

学位論文

新生児集中治療において
治療薬物濃度モニタリングを要する抗菌薬の
新規使用ガイドラインの構築に向けた研究

2023年3月

遠藤 愛樹

目次

略語	3
序論	5
第1章 低出生体重児におけるアミカシンの血中濃度と副作用の関連性	10
第1節 はじめに	10
第2節 方法	11
2.1. 研究デザイン.....	11
2.2. AMK の投与方法.....	11
2.3. AMK の採血方法.....	11
2.4. 治療効果と副作用判定の方法.....	11
2.5. AMK の血中濃度と新生児の各種パラメーターの関連性の検討.....	12
2.6. 解析方法.....	12
第3節 結果	12
3.1. 患者背景.....	12
3.2. AMK の血中濃度推移.....	13
3.3. 治療効果の評価.....	13
3.4. 副作用の関連性.....	14
3.5. AMK トラフ値に対する GA、Bw、SCr 値の関連性.....	17
第4節 考察	18
第2章 新生児におけるアミカシンの連日及び隔日投与下での腎障害 及び聴覚毒性の発現の検討.....	21
第1節 はじめに	21
第2節 方法	22
2.1. 対象と研究デザイン.....	22
2.2. 調査項目.....	22
2.3. 腎障害の判定.....	23
2.4. 聴覚障害の判定.....	23
2.5. 解析.....	24
2.6. 倫理的配慮.....	24
第3節 結果	25
3.1. 症例と AMK 投与に関するパラメーター.....	25
3.2. 腎障害と SCr 値.....	26
3.3. 聴覚障害.....	30
第4節 考察	32

第3章 低出生体重児および乳児におけるバンコマイシンの適切な投与 に関する新たな指標	35
第1節 はじめに	35
第2節 方法	36
2.1. 症例とパラメーター.....	36
2.2. VCM 投与に影響を与える要因の抽出.....	36
2.3. 4 項目指標と 6 項目指標の適合性の確認.....	37
2.4. 解析.....	37
2.5. 本研究の目的.....	37
2.6. 倫理的配慮.....	38
第3節 結果	38
3.1. 血中濃度推移とパラメーター.....	38
3.2. VCM 投与スケジュール決定のための 4 項目及び 6 項目の指標の 妥当性の検証.....	40
第4節 考察	43
第4章 低出生体重児及び乳児に対するバンコマイシンの 6 項目指標の 臨床応用における効果	46
第1節 はじめに	46
第2節 方法	46
2.1. 症例.....	46
2.2. 6 項目指標の評価と比較.....	47
2.3. 解析.....	47
第3節 結果	47
3.1. 症例とパラメーター.....	47
3.2. 6 項目指標を用いた場合の VCM の血中濃度推移.....	48
3.3. 6 項目指標を用いた投与スケジュールでの正確性の評価.....	49
第4節 考察	49
結論	51
謝辞	54
論文目録	55
参考文献	56

略語表

本研究では以下の略語を使用した

AABR	Automated auditory brainstem response (自動聴性脳幹反応)
ABR	Auditory brainstem response (聴性脳幹反応)
AGs	Aminoglycosides (アミノグリコシド系抗菌薬)
AMK	Amikacin (アミカシン)
ASHP	American Society of Health-System Pharmacists (米国の病院薬剤師会)
AUC	Area under the concentration-time curve (血中濃度-時間曲線下面積)
Bw	Body weight (体重)
CI	Confidence intervals (信頼区間)
CLD	Chronic lung disease (慢性肺疾患)
CMV	Cytomegalovirus (サイトメガロウイルス)
CNS	Coagulase-negative <i>staphylococci</i> (コアグラールゼ陰性ブドウ球菌)
CRBSI	Catheter-related bloodstream infection (カテーテル関連血流感染)
CRP	C-reactive protein (C反応性タンパク)
ECMO	Extracorporeal membrane oxygenation (体外式膜型人工肺)
<i>E. coli</i>	<i>Escherichia coli</i> (大腸菌)
ELBW	Extreme low body weight (超低出生体重児)
Every-48-h	Every 48 hours (隔日投与)
GA	Gestational age (在胎週数)
GBS	Group B <i>Streptococcus</i> (B群溶連菌)
GM	Gentamicin (ゲンタマイシン)
<i>H. influenza</i>	<i>Haemophilus influenzae</i> (インフルエンザ桿菌)
IND	Indomethacin (インドメタシン)
IQR	Inter-quartile range (四分位範囲)
LBW	Low body weight (低出生体重児)
MDD	Multiple daily doses (1日複数回投与)
MD twins	Monochorionic diamniotic twins (一絨毛二羊膜性双生児)
MIC	Minimum inhibitory concentration (最小発育阻止濃度)
MRCNS	Methicillin resistant Coagulase-negative <i>staphylococci</i> (メチシリン耐性コアグラールゼ陰性ブドウ球菌)
MRSA	Methicillin resistant <i>Staphylococcus aureus</i> (メチシリン耐性黄色ブドウ球菌)

NICU	Neonatal intensive care unit (新生児集中治療室)
NS	Not significant
OD	Once daily (1日1回投与)
PCA	Post conceptional age (受胎後週数)
PD	Pharmaco-dynamics (薬力学)
PDA	Patent ductus arteriosus (動脈管開存症)
PICC	Peripherally inserted central catheter (末梢挿入型中心静脈カテーテル)
PK	Pharmaco-kinetics (薬物動態学)
PMA	Post-menstrual age (月経後年齢)
PNA	Post natal age (出生後日齢)
<i>S. aureus</i>	<i>Staphylococcus aureus</i> (黄色ブドウ球菌)
<i>S. pneumonia</i>	<i>Streptococcus pneumoniae</i> (肺炎球菌)
SCr	Serum creatinine (血清クレアチニン)
SD	Standard deviation (標準偏差)
SE	Standard error (標準誤差)
TDM	Therapeutic drug monitoring (治療薬物濃度モニタリング)
TBS	Total serum bilirubin (血清総ビリルビン)
TTTS	Twin-to-twin transfusion syndrome (双胎間輸血症候群)
VCM	Vancomycin (バンコマイシン)
Vd	Volume of distribution (分布容積)
VLBW	Very low body weight (極低出生体重児)

序論

新生児、特に低出生体重児（LBW；出生時の体重が 2500g 未満）は未熟な臓器発達のため出生直後から NICU に入床し、循環及び呼吸管理をしながら成長を促していく。中でも、体重 1500 g 未満の極低出生体重児（VLBW）や 1000 g 未満の超低出生体重児（ELBW）は循環や呼吸、栄養管理などの全身管理をしながら時間をかけて成長の支援を行っていく。その過程で、未熟な免疫機能の影響もあり、重篤な感染症を起こすことがしばしばある。そのため、LBW の中でも特に ELBW は出生直後から抗菌薬投与を開始することが多い。また、入院を継続する過程で患児の訴えによる所見が乏しいことから、C 反応性たんぱく（CRP）上昇、バイタル・血糖値変動や血液ガスデータなどの異常所見が確認された場合も感染症の可能性を考慮し、抗菌薬投与を直ちに開始することも多い。このように、LBW は日々感染症のリスクに晒されており、抗菌薬治療が必要となる場面に遭遇する。

新生児は在胎週数 34 週未満で腎機能が形成されるとされ^{1,2)}、LBW では形成段階の途中にあることが多い。そのため、抗菌薬を新生児に投与する際は、抗菌薬のほとんどが腎排泄型であること、新生児の腎機能は未発達であることを考慮しなければならない。しかし、現在本邦で使用されている医薬品の添付文書には適切な用法用量を示す記述がないことから、海外で作成された Nelson's pediatric antimicrobial therapy (Nelson レジメン)³⁾を参照しながら投与量を決定しているのが現状である。

新生児の菌血症は出生後の日数で起因菌が変わり、生後 0～3 日を Early onset、4 日目以降を Late onset として対応する（Table 1）⁴⁾。

Table 1. 新生児敗血症および新生児局所感染症における細菌性病原体

	代表的な菌種	一般的でない菌種
Early onset		
後期早産児 (在胎週数 \geq 34 週) 及び 正期産児	GBS <i>E.coli</i>	<i>Enterobacter</i> , <i>Enterococcus</i> , <i>Klebsiella</i> , <i>Listeria</i> , non-typeable <i>H. influenzae</i> , other enteric gram-negative bacilli, <i>S. aureus</i> , viridans streptococci
早産児 (在胎週数 $<$ 34 週)	<i>E.coli</i> GBS	CNS, <i>Enterobacter</i> , <i>Klebsiella</i> , <i>Listeria</i> , other enteric and nonenteric gram-negative bacilli, <i>S. aureus</i> , viridans streptococci
Late-onset		
後期早産児 (在胎週数 \geq 34 週) 及び 正期産児	<i>E.coli</i> GBS その他 - <i>S. aureus</i> , CNS	<i>Enterobacter</i> , <i>Klebsiella</i> , <i>Listeria</i> , <i>N. meningitides</i> , other enteric and non-enteric gram-negative bacilli, <i>Salmonella</i> , <i>S. pneumoniae</i> , viridans streptococci その他 - <i>Citrobacter</i> , <i>Enterococcus</i> , <i>Pseudomonas</i> , <i>Serratia</i>
早産児 (在胎週数 $<$ 34 週)	CNS <i>S. aureus</i> <i>E. coli</i> <i>Klebsiella</i> GBS	<i>Citrobacter</i> , <i>Enterobacter</i> , <i>Enterococcus</i> , <i>Listeria</i> , other enteric and nonenteric gram-negative bacilli, <i>Pseudomonas</i> , <i>Salmonella</i> , <i>Serratia</i> , viridans streptococci

GBS: group B *Streptococcus*; *E. coli*: *Escherichia coli*; *H. influenzae*; *Haemophilus influenzae*; *S. aureus*; *Staphylococcus aureus*; CNS; coagulase-negative *staphylococci*; *S. pneumoniae*; *Streptococcus pneumoniae*

いずれの場合も、現在の絶対的基準 (Gold Standard) としては、 β -ラクタム系抗菌薬にアミノグリコシド系抗菌薬 (AGs) を加えて投与する。AGs の中で最も一般的な薬剤はゲンタマイシン (GM) であるが、アンチバイオグラム^{注1)}によってはアミカシン (AMK) を選択する場合がある。山梨県立中央病院では AMK をアンチバイオグラムの結果から選択して使用している。

ELBW に対する薬物治療は点滴により行われることが多く、カテーテル由来の菌血症、いわゆるカテーテル関連血流感染 (CRBSI)^{注2)}を起こすこともしばしばある。新生児の CRBSI の場合、末梢挿入型中心静脈カテーテル (PICC) を長期に挿入されていることにより引き起こされる場合が一般的である。PICC の長期挿入は、末梢カテーテル挿入と比較して CRBSI を起こすリスクが高くなり、未熟な免疫機能では致死的な状況へと変化しやすくなる。この CRBSI の起因菌としては、Table 2 に示す菌種が挙げられ、中にはメチシリン

耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）を代表とした β -ラクタム系抗菌薬が効かない毒性の強い菌が起原因菌となることもある。この場合は、治療薬としてはバンコマイシン（VCM）を用いる。

Table 2. 米国疾病対策予防センター（CDC）における CRBSI の起原因菌の割合（2011～2014 年）

菌種	割合 (%)
Coagulase-negative <i>staphylococci</i>	16.4
<i>Staphylococcus aureus</i>	13.2
<i>Enterococci</i>	15.2
<i>Candida species</i>	13.3
<i>Klebsiella species</i>	8.4
<i>Escherichia coli</i>	5.4
<i>Enterobacter species</i>	4.4
<i>Pseudomonas species</i>	4.0

AGs や VCM は副作用の出現頻度が高く、成人において使用する場合、治療薬物濃度モニタリング（TDM）による用量調節を必要とする。成人では腎障害のリスクを避けるため、AMK は日本のガイドラインでトラフ値を $4 \mu\text{g}/\text{mL}$ 未満を、VCM では血中濃度-時間曲線下面積（AUC）で $600 \mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{mL}$ 未満もしくはトラフ値で $20 \mu\text{g}/\text{mL}$ 未満を推奨している。それに合わせて、成人の母集団パラメーターを用いたベイズ推定を行える解析ソフトなどが多数存在している。しかし、新生児ではデータが不足しており、濃度測定しながら現場の医師・薬剤師の裁量で決定されているのが現状である。また、成人に推奨されている血中濃度が新生児に対して適切であるという確証は得られていない。

本研究では山梨県立中央病院の新生児集中治療室（NICU）における新生児に対して、主に使用される上述の 2 薬剤について、有効かつ安全な抗菌薬物療法を行うことを目的に、後方視的な調査を行った。これらの 2 薬剤は、TDM を必要とする薬剤であり、新生児に対する使用方法の根拠は成人と比較して乏しい。

本論文はこれらの薬剤を対象に、新生児抗菌薬治療に貢献する新たなガイドライン構築の基となる研究を行い、得られた知見について記述する。

第 1 章では、成人で一般的な投与方法である AMK の 1 日 1 回投与（OD）を新生児において導入したため、OD 投与下での治療効果および安全性に関する調査を行い、血中濃度を用いて解析した。その結果について記述する。

第 2 章では、第 1 章の結果を踏まえ、山梨県立中央病院において AMK の投与方法を OD だけでなく隔日投与による治療を実施しているが、隔日投与を導入した時点から数年経過した時点における両投与方法の安全性（両投与方法における副作用（腎障害と聴覚障害）の発現

