

令和 6 年 4 月 15 日現在

機関番号：12601

研究種目：若手研究

研究期間：2021～2023

課題番号：21K16316

研究課題名（和文）薬理疫学的アプローチによる妊婦・胎児に対するマラリア治療の最適化の探究

研究課題名（英文）Optimization of antimalarial treatment for pregnant women: a pharmacoepidemiological approach

研究代表者

齋藤 真 (Saito, Makoto)

東京大学・医科学研究所・助教

研究者番号：30871339

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,500,000円

研究成果の概要（和文）：本研究ではまず、東南アジア6か国の多施設データを用いて妊婦における重症熱帯熱マラリアの胎児への影響を疫学的に解析した。母体死亡率、胎児死産率、胎児早産率が高いが、妊婦に対しては現在の重症マラリアの基準は必ずしも全ての項目が適当ではない可能性が示された。次に、抗マラリア薬の毛細血管血濃度は、末梢静脈血濃度と高い相関関係にはあるが、検証した3つのうち2つの抗マラリア薬では直接・間接的に換算した値のばらつきは大きく、高い精度で静脈血濃度を予測することは困難であることを示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の研究結果は、熱帯熱マラリアに罹患した妊婦の中で、よりハイリスクな妊婦患者の識別に役立つことが期待され、早期に適切な治療を受けることは母児の高い致死率の抑制につながることを期待される。また、毛細血管血は簡便で低侵襲的な採血手段ではあるが、治療効果予測等の目的で静脈血薬物濃度の代替として個々の患者に対して用いるには薬物の種類によっては注意が必要であることが示唆された。一方で、全体としては静脈血と高い相関を示しており、薬物動態解析等に用いることは可能であると考えられ、今後の研究の推進に役に立つことが期待される。

研究成果の概要（英文）：The aim of this project was to explore the impact of malaria on mothers and fetuses, and to optimize antimalarial treatment for pregnant women. Firstly, we analyzed data on severe malaria in pregnant women in six Southeast Asian countries with low malaria transmission. The risks of maternal mortality and fetal loss following severe malaria were very high. Although severe anemia and hyperparasitaemia were common among pregnant women, these two criteria alone were not associated with maternal mortality, suggesting that severe malaria criteria may need to be tailored for pregnant women. Secondly, we compared antimalarial drug levels in capillary and venous blood samples to assess whether capillary samples, which can be collected more easily and less invasively, could be used. Although antimalarial drug levels in capillary samples were highly correlated with those in venous samples, the drug levels of lumefantrine and piperazine could not be predicted with adequate precision.

研究分野：感染症疫学

キーワード：マラリア 妊婦 疫学

## 1. 研究開始当初の背景

マラリアは全世界で毎年約 2 億人の感染者と、40 万人の死者を生じる世界最大の感染症の一つである。積極的な対策にもかかわらず、2010 年代後半以降世界的な流行状況に改善が見られず、評価及び新たな対策が求められている。マラリアの流行地域の多くは熱帯から亜熱帯の発展途上国、即ち世界で人口が急激に増えている地域と重なり、年間約 1.2 億人の妊婦がマラリア感染リスクの下にあると推定されている。妊娠中はマラリアに対する免疫が低下し、より発症・重症化しやすくなることが知られている。また、妊娠中のマラリアは胎盤の形成・機能不全を引き起こし、胎児の成長不全を生じるとともに、死産や早産のリスクに寄与していることが報告されている。

非重症の熱帯熱、及び薬剤耐性三日熱マラリアの標準治療は経口アーテミスニン多剤併用療法 (ACT: artemisinin-based combination therapy) である。ACT とは、アーテミスニン系薬剤に、別の作用機序を持つより半減期の長い一つ以上の別の抗マラリア薬 (パートナードラッグ) を組み合わせた治療である。多くの臨床試験は非妊婦での治療成績に限られており、妊娠中に ACT を実際に使用した場合の治療効果や安全性はこれまであまり多くは示されてこなかった。特に、妊娠中は薬剤の吸収、代謝、分布等が異なるため、非妊娠時の標準治療量が必ずしも妊婦にとっても至適量であるとは限らないため検証が必要であった。

## 2. 研究の目的

本研究では、母体・胎児共に致死的となりうる妊娠中のマラリアを疫学的に探究し、最適な治療を模索し母子の健康の向上に資すること、そして広くは妊娠中の薬物動態の変化に関する一般的な知見に寄与することを目的としている。

