

Epidemiology of *Plasmodium* spp. infections among school-age children living in rural and urban areas of Kinshasa in Democratic Republic of Congo

コンゴ民主共和国キンシャサの農村部及び都市部の
学童児におけるマラリア感染疫学

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科新興感染症病態制御学系専攻
氏名 NUNDU SABITI SABIN

[目的]

本研究は、その成果がコンゴ民主共和国における国家規模でのマラリア制圧や撲滅戦略の強化に貢献し、延いては同国内での対マラリア政策を改善することに寄与することを目的とする。

[実験方法]

2019年10月から11月にかけて、コンゴ民主共和国（以下、DRC）の首都キンシャサに位置するセレンボ保健区（都市部）およびモンガフラ保健区（農村部）の両保健区からそれぞれ小学校と医療施設を指定し、6-14歳の学童児を対象に疫学的調査を行った。小学校からは無症状の学童児が計427名、医療施設からはマラリアの症状が出ている学童児が計217名、総計634名が参加した。フィールドでは顕微鏡検査、迅速診断キットによる検査（RDT）に加え、濾紙への採血を行った。長崎大学熱帯医学研究所で濾紙血からDNAを抽出し、感染しているマラリア種の同定や、*pfhrp2/3* 遺伝子の欠失検出、*P. ovale* spp.の遺伝子系統解析、そしてマラリア原虫の薬剤耐性に関わる*pfk13*、*pfmdr1*、*pfdhfr*、*pf dhps* 及び *pf crt* 遺伝子のシーケンス解析を行った。

[結果]

顕微鏡検査、RDT及びPCRによるそれぞれのマラリア陽性率は、無症候性学童児で33%、42%、62%、症候性学童児で59%、64%、94%という結果となった。無症候性学童児では、*P. falciparum*、*P. malariae*と*P. ovale* sppの陽性率が都市部で40%、9%、5%であり、農村部で77%、31%、17%であった。症候性学童児では、都市部で90%、18%、14%であり、農村部で96%、8%、18%となった。また、農村部では無症候性で

のマラリア保虫リスクが都市部の約5倍高いことも明らかになった。

RDT陽性学童児が感染していたマラリア原虫における*pfhrp2*遺伝子欠失率は2%であり、*pfhrp3*遺伝子欠失は1%に留まった。また、RDT陰性学童児から検出したマラリアDNAでは*pfhrp2/3*の遺伝子欠失は確認されなかった。

薬剤耐性に関連する遺伝子変異では、*pfcr1* K76T、*pfdhps* K540Eと*pfmdr1* N86Yの変異率はそれぞれ、27%、20%、9%と低かった。また、これまでに報告されてきたアルテミシニン耐性遺伝子の変異は検出されなかったが、DRCでは初となるK13遺伝子のC532S及びQ613E変異が検出された。

[考察]

本研究による結果は、無症候性学童児と症候性学童児の双方で高い有病率を示し、また、キンシャサのみならず全国的に学童児が無症候性、症候性に関わらずマラリア原虫を保虫するリスクに曝されていることを示唆している。しかし、学童児は国のマラリア政策の対象には含まれておらず、治療もないがしろにされてきた。そのため、マラリアの制圧と撲滅の取り組みに大きな課題をもたらす可能性さえある。

我々の調査結果は、熱帯熱マラリア原虫のヒスチジンリッチタンパク 2 (*pfhrp2*)の遺伝子欠失率が低いことを示し、RDT陰性の結果は、血中の原虫量がキットの感度よりも低い可能性を示している。実際に、RDTの感度は患者の血中の原虫量に依存することが報告されており、血液1 μ Lあたりの原虫量が200未満の場合、偽陰性になることが危惧されている。RDT陰性は*pfhrp2*遺伝子の欠失ではなく、感染している原虫量による可能性が高いため、この地域では*pfhrp2*を検出ターゲットとしたRDTキットを使用することを推奨する。*pfhrp2*をターゲットとしたRDTの偽陰性はマラリア患者の治療機会を奪い、マラリアの症例管理や制圧を困難にする可能性がある。そのため、マラリアの症例管理には、電気が不安定な遠隔地でも使用できる、より安価で迅速な感度の高い診断ツールの開発が必要となる。また、*pfdhfr*遺伝子の変異率が高かったものの、*pfcr1*や*pfmdr1*遺伝子では変異率が低く、そしてアルテミシニン耐性遺伝子には変異が見つからなかった。我々の調査結果は、18年前にキンシャサでのマラリア治療で用いられなくなったクロロキンに感受性を示すマラリア原虫の再出現を示唆しており、一方で以前報告されていたアミノキノリンやアルテミシニン、スルファドキシシン・ピリメタミンに対する耐性変異は見られなかった。したがって、我々

の調査結果は、DRC のマラリア政策で推奨されている妊娠中のアルテミシニン誘導体多剤併用療法 (ACT) とスルファドキシシ・ピリメタミンによる妊娠中の断続的な予防治療 (IPTp-SP) の継続的な使用をサポートし、さらに、抗マラリア薬のより良い使用管理のための抗マラリア薬耐性マーカーの分子モニタリング調査が必要であることを示している。

DRC 国内で実施されているマラリア制圧プログラムにおいて、WHO が推奨している方法が一部でのみで実施されていることが、国内のマラリア制圧を遅らせる要因となっている、と評価されている。したがって、すべての年齢層を対象に介入すれば、DRC 国内でのマラリア制圧と撲滅が進む可能性がある。また、マラリア対策と介入戦略の成功には、迅速な診断、効果的な治療、ベクター管理などのいくつかの要因と、医療施設を基盤としたマラリア陽性率サーベイ (CMPS) および学校を基盤としたマラリア陽性率サーベイ (SMPS) が必要であると考えられる。

[基礎となった学術論文]

1. Sabin S. Nundu, Richard Culleton, Shirley V. Simpson, Hiroaki Arima, Jean-Jacques Muyembe, Toshihiro Mita, Steve Ahuka and Taro Yamamoto. : Malaria parasite species composition of *Plasmodium* infections among asymptomatic and symptomatic school-age children in rural and urban areas of Kinshasa, Democratic Republic of Congo. *Malaria Journal*, 2021 20:389. <https://doi.org/10.1186/s12936-021-03919-4>.
2. Sabin S. Nundu, Richard Culleton, Shirley V. Simpson, Hiroaki Arima, Ben-Yeddy Abel Chitama, Jean- Jacques Muyembe, Steve Ahuka, Osamu Kaneko, Toshihiro Mita and Taro Yamamoto. : Identification of polymorphisms in genes associated with drug resistance in *Plasmodium falciparum* isolates from school-age children in Kinshasa, Democratic Republic of Congo. *Parasitology International*, In Press.