

令和 5 年 6 月 13 日現在

機関番号：17301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2022

課題番号：19K07223

研究課題名(和文) 低体温療法時における抗MRSA薬の投与最適化に向けた体内動態変動要因の解析

研究課題名(英文) Analysis of pharmacokinetic variables for optimization of anti-MRSA drug administration during hypothermia therapy

研究代表者

宮元 敬天 (MIYAMOTO, Hiroataka)

長崎大学・医歯薬学総合研究科(薬学系)・助教

研究者番号：20619481

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：脳梗塞や心停止蘇生後患者や低酸素性虚血性脳症の患児に対し、脳保護効果を期待して適応される低体温療法中に生じるMRSA感染症に対し用いられる抗MRSA薬の投与最適化を行うために、低体温時に抗MRSA薬の体内での動きがどのように変化するかを解析した。今回は汎用されるバンコマイシンとバンコマイシンとは排泄過程が異なるテジゾリドについて解析を行った。バンコマイシンは腎臓からの排泄が減少することで血液中の濃度が低体温時に上昇することが明らかになった。テジゾリドについても同様に低体温時に血液中濃度が上昇した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

国内で承認されている抗MRSA薬は少ない。さらに不適切な投与により薬への耐性を示す耐性菌が生じることが知られており、これにより使用可能な薬がなくなってしまうという問題がある。このような事態を引き起こさないためにも投与の最適化が求められるが、正常ではない特殊な環境に置かれた患者における薬の体の中での動きについては明らかになっていない。本研究において低体温がバンコマイシンやテジゾリドに与える影響が一部明らかになった。さらに、臓器組織での濃度がどのように変化するかを明らかにしたため、投与最適化を行うための基礎的情報が得られたと考えられる。

研究成果の概要(英文)：To optimize the administration of anti-MRSA drugs used to treat MRSA infections that occur during hypothermia, which is indicated to protect the brain in patients after cerebral infarction or cardiac arrest or in children with hypoxic-ischemic encephalopathy, we analyzed how the movement of anti-MRSA drugs in the body changes during hypothermia. In this study, we analyzed the general-purpose vancomycin and tezizolid, which has a different excretion process from vancomycin. It was found that the blood concentration of vancomycin increases during hypothermia due to decreased elimination from the kidneys. Similarly, blood levels of tedizolid increased during hypothermia.

研究分野：薬物動態学

キーワード：低体温療法 抗MRSA薬 バンコマイシン テジゾリド

### 1. 研究開始当初の背景

体温管理療法の一つである低体温療法は米国心臓協会が2015年に公表したガイドラインにおいて、院外心停止心室細動患者や低酸素性虚血性脳症の新生児に対し推奨されている治療法である(*Circulation* 2015; 132: S465-S482)。脳虚血時の低体温療法による脳神経保護作用の機構が解明され(*Nat. Rev. Neurosci.* 2012; 13: 267-278)、国内外における大規模臨床試験より有効性が既に確認されている(*N. Engl. J. Med.* 2002; 346: 549-556, *JAMA* 2017; 318: 341-350)。低体温療法中にはシバリング(震え)や感染症などの合併症が生じるため、合併症を予防・治療するために鎮静薬や麻酔薬・抗菌薬の投与が不可欠となる。しかし、低体温療法中に繁用される鎮静薬であるミダゾラムの血漿中濃度は正常体温時での投与と比較して低体温時には高くなることが報告されており(*Drug Metab. Dispos.* 2010; 38: 781-788)、標的臓器への薬物到達の問題および薬効の低下が懸念される。したがって、低体温療法中に使用される薬物の最大の薬効を発揮させるために、薬物の体内動態変動の要因をまず解明する必要がある。

これまで薬物の体内動態については、主に薬物の代謝・排泄過程の解析が重点的に行われてきている。研究代表者の研究においても、消失過程の異なる各種薬物を用い、温度低下時のラット肝臓における薬物の動態変化について明らかにしてきた経緯がある。(Miyamoto H *et al.* *J. Pharm. Pharmacol.* 2012; 64: 848-854, Miyamoto H *et al.* *J. Pharm. Pharmacol.* 2013; 65: 1536-1540)。

