

クロロキン薬剤耐性に関する熱帯熱マラリア数理モデル解析
—ソロモン諸島を対象としたシミュレーション

陳 甜甜*, 仁科 朝彦*, 久兼 直人*, 石川 洋文*

A mathematical model of *Plasmodium falciparum* transmission incorporating drug resistance:
Simulations of the Solomon Islands situation

CHEN Tiantian*, Tomohiko NISHINA*, Naoto HISAKANE*, Hirofumi ISHIKAWA*

(Received November 30, 2006)

The Solomon Islands are known as a high endemic region of malaria. The resistance of *Plasmodium falciparum* to chloroquine has been confirmed since 1980 in the Solomon Islands, and the spread of chloroquine resistance is a big hurdle to malaria control. We have constructed the model for *P. falciparum* making allowance of chloroquine resistance. We distinguish the infection of resistance strains from that of sensitive strains in both the human and the vector populations. Since the overall parasite rate and the parasite rate of gametocytes for *P. falciparum* are strongly dependent on age, the human population is divided into 7 age groups in the model. The epidemiological parameters are determined by malariological survey in northeastern Guadalcanal (Ishii *et al.*) and the sporozoite rate in vector population is assumed as 0.1% based on the entomological study (Harada *et al.*) Our study aims at estimating the effect of mass drug administration under the presence of drug-resistance and also analyzing the escalation of drug-resistance through the transmission model for *P. falciparum* which can deal with chloroquine resistance.

Key words: Solomon Islands, *Plasmodium falciparum*, drug resistance, model

1. はじめに

ソロモン諸島は南太平洋に位置する島嶼国であり、熱帯熱マラリア及び三日熱マラリアの流行地として世界に知られている。第2次世界大戦後には英国保護領政府によりマラリア対策が試みられた。特に1957年世界保健機構によりマラリア根絶計画(Malaria Eradication Program)が開始された。

1974年、ソロモン全域でDDT残留噴霧が実施され大きな成果を挙げたが、1978年からは再びマラリアは徐々に増加し始めて、1980年には開始時より高い感染率となった(Mead *et al.*, 2004)(Fig.1)。20世紀に発明されたChloroquine (CQ)は価格が安く、広く使用されてきた。CQ耐性株はIrian JayaからPapua New Guineaに渡り、その後、ソロモン諸島に侵入したと見られる(National malaria control programme annual report, 1995)。1980年より、CQ薬剤耐性を有する熱帯熱マラリア原虫がソロモン

*Department of Human Ecology, Graduate School of Environmental Science, Okayama University, 700-8530, Japan

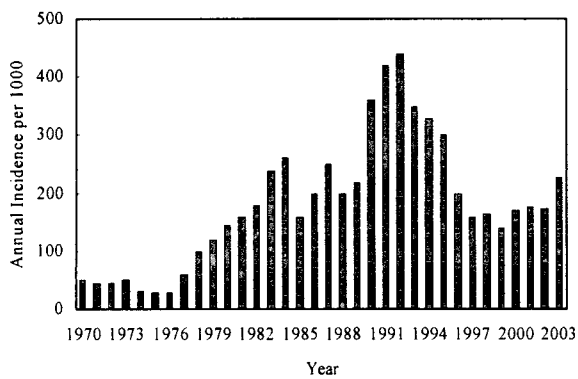


Fig. 1 Annual incidence rate in Solomon Islands (Mead *et al.*, 2004)

諸島において次々と報告された。このマラリア薬剤耐性株の拡大がマラリア制圧に大きな障害となっている。

本研究では、ソロモン諸島における CQ 薬剤耐性株を含む熱帯熱マラリア伝播数理モデル構成を行い、ガダルカナル島地域を対象として CQ 薬剤耐性株侵入による熱帯熱マラリア流行対策に及ぼす影響に関するシミュレーションを行った。また、治療の介入が薬剤耐性マラリアの蔓延を導いているとの観点から上記の数理モデルを用いて薬剤耐性株がマラリア流行拡大に果たす役割を、シミュレーションにより予見した。

