

令和 4 年 6 月 14 日現在

機関番号：13301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K07162

研究課題名(和文) 神経筋難病患者の薬物動態変動に及ぼす筋肉量減少の影響の定量的解明

研究課題名(英文) Quantitative study for changes in pharmacokinetics due to muscle loss in incurable neuromuscular disease patients

研究代表者

松下 良 (Matsushita, Ryo)

金沢大学・薬学系・教授

研究者番号：20293368

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：神経筋難病診療施設の協力を得て神経筋難病患者に発生する著しい筋肉量の減少による薬物動態の変動を定量的に明らかにすることを目的とした。臨床研究では今後の臨床研究を進める上での基礎データを収集することができた。また、疾患動物モデル探索を行い15週齢ラットに低蛋白食摂取かつギプス固定法または、dexamethasone 投与を行うことにより筋肉量減少の病態が再現できることを確認した。そして当該モデル動物を用いてlevofloxacin分布容積の減少が筋肉量の減少だけでなく、筋肉組織への移行性も関与する可能性を示唆した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

学術的には、神経筋疾患患者における薬物の分布容積は、筋肉量の減少に必ずしも比例しない(線形性)可能性があることを示し、薬物の筋肉移行メカニズム研究を発展させたことに意義がある。さらに、社会的、臨床的には、これまで希少疾患のために顧みられてこなかった神経筋疾患患者における薬物治療に個別化最適化の道を、筋肉量減少という観点から開いたことに意義がある。このことは、最近、筋肉萎縮等が問題となっている多くの高齢者の薬物療法の適正化にも繋がるかも知れない。

研究成果の概要(英文)：We aim at the quantitative analysis for changes in pharmacokinetics due to muscle loss in neuromuscular disease patients with the cooperation of neuromuscular disease medical facilities. Various basic data could be collected for progress in clinical study. I performed a disease animal model search and confirmed that a 15 weeks of age rat could reproduce the condition of a patient of the muscle quantity decrease by giving low protein diet intake and plaster cast fixation method or dexamethasone administrations. And the decrease in levofloxacin distribution volume suggested the possibility that not only the decrease of the quantity of muscle but also the transitivity to muscular tissue participated using the above model animal concerned.

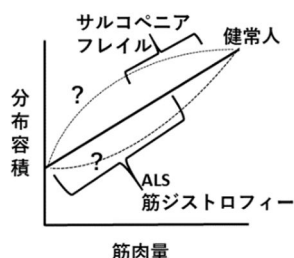
研究分野：臨床薬学

キーワード：神経筋疾患 筋肉量減少 薬物動態 分布容積 levofloxacin

1. 研究開始当初の背景

神経筋疾患患者において他の疾病患者と大きく異なる特徴は、筋肉量の著しい減少と筋肉細胞の質的变化である。筋萎縮性側索硬化症 (ALS) 患者をはじめとする筋萎縮患者は、世の中で最も筋肉量減少を示す集団と考えられ、薬物の体内動態に与える筋萎縮の影響の臨床評価結果を待ち望んでいる患者集団と言える。

薬物の体内分布を表す薬物動態パラメーターとして分布容積(Vd)がある。Vdは、各臓器の実重量、薬物の血漿蛋白非結合形分率(f_p)、組織細胞内非結合形分率(f_T)で決定される。しかし、 f_T が線形か、非線形かによってVdが変化し、個々の患者の投与量が顕著に変動するにもかかわらず、 f_T の実体を組み込んだ生理学的薬物速度論モデルを用いて体内動態変動を解明された例は非常に少ない (Lin et al., J Pharmacokin Biopharm 1982, Tsuji et al., J Pharm Sci 1983, Terasaki et al., J Pharm Sci, 1984, Okezaki et al., J Pharm Sci, 1988)。以上より、本研究は、「神経筋疾患患者のVdは、筋肉量の減少に比例する(線形性)か。それは疾患毎に異なるか。」を明らかにするものである(右図)。本研究では、この問いに答えるために薬物の筋肉組織移行性を、人も含めて実証的に評価することを目指す。



筋肉量と分布容積の関係(概念図)

筋肉への移行の高い薬物について
実線および点線のうちの様な変化をするかは不明

2. 研究の目的

本研究では、神経筋疾患患者の適切な薬物治療法確立のために、神経筋難病診療施設の協力を得て、新たに開発された臥床状態でも筋肉量が測定可能な機器を駆使し、筋萎縮病態の異なる筋萎縮性側索硬化症 (ALS) および筋ジストロフィー患者の原疾患別に筋肉量の減少と筋肉細胞の変化による薬物動態の変動を定量的に明らかにすることを目的とした

