100%の治癒率、HTLV-1(成人T細胞白血病ウイルス)陽性者やステロイド服用者ではやや駆虫率が下がった。予想したこととはいえ、副作用もほとんどなく大いに満足できる治療成績であった。

6. 市販への道程

イベルメクチンの有用性は立証された。大村先生にもその成績を送り、親しく専門的助言もいただけるようになった。わが国では臨床治験を経なければ、その薬は治療薬として認可されない。幸い、米国メルク社とは密接な情報交換を経てきて、私たちの研究成果は高く評価されていた。ここに来て、「熱帯病治療薬研究班」主導のもと、米国メルク社と提携のわが国の万有製薬(現、MSD株式会社)

に希用薬として厚労省への治験許可申請をして頂けることになった。

いよいよ最終目標である治験施設の選定である。これまでいくつもの障害を乗り越えてきた。第一内科関連の多くの病院にお願いしたが、この時期「治験」という言葉に世間の風当たりが強く、すべて丁重に断られてしまった。

またまた、途方に暮れた。

有効な薬があるのに、臨床治験ができない。道は閉ざされたまま切歯扼腕の1年以上もの月日が過ぎようとしていた。しかし、この間も医局の先生方の地道な研究は続けられ、志喜屋孝伸医師が治療薬の研究論文で1991(平成3)年医学博士の学位を取得、さらに一連の研究によって1993(平成5)年日本感染症学会総会において、第38回「二木賞」を受賞されたことは一筋の光明を見る思いだった。

7. 幸運の女神

糞線虫症の研究開始からもう10年が経ようとしていた。市販への道は閉ざされたままであった。

1998(平成10)年の早春、与論島の平田敏英町長、町田末吉助役および与論町立診療所の事務局長の3名が来室。医師派遣の依頼であった。千歳一隅のチャンスではないか、この方々は幸運の女神に違いない。与論島は当時人口約6,000名、鹿児島県ではあるが、亜熱帯で沖縄文化圏。糞線虫がいることは間違いない。少なく見積もっても300名以上の感染者がいるに違いない。

8. 臨床治験と厚労省の承認

1998(平成10)年4月から与論町立診療所の所長として呼吸器グループの原永修作医師が就任、その後普久原浩医師が赴任。消化器グループは座覇修医師、平田哲生医師が中心となって診療所の職員や多くの住民も手伝って検診が開始された(写真4)。

計画は慎重に進められ治験が開始された。

本当に幾多の障害を乗り越えて2002(平成14)年、一般名イベルメクチンは商品名ストロメクトールとして薬価収載され、ようやく発売されることとなった。糞線虫症はひとたび罹患すると自力での自然治癒は望めないが、一旦駆虫されると現在では再感染はまず見られない。即ち、この検査法で住民健診を行って治療すれば、糞線虫症は撲滅される訳である。糞線虫は熱帯・亜熱帯を中心に世界中で3,500万人の感染者がいるとされているが、私たちの検査法から推定するとこの数倍の1~3億人の感染者がいると思われる。

1989(平成元)年沖縄県糞線虫症治療研究会設立から実に13年の歳月が過ぎていた。この間、厚労省、日本医師会、大山健康財団、沖縄県疾病研究財団より学術研究助成金を頂いた。糞線虫症に関する第一内科の論文は101編にも上った。金城福則助教授(当時)を中心とした消化器グループの努力を多とするが、その中でも新垣民樹、志喜屋孝伸、座覇修、平田哲生の各医師らと呼吸器グループの原永修作、普久原浩の両医師および沖縄県環境衛生研究所の安里龍二氏、神川化成の矢島浩氏、厚労省「熱帯病治療研究班、班長：大友弘士慈恵医大教授さらに平田敏英町長以下与論島全住民の献身的な支援がなければ、このプロジェクトは陽の目を見なかった。また、私はこの研究により1999(平成11)年日本化学療法学会より第10回志賀潔・秦佐八郎賞を大村智先生から直々に頂き、北里研究所において受賞講演をさせていただいた。記して上記の方々に深甚の謝意を表したい。

おわりに

研究の途中で知ったことではあったが、この薬はわが国の偉大な化学者、大村智博士が発見されたものであった。私たちの成績をお送りして教を乞い、沖縄での講演までしていただいた。

そしてまた、これも私たちの研究の途中に判明したことであるが、この薬は疥癬の特効薬でもありました。私たちの成績や諸外国の成績がもととなって、疥癬の治療薬としての治験を行うことなく、厚労省は2006年に疥癬の治療薬としても認可しました。高齢者介護施設や長期療養型病院などで猛威を振っていた疥癬は、現在ではわが国ではほとんど見かけなくなりました。

今回のノーベル賞受賞については日本国民はもとより直接その恩恵に浴した沖縄県民の喜びと感謝の気持ちはひとしお大きなものがあります。そして、糞線虫治療に携わった多くの医療関係者の喜びも絶大なものがあります。心からのお礼とお祝いを申し上げたいと思います。



写真4 治験が行われた小さな与論町立診療所(2002年)