熱帯熱マラリアを対象として開発された DMT 伝播モデル(Dietz *et al.*, 1974)に基づき、CQ 薬剤耐性株を含む熱帯熱マラリア伝播数理モデルを構成した。本モデルでは宿主集団とベクター集団それぞれにおいて、薬剤耐性株と感受性株感染を区分した。抗マラリア薬投与は CQ を仮定し、宿主集団に CQ 治療後、gametocyte は 16~24 日の間に失われていくものとした(Smalley, 1977)。疫学的なパラメータ、また原田等(Harada *et al.*, 2000)の媒介蚊 (*Anopheles. farauti*) 調査に基づき、スポロゾイト保有率を 0.1%、経産蚊率を 15%と推定した。ソロモン、ガダルカナル島北東部で石井等により実施されたマラリア調査結果によれば、マラリア

感染率と gametocyte の保有率は、年齢層ごとに大きな差が見られた。我々はこの調査結果を反映するため、宿主集団を七つの年齢層に区分して扱うこととした。

上記の仮定に基づき、集団治療投薬 Mass Drug Administration (MDA)によるマラリアの流行推移の CQ 薬剤耐性株侵入前後の対比について、侵入前は全て sensitive、侵入後 resistant 株を占める割合は 24%としてシミュレーションを行った。MDA における coverage が低ければ、薬剤耐性株侵入前後について MDA 実施後感染率の差はあまり見られなかった。また、薬剤耐性株拡大の状況をシミュレーションした。これによれば、resistant 株が 1%侵入したとして、その後、年一回の CQ 投与を 15 年間行ったとき、coverage 30%の場合は 15 年経過後、resistant 株の占める割合は約 5%に過ぎなかったが、coverage 50%の場合には 15 年経過後、resistant 株の占める割合は 15%以上となることが示された。

2. 対象と方法

2.1. ソロモン諸島の薬剤耐性

マラリア流行地では、人々は伝承の植物などを用いて治療に当たっていたが、17 世紀南米から特効薬キニーネが伝えられ、以後の治療薬の主流となっていたが、徐々にキニーネ耐性株が広がった(石井 他, 2002)。

20 世紀に化学合成された抗マラリア薬 CQ が発明された。CQ は価格が安く、その後広く使用されてきた。現在ソロモン諸島ではマラリア薬剤耐性問題に直面している。1997~2001 年に行われたソロモン諸島における五つの調査における CQ 耐性株の割合は平均 27.8%となっている(Country Profile of Solomon Islands, 2005)。ソロモン諸島の Betikama と Ruavatu 地域中学校における 1995 年の

Table 1 The drug resistant tests in Betikama and Ruavatu secondary schools, Guadalcanal, in 1995

	Number (%)	
	Betikama Sec. Sch.	Ruavatu Sec. Sch.
No. of <i>Pf</i> positive cases ($>100 / \mu\text{l}$)	129	168
Sensitive	103 (79.8)	126 (75.0)
Resistant	26 (20.2)	42 (25.0)

調査では、マラリア感染者中 CQ 耐性原虫を持つものの割合が 20%~25%と報告されている(Progress report, April 1995 – April 1996)(Table 1)。

2.2. 年齢層別 parasite rate 及 gametocyte 保有率

1995 年、自治医科大学・実践女子大学・石井等はソロモン諸島のガダルカナル島北東部の 3 村 (Talaura, Mbambalo, Kolona)において、全村民を対象としたマラリア調査について報告しており、本研究はこの結果を用いた(Minato *et al.*, 1998)(Fig. 2)。Fig. 2 によれば、0 歳–5 歳までの年齢層では、parasite rate と gametocyte の保有率が最も高く、0 歳–15 歳までの年齢層は、30 歳以上の年齢層に比べて圧倒的な感染力を持っている。このデータに基づき、本研究ではホスト集団の年齢層を 7 つに区分して扱うことにした。Fig. 2 に基づき、0 歳–5 歳の年齢層を基準とした各年齢層ごとの相対 parasite rate 及び感染者中の gametocyte 保有率を Table 2 にまとめた。これらに基づき、本研究におけるマラリア数理モデルで用いる年齢層区分ごとの相対 parasite rate 及び感染者中に占める gametocyte 保有率を定めた(Table 2)。21 歳以後の各年齢層の Field data は変動を示しているが、モデル上は同等に扱うことにした。また、感染者中の gametocyte の保有率は 0 歳–5 歳、6 歳–10 歳、11

