

令和 2 年 6 月 8 日現在

機関番号：17401

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2019

課題番号：16K19615

研究課題名(和文)敗血症患者の救命率最大化を可能にする従来にない個別の薬物動態解析法の確立

研究課題名(英文)Development of novel dose individualization strategy for successful treatment in sepsis patients

研究代表者

尾田 一貴(Oda, Kazutaka)

熊本大学・病院・薬剤師

研究者番号：00753328

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：細菌感染症を治療するための薬(抗菌薬)は、正しい用法用量で治療効果を得て、副作用を未然に防がなければならない。しかし、特に重症細菌感染症においては用法用量の適正化が難しい。そこで患者毎に用法用量を適正化するための方法を検討した。その結果、高速液体クロマトグラフィ(HPLC)法による簡便な抗菌薬濃度測定方法に基づき、ベイズ推定(統計学的用法用量計算)に基づいた方法を開発した。この方法により目標血中濃度到達率が5割から9割近くに改善し、治療および副作用の回避に貢献することが明らかとなった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

患者毎の抗菌薬の体内での濃度推移を把握するためには、様々な患者における濃度推移を評価して、それをまとめた情報(母集団薬物動態モデル)を構築しておくことが効果的であり、いくつかの抗菌薬で構築した。とはいえ、濃度推移の予測が困難な場合には、実際に血液中の濃度を測定し、その後の濃度推移を把握するための手段が必要である。その課題に対し、血中濃度測定方法を確立し、ベイズ推定を活用することが有効であることが、本研究で明らかになってきた。本研究の成果により、抗菌薬による感染症治療成績は向上することが期待できる。

研究成果の概要(英文)：Antibiotics must be used for successful treatment and preventing side effects in appropriate dosage, which has yet to be determined particularly in patients with severe infections. We therefore investigated the strategy for dose individualization. As the results, high-performance liquid chromatography (HPLC) methods allowed to measure antibiotics concentrations. The measurement allowed the strategy based on Bayesian estimation (a statistical methods to calculate individual dosage) to improve target concentration range attainment rate from 50% to 90%, and to contribute to successful treatment and preventing side effects.

研究分野：感染症内科学

キーワード：感染症 抗菌薬 薬物動態 薬剤耐性菌 個別化医療

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

敗血症患者における抗菌薬の血中濃度不足は、30分単位で救命率を劇的に低下させ、救命を困難にする大きな原因となっている (Kumar et al. Crit. Care Med. 2006)。その血中濃度不足は、敗血症に対する必要な生体反応 (炎症の惹起)、輸液負荷 (循環血流量の増大) 等による、抗菌薬の排泄能、及び分布容積の増大が原因である (Roberts et al. Crit. Care. 2015)。従って、十分な増量が必要となるが、過度の増量は有害事象を惹起する (Roberts et al. Int. J. Antimicrob. Agents. 2010)。さらに症状が進行し臓器傷害が惹起されれば体内動態は一変し、減量せざるを得なくなり、血中濃度のコントロールが極めて困難になる。このように敗血症患者の薬物動態は極めて複雑であり、個体間変動は極めて大きいことが知られている (Öbrink et al. Antimicrob Agents. Chemother. 2015)。従って敗血症患者を救命するためには、敗血症患者における特有の薬物動態を解明することで、薬物動態の変動に応じた個別投与量の確立が急務である。

しかし、従来の健康成人や慢性疾患患者等の安定した定常状態を仮定した薬物動態解析では、敗血症時の薬物動態が常に非定常状態であることにより、敗血症患者では全く不適切である。さらに、従来の血中濃度測定を基盤とした個別投与最適化 (Therapeutic drug monitoring: TDM) もまた定常状態を仮定しているため、実施が困難である。なぜならば、薬物動態が明らかでなければ、いつ血中濃度を測定するべきかも全く不明であるために、TDM の実施のためには多くの血中濃度測定を必要とするが、敗血症患者の超急性期には多くの集中治療介入が必要であり、頻回の血中濃度測定による TDM は実質的に不可能である。

