

令和 4 年 6 月 23 日現在

機関番号： 14301
研究種目： 奨励研究
研究期間： 2021～2021
課題番号： 21H04192
研究課題名 肺移植患者でのバルガンシクロピルの薬物動態に基づく投与法の確立

研究代表者

片田 佳希 (Katada, Yoshiki)

京都大学・医学部附属病院・薬剤師

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 470,000円

研究成果の概要：バルガンシクロピルは肺移植後のサイトメガロウイルス（CMV）感染予防に対する唯一の薬剤であるが、重篤な骨髄抑制の発現により投与の中止を余儀なくされる症例が報告されている。そのため、重篤な副作用の発現を予測する指標の確立が求められている。本研究では、バルガンシクロピルの活性代謝物であるガンシクロピルの血中濃度に着目し、副作用との関連を調査した。その結果、Grade3以上の副作用が発現した患者では、Grade2以下の副作用が発現した患者と比べて血中濃度が有意に高いことが判明した。以上より、バルガンシクロピル投与に伴う副作用の予測指標として、血中濃度モニタリングは有用であると考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

肺移植は他の臓器移植と比べてCMV感染症のリスクが高く、バルガンシクロピルの予防投与が必要である。一方、バルガンシクロピルによる重篤な骨髄抑制により投与が中断され、その後にCMV感染が疑われている症例も報告されていることから、治療継続性を高めるための安全なバルガンシクロピル投与法の確立が必要である。本研究結果は、副作用発現によるバルガンシクロピル治療継続が困難な症例が減少し、肺移植後のCMV感染防止に大きく貢献すると考えられる。

研究分野：臓器移植後感染症

キーワード：肺移植 サイトメガロウイルス バルガンシクロピル ガンシクロピル 予防投与 副作用 薬物血中濃度 TDM

1. 研究の目的

肺移植は、末期呼吸不全となったレシピエントの肺を摘出し、ドナー肺を同所性に移植する治療法である。肺は外界と通じる臓器のため免疫系が発達しており、他の臓器移植後よりも強い免疫抑制が長期間必要である。その結果、肺移植は他の臓器移植と比べてサイトメガロウイルス感染症のリスクが高く、発症率は 50-91% (D+/R-)、35-59% (R+)、死亡率は 2-12%と報告されている (Clin Microbiol Rev 2013、Transplantation 2005)。そのため、予防的に抗サイトメガロウイルス薬のガンシクロビルやバルガンシクロビルの投与が必要とされる。サイトメガロウイルスの予防にはバルガンシクロビルの活性代謝物であるガンシクロビルの血中濃度が 600 ng/mL 以上必要とされており (J Infect Dis 1996、Clin Microbiol Infect 2000)、バルガンシクロビルは通常 1 回 900 mg を 1 日 1 回経口投与される。バルガンシクロビルによる予防投与は有効性を認めるものの、長期投与に伴う骨髄抑制や腎機能障害などの副作用が問題となることが知られている。

これまで、京都大学医学部附属病院では、肺移植後 1 週間後からガンシクロビルの予防を点滴投与 (5 mg/kg 12 時間毎) で 3 週間施行した後に、バルガンシクロビル (900 mg/日) の内服投与を実施しているが、25.5% (28/110) の患者で重篤な副作用の発現により投与継続が困難となっていた。加えて、多変量解析において、早期のバルガンシクロビルの中断が、サイトメガロウイルス感染の頻度を上昇させる唯一の因子であることが判明している (Interact Cardiovasc Thorac Surg 2017)。これらの副作用は、用量依存的に発現頻度が高まると考えられているが、バルガンシクロビルの副作用と薬物血中濃度との関連については未だ明らかにされていない。

本研究では、肺移植後におけるガンシクロビル血中濃度に着目し、副作用の予測指標としての有用性評価を行うことを目的とする。

2. 研究成果

2021 年 4 月から 2021 年 12 月に京都大学医学部附属病院 呼吸器外科で肺移植を受け、術後にバルガンシクロビルが投与され、血中濃度測定の同意が得られた患者 16 名を対象に、ガンシクロビルの血中トラフ濃度と骨髄抑制や腎機能障害などの副作用との関連について観察研究を実施した。骨髄抑制の定義は、有害事象共通用語規準 (CTCAE) v5.0 を用いた。腎機能障害の定義は、48 時間以内に血清クレアチニン値が 0.3 mg/dL 以上増加した場合、または血清クレアチニン値が 7 日以内のベースライン値から 1.5 倍以上増加した場合とした (Kidney Int Suppl 2012)。

解析対象者 16 名のうち、7 名に白血球減少 (grade1 および 2: 3 名、grade3: 3 名、grade4: 1 名)、4 名に血小板数減少 (grade1)、2 名に腎機能障害が観察された。白血球減少のほとんどは好中球減少によるものだった。Grade3 以上の白血球減少が発現した患者 (3 名) では、grade2 以下の白血球減少が発現した患者および白血球減少が発現しなかった患者 (13 名) と比べてガンシクロビル血中トラフ濃度が有意に高いことが判明した ($p < 0.05$)。Receiver operating characteristic (ROC) 解析において、grade3 以上の白血球減少を発現する有意なカットオフ値は、808.5 ng/mL [Area under the curve (AUC); 0.86, $p < 0.05$, 95%信頼区間: 0.61-1.00]であった。さらに、ガンシクロビルの血中トラフ濃度が 808.5 ng/mL 以上の患者 (3 名) と 808.5 ng/mL 以下の患者 (13 名) を比較したところ、白血球減少に伴うバルガンシクロビルの投与中断率に有意な差が認められた (3 名 (100%) vs 1 名 (8%), $p < 0.05$)。年齢、性別、体重、原疾患、術前の血清中抗サイトメガロウイルス抗体価、移植様式、再移植歴、拒絶反応、血液透析、入院期間、ベースラインの血液検査値 (白血球数、ヘモグロビン、血小板、好中球数、血清アルブミン、総ビリルビン、血清クレアチニン)、ガンシクロビル投与量、バルガンシクロビル投与量、ミコフェノール酸モフェチル投与量、タクロリムス血中濃度、イトラコナゾール血中濃度の項目において 2 群間の差はなかった。