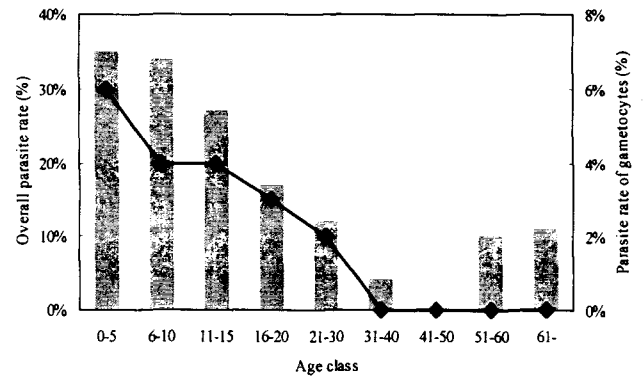


Fig. 2 The drug resistant tests in Betikama and Ruavatu secondary schools, Guadalcanal, in 1995. The bar shows the overall parasite rate. The line shows the parasite rate of gametocyte.

Table 2 Age-specific relative parasite rate

Age class	Relative <i>Pf</i>		<i>Pf</i> gametocyte/ <i>Pf</i>	
	Field	Model	Field	Model
0-5	1.00	1.00	0.17	0.15
6-10	0.97	1.00	0.11	0.15
11-15	0.76	0.75	0.12	0.15
16-20	0.49	0.50	0.10	0.10
21-30	0.33	0.30	0.06	0.05
31-40	0.12	0.30	0.00	0.00
41-50	0.00	0.30	0.00	0.00
51-60	0.29	0.30	0.00	0.00
61-	0.32	0.30	0.00	0.00

歳–15 歳の年齢層は他の年齢層より圧倒的な感染力を示しており、モデル上は同じ値に統一した。

2.3. 人口年齢分布モデル

マラリア伝播数理モデルを年齢層に区分をして扱うことにしたため、人口年齢層に関する人口動態モデルを構成した(Fig. 3)。人口年齢分布モデルは年齢層ごとに定められる死亡率から求められる

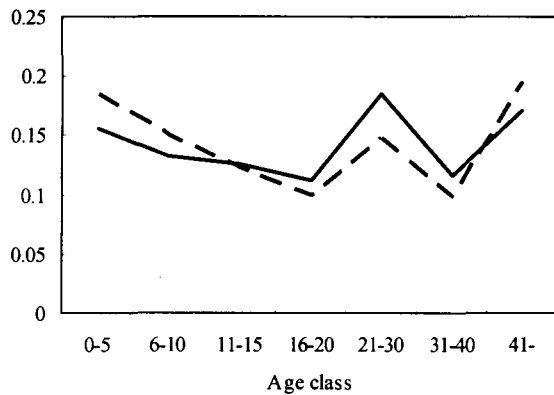


Fig. 3 The relative distribution of population for age-classes. The solid line shows the distribution of population in Solomon Islands, in 1999. The broken line shows the distribution of population in the model.

各年齢層の人口と 1999 年ソロモン諸島の各年齢層の人口分布 (Demographic Yearbook, 2000) を比較し、その最小誤差を求め、適合度の最も高いものを採用した。

2.4. マラリア数理モデル

マラリア数理モデルにおいて宿主集団を四つのクラスに区分し(Negative, Incubation, Infectious Positive, Positive)、ベクター集団は三つのクラスに区分した(Negative, Incubation, Infectious)。更に感染クラス(Incubation, Infectious Positive, Positive)では、それぞれ sensitive と resistant を区分した。本モデルでは、宿主集団、ベクター集団とも各クラスの変数は集団中の比率で表す。本モデルの epidemiological classes は Table 3 にまとめた。CQ 耐性を有する原虫に感染した *Anopheles* が Negative の宿主を薬剤耐性株の感染に導くことになる (h_r)。同様に CQ 感受性を有する原虫に感染した *Anopheles* が Negative の宿主を CQ 感受性株の感染に導くことになる (h_s)。

