

令和 4 年 6 月 18 日現在

機関番号：17501

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K07167

研究課題名(和文) 発熱性好中球減少症時の抗菌薬適正使用と予後改善を志向した新規バイオマーカーの開発

研究課題名(英文) Development of new biomarkers aimed at proper use of antibacterial agents and improvement of prognosis in patients with febrile neutropenia

研究代表者

伊東 弘樹 (Itoh, Hiroki)

大分大学・医学部・教授

研究者番号：50420641

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、発熱性好中球減少症(FN)に対して感染症を鑑別でき、かつ予後を予測できる新規バイオマーカーとしてのmid-regional pro-adrenomedullin(MR-proADM)の有用性を検討することを目的とした。本研究の対象は大分大学医学部附属病院血液内科病棟にて、造血幹細胞移植を予定している血液悪性腫瘍患者とした。22症例、24エピソードにおいて、血漿中MR-proADM濃度はFN後期のDay16が最も高値を示し、次にFN初期のDay4が高値を示した。各種パラメータの相関性を評価したとこと血漿中MR-proADM濃度は血漿中プレセプシン濃度のみと正の相関性を示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本検討より、血液悪性腫瘍患者のFN発症後に血漿中MR-proADM濃度が最も高くなる時期が明らかになった。また、血液悪性腫瘍患者におけるFN発症後の血漿中MR-proADM濃度の感染症診断能および予後予測能が明らかとなることで、感染症を診断でき、かつ予後悪化を回避可能なMR-proADM濃度が算出されると期待される。そのため、本研究計画より、将来的に血液悪性腫瘍患者がFNを発症した際の広域抗菌薬による初期経験的治療の可否が血漿中MR-proADM濃度で判断できることが期待され、広域抗菌薬の「不必要使用」の減少に繋がるものと期待される。

研究成果の概要(英文)：In this study, we examined the usefulness of mid-regional pro-adrenomedullin (MR-proADM) as a novel biomarker that can diagnose infectious diseases of febrile neutropenia (FN) and predict the prognosis. The subjects of this study were patients with hematopoietic malignancies who underwent hematopoietic stem cell transplantation in the hematology ward of Oita University Hospital. In 22 cases and 24 episodes, plasma MR-proADM concentration was highest on day 16 in the late FN, followed by day 4 in the early FN. The correlation of various parameters was evaluated. The plasma MR-proADM concentration showed a positive correlation with the plasma presepsin concentration only.

研究分野：医療薬学

キーワード：MR-proADM バイオマーカー 血液悪性腫瘍 発熱性好中球減少症

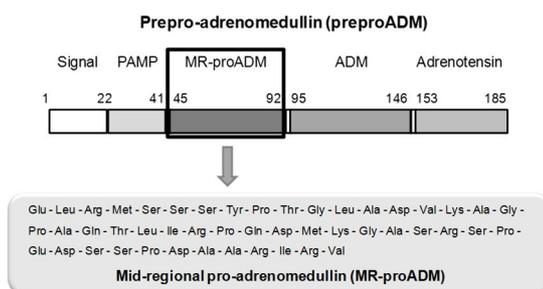
### 1. 研究開始当初の背景

血液悪性腫瘍(Hematologic malignancy: HM)は多能性造血幹細胞から各血液細胞へと分化・成熟する過程で生じた悪性腫瘍の総称であり、代表的なものとして白血病・悪性リンパ腫・多発性骨髄腫がある。HMの治療は一部を除き、化学療法、放射線療法および造血幹細胞移植がほとんどを占める。化学療法剤の中には骨髄抑制を示す殺細胞性の抗悪性腫瘍薬が多く、また放射線治療の代表的な有害事象にも好中球減少・貧血などが存在する。造血幹細胞移植に関しては、移植前に大量の化学療法と放射線療法を行うため、ほとんどの造血細胞、特に好中球が減少する。好中球は感染防御に機能する代表的な免疫細胞であるため、好中球が減少したHM患者では易感染性の宿主が多く、発熱する患者が高頻度で認められる。HM患者の発熱の原因としては感染症以外にも、輸血による発熱、腫瘍熱、薬剤熱、移植片対宿主病、リンパ腫に加え、びまん性肺出血など主疾患とは別の疾患の合併による発熱などが挙げられる。

