

令和 4 年 4 月 21 日現在

機関番号：12501

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2021

課題番号：19K16406

研究課題名(和文) 血液脳関門の薬物透過性を予測する血液マーカーに関する検討

研究課題名(英文) Exploration of blood marker that enable prediction of drug permeation through blood brain barrier

研究代表者

石川 雅之 (Ishikawa, Masayuki)

千葉大学・大学院薬学研究院・助教

研究者番号：40824561

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円

研究成果の概要(和文)：細菌性髄膜炎の21症例においてUCHL1およびGFAPの血中濃度は、薬物の脳移行を制御する血液脳関門の透過性を反映する髄液蛋白/血清アルブミン比(CSF-P/SA比)と有意な相関を認めなかった。よって本研究では血液脳関門の透過性を予測する血液マーカーを見出せなかった。一方、細菌性髄膜炎患者において、VCMの微生物学的有効性はCSF-P/SA比×VCMのトラフ血中濃度/起炎菌のMICと有意に相関することが示された。細菌性髄膜炎に対してVCMによる治療を行う際は血液脳関門の透過性の変動についても考慮する必要があるかもしれない。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究により、細菌性髄膜炎に対するバンコマイシン(VCM)の微生物学的有効性に、薬物の脳移行を制御する血液脳関門の透過性の変動が関与する可能性が示された。初期の抗菌薬治療の失敗が予後の悪化を招くと言われる細菌性髄膜炎の治療において、治療開始前の検査結果よりVCMの脳移行性を予測し、治療に活用することで細菌性髄膜炎の予後の改善につながる可能性がある。今後はVCM以外の薬物についても同様の検討を行うとともに血液脳関門の透過性の変動を簡便に予測できる血液マーカーについてさらなる検討を行うことで、脳における薬物の有効性や安全性の向上につながる可能性がある。

研究成果の概要(英文)：We evaluated the association between the blood level of UCHL1 and GFAP in 21 patients with bacterial meningitis and cerebrospinal fluid protein/serum albumin ratio (CSF-P/SA ratio) which reflects the extent of BBB disruption. The blood level of UCHL1 and GFAP did not show a significant association with CSF-P/SA ratio. Thus, we could not find a blood marker that enable prediction of BBB permeability in this study. On the other hand, we showed that CSF-P/SA ratio × vancomycin (VCM) serum trough concentration/VCM minimum inhibitory concentration (MIC) could be associated with microbiological efficacy of VCM for bacterial meningitis. This indicates that the extent of BBB disruption could be associated with microbiological efficacy of VCM in the patients with bacterial meningitis as well as VCM serum trough concentration and MIC.

研究分野：薬物動態

キーワード：血液脳関門 血液マーカー 中枢移行性

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

医薬品による痙攣や脳症、錐体外路症状等は、薬物が中枢神経に移行して発現する中枢神経系副作用である。これら中枢神経系副作用は、200種類以上の多くの医薬品で高頻度に発現し、重篤な転帰をたどることも多いため薬物療法を行う上で非常に重大な問題となっている。

薬物の中枢神経への移行は血液脳関門 (Blood Brain Barrier: BBB)によって制限されている。しかし、感染症による炎症状態や年齢等に応じて BBB の薬物透過性は大きく変動することが明らかになりつつある。BBB の薬物透過性の亢進は中枢神経系副作用の発現に関与する可能性がある。しかし、薬物療法を行う上で薬物の中枢移行性の変動についてはほとんど考慮されていない。

薬物の中枢移行性の変動を考慮した薬物療法の実現のためには、(1) 日常臨床で安全かつ高頻度に測定可能な、BBB の透過性を予測する血液マーカーを確立すること、(2) 薬物の中枢移行性の変動と薬物の中枢神経における効果発現との関連についての情報を集積することが必要である。例えば近年我々は、細菌性髄膜炎患者においてバンコマイシンの髄液移行率が BBB の透過性を反映する髄液蛋白/血清アルブミン比 (CSF-P/SA 比)と有意に相関することを示した (Ishikawa, et al., 2019)。CSF-P/SA 比は細菌性髄膜炎に対する VCM の微生物学的有効性と関連する可能性があるが、その関連については明らかとなっていない。

2. 研究の目的

薬物の中枢神経への移行性の変動を考慮した薬物療法の実現に向け、BBB の透過性を予測する血液マーカーを探索すること、BBB の透過性の変動と細菌性髄膜炎に対する VCM の微生物学的有効性との関連を明らかにすることを目的とする。

