

科学研究費助成事業 研究成果報告書



令和 5 年 5 月 25 日現在

機関番号： 1 4 3 0 1
研究種目： 奨励研究
研究期間： 2022 ~ 2022
課題番号： 2 2 H 0 4 3 0 9
研究課題名 肺移植後における安全性と治療継続性を高めるためのガンシクロビル投与法の検討

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） 450,000 円

研究成果の概要：肺移植後はサイトメガロウイルス（CMV）感染のリスクが高いため、バルガンシクロビル（VGCV）の投与が必要とされるが、重篤な白血球減少によりVGCV投与の継続が困難となる場合がある。本研究では、VGCVの活性代謝物であるガンシクロビル（GCV）の血中濃度と副作用との関連を調査した。その結果、重篤な白血球減少を予測するGCV血中トラフ濃度は872.0 ng/mL以上であることが判明した。また、母集団薬物動態解析により再肺移植とクレアチニンクリアランス（Ccr）がGCVクリアランスの共変量として抽出された。再肺移植やCcrの低い患者ではTDMに基づいたVGCVの個別化投与設計が有用と考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

CMVは肺移植後の感染症の中でも重要な病原体の一つであり、肺移植後のCMV感染症は慢性移植肺機能不全や侵襲性真菌感染症のリスク因子となる。そのため肺移植後はVGCVの予防投与が必須であるが骨髄抑制が問題である。特に重篤な白血球減少が発現した場合には、禁忌に該当するためVGCVを中止せざるを得ず、中止後にCMV感染を発症する症例が報告されている。CMV感染を含む感染症は肺移植後の死因1位であることから、安全性と治療継続性を高めるためのVGCV予防投与法の確立は重要である。本研究結果は、副作用発現によるVGCV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 副作用
ガンシクロビル バルガンシクロビル サイトメガロウイルス 血中濃度 TDM 白血球減少

1. 研究の目的

サイトメガロウイルスは肺移植後の感染症の中でも重要な病原体の一つであり、肺移植後のサイトメガロウイルス感染症は慢性移植肺機能不全や侵襲性真菌感染症のリスク因子となる。固形臓器移植の中でも肺移植後は生涯にわたって強い免疫抑制が必要であるため、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投与が必要とされる。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などの副作用が問題となることが知られている。肺移植患者において安全にバルガンシクロビルの予防投与を実施しサイトメガロウイルス感染を予防するためにはバルガンシクロビルに関連した副作用を防ぐことが重要である。しかしながら、バルガンシクロビルの副作用を予測するための薬物動態モデルは確立していない。

これまでサイトメガロウイルス感染症の治療を目的とした患者において、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至適血中濃度の探索が行われており、血中トラフ濃度 750-2000 ng/mL が示唆されている (Antimicrob Agents Chemother 2000)。一方、この濃度域で治療を行った場合、90%以上の患者で白血球減少が生じたことも報告されている (Antimicrob Agents Chemother 2019)。治療と予防では至適血中濃度が異なる可能性があり、前述の濃度域が予防投与を対象にした患者集団に適切かどうかの検証は行われていない。また、肺移植後のサイトメガロウイルス感染症の予防は長期間に渡るため、重篤な副作用の発現がないバルガンシクロビルの投与が重要であるが、副作用を予測するガンシクロビル血中濃度は確立していない。

本研究では、ガンシクロビルの血中濃度と副作用との関連について後方視的観察研究を実施した。また、非線形混合効果モデルを用いた母集団薬物動態解析によりガンシクロビルの薬物動態に影響を与える因子の探索を行なった。

2. 研究成果

2021 年 4 月から 2022 年 6 月の間に京都大学医学部附属病院呼吸器外科で肺移植術を受け、術後にバルガンシクロビルが予防投与され、血中濃度測定の同意が得られた成人患者 24 名を対象とした。ガンシクロビル血中トラフ濃度と grade 3 (CTCAE v.5.0) 以上の白血球減少との関連を解析した。観察期間は術後 6 ヶ月間とし、患者背景のほかバルガンシクロビルの継続率やサイトメガロウイルス感染も調査した。ガンシクロビル血中濃度は液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析法を用いて測定し、バルガンシクロビルが定常状態に到達した後のトラフ採血を採用した。母集団薬物動態解析は、非線形混合効果モデルプログラム NONMEM (version 7.5.0; ICON, Ellicott City, MD)を用いた。なお、ガンシクロビルの血中濃度は 1-コンパートメントモデルに近似して検討した。