しかし、治療時の薬効を決定づける最も重要なファクターは薬物の組織中濃度である、という点に立ち返ると、当該研究領域では薬物投与後の臓器組織における薬物分布変化についての知見が乏しい現状にある。研究代表者はこの点に着目した研究を進めており、低体温療法時に鎮静薬として繁用されるミダゾラムは、低体温ラットにおいて組織移行性が低下することを見出した(Miyamoto H *et al.* *Biopharm. Drug Dispos.* 2015; 36: 481-489)。低体温療法中には免疫力の低下に伴い易感染状態に陥り、抗菌薬が投与されることがある。しかし、低体温時における抗菌薬の体内動態については十分な情報が得られていない。そこで、低体温療法中に汎用される抗菌薬の体内動態について分布に着目した解析を行い、さらに薬効への温度低下の影響も評価することで治療効果の向上が求められるのではないかと考えた。

### 2. 研究の目的

薬物の組織移行性は図1に示すように①血中および組織中タンパクとの結合、②組織血流量、③細胞への取り込み(受動輸送、能動輸送)④薬物トランスポーターの発現量などの要因によって複合的に決定づけられる。組織内で薬効を示す薬物は組織中タンパクと結合していない遊離型の薬物のみであることから、本研究ではまず、温度低下によるこれらの各要因への影響を定量的・定性的に評価する。

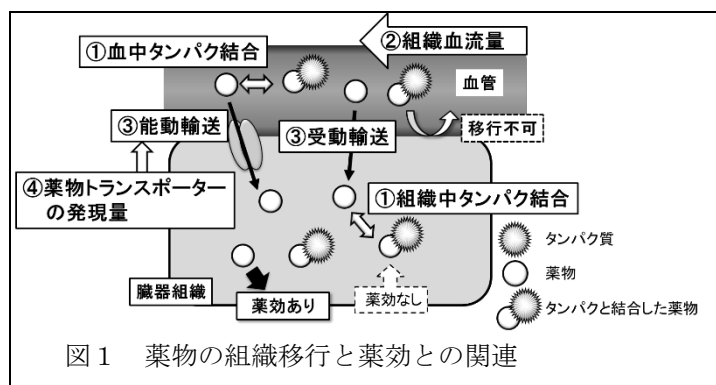


図1 薬物の組織移行と薬効との関連

さらにそれらのデータを低体温療法時における薬物組織移行性の予測に繋げ、最終的には組織中の薬物濃度を指標とした薬物投与設計を行うための基盤を構築することを目指す。また、抗菌薬の薬効と温度の関係を明らかにすることで、薬物動態-薬力学的(PK-PD)解析に基づき最適な抗菌薬投与の情報を得ることを目指す。

図2には薬物の効果発現に与える薬物動態学と薬力学の関係を示しているが、薬物の臓器組織中濃度は薬物の薬効や副作用に密接に関係するものであるにも関わらず、臓器組織中の薬物濃度に着目した研究は乏しいの

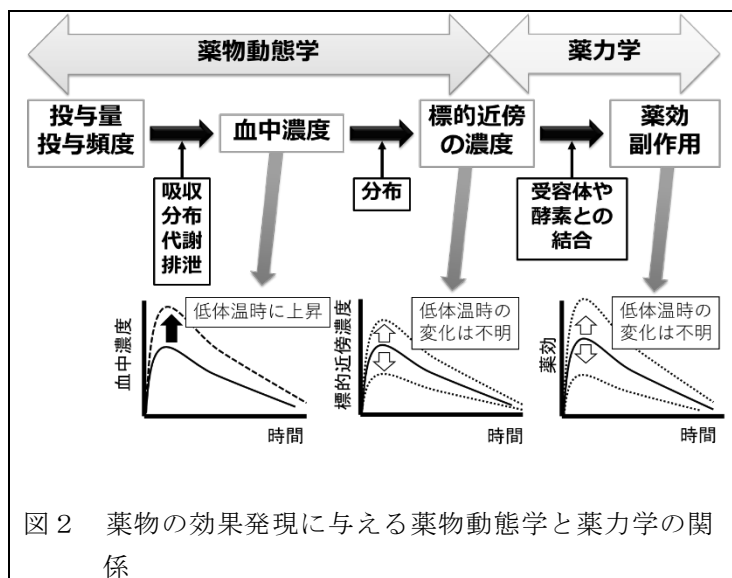


図2 薬物の効果発現に与える薬物動態学と薬力学の関係

が現状である。今回解析対象とする抗菌薬はその薬効が作用部位の濃度に依存する代表的な薬物である。また、不十分な濃度での投与を行った場合に耐性菌出現といった重篤な問題が生じる。耐性菌が生じた場合は使用可能な抗菌薬が制限されていくうえ、治療期間も長引き患者のQOLが低下する。このため、低体温時における抗菌薬の体内動態に関して組織中濃度に着目した評価を行うことは抗菌薬の最適投与に繋がるものと考えた。