3. 研究の方法

(1) BBB の透過性を予測する血液マーカーの探索

BBB の透過性亢進を伴う外傷性脳損傷時に血中に漏出することが知られる、Ubiquitin Carboxy-Terminal Hydrolase 1 (UCHL1)および Glial Fibrillary acidic protein (GFAP)の血清中濃度と CSF-P/SA 比との相関を調べた。対象患者は 2019 年 4 月～2021 年 12 月に千葉大学医学部附属病院に入院していた細菌性髄膜炎患者とした。UCHL1 と GFAP の血清中濃度は ELISA 法により測定した。定量下限はそれぞれ 0.78 ng/mL および 0.156 ng/mL であった。髄液蛋白濃度はピロガロールレッド法により、血清アルブミンは bromocresol purple 法により測定した。同一日に測定された髄液蛋白濃度 と血清アルブミンにより CSF-P/SA 比を算出した。

(2) BBB の透過性変動と細菌性髄膜炎に対する VCM の微生物学的有効性との関連解析

2012 年 4 月～2021 年 6 月に千葉大学医学部附属病院において髄液からグラム陽性菌が検出され、VCM の点滴静注による治療を行った細菌性髄膜炎の患者を対象とした。VCM 治療前後における髄液検査が未実施であった患者、MIC 測定結果から起炎菌に対して有効と判断された VCM 以外の抗菌薬を併用していた患者は除外した。VCM トラフ血中濃度 (VCM_{ser})は化学発光免疫測定法により測定した。VCM 治療期間中の髄液培養の結果により効果判定を行い、陰性化した場合を微生物学的有効、陽性だった場合を微生物学的無効と判定した。 VCM_{ser} は効果判定日付近までに測定された最大値を、CSF-P/SA 比 は治療開始直前の値を微生物学的有効性と

の関連解析に用いた。連続変数は平均値±標準偏差、あるいは中央値（範囲）で表記した。平均値は Student の *t* 検定、名義変数は Fisher の正確確率検定により群間比較を行った。微生物学的有効性との関連について相関比 (η) を算出し、一元配置分散分析を行った。有意水準は 5% とした。

4. 研究成果

(1) BBB の透過性を予測する血液マーカーの探索

21 名の細菌性髄膜炎患者の 23 検体を解析対象とした。CSF-P/SA 比は中央値 0.023 (範囲 0.005-0.288) であり、BBB の透過性が様々な症例が対象となった。UCHL1 の血中濃度は BBB の透過性が亢進している症例を含む全ての症例において定量下限 (0.78 ng/mL) 未満であった。GFAP は 6 検体 (26.1%) において定量下限 (0.156 ng/mL) を超える血中濃度であった。定量できた検体の GFAP 血中濃度は中央値 0.900 (範囲, 0.189-1.305) であった。これら GFAP 血中濃度が定量可能であった症例 6 検体の CSF-P/SA 比は中央値 0.023 (範囲, 0.005-0.044) といずれも BBB の透過性はそれほど強く亢進していない症例であった。GFAP が定量下限未満であった症例 17 検体の CSF-P/SA 比は中央値 0.026 (範囲, 0.007-0.288) と BBB の透過性が大きく亢進していると判断される症例 (CSF-P/SA 比:0.07 以上) が 3 例含まれた。このように、GFAP 血中濃度と CSF-P/SA 比との間に明らかな関連は認められなかった。したがって、本研究においては BBB の透過性を予測する日常臨床で活用可能な血液マーカーを見出すことはできなかった。炎症等の様々な機序で亢進する BBB の透過性を反映する血液マーカーについて引き続き検討が必要と思われた。