好中球数が $<500/\mu\text{L}$ 、または $<1000/\mu\text{L}$ で48時間以内に $<500/\mu\text{L}$ に減少すると予測される状態で生じた腋窩体温 $37.5$ 以上の発熱は、発熱性好中球減少症(Febrile neutropenia: FN)と定義され、重症化を回避する目的で抗緑膿菌作用を有する広域スペクトルな抗菌薬による初期経験的治療が各種ガイドラインで推奨されている。FNはHM患者で生じる頻度が高いが、上述したようにHM患者では感染症以外にも様々な理由で発熱することが知られている。また、易感染性宿主であるため、少量の菌量で容易に感染症を発症するため、血液培養で陰性となる場合が多く診断および他の原因との鑑別が難しい。そのため、発熱が長期間に及ぶ場合、漠然と抗菌薬による加療が続けられることが多い。近年、我が国でも薬剤耐性(AMR)アクションプランが制定されたように、広域抗菌薬の不必要な長期使用は感染症の将来を考慮した場合、避けるべき重要な事項である。しかしその一方で、抗菌薬による加療を回避した結果、感染症による予後が悪化することは絶対に避ける必要がある。これらの問題を解決するためには、HM患者のFN時に発熱の原因が感染症か否かを鑑別することが可能であり、かつ予後を予測することが出来る有用なバイオマーカーが必要である。我々はそのバイオマーカーとして midregional - proadrenomedullin (MR-proADM) に着目した。

### 2. 研究の目的

MR-proADMは、心臓や血管、体液量の恒常性維持に關与する生理活性ペプチド adrenomedullin(ADM)の前駆ペプチドである prepro-adrenomedullin (preproADM)の中央領域フラグメントである(図1)。ADMと異なって血液中で安定であり、その血漿中濃度は心血管疾患、腎不全、市中肺炎や敗血症等の感染症において強力な予後予測因子となることが相次いで報告されている。また、近年実施された前向きコホート研究において、HM患者の発熱時に感染症を予測するバイオマーカーとしてプ



ロカルシトニン(PCT)よりも優れていることが報告された。しかし、より感染症との鑑別が必要であるHM患者のFN時に限定してバイオマーカーとしての有用性を検討した報告は存在しない。また、MR-proADMは、様々な疾患に対する予後を予測する因子としての有用性が多数報告されているが、HM患者におけるFN時の予後に関する検討も存在しない。そのため、HM患者のFNにおける感染症診断や予後予測バイオマーカーとしての有用性については未だ議論の余地があるのが現状である。

本研究では、MR-proADMを利用したHM患者におけるFN時での感染症の新しい診断方法を開発し、将来的な広域抗菌薬使用量の減少および予後改善を目的とした個別化療法を展開することを目的とした。

### 3. 研究の方法

対象は2020年3月17日から2024年3月31日までに、大分大学医学部附属病院血液内科病棟にて、治療により好中球数が $500/\mu\text{L}$ 未満へ減少すると予測される血液悪性腫瘍患者とした。なお、同一患者が再度FNを発症した場合は、再度リクルートし本研究の対象とした。対象患者より同意取得後、FN発症後の通常診療の朝の採血時に研究用としてEDTA含有の採血管に静脈血 $3\text{ mL}$ を採取した。遠心分離後、血漿をMR-proADM測定用( $250\mu\text{L}$ )、PCT測定用( $120\mu\text{L}$ )、プレセプシン測定用( $120\mu\text{L}$ )、その他(余り)に分注し、 $-80$ にて冷凍保存した。血漿中のMR-proADM濃度の測定は、申請者が近年確立した特異度の高い超高速高分離液体クロマトグラフトンデム型質量分析装置を利用した測定系を用いた(Iwao et al., J Pharm Biomed Anal, 2020)。また、感染症時に血漿中濃度が上昇し、診断や治療効果の確認目的に臨床現場で頻用されているCRP濃度は電子カルテより調査した。さらには、近年敗血症の優れた診断マーカーとして期待されてい