この非定常状態においても可能な薬物動態解析法として、我々は母集団薬物動態 (population pharmacokinetics: PPK) 解析に活路を見いだした。PPK 解析により、敗血症患者における抗菌薬の PPK パラメータを明らかにすることで、個別初期投与量の決定が可能となる。敗血症患者における PPK 解析の可能性を示す重要な知見として、我々は敗血症の治療に必須の抗菌薬であるバンコマイシンの PPK 解析を実施し、個別初期投与量を明らかにした (第 14 回国際 TDM 学会, Rotterdam, 2015)。そして非定常状態における個別の薬物動態解析が可能になれば、個体間変動が明らかとなるために、血中濃度の変動の最も大きい時期を明らかにしてその時点での是正など、従来の概念を覆す非定常状態における効率的な TDM の手法が確立される。

2. 研究の目的

本申請では、敗血症患者の救命率最大化を最終目的とし、敗血症治療に用いられている主な抗菌薬 (メロペネム、ドリペネム、セフェピム、セフトジジム、ピペラシリン、ダプトマイシン、リネゾリド、バンコマイシン、計 8 剤) について、血中濃度の液体クロマトグラフィ (HPLC) もしくは液体クロマトグラフ/タンデム型質量分析器 (LC-MS/MS) を用いた精密な測定法を確立し、PPK 解析により個別初期投与量を決定し、妥当性を検証する。そして、従来の概念を覆す非定常状態における効率的な TDM の手法を確立するために、血中濃度の変動の大きい時期を明らかにする。

3. 研究の方法

(1) 抗菌薬濃度測定方法の確立

敗血症患者からの血液検体の採取を開始し、HPLC による精密で迅速簡便な血中濃度測定法を開発する。得られた血液検体は、速やかに遠心分離 (3000 rpm, 5 min) して血清とし、-80 の冷凍庫に保管する。市販の対象抗菌薬の標準試薬、内部標準物質、血清を購入し、内部標準検量線法により、血中濃度決定を試みる。除タンパクのためのサンプル処理法にはアセトニトリルによる有機溶媒添加法、限外ろ過フィルターによる濾過法、過塩素酸添加法を適用した。溶離液としては、水系に 20 mM リン酸緩衝液 (PH 2.8)、有機系に 100%アセトニトリルを使用し、流速を 0.8 mL/min としグラディエントモードにより分析を行った。

(2) 母集団薬物動態解析

PPK 解析には非線形混合効果モデリング法 (NONMEM) にて実施し、ソフトウェアとして NONMEM® (ICON, Dublin, Ireland) を使用した。

(3) 敗血症患者の救命のための、非定常状態における TDM の手法を開発する。

構築した PPK モデルに基づいてベイズ推定を実施して投与量を調整 (Bayes-TDM) した群および、ベイズ推定実施前の投与量調整群において、目標血中濃度到達率を評価した。

4. 研究成果

(1) 持続腎代替療法を施行した患者におけるバンコマイシンの母集団薬物動態解析結果およびベイズ推定による投与量調整

持続腎代替療法 (CRRT) を施行した患者における抗菌薬の体内動態は複雑であり、制御する方法が課題であった。そこで、有効血中濃度域が狭い (ここでは血中トラフ濃度として 10-20 μ g/mL と定義) バンコマイシンについて PPK モデルを構築した (表 1)。患者 17 名において構築した。バンコマイシンクリアランスは CRRT によるもの (CL_{CRRT}) および非 CRRT によるもの (すなわち体からの消失を示す、 $CL_{nonCRRT}$) に区別された。特に $CL_{nonCRRT}$ は、乏尿によってその値が 0.16 倍に減少することを明らかにした。次に、この PPK モデルに基づいた投与设计ノモグラムを表 2 に示す。とくに、ろ液流量の速度および乏尿によって、バンコマイシン開始時に個別化投与设计が可能となった。

そして、この PPK モデルに基づいた Bayes-TDM の結果、目標血中濃度到達率 (血中トラフ濃度として 10-20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ と定義) として、従来の方法では 53.8% であったが Bayes-TDM 適用群は 87% と有意に上昇したことが明らかとなった (図 1 a)。さらに血中トラフ濃度のばらつきを示す分散も、有意に減少したことが明らかとなった (図 1 b)。

