

令和 6 年 6 月 14 日現在

機関番号：32622

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K09082

研究課題名（和文）脳低温療法の復温期における鎮静薬投与管理アルゴリズムの策定

研究課題名（英文）Development of sedative drug management algorithm in the rewarming period of hypothermic cerebroprotection

研究代表者

内田 直樹 (Uchida, Naoki)

昭和大学・医学部・教授

研究者番号：00286775

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 1,100,000円

研究成果の概要（和文）：救命救急医療において行われる脳保護を目的とした脳低温療法では鎮静薬が持続投与されるが、平熱への復温とともに鎮静薬の投与は終了する。復温による鎮静薬の過度な血中濃度上昇の報告があるため、復温による血中濃度上昇に起因する臨床的因子の探索を試みた。脳低温療法での管理温度範囲において鎮静薬の代謝酵素活性に差は認められず、血中濃度上昇と、年齢、体格、主な臨床検査値との関連性は確認されなかった。本研究より復温過程の血中濃度上昇は、鎮静薬の体内分布の変化によるものと示唆された。薬物の体内分布に影響する因子は多岐にわたる。更なる症例の蓄積により、十分な例数に基づく解析を行う必要があるものと考えられる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

救急医療において用いられる脳低温療法の対象は、治療適応となった経緯（外傷、脳血管障害など）や性別・年齢など多様性に富んでいる。鎮静薬の薬物動態に影響を与える臨床的な要因は多数存在することを勘案すると、臨床的な多様性を加味した復温時における適切な鎮静薬投与管理方法の確立が必要である。復温時の鎮静薬の濃度変化を適切に予想し、安全で適切な投与量の決定に寄与する管理方法の策定のためには、多様な症例データの蓄積に基づいた検討を行っていくことが必須である。

研究成果の概要（英文）：In brain cryotherapy aimed at protecting the brain in critical care, sedatives are administered continuously, and the administration of sedatives ends when the temperature returns to normal. Since there were reports of excessive blood concentration level of sedatives due to re-temperature, we investigated to explore for clinical factors caused by increases in blood concentrations.

There was no difference in the metabolic enzyme activity of sedatives in the temperature range during brain cryotherapy, and no association was found between age, body size, and main laboratory tests in patients with elevated blood levels after re-temperature.

This study suggests that the increase in blood levels during the re-temperature process is due to changes in the distribution of sedatives in the body. There are various factors that affect the distribution of drugs in the body. With the accumulation of more cases, it is necessary to conduct an analysis based on a sufficient number of cases.

研究分野：臨床薬理

キーワード：脳低温療法 薬物代謝 鎮静薬 ミダゾラム 復温期

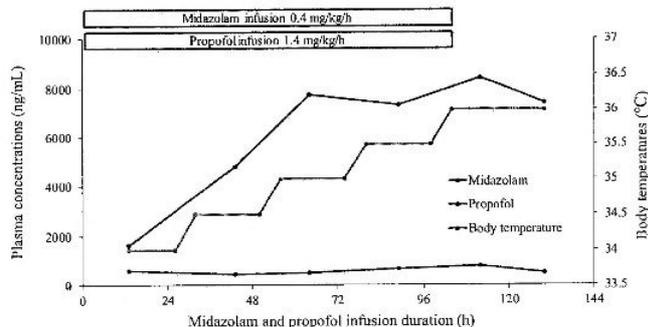
様式 C - 19 , F - 19 - 1 , Z - 19 (共通)

1 . 研究開始当初の背景

低酸素, 外傷, 出血などで損傷を受けた脳に対し, 脳保護作用や頭蓋内圧低下作用を目的として損傷後早期に施行する脳低温療法は, 低温状態 (34) の維持期においてミダゾラムやプロポフォールの持続的な静脈投与により鎮静状態を維持する. その後, 一定期間の低温処置を行った後で平温 (37) レベルに復温し, 鎮静薬の持続投与を終了する.

先行研究において脳低温療法の復温による患者の体温の上昇に伴い, 鎮静薬として投与されたミダゾラムの血中濃度が上昇する現象が報告されているが, その血中濃度は極めて高く致死濃度を超えていた.