$$h_s = \alpha x_1 \beta' ws$$

$$h_r = \alpha x_1 \beta' wr$$

薬剤耐性株又は感受性株に感染した宿主は、それぞれ Negative の *Anopheles* を感染させる (b_r, b_s)。

$$b_s = \alpha \beta y_1$$

$$b_r = \alpha \beta y_3$$

熱帯熱マラリア原虫の潜伏期間は 7-27 日 (大友, 1996)、その平均値は 10 日 (Molineaux and Gramiccia, 1980) となっている。熱帯熱マラリア原虫のベクターの体内における潜伏期間は温度に依存している。気温の範囲が 25-27°C であれば、熱帯熱マラリア原虫の潜伏期間は約 12 日となっている (Bavid, 1993)。宿主の潜伏期間 (M) は 15 日、ベクターの潜伏期間 (τ) は 10 日であるとする (Dietz *et al.*, 1974)。自然界で蚊の一日の平均生存率は 80% (Lee *et al.*, 2001) 程度なので、蚊の日生存率 (μ) は 0.8 とする。マラリアの場合、感染力保持期間を決定するのは困難である。この値は、ヒトの血中に gametocyte が存在しつづける期間として定義され、その平均値は熱帯熱マラリアが 9.5 ヶ月以内と報告されている (Molineaux and Gramiccia, 1980)。感染力を失う割合 (α) は 1/9 ヶ月 = 1/180 日と計算し、その値 $\alpha = 0.005$ とした。回復は、通常、ある患者の血液の中から parasite が消滅することとして定義される。マラリア感染からの回復速度は、エンデミックな地域では加齢とともに上昇する。回復率は 1/360 日 (Dietz *et al.*, 1974) と計算し、その値を $\rho = 0.003$ とした。刺咬率 (a) は $a = HBI/G$ より求めた。HBI は蚊のヒト嗜好性、 G は gonotrophic cycle である。 *An. farauti* については、HBI = 0.72、 $G = 2.5$ (2.1 と 3.0 の中間値として 2.5 とした) (Charlood *et al.*, 1986)。これらを用いて、 $a = 0.288$ とした。宿主集団は七つの age クラスから構成され、出生率 $\delta = 0.000112$ のとき、人口動態モデルで求められた分布が 1999 年ソロモン諸島の各年齢層の人口分布との誤差が一番小さいものを