表 1 . CRRT 患者におけるバンコマイシンの母集団薬物動態モデル

$$CL (l/h) = CL_{\text{nonCRRT}} + CL_{\text{CRRT}}$$

$$CL_{\text{nonCRRT}} = \theta_1 \times \theta_2^{\text{RUC}} \times \exp. (\eta_1)$$

$$CL_{\text{CRRT}} = \theta_3 \times \text{Effluent flow rate}$$

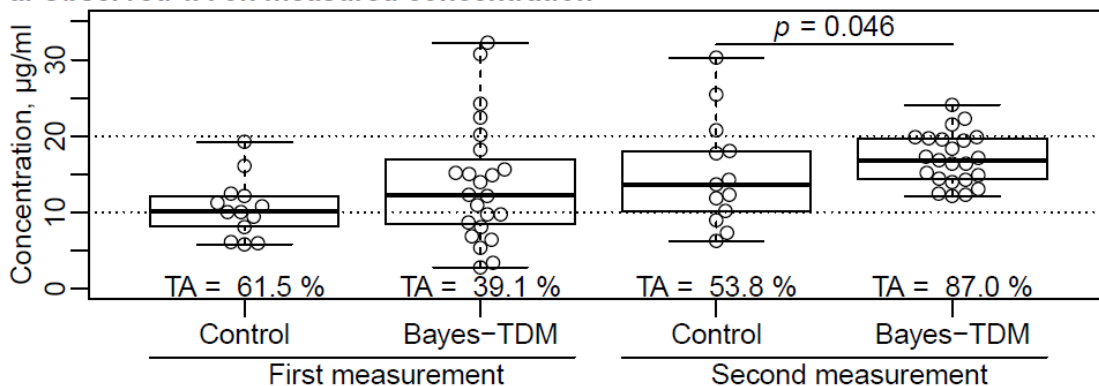
$$V_{\text{dss}} (l/70 \text{ kg}) = \theta_4 \times \text{BW}/70 \times \exp. (\eta_2)$$

Fixed-effect parameter	Value (RSE %)	Bootstrap estimation ^b	
		Median	95% CI
θ_1	2.12 (10.8)	2.23	1.50–3.43
θ_2	0.16 (10.3)	0.18	0.09–0.24
θ_3	0.672 FIXED ^a		
θ_4	91.3 (13.9)	88.9	80.5–99.4
Inter-individual or residual variability			
	Value ^c (RSE %) [shrinkage %]	Median	95% CI
ω_1	30.4 (39.5) [20.0]	28.4	18.8–31.9
ω_2	35.3 (45.4) [12.2]	31.6	16.8–38.2
σ	15.7 (29.3) [14.2]	15.6	11.2–18.2

表 2 . CRRT 患者におけるバンコマイシンの投与設計ノモグラム

Effluent flow rate, l/h	RUC- every 12 h	RUC+	
		every 12 h	every 24 h
3.0	23.1	11.2 (0.48)	26.2 (0.57)
2.0	18.2	7.5 (0.41)	16.9 (0.46)
1.5	16.0	5.9 (0.37)	12.8 (0.40)
1.2	14.7	4.9 (0.33)	10.5 (0.36)
1.0	13.9	4.3 (0.31)	9.1 (0.33)
0.8	13.0	3.7 (0.28)	7.8 (0.30)
0.6	12.2	3.1 (0.25)	6.4 (0.26)