(図 1 : Yuki Kaki, et al. Forensic Toxicol. 2020)



復温過程における鎮静薬の薬物動態の把握に基づく投与計画は重要である

が, これまで詳細に脳低温療法施行時の薬物動態の変化を検討した報告はない. 臨床現場では多様な個体が脳低温療法を受けることが想定される. 臨床的多様性は薬物動態に影響を与える可能性が高いことから, 脳低温療法施行時の体温管理に伴う鎮静薬の濃度変化を適切に予想するため, 多様な症例データの蓄積に基づく血中濃度シミュレーションのアルゴリズム (投与管理計画) 策定の重要性は高いと考えられた.

2 . 研究の目的

臨床現場では多様な個体が脳低温療法を受けることが想定される. 復温時の鎮静薬の濃度変化を適切に予想するため, 多様な症例データの蓄積に基づく血中濃度シミュレーションのアルゴリズム策定の重要性は高いと考える.

そこで脳低温療法の復温期における鎮静薬の薬物動態を詳細に分析するとともに, 患者の臨床的多様性を考慮した適切な鎮静薬投与管理アルゴリズムの策定に寄与する情報収集を行う研究の計画に至った.

3 . 研究の方法

(1) 復温過程における体温変動の薬物動態学的な影響の詳細分析 (*In vitro* パート)

脳低温療法の復温過程では鎮静薬は持続的に同一薬物量が投与されるため, 薬物は定常状態となっているものと推察される. そして投与薬物が定常状態となっている状況では, 薬物動態学的に薬物のクリアランスに変動は生じていないものとする. 脳低温療法においてミダゾラムが鎮静薬として使用されるが, ミダゾラムはその体内からの消失 (クリアランス) は主に肝臓における代謝であり, 腎臓からの排泄は限定的である. 以上のことから, 脳低温療法施行中に同一薬物量で持続投与される鎮静薬の血中濃度の変化には, 当該患者の肝薬物代謝が重要な因子として関与することが推察される.

ミダゾラムは肝薬物代謝酵素であるチトクロム P450 のサブタイプ CYP3A4 で代謝される. そこで CYP3A4 のミダゾラム代謝に対する復温過程における体温変化の影響の有無を, ヒト薬物代謝酵素を用いた *in vitro* 実験系で検証した.

In vitro による検討は, pooled ヒト肝ミクロソームを用いた. ミダゾラム代謝検討のインキュベーションの温度を 34 と 37 にて行い, 酵素反応系における温度の影響の有無を解析した.

(2) 多様な臨床的背景を有する脳低温療法施行患者の検討 (臨床研究パート)

昭和大学病院において脳低温療法を施行された患者の, 復温時のミダゾラムの血中濃度推移の詳細分析を行った. 研究対象は, 脳低温療法が施行される患者背景の臨床的多様性を鑑み, 性別・年齢・体格 (BMI) ・基礎疾患など広く設定した. 得られた症例の復温過程における鎮静薬の薬物動態学的パラメータの推移と関連性を有する臨床的多様性を抽出し, 鎮静薬投与アルゴリズム策定を最終目標とする発展的検証試験の計画立案において参照するデータ取得を行った.

4. 研究成果

(1) *In vitro*パート

*In vitro*実験系を用いてミダゾラムの主代謝経路であるmidazolam 1'-hydroxylation活性を検討した。CYP3Aの酵素源であるヒト肝ミクロソーム画分およびミダゾラムを含む反応系に補酵素であるNADPHを添加して反応を検討した。反応温度は脳低温療法施行中の生体内を想定し、低体温時として34℃、復温完了時として37℃を設定し、酵素反応系を5分間インキュベートした。反応停止後、ミダゾラムのCYP3Aによる主要な代謝物1'-hydroxymidazolamを高速液体クロマトグラフィーを用いて測定。midazolam 1'-hydroxylation活性の算出により反応温度による影響を比較検討した。

その結果、反応温度34℃では952.24 pmol/mg protein/minであり、37℃で反応させた活性(998.70 pmol/mg protein/min)と比較して有意な差は認められなかった。

(2) 臨床研究パート

2021年度の実施状況

科研費研究期間の開始後早々に、*In vitro*パートの検討に並行して臨床パートの実施準備を行った。臨床試験の実施に当たり昭和大学における人を対象とする研究等に関する倫理委員会に「脳低温療法の復温期における鎮静薬投与管理アルゴリズムの策定に必要な要因収集のための探索的観察研究」の研究課題名にて研究申請の準備を開始した。