3. 研究の方法

(1) 神経筋疾患患者を対象とした臨床研究

神経筋疾患患者(ALS および筋ジストロフィー等)と、筋萎縮を呈しない疾患患者(対照群)に対して筋肉量や原疾患等による薬物体内動態変動因子の定量的把握するために、共同研究機関である神経筋疾患専門病院(国立病院機構医王病院)の駒井清暢院長、石田千帆臨床研究部長の協力を得て、対象薬剤として、筋肉への移行性が良好であり、対象患者の呼吸器感染症治療に頻用されるニューキノロン系抗菌薬 levofloxacin (LVFX)をモデル薬物として薬物の体内動態パラメーターを求める。神経筋疾患(ALS、筋ジストロフィーなど) 20名を目標とし、LVFX 血中濃度測定のための採血や筋肉量測定(生体 インピーダンス法)、腎機能検査(シスタチンC:血清クレアチンは筋肉量の影響を受けるため)を実施し、当研究室でHPLCによる測定を行った。

(2) 動物モデルを用いた研究

ALS、筋ジストロフィーに起こる筋肉量の減少を再現する動物モデルを用いて、LVFXの薬物動態と筋肉量の関係を、投与量を変化させて、投与量依存性を見る。具体的には、尾懸垂、ギブス固定、低蛋白食接種、dexamethasone 投与モデルを検討した。

更に、筋肉への薬物取り込み量に線形性が成り立つかを検討し、in vivo、in vitroにおいて筋肉への薬物分布が濃度に依存して変化するかを明らかにする。LVFXの血中濃度に加え、筋肉組織内薬物濃度やX線CTにより筋肉量を測定する。

単回投与後の薬物動態パラメーターの算出:各ラット6,8,15週令にLVFXを5mg/kgをiv投与後、経時的に血液、尿を採取しLVFX濃度を測定。

血漿蛋白結合率の算出:同系統ラット6,8,15週令の、全血を採血し遠心分離により血漿を得る。その血漿に、LVFXを添加して、限外濾過法により遊離形薬物濃度を測定。

組織分布:同系統ラット8,15週令に点滴静注後、定常状態に達した後、血液および各種臓器を採取し、それぞれの組織内濃度を測定。

4. 研究成果

(1) 医王病院との臨床研究を開始し、患者のデータの取得をレンタル機器の導入し行ったが、希少疾患のため十分な症例数は集めることができなかった。しかしながら、今後の臨床研究を進める上での基礎データを収集することができた。

(2) 疾患動物モデルについては、適切なモデルの探索のために、様々な動物モデルを検討し、低蛋白食摂取かつギブス固定法または、dexamethasone投与で、かつ15週齢で検討することにより、簡便で安定的に筋肉量減少の病態が再現できることを確認した。そして当該モデル動物を用い筋肉量減少とLVFXのVdの間に一定の関係があることを明らかにした。特に、dexamethasone投与群において、LVFXの分布容積の減少が筋肉量の減少だけでなく、筋肉組織への移行性も関与する可能性が示唆された。このメカニズムを更に検討し、得られ

た臨床と基礎の結果を基に生理学的薬物速度論および、母集団薬物動態解析の手法を用いて筋肉量減少と薬物動態の関係を再構築し、薬物の筋肉組織分布の変化と体内動態の関係を定量的に明らかにすることにより、神経筋疾患患者の個別薬物投与設計の確立に繋がることが期待される。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 松下良、山木郁美、石田奈津子、菅幸生、石崎純子、石田千穂、駒井清暢
2. 発表標題 低蛋白飼料摂取及びギブス固定による作製した筋肉量減少ラットにおけるlevofloxacin体内動態変動の検討
3. 学会等名 日本薬学会第141年会
4. 発表年 2020年～2021年

1. 発表者名 宇野 百合香、山木 郁美、石田 奈津子、菅 幸生、石崎 純子、石田 千穂、駒井 清暢、松下 良
2. 発表標題 筋肉量減少がレボフロキサシンの薬物動態へ及ぼす影響の検討 - 筋肉量減少モデルラットを用いた検討 -
3. 学会等名 日本薬学会第140年会
4. 発表年 2020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	石田 奈津子 (Ishida Natsuko) (70794220)	金沢大学・薬学系・助教 (13301)	

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