

原 著

トキソプラズマ脳症に対するピリメタミンおよび
トリメトプリム-スルファメトキサゾールの効果と安全性：メタ解析

渡部 智貴, 磯山 賢, 勝海 学

国立精神・神経医療研究センター薬剤部

目的：トキソプラズマ脳症に対してピリメタミン（Pyrimethamine；PYR）やトリメトプリム-スルファメトキサゾール（Trimethoprim-sulfamethoxazole；TMP-SMX）が推奨されるが、承認状況は国によって大きく異なる。今回、その治療効果と安全性をメタ解析により比較検討した。

方法：2024年6月18日にPubMedとEMBASEから、“Toxoplasmosis, Cerebral”, “Pyrimethamine”, “Cotrimoxazole”の統制語を用い、網羅的に検索した。オッズ比および95%信頼区間を抽出し、変量効果モデルを用いた効果量の重みづけ平均による解析を行い、異質性と出版バイアスの統計学的評価も実施した。

結果：検索した142件の論文のうち、適格基準に該当する4件（191人）を選定した。臨床的反応および死亡率に関しては、PYR群とTMP-SMX群で有意差を認めなかったが、副作用はPYR群で有意に高いことが示された。

考察：本成果は、トキソプラズマ脳症に対する有効な薬剤選択を示唆するものであるが、患者への適応にあたっては、本研究の制限や薬剤特性、病態、微生物学的情報などを考慮する必要がある。

キーワード：トキソプラズマ脳症、ピリメタミン、トリメトプリム-スルファメトキサゾール、メタ解析

日本エイズ学会誌 27：86-90, 2025

序 文

トキソプラズマ（*Toxoplasma gondii*）は細胞内寄生性の原虫で、世界人口の1/3が感染していると言われる感染症¹⁾である。日本でも5~10%程度が潜在的に感染していると考えられており、決して珍しい感染症ではない。免疫能のある宿主への感染では通常無症候性であるが、免疫能の低下したAIDS患者の13.4~33%がトキソプラズマ脳症を合併していたことが報告^{2,3)}されており、臨床的に問題となる感染症である。

トキソプラズマ脳症に対する治療に関して、HIV感染症とその合併症診断と治療ハンドブック第4.1版⁴⁾では、推奨療法としてピリメタミン（Pyrimethamine；PYR）とスルファジアジン、ホリナートの併用療法が推奨されている。代替治療としてスルファジアジンの代わりにクリンダマイシンを用いる併用療法が推奨されているが、PYRとスルファジアジンに関しては、日本で承認されておらず、使用する場合は厚生労働省エイズ治療薬研究班⁵⁾から治療上必要な国内未承認薬を取り寄せる必要がある。既承認国で承認された治療法、あるいは公知の方法に従った医療を受ける機会を人道的見地から無償で受けることができる制

度であるが、施設長や倫理審査委員会の承認を受ける必要があり、登録から郵送までの手続きを含めると治療開始までにタイムラグが生じる可能性がある。他の選択肢として、日本で承認されているトリメトプリム-スルファメトキサゾール（Trimethoprim-sulfamethoxazole；TMP-SMX）による治療についても記載されているが、代替治療としての位置づけであるのが実情である。本研究では、トキソプラズマ脳症を発症した患者に対する治療について、PYRとTMP-SMXによる効果と安全性をメタ解析により検討したので報告する。

方 法

1. 論文の収集および選択

2024年6月18日までに公表されている臨床研究について検討した論文をPubMedおよびEMBASEを利用して検索した。検索語として“Toxoplasmosis, Cerebral”, “Pyrimethamine”, “Cotrimoxazole”の統制語（MeSH/EMTREE）を使用し、言語は限定せずに網羅的に検索、レビューの参考論文については追跡を行った。トキソプラズマ脳症に対するPYRとTMP-SMXの効果を比較、評価した論文を適格基準として、レビューやレターについては除外した。検索は2名が独立して調査し、複数発表されている場合は、最新のものを採用した。