科研費採択当初においては、前向き観察研究としての実施を計画していたが、臨床パートの実施施設である昭和大学病院救命救急センターは、2020年より感染が拡大した新型コロナウイルス感染症患者対応ならびに発熱外来対応のため、極めて多忙な状況となった。そのため脳低温療法施行患者に対し、本科研費研究課題への参加協力のための同意説明を行うための十分な時間ならびに人員の確保が困難な状況となった。そこで本研究課題の実施方法を該当患者からの個別同意の新規取得により実施する「前向き観察研究」のみならず、研究分担者(土肥 謙二)の所属する昭和大学救急災害科において、先行して実施している脳低温療法患者を対象とする研究にて既に採取・保管されている既存血液検体から、本研究の評価・解析項目と合致する検体を選定して利活用する「後方視的研究」を並行して実施するハイブリッド型の研究デザインを用いることとした。

「前向き観察研究」の対象患者に対しては新規に文書同意を取得することとし、一方「後方視的研究」での既存検体の使用においてはオプトアウトを実施し、当該検体の提供患者から研究協力にて採取・保管されている既存検体の本科研費研究への二次利用に対する承認拒否機会を適切に確保したうえで行うハイブリッド試験の臨床研究計画の倫理審査申請を提出し、2021年10月4日に実施承認を得た(承認番号21-045-B)。

2022年度以降の実施状況

本科研費研究の実施期間は2021年度~2023年度と3年の期間を有していたため、1年目の2021年度においては対面で文書同意を取得した研究協力者からの血液検体による研究実施(前向き観察研究)を主とする考えにおいて実施を進めた。しかしながら、想定以上に新型コロナ感染対策に対応する救急災害科の研究分担者(土肥 謙二)の業務が多忙を極めた事から、本研究への参加協力の同意取得に至った症例数はゼロであった。そのため実施体制を強化する目的で、臨床パートを担当する救急災害科医師の拡充を図るため、2名の研究分担者(八木 正晴,原野 康平)の追加を倫理委員会に申請し承認を得た(2022年11月29日承認)。

その後、新型コロナの感染状況はワクチン接種の普及により、本学救命救急センターに搬送される患者の重症化は落ち着きつつあったが患者数は依然として多かった。そのため救命救急センターにおいて脳低温療法を施行する患者から、本研究への参加協力に対する文書同意を対面により新規取得することは依然として困難を極め、前向き観察研究としての組み入れ症例数の十分な確保に至らなかった。

臨床研究パートの結果概要

脳低温療法施行患者9症例から、復温過程の血液検体を得た。症例背景を表1に示す。

表1：研究対象者背景

	男性	女性
例数	7例	2例
平均年齢(範囲)	58.9(39-77)	72.5(66-79)
平均身長(範囲)	166.9(160-176)	149.0(148-150)
平均体重(範囲)	61.1(47.9-76.1)	42.9(36.2-49.5)
平均BMI(範囲)	21.8(18.5-26.9)	19.3(16.1-22.6)
救急搬送の原因疾患	致死性不整脈2 心筋梗塞4 肺炎	窒息2

脳低温療法では、患者の鎮静維持の目的でミダゾラムの静脈内投与が持続的に行われる。先行研究において脳低温療法施行時の復温に伴い血中ミダゾラム濃度の上昇が確認された症例においても、復温過程においてミダゾラム投与量は一定であった。しかしながら、脳低温療法は多様な背景を有する患者に対して施行されるため、鎮静薬の投与量は患者の状態を鑑み、適切に逐次調整される。

本研究においてデータを取得した症例においても、復温過程においてミダゾラムの投与量が変更されている症例が存在していた。持続的に薬物が静脈投与される状況下では、薬物の消失速度（クリアランス）は一定であるため、血中の薬物濃度は一定に維持される。一方、復温過程における投与量の調整は、血中薬物濃度に大きな影響を及ぼすことが考えられる。そのため、本研究における復温過程の血中ミダゾラム濃度への影響の評価は、復温過程の異なる維持体温において同一のミダゾラム投与量のデータセットが得られる症例を抽出して行うこととした。