(1) 第一に、マラリアの母児への影響を解明するために、一番影響が大きいと考えられる重症マラリアに着目し、疫学研究を行った。妊娠中の重症マラリアについては報告が少なく、特に東南アジアを含めたマラリア低流行国からの報告は限られていた。低流行地域では感染により獲得される免疫が低いいため、一見逆説的に聞こえるが、高流行地域よりも重症化のリスクが高いとされており、重症マラリアは流行の程度に寄らず重要な問題であり、疾患予後の解明とリスク因子の探求はマラリアによる母体死亡率の改善に必要不可欠である。

(2) 第二に、妊娠中の抗マラリア薬の最適化を目的として、実際に妊婦に対して治療として投与された抗マラリア薬の血中濃度の測定、および解析を行った。本研究期間内には、薬物動態解析に従来用いられる静脈血に比べてより簡便で低侵襲的に採血が可能である末梢毛細血管血は、抗マラリア薬の血中濃度研究に用いることが適当であるか検討した。

## 3. 研究の方法

(1) 第一の目的である妊娠中の重症マラリアについて、まずアジア地域における妊娠中の重症マラリアによる致死率について系統的文献検索およびメタ解析を行った。メタ解析は Stata の metaprop を用い、Freeman-Tukey Double Arcsine Transformation を行ったのち、DerSimonian and Laird のランダム効果モデルを用いてプールした。

次に東南アジア 6 か国から、共同研究機関であるオックスフォード大学附属研究所等の多施設二次データを用いて母児への影響を解析した。施設ごとのクラスタリングがあるため、ペナルティ付き固定効果多変量ロジスティック回帰モデル (penalized fixed-effects multivariable logistic regression) を用いて統計解析を行った。一般臨床データの二次利用に

伴う欠損値に対しては R の *jomo* を用い多階層多重代入法 ( multi-level joint modelling multiple imputation ) を行い、対応した。

(2) 第二の目的である抗マラリア薬の血中濃度解析については、タイ王国で行われたランダム化比較臨床試験で採取された血液サンプルのデータを解析した。この RCT では計 511 人の妊娠中の女性が、DP( Dihydroartemisinin piperazine: 170 人 ) ASMQ( artesunate amodiaquine: 169 人 ) AL ( Artemether lumefantrine: 172 人 ) の 3 つの治療群にランダム割付された。薬物濃度は液体クロマトグラフィータンデム質量分析法 ( liquid chromatographic-tandem mass spectrometric method ) により測定した。各治療群からランダムに 90 サンプル ( 90 名 ) を抽出し、毛細血管血とそれと同時に採取された静脈血における抗マラリア薬の血中濃度を比較した。直接比較としては Pearson の相関係数を用い定量的に、また、Bland-Altman プロット ( および 95% limits of agreement ) を用いて質的な評価を行った。その後、他の共変数情報を用いて静脈血濃度の予測モデルを立てた。非線型関係は Fractional polynomial 法を用いて対処した。最終的に毛細血管血における血中濃度から予測される静脈血濃度の精度 ( 誤差範囲 ) をモデルとの残差の絶対値および静脈血濃度に対する相対値により評価した。

#### 4 . 研究成果

(1) 系統的文献検索を行い、我々の解析に含まれた 6 コホートを含め、妊婦の重症マラリアの致死率が 19 のコホートにおいて報告されていることを確認した。これらをメタ解析した母体死亡率は 25.1% ( 95%信頼区間 15.2%-36.3% ) であった ( 図 1 ) が、コホートごとのばらつきは非常に大きかった (  $I^2=87%$  )。このばらつきの原因として、重症マラリアの診断基準ごとに死亡率が異なるり、コホートごとに診断基準に偏りがあることが考えられた。