a. Observed TA on measured concentration



b. Observed variance on measured concentration

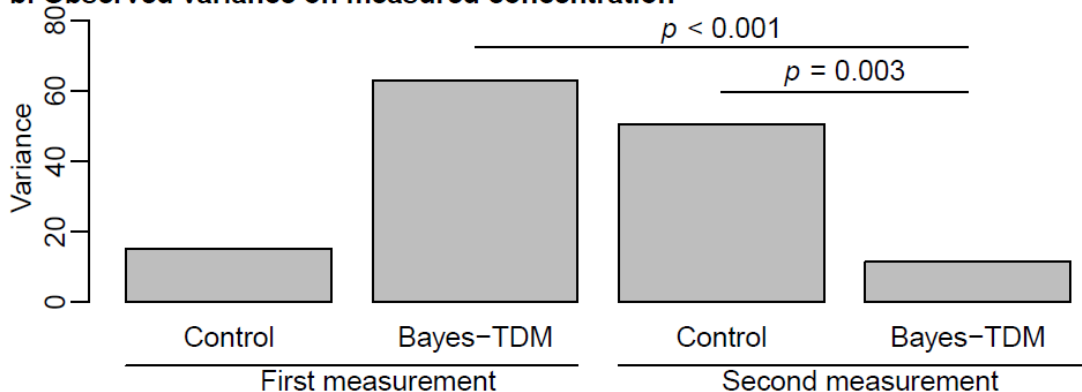


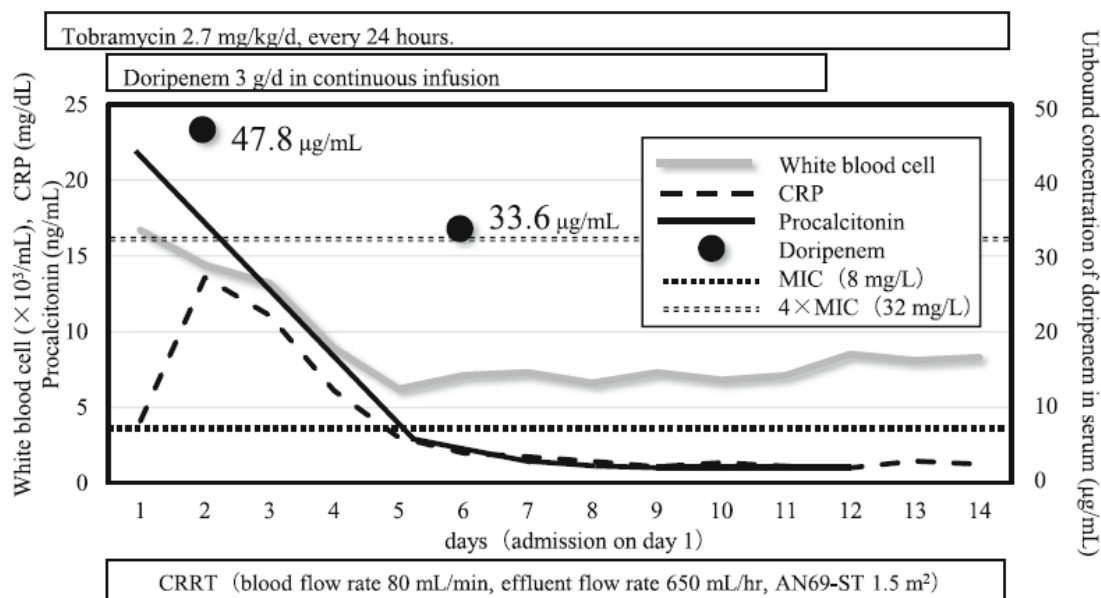
図 1 . ベイズ推定に基づいた投与量調整の結果 . a: 目標血中濃度 (10-20 $\mu\text{g}/\text{mL}$) への到達率、b: 各群における分散の比較

本手法はコンピュータによる計算を必要とするが、ソフトウェアを開発することによって広く普及させることが容易である。そこで実際にソフトウェアを開発し、知的財産権を出願した (発明の名称 : 薬物動態解析方法、薬物動態解析装置及びプログラム、出願番号 : 2016-137515)。本ソフトウェアを普及させるために、現在各種企業と交渉中である。

(2) 持続腎代替療法を施行した患者におけるドリペネムの持続投与による敗血症患者の治療
 ドリペネムは様々な菌に対して抗菌活性を有する広域スペクトラム抗菌薬である。特に緑膿菌に対して優れた抗菌活性をもつが、感受性が低下すればその使用は制限される。その一方で、ドリペネムなどのラクタム系抗菌薬は比較的安全性が高いとされており、例え耐性と判断された緑膿菌においても、そのMICを指標に投与量を調節することにより、治療効果を発揮させることが出来ると考える。そこで実際にドリペネム耐性緑膿菌(MIC = 8 mg/L)による肺炎患者(CRRT 施行中)において、血中濃度を測定することによってMICの4倍の濃度を指標に投与量をモニタリングした。ドリペネムの血中濃度測定方法はHPLC法にて確立した。

