

薬物治療の安全確保を目指した薬物動態学的及び分子生物学的アプローチ

岩本卓也

Pharmacokinetic and Molecular Biological Approaches to Achieve the Safety and Effective Management of Drug Therapies

Takuya IWAMOTO

Department of Hospital Pharmacy, Mie University School of Medicine, Department of Clinical Pharmacy and Biopharmaceutics, Mie University Graduate School of Medicine, 2-174 Edobashi, Tsu City, Mie 514-8507, Japan

(Received March 23, 2007)

To prevent medical errors, especially drug-related ones, clinical pharmacists have to play an important role in multidisciplinary team care. We have investigated the pharmacokinetics, pharmacodynamics, and molecular biology of several drugs and have applied the findings obtained in our studies to therapeutic drug monitoring. The first finding is that achieving vancomycin (VCM) concentrations at an appropriate concentration contributes to a decreased incidence of VCM-induced nephrotoxicity and a decreased duration of VCM therapy. From this result, we have constructed a system to provide recommendations for VCM doses to attending medical staff as soon as possible. The second finding is that we clarified the risk factors for steroid-induced diabetes in patients with neurologic diseases, indicating a close relationship among postprandial hyperglycemia, advanced age, and hypercholesterolemia in these patients. We also determined that monitoring plasma glucose concentrations 2 hours after lunch could be useful to detect diabetes in these patients. Finally, we identified the mechanism of 3'-azido-3'-deoxythymidine and dacarbazine photogenotoxicity, including the specific site of DNA damage. These findings may provide useful information to prevent phototoxicity of drugs and to develop new photodynamic therapies.

Key words—pharmacokinetics; drug therapy; safety management; photogenotoxicity

1. はじめに

薬剤の有効性を高める使用法を追求することや、副作用の未然防止や早期発見に努めることは、医療の質の向上及び治療期間の短縮に直結する臨床薬剤師の重要な役割である。これまでに、薬物の体内動態や薬力学的作用の特徴を解明してその情報を医療現場に還元することで医薬品の適正使用に努めてきた。薬物血中濃度モニタリング (TDM) 業務では、薬物血中濃度と臨床効果・副作用との関係や測定機器の精度について評価を行い、¹⁻⁴⁾ 薬剤管理指導業務では、ステロイド薬による糖尿病の危険因子について検討を行い、⁵⁾ 医療安全の向上につながる情報を提供してきた。さらに、分子生物学的手法によ

り、光に対して不安定な薬剤である抗ウイルス薬のジドブジンや抗がん剤ダカルバジンの光遺伝毒性の発生メカニズムについて解明し、ターゲットとなる特異的な遺伝子配列や遺伝子損傷に関わる活性酸素種・フリーラジカルを同定してきた。⁶⁾

本総説では、薬物治療の安全確保に向けてこれまでに行ってきた研究について紹介する。

2. バンコマイシン適正使用への取り組み

バンコマイシン (VCM) は、患者個々の体内動態に基づいた投与設計が必要とされる薬剤であるが、その血中濃度と治療効果・副作用との関係には不明な点が多く残されている。⁷⁾ 特に、ピーク濃度に関する臨床報告は少なく、測定意義や有効域については曖昧である。そこで、三重大学医学部附属病院における1996年1月から2002年3月までの薬物血中濃度、血液検査及び細菌検査データをレトロスペクティブに解析し、TDMの有用性について検討した。¹⁾

三重大学医学部附属病院薬剤部、三重大学医学研究科病態解明医学講座臨床薬理学 (〒514-8507 三重県津市江戸橋 2-174)

e-mail: taku-iwa@clin.medic.mie-u.ac.jp

本総説は、平成18年度日本薬学会東海支部学術奨励賞の受賞を記念して記述したものである。

MRSA 感染症により VCM 注の投与を受けた患者 184 人を対象とし、腎機能低下の発生頻度について、TDM 実施群 ($n=73$) と非実施群 ($n=111$) で比較した。VCM 治療後のクレアチンクリアランス (CLcr) は、TDM 非実施群で治療開始前に比べ有意に低下したのに対し、TDM 実施群では著しい CLcr の低下は認められなかった (Table 1)。VCM 投与期間中における血清クレアチニン (Scr) 値の上昇に関しては、0.3–0.6 mg/dl 上昇したケースは、非実施群では 7.2% であり、実施群では 4.1% であった。同様に 0.6–1.0 mg/dl 上昇したケースはそれぞれ 4.5%、2.7%、また、1.0 mg/dl を超えて上昇したケースはそれぞれ 6.3%、1.4% であり、いずれも非実施群で高率であった。この結果より、TDM による VCM 投与量の適正化は、腎機能障害の回避につながることを明らかにした。

