

厚生労働科学研究委託費（新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業）

委託業務成果報告（業務項目）

分担研究報告書

多剤耐性結核の併用療法のモデル化

担当責任者 岩見 真吾 九州大学 准教授

研究要旨

本年度は、約40年ぶりの肺結核に対する新薬として登場した「デラマニド」、あるいは、今後新たに認可される抗結核薬と、従来の抗結核薬をどのような組み合わせにて使用するべきかという重要問題に取り組むための理論的基盤を整備した。まず、ヒト免疫不全ウイルス(HIV)感染に対する抗ウイルス薬の評価に使用されている“Instantaneous Inhibitory Potential (IIP)”という2008年以降に登場した最新の概念が、他の感染症の薬剤治療においても定量可能かつ適応可能であるのか否かを、実験データを用いて調べた。例えば、IIPと古典的な薬剤組合せ理論(Loewe additivityやBliss independence)を融合させる事で併用治療の効果を定量的に調べられるようになる。今後、実際に結核菌を用いた抗菌実験を行い理想的な薬剤組合せを特定して行く必要がある。また、より詳細な併用治療をデザインするためには、結核菌の個体群動態を考慮に入れた理論の開発が必要になると考えられた。

A. 研究目的

日本の結核患者数は数万人にも及び先進諸国の中でも顕著に高い。特に、既存の薬に耐性である多剤耐性結核、あるいは、超多剤耐性結核に対する治療成績は依然低いままであり、新薬の登場が希求されてきた。近年、約40年ぶりの抗肺結核の新薬として登場した「デラマニド」は多剤耐性結核の標準治療と併用される事で、入院期間の短縮および死亡率の改善等、治療成績にブレイクスルーを起こす事が期待されている。

本年度は、このデラマニド、あるいは、今後新たに認可される抗結核薬と、従来の抗結核薬をどのような組み合わせにて使用するべきかという重要問題に取り組むための理論的基盤を整備した。結核菌は薬剤に耐性となりやすいため新薬に対する耐性菌出現を防ぐ必要があり、高度に制御された投薬計画により治療されるべきである。さもなければ、新たな薬剤耐性菌の出現を許し、これらの新規薬剤菌が流行した際には、遂に手に入れた結核菌に対抗する新たな手段を無効化させて

しまう恐れがある。剤耐性結核や超多剤耐性結核は、効果が不十分な治療や治療の中断により出現リスクが高まる。現在、特に、デラマニド使用における懸念として、以下の2点が考えられている：

1. デラマニドは多剤耐性結核の既存の他の二次薬との併用薬として申請されているが、今後複数の新しい抗結核薬が申請されており、それらの薬との併用の効果等が未知である。
2. デラマニドの適応症は多剤耐性結核に限定されているが、副作用のため標準的な抗結核薬を使用できない場合など、多剤耐性結核以外にも適応拡大される可能性がある。

今後、適切、かつ、効果的にデラマニドを使用するためには、抗結核効果を定量的に評価し、耐性菌の出現頻度を低くする薬剤組合せを探索する必要がある。すなわち、最適な結核治療を達成するためには、指針となる理論的な基盤が必要不可欠である。

本報告書では、ヒト免疫不全ウイルス(HIV)感染に対する抗ウイルス薬の評価に使用されている“Instantaneous Inhibitory Potential (IIP)”という2008年以降に登場した最新の概念が、他の感染症の薬剤治療においても定量可能かつ適応可能であるか否かを、実験データを用いて調べた結果を説明する。例えば、IIPと古典的な薬剤組合せ理論(Loewe additivity や Bliss independence)を融合させる事で併用治療の効果を定量的に調べる事が可能になる。これらの方法を踏まえて、今後、結核治療を最適化して行く方針および必要な実験等についても