性の違いと共に血中濃度との関連性) について調査した結果について記述する。

第3章では、新生児に対する VCM の投与方法の検討について報告する。新生児に対する VCM の投与に関する報告は少ない事に加え、血中濃度推移を推測する解析ソフトが存在しないため、在胎週数や体重などを用いて Nelson レジメンなどを沿って投与している。しかし、目標血中濃度から外れることもしばしば経験するため、安全に濃度推移ができる投与設計を作るための指標について新たに検討した結果について記述する。

第4章では、第3章で考案した新生児に対する VCM 投与レジメンに沿って、山梨県立中央病院における VCM を投与された LBW について調査した。それにより、VCM 投与レジメンが安全かつ適切であるかの追加調査を行い、検討した結果について記述する。

これらを調査し検討することは、本研究の主軸である「新生児集中治療において治療薬物濃度モニタリングを要する抗菌薬の新規使用ガイドラインの構築に向けた研究」として、Table 3 に示す新生児 AMK 使用ガイドライン等での不明確であった使用上の安全性を確立させ、また Table 4 に示す既存の新生児 VCM 使用ガイドライン等に比べより安定した血中濃度コントロールをすることで、特に LBW での今後の安全な抗菌薬物療法の継続に貢献できると考える。

- 注1) 施設により使用する抗菌薬の種類や量が異なるため、菌固有の薬剤感受性が変化する。そのため、各施設で、一定期間において分離された微生物の各種抗菌薬への感性率を表形式にしたものを指す。
- 注2) CRBSI とは、中心静脈および末梢静脈につながる血管カテーテルを発端とした菌血症のことである。

Table 3. Nelson レジメンにおける AMK の用法用量

在胎週数 (GA) (週)	32 >		32-36		37 ≦	
出生後日齢 (PNA) (日)	0-14	15 ≦	0-7	8 ≦	0-7	8 ≦
mg/kg、間隔	15、48 時 間毎	15、24 時 間毎				

Table 4. Nelson レジメンにおける VCM の用法用量

GA 28 >			GA 28 ≦		
血清クレアチニン (SCr) (mg/dL)	mg/kg/回	投与間隔	SCr (mg/dL)	mg/kg/回	投与間隔
< 0.5	15	12 時間毎	< 0.7	15	12 時間毎
0.5-0.7	20	24 時間毎	0.7-0.9	20	24 時間毎
0.8-1	15	24 時間毎	1-1.2	15	24 時間毎
1.1-1.4	10	24 時間毎	1.3-1.6	10	24 時間毎
> 1.4	15	48 時間毎	> 1.6	15	48 時間毎

第1章

低出生体重児におけるアミカシンの血中濃度と副作用の関連性

第1節 はじめに

免疫機能が未熟である新生児の重症細菌感染症に対する抗菌薬治療においては、施設のアンチバイオグラムと患者の感染巣や原因微生物を想定した経験的治療、いわゆるエンピリックセラピーとして、 β -ラクタム系抗菌薬と AGs の併用療法がしばしば行われる^{1,5)}。AGs は、グラム陰性菌に対する活性と β -ラクタム系抗菌薬のシナジー効果を有する腎排泄型の水溶性の薬剤である⁶⁻⁸⁾。また、副作用として腎障害と聴覚毒性が一般的に知られている。山梨県立中央病院の NICU では過去の大腸菌における GM と AMK のアンチバイオグラムから AMK の方が良好な感受性を示したため、AMK を使用している。

AMK は、緑膿菌やセラチア等のグラム陰性桿菌を中心に効果を発揮する AGs であり、薬物動態学-薬力学 (PK-PD) 理論より C_{max} に依存して治療効果が高いことが知られている⁹⁾。また腎臓機能や聴覚機能において障害が起きる危険性は、血中濃度や総投与量に依存するとの報告がある^{1,10,11)}。

成人における AGs の投与は、半減期の短さから 1 日複数回投与 (MDD) が推奨され、山梨県立中央病院でも MDD で行われてきた。しかし近年 PK-PD の概念から、成人では OD の方が MDD に比べ治療効果が高いことや副作用の発現が低下することが認められたことにより、OD が一般的な使用方法となっている¹²⁾。更に TDM を行うことで、安定した治療域での血中濃度維持が可能となり、確実な臨床効果や副作用抑制に貢献すると報告されている^{13,14)}。しかし、腎機能障害や聴覚障害と AMK の濃度に関連する報告は少なく、中毒濃度域は明確でない。更に新生児、特に LBW では、薬に対する体内における Vd の変動だけでなく、腎臓の未発達による排泄遅延が生じることがあり投与量の調節が難しい。そのため新生児での AGs 投与の際は、TDM 測定による治療が必須とされている^{14,15)}。また、早産児への AMK をはじめとした AGs 投与における報告¹⁶⁾ は散見されるが、LBW の中でも特に ELBW や VLBW における報告はほとんどない。そのため、本章では ELBW や VLBW などの早産児における感染症の治療効果や副作用発現に関して着目し、OD 法における TDM を活用した AMK の投与方法について検討した結果について述べる。また、AMK のクリアランスに影響を及ぼす因子についても検討した。

第2節 方法

2.1. 研究デザイン

2013年11月～2015年1月までNICUに入院となった早産児で、AMK投与を行った際にTDMを施行した20例を対象とした。本研究の対象は、敗血症、呼吸器感染症、腹腔内感染症の重症感染症に対してAMKを投与されたものとした。AMKの血中濃度が測定されていない患者は除外した。今回の調査症例における新生児のGA・性別・体重(Bw)・AMKの投与量・AMKのピーク値・算出された分布容積(Vd)値・腎機能障害を及ぼすインドメタシン(IND)の投与の有無・SCrの各採血時の変動と聴覚障害の関連性について解析した。

2.2. AMKの投与方法

AMKは、1日1回15mg/kgを30分～1時間かけて静脈内投与した。

2.3. AMKの採血方法

定常状態と考えられる投与開始3日目以降に血中濃度を測定した。ピーク値は投与終了後1.0～1.5時間後で、トラフ値は投与前1時間以内でそれぞれ測定した。ピーク値の採血時間については、投与終了後30分後の採血ではルート内にAMKが残存し、薬液が体内に全て入る前の濃度測定となるリスクを回避するため遅めに行った。採血量は1検体あたり全血で0.3～0.5mLで、遠心分離を行った血清を用いた。血中濃度はKinetic Interaction of Microparticles in a Solution (KIMS) (SRL Inc. Tokyo) で測定した。測定値はPEDA VB (Jiho Inc. Tokyo) を用いて解析し、投与計画やVdの算出を行った。

2.4. 治療効果と副作用判定の方法

治療効果はカルテレビューにより、医師の診断による評価で判定した。副作用は腎機能障害と聴覚障害の2点に着目した。腎機能障害は、SCrを用いてRIFLE分類を基に¹⁷⁾、1.5倍以上の変動の有無により判定し、採血時期はAMKの投与前とAMK血中濃度測定時、AMK投与終了後と退院前の4点を用いてAMK投与による腎への影響の推移を確認した。更にSCr値に変動を与える因子として、IND投与による影響についても検討した。聴覚障害については、自動聴性脳幹反応(AABR)^{注3)}を用いて、異常が検出された患児を対象に聴性脳幹反応(ABR)^{注4)}を施行した後、更に異常が疑われた際は耳鼻咽喉科医師の診断により聴覚障害の判定を行った。

注3) AABRとは、脳波の誘発電位の一つであるABRを利用して、自動判定機能を持たせたもので、判定基準は35dBに設定され、「passパス(反応あり)」あるいは「refer要再検(反応なし)」で判定する。

注4) ABRは、AABRでreferとなった際に精密検査として行う。鎮静下でレシーバーより音を聞かせ、頭や耳の周りに起きた電極を脳波で測定し、その反応において

内耳（蝸牛）より聴神経が脳幹を通過して脳にたどり着く間の波形をみて聞こえているかどうかを見る方法で、安定性、再現性が高く、他覚的聴力評価として有用である。

2.5. AMK の血中濃度と新生児の各種パラメーターの関連性の検討

本研究で抽出した症例での GA、Bw、SCr 値に対する AMK のトラフ値の関連性について検討した。

2.6. 解析方法

性別、GA、Bw、AMK の投与量やピーク値、各採血タイミングでの SCr 値、IND 投与例または聴覚障害の比較はそれぞれ対応する Mann-Whitney U 検定、*t*-検定、Fisher の正確検定を用いて解析した。

有意差は 95 %信頼区間 (CI) とし、5 %以内を有意差有りとした。

第 3 節 結果

3.1. 患者背景

本研究における新生児の症例は 20 名で、投与量、投与期間、AMK 血中濃度測定までの投与期間の平均値は、Table 5 に示す通りである。

Table 5. Items and values related to OD administration of AMK

AMK	Total (n=20)
Dose (mg/kg)	14.1 ± 2.6
Administration period (day)	10.1 ± 4.1
Serum blood sampling (day)	6.3 ± 2.3

Mean ± SE

3.2. AMK の血中濃度推移

ピーク値は平均 $29.1 \mu\text{g/mL}$ で、最も高い濃度は $42.5 \mu\text{g/mL}$ であり、最も低い濃度は $19.4 \mu\text{g/mL}$ であった。それらを聴覚障害の有無で分類すると、ばらつきはあるものの大きな差は認められなかった (Fig. 1-a)。また、トラフ値は平均 $7.9 \mu\text{g/mL}$ で、最も低い濃度は $1.8 \mu\text{g/mL}$ であり、最も高い濃度は $28.4 \mu\text{g/mL}$ と高値であった。このトラフ値を聴覚障害の有無で分けると、ばらつきはあるが聴覚障害が有る群で高値になる傾向が認められた (Fig. 1-b)。

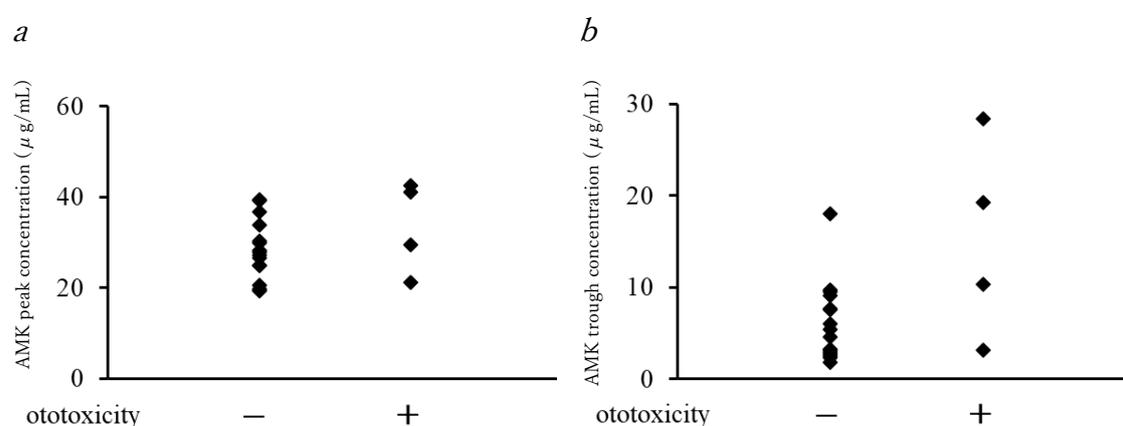


Fig. 1. AMK peak and trough concentrations.

a; Blood concentration transition of the peak concentration.

b; Blood concentration transition of the trough concentration.

3.3. 治療効果の評価

全例において医師による感染症悪化の評価や抗菌薬の変更はなく、投与終了後も抗菌薬の再投与はなかった。治療効果は、全例で有効であった。

3.4. 副作用の関連性

SCr 値の変動を確認したところ、投与開始前が 0.72 ± 0.54 mg/dL に対し終了後は 0.76 ± 0.7 mg/dL と大きな変動は認められず、退院前には 0.25 ± 0.07 mg/dL まで改善した (Fig. 2)。

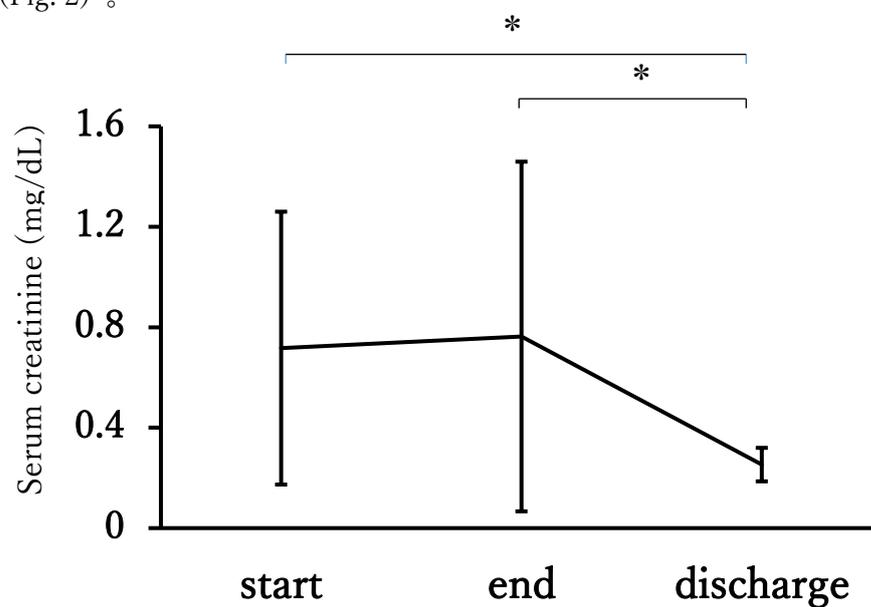


Fig. 2. SCr transition at the three-time points: the start and the end of AMK administration and before discharge. * $p < 0.05$, Wilcoxon signed-rank test.