以上より、バルガンシクロビル投与に伴う副作用の予測指標として、ガンシクロビルの血中濃度モニタリングは有用であると考えられた。本研究は、肺移植後サイトメガロウイルス予防投与におけるバルガンシクロビルの治療継続性の向上を目指した新たな取り組みであり、今後も症例数を増やして、バルガンシクロビル投与方法の適正化について引き続き検討を行う予定である。

主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Katada Y, Nakagawa S, Nagao M, Yoshida Y, Matsuda Y, Yamamoto Y, Itohara K, Imai S, Yonezawa A, Nakagawa T, Matsubara K, Tanaka S, Nakajima D, Date H, and Terada T	4. 巻 28
2. 論文標題 Risk factors of breakthrough aspergillosis in lung transplant recipients receiving itraconazole prophylaxis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 J Infect Chemother	6. 最初と最後の頁 54-60
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jiac.2021.09.020	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 Sukeishi A, Itohara K, Yonezawa A, Sato Y, Matsumura K, Katada Y, Nakagawa T, Hamada S, Tanabe N, Imoto E, Kai S, Hirai T, Yanagita M, Ohtsuru S, Terada T, Ito I	4. 巻 11
2. 論文標題 Population Pharmacokinetic Modeling of GS-441524, the Active Metabolite of Remdesivir, in Japanese COVID-19 Patients with Renal Dysfunction	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol	6. 最初と最後の頁 94-103
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/psp4.12736	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 石村裕樹, 片田佳希, 梅山 遥, 杉本充弘, 北田徳昭, 米澤 淳, 中川貴之, 新井康之, 高折晃史, 寺田 智祐	4. 巻 58
2. 論文標題 レテルモビルの中止によりポリコナゾールの血中濃度が著明に上昇した造血幹細胞移植後の1症例	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 日本病院薬剤師会雑誌	6. 最初と最後の頁 35-39
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	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 梅山 遥, 北田徳昭, 片田佳希, 杉本充弘, 櫻井香織, 野口葉子, 池見泰明, 中川俊作, 米澤 淳, 中川 貴之, 菱澤方勝, 高折晃史, 松原和夫	4. 巻 58
2. 論文標題 抗真菌剤併用下で多剤併用がん化学療法による有害反応を回避できた肺移植後リンパ増殖性疾患の1例	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 日本病院薬剤師会雑誌	6. 最初と最後の頁 325-329
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	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7件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 中川俊作、近藤美貴、片田佳希、杉本充弘、糸原光太郎、梶原望渡、今井哲司、米澤 淳、中川貴之、長尾美紀、寺田智祐
2. 発表標題 生理学的薬物測定論モデルを用いたバンコマイシン体内動態の予測
3. 学会等名 MRSAフォーラム2020 in OSAKA
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 片田佳希
2. 発表標題 プロトコルに基づく薬物治療管理における薬剤師の貢献に関する研究
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 助石有沙美、糸原光太郎、片田佳希、伊藤功郎
2. 発表標題 レムデシビルの活性代謝物GS- 441524 の母集団薬物動態解析と個別投与設計の検討
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

1. 発表者名 加藤亮太、片田佳希、中川俊作、鈴木拓也、松村勝之、糸原光太郎、米澤 淳、大角明宏、伊達洋至、寺田智祐
2. 発表標題 タクロリムスの目標血中濃度達成割合が肺移植後の急性拒絶反応に及ぼす影響
3. 学会等名 第43回日本病院薬剤師会近畿学術大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 緒方梨乃、片田佳希、中川俊作、糸原光太郎、松村勝之、田上裕美、杉本充弘、米澤 淳、長尾美紀、寺田智祐
2. 発表標題 アンピシリン供給停止に伴う抗菌薬の変更が肝移植周術期の合併症リスクに及ぼした影響
3. 学会等名 第43回日本病院薬剤師会近畿学術大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 石村裕樹、片田佳希、梅山 遥、杉本充弘、北田徳昭、米澤 淳、中川貴之、新井康之、高折晃史、寺田智祐
2. 発表標題 ポリコナゾールの血中濃度がレテルモピルの中止により著明に上昇した造血幹細胞移植後の1症例
3. 学会等名 第43回日本病院薬剤師会近畿学術大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 片田佳希、梅村圭祐、中川俊作、長尾美紀、寺田智祐
2. 発表標題 レモン飲料の同時投与によりイトラコナゾール錠剤の吸収が改善された肺移植レシピエントの1例
3. 学会等名 第8回日本医真菌学会関西支部「深在性真菌症研究会」
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

研究組織（研究協力者）

氏名	ローマ字氏名
寺田 智祐	(Terada Tomohiro)
中川 俊作	(Nakagawa Shunsaku)