著者連絡先：渡部智貴（〒187-8551 東京都小平市小川東町4-1-1 国立精神・神経医療研究センター薬剤部）

2024年10月2日受付；2025年1月8日受理

2. データの抽出

主要評価項目を臨床的反応、副次的評価項目を死亡率および副作用として、適格基準に従い収集した論文からオッズ比 (Odds Ratio ; OR) および 95% 信頼区間 (95% Confidence Interval ; 95%CI) を抽出し、欠如データに関しては問い合わせた。

3. 統計解析

統計解析は Review Manager version 5.3 を使用して、変量効果モデルを用いた効果量の重みづけ平均による解析を行い、異質性および出版バイアスの統計学的評価も併せて実施した。

4. 倫理的配慮

本研究は、PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) 声明⁶⁾を遵守して実施した。

結 果

1. 検索結果

論文の選定過程を図 1 に示す。PubMed および EMBASE から 142 件の論文を検索し、最終的に 4 件 (191 人 : PYR 群 91 人, TMP-SMX 群 100 人) の論文⁷⁻¹⁰⁾を選定した。

選定した論文の特性を表 1 に示す。2 件が前向きは無作為化試験^{7,9)}, 2 件は後ろ向きの試験^{8,10)}であった。イタリア⁷⁾, 南アフリカ⁸⁾, タイ⁹⁾, およびインド¹⁰⁾で実施され、CD4 値の平均は 2 桁と免疫機能が低下した患者を対象とした臨床試験であった。年齢は約 30 歳、男女比は男性が

66.5% (PYR 群 73.6%, TMP-SMX 群 60.0%) と多い傾向にあった。用法用量として、PYR 群では PYR を 50~100 mg/日 4~6 週間継続したのに対し、TMP-SMX 群では TMP-SMX を 10~20 mg/kg/日 4~6 週間継続であった。

2. トキソプラズマ脳症に対する PYR および TMP-SMX の効果と安全性

メタ解析により得られた結果を図 2 に示す。臨床的反応に関しては、PYR 群と TMP-SMX 群で有意差を認めなかった (OR, 0.71 ; 95 % CI, 0.32 to 1.59 ; heterogeneity $p=0.23$, $p=0.41$, $I^2=30\%$; Begg's test, $p=0.50$; Egger's test, $p=0.42$) が、TMP-SMX にクリンダマイシンを併用した臨床試験¹⁰⁾では、TMP-SMX 群の臨床的反応が高い傾向であった。死亡率に関しては、両群間で差異は認められず (OR, 0.91 ; 95 % CI, 0.20 to 4.20 ; heterogeneity $p=0.09$, $p=0.91$, $I^2=53\%$; Begg's test, $p=1.00$; Egger's test, $p=0.76$)、副作用は TMP-SMX 群と比較して PYR 群で有意に高い (OR, 2.63 ; 95 % CI, 1.20 to 5.79 ; heterogeneity $p=0.36$, $p=0.02$, $I^2=7\%$; Begg's test, $p=0.50$; Egger's test, $p=0.35$) ことが示された。PYR 群の副作用は、骨髄抑制^{7,9,10)} (汎血球減少症, 白血球減少症, 好中球減少症, 血小板減少症等), 発疹^{7,9,10)} (ステイブンス・ジョンソン症候群含む), 発熱⁷⁾, 腎機能障害^{7,8)}, および肝機能障害^{7,8)} であり、TMP-SMX 群は好中球減少症¹⁰⁾, 発疹¹⁰⁾, 下痢^{7,10)}, 胃腸障害⁷⁾, 嘔吐⁷⁾, および肝機能障害⁷⁾ と異なる発現頻度であった。