る PCT およびプレセプシンは市販の ELISA キットを用いて測定した。

評価・解析方法については、まず FN 発症後における血漿中 MR-proADM 濃度推移、血漿中プレセプシン濃度推移および血漿中 PCT 濃度推移を確認し、それぞれどのポイントで最も濃度が高値を示すか比較した。また、全ポイントにおいて血漿中 MR-proADM 濃度と血漿中プレセプシン濃度、血漿中 PCT 濃度および CRP 濃度との相関性を spearman の順位相関係数を用いて解析した。

#### 4. 研究成果

対象は 26 症例、28 エピソードであり、全患者検体のリクルートは完了した。現在までに、そのうち血漿中 MR-proADM 濃度は全症例測定が完了し、血漿中 PCT 濃度および血漿中プレセプシン濃度は 22 症例、24 エピソード分の測定が完了している。

24 エピソードのうち、男性は 9 例、女性は 15 例であった。年齢、身長、体重の中央値[四分位範囲]はそれぞれ 60.0 [52.5-64.0]歳、162.8 [156.2-170.4] cm、53.7 [44.1-59.3] kg であり、CRP 値および WBC 値の中央値はそれぞれ 0.64 [0.27-1.86] mg/dL および 0.64 [0.16-1.97] / $\mu$ L であった。

24 エピソードのうち FN 発症翌日 (Day1) に測定が実施された例数は 8 例であり、Day2-21 についてはそれぞれ 11、16、11、14、14、16、12、11、9、3、8、4、4、5、4、3、1、1、1、1 例であった。また、Day1 からの平均値  $\pm$  標準偏差は  $1.95 \pm 0.98$ 、 $1.84 \pm 1.30$ 、 $2.85 \pm 1.32$ 、 $5.56 \pm 4.14$ 、 $3.50 \pm 3.20$ 、 $3.96 \pm 3.40$ 、 $3.63 \pm 3.70$ 、 $4.36 \pm 3.07$ 、 $3.11 \pm 1.84$ 、 $4.37 \pm 2.94$ 、 $3.95 \pm 2.74$ 、 $3.78 \pm 3.03$ 、 $5.01 \pm 3.59$ 、 $3.53 \pm 4.60$ 、 $2.93 \pm 3.44$ 、 $6.03 \pm 3.15$ 、 $5.09 \pm 2.85$ 、1.65、5.16、2.54、3.21 ng/mL であり、FN 後期の Day16 が最も高値を示し、次に FN 初期の Day4 が高値を示した。また、症例毎にばらつきが非常に大きかった。個別に推移を検討したところ、Day4-5 に最も高値を示す例が 9 例と多く、Day10 以降に最も高値を示す例も 9 例 (Day10 : 3 例、Day12 : 3 例、Day15 : 1 例、Day16 : 1 例、Day19 : 1 例) と多かった。一方、血漿中 PCT 濃度の平均値は Day4、Day6、Day15 の順に高く、個別では FN 初期に最も高値を示す症例が多かった (Day2 : 4 例、Day3 : 1 例、Day4 : 2 例、Day5 : 4 例、Day6 : 2 例)。血漿中プレセプシン濃度の平均値は Day4、Day6、Day17 の順に高く、個別では血漿中 PCT 濃度よりも FN 初期に最も高値を示す症例が多かった (Day1 : 2 例、Day2 : 3 例、Day3 : 4 例、Day4 : 4 例、Day5 : 2 例、Day6 : 4 例)。

全 157 ポイントにおける血漿中 MR-proADM 濃度、血漿中プレセプシン濃度、血漿中 PCT 濃度および CRP 濃度の相関性を検討したところ、血漿中 MR-proADM 濃度は血漿中プレセプシン濃度のみと正の相関性を示したが ( $rs = 0.259$ 、 $p = 0.001$ )、血漿中 PCT 濃度 ( $rs = 0.038$ 、 $p = 0.728$ ) および CRP 濃度 ( $rs = 0.059$ 、 $p = 0.491$ ) とは有意な関連性を認めなかった。また、血漿中プレセプシン濃度と血漿中 PCT 濃度 ( $rs = 0.540$ 、 $p < 0.001$ ) および CRP 濃度 ( $rs = 0.196$ 、 $p = 0.020$ ) にも正の相関性が確認されたが、血漿中 PCT 濃度と CRP 濃度には有意な関連性は認められなかった ( $rs = 0.051$ 、 $p = 0.658$ )。