本研究にてデータを取得した9症例中、復温過程においてミダゾラム投与量を変更した3例を除く6症例において、それぞれの復温維持温度での血中ミダゾラム濃度を図2に示す。

復温過程においては6時間間隔にて採血が行われ患者の状態確認が行われる。血中ミダゾラム濃度は、臨床観察のために施行された採血検体の余剰血清を用いて測定した。

個々の症例における復温速度と維持体温は個別の全身状態を確認の上で決定されるため、データ解析上は維持体温0.5度の範囲で採取された血液中のミダゾラム濃度を解析に用いた。同一体温範囲内で複数回の採血による血中濃度の値が存在する症例については、それらの濃度値の平均を求めた。

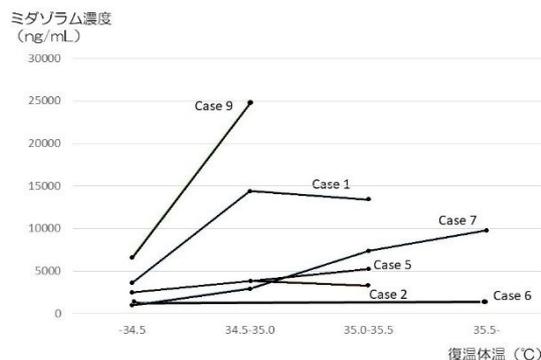


図2：復温維持温度での血中ミダゾラム濃度の推移

解析対象6症例中、4例に復温過程において200%以上の血中濃度上昇を認めた（Case 1, 5, 7, 9）。本研究では得られた症例数が限定的であることから、統計学的手法に基づく詳細な要因解析が困難であるため、血中濃度の上昇を認めた4例（上昇群）と認めなかった2例（非上昇群）の臨床的背景の差異を検討した。

表2に血中ミダゾラム濃度の上昇群と非上昇群の臨床的背景を示す。臨床的背景として患者の年齢、体格（BMI）に加え、脳低温療法施行中の経過観察として実施された臨床検査からCRP（炎症）、AST・ALT（肝機能）、sCr（腎機能）値を抽出した。

表2：血中ミダゾラム濃度の上昇群と非上昇群の臨床的背景

	上昇群（4例）	非上昇群（2例）
性別（男・女）	男：4名	男：1名・女：1名
平均年齢（範囲）	56.3 (39 - 77)	62.5 (59 - 69)
平均BMI（範囲）	20.1 (18.5 - 21.2)	21.5 (16.1 - 26.9)
復温開始時のCPR	14.3 (10.7 - 16.2)	9.6 (8.7 - 10.6)
復温開始時のAST	234.8 (115 - 499)	1119.5 (165 - 2074)
復温開始時のALT	76.0 (45 - 147)	176.3 (51 - 363)
復温開始時のsCr	1.27 (0.59 - 1.04)	1.38 (0.46 - 2.30)

ミダゾラムは非上昇群の1例（Case 2）においてAST：2074、ALT：363と高値を示したため、両群の平均値比較において非上昇群の値が高かった。症例数が少ないため明確な結論を述べることはできないが、AST・ALT値を除いては両群において大きな差は認めなかった。

生体内のミダゾラムはほぼすべて肝薬物代謝酵素により代謝されるため、薬物の消失に腎機能の関与は限定的である。また復温過程の温度範囲である34～37の範囲においてミダゾラムの代謝に関与するCYP3A4の代謝活性には差が生じないことを*in vitro*パートの検討により確認している。今回の検討では、復温過程のミダゾラム投与量が一定である症例を用いた解析を行っていることから、復温過程における血中濃度の上昇は、ミダゾラムの体内分布の変化によるものと示唆される。

一般的に薬物が一定速度で持続的に静脈投与される場合、当該薬物の分布容積と一定時間内の投与薬物量（体内薬物量）、血中薬物濃度の間には「分布容積＝体内薬物量 / 血中薬物濃度」が成り立つ。血中濃度上昇率が大きい症例では、上式で算出した分布容積比が高い値を示していた（表3）。