The vertical axis, SCr; The horizontal axis, each timing.

聴覚障害は 20 例中 4 例で確認された (Table 6-a)。トラフ値 10 $\mu\text{g/mL}$ 以上で聴覚障害の頻度が高くなるとの報告¹⁸⁾を基に分類すると、10 $\mu\text{g/mL}$ 以上で 3 例、10 $\mu\text{g/mL}$ 未満が 1 例であった (Table 6-b)。

Table 6. The number of patients with ototoxicity.

a; Number of infants with ototoxicity.

b; Ototoxicity determined by a trough cut-off value of 10 $\mu\text{g/mL}$.

<i>a</i>		Ototoxicity	
		(+)	(-)
n=20		4	16

<i>b</i>		Ototoxicity (n=20)		<i>P</i> value
		(+)	(-)	
Trough ($\mu\text{g/mL}$)	≥ 10 (n=4)	3	1	<0.05*
	<10 (n=16)	1	15	

* Fisher's exact probability test.

このことを踏まえ 10 $\mu\text{g/mL}$ 前後で各パラメーターにおける差を検討し、解析を行った。その結果は Table 7 に示す通りである。トラフ値が 10 $\mu\text{g/mL}$ 以上は 4 例で、未満は 16 例であり、トラフ値が 10 $\mu\text{g/mL}$ 未満の 16 名のうち 4 名は体重が 1500 g 以上であった。両群間において性差による偏りはなかったが、GA が短い患児の方が有意ではないもののトラフ値が高くなる傾向にあった。

Table 7. Differences in patient characteristics in groups stratified by an AMK trough cut-off value of 10 $\mu\text{g/mL}$

	Trough ($\mu\text{g/mL}$)		P value
	≥ 10	< 10	
Number of patients	4	16	
Sex (M/F)	2/2	11/5	0.59 [†]
GA (w)	28.1 \pm 5.1	31.1 \pm 5.4	0.15 [‡]
Bw (g)	742 \pm 195.7	1414.8 \pm 852.3	< 0.05 [‡]
(ELBW, VLBW)	(3, 1)	(6, 6)	
AMK dose (mg/kg)	13.9 \pm 2.6	14.2 \pm 2.7	0.40 [‡]
Peak concentration ($\mu\text{g/mL}$)	38.1 \pm 5.9	26.9 \pm 6.1	< 0.05 [‡]
Vd (L/kg)	0.37 \pm 0.07	0.55 \pm 0.16	< 0.05 [‡]
IND administration	3/4 (75 %)	4/16 (20 %)	0.10 [†]
SCr at AMK sampling time (mg/dL)	1.88 \pm 0.75	0.66 \pm 0.29	< 0.05 [‡]
SCr before discharge (mg/dL)	0.26 \pm 0.07	0.25 \pm 0.07	0.44 [‡]
Ototoxicity	3 (75 %)	1 (6.25 %)	< 0.05 [†]

In trough 10 $\mu\text{g/mL}$ group of 16 patients, Bw of 4 patients was $\geq 1,500$ g

[†] ; Analysis by the Fisher's exact probability test

[‡] ; Analysis by the t-test

3.5. AMK トラフ値に対する GA、Bw、SCr 値の関連性

AMK のトラフ値を縦軸に対して、横軸を GA、Bw、SCr にし、関連性を検討した (Fig. 3)。その結果、GA と Bw では相関性を示さなかったが、SCr は高い相関性を示した。

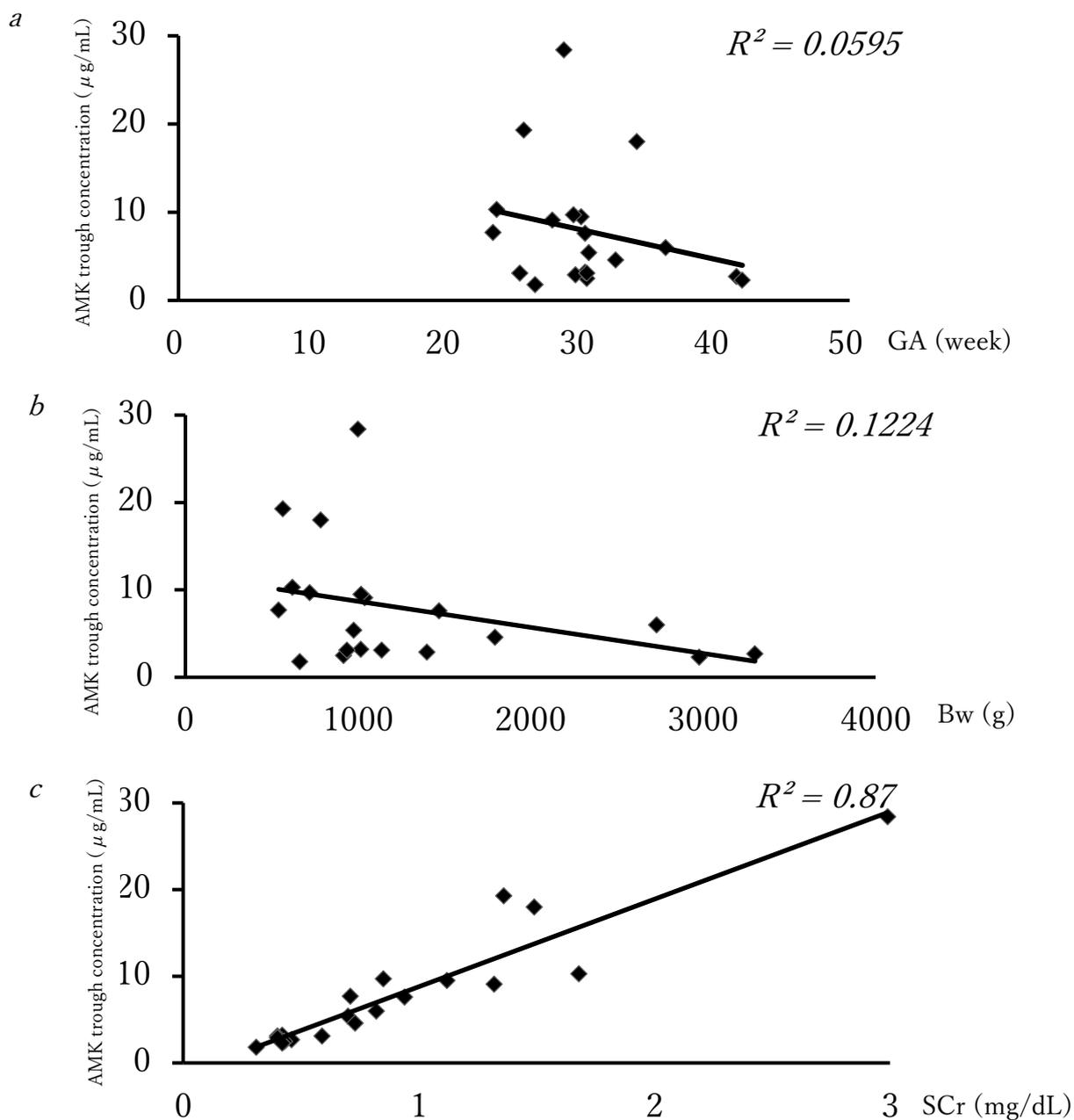


Fig. 3. Relationship between AMK trough concentration and each parameter in neonates.

a; Relationship between AMK trough concentration and GA.

b; Relationship between AMK trough concentration and Bw.

c; Relationship between AMK trough concentration and SCr.

R^2 was correlation coefficient between vertical axis and horizontal axis.

第4節 考察

AGsの血中濃度解析において、治療効果はピーク値から判断でき、トラフ値は副作用発現に相関すると考えられている^{19,20)}。それを基にAGsにおけるODとMDDを比較した検討において、治療効果、腎毒性、耳毒性の3点についてODがより優れているとされ¹²⁾、現在成人ではODが推奨されている。用量は15 mg/kg/dayで血中濃度のピーク値は56～64 μg/mL、トラフ値は1 μg/mL未満に維持することが望ましいとされている²¹⁾。しかし新生児において血中濃度に関する報告は少なく、特にLBWでの治療効果と副作用発現について明確な指標はない。

今回、AMKのODを用いて早産児、特にELBWやVLBWにおける治療効果や副作用発現について検討したところ、成人の目標値に比べピーク値は低く、トラフ値は高い傾向が認められた。ただし、今回のピーク値の測定のタイミングはルート内にAMKが残存する可能性を考慮し、AMK投与終了後1～1.5時間後で採取しているため、正確なピーク値よりも低く検出している可能性が考えられる。治療効果について正確に評価することは難しいが、本症例では平均ピーク値29.1 μg/mLにおいて感染状態の悪化が認められなかったことから、1日15 mg/kgのOD投与で治療効果が得られる可能性が考えられた。そのため副作用の指標であるトラフ値を鑑みながら投与設計を行うことが可能であると考えられた。

また、トラフ値を10 μg/mL以上の群と未満の群で層別すると、10 μg/mL以上の群の方が未満の群に比べ、Vdは小さい傾向にあった(Table 7)。さらに、トラフ値10 μg/mL以上の群では、未満の群に比べ有意に体重が少なく、ELBWの症例の割合が高かった(3/4例 vs 6/16例)。これらの結果からELBWの患児はトラフ値が上昇すると考えられる。その原因の一つとしてAMKは親水性で細胞外液に推移する特性を考慮すると、ELBWの方がVLBWよりもVdが小さいことからピーク値が上昇したこと、排泄機能が十分に発達していないため排泄遅延が生じトラフ値が上昇することなどから、ELBWの患児は体内における血中濃度が全般的に上昇したことが考えられた。したがってVLBWと比較してELBWの方がピーク値とトラフ値の両方が高値になると考えられた。更に今回、INDによる腎機能への影響について検討したところ、トラフ値が10 μg/mL以上の聴覚障害発症の高リスク群症例の75%で投与されていた。これはGAの短いELBWであることから動脈管開存症(PDA)が生じるリスクが高く²²⁾、AMK採血時のSCrは高リスク群で平均1.88 mg/dL、低リスク群の0.66 mg/dLであったことから有意に高リスク群の方が高値を示した。通常新生児において腎機能をSCrで代用することは不確定であるとの報告があるため²³⁾、今回の症例で腎障害の判定を行うことは難しい。しかし、SCrが腎臓から排泄されることを考慮すると高リスク群の方で腎機能が低下していることが予想される。

これらをまとめるとLBWにおいて、未熟な腎機能に加えIND投与で起こる腎臓でのプロスタグランジンE₂合成阻害作用により、腎血流量低下に伴う腎機能障害が発現し、水やNaの貯留なども相まってAMKの排泄遅延が起これり、10 μg/mL以上のトラフ値を示したと考えられた。また、両群ともに退院時のSCrは有意に改善し、正常値まで回復していた

ため、RIFLE 分類における評価でも AMK による持続的な腎障害の発現の可能性は低かったと考える。この結果は、新生児における AMK 投与による腎機能障害が一時的なものであったとする報告と一致している¹⁾。今回の 20 症例において、AMK のトラフ値が推奨される $1\mu\text{g}/\text{mL}$ 未満の症例は見られず、一時的に SCr の上昇を認めた症例はあったものの、退院時には腎機能障害のある症例は認められなかったことから、本研究においても同様な経過を示したと考えられた (Table 7)。以上のことから IND 投与において、一時的に腎機能障害が認められるものの数日後には回復する可能性が高いことを示す結果となった。

早産児を含めた新生児における腎機能は、受胎後週数で決まり腎機能の発達速度は出生前後で変わらないとの報告がある²³⁾。一方で、別の報告では腎機能の形成は妊娠 34 週で完成するとの報告もある^{1,2)}。これらを踏まえて、AMK のトラフ値の血中濃度推移と GA との関連性を調べたところ、GA が短い例では AMK のトラフ値が高い傾向が認められ、特に 34 週以前で高値を示す症例がみられたが有意な相関性は認められなかった (Fig. 3-a)。更に Table 7 における AMK のトラフ値を $10\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上と未満の 2 群間での Bw において有意な差が認められたため、トラフ値と体重の関連性について検討したところ、有意な相関性は示されなかったが、Bw が低い方が AMK のトラフ値が高くなる傾向を示した (Fig. 3-b)。特に ELBW において AMK のトラフ値が $10\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上になる症例の割合が高くなる傾向が認められ、 1000g 以上の VLBW を含む患児では $10\mu\text{g}/\text{mL}$ 以下を示す症例が多かった。

一方で、新生児の AMK の排泄は糸球体濾過によって行われるとされている²⁴⁾。しかし、新生児において糸球体濾過を測定するマーカーは少なく AMK の排泄を予測することは難しい。そこで、今回我々の研究では、SCr 値と AMK のトラフ値で関連性を検討したところ、SCr 値に相関性して AMK トラフ値が上昇することが認められた (Fig. 3-c)。これらの結果から、SCr 値でトラフ値が予測できるノモグラムを見出したことから、今後 SCr 値を基準としたトラフ値の予想ができ、適切な AMK 投与量の設定が可能となった。しかし、新生児においては分布が小さく排泄が遅延することがあるため、AMK の血中濃度の測定が必要である。