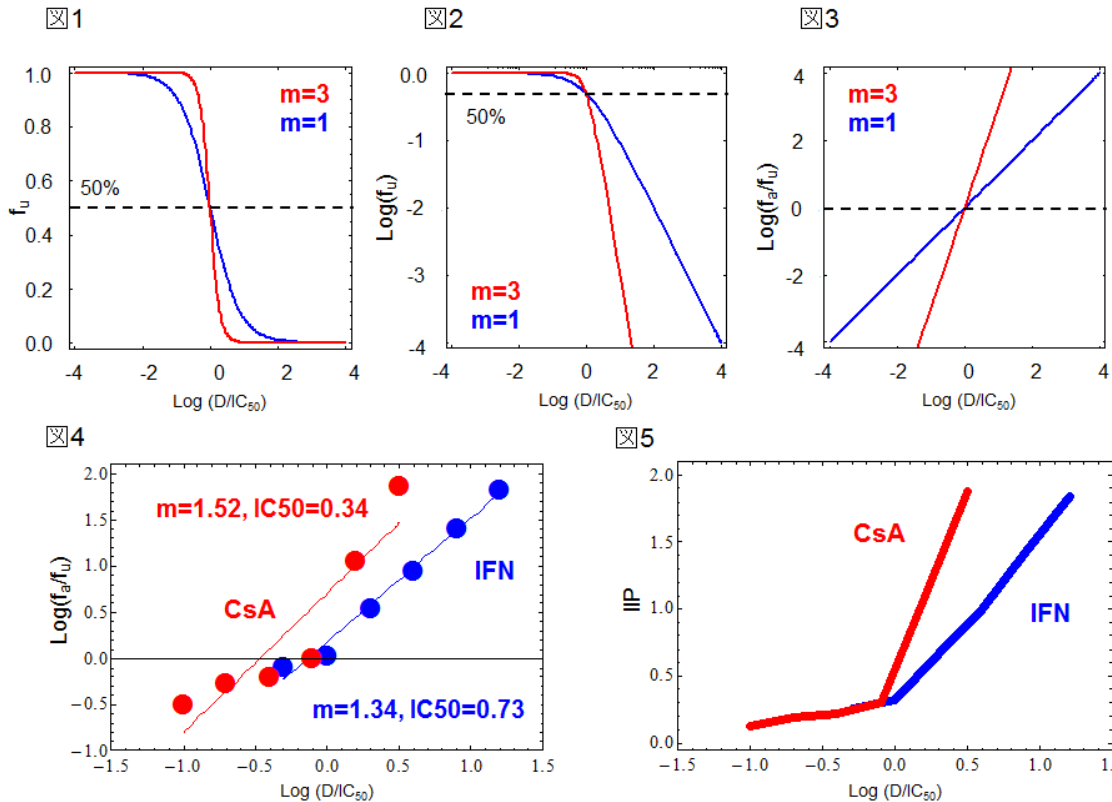
検討して行く。

B . 研究方法

現在、感染症やがんなどの治療において、複数の薬剤を組み合わせる「多剤併用治療」が積極的に行われている。これは、治療効果の増幅に加えて、薬剤耐性の出現リスクや副作用、治療費の軽減を目的としている。しかし、これまでの薬剤組み合わせは、実験や治験の成果などを基に、経験的に行われてきた。数理モデルを援用する事で、多剤併用治療の最適化を実現できる可能性が示唆されている。まずは、多剤併用治療の効果を定量的に取り扱うための理論を紹介する。

B - 1 . 薬剤反応曲線について

薬剤の濃度(D)と薬剤の効果(f_a)の関係を示した曲線は「薬剤反応曲線」などと呼ばれ、古典的にはヒル関数である $f_a = D^m / (IC_{50}^m + D^m)$ で記述できる(図1)。また、抗結核薬の場合、抗菌効果である f_a は「薬剤によって阻害された結核菌の増殖イベントの割合」(すなわち $1 - f_u = f_a$ は「薬剤からの阻害を逃れた結核菌の増殖イベントの割合」)として定義される。現在、薬剤反応曲線を調べる事は、薬剤の抗菌効果を理解するための基本的な手段となっている。特に、菌活性を50%阻害するための薬剤濃度は IC_{50} と呼ばれ、その効果の特徴づける指標として広く用いられてきた。しかし、 IC_{50} は薬剤反応曲線のただ1点の情報のみしか反映していない。例えば、図1に示している IC_{50} は同じであるがヒル係数 m が異なる薬剤反応曲線を比べてみる。 IC_{50} の周辺における2つの反応曲線の差は顕著であるが、薬剤濃度 D が十分に大きな領域では“一見して”