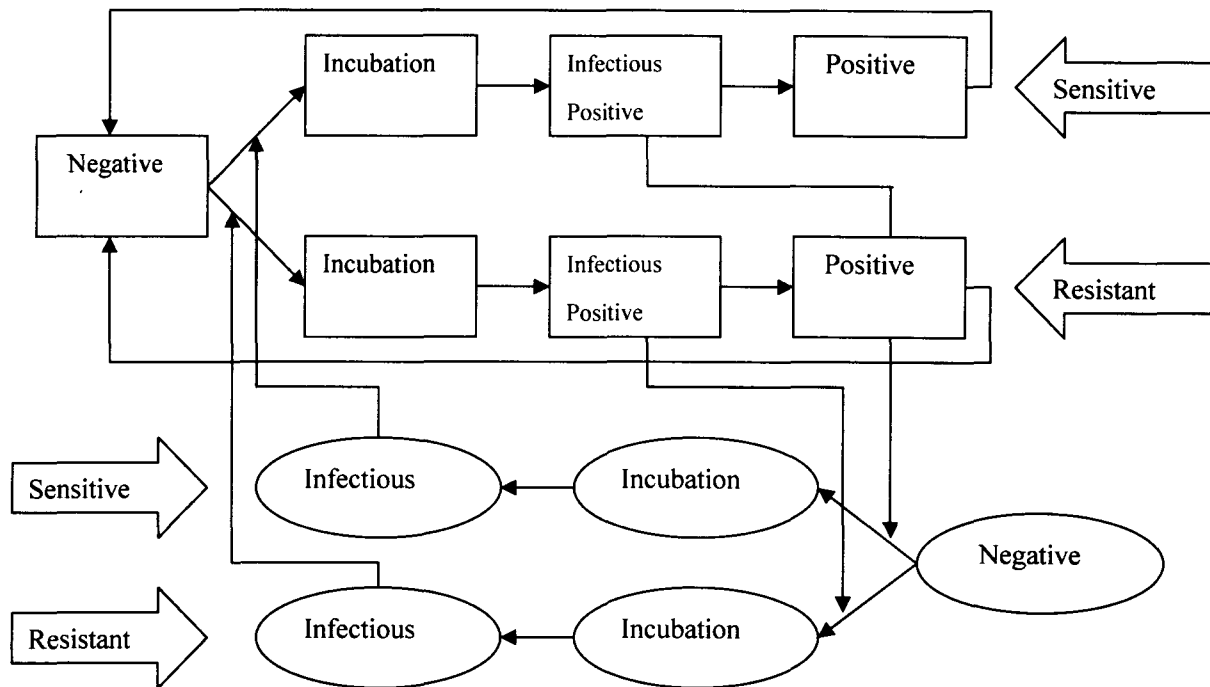


Fig. 4 The scheme of mathematical model. The rectangle shows epidemiological classes of the human population and the ellipse shows that of the vector population. The upper and the lower berths mean sensitive and resistant processes.

Table 3 Epidemiological classes of the human and vector population in the model

(a) Human population

Epidemiological classes	Symbols
Negative	x_1
Sensitive, Incubation	x_2
Resistant, Incubation	x_3
Sensitive, Infectious Positive	y_1
Sensitive, Positive	y_2
Resistant, Infectious Positive	y_3
Resistant, Positive	y_4

(b) Vector population

Epidemiological classes	Symbols
Negative	u
Sensitive, Incubation	vs
Sensitive, Infectious	ws
Resistant, Incubation	vr
Resistant, Infectious	wr

採用した。媒介蚊からヒトへの感染成功率 (β')、ヒトから媒介蚊に感染成功率 (β) の決定は、ガダルカナル島北東部3村のMDAコントロール開始前の感染水準 24%(Fig. 2)を、モデル上の平衡値として実現するもの以下のようにして求めた。 β' は

0.3-0.5 の範囲で、0.01 ごとに区分し、 β を β' により探索区間を $\beta' = 0.3, 0.4, 0.5$ のとき、 β の範囲を 1.2-1.4、0.9-1.1、0.8-0.9 のように移動し、 β をこれらの範囲で 0.01 ごとに区分して調べた。これによりパラメータ β' 、 β の適合値として $\beta' = 0.48$ 、 $\beta = 0.81$ を得た。マラリアコントロールとしては CQ 投与を想定した。また、CQ を投与後、gametocyte は 16 日かけて失われていくものとした(Smalley, 1977)。

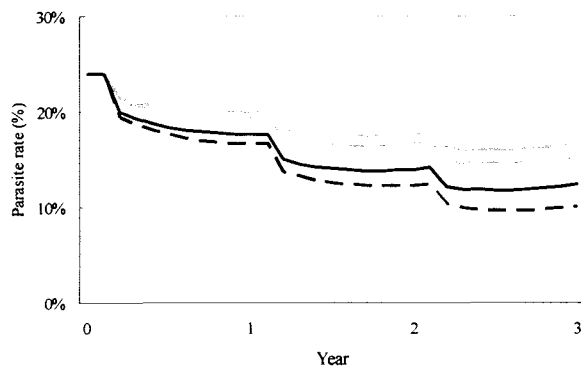


Fig. 5 The effect of MDA in the cases of pre - drug resistance and post - drug resistance invasion. The gray line shows the situation of coverage 50%. The black line shows the situation of coverage 90%. The solid line shows the parasite rate of post drug resistance invasion. The broken line shows the parasite rate of pre - drug resistance invasion.