聴覚障害に関しては、トラフ値が $10\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上で高頻度になるとされていることから¹⁸⁾、 $10\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上と未満で聴覚障害の有無を比較したところ有意な差が認められた (Table 6-b、Table 7)。聴覚障害のリスク因子として、長期の NICU 入室、薬剤 (AGs、VCM、ループ利尿薬)、交換輸血を要した高ビリルビン血症、Cytomegalovirus、herpes、rubella、syphilis、toxoplasmosis 等の子宮内感染、血液培養陽性の細菌感染、体外式膜型人工肺 (ECMO)、人工呼吸器管理、頭頸部奇形、奇形症候群などが挙げられる²⁵⁾。しかし、今回の研究では遺伝的要因に関して述べることはできない。今回 2 項ロジスティック回帰分析で解析したところ、聴覚障害とトラフ値 $10\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上を示す関連性について有意差は認められなかった ($P=0.107$) が、傾向は認められた (データ非表示)。また、GA と聴覚障害に関しても同様に解析を行ったところ有意差はみられなかった ($P=0.096$) が、相関する傾向は見られた (データ非表示)。我々の検討から GA が短く出生体重値が小さい

ELBW の患児で、未熟な腎機能に加え IND 投与により AMK の排泄が遅延し、トラフ値が $10 \mu\text{g/mL}$ 以上を示すことで、聴覚障害を発症するリスクが高くなる傾向を見出すことができた。関連性を明らかにするためには、症例数をさらに増やして検討する必要がある。

AMK と IND を含めた他の薬剤併用投与での腎障害および聴覚障害に対する影響は不明である。GM に IND の併用投与を行った場合、投与間隔を拡げる必要があるとの報告²⁶⁾や、投与量調節や投与間隔を拡げることで目標とした濃度内に推移したという報告^{10,27)}もあるため、今後は投与間隔を隔日投与にすることも検討していく必要がある。

本研究では 20 症例の早産児について解析をおこなった結果、ELBW および VLBW の症例における AMK の OD 投与方法は、GA や出生時体重および SCr 値の 3 点を総合的に判断することにより、副作用の聴覚障害を予防できる適切な AMK 投与量の設定を可能にすることが示唆できた。また、トラフ値が $10 \mu\text{g/mL}$ 以上を示しても慢性的な腎機能障害が発現する可能性が低いことを示したが、今回の AMK 投与期間は 10.1 ± 4.1 日と比較的短期間投与であった。AMK の腎機能障害発生時期を検討した結果では、OD において総投与期間が 10~14 日であったとの報告があり²⁸⁾、10 日以上長期投与では AMK 累積による腎機能障害に注意を要する。

本研究において、新生児における、特に ELBW や VLBW の症例で AMK のトラフ値が $10 \mu\text{g/mL}$ 以上で有意に聴覚障害を及ぼす可能性が示唆された。そのため AMK 投与量が少量でも分布の変動に注意を要すること、また未熟な腎臓により排泄に影響を及ぼすことなどから、治療効果や副作用発現には個人的なパラメーターの要素があるため、血中濃度の測定を行い投与量や投与間隔を検討する必要性を明らかにした。

第2章

新生児におけるアミカシンの連日及び隔日投与下での

腎障害及び聴覚毒性の発現の検討

第1節 はじめに

第一章でも述べた LBW に対する抗菌化学療法のエンピリックセラピーとして用いる AMK に関して、新生児においても近年、AGs は OD 投与するのが一般的となり、AMK は 15 mg/kg の OD 投与で有効濃度（ピーク値）は 20-40 $\mu\text{g/mL}$ とされている^{3,5)}。しかし、LBW は細胞外液が多く、腎機能が未熟なため、十分な血中濃度に到達しないこともしばしば報告されている²⁹⁾。そのため、Nelson (Table 3) や医薬品情報リソース“Lexicomp”などのガイドラインでも投与量を増量したうえ投与間隔を 36-48 時間に拡げる投与方法も推奨されている^{3,5)}。また、AGs は投与間隔を拡げることで、副作用予防につながるとの報告もある^{30,31)}。

AGs の一般的な副作用として腎毒性と聴覚毒性が挙げられる。AGs による腎障害は腎の近位尿細管上皮細胞で再吸収されリソソームに影響を及ぼすことによる細胞のアポトーシスが知られている³²⁾。AGs の腎毒性の出現はトラフ値に依存すると考えられ、高濃度に長時間推移させることは避けるべきである³³⁾。その点で OD は MDD に比べ腎障害のリスクを低下する報告がある³⁴⁾が、隔日投与と比較した例はほとんどない。一方、AGs による聴覚障害は高い血中濃度に推移することで内耳内への曝露量の増加に伴い発生するという報告がある^{11,35)}。更に新生児における AMK の許容トラフ値は 10 $\mu\text{g/mL}$ までという報告がある¹⁹⁾。一方で、AGs による聴覚毒性は投与期間や総投与量に依存するなどの報告も多数ある³⁶⁻³⁸⁾。しかし、その多くが GM 投与によるものであり、AMK 投与に基づく報告は限られている。また、筆者も第1章の中で、投与期間や総投与量については検討していない。

そこで、山梨県立中央病院の基準および過去の研究に基づいて、2015 年より後述の方法で記載する AMK の OD 投与に加え、以前から 1 回投与量を増やした隔日投与も行ってきた。しかし、隔日投与に関する報告が少なく、我々の AMK 投与方法における安全性は未検証であった。AGs は高濃度推移や曝露時間によって腎毒性や耳毒性を引き起こすため^{11,19,20)}、我々は 2 つの投与方法の副作用、特に腎障害と聴覚障害に注目し、両投与方法での違いを確認すると共に安全な投与方法を検討した。

第2節 方法

2.1. 対象と研究デザイン

2015年4月～2021年3月までの6年間に山梨県立中央病院 NICU 病棟へ入院し、菌血症を含めた種々の感染症治療やエンピリックセラピーとして AMK を使用した患児をカルテレビューにて調査した。

山梨県立中央病院では、以下に示す方法で AMK 投与を行っている。

- ・ $Bw \geq 1000$ g : 15 mg/kg を OD
- ・ $Bw < 1000$ g : 20 mg/kg を隔日投与

今回、投与開始から1日以上経過して TDM を施行し、同日にトラフ値に対してピーク値を測定した症例を対象とした。除外基準として AMK のピーク値及びトラフ値を測定していない、副作用判定のための検査値測定を行っていない症例、聴覚障害の評価がされていない、および、先天性難聴がある場合とした。また、症例の濃度測定時のエラーも考慮し、ピーク値が 20 μ g/mL 未満の症例も除外した。一人の患児で入院期間中に AMK を複数クール投与している場合は、その投与期間及び投与量を合計した値として算出した。AMK の採血を複数回行っている場合は、最も高いトラフ値を用い、その時のピーク値を用いた。AMK の測定は、ROCHE の COBAS c502 (バーゼル、スイス) を用いて行った。

2.2. 調査項目

該当する症例数、GA、出生時 Bw、AMK 開始時の PNA と測定までの投与期間、ピーク値・トラフ値、総投与期間・総投与量、腎障害・聴覚障害の発生数を調査した。その上で、腎障害・聴覚障害の有無におけるピーク値・トラフ値、総投与期間・総投与量の差についてもそれぞれ調査した。また、OD と隔日投与における腎機能に影響を及ぼす IND 投与の症例数を調査した。更に、IND 投与の有無における各投与法下での AMK 開始時と濃度測定時の SCr 値の経時的な変動を調査した。一方で、AMK 以外にも聴覚障害に及ぼす影響を検討するため、以下に示す要因についても調査した³⁹⁻⁴¹⁾。

「聴覚障害に影響を及ぼす可能性のある因子」

- ・ 1500 g 未満の低体重
- ・ アプガースコア^{注5)}；1分後に5点未満、5分後に7点未満の有無
- ・ 難産による低酸素血症又は痙攣の有無
- ・ 風しん、梅毒、ヘルペス、サイトメガロウイルス (CMV)、トキソプラズマによる出生前感染
- ・ 頭蓋顔面奇形；特に外耳に及んでいるもの
- ・ 高ビリルビン血症；
 - ①黄疸が生後24時間以内に発生する場合、生後1週以降に発生する場合、または2週間以上持続する場合
 - ②血清総ビリルビン (TSB) が1日5 mg/dL 以上上昇する場合
 - ③TSB>18 mg/dL
 - ④重篤な症状や兆候を示す場合のいずれかに該当
- ・ 敗血症または髄膜炎；血液・髄液培養陽性もしくは新生児科医師による臨床的判定
- ・ 人工呼吸器依存
- ・ 聴覚毒性のある薬剤の使用；VCM、フロセミドなど
- ・ 早期難聴の家族歴

注5) 出生直後の新生児の状態を評価し、新生児仮死の有無を判断するためのスケール。「皮膚の色」・「心拍数」・「反応性(啼泣)」・「活動性(筋緊張)」・「呼吸」の5つの評価項目があり、それぞれ0～2点の3段階に点数をつけ、その合計が10～7点を正常、6～4点を軽症仮死(第1度仮死)、3～0点を重症仮死(第2度仮死)と判定する。

2.3. 腎障害の判定

腎機能の代替となる指標としてSCr値を用いた。AMK投与開始時とAMK濃度測定時の値で比較した。過去の報告とKidney Disease Improving Global Outcomesによる定義に基づき^{42,43)}、SCr値が1.5倍以上又は0.3 mg/dL以上増加した症例、あるいは6時間で尿量が0.5 mL/kg/hr未満の乏尿になった症例を急性腎障害として判定した。

2.4. 聴覚障害の判定

聴覚障害の判定は、新生児科医による聴力検査装置(ALGO)を用いたAABRを施行し異常と判定された症例に対して更にABRを施行した。ABRでも異常と判定された場合、耳鼻科医師による再診察にて聴覚障害があると診断され、その上でAMKによる障害の可能性が残された症例とした。

2.5. 解析

AMK の OD と隔日投与の副作用の違いを検討するため、腎障害数、聴覚障害数に対する投与方法についてそれぞれ Fisher の正確検定を行った。

腎障害及び聴覚障害に及ぼす AMK の各パラメーターの影響について検討するため、最初に Mann-Whitney U 検定による一変量検定を行った。その結果で有意な差が得られた場合、従属変数を腎障害又は聴覚障害、独立変数を AMK のピーク値・トラフ値、総投与期間、総投与量として、ロジスティック回帰分析を行った。また、各投与方法における SCr 値の差と経時的な SCr 値の差について、Kruskal-Wallis 検定にて解析した。更に、IND 非投与群についても同様に行った。更に、聴覚障害のその他の交絡因子を調査するため、フィーシャーの正確検定を行った。

ソフトは IBM SPSS statistics 26 を用いて、有意差は 95 %CI とし、5 %以内を有意差有りとした。

2.6. 倫理的配慮

本研究のプロトコルは、山梨県立中央病院の臨床・ゲノム研究倫理審査委員会の承認を得た (no. 2021-18)。機密性を確保するため、氏名などの固有の識別情報は記録しなかった。

研究責任者がデータをパスワードで保護したコンピューターに保存した。

第3節 結果

3.1. 症例と AMK 投与に関するパラメーター

今回の基準に合致する症例は 100 例で、OD 投与が 38 例、隔日投与が 62 例であった。その他の項目に関しては Table 8 に示す通りであった。

Table 8. Demographics, cases, and values (median [IQR]) related to AMK administration

Characteristics	Cases and values
Number of cases (male/female)	100 (51/49)
GA (week)	30.1 (27.0–34.8)
Birth Bw (g)	1413 (854–2028)
AMK administration method	
OD (case)	38
Every-48-h (case)	62
AMK dose	
OD (mg/kg)	14.9 (14.1–15.5)
Every-48-h (mg/kg)	20.1 (16.6–21.4)
PNA at the AMK start (days)	0 (0–4)
Administration period until AMK blood sampling (days)	3 (3–5)
The total duration of AMK administration (days)	6 (4–7)

OD; once daily, Every-48-h; Every 48 hour, IQR; Inter-quartile-range

3.2. 腎障害と SCr 値

腎障害は OD で 8 例、隔日投与で 36 例認められた ($P < 0.001$) (Table 9)。また、IND 投与例は OD で 4 例、隔日投与で 31 例であった ($P < 0.001$)。腎障害の有無の 2 群に分けた際の中央値の差は Table 9 に示す通りであった。

Table 9. Nephrotoxicity cases and parameters and IND cases

<i>A</i> (cases)	AMK administration method		<i>P</i> value			
	OD (n=38)	Every-48-h (n=62)				
Nephrotoxicity	8 (21 %)	36 (58 %)	<0.001			
IND administration	4 (11 %)	31 (50 %)	<0.001			
<i>B</i> (value)	Nephrotoxicity				<i>P</i> value	Odds ratio
	- (n=56)		+ (n=44)			
	Average ± SD	Median (IQR)	Average ± SD	Median (IQR)		
AMK peak concentration (μg/mL)	30.6 ± 5.8	29.9 (27.0–33.4)	34.7 ± 9.5	33.5 (30.4–39.7)	0.086	1.063
AMK trough concentration (μg/mL)	2.7 ± 1.9	2.4 (1.4–3.6)	5.2 ± 4.5	4.2 (3.0–5.9)	0.002	1.440
The total duration of AMK administration (day)	7.7 ± 4.9	6 (4–9)	7.3 ± 4.7	7 (5–7)	0.420	1.133
Total AMK dose (mg/kg)	105.8 ± 84.2	76.9 (53.8–127.4)	85.1 ± 68.5	64.2 (45.6–86.4)	0.188	0.986

A: Cases of nephrotoxicity based on AMK administration method.

Analysis using Fisher's exact test. Significant differences were calculated with 95% CIs.

B: Average and median values of various parameters based on nephrotoxicity.

Analysis using a logistic regression model. Significant differences were calculated with 95% CIs.