抗菌効果に違いは見られない。もちろんこの結論は間違いである。図2に示した様に $\log f_u = \log\{IC_{50}^m / (IC_{50}^m + D^m)\}$ を考えれば、薬剤濃度 D が大きくなるにつれてその差は広がっていく。HIV や HCV の様に日々約 10^{12} 個と極めて多くの子孫ウイルスを産生する疾患では、99%と99.9999%の阻害率の間には大きな違いがある。事実、臨床の場で使われる薬剤濃度は IC_{50} よりも十分に大きく、高い薬剤濃度での抗ウイルス効果を考える事が重要である。すなわち、 IC_{50} のみを指標として薬剤を評価する事では不十分であり、 m も考慮した薬剤反応曲線の全情報を利用する必要がある。

B - 2 . IIP について

上述したヒル関数を $f_c/f_u = (D/IC_{50})^m$ と書き直す。さらに、臨床的な薬剤濃度領域を強調するために $\log f_c/f_u = m \log D/IC_{50}$ と変形できる(図

3)。左辺 $\log f_a/f_u$ は Median Effect Plots と呼ばれ、薬剤評価実験の値を用いて描く事ができ、例えば線形回帰を用いれば右辺 $m \log D/IC_{50}$ のパラメータである IC_{50} と m を推定できる。これらの値を用いて「薬剤の抗菌効果により減少した結核菌の増殖イベント数の対数」である $IIP = \log 1/f_u = \log[1 + (D/IC_{50})^m]$ が定義できる。

(倫理面への配慮)

本研究は2次データと数理モデルを利用した理論疫学研究であり、個人情報扱う倫理面への配慮を必要としない。

C . 研究結果

現在、臨床的な条件を再現した培養細胞実験により、薬剤の抗菌効果を比較測定する事が行われ、その結果を基にして新規薬剤や治療レジメンの開発が先導されている。しかし、多くの場合、薬剤反

応曲線のただ 1 点の情報を反映している IC_{50} や IQ (IC_{50} に対する血漿薬剤濃度) 等の指標のみが用いられている。Robert F Siliciano のグループを中心とした近年の一連の研究で、HIV の薬剤に対して IC_{50} による評価のみでは、十分に薬剤の抗ウイルス効果を判定できない事が報告されている。そこで、同グループが提案した、薬剤反応曲線の全情報を反映できる IIP (上述) という指標を使う事で、今後、多剤併用治療の至適化が希求される肺結核治療に応用するために、HIV 以外の感染症の薬剤治療においてもこれらの方法が定量可能かつ適応可能であるか否かを調べた。具体的には、HCV 感染培養系を用いて、RNA 分解を促進する IFN α と RNA 複製を阻害するシクロフィリン阻害剤 CsA の抗 HCV 効果を調べた実験データを解析し、IIP の汎用性を確認した。

図 4 は、IFN α と CsA の薬剤評価実験の値を Median Effect Plots し、線形回帰によりパラメータ IC_{50} と m を推定した例である。また、図 5 はこれらの実験データより計算した IIP を示している。高濃度領域では CsA の抗ウイルス効果が IFN α のそれに比べて十分に高い事が分かる。この事は同時に CsA を使用する場合、服薬遵守が重要である事も示している。この様に、IIP の興味深い点はその単位が“数”である事より、臨床的な状況下における異なる薬剤による(異なるウイルスに対する)抗ウイルス効果を単純に比較できる点である。