解析対象者 24 名のうち、6 名に白血球減少 (grade1: 1 名、grade2: 2 名、grade3: 3 名) が観察された。Grade 3 以上の白血球減少を発現した患者 (3 名) では、その他の患者 (21 名) と比較して、ガンシクロビル血中濃度は有意に高値であった (1605.7 ± 860.1 vs 380.5 ± 175.8 ng/mL, $p < 0.001$)。Receiver operating characteristic (ROC) 解析において、Grade 3 以上の白血球減少を予測するガンシクロビル血中濃度の閾値は 872.0 ng/mL と推定された。ガンシクロビル血中濃度が 872.0 ng/mL 以上の患者 (3 名) では、全例で白血球減少が原因でバルガンシクロビルが中止され、1 名は中止後にサイトメガロウイルス感染を認めた。さらに、ガンシクロビルの血中トラフ濃度が 872.0 ng/mL 以上の患者 (3 名) と 872.0 ng/mL 以下の患者 (21 名) を比較したところ、年齢、性別、体重、術前の血清中抗サイトメガロウイルス抗体価、移植様式、拒絶反応、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)、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、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。一方、ベースラインの血清クレアチニン値、原疾患 (肺移植後移植片慢性機能不全)、再肺移植、タクロリムス血中濃度の項目では差が認められた ($p < 0.05$)。母集団薬物動態解析の結果、ガンシクロビルクリアランスの共変量として再肺移植とクレアチニンクリアランスが抽出された。

本結果より、重篤な白血球減少を予測するガンシクロビル血中トラフ濃度は 872.0 ng/mL 以上であることが示唆された。再肺移植やクレアチニンクリアランスの低い患者では血中濃度モニタリングに基づいたバルガンシクロビルの個別化投与と設計が望ましいと考えられる。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 2件）

1. 著者名 Umemura K, Katada Y, Nakagawa S, Sugimoto M, Matsumura K, Yonezawa A, Nagao M, Ohsumi A, Date H, Terada T.	4. 巻 28
2. 論文標題 Improved absorption of itraconazole tablet by co-administration with lemon beverages in a lung transplant recipient: A case report	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 J Infect Chemother	6. 最初と最後の頁 1203-1207
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jiac.2022.04.026	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 Katada Y, Nakagawa S, Itohara K, Suzuki T, Kato R, Endo H, Sugimoto M, Yonezawa A, Nakagawa T, Ohsumi A, Nakajima D, Date H, Terada T.	4. 巻 8
2. 論文標題 Association between time in therapeutic range of tacrolimus blood concentration and acute rejection within the first three months after lung transplantation	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 J Pharm Health Care Sci .	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） 10.1186/s40780-022-00256-9	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 小島悠輔, 片田佳希, 中川俊作, 重面雄紀, 園東寛基, 山本将太, 米澤 淳, 中川貴之, 松原和夫, 杉田尚子, 村井俊哉, 寺田智祐	4. 巻 48
2. 論文標題 抗うつ薬併用下における直接経口抗凝固薬による出血リスクの検討	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 医療薬学誌	6. 最初と最後の頁 419-428
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 Tsuzawa A, Katada Y, Umemura K, Sugimoto M, Nishikawa A, Sato YK, Yoshida Y, Kitada N, Yonezawa A, Nakajima D, Date H, Terada T.	4. 巻 9
2. 論文標題 A case report of a prolonged decrease in tacrolimus clearance due to co-administration of nirmatrelvir/ritonavir in a lung transplant recipient receiving itraconazole prophylaxis	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 J Pharm Health Care Sci .	6. 最初と最後の頁 1-6
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s40780-023-00280-3	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 -

〔学会発表〕 計4件（うち招待講演 1件／うち国際学会 0件）

1．発表者名 梅村圭祐，片田佳希，中川俊作，杉本充弘，松村勝之，米澤 淳，長尾美紀，大角明宏，伊達洋至，寺田智祐
2．発表標題 レモン果汁を含む飲料によるイトラコナゾール錠剤のバイオアベイラビリティの改善
3．学会等名 第6回日本臨床薬理学会 近畿地方会
4．発表年 2022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70回日本化学療法学会西日本支部総会（招待講演）
4．発表年 2022年

1．発表者名 片田佳希、中川俊作、長尾美紀、梅村圭祐、糸原光太郎、西川有沙美、端 幸代、勝部友理恵、平 大樹、中島大輔、大角明宏、伊達洋至、寺田智祐
2．発表標題 バルガンシクロビル投与中の肺移植患者におけるガンシクロビル血中濃度と副作用である重篤な白血球減少との関係
3．学会等名 第39回日本肺および心肺移植研究会
4．発表年 2023年

1．発表者名 津澤歩実、片田佳希、杉本充弘、梅村圭祐、西川有沙美、佐藤裕紀、北田徳昭、米澤 淳、中島大輔、伊達洋至、寺田智祐
2．発表標題 ニルマトレルビル/リトナビル投与によってタクロリムスの血中濃度が著明に上昇した肺移植レシピエントの1例
3．学会等名 第25回近畿薬剤師学術大会
4．発表年 2023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
----	--------