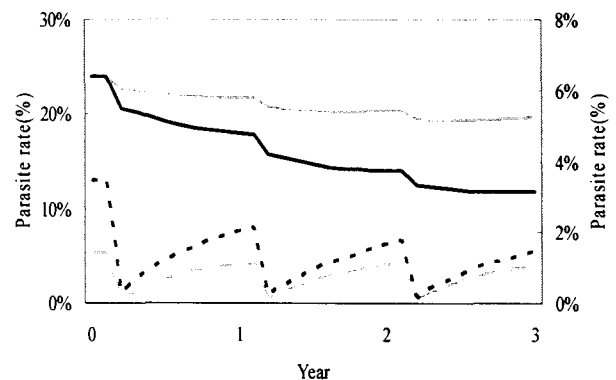


Fig. 6 The effect of TT for young people of 6-15 or 11-15 years old. The black line shows 6-15 years old. The gray line shows TT for 11-15 years old. The solid line shows the overall parasite rate in all individuals. The broken line shows the parasite rate in target age classes.

3. シミュレーション結果

3.1. MDA による流行の推移

CQ 薬剤耐性株侵入による MDA の効果に関するシミュレーションを実施した。resistant 株侵入前は全て sensitive 株とし、シミュレーション開始時の parasite rate は 26% とした。sensitive、resistant 株侵入後の sensitive 株と resistant 株の割合は 76:24 とし、3 年間のシミュレーションを行った。また、MDA の coverage については 90%、50% の二つの場合について調べた (Fig. 5)。coverage 90% の場合は 3 年後侵入後の結果は侵入前より感染率が約 2% 高くなった。一方、coverage 50% の場合は侵入前後では感染率の差が少なかった。

3.2. 若年齢層コントロールによる流行の推移

若年齢層を対象とした Target Treatment (TT) コントロールについて、対象年齢層を初等・中等教育年齢層 6-15 歳、中等教育年齢層 11-15 歳としたものについて、その効果を調べた (Fig. 6)。resistant 株の占める割合は 24% の状況の下で、3 年間のシミュレーションを実施した。6 歳~15 歳年齢層を

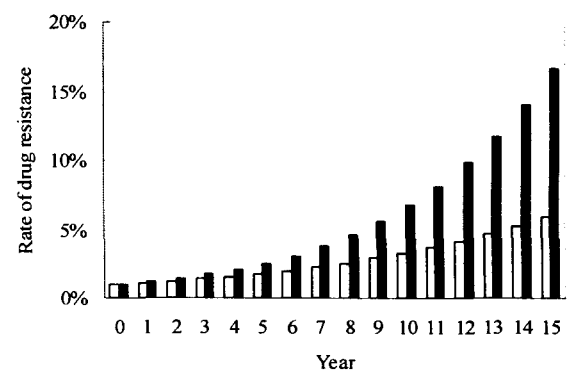


Fig. 7 The spread of drug-resistance invasion. The white bar shows the situation of coverage 30%. The black bar shows that of coverage 50%.

対象としたコントロールは全年齢層の感染率を大きく減少させたが、11歳～15歳年齢層を対象としたコントロールは全年齢層の感染率に対して影響はあまり見られなかった。

3.3. 薬剤耐性株の侵入と拡大

経年の CQ 投与による薬剤耐性株の拡大への影響に関するシミュレーション 15 年間を行った。当初、薬剤耐性株が 1% 侵入したとして、年 1 回 CQ 集団治療投薬を行った場合を調べた。また、coverage は 30% 又は 50% とした (Fig. 7)。coverage 50% の場合は 15 年経過後、resistant 株の占める割合は 15% 以上となった。一方、coverage 30% の場合は 15 年経過後、resistant 株の占める割合は約 5% に過ぎなかった。

4. 考察

ソロモン諸島のマラリアは東南アジア、環太平洋地域の中では最も激しく猖獗を極めている。抗マラリア剤に対する薬剤耐性の問題は大きく、多剤耐性へと進行し深刻な状況となりうる (石井明, 1995)。本研究は治療の介入が薬剤耐性マラリアの蔓延を導いているとの観点から薬剤耐性株を含む熱帯熱マラリア伝播数理モデルを構成し、薬剤耐性株がマラリア流行拡大に果たす役割をシミュレーションにより予見した。

20 世紀から様々な数理モデルを用いてマラリア流行を解析する試みが行われた。近年では、ホスト集団を中心とした研究が多く、モデルもホスト集団のみを対象としたものが多かった (Dietz *et al.*, 1974; Ishikawa *et al.*, 1996)。Koella and Antia (2003) らの研究は古典的な Macdonald-Ross model (Ross, 1911) を基礎にして、ベクター集団も組み込んだものである。本研究も相互に影響しあう二