その結果、目標血中濃度を緑膿菌の最小発育阻止濃度(MIC、4 mg/L)の4倍とした際には、3g/dの投与量によって、47.8 µg/mL、33.6 µg/mLの血中濃度が得られることを明らかにした。この治療方法により、患者の肺炎治療は成功し、CRRTからの離脱および退院に繋がった。

本患者は、ドリペネム以外の抗菌薬の選択肢が極めて限られており、他薬としてはコリスチンという副作用の強い選択肢しかなかった。本研究の成果は、毒性の強い抗菌薬の使用を回避することが可能であり、副作用による医療安全上の諸問題に大きく貢献するとともに、実際の患者の治療成績に貢献することが可能と考える。



(3) 腎機能低下患者におけるセフェピムの、バイズ推定を活用した投与量調整

セフェピムは様々な菌に対して抗菌活性を有する広域スペクトラム抗菌薬である。特に緑膿菌に対して優れた抗菌活性をもち、肺炎の治療におけるキードラッグの一つである。その一方で、セフェピムは濃度依存性の副作用として意識障害が報告されていることから、患者個別の生理機能に基づいた適切な投与量調整が求められる。しかしその生理機能の予測が困難な症例や、実際に意識障害を鑑別する際に他薬が使いづらい場合には、投与量調整して継続せざるを得ない場合がある。そこでセフェピムを投与している緑膿菌肺炎患者において、失語を主とする意識障害を認めためたために、他薬が使用できないことを確認したうえで意識障害の鑑別としてセフェピムの血中濃度を測定し、投与量調整を試みた。セフェピムの血中濃度測定方法はHPLC法にて確立した。

その結果、通常治療濃度(22 から 35 µg/mL 以下)を大きく逸脱する高濃度(71.3 mg/L)を認めた。そこでBayes-TDMを実施し投与量調整を行ったところ、神経障害からの離脱が得られ肺炎の治療は完遂した。

ドリペネムの症例と同様、本患者はセフェピム以外ではコリスチンを使用せざるを得ない状態であった。この課題に対して、血中濃度測定を実施し、セフェピムの用法用量を適切に調節することで、患者の治療およびセフェピムによる副作用からの回避に至ったことは、医療安全上大きなメリットがあると考えられる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Oda Kazutaka, Jono Hirofumi, Kamohara Hidenobu, Nishi Kazuhiko, Tanoue Naomi, Saito Hideyuki	4. 巻 37
2. 論文標題 Development of Vancomycin Dose Individualization Strategy by Bayesian Prediction in Patients Receiving Continuous Renal Replacement Therapy	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Pharmaceutical Research	6. 最初と最後の頁 108 ~ 108
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s11095-020-02820-0	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Oda Kazutaka, Jono Hirofumi, Sagishima Katsuyuki, Saito Hideyuki	4. 巻 in press
2. 論文標題 Augmented teicoplanin clearance through probable adsorption onto a polymethyl methacrylate (PMMA) hemofilter during continuous venovenous hemodiafiltration	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Infection and Chemotherapy	6. 最初と最後の頁 in press
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jiac.2020.04.001	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Oda Kazutaka, Miyakawa Toshikazu, Katanoda Tomomi, Hashiguchi Yumi, Iwamura Koji, Nosaka Kisato, Yamaguchi Ayami, Jono Hirofumi, Saito Hideyuki	4. 巻 26
2. 論文標題 A case of recovery from aphasia following dose reduction of cefepime by bayesian prediction-based therapeutic drug monitoring	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Infection and Chemotherapy	6. 最初と最後の頁 498 ~ 501
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jiac.2019.10.006	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Oda Kazutaka, Katanoda Tomomi, Hashiguchi Yumi, Kondo Shoji, Narita Yuki, Iwamura Koji, Nosaka Kisato, Jono Hirofumi, Saito Hideyuki	4. 巻 26
2. 論文標題 Development and evaluation of a vancomycin dosing nomogram to achieve the target area under the concentration-time curve. A retrospective study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Infection and Chemotherapy	6. 最初と最後の頁 444 ~ 450
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jiac.2019.11.009	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Oda Kazutaka, Kamohara Hidenobu, Katanoda Tomomi, Hashiguchi Yumi, Iwamura Koji, Nosaka Kisato, Jono Hirofumi, Saito Hideyuki	4. 巻 5
2. 論文標題 Continuous high-dose infusion of doripenem in a pneumonia patient infected by carbapenem-resistant <i>Pseudomonas aeruginosa</i> : a case report	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Pharmaceutical Health Care and Sciences	6. 最初と最後の頁 15 ~ 15
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s40780-019-0144-4	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 -