表3：個別症例の復温前後の血中薬物濃度と薬物の分布容積の変化

	症例番号	体重 (kg)	投与速度 (ng/kg/h)	投与量 (ng/body/h)	復温前濃度 (ng/mL)	復温前分布容積	復温中最大濃度 (ng/mL)	復温中分布容積	分布容積比 (復温前/復温中)	上昇率 (%)
上昇群	Case 1	65.0	0.30	19.6	3633.0	5.39	14477.7	1.35	3.99	398.5
	Case 5	51.2	0.27	14.0	2470.5	5.67	5182.2	2.71	2.09	209.8
	Case 7	47.9	0.21	10.0	1029.2	9.72	9763.8	1.02	9.53	948.7
	Case 9	63.2	0.28	18.0	6655.1	2.70	24799.5	0.73	3.70	194.6
非上昇群	Case 2	70.7	0.20	14.0	3905.1	3.59	3237.4	4.32	0.83	82.9
	Case 6	36.2	0.22	8.0	967.8	8.27	1113.2	7.19	1.15	115.0

すなわち、復温により血中濃度の上昇が観察された上昇群では、復温過程におけるミダゾラムの分布容積は復温前（低体温状態）では体温上昇（復温過程）に比べて高い値を示す可能性が示唆された。

考察（本研究の今後の展望）

脳低温療法で施行される低温状態によりミダゾラムの分布容積が増加している場合、見かけ上、血中薬物濃度は低値を示すことになる。そのため復温による正常な薬物の分布容積への回復（見かけ上は分布容積の低下）は、投与薬物の血液への再分布による薬物濃度の上昇を起こす可能性がある。正常温度における分布容積を含めたミダゾラムの薬物動態は医薬品の添付文書ならびにインタビューフォームなど文献等で報告されている。文献等で報告されている分布容積を「通常状態」と仮定した場合、復温によるミダゾラム血中濃度上昇の程度は、低温状態における分布容積から概算可能となる。すなわち、低温管理下で得られたワンポイントの血中濃度と投与薬物量から当該患者の低温管理下での分布容積を概算し、文献的に得られる通常の分布容積から復温による正常温度下での到達血中濃度の推定は理論上可能と考える。それにより、復温完了時（正常体温：37℃）に適正な血中濃度を得るための投与薬物量の決定（投与量調整）において重要な情報を提供することとなる。

一方、今回の限られた解析症例において、復温による血中濃度の上昇を認めなかった症例を2例認めた。当該症例では復温前後の分布容積が継続して高い値を示す傾向を認めた。このような症例では、低温時における薬物の分布容積の上昇、すなわち薬物の組織移行が少なく、復温による組織からの再分布による濃度上昇が少ない可能性があり、復温時の血中濃度の推定精度を下げる懸念される。

薬物の分布容積に影響する因子には、患者の体重、BMI、筋肉や体脂肪の量、血液量（体液量）など多岐にわたり、性別、年齢なども影響を与える因子として考えられる。低温管理下においてミダゾラムの分布容積増加に寄与する因子の特定や寄与度など、復温時の適正な血中濃度を得るためのミダゾラム投与量の決定（投与管理アルゴリズム）の精度を高めるには、今回の検討で得られた解析症例は9例と少ない。今後更なる症例の蓄積により、十分な例数に基づく解析が必須と考える。

本研究は、実施期間中に発生した新型コロナウイルス感染拡大の影響により、十分な症例の集積が行えなかったが、投与管理アルゴリズム策定のための継続研究の有用性を見出すことが出来た。本研究の主旨を継続し更なる症例集積を行うため、本研究を承継する新規レジストリ研究を昭和大学における人を対象とする研究等に関する倫理委員会に「脳低温療法の復温期における適正な薬物投与量決定に必要な要因収集のためのレジストリ構築」の研究課題名にて研究申請を行い実施承認を得た（承認番号 2023-173-B）。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔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	土肥 謙二 (Dohi Kenji) (20301509)	昭和大学・医学部・教授 (32622)	
研究分担者	松山 高明 (Matsuyama Takaaki) (40349113)	昭和大学・医学部・教授 (32622)	
研究分担者	八木 正晴 (Yagi Masaharu) (40338520)	昭和大学・医学部・准教授 (32622)	
研究分担者	原野 康平 (Harano Kouhei) (30914220)	昭和大学・医学部・助教 (32622)	

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