集団、ホスト集団とベクター集団をモデルに組み込んだ。

本研究は、熱帯熱マラリア感染を sensitive 株、resistant 株感染の 2 区分したが、CQ-resistance は、その程度により early - resistant I, delay - resistant I, resistant II として報告されている。また、resistant 株及び sensitive 株相互に感染した混合感染もある。今回はモデルの複雑化を避けるため、resistant の程度に関する区分及び混合感染は扱わないこととした。resistant レベルを反映するため、モデルでは resistant 株感染に対する CQ 有効性を 40% として設定し、シミュレーションを行った。

熱帯熱マラリアの流行地では、感染率、gametocyte の保有率が年齢層ごとに大きく異なっている。感染率が、高年齢層で低下することは、数度におたる経年のマラリア感染により、マラリア原虫の多型に対する免疫獲得が影響しているものと考えられている。一方、gametocyte 発生機構については不明な点が多い。このため、ホスト集団を年齢層区分して扱うことが適切であると判断し、human population を Fig. 2 に基づき、7 つ class に区分した。これにより、各年齢層の相対 parasite rate、感染者中の gametocyte の保有率が反映され、より正確に現地の状況をモデルに反映させることができた。

CQ 薬剤耐性株侵入による MDA の効果を調べるため、resistant 株侵入前と侵入後の比較シミュレーションを行った。coverage 90% のとき、resistant 株侵入前と侵入後の年次推移は以下のようになった。一年目では 16.7% と 17.6%、二年目では 12.3% と 13.9%、三年目では 10.1% と 12.5% と推移し、その差は約 2% となった。シミュレーションからは MDA に対する resistant 株侵入による多大な影響は見られなかった。

マラリアの感染者は若年齢者が中心であることから、初等・中等教育年齢層 6-15 歳、中等教育年齢層 11-15 歳に対する TT コントロールの効果を比

較し、3年間のシミュレーションを行った結果、6-15歳年齢層を対象としたコントロールは全年齢層の感染率を24%から12%までに減少させたが、11-15歳年齢層を対象としたコントロールでは全年齢層の感染率を24%から20%までしか減少させられなかった。マラリア対策にかかる費用は重大な問題で、全年齢層を対象とした Universal Treatment (UT) はかなりの経済負担となる。中等教育年齢層への TT は、住民へのマラリア対策としての効果に乏しく、初等・中等教育年齢層への TT は、ある程度の効果が認められた。UT 及び TT の選択は費用対効果の面から慎重に検討する必要がある。薬剤耐性株の侵入と拡大の関係を調べるため、当初の薬剤耐性株保有者が感染者の1%として、年一回 CQ 投与するとの仮定の下で、coverage が 30% と 50% の二つの場合について 15 年間のシミュレーションを実施した。最初の 3 年間は coverage に関係なく resistant 株の占める割合はあまり増加せず、4 年目より coverage 50% の場合に徐々に増加し始め、以後年とともに増加率が大きくなり、15 年目には、resistant 株を占める割合が 17% に達した。coverage 30% の場合は、15 年後 resistant 株の占める割合は約 5% に過ぎなかった。1983 年より、CQ 耐性を有する熱帯熱マラリア原虫がソロモン諸島において報告されて以来、マラリア薬剤耐性株が拡大しており、1995 年ソロモン諸島の Betikama と Ruavatu 地域中学校における調査では、マラリア感染者に CQ 耐性原虫を持つものの割合が 20%～25% と報告されている (Progress report, April 1995 – April 1996)。シミュレーションの結果は、経年の CQ 投与による resistant 株拡大の機構を明らかにした。シミュレーションの想定は、単純なものであるため、20% 以上への拡大とはならなかったが、ほぼソロモン諸島における resistant 株拡大の経過を示すことができた。