SD; Standard deviation, SE; Standard error

また、全例における AMK 投与開始時と濃度測定時の SCr 値の差について、各投与法で分けた (Fig. 4-a)。その結果、AMK 投与開始時における SCr 値は、OD (中央値で 0.55 mg/dL) と隔日投与 (中央値で 0.51 mg/dL) では有意な差がなかった ($P=0.655$) が、濃度測定時では OD (中央値で 0.60 mg/dL) に比べ隔日投与 (中央値で 0.88 mg/dL) で有意に上昇していた ($P<0.001$)。また、経時的な SCr 値の差を比較すると、OD における AMK 投与開始時と測定時では有意な差がなかったが ($P=0.444$)、隔日投与の開始時に比べ測定時に有意に上昇していた ($P<0.001$)。更に、IND 非投与群でも同様に行ったところ、以下の通りであった (Fig. 4-b)。AMK 投与開始時；OD (中央値で 0.58 mg/dL) vs 隔日投与 (中央値で 0.51 mg/dL) ($P=0.238$)、AMK 濃度測定時；OD (中央値で 0.60 mg/dL) vs 隔日投与 (中央値で 0.77 mg/dL) ($P=0.014$)。OD；AMK 投与開始時 vs 濃度測定時 ($P=0.573$)、隔日投与；AMK 投与開始時 vs 濃度測定時 ($P<0.001$)。

更に、AMK 非投与群と隔日投与群での SCr 値の差を検討した (Fig. 5)。AMK 非投与群は 96 例で、中央値で日齢 0 日の SCr 値は 0.65 mg/dL、日齢 3 日の SCr 値は 0.74 mg/dL であった (Fig. 5-a)。一方、隔日投与群は 62 例で、AMK 開始時の SCr 値は 0.51 mg/dL、濃度測定時の SCr 値は 0.88 mg/dL であった。AMK 非投与群の日齢 3 日目と隔日投与群の濃度測定時で有意な差は無かった ($P=0.072$)。また、IND 非投与で検討した (Fig. 5-b)。AMK 非投与群 88 例、日齢 0 日の SCr 中央値は 0.65 mg/dL、日齢 3 日の SCr 中央値は 0.74 mg/dL に対して、隔日投与群は 31 例、AMK 開始時の SCr 中央値は 0.51 mg/dL、濃度測定時の SCr 中央値は 0.77 mg/dL であった。AMK 非投与群の日齢 3 日目と隔日投与群の濃度測定時で有意な差は無かった ($P=0.97$)。

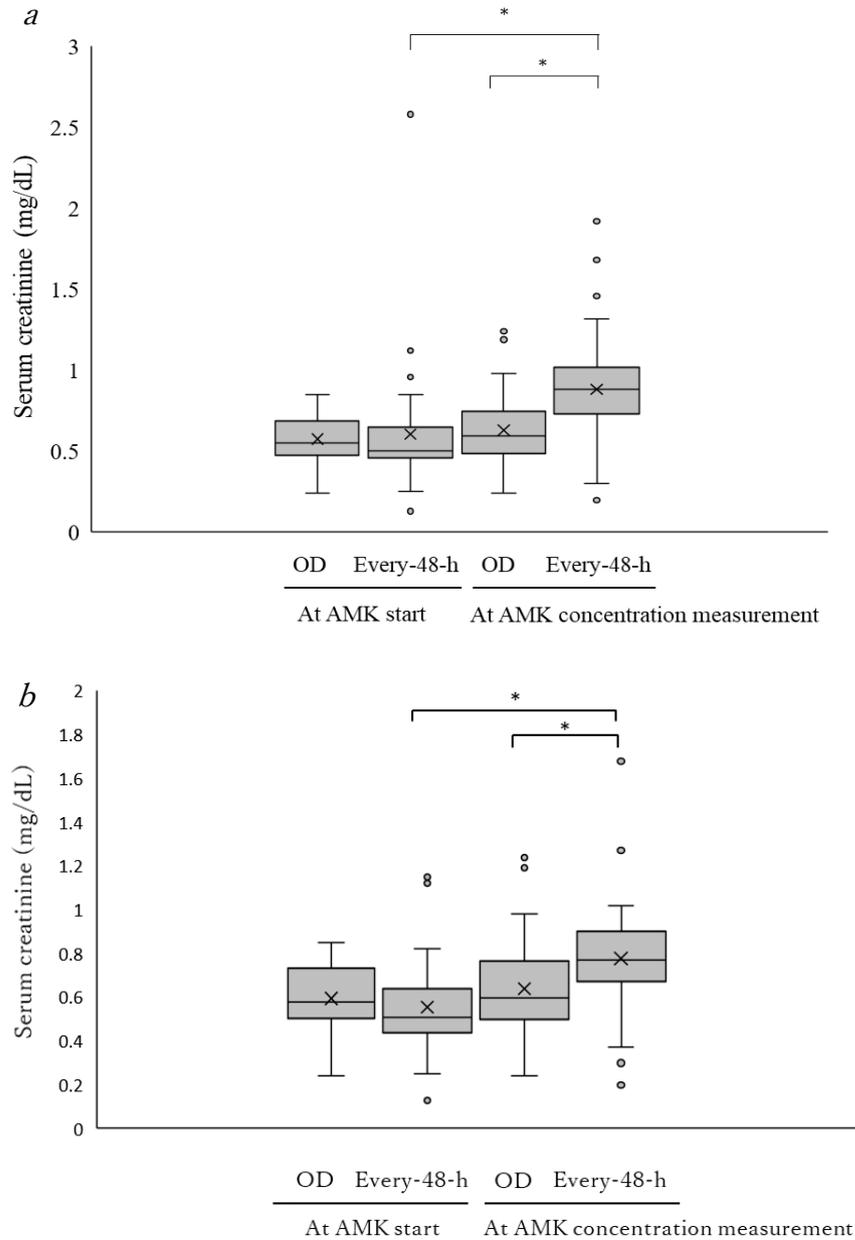


Figure 4. SCr values in OD and every-48-h groups at the start of AMK administration and at the time of concentration measurements.

a; With IND (n = 100). From left to right, groups at the start of AMK administration, first: OD (n = 38); second: every-48-h (n = 62); groups at the time of AMK measurement, third: OD (n = 38); fourth: every-48-h (n = 62).

b; Without IND (n = 65). From left to right, groups at the start of AMK administration, first: OD (n = 34); second: every-48-h (n = 31); groups at the time of AMK measurement, third: OD (n = 34); fourth: every-48-h (n = 31).

* $P < 0.05$; analysis using Kruskal-Wallis test.

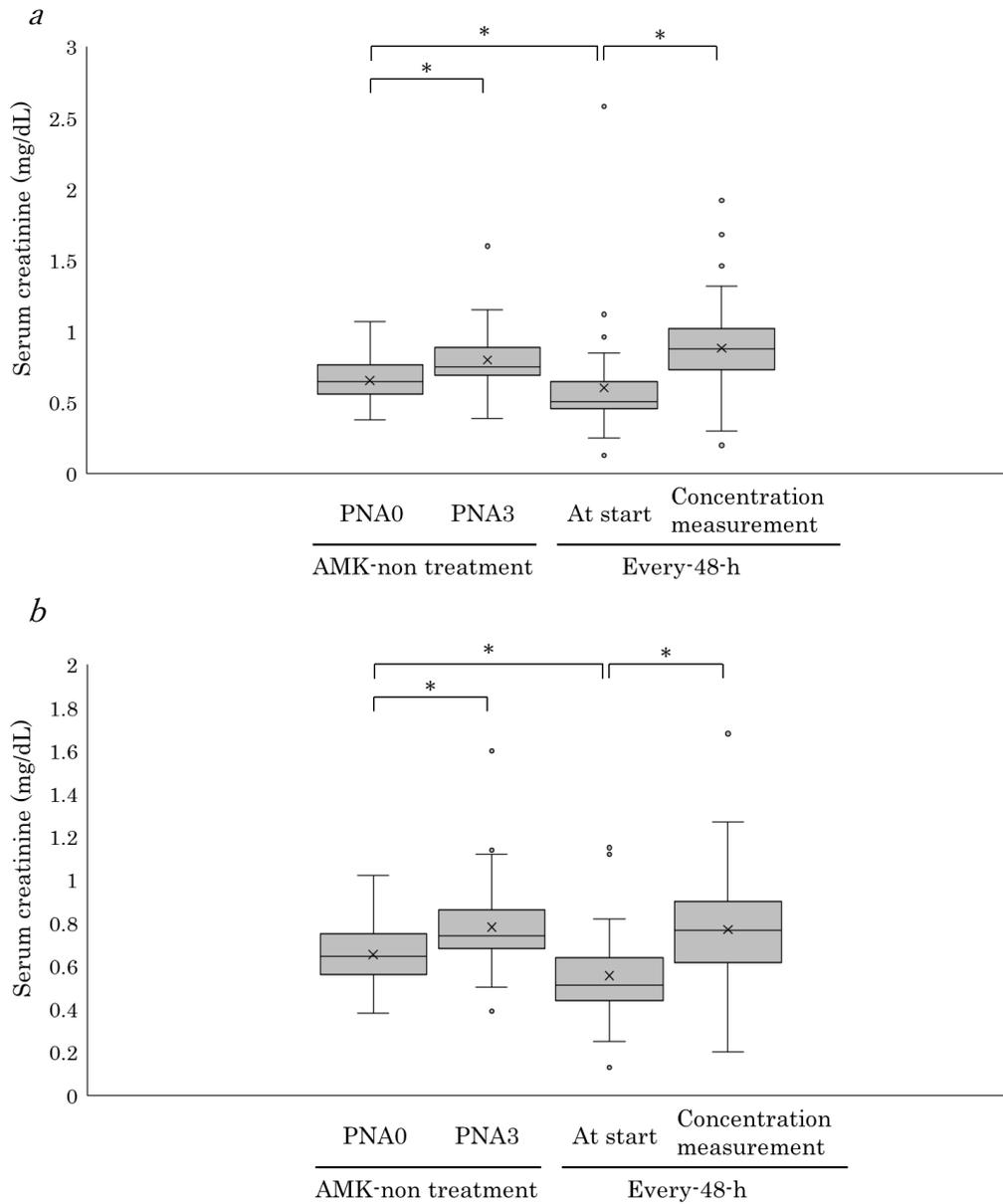


Figure 5. SCr values in AMK-non treatment and every-48-h groups at each timing.

a; With IND. From left to right, AMK-non treatment groups, first: PNA 0 day (n = 96); second: PNA 3 day (n = 96); Every-48-h groups, third: at the start of AMK administration (n = 62); fourth: at the time of AMK concentration measurement (n = 62).

B; Without IND. From left to right, AMK-non treatment groups, first: PNA 0 day (n = 88); second: PNA 3 day (n = 88); Every-48-h groups, third: at the start of AMK administration (n = 31); fourth: at the time of AMK concentration measurement (n = 28).

* $P < 0.05$; analysis using Kruskal-Wallis test.

3.3. 聴覚障害

聴覚障害は OD で 2 例、隔日投与で 10 例であった ($P=0.192$) (Table 10)。その上で、聴覚障害有りと無しの 2 群に分けた結果、各値の中央値は Table 10 に示す通りであった。

Table 10. Various cases and parameters in ototoxicity

<i>a</i> (cases)	AMK administration method		<i>P</i> value		
	OD (n=38)	Every-48-h (n=62)			
Ototoxicity	2	10	0.192		
<i>b</i> (value)	Ototoxicity				<i>P</i> value
	- (n=88)		+ (n=12)		
	Average \pm SD	Median (IQR)	Average \pm SD	Median (IQR)	
AMK peak concentration (μ g/mL)	32.2 \pm 7.0	31.5 (27.5–36.6)	33.8 \pm 13.0	31.0 (27.3–34.6)	0.815
AMK trough concentration (μ g/mL)	3.6 \pm 2.4	3.1 (2.1–4.3)	5.28 \pm 7.7	1.8 (1.2–6.3)	0.592
The total duration of AMK administration (day)	7.5 \pm 4.8	6.0 (4–8)	7.7 \pm 5.1	6.5 (5–8)	0.781
Total AMK administration dose (mg/kg)	95.6 \pm 79.2	73.5 (45.7–106.4)	104.3 \pm 71.2	82.7 (44.5–165.7)	0.664

a; Cases of ototoxicity based on AMK administration method.

Analysis using Fisher's exact test. Significant differences were calculated with 95% CIs.

b; Average and median values of various parameters based on ototoxicity.

Analysis using Mann-Whitney U test. Significant differences were calculated with 95% CIs.