抗菌薬は薬物動態学と薬力学の解析により最適な投与設計を行うことが可能な薬物であり、本研究より臨床における抗菌薬の投与適正化に貢献できるものとする。

### 3. 研究の方法

#### (1) 低体温モデルラットにおける抗MRSA薬の血中濃度評価

8週齢のWistar系雄性ラットに対し、三種混合麻酔を腹腔内投与し麻酔導入する。麻酔下にて大腿動脈にヘパリンを満たしたポリエチレンチューブを挿入した。正常群はホットランプを用いて直腸温が37℃になるように体温を維持した。低体温群では直腸温が32℃になるまで体表面を冷却し、その後も直腸温が32℃になるように維持した。正常群、低体温群のラットの頸静脈よりバンコマイシンもしくはテジグリドを投与し、大腿動脈に挿入したチューブより経時的に採血をおこなった。

採血後の血液は直ちに遠心分離し、得られた血漿を定量に供した。

バンコマイシンを投与した際は薬物投与後から最終採血までの尿を回収し、実験終了時に膀胱に残留した尿を採集した。また、テジグリド投与では胆管にポリエチレンチューブを挿入し、テジグリド投与後から経時的に胆汁を採取した。

#### (2) 低体温モデルラットにおける抗MRSA薬の臓器組織分布の評価

8週齢のWistar系雄性ラットに対し、三種混合麻酔を腹腔内投与し麻酔導入した。正常群はホットランプを用いて直腸温が37℃になるように体温を維持した。低体温群では直腸温が32℃になるまで体表面を冷却し、その後も直腸温が32℃になるように維持した。正常群、低体温群のラットの頸静脈よりバンコマイシンもしくはテジグリドを投与し、一定時間後に開腹し下大静脈より採血をおこなった。その後直ちに、門脈より生理食塩水を灌流し脱血致死させたのち、臓器組織を摘出した。摘出した臓器組織はPBSを加えホモジネートを調整し、薬物濃度の定量に供した。

#### (3) モーメント解析

TZDの静脈内投与後の血漿中濃度-時間曲線を、以下の式<1, 2>に従ってモーメント解析した。

$$AUC_{p,0-\infty} = \int_0^{\infty} C_p dt \quad <1>$$

$$MRT_{p,0-\infty} = [\int_0^{\infty} t \cdot C_p dt] / AUC_{p,0-\infty} \quad <2>$$

ここで、tは時間 (min)、 $C_p$ は血漿中濃度 ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )であり、 $AUC_{p,0-\infty}$ は血漿中濃度-時間曲線下面積 ( $\mu\text{g} \cdot \text{min}/\text{mL}$ )、 $MRT_{p,0-\infty}$ は平均滞留時間 (min)である。

### 4. 研究成果

VCMもしくはTZDをラットに静脈内投与した後の血中濃度時間曲線をFig. 1に示す。VCM及びTZDの血漿中濃度は、正常体温群と比較して低体温群において上昇する傾向が見られた。VCMは低体温群で投与直後から血漿中濃度が増加したのに対して、TZDでは投与直後における両群の差は小さく、消失相における血漿中濃度の差が大きかった。これよりVCMでは主に分布相で体温低下の影響を受け、TZDでは消失相で体温低下の影響を受けると考えられ、低体温による薬物の体内動態変化については、それぞれの薬物の体内動態の特性に応じて異なることが示唆された。