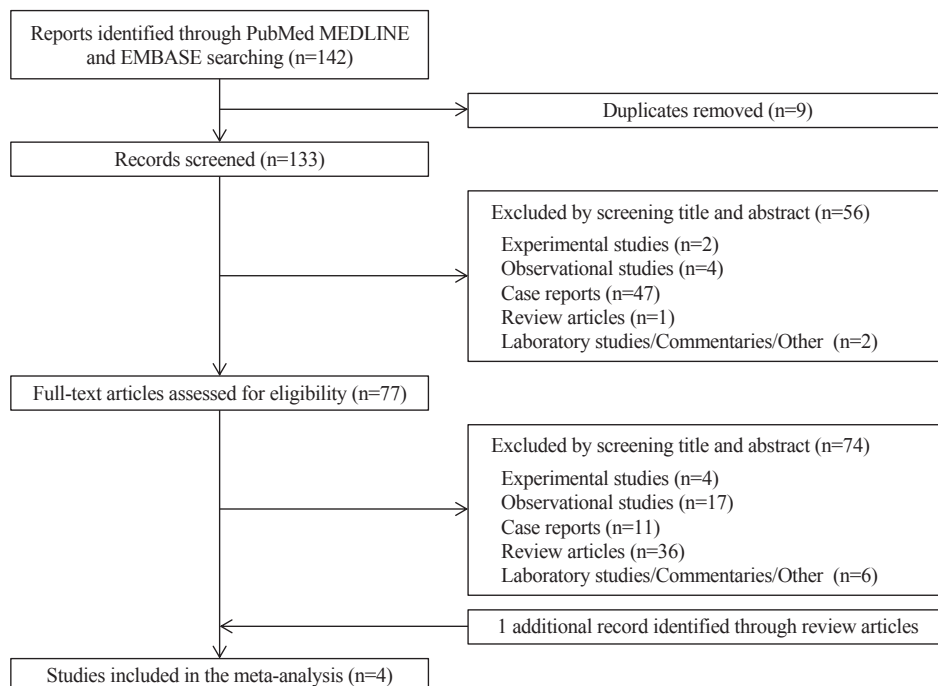


Fig. 1 Flow diagram for the selection of articles for inclusion in meta-analysis.

Table Characteristics of the eligible studies

Author and year	Country	Study duration	Study design	Study size		Mean age		Mean CD4 counts		Treatment groups ; dosage ; duration of treatment		
				PYR	TMP-SMX	PYR	TMP-SMX	PYR	TMP-SMX	PYR	TMP-SMX	TMP-SMX
Torre <i>et al</i> , 1998 ⁷⁾	Italy	NA	Prospective, randomized study	37	40	32.4 ± 4.5	34.0 ± 6.4	NA	NA	PYR plus sulfadiazine; 50 mg/day, 60 mg/kg/day; 30 days	TMP-SMX; 10 mg/kg/day, 50 mg/kg/day; 30 days	TMP-SMX
Arens <i>et al</i> , 2007 ⁸⁾	South Africa	1992–2003	Retrospective study	18	25	34 (32–41)	31 (27–34)	43 (8–77)	14 (4–25)	PYR plus sulfadiazine; NA; NA	TMP-SMX; NA; NA	NA
Kongsangdao <i>et al</i> , 2008 ⁹⁾	Thailand	NA	Prospective, randomized study	20	10	38.9 ± NA	34.2 ± 10.7	44.7 ± NA	73.0 ± 44.2	PYR plus sulfadiazine; 50 or 100 mg/day, 4 to 6 g/day; 6 weeks	TMP-SMX; 10 mg/kg/day, 50 mg/kg/day; 6 weeks	TMP-SMX
Goswami <i>et al</i> , 2015 ¹⁰⁾	India	2009–2013	Retrospective study	16	25	29.8 ± 8.2	33.4 ± 7.4	81.4 ± 18.6	83.12 ± 16.5	PYR plus sulfadiazine; 200 mg loading dose, then 50 or 75 mg/day, 4 g/day; 4–6 weeks	TMP-SMX plus clindamycin; 20 mg/kg/day, 100 mg/kg/day, 600 mg/day; 4–6 weeks	TMP-SMX