今後はそれぞれのバイオマーカー濃度と培養陽性率および予後との関連性を解析する予定である。培養陽性は、血液培養もしくはフォーカスが明らかとされている組織の培養(尿、喀痰等)において、常在菌でない菌が検出された場合と定義した。なお、日常診療と同様に、FN 時には血液培養を含む原因菌の探索ならびにカルテより CT 検査等の感染臓器の調査を行っている。また、抗菌薬および抗真菌薬の種類および投与量は限定せず、あくまで日常診療の範囲内としている。予後については、FN 発症 30 日および 180 日における生存率、FN 発症 180 日以内の再発率をそれぞれ調査する。感染症(培養陽性の有無)および予後(生存の有無および再発の有無)については、血漿中 MR-proADM、プレセプシン、PCT および CRP 濃度について 2 群間の比較を行い、両群に有意な違いが認められるか確認する。さらに、感染症の判別および予後を予測する有意な因子として血漿中 MR-proADM 濃度が抽出されるかロジスティック回帰分析を行う。また、時間依存性 ROC 曲線法により、それぞれのカットオフ値を算出する。

本検討により、HM 患者における FN 発症後の血漿中 MR-proADM 濃度の感染症診断能および予後予測能が明らかとなり、感染症を診断でき、かつ予後悪化を回避可能な MR-proADM 濃度が算出されると考える。

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 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Iwao M, Suzuki Y, Tanaka R, Koyama T, Ozaki E, Nakata T, Aoki K, Fukuda A, Sato Y, Kuriyama N, Fukunaga N, Sato F, Katagiri F, Ohno K, Shibata H, Mimata H, Itoh H.	4. 巻 183
2. 論文標題 Sensitive and selective quantification of mid-regional proadrenomedullin in human plasma using ultra-performance liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometry.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Pharm Biomed Anal	6. 最初と最後の頁 113168
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jpba.2020.113168.	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 Iwao M, Tanaka R, Suzuki Y, Nakata T, Aoki K, Fukuda A, Fukunaga N, Tatsuta R, Ohno K, Shibata H, Itoh H.	4. 巻 11
2. 論文標題 Association between MR-proADM concentration and treatment intensity of antihypertensive agents in chronic kidney disease patients with insufficient blood pressure control.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Sci Rep	6. 最初と最後の頁 21931
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-021-01403-2.	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 -

〔学会発表〕 計6件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 海土野恵理乃、田中遼大、小野寛之、龍田涼佑、伊東弘樹
2. 発表標題 小児発熱性好中球減少症患者におけるバンコマイシンの薬物動態解析
3. 学会等名 第30回日本医療薬学会年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 岩男元志、田中遼大、鈴木陽介、中田健、佐藤雄己、青木宏平、福田顕弘、福長直也、柴田洋孝、伊東弘樹
2. 発表標題 血圧コントロール不良な慢性腎不全患者におけるMR-proADM濃度と降圧治療抵抗性との関連性に関する検討
3. 学会等名 第40回日本臨床薬理学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 田中遼大、岩男元志、平松和史、伊東弘樹
2. 発表標題 発熱性好中球減少症の有無がバンコマイシンの小児薬物動態に与える影響
3. 学会等名 第68回日本化学療法学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 前田悠、田中遼大、龍田涼佑、伊東弘樹
2. 発表標題 血液悪性疾患患者を対象としたポリコナゾール血中濃度の個体内変動に影響を及ぼす因子の探索
3. 学会等名 第31回日本医療薬学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 岩男元志、田中遼大、鈴木陽介、中田健、青木宏平、福田顕弘、福長直也、龍田涼佑、大野恵子、柴田洋孝、伊東弘樹
2. 発表標題 血圧コントロールが不十分な慢性腎臓病患者におけるMR-proADM濃度と降圧薬の治療強度との関連
3. 学会等名 第15回次世代を担う若手医療薬科学シンポジウム
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 田中遼大、岩男元志、平松和史、伊東弘樹
2. 発表標題 発熱性好中球減少症の有無がバンコマイシンの小児薬物動態に与える影響～年代別の検討～
3. 学会等名 第69回日本化学療法学会西日本支部総会
4. 発表年 2021年

〔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
研究 分担 者	田中 遼大  (Tanaka Ryota)  (30781736)	大分大学・医学部・准教授    (17501)	

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
---------	---------