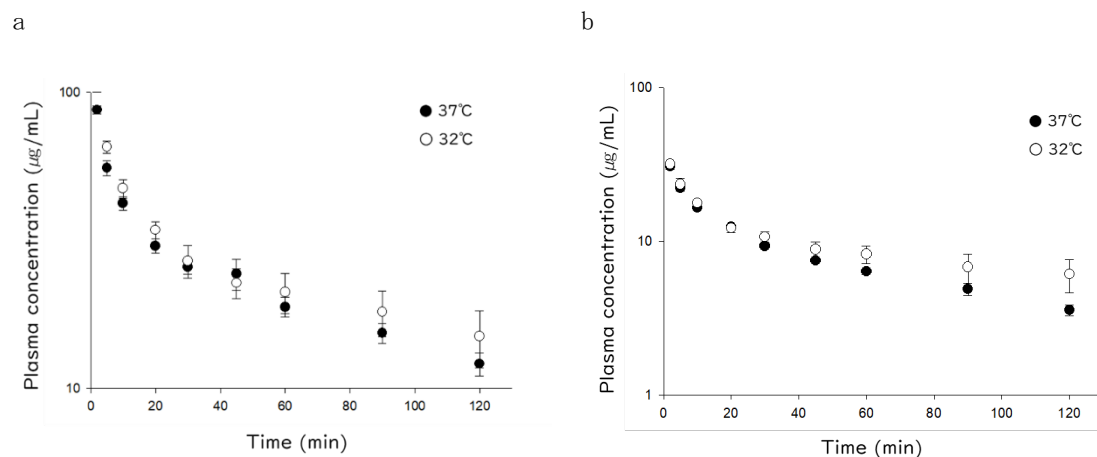


Fig.1 Plasma concentration-time profile of VCM at a dose of 40 mg/kg (a), TZD at a dose of 13.3 mg/kg (b) after i.v. administration to rats under 37°C or 32°C body temperature. Each symbol is mean  $\pm$  S.E. of at least 3 experiments.  
Key: 37°C (●) and 32°C (○)

さらに、VCM及びTZDの血漿中濃度-時間曲線(Fig. 1)に対して、モーメント解析を行った。VCMの血中濃度-時間曲線下面積 ( $AUC_{p,0-\infty}$ )は、通常体温群と比べて低体温群において約1.5倍に増大し、TZDのAUCは低体温群で正常群の約2.2倍増加した。また、VCMの平均滞留時間( $MRT_{p,0-\infty}$ )は低体温群で変化しなかったのに対しTZDでは2.5倍延長した。分布容積( $V_{ss}$ )は、通常体温群と比較して低体温群においてTZDではほとんど変化がなかったが、VCMの $V_{ss}$ は正常体温群の約75%に減少したことから、VCMでは分布特性が低体温群で変化すると考えられた。

以上の結果より、低体温がVCMおよびTZDの体内動態に与える影響は異なることが明らかとなった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3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 Miyamoto Hiroataka, Tsuda Kayoko, Honda Tominori, Tokunaga Ayako, Fumoto Shintaro, Nishida Koyo	4. 巻 43
2. 論文標題 Influence of Liver Intoxication by Carbon Tetrachloride or D-Galactosamine on Absorption of Fluorescein Isothiocyanate-Dextran-10 and Other Marker Compounds with Different Molecular Weights from the Rat Liver Surface	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biological and Pharmaceutical Bulletin	6. 最初と最後の頁 319 ~ 324
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1248/bpb.b19-00686	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 Taniguchi Mariko, Miyamoto Hiroataka, Tokunaga Ayako, Fumoto Shintaro, Tanaka Takashi, Nishida Koyo	4. 巻 -
2. 論文標題 Evaluation of mRNA expression of drug-metabolizing enzymes in acetaminophen-induced hepatotoxicity using a three-dimensional hepatocyte culture system	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Xenobiotica	6. 最初と最後の頁 1 ~ 9
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1080/00498254.2019.1683258	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 Tokunaga Ayako, Miyamoto Hiroataka, Fumoto Shintaro, Nishida Koyo	4. 巻 71
2. 論文標題 Effect of renal ischaemia/reperfusion induced acute kidney injury on pharmacokinetics of midazolam in rats	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Pharmacy and Pharmacology	6. 最初と最後の頁 1792 ~ 1799
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/jphp.13167	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4件（うち招待講演 0件／うち国際学会 0件）

1. 発表者名 中原 美南海、宮元 敬天、徳永 彩子、麓 伸太郎、西田 孝洋
2. 発表標題 各種腎障害時における肝代謝型薬物の体内動態変化とその要因解析
3. 学会等名 第2回長崎県薬剤師学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 宮元 敬天、徳留 千江、中原 美南海、麓 伸太郎、西田 孝洋
2. 発表標題 バンコマイシンと抗菌薬併用による腎障害発症リスク変化の副作用データベースに基づく評価
3. 学会等名 日本薬学会第141年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 宮元 敬天、徳留 千江、徳永 彩子、長岡 希歩、麓 伸太郎、西田 孝洋
2. 発表標題 バンコマイシンの薬物動態に及ぼす低体温の影響評価
3. 学会等名 日本薬物動態学会第36回年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 宮元敬天、徳永彩子、長岡希歩、麓伸太郎、西田孝洋
2. 発表標題 低体温モデルラットにおけるバンコマイシンの体内動態評価
3. 学会等名 日本薬物動態学会第34年会
4. 発表年 2019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
---------	---------