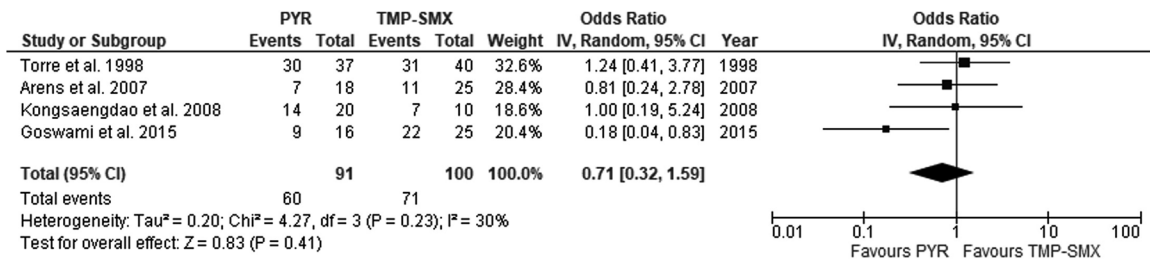
PYR, pyrimethamine; TMP-SMX, trimethoprim-sulfamethoxazole; NA, not applicable.

考 察

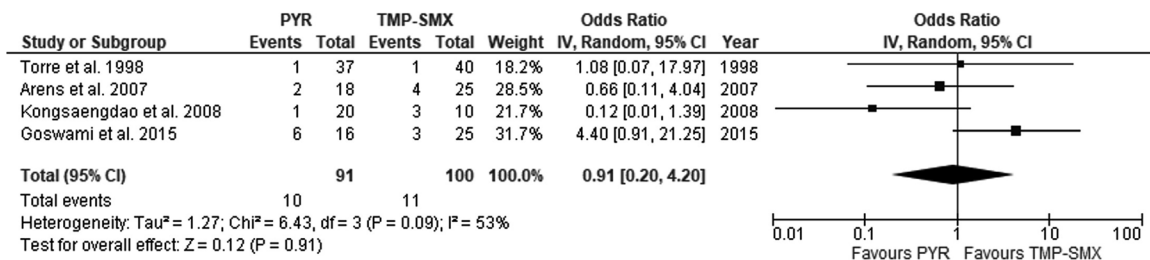
本研究では、トキソプラズマ脳症に対するPYRとTMP-SMXによる効果と安全性をメタ解析により明確にできたことから、今後の有効な治療方法について検討を行っていくための一助になるものと考ええる。治療薬の承認状況は国によって大きく異なるが、国内未承認薬であるPYRをエイズ治療薬研究班から取り寄せるまでの治療の選択肢として、TMP-SMXによる治療は有用である。HIV感染症とその合併症 診断と治療ハンドブック第4.1版⁴⁾においても「エイズ治療薬研究班からの薬剤入手に時間を要する場合には、TMP-SMXによる治療を迅速に開始することが望ましい」と記載されており、「TMP-SMXの治療反応性は、推奨レジメントと遜色がない印象がある」との見解が示されている。Prosty らの1,959人を対象としたメタ解析¹¹⁾においてもTMP-SMXはPYR（スルファジアジンもしくはクリンダマイシンを併用）と比較して臨床的反応や死亡率に有意差を認めなかった一方で、副作用が有意に低かったことが報告されており、本メタ解析と同様の結果であった。トキソプラズマ脳症を有する患者の背景はさまざまであり、臨床試験により免疫力や併存疾患等が異なる可能性がある。同一の臨床試験内でその効果を比較した研究のみを対象とした本メタ解析は、対象患者数は少ないものの、報告バイアス等に関する影響を少なくし、より直接的な検証ができたと考える。特に副作用に関しては、他と比べて研究間の異質性の割合が小さく ($I^2=7\%$) 信頼性が高いという結果であり、個々の患者背景と副作用プロファイルを考慮して薬剤を選択していくことも実臨床において重要である。後ろ向き研究、欠如データ、異質性および出版バイアスの存在については、本研究の限界であり今後検討していくべき課題であるが、実臨床に即した結果が得られたことから、本研究の成果は広く適応可能と考える。