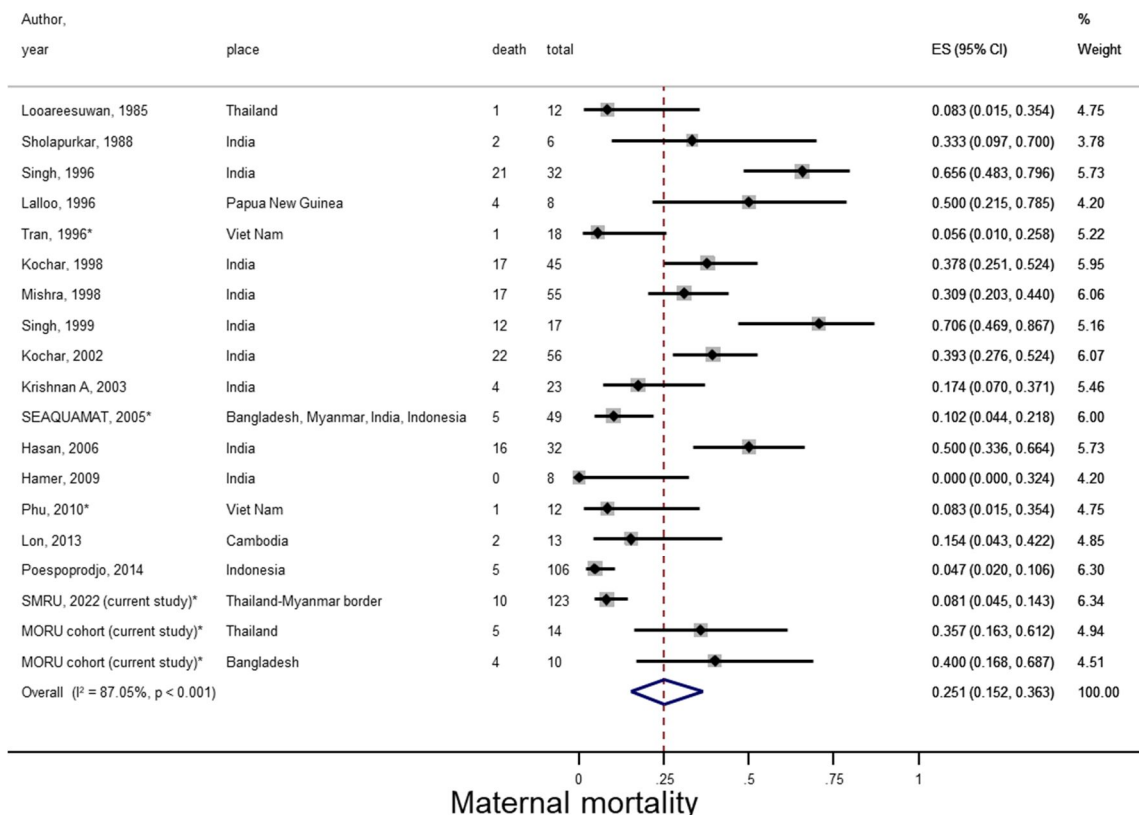


図 1 . アジア地域における妊娠中の重症マラリアの死亡率のフォレストプロット

\* 我々の解析に含まれたコホート *BMC Medicine* 2023;21:320 より引用

213名の重症マラリアの妊婦を対象に、個々の重症マラリア診断基準などについて多変量解析を行い、昏睡 (adjusted odds ratio [aOR], 7.18, 95% CI 2.01–25.57,  $p = 0.0002$ )、血圧低下 (aOR 11.21, 95%CI 1.27–98.92,  $p = 0.03$ )と呼吸不全 (aOR 4.98, 95%CI 1.13–22.01,  $p = 0.03$ ) の3つの因子 (重症マラリアの診断基準) が独立して母体死亡リスクと関連しており、これらの少なくとも一つを満たした場合の死亡率は29%であった。一方で、高寄生虫血症や重度貧血のみ重症マラリアの診断基準を満たした妊婦 88名のうち死亡例は1例もなかった。この傾向は母体死亡率のみならず、胎児死流産や低出生体重 (子宮内発育不全) のリスクについても同様であった (図2)。一方、未熟児のリスクは重症度にかかわらず高く、特にマラリア急性感染後1週間以内に多く見られた。

**結論** 本研究の研究結果は、熱帯熱マラリアに罹患した妊婦の中で、より死亡リスクの高い妊婦患者の識別に役立つことが期待され、早期に適切な治療を受けることは母児の高い致死率の抑制につながることを期待される。これらの結果は *BMC Medicine* 2023;21;320 (DOI:10.1186/s12916-023-02991-8) に発表した。