Table 10 の結果を踏まえて、聴覚障害の有無に分けて、AMK のトラフ値と総投与期間をプロットしたが、相関は認められなかった (Fig. 6)。

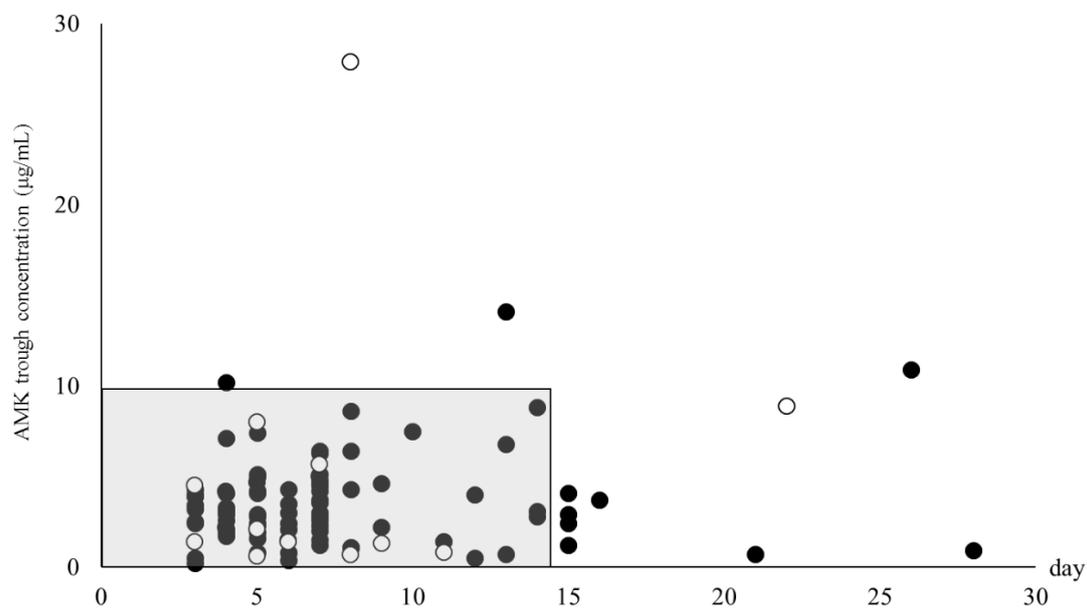


Figure 6. Relationship between AMK trough values and total treatment duration. Vertical axis, AMK trough concentration; horizontal axis, AMK total administration duration; ○, ototoxicity (n = 12); ●, no ototoxicity (n = 88).

また、聴覚障害に関わるその他の因子について検討した。聴覚障害有りとなしの2群に分けたところ Table 11 に示す通りであった。

Table 11. Comparative number of risk factors for hearing impairment

	Hearing impairment		<i>P value</i>
	-	+	
Administration method			
OD	36 (94.7%)	2 (5.3%)	0.125
Every 48 h	52 (83.9%)	10 (16.1%)	
Apgar score after birth 1 min (<5)	24 (92.3%)	2 (7.7%)	0.725
Apgar score after birth 5 min (<7)	13 (86.7%)	2 (13.3%)	NS
Hypoxemia or seizures	2 (100%)	0 (0%)	NS
Hyperbilirubinemia	71 (86.6%)	11 (13.4%)	0.688
Bacteremia	14 (82.4%)	3 (17.6%)	0.424
Respiratory dependency	23 (79.3%)	6 (20.7%)	0.101
Furosemide administration	46 (82.1%)	10 (17.9%)	0.062
Vancomycin administration	9 (90%)	1 (10%)	NS
Familial hearing loss	0 (0%)	1 (100%)	NS

There was no meningitis, craniofacial anomaly, prenatal infection with syphilis, rubella, herpes infection, cytomegalovirus infection, or toxoplasmosis.

Analysis using Fisher's exact test. Significant differences were calculated with 95% CIs.

NS; not significant

第4節 考察

新生児、特に GA が 34 週未満の腎機能の形成が未熟である児や 1000 g 未満の低体重児では、AMK の濃度が高値に推移しやすい⁴⁴⁾。また、1000 g 未満の低体重児では AGs の Vd が大きい傾向にあり、ピーク値を治療効果のある濃度へ十分に到達させるためには投与量を多くする必要がある。そのため、山梨県立中央病院では、ガイドラインや過去の報告を基に方法で示す AMK の OD に加え、1 回投与量を増やした隔日投与を行い、TDM にて用量調節を行っている。しかし、隔日投与についての治療報告が少ない中で、山梨県立中央病院の AMK 投与レジメンの安全性については検討できていない。特に、AGs は高濃度推移や暴露されている時間に依存して腎毒性や聴覚毒性などが起こるとされている^{19,20)}。そのため、2 つの投与方法における副作用、特に腎障害と聴覚障害に着目し、検討を行った。

本研究では、まず、腎障害について検討した。新生児における薬物性腎障害を正確に評価するバイオマーカーは明確化されていないが、AMK による腎障害の評価に SCr 値を用い

た。理由は、PNA3 日目を以降は SCr と Ccr 値が比例するとの報告が有ること¹⁾、また我々の症例の SCr 測定の中央値が投与開始 3 日目であったことから、それぞれの投与方法における SCr 値の変動で腎機能を評価できると考えたからである。最初に検討した内容として、本研究で定義した急性腎障害に該当する症例は、OD に比べ隔日投与で多いことが分かった。その腎障害に関わる因子について検討すると、トラフ値と相関し、その中央値は 4 $\mu\text{g/mL}$ 以上であった。

次に、SCr 値の推移を比べてみた。両投与群における SCr 値の開始時と測定時での経時的な変化を見た際、隔日投与群で有意な上昇を認めた。しかし、IND 投与を同時に行っている症例もあり、それによる急性腎障害の可能性が考えられる。実際、IND の投与は日齢で 1-3 日が多く（データ非表示）、本症例での AMK 投与の時期と多くが重なっている。そのため、最初に IND 有り無しの群に分けて SCr 値の差を検討したところ、AMK 開始時には差はなかったが、測定時には IND 投与群で有意に上昇していた（データ非表示）。これは、IND による腎障害の可能性が考えられる。それを基に、IND を除外した症例（65 例）で検討したところ、同様に OD に比べ隔日投与で SCr 値は有意に上昇していた。これは、AMK 開始時に比べ測定時の SCr 値の経時的な変化においても、OD では差は無かったが、隔日投与群では有意に上昇していた。この結果から、今回の SCr 値上昇は AMK が影響し、更に隔日投与の方が腎障害に影響すると考えられた。しかし、本研究の中では AMK 非投与群の SCr 値と比べていない。そのため、本研究期間における同程度の在胎週数・体重の AMK 非投与児 96 例での SCr 値を用いて比較した（Fig. 5-a,b）。その結果、隔日投与群での SCr の投与前と採血時の値で比較したが、それぞれ差は認められなかった。これは IND の非投与群で比較した場合も同様であった。

この結果から、隔日投与群は 1000 g 未満の低体重児で投与されており、未熟な腎機能のため、AMK の排泄が遅延し、高濃度のトラフ値を呈したと考える。つまり、OD と隔日投与での投与方法の違いでは腎障害に至らない可能性が考えられた。ただし、今回検討した AMK 非投与群の症例は、適度に合致する症例を集めており正確性に欠けるため、今後も検討が必要である。また、今回の研究の中で以下の内容も検討できていない。IND 以外の要因による腎障害への影響、AMK による SCr 値上昇が今後の児の腎機能に対しどの程度のダメージとなるかの長期的観察である。更に 14 日間を超える長期間投与における AMK の影響についても検討はできていない。一般的に AGs は高トラフ濃度で腎障害を起こすことが知られており、American Thoracic Society や日本化学療法学会での成人のガイドラインでは AMK の目標トラフ濃度は 4 $\mu\text{g/mL}$ 未満としている。そのため、今回の結果では明確に腎障害につながるトラフ濃度をデータとして示せなかったが、投与方法に限らず TDM によりトラフ値を可能な限り低く推移させることや、長い投与期間を避けることで、多くの場合持続的な腎障害につながる可能性は低いと考える。

続いて、聴覚障害に対する AMK の影響について検討した。今回各症例の中で最も高いトラフ値を用いた理由は、我々の報告以外に Engler D.らの 10 $\mu\text{g/mL}$ 以上の高濃度のトラフ

値で聴覚毒性が起りやすいとの報告によるものである¹⁹⁾。まず、聴覚障害に及ぼす AMK の濃度の影響について検討した。その結果、聴覚障害ありと無しの 2 群間でピーク値とトラフ値を比較したところ、影響は認められなかった (Table 10)。一方、AMK による聴覚毒性は非可逆的とされ、主に内耳の蝸牛への長期的な損傷によるものとされている⁴⁵⁾。また、AGs が内耳内に蓄積するとの報告もある⁴⁶⁾。そのため、AMK の暴露時間や暴露量についての検討を行った。しかし、聴覚障害に及ぼす AMK の総投与期間や総投与量について検討した結果、今回の症例において影響がなかった。

これらの結果から、聴覚障害の有無により 2 群に分けて AMK の総投与期間とトラフ値の推移 (プロット) をみたところ、2 群のプロットは同様な推移を示していた (Fig. 6)。しかし、両群とも投与期間の中央値は 7 日以内であり、多くの症例が 14 日以内かつトラフ値も $10 \mu\text{g}/\text{mL}$ 未満であった (Fig. 6 のグレーゾーンに示す範囲)。また、グレーゾーン以外の症例においても AMK のトラフ値 $10 \mu\text{g}/\text{mL}$ 以上でも投与期間が短い、もしくは投与期間が長くてもトラフ値が $10 \mu\text{g}/\text{mL}$ 未満であった。一方で、投与方法による聴覚障害の違いについて OD 及び隔日投与で検討したところ、2 群間では差が無かった。更に今回その他の聴覚障害のリスク因子について検討したが、全て関連性が認められなかった (Table 11)。しかし、今回の症例では、アジア人に多いミトコンドリア多型については検討できていない^{47,48)}。また、本症例においても高濃度の血中濃度を長時間持続した場合 (Fig. 6 のグレーゾーン以外)、聴覚障害を起こす可能性は否定できない。これらの結果から、GA、Bw などから児に適した投与方法 (OD 又は隔日投与) を選択し、AMK の血中濃度を観測しながら $10 \mu\text{g}/\text{mL}$ 未満にコントロールし、かつ総投与期間を 14 日以内にする事で聴覚毒性のリスクは抑えられると考える。この結果は、Lexicomp に記載されている高濃度かつ 14 日を超える治療期間の安全性が確保できていないとのレビューと矛盾しない⁵⁾。

今回の症例を通して得られた結果から、OD と隔日投与での副作用の大きな差はなかった。ただし、以下の条件に注意することは必要である。①腎障害はトラフ値 $4 \mu\text{g}/\text{mL}$ 以上で起こる可能性があり、聴覚障害は $10 \mu\text{g}/\text{mL}$ 以下に推移させることが望ましい、②投与期間は 14 日以内にする事が望ましい。そのための TDM の実施は AMK が高濃度となった際の早期対応や AGs の早期の投与終了を可能にし、腎毒性や聴覚毒性のリスクを低減すると考える。現存の主に使用される海外のガイドラインに加え、山梨県立中央病院の AMK 投与の基準を加えれば、新生児の感染症治療に貢献できると考える。

第3章

低出生体重児および乳児におけるバンコマイシンの

適切な投与に関する新たな指標

第1節 はじめに

CRBSIの原因菌には、*S.aureus* やコアグラウゼ陰性ブドウ球菌（CNS）などのグラム陽性菌が多く、MRSAなどの β -ラクタム系抗菌薬耐性菌も含まれている^{49,50}。

VCMは水溶性でタンパク結合率が低く、主に腎臓から排泄される薬物である⁵¹。一般に、成人におけるVCMの投与量は、ガイドラインを基にTDMを用いて決定される^{52,53}。現在VCMの投与量は、米国の病院薬剤師会（ASHP）などが2020年米国ガイドラインに報告した内容を基に、AUC/最小発育阻止濃度（MIC） $\geq 400 \mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ となるように設定されている⁵⁴。しかし上記ガイドラインの中での新生児に関する項目では、Nelsonレジメン（Table 4）³と異なりGAは考慮されておらず、PNA、月経後年齢（PMA）、BwおよびSCr値に応じて投与量を決定することを提案している⁵⁴。しかし、上述で報告したガイドラインやレジメンでも使用項目が定まっておらず、新生児に適切な投与量の調節を行うことは難しい。特に、Bw、体液量、腎機能の違いによりクリアランスが変化しやすいLBWにおいては、VCMの投与量やスケジュールについて記載した報告があるものの⁵⁵、標準的なガイドラインはない。そこで、山梨県立中央病院ではNelsonレジメン³を用いてVCMの初期投与量を決定し、維持療法時にはTDMの結果に基づいて投与量を調節している。近年、ASHPは新生児であっても目標AUCを $\geq 400 \mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ とし⁵⁴、そのためにピーク値とトラフ値の2点採血が推奨されているが、患者負担の大きさや医療者への業務増大が原因となり、頻繁に血液採取することが困難なため、一般的にはトラフ濃度で代用されてきた⁵⁶。

また、VCMはPNAやGAによって半減期が成人とは大きく異なり、血中濃度が著しく変動するため、初回投与から安定した治療濃度への移行が困難である⁵⁷。さらに、夜間や休日には、専門的な小児科医や臨床薬剤師が不在のためVCM治療を開始できないことや、治療開始する場合でも医療従事者の経験に依存するため、不適切なVCM投与につながる可能性がある。また、血中濃度測定を外部委託している施設では、測定結果が得られるまで時間を要するため、その間不適切な薬剤投与のリスクが高まる可能性がある。

そこで、山梨県立中央病院でVCMを投与し、血中濃度が目標濃度に推移できた症例を後方視的に調査し、その維持投与時の用法用量を注目した。そのデータを基に、Vdやクリアランスに影響を与える因子として、報告に挙げられているGA、PNA、Bw、腎機能（SCr）の4項目を用いて^{55,58}、適切な用法に結び付けられるかを検討した。また、我々は更に腎

機能を評価するための指標として、臨床の現場で簡便に測定可能な尿量、そして循環動態も重要な判断基準として考えており、これら 2 項目を追加した 6 項目での精度を比較した。これにより、ELBW、VLBW のような個人差の大きい新生児に対して、安定した質の高い医療を提供するために、VCM の初期投与から適正かつ安定した血中濃度へ移行できる適正投与方法について検討した。