日本のトキソプラズマ脳症に関して、日和見合併症の全国実態調査「日本におけるHIV感染症に伴う日和見合併症・悪性腫瘍の動向（日本医療研究開発機構エイズ対策実用化研究事業）」によると、AIDS指標疾患として報告されている頻度は2.2%（1995年から2021年までの累計）とけっして患者が多いとは言えない。そのため、日本国内で臨床試験を実施して治療効果を検証していくことが実質困難な状況であり、承認されている薬（TMP-SMX）のみではその治療に苦慮（アレルギーを含めた副作用発現時等）するのが実情である。国内未承認薬を取り寄せて、治療の選択肢を増やしていくことが重要であるが、PYRの副作用については、本研究でもその頻度が多いことが示されており、血液毒性の予防および軽減にホリナートを含む併用療法が推奨¹²⁾されている。しかしながら、ホリナー

Clinical response



Mortality



Side effect

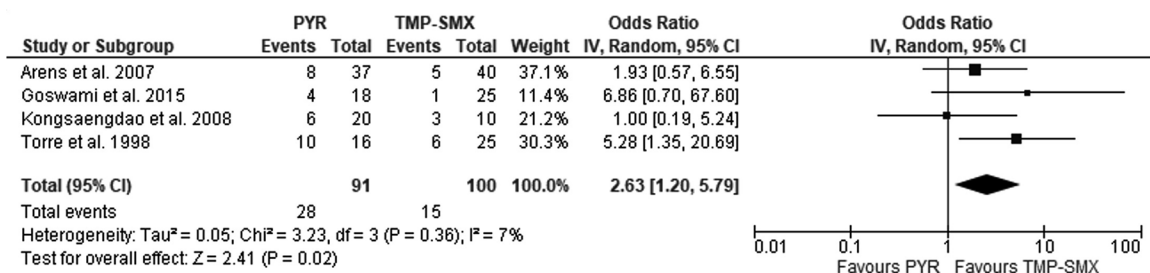


Fig. 2 Forest plot showing effect and safety of pyrimethamine versus trimethoprim-sulfamethoxazole in the treatment of *Toxoplasma gondii* encephalitis.

トに関しては日本国内でトキソプラズマ脳症に対する適応が得られていないため、実際に使用する際には適応外使用に関する手続きが必要である。実臨床において、さまざまな制限があるトキソプラズマ脳症に対する治療であるが、本研究の成果や国内未承認薬の使用といった選択肢を考慮し、使用できる資源をいかに有効に活用していくことができるか、考えていくことが重要である。

本成果は、トキソプラズマ脳症に対する有効な薬剤選択を示唆するものであるが、患者への適応にあたっては、本研究の制限や薬剤特性、病態、微生物学的情報などを考慮する必要があり、個々の患者に最適な治療薬を選択していくために、さらなる症例の蓄積など、今後の検討が必要である。

利益相反: 本研究における利益相反に相当する事項はない。

文 献

- 1) Montoya JG, Liesenfeld O : Toxoplasmosis. Lancet 363 : 1965-1976, 2004.
- 2) Cornford ME, Holden JK, Boyd MC, Berry K, Vinters HV : Neuropathology of acquired immune deficiency syndrome (AIDS) : report of 39 autopsies from Vancouver, British Columbia. Can J Neurosci 19 : 442-452, 1992.
- 3) Anders KH, Guerra WF, Tomiyasu U, Verity MA, Vinters HV : The neuropathology of AIDS : UCLA experience and review. Am J Pathol 124 : 537-557, 1986.
- 4) HIV 感染症とその合併症 診断と治療ハンドブック第 4.1 版. <https://www.acc.ncgm.go.jp/medics/treatment/handbook> (2024 年 4 月 1 日閲覧)
- 5) 厚生労働省エイズ治療薬研究班. <https://www.aidsdrug->