謝辞

本研究を行うに当たり、マラリアに関する知見並びにソロモン諸島のマラリア調査資料の提供をいただいた自治医科大学・実践女子大学・石井 明教授、国立感染症研究所寄生動物部・大前 比呂思博士に謝意を表す。本研究は、厚生労働省科学研究費「新興・再興感染症の研究」(Grant no. H17-Shinkou-ippan-019) 及び、日本学術振興会・科学研究費 (Grant no. 16540105) の補助を受けて行った。

参考文献

- 石井 明, 永井 伸彦, 新井 明治, 平井 誠 (2002): ソロモン諸島のマラリア, 南太平洋海域調査研究報告 No.36
- Harada, M., Ishikawa, H., Matsuoka, H., Ishii, A. and Suguri, S. (2000): Estimation of the sporozoite rate of malaria vectors using the Polymerase chain reaction and a mathematical model, *Acta Med. Okayama*, **54**, 165-171
- Smalley, M. E. (1977): *Plasmodium falciparum* gametocytes: their longevity and infectivity, *Parasitology*, **74**, 1-8
- Solomon Islands primary health care promotion project, Japan International cooperation agency (1996): Progress report, April 1995 – April 1996
- WHO (2005): Country Profile of Solomon Islands, <http://rbm.who.int/wmr/2005/profiles/solomonislands.pdf>
- Ministry of Health and Medical services, Government of Solomon Islands (1996): National malaria control programme annual report, 1995
- Dietz, K., Molineaux, L. and Thomas, A. (1974): A malaria model tested in the Africa Savannah, *Bull.*

- WHO*, **50**, 347-357
- Nakazawa, M., Ohmae, H., Leafasia, J. and Ishii, A. (1998): Malaria and its human ecological relations in East Tasimboko, Solomon Islands, In: Malaria research in the Solomon Islands, Ishii, A., Nihei, N., Sasa, M. (Eds.), Inter Group Co., Tokyo, 120-125
- United Nations (2000): Demographic Yearbook 2000, Fifty-second issue, Department of Economic and Social Affairs, United Nations, 416-417
- Over, M., Bakote, B., Velayudhan, R., Wilikai, P. and Graves, P. M. (2004): Impregnated nets or DDT residual spraying? Field effectiveness of malaria prevention techniques in Solomon Islands, 1993-1999, *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, **71** (Suppl 2), 214-223
- Lee, H. I., Lee, J. S., Shin, E. H., Lee, W. J., Kim, Y. Y. and Lee, K. R. (2001): Malaria transmission potential by *Anopheles sinensis* in the Republic of Korea. *Korean J. Parasitol.* **39**, 1-10
- 大友 弥土 (1996): マラリア, 新熱帯感染症学, 竹田 美文, 多田 功, 南嶋 洋一(編者), 南山堂, 269-276
- Bavid, D. J. (1993): Human tropical diseases in a changing environment, In : Environmental change and human health, Lake, J. V., Bock, G. R. and Ackrill, K. (Eds.), John Wiley and Sons, Chichester, 146-170
- Dietz, K., Molineaux, L. and Thomas, M. A. (1980): The mathematical model of transmission, In: The Garki Project, Molineaux, L. and Gramiccia, G. (Eds.), World Health Organization, Geneva
- 原田 正和, 池庄司 敏明, 村主 節雄 (1995): ホニアラ近郊におけるマラリア媒介蚊の駆除研究, ソロモン諸島とマラリア, 佐々 学監修, 日本熱帯医学協会, 東京, 97-105
- Charlwood, J. D. (1986): Survival rate variation of *Anopheles farauti* between neighboring villages in coastal Papua New Guinea. *J. Med. Entomon.*, **23**, 361-365
- Koella, J. C. and Antia, R. (2003): Epidemiological models for the spread of anti-malaria resistance, *Malaria Journal*, **2**, 3
- Ross, R. (1911): The prevention of malaria, (2nd edition) Murray, London
- 石井 明 (1995): ソロモン諸島国のマラリア, ソロモン諸島とマラリア, 佐々 学監修, 日本熱帯医学協会, 東京, 20-29
- Ishikawa, H., Kaneko, A. and Ishii, A. (1996): Computer simulation of a malaria control trail in Vanuatu using a mathematical model with variable vectorial capacity, *Jpn. J. Trop. Med. Hyg.*, **24**, 11-19