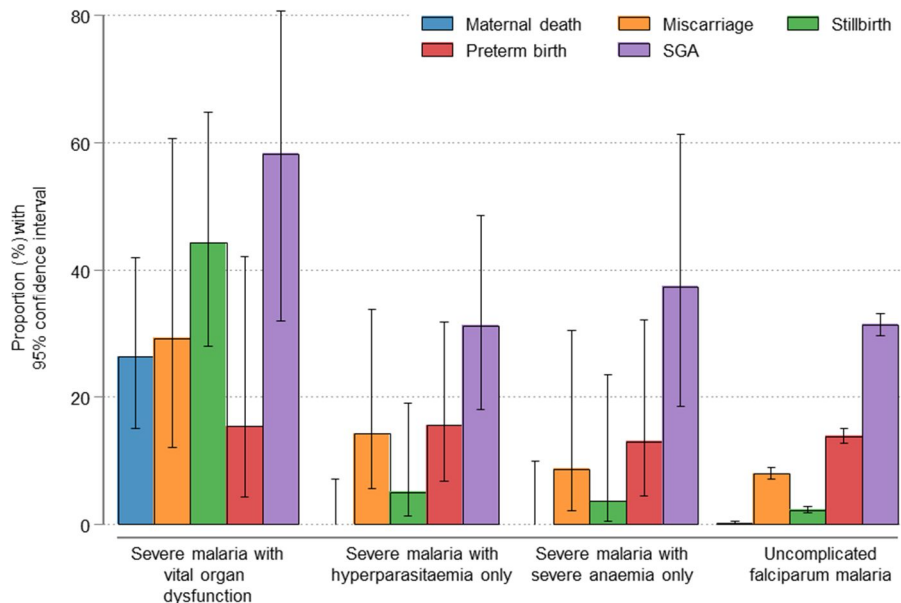


図2. タイ・ミャンマー国境地域における熱帯熱マラリアの重症度による妊婦の致死率及び胎児有害事象の発生リスク *BMC Medicine* 2023;21;320 より引用

(2) 511名の参加者のうち合計270名の妊婦から270のサンプルをランダムに抽出し、ルメファントリン、メフロキン、ピペラキンという3つの抗マラリア薬について末梢毛細血管と静脈血の血中濃度を比較した。本研究における静脈血の濃度 (中央値、範囲) はルメファントリン 447.5 ng/mL (8.81–3,370)、メフロキン 1,885 ng/mL (762–4,830)、ピペラキン 51.8 ng/mL (3.57–851)であった。すべての薬物で両サンプルタイプは高い相関を示した (Pearson's correlation coefficient: 0.90–0.99) が、ばらつきが大きく、直接置き換えることは難しかった。他の因子を加味して静脈血濃度の予測モデルを構築したが、予測値が実測値の±10%範囲内となったサンプルはルメファントリンで34% (26/76)、メフロキンで74% (67/90)、ピペラキンで24% (21/89)であった。この結果は、メフロキンのみが毛細血管血を用いてある程度の精度で静脈血濃度を予測できる、つまり毛細血管血が静脈血の代替として利用しうる可能性があることを示している一方、ルメファントリンおよびピペラキンにおいては末梢毛細血管血は静脈血の直接的・間接的な代替として使用することは

困難であることを示した。

結論 毛細血管血は簡便で低侵襲的な採血手段ではあるが、治療効果予測等の目的で静脈血薬物濃度の代替として個々の患者に対して用いるには薬物の種類によっては注意が必要であることが示唆された。一方で、全体(集団の平均)としては静脈血と高い相関を示しており、薬物動態解析等に用いることは可能であると考えられ、今後の研究の推進に役に立つことが期待される。これらは *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2024: e00093-24. (DOI: 10.1128/aac.00093-24)に発表した。