- mhlw.jp/aidsdrugmhlw/portal (2024 年 4 月 1 日閲覧)
- 6) Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, Shamseer L, Tetzlaff JM, Akl EA, Brennan SE, Chou R, Glanville J, Grimshaw JM, Hróbjartsson A, Lalu MM, Li T, Loder EW, Mayo-Wilson E, McDonald S, McGuinness LA, Stewart LA, Thomas J, Tricco AC, Welch VA, Whiting P, Moher D : The PRISMA 2020 statement : an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 372 : n71, 2021.
 - 7) Torre D, Casari S, Speranza F, Donisi A, Gregis G, Poggio A, Ranieri S, Orani A, Angarano G, Chiodo F, Fiori G, Carosi G : Randomized trial of trimethoprim-sulfamethoxazole versus pyrimethamine-sulfadiazine for therapy of toxoplasmic encephalitis in patients with AIDS. Italian Collaborative Study Group. *Antimicrob Agents Chemother* 42 : 1346-1349, 1998.
 - 8) Arens J, Barnes K, Crowley N, Maartens G : Treating AIDS-associated cerebral toxoplasmosis—pyrimethamine plus sulfadiazine compared with cotrimoxazole, and outcome with adjunctive glucocorticoids. *S Afr Med J* 97 : 956-958, 2007.
 - 9) Kongsangdao S, Samintarapanya K, Oranratnachai K, Prapakarn W, Apichartpiyakul C : Randomized controlled trial of pyrimethamine plus sulfadiazine versus trimethoprim plus sulfamethoxazole for treatment of toxoplasmic encephalitis in AIDS patients. *J Int Assoc Physicians AIDS Care (Chic)* 7 : 11-16, 2008.
 - 10) Goswami RP, Goswami RP, Rahman M, Ray Y, Tripathi SK : Alternative treatment approach to cerebral toxoplasmosis in HIV/AIDS : experience from a resource-poor setting. *Int J STD AIDS* 26 : 864-869, 2015.
 - 11) Prost C, Hanula R, Levin Y, Bogoch II, McDonald EG, Lee TC : Revisiting the evidence base for modern-day practice of the treatment of toxoplasmic encephalitis : a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 76 : e1302-e1319, 2023.
 - 12) Luft BJ, Remington JS : Toxoplasmic encephalitis in AIDS. *Clin Infect Dis* 15 : 211-222, 1992.

Comparative Efficacy and Safety of Pyrimethamine and Trimethoprim-Sulfamethoxazole in the Treatment of *Toxoplasma gondii* Encephalitis : A Meta-Analysis

Tomoki WATANABE, Satoshi ISOYAMA and Manabu KATUMI
Department of Pharmacy, National Center of Neurology and Psychiatry

Objective : This meta-analysis aimed to investigate the efficacy and adverse event profiles of pyrimethamine versus trimethoprim-sulfamethoxazole in the treatment of *Toxoplasma gondii* encephalitis.

Methods : Literature searches of PubMed, MEDLINE, and EMBASE databases were performed on June 18, 2024 using combined text words with the following MeSH/EMTREE terms: "Pyrimethamine," "Trimethoprim-sulfamethoxazole," and "Toxoplasmosis, Cerebral." Odds ratios with 95% confidence intervals for individual studies were calculated and pooled separately. Pooled estimates were combined using the inverse variance weighting scheme and random effects method.

Results : A systematic search identified 142 articles, of which four involving 191 patients were included in the final analysis. The clinical response and mortality rates did not differ significantly between the pyrimethamine and trimethoprim-sulfamethoxazole treatment groups. The side effect rate in patients treated with pyrimethamine was significantly higher than that in patients treated with trimethoprim-sulfamethoxazole.

Conclusions : Our results showed that both treatments were effective against *T. gondii* encephalitis. However, various factors, most of which were retrospective, limited the effectiveness of treatments.

Key words : *Toxoplasma gondii* encephalitis, pyrimethamine, trimethoprim-sulfamethoxazole, meta-analysis