研究紹介文　2024年度Postdoctoral Award受賞研究

薬物中枢移行性の変動を考慮した中枢神経疾患に対する薬物療法に関する研究

千葉大学大学院薬学研究院
千葉大学医学部附属病院薬剤部
石川雅之
Masayuki Ishikawa

はじめに

この度，日本医療薬学会の 2024 年度 Postdoctral Award を受賞でき大変嬉しく思います．医療薬学会の関係者の皆様に厚く御礼申し上げます．

私は千葉大学医学部附属病院（以下，当院）薬剤部にレジデントとして入職後，調剤や TDM 業務，病棟業務などに幅広く携わりました．現在は千葉大学大学院薬学研究院と当院薬剤部を兼務しています．今回は，受賞対象となった学位論文を紹介します．

薬物の中枢神経系への移行性は患者の状態により大きく変動します．従って，中枢神経疾患に対して薬物中枢移行性の変動を考慮した薬物療法を行うことで，中枢神経疾患の薬物治療効果の向上および中枢神経系副作用の回避につながると考えられます．そこで本研究は，薬物中枢移行性の変動を考慮した中枢神経疾患に対する薬物療法を行うために必要なエビデンスを構築することを目的としました．

血中遊離型バルプロ酸濃度予測モデルの構築[1)]

バルプロ酸（VPA）はてんかん等の中枢神経疾患に広く用いられており，血中 VPA 総濃度（C_{tVPA}）に基づく投与設計が行われています．しかし，眠気等の中枢神経系副作用が発現する場合や，十分な治療効果が得られない症例を数多く経験します．そこで私は，脳内 VPA 濃度との関連が強い血中遊離型 VPA 濃度を簡便に予測できるモデルの構築を試みました．まず，Langmuir 式より血中遊離型 VPA 濃度の予測に適したパラメータの候補を複数抽出しました．その後，シミュレーション解析および実患者の解析結果から選定した最も予測に適したパラメータを用いて，血中遊離型 VPA 濃度の予測モデルを構築しました．外部データセットにより検証した結果，構築したモデルは重度腎機能障害のない患者において，血中遊離型 VPA 濃度を先行研究より高い精度で予測でき，C_{tVPA} によらずより幅広い患者に適用できる可能性が示されました．

細菌性髄膜炎患者におけるバンコマイシンの脳脊髄液移行に関する検討[2)]

細菌性髄膜炎は細菌が脳脊髄液（髄液）に侵入して髄膜に炎症が生じる重篤な感染症です．私が脳神経外科病棟で業務を行っていた際，バンコマイシン（VCM）の髄液中濃度（VCM_{CSF}）が低く治療に難渋した細菌性髄膜炎の症例を経験しました．この症例をきっかけに，「VCM の髄液移行率の変動を考慮した治療が必要ではないか？」と考えたところから，研究を開始しました．VCM は分子量が大きく，通常ほとんど中枢移行しません．一方，細菌性髄膜炎における炎症状態では，血液脳関門（BBB）の透過性が亢進して血液中の蛋白（主にアルブミン）が髄液中に移行することが知

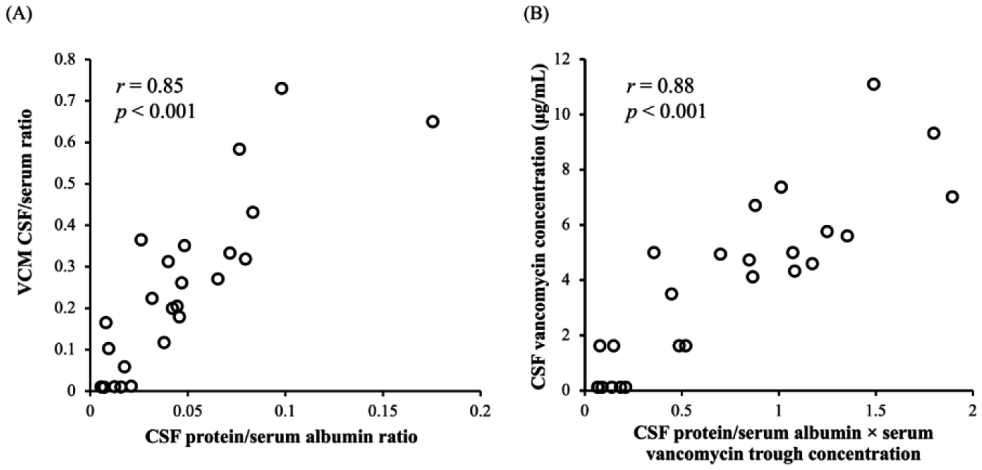

図 1　バンコマイシン髄液移行に関連するパラメータ
（A）髄液蛋白 / 血清アルブミン濃度比とバンコマイシン髄液移行率の関連（B）髄液蛋白 / 血清アルブミン濃度比×血清バンコマイシントラフ濃度とバンコマイシン髄液中濃度の関連（引用文献 2 の図に症例を追加して作成）.