次に、VCM の治療効果とピーク濃度との関係について、MRSA 肺炎 ($n=38$) 及び敗血症患者 ($n=15$) を対象に行った。Group A は VCM のピーク濃度が 25 $\mu\text{g/ml}$ 以上、Group B はピーク濃度が 25 $\mu\text{g/ml}$ 未満の患者群とした。MRSA の消失が確認されるまでの期間は、Group A が 14.1 ± 6.6 日であり、Group B の 27.0 ± 14.6 日に比べ有意に短かった ($p < 0.05$)。この結果は、Group A における VCM 治療後 14 日間での CRP の最小値 $1.8 \pm 1.9 \mu\text{g}$

Table 1. Patient Demographic Characteristics and Kidney Function-related Parameters in the TDM and Non-TDM Groups

Group	TDM	Non-TDM
No. of patients (Male/Female)	73 (48/25)	111 (73/38)
Age* (years)	51.8 ± 25.8	53.3 ± 23.1
Duration of therapy* (days)	19.8 ± 12.8	21.8 ± 18.7
CLcr before vancomycin therapy* (ml/min)	59.6 ± 16.3	$60.4 \pm 19.5^\dagger$
CLcr after vancomycin therapy* (ml/min)	56.5 ± 16.8	$51.1 \pm 19.9^\dagger$
Increase in Scr levels (No. of patients/incidence rate)		
0.3–0.6 mg/dl	3/4.1%	8/7.2%
0.6–1.0 mg/dl	2/2.7%	5/4.5%
1.0 < mg/dl	1/1.4%	7/6.3%

CLcr: creatinine clearance. CLcr was estimated using the Cockcroft-Gault equation. Scr: serum creatinine. * Data are expressed as mean \pm S.D. Increase in the Scr concentration means the difference between the Scr values before and after vancomycin therapy. † Significant difference between the CLcr values before and after vancomycin therapy in the non-TDM group (paired *t*-test: $p < 0.05$).

/ml が、Group B の $3.6 \pm 3.9 \mu\text{g/ml}$ に比べ有意に低かった ($p < 0.05$) ことにも対応していた。また、Group A の平均トラフ濃度 ($11.8 \pm 6.9 \mu\text{g/ml}$) は、Group B の $7.0 \pm 4.2 \mu\text{g/ml}$ に比べ有意に高かった ($p < 0.01$)。これらの結果より、MRSA 肺炎及び敗血症では、VCM のピーク濃度を適正化することが治療効果の向上につながると考えられた。また、VCM は濃度依存型の薬剤であるため、トラフ濃度のある水準以上に保持したことも治療効果に有意差をもたらした要因と考えられる。

VCM 血中濃度の適正化が副作用の防止や治療効果の向上に貢献できるというエビデンス、及び処方作成により近いところで能動的な薬学的介入を行う目的から、当院では 2002 年 6 月より抗 MRSA 薬の初期投与設計を実施している。初回処方時は、処方箋が TDM 室へ送付され、TDM 担当薬剤師が初期投与設計を行う。当日中に推奨投与量を医師にフィードバックし、投与設計に基づいて薬剤が投与される。その数日後に TDM が行われ、投与量の微調整を行う。本システムの運用により、リアルタイムで投与量、投与間隔が調整でき、治療域への早期到達や副作用を事前に回避することを可能としている。

3. ステロイド薬の適正使用への取り組み—ステロイド糖尿病の発症予防策の検討—

ステロイド薬による糖尿病の発症頻度は、一般に 5–20% といわれる。しかし、神経疾患におけるステロイド薬の使用は、他領域の免疫疾患に比べ大量かつ長期に使用されるのが特徴的であり、薬剤管理指導業務を通して、耐糖能異常を発症する患者が非常に多いことを経験してきた。そこで、ステロイド薬服用中の神経疾患患者の血糖測定を行い、耐糖能異常の発症率及び危険因子について検討を行った。⁵⁾ なお、この研究は三重大学医学部の倫理委員会の承認 (No. 561) を得ている。

本研究は、当院神経内科に入院した神経疾患患者のうち、プレドニゾロン (PSL) 30–60 mg/日、分 1 朝食後を 2 週間以上継続して服用した 25 人を対



岩本卓也

三重大学医学部附属病院准教授兼副薬剤部長。1971 年静岡県生まれ。2003 年日本病院薬剤師会学術奨励賞。2005 年三重大学大学院医学研究科博士課程修了。医学博士。同年日本薬学会医療薬科学部会優秀論文賞。2007 年 4 月より現職。