[学会発表] 計12件(うち招待講演 7件/うち国際学会 2件)

1. 発表者名 尾田一貴, 城野博史, 齋藤秀之
2. 発表標題 持続腎代替療法における薬物の個別投与設計への課題
3. 学会等名 第 28 回 日本医療薬学会年会(招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 尾田一貴, 片野田朋美, 宮川寿一, 野坂生郷, 川口辰哉, 城野博史, 齋藤秀之
2. 発表標題 薬剤師を支える PK/PD 理論 医療従事者ならびに外来患者を対象とした AMR 対策における情報発信
3. 学会等名 第79回九州山口薬学大会(招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 尾田一貴
2. 発表標題 持続腎代替療法施行中の患者におけるメロペネムの母集団薬物動態解析による適正投与量の設定
3. 学会等名 第187回熊本県病院薬剤師会研修会(招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 尾田 一貴、城野 博史、齋藤 秀之
2. 発表標題 持続血液透析施行患者における母集団薬物動態解析を活用した薬物投与量個別化の確立に向けて
3. 学会等名 日本薬学会第138年会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 尾田 一貴、城野 博史、蒲原 英伸、山本 達郎、齋藤 秀之
2. 発表標題 PK/PD modeling & simulation を駆使した多剤耐性菌感染症に対する抗菌薬の個別化投与設計
3. 学会等名 第45回日本集中治療医学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kazutaka Oda, Hirofumi Jono, Hidenobu Kamohara, Kazuhiko Nishi, Hideyuki Saito
2. 発表標題 Usefulness of the Bayesian estimation based TDM for vancomycin dose individualization in patients with continuous renal replacement therapy
3. 学会等名 15th International congress of therapeutic drug monitoring & clinical toxicology (IATDMCT) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 尾田 一貴、城野 博史、齋藤 秀之
2. 発表標題 持続血液透析施行患者における母集団薬物動態解析を活用した薬物投与量個別化の確立に向けて
3. 学会等名 日本薬学会第138年会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kazutaka Oda, Hirofumi Jono, Hideyuki Saito
2. 発表標題 Optimization of vancomycin dose by the Bayesian estimation-based TDM in patients with continuous renal replacement therapy
3. 学会等名 日本薬物動態学会第32回年会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 尾田一貴, 城野博史, 蒲原英伸, 西一彦, 齋藤秀之
2. 発表標題 持続腎代替療法施行中の患者におけるメロペネムの母集団薬物動態解析による適正投与量の設定
3. 学会等名 第35回日本TDM学会・学術大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kazutaka ODA, Hirofumi JONO, Hideyuki SAITO
2. 発表標題 Clinical pharmacometrics for individualized dosing of teicoplanin
3. 学会等名 World conference on Pharmacometrics (WCoP) 2016 (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 尾田一貴, 城野博史, 蒲原英伸, 西一彦, 齋藤秀之
2. 発表標題 持続腎代替療法施行患者におけるバンコマイシンの母集団薬物動態モデルの構築とベイズ推定によるTDMの有用性の評価
3. 学会等名 日本薬学会 第137年会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 尾田一貴, 城野博史, 蒲原 英伸, 西 一彦, 齋藤 秀之
2. 発表標題 Clinical pharmacometrics - based TDM を活用した持続腎代替療法施行時のバンコマイシンの個別投与量最適化
3. 学会等名 第44回日本集中治療医学会学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計2件

産業財産権の名称 薬物動態解析方法、薬物動態解析装置及びプログラム	発明者 尾田 一貴	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、PCT/JP2017/023151	出願年 2017年	国内・外国の別 外国

産業財産権の名称 薬物動態解析方法、薬物動態解析装置及びプログラム	発明者 尾田一貴	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、2016-137515	出願年 2016年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔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
---------	---------------------------	-----------------------	----