第 2 節 方法

2.1. 症例とパラメーター

山梨県立中央病院の NICU で 2010 年から 2019 年にかけて入院した LBW の患児において、VCM の初期トラフ値の測定により維持量を計算し、提案する用法用量の妥当性を再度トラフ値測定して評価した症例について、カルテを用いて後方視的に調査した。対象患者には VCM を投与し、VCM の初回トラフ濃度を測定し、維持量を算出し、有効性を確認するために再度トラフ濃度を測定した。初回 VCM トラフ濃度測定は 2~3 日間、維持量 VCM トラフ濃度測定は 4 日以上経過した後に測定した。初回測定のみ実施した症例は除外した。また、Bw が 2000 g を超える症例は除外した。本研究では、GA、受胎後週数 (PCA)、Bw、性別、初回および維持療法中の VCM 投与量、投与期間、血中 VCM トラフ濃度について検討した。血清 VCM 濃度は、山梨県立中央病院にて Roche 社の COBAS c502 (バーゼル、スイス) により測定した。

2.2. VCM 投与に影響を与える要因の抽出

VCM の血中濃度に影響を与える因子として 4 項目を抽出した (以下、「4 項目指標」、Table 12) : (1) 年齢、(2) GA、(3) Bw、(4) SCr。さらに、患児のクリアランスを反映する指標として、上記 4 項目に加え、(5) 尿量 (腎機能を評価するため)、および (6) 血中乳酸 (Lactate) 濃度 (循環動態を評価するため) を加えた 6 項目からなる指標を作成した (以下、「6 項目指標」、Table 12)。指標となる変数のカットオフ値は、新生児医師と協議の上、以下のように決定した : ①投与時の PNA \leq 28 日、②GA \leq 28 週、③投与時の Bw \leq 1 kg、④SCr $>$ 0.7 mg/dL、⑤投与 1 日前日尿量 \leq 2 mL/kg/h、⑥投与 1 日前 Lactate \geq 40 mg/dL。これらの項目を用いて、4 項目指標および 6 項目指標でのスコア合致数を算出し、VCM の投与スケジュールを Table 12 に示す通りに定めた。具体的には、4 項目指標 ; 該当なしで 1 日 4 回投与、1-2 項目該当で 1 日 3 回投与、3 項目該当で 1 日 2 回投与、4 項目全て該当で 1 日 1 回投与とした。6 項目指標 ; 該当なしで 1 日 4 回投与、1-2 項目該当で 1 日 3 回投与、3-5 項目該当で 1 日 2 回投与、6 項目全て該当で 1 日 1 回投与とした。また、SCr 値 1.5 mg/dL より高い、かつ各項目全て該当する場合、隔日投与とした。

Table 12. VCM dosing schedule calculated using the index score

Four-item index		
	Number of applicable items	Number of daily doses
(1) PNA \leq 28 days (at the start of VCM administration)	0	4
(2) GA \leq 28 weeks	1-2	3
(3) Bw \leq 1 kg (at the start of VCM administration)	3	2
(4) SCr $>$ 0.7 mg/dL	4	1
Six-item index		
	Number of applicable items	Number of daily doses
(1) PNA \leq 28 days (at the start of VCM administration)	0	4
(2) GA \leq 28 weeks	1-2	3
(3) Bw \leq 1 kg (at the start of VCM administration)	3-5	2
(4) SCr $>$ 0.7 mg/dL	6	1
(5) Urine output \leq 2 mL/kg/h		
(6) Lactate \geq 40 mg/dL		

SCr $>$ 1.5 mg/dL; once daily unless all other items are applicable, or once two days all other items are applicable

2.3. 4 項目指標と 6 項目指標の適合性の確認

4 項目および 6 項目指標を用いて算出した VCM 投与スケジュールの妥当性を検討するため、全患者において適正濃度に保たれている維持療法中の実際の VCM 投与スケジュールを調査した。そのうえで調査した実際の適正投与量と指標で求めた適正投与量とを比較した。

2.4. 解析

VCM の初回トラフ値と維持投与時のトラフ値の差に関して、Wilcoxon signed rank 検定を用いて解析した。

2.5. 本研究の目的

第一の目的は、LBW における VCM の適正濃度への移行させるための因子を発見することである。第二の目的は、初期投与から適切な VCM 濃度に移行させるための投与方法を検討することである。

2.6. 倫理的配慮

研究プロトコルは、山梨県立中央病院の臨床およびゲノム研究倫理審査委員会（第 30-52 号）によって承認された。機密性を確保するために、名前などの固有の識別情報は記録しなかった。また、データは主任研究者によってパスワードで保護されたコンピューターに保存された。

第 3 節 結果

3.1. 血中濃度推移とパラメーター

維持療法までの TDM による VCM の血中濃度の解析を行った対象例は 20 名（男児 15 名、女児 5 名）であり、内訳として 17 名が ELBW、2 名は VLBW、1 名は LBW であった。結果は Table 13 に示す通りであった。

Table 13. Patient characteristics during initial and maintenance VCM therapy

Case	Value	
Number of cases (male/female)	20 (15/5)	
GA (weeks) #	26.0 ± 3.3	
	Initial	Maintenance
PNA (days) #	39.7 ± 25.5	46.5 ± 25.5
PCA (weeks) #	31.7 ± 4.3	32.6 ± 4.1
Bw (g) #	975 ± 356	1,047 ± 378
SCr (mg/dL) †	0.51 (0.24, 3.75)	0.51 (0.16, 1.52)
VCM, single dose (mg/kg) #	10.0 ± 2.8	8.4 ± 1.9
Time to VCM trough measurement (days) #	2.1 ± 0.3	7.8 ± 3.2
VCM trough concentration (μg/mL) †	9.3 (3.0, 24.9)	12.4 (9.1, 16.1)

#; Mean ± SD, †; median (minimum value, maximum value)

初回測定時に一般的な VCM トラフ濃度の目標値 (10~15 $\mu\text{g}/\text{mL}$) を満たす患者は少なく、患者間で濃度のばらつきが多く確認された (Fig. 7)。一方で、TDM を施行した維持療法時の VCM トラフ濃度は 14 名で一般的な目標トラフ濃度範囲 (10~15 $\mu\text{g}/\text{mL}$) 内であった。初回投与時と維持投与時で目標値内に収まる VCM トラフ濃度に差があることが分かった。また、19 名が一般的な目標トラフ濃度範囲に加えた許容トラフ濃度 (7~15 $\mu\text{g}/\text{mL}$ とした) 内に留まった。初回投与から維持量への投与量変更は 17 例、投与間隔変更は 20 例であった。

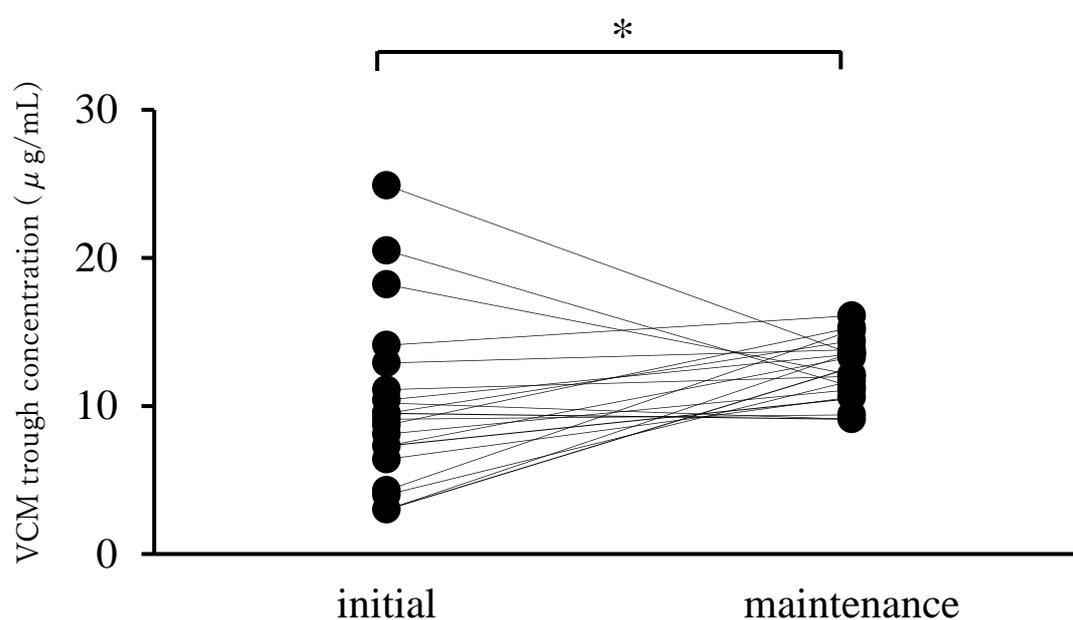


Fig. 7. VCM trough concentration during initial and maintenance therapy.

A vertical axis, VCM concentrations; a horizontal axis, at initial and maintenance treatment.

* $P < 0.05$, Wilcoxon signed-rank test.

3.2. VCM 投与スケジュール決定のための 4 項目及び 6 項目の指標の妥当性の検証

それぞれの症例において 4 項目および 6 項目指標を用いて投与回数を算出し、実際の適切な濃度に推移している維持投与時の VCM 投与スケジュールの投与回数とで比較した。その結果、4 項目指標を用いて算出した 1 日の投与回数（縦軸）と実際の投与回数（横軸）の一致数は、1 日 1 回投与が 2 例中 2 例、1 日 2 回投与が 8 例中 2 例、1 日 3 回投与が 9 例中 9 例、1 日 4 回投与が 1 例で、20 例中 14 例（70%）で算出した回数と実際の投与回数が一致していた（Fig. 8）。

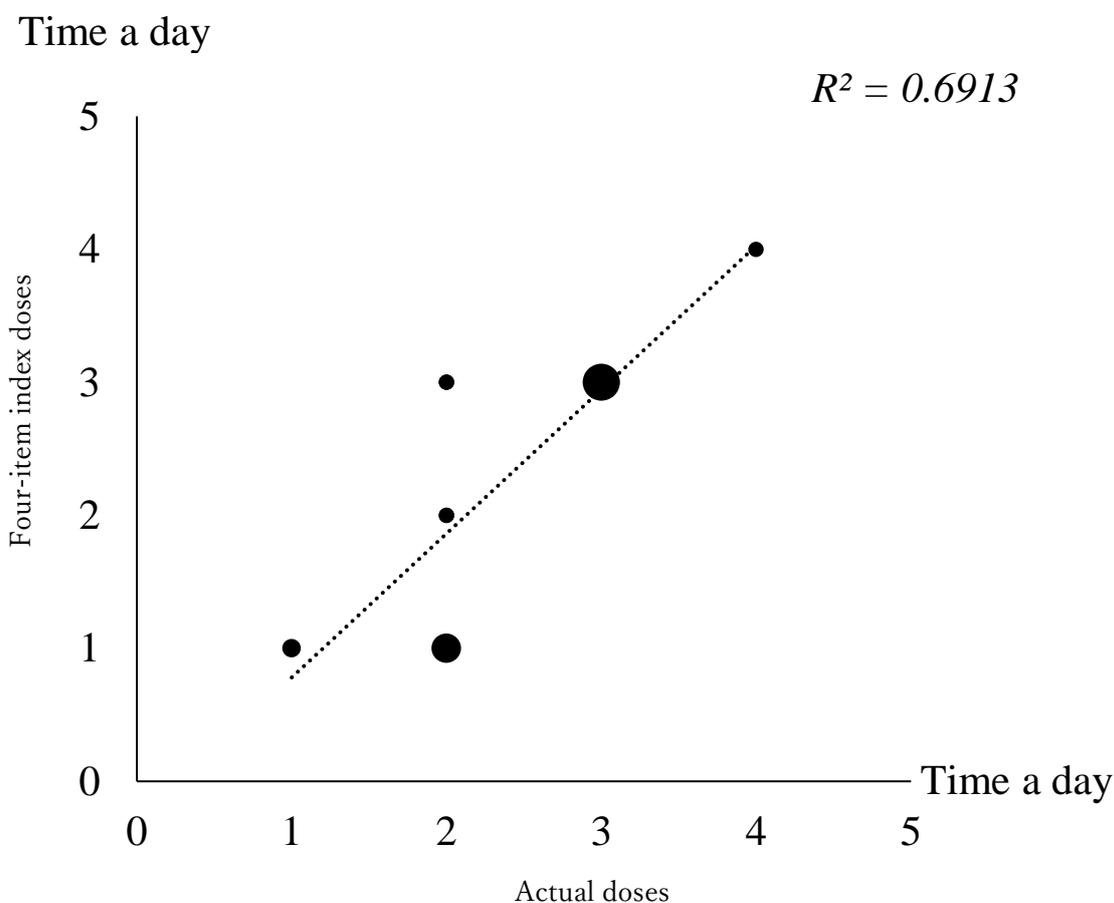


Fig. 8. Correlation of the daily number of VCM doses calculated using the four-item index and the actual daily number of VCM doses.

The vertical axis, number of doses based on the four-item index; the horizontal axis, the number of actual doses.

Symbol size is proportional to the number of cases.

R^2 was correlation coefficient between vertical axis and horizontal axis.