象とした。対象者は、これまでに糖尿病及び高脂血症を指摘されたことがなく、血糖に影響を与えるホルモン剤、免疫抑制剤の使用及び疾患の既往歴はなかった。また、いずれの対象者の家族歴にも糖尿病はなかった。血糖値の測定は、食前及び食後2時間後に行い、空腹時血糖 126 mg/dl 以上、随時血糖 200 mg/dl 以上を糖尿病と診断した。PSL の投与により糖尿病を発症した患者は 25 人中 13 人であり、全体の 52.0% と高率であった。糖尿病を発症した群と発症しなかった群の血糖値の日内変動を Fig. 1 に示す。両群の血糖値は、朝食後より上昇し、昼食後2時間値が最大となった。そして、両群の血糖値を比較すると、朝食前の血糖値以外は糖尿病発症群の血糖値が有意に高く、特に昼食後2時間後の血糖値には大きな差がみられ、糖尿病発症群に属するすべての患者の血糖値は 200 mg/dl 以上であった。PSL の最高血中濃度到達時間及び血中濃度の消失半減期は、それぞれ 1.3 時間、2.2 時間と短い、生物学的半減期は 12–36 時間と長いため、PSL は日中にわたり血糖値を上昇させたと考えられる。この結果より、ステロイド糖尿病の診断には、血糖値が最も上昇する昼食後2時間値を指標とすることが良いことを明らかにした。⁵⁾

次に、ステロイド糖尿病発症の危険因子について検討するために、糖尿病発症群 ($n=13$) と非発症群 ($n=12$) との各種パラメーターの比較を行った。糖尿病群の平均年齢は、 59.1 ± 10.2 歳であり、非発

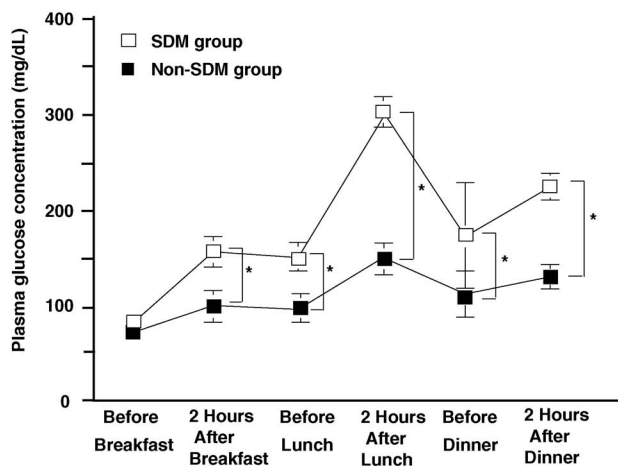


Fig. 1. Daily Profiles of Plasma Glucose Concentrations in the SDM ($n=13$) and Non-SDM Groups ($n=12$)

SDM: steroid-induced diabetes mellitus, * $p < 0.01$: significant using the independent t -test.

症群の 41.3 ± 18.0 歳に比べ有意に高値であった ($p < 0.05$)。また、PSL 治療開始前のコレステロール値は両群間で差がみられなかったが、PSL 治療後のコレステロール値は、糖尿病群は 226.8 ± 36.4 mg/dl であり、非発症群の 188.1 ± 27.2 mg/dl に比べ有意に高値であった ($p < 0.05$)。この結果より、耐糖能異常は、高齢者に発症し易く、脂質代謝異常を高率に伴うことを明らかにした。⁵⁾

これらの研究結果を基に、当院神経内科病棟では、PSL 30 mg/日以上を服用中の患者に対して、耐糖能異常発症のリスクがある場合には、昼食後2時間の血糖値を測定して糖尿病の予防や早期発見に努めている。

4. 分子生物学的手法を用いた医薬品の光遺伝毒性の評価

光毒性を持つ医薬品が数多く存在し、その大部分は皮膚へのアレルギー反応や血管痛を引き起こす。また、ナリジクス酸やニューキノロン系抗菌薬のように紫外線との相互作用により実験動物に皮膚腫瘍を起こす場合があり、⁸⁾ その発がん機序として酸化的な遺伝子損傷が報告されている。⁹⁾ これまでにわれわれは、単離 DNA 断片を用いた遺伝子損傷性実験により、抗ウイルス薬であるジドブジンが紫外線照射によりヒドロキシルアミン体を生成し、ピリミジン塩基特異的に酸化的 DNA 損傷を引き起こすことを見出しており (Fig. 2)、ジドブジンの光分解が発がんに関連する可能性を明らかにしている。⁶⁾ また、最近の研究では、アルキル化剤であるダカルバジンは、紫外線照射により Cu(II) の存在下で 5'-GGT-3' 塩基配列特異的に DNA を損傷し、酸化的 DNA 損傷の指標である 8-oxodG の生成を顕著に増加させることを明らかにした。そして、この DNA 損傷にはカルベン又はアリルラジカルの生成が関与することを ESR スピントラッピング法にて明らかにしている。