以上、結核治療を至適化して行くために IIP は極めて強力な理論的基盤を与える事が示唆された。今後は、結核菌と抗結核薬を用いた具体的な実験を行い、各抗結核薬の IIP を定量する事が望まれる。

D . 考察

抗結核薬の単剤の IIP を定量する事に加えて、多剤併用時の IIP を定量する必要がある。多剤併用時の IIP が計算できれば、どの薬剤組合せが最も効果的であるのかを選択できるからである。通常、複数の薬剤の併剤効果を評価する場合、Loewe additivity や Bliss independence の式が用いられる。これらの評価式を用いれば、単剤時の薬剤反応曲線から併剤時の薬剤反応曲線を予測する事ができる。しかし、抗 HIV 薬を併剤した場合、これらの評価式による予測と薬剤評価実験の結果に乖離がある事が報告されている。抗結核薬においても同じ傾向になる事が予測されるため、単剤の薬剤評価実験に加え、併剤の同実験も行い予測の妥当性を検討する必要がある。予測値と観測地が大きく異なる場合は、過去に報告されている DI (Degree of Independence) という指標を計算する事で併剤効果を評価する。また、現実的な臨床応用を考えた場合には、4 剤以上の多剤併用を想定する必要がある。しかし、抗結核薬の選択肢が多い場合、全ての組み合わせの評価実験を行う事は現実的でない。この点に対応するために、併剤時の予測値と DI を重みとして利用する事で多剤併剤時の薬効予測を実現する評価式の開発を行う事が可能である。

さらに、学術的にも新規性の高い研究を展開するために、結核菌の個体群動態を記述する力学系モデルを併用する事で、薬剤特異的な IIP が得られるメカニズムの解明にも着手する。この様な力学系モデルを用いた解析は国内外で報告されておらず、本研究の独創的な点である。ま

た、本解析から明らかになったメカニズムを基に、様々な局面に対して最適な多剤併用治療を提案する事が期待できる。

E . 結論

多剤併用療法とは、複数の薬を同時に投与し治療を行う方法である。この方法により、薬同士の欠点を補ったり、あるいは、薬同士の効果を強めたりする事ができる。例えば、薬 A のみを服用していた場合、すぐに薬 A に対して耐性ができ、その効果がなくなってしまう状況であっても、薬 A と薬 B を同時に服用する事で、これらの薬に対する耐性ができにくくなり、その効果を維持できる場合がある。薬同士がどの様に作用しあい、どの様に効果を発揮しあうかを理解する事が極めて重要である事が分かる。しかし、現在、こういった薬の組み合わせを決めるための確固たる方法はなく、臨床的な治療試験の結果や今までの経験を基に手さぐりで薬剤治療の方針を決めている。本研究の最終的な目的は、数理モデルやコンピュータシミュレーションといった数学的な方法を駆使して、実験データや臨床データを基にする「最適な薬の組み合わせ理論」を構築し、その成果を治療の現場や厚生労働行政に還元して行く事である。

本年度は、特に、近年開発された IIP を活用する事によって、抗結核薬の併用時における効果を異なる薬剤組合せ同士で比較し、薬剤組合せの治療効果の最適化を達成する事が可能か否かを検討した。今後は、各々の抗結核薬の IIP を定量する事で、それらの特性を分析し、生体内での各薬剤の半減期等を考慮に入れた最も高い抗ウイルス効果を発揮できる薬剤組合せの候補を明らかにする事が求められ

ている。また、耐性菌に対しても高い抗菌効果を維持できる薬剤を IIP を基に特定する事も重要であると考えている。

F . 健康危険情報

なし

G . 研究発表

1 . 論文発表

なし (本分担研究は初年度である)

2 . 学会発表

なし (本分担研究は初年度である)

H . 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1 . 特許取得

なし

2 . 実用新案登録

なし

3 . その他

なし