られています．そこで私は，BBB の透過性を反映する髄液蛋白 / 血清アルブミン濃度比（CSF-P/SA 比）が VCM の髄液移行率と関連する可能性を考え，これらの関連について明らかにすることを目的としました．

当院において細菌性髄膜炎に対して VCM 点滴静注を行い，VCM_{CSF} および血清中 VCM 濃度（VCM_{ser}）を測定した患者を対象としました．その結果，23 名 25 データセットが対象となり，VCM の髄液移行率（VCM_{CSF}/VCM_{ser} 比）は 0.20（0.01 – 0.73）と患者により大きく異なりました．VCM_{ser} は VCM_{CSF} と有意な相関は示さなかった一方，CSF-P/SA 比は VCM_{CSF}/ VCM_{ser} 比と有意な正の相関を示しました（**図 1A**）．また，CSF-P/SA × VCM_{ser} は VCM_{CSF} と有意な正の相関を示しました（**図 1B**）．よって，CSF-P/SA 比が細菌性髄膜炎患者における VCM の髄液移行率の予測に有用であることが示唆されました．

細菌性髄膜炎患者におけるバンコマイシンの髄液移行と微生物学的有効性との関連[3)]

VCM_{ser}，起炎菌の最小発育阻止濃度（MIC_{VCM}），CSF-P/SA 比あるいはこれらを組み合わせたパラメータと細菌性髄膜炎に対する VCM の微生物学的有効性との関連について明らかにすることを目的としました．

当院において髄液からグラム陽性菌が検出され，VCM の点滴静注による治療を行った細菌性髄膜炎の患者を対象としました．起炎菌に対して有効な抗菌薬を併用していた患者は除外しました．VCM 治療期間中の髄液培養の結果により VCM の微生物学的有効性を判定しました．その結果，12 名中 7 名の患者において VCM が有効と判定されました．有効群と無効群において VCM_{ser}，MIC_{VCM}，CSF-P/SA 比それぞれ単独では VCM の微生物学的有効性と有意な関連を示しませんでした．一方，CSF-P/SA 比 × VCM_{ser}/MIC_{VCM} は有効群において無効群と比較して有意に高く（$p = 0.04$），CSF-P/SA 比 × VCM_{ser}/MIC_{VCM} が細菌性髄膜炎に対する VCM の微生物学的有効性と関連する可能性が示されました．VCM により細菌性髄膜炎を治療する際には VCM_{ser} や MIC_{VCM} のみならず BBB の透過性の変化についても考慮する必要があることが示唆されました．

総　　括

本研究で構築した血中遊離型 VPA 濃度予測モデルや CSF-P/SA 比を用いることで，VPA や VCM の中枢移行性の変動を考慮した薬物療法が可能になると考えられ，てんかんや細菌性髄膜炎等の治療効果の向上および副作用の回避につながることが期待されます．

振り返ってみると，子育てと研究の両立に悩んだり，論文がリジェクトとなって落ち込んだり，凡人の私にとって学位取得までの道のりは簡単ではありませんでした．それでも，世界中の誰も気づいていないことを発見する喜びや，真理に近づいている時のワクワク感，論文がアクセプトされた時の喜びは研究することでしか味わえないものだったと思います．「学位を取得してから何を成すか」が大事だと思うので，これからも周りの人への感謝の気持ちを忘れずに研究を行っていきたいと思います．

謝　辞

最後に，日頃より多大なるご支援・ご指導をいただいております，石井伊都子先生（千葉大学医学部附属病院薬剤部 教授），鈴木貴明先生（山梨大学医学部附属病院薬剤部 特任教授），山崎伸吾先生（千葉大学大学院薬学研究院 教授），内田雅士先生（千葉大学医学部附属病院薬剤部 准教授），ならびに当院薬剤部の皆様に心より感謝申し上げます．

引用文献

1） Ishikawa M, Uchida M, Asakawa T, Suzuki S, Yamazaki S, Shiko Y, Kawasaki Y, Suzuki T, Ishii I, A novel method for predicting the unbound valproic acid concentration, *Drug Metab Pharmacokinet*, 2023, **50**, 100503.

2） Ishikawa M, Yamazaki S, Suzuki T, Uchida M, Iwadate Y, Ishii I, Correlation between vancomycin penetration into cerebrospinal fluid and protein concentration in cerebrospinal fluid/serum albumin ratio, *J Infect Chemotherapy*, 2019, **25**, 124-128.

3） Ishikawa M, Uchida M, Yamazaki S, Shiko Y, Kawasaki Y, Suzuki T, Iwadate Y, Ishii I, Evaluation of association between parameters related to penetration into cerebrospinal fluid and the microbiological efficacy of vancomycin in patients with bacterial meningitis, *J Chemother*, 2022, **34**, 157-165.