医薬品の DNA 損傷機構に関するデータを蓄積し、DNA 損傷性を指標とした安全性評価法を確立することは、医薬品の安全性確保へ向けた大きな貢献になると考えられる。また、光遺伝毒性に関する研究は、光増感剤のような特異性の高い抗がん剤の開発やがん化学療法の副作用軽減手法を構築するための重要な情報源になると考えられる。

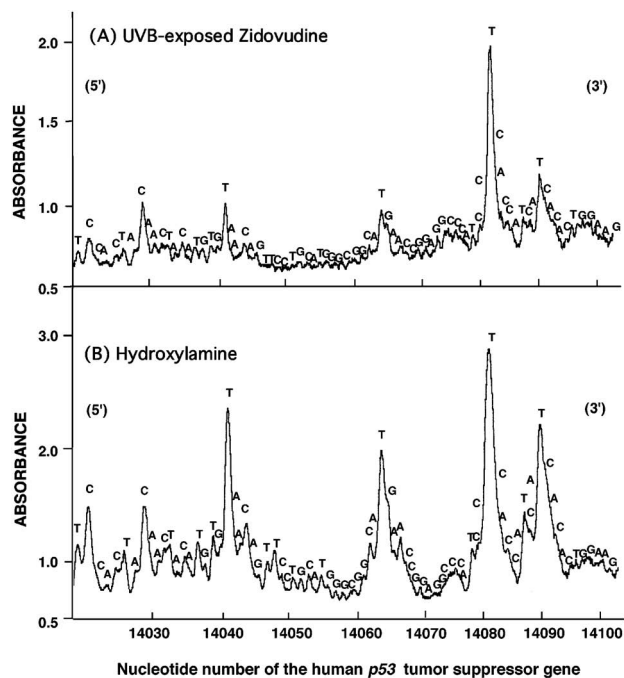


Fig. 2. Site Specificity of DNA Damage Induced by UVB-exposed AZT or Hydroxylamine in the Presence of Cu (II)

Reaction mixtures contained 0.5 mM UVB-exposed Zidovudine (A) or 20 μ M hydroxylamine (B), 32 P-5'-end-labeled 211-bp fragment derived from the p53 tumor suppressor gene, calf thymus DNA (10 μ M/base) and 20 μ M CuCl₂ in 200 μ l 10 mM sodium phosphate buffer (pH 7.8) containing 5 μ M DTPA. Reaction mixtures were incubated at for 30 min at 37°C. After incubation at 37°C for 1 h, the DNA fragments were heated in 1 M piperidine at 90°C for 20 min. The DNA fragments were then subjected to electrophoresis on an 8 M urea/8% polyacrylamide gel. The relative quantities of oligonucleotides were measured by scanning the autoradiogram (LKB 2222 UltraScan XL, Pharmacia Biotech).

謝辞 本研究の全般にわたり御助言、御指導頂きました三重大学医学部附属病院薬剤部（現：静岡県立大学薬学部臨床薬剤学）賀川義之教授、三重大

学医学部衛生学（現：鈴鹿医療科学保健衛生学部）川西正祐教授、三重大学医学部附属病院薬剤部奥田真弘教授に深く感謝いたします。

REFERENCES

- 1) Iwamoto T., Kagawa Y., Kojima M., *Biol. Pharm. Bull.*, **26**, 876–879 (2003).
- 2) Kagawa Y., Iwamoto T., Matsuda H., Mukohara R., Sawada J., Kojima M., *Biopharm. Drug Dispos.*, **25**, 21–26 (2004).
- 3) Kagawa Y., Yanagawa M., Muraki Y., Iwamoto T., Mizutani H., Sugimura Y., Kojima M., *Clin. Biochem.*, **37**, 1016–1021 (2004).
- 4) Iwamoto T., Kagawa Y., Kojima M., *Ther. Drug Monit.*, **27**, 58–62 (2005).
- 5) Iwamoto T., Kagawa Y., Naito Y., Kuzuhara S., Kojima M., *Pharmacotherapy*, **24**, 508–514 (2004).
- 6) Iwamoto T., Hiraku Y., Oikawa S., Mizutani H., Kojima M., Kawanishi S., *Arch. Biochem. Biophys.*, **416**, 155–163 (2003).
- 7) Freeman C. D., Quintiliani R., Nightingale C. H., *Ann. Pharmacother.*, **27**, 594–598 (1993).
- 8) Makinen M., Forbes P. D., Stenback F. J., *Photochem. Photobiol.*, **B.37**, 182–187 (1997).
- 9) Martinez L., Chignell C. F., *J. Photochem. Photobiol. B.*, **45**, 51–59 (1998).