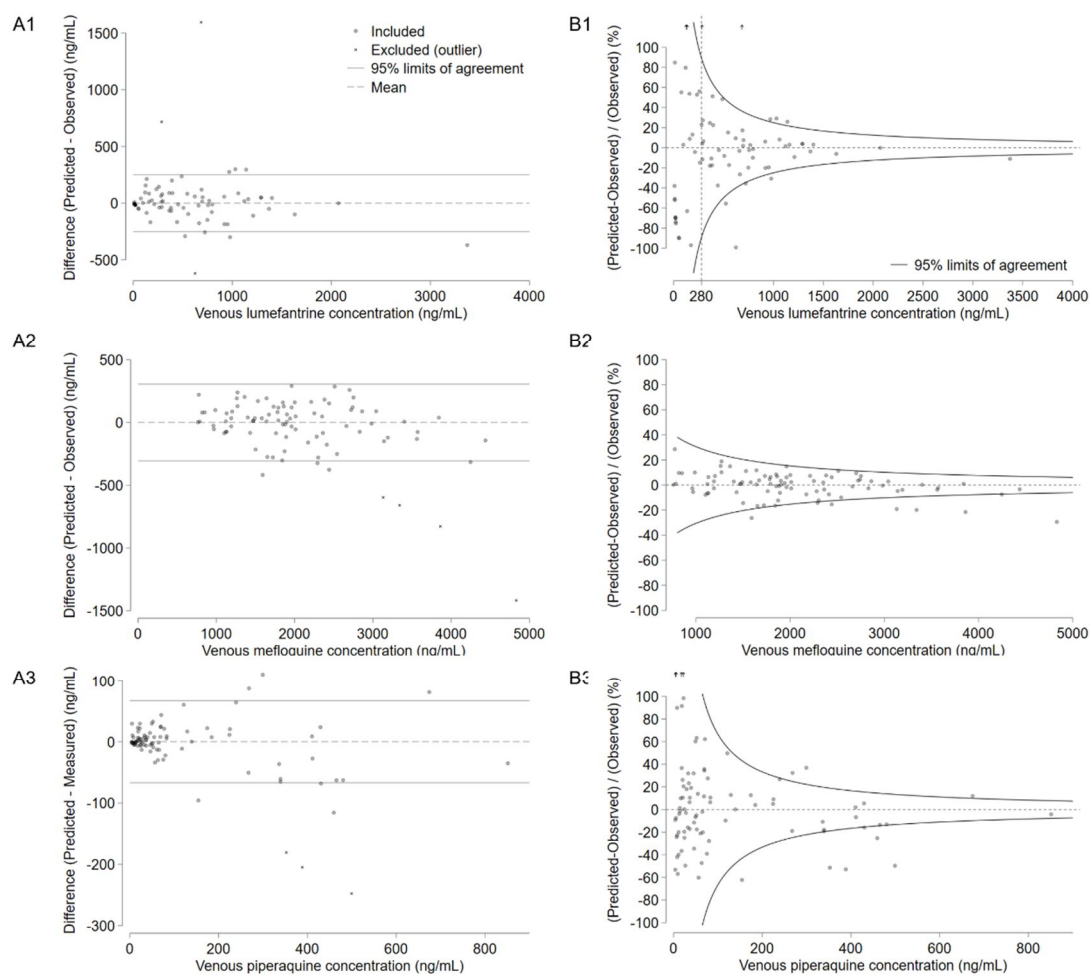


図3. 抗マラリア薬の静脈血中濃度測定値と末梢毛細管血濃度から予測した静脈血濃度の比較 実測値と予測値の残差絶対値 (A) 及び、実測値に対する相対的残差 (B)。1 : ルメファントリン、2 : メフロキン、3 : ピペラキン *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2024: e00093-24.より改変

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件 / うち国際共著 2件 / うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Saito Makoto, Wilaisrisak Pornpimon, Pimanpanarak Mupawjay, Viladpai-Nguen Jacher, Paw Moo Kho, Koesukiwat Urairat, Tarning Joel, White Nicholas J., Nosten Francois, McGready Rose	4. 巻 -
2. 論文標題 Comparison of lumefantrine, mefloquine, and piperazine concentrations between capillary plasma and venous plasma samples in pregnant women with uncomplicated falciparum and vivax malaria	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Antimicrobial Agents and Chemotherapy	6. 最初と最後の頁 e00093-24
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1128/aac.00093-24	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する

1. 著者名 Saito Makoto, Phyo Aung Pyae, Chu Cindy, Proux Stephane, Rijken Marcus J., Beau Candy, Win Htun Htun, Archasuksan Laypaw, Wiladphaingern Jacher, Phu Nguyen H., Hien Tran T., Day Nick P., Dondorp Arjen M., White Nicholas J., Nosten Francois, McGready Rose	4. 巻 21
2. 論文標題 Severe falciparum malaria in pregnancy in Southeast Asia: a multi-centre retrospective cohort study	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 BMC Medicine	6. 最初と最後の頁 320
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s12916-023-02991-8	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 （ローマ字氏名） （研究者番号）	所属研究機関・部局・職 （機関番号）	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------

タイ	Shoklo Malaria Research Unit	Mahidol-Oxford Research Unit		
英国	University of Oxford			