(2) BBB の透過性亢進と細菌性髄膜炎に対する VCM の微生物学的有効性との関連解析

除外基準に該当した 12 名の除外後、12 名が解析対象となった。7 名 (58.3%) の患者において VCM が微生物学的有効と判定された。有効群 ($n = 7$) と無効群 ($n = 5$) において年齢や性別、効果判定日までの VCM 治療日数等の背景因子に統計学的に有意な差を認めなかった。有効群と無効群において VCM_{ser} は $17.7 \pm 7.9 \mu\text{g/mL}$ と $14.4 \pm 7.0 \mu\text{g/mL}$ 、起炎菌の VCM MIC (MIC_{VCM}) は 1.0 (1.0-2.0) と 1.0 (0.5-2.0)、CSF-P/SA 比は 0.045 ± 0.014 と 0.027 ± 0.016 であり、それぞれ単独では VCM の微生物学的有効性と統計学的に有意な相関を示さなかった。一方で、CSF-P/SA 比 $\times VCM_{ser}/MIC_{VCM}$ は有効群 (0.92 ± 0.52) において無効群 (0.28 ± 0.17) と比較して統計学的に有意に高く ($p = 0.04$) (図 1)、CSF-P/SA 比 $\times VCM_{ser}/MIC_{VCM}$ は VCM の微生物学的有効性と統計学的に有意な相関を認めた ($\eta = 0.61, p = 0.04$)。したがって、CSF-P/SA 比 $\times VCM_{ser}/MIC_{VCM}$ が細菌性髄膜炎に対する VCM の微生物学的有効性と関連する可能性が示された。

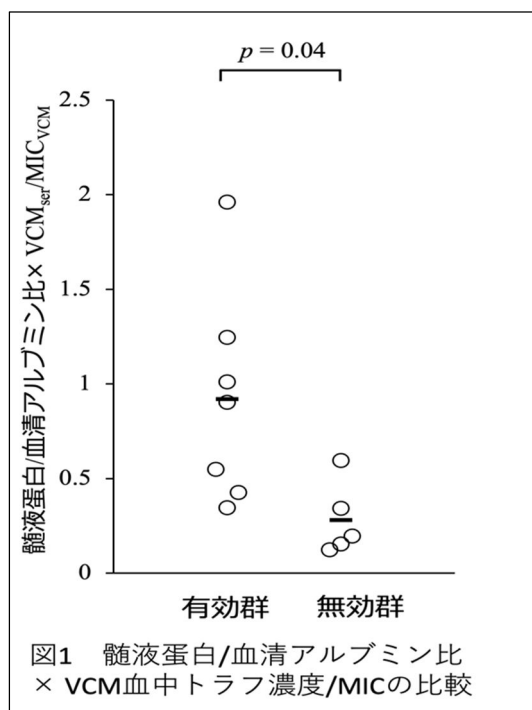


図1 髄液蛋白/血清アルブミン比 $\times VCM$ 血中トラフ濃度/MIC の比較

以上、本研究では BBB の透過性を予測する日常臨床で活用可能な血液マーカーを見出すことはできなかった。一方、VCM の血中濃度や起炎菌の MIC のみならず BBB の透過性の変動が細菌性髄膜炎に対する VCM の微生物学的有用性と関連する可能性を示した。初期の抗菌薬治療の失敗が予後の悪化を招くと言われる細菌性髄膜炎の治療において、治療開始前の検査結果より VCM の髄液移行性を予測し、治療に活用することで細菌性髄膜炎の予後の改善につながる可能性がある。本結果は BBB の透過性の変動が中枢神経における薬物療法の有効性や安全性に関与し得ることを示唆している。今後、VCM 以外の薬物についても BBB の透過性変動と薬物中枢移行率や中枢神経における薬物療法の有効性や安全性との関連について検討するとともに、血液脳関門の透過性の変動を簡便に予測できる血液マーカーについてさらなる検討を行うことで、中枢神経における薬物療法の有効性や安全性の向上に寄与する可能性がある。

<引用文献>

Ishikawa M, Yamazaki S, Suzuki T, et al. Correlation between vancomycin penetration into cerebrospinal fluid and protein concentration in cerebrospinal fluid/serum albumin ratio. *J Infect Chemother.* 2019; 25(2):124–128.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1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 Ishikawa Masayuki, Uchida Masashi, Yamazaki Shingo, Shiko Yuki, Kawasaki Yohei, Suzuki Takaaki, Iwadate Yasuo, Ishii Itsuko	4. 巻 -
2. 論文標題 Evaluation of association between parameters related to penetration into cerebrospinal fluid and the microbiological efficacy of vancomycin in patients with bacterial meningitis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Chemotherapy	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1080/1120009X.2021.2012326	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1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 石川雅之, 内田雅士, 山崎伸吾, 仕子優樹, 川崎洋平, 鈴木貴明, 岩立康男, 石井伊都子
2. 発表標題 細菌性髄膜炎に対するバンコマイシンの微生物学的有効性と髄液移行パラメータとの関連解析
3. 学会等名 第38回日本TDM学会
4. 発表年 2022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
---------------------------	-----------------------	----

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