一方、6項目指標を用いて算出した1日の投与回数（縦軸）と実際の投与回数（横軸）の一致数は、1日1回投与が2例中2例、1日2回投与が8例中6例、1日3回投与が9例中9例、1日4回投与が1例中1例で、20例中18例（90%）で算出した回数と実際の投与回数が一致していた（Fig. 9）。

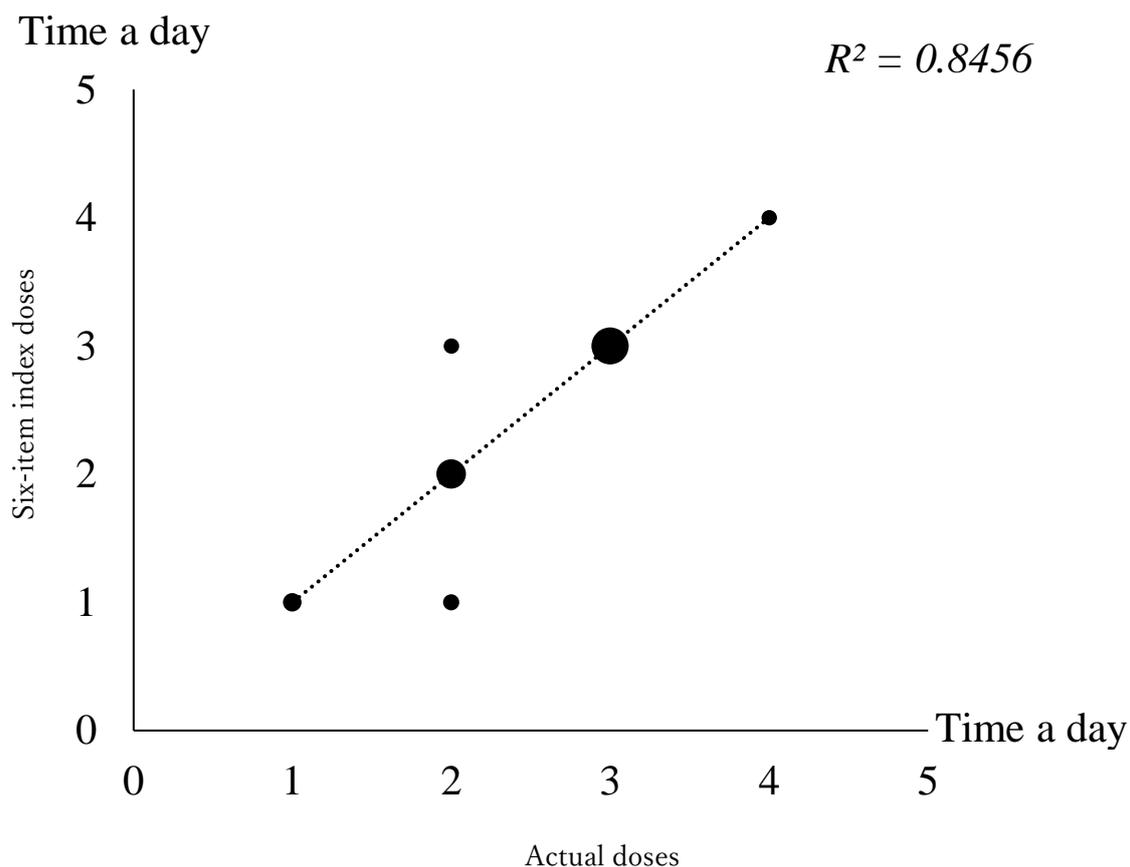


Fig. 9. Correlation of the daily number of VCM doses calculated using the six-item index score and the actual number of VCM doses.

The vertical axis number of doses based on the six-item index; the horizontal axis, the number of actual doses.

Symbol size is proportional to the number of cases.

R^2 was correlation coefficient between vertical axis and horizontal axis.

一致しなかった 2 症例の特徴を Table 14 に示す。症例 1 では、6 項目指標のうち患者の Bw と GA の 2 項目が該当し、その結果計算された VCM 投与スケジュールは 1 日 3 回であった。しかし、実際の VCM 投与スケジュールは 1 日 2 回であった。症例 2 では、6 項目指標のうち PNA、GA、Bw、SCr の 4 項目が該当かつ、SCr 値が 1.5 mg/dL を超えていることから VCM の投与スケジュールは 1 日 1 回と算出されたが、実際の投与スケジュールは 1 日 2 回であった。

Table 14. Comparison of characteristics for patients for whom the calculated (six-item index) and actual VDM dosing schedules were discordant

six-items	cases	1	2
(1)	PNA (days)	50	24
(2)	GA (weeks, days)	24, 1	25, 2
(3)	Bw (g)	836	735
(4)	SCr (mg/dL)	0.37	3.75
(5)	Urine output (≤ 2 mL/kg/h)	None	None
(6)	Lactate (≥ 40 mg/dL)	None	None
Number of doses according to the six-item index		3	1
Actual number of doses		2	2
Daily dose (mg/kg/day)		25.7	10.9
Single dose (mg/kg)		12.9	5.4
Trough concentration during maintenance treatment (μ g/mL)		12.0	11.7
Primary disease/patient condition		Acute adrenal insufficiency PDA CLD type I	MD twins TTTS

CLD, chronic lung disease; MD twins, monochorionic diamniotic twins; TTTS, twin-to-twin transfusion syndrome

第4節 考察

VCMを投与された新生児（特にLBW）において、 $AUC/MIC \geq 400 \mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{mL}$ に達するための目標トラフ値に関する報告は少ない。ASHPでは、AUCを正確に測定するために、ピーク濃度とトラフ濃度をターゲットとした2点採血を推奨しているが⁵⁴⁾、実際の臨床現場では、新生児の総血液量は少なく、重篤な疾患に罹患する新生児では血液ガス採取も含めて数回の採血が行われる。そのため、追加採血を必要とする2点採血は困難である⁵⁶⁾。代替案としてトラフ値が用いられてきたが、今後も1点採血による評価が続くと予想される。そして、そのトラフ値だけを用いる際、臨床における目標トラフ濃度を $10 \sim 15 \mu\text{g}/\text{mL}$ としたのは、この範囲が成人における $AUC/MIC \geq 400 \mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{mL}$ と関連していたためである。

$AUC/MIC \geq 400 \mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{mL}$ を達成するための投与スケジュールは、成人では1日2回であるが、小児・乳児では成人より半減期が短いため、VCMを1日2～4回投与することが多い⁵⁹⁾。その場合、目標トラフ濃度を $10 \sim 15 \mu\text{g}/\text{mL}$ とするとAUCが過剰となる可能性もある。実際、低いVCM濃度（ $7 \sim 11 \mu\text{g}/\text{mL}$ ）でも $AUC/MIC \geq 400 \mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{mL}$ が達成されたとの報告があり^{60,61)}、許容トラフ濃度として $7 \sim 15 \mu\text{g}/\text{mL}$ が目標とした。しかし、新生児・乳児のVCMのVdや半減期は成人とは異なり、特にPCA34週未満のELBWおよびVLBWは腎機能が未熟であり、体格や体液量も異なるため、VCMのVdは極めて小さく、クリアランスも大きく異なる^{53,55,62)}。これが血中濃度管理を困難にしている一因である。添付文書に記載されている投与方法では体重当たりの投与量のみであり、適切な濃度に調整することが困難であるため、Nelsonレジメンや過去の報告を基にTDMを行いながらVCMの用法・用量を検討しているのが現状である。

今回、山梨県立中央病院NICUで治療中のLBW20名を対象に、初回投与から維持療法までのTDMによるVCM投与量およびスケジュールの妥当性を後方視的に検討した。初回投与量はNelsonレジメンに基づき $7.5 \sim 10 \text{mg}/\text{kg}$ であったが、2～3日後の初回VCMトラフ濃度の測定値に大きなばらつきがあった。VCM血中トラフ濃度が一般的な目標範囲（ $10 \sim 15 \mu\text{g}/\text{mL}$ ）より低く推移した患者については、負荷投与を実施していないため、定常状態を迎える前の値であると推定した。一方、VCMの血中濃度が一般目標濃度を超えた患者については、想定よりも低いVdと未熟な腎機能によるクリアランスの低下の両方が影響因子と考える。その後TDMにより用量調節することで、多くの症例で適切かつ安定した血中濃度推移を効果的に達成することができた。この内容は、有意な差を示した（Fig. 6）。従って、VCMのTDMは新生児、特にLBWに対して有効であると考えられた。

しかし、VCMの血中濃度を適切にモニタリングし、コントロールできる専門医や薬剤師が不在の場合や、血中濃度の測定・評価を直ちに行えない施設もある。そこで、専門医や薬剤師の有無に関わらず、初回投与から適切なVCMの投与量と投与スケジュールを決定するための要因を明らかにすることを目的とした。その結果、VCMの血中濃度に影響を与える因子（Vdとクリアランス）からなる2つの指標（4項目および6項目指標）を提案した。

新生児・乳児における抗菌薬の用法用量は、腎機能の成熟度に合わせるため、PMA、PNA、GA、およびこれらの組み合わせなどの年齢指標を用いる⁶³⁻⁶⁵。そこで、これらの報告と Nelson レジメンにおける VCM の投与方法 (Table 4) やその他の抗菌薬レジメンから、GA 及び PNA のカットオフ値をそれぞれ 28 週、28 日として定義した。さらに、Nelson レジメンでは、SCr 値は日齢によって変動するため、GA28 未満の患者には 0.5 mg/dL、28 以上の患者には 0.7 mg/dL としている。本研究では、VCM 投与時は概ね GA28 以上経過している児が主体であったため、0.7 mg/dL を SCr のカットオフ値とした。また、以前の報告で Bw のカットオフ値が 1.0 kg と報告されていたことから、体重のカットオフ値も同様に 1.0 kg とした。また、腎機能および循環動態の評価項目として、尿量と Lactate の導入を試みた。尿量を導入したのは、腎機能の影響がすぐに反映されやすいことや SCr は頻りに測定しないため、SCr だけでは腎機能の評価が十分でない可能性があると考えたためである。当初、尿量のカットオフ値は、新生児での乏尿の数値である 1 mL/kg/h を採用した。しかし、この値は本症例の中で多くの患者で満たさない結果となり、不適切であると判断した。新生児尿量の一般的な基準は 2 mL/kg/h 以上と報告されている⁶⁶。そこで、新生児科医と相談の上、2 mL/kg/h 以下を新生児尿量と定義した。最後に、Lactate は循環動態の指標として新生児の血液ガス分析で日常的に評価されていることから、指標項目として取り入れた。低 GA の新生児では Lactate が 4.2 mmol/L を超えると死亡率が上昇するとの報告があるので⁶⁷、新生児科医と相談の上、Lactate のカットオフ値を 40 mg/dL 以上と設定した。

上記の指標を用いて VCM の投与回数を算出し、実際の投与スケジュールと比較した (Fig. 7, 8)。その結果、4 項目指標の一致率は 70 %であったのに対し、6 項目指標の一致率は 90 %であった。これは、日々変動する循環動態や腎機能を密接に反映させることで、患児の状況に合わせた投与が可能となるからと考える。実際に、6 項目指標での投与スケジュールと実際の投与スケジュールが一致した 18 例のうち、同一患者の症例は含まれており、PNA や Bw の変化により、同一患者においても VCM の投与スケジュールに差があったが、実際の投与スケジュールは 6 項目指標で算出した投与スケジュールと一致していたことから、今後の投与指標になるものと考えられる。

また、Table 14 に示す 2 つの症例について、一致しなかった理由について個別に検討した。症例 1 では、6 項目指標で計算した VCM 投与スケジュールは 1 日 3 回であったが、実際の VCM 投与スケジュールは 1 日 2 回であった。しかし、実際の 1 回投与量は Nelson レジメンによる初期投与量 (7.5~10 mg/kg) よりも多かった。この投与量を 1 日量に換算すると、計算された 1 日量 (24-27 mg/kg 相当) と実際に投与された 1 日量 (25.7 mg/kg) はほぼ同じであると考えた。そのため、6 項目指標を用いた投与方法を行っても、治療効果や副作用に大きな影響はなかったと考える。症例 2 では、6 項目指標を用いると 6 項目中 4 項目の該当と、SCr 値が 1.5 mg/dL を超えたため、6 項目指標における推奨投与スケジュールは 1 日 1 回であったが、実際の投与スケジュールは 1 日 2 回であった。しかし、感染急性期で頻りに採血しており、腎機能が急速に改善 (SCr が 1.5 mg/dL 以下) しているこ

とを確認できたため、6 項目指標の再評価で 1 日 2 回投与へ変更が可能であったと考えられる。その上、VCM の 1 回投与量は 5.4 mg/kg と低用量であり、1 日量として 6 項目指標の推奨投与スケジュールによる投与量と大きな差はなかった。そのため、6 項目指標のスコアに沿って VCM を投与した場合でも適切な濃度に推移し、TDM を用いて微調節することは可能であると考えた。

本研究における維持療法時の全体的な平均 VCM 投与量は 8.4 mg/kg であった (Table 13) ことから、8~9 mg/kg が妥当な用量であると考えた。その理由は、過去の報告でトラフ値 $7 \mu\text{g/mL}$ 以上で $\text{AUC} \geq 400 \mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$ に推移すると報告があり^{60,61)}、今回のトラフ値は十分超えているためである。しかし、今回の症例において、実際に $\text{AUC} \geq 400 \mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$ を上回ることを証明することができていないため、今後の研究課題である。また、負荷投与に関して我々は不要と考える。その理由は、新生児では成人に比べ V_d が小さく、半減期も短い症例が多い。実際、今回の症例の半数が 3~4 回の投与を必要としていた。ただし、今後も症例数を増やしながらか検討する必要はある。

6 項目指標の主な利点は、初期負荷用量とは関係なく、治療開始時から同量の用法用量を開始できることであるため、小量な投与となる LBW に対して複雑な用法用量になりにくいことである。この投与方法は、維持用量が適切な濃度に保たれていることから導き出されたものであるため、初回投与時から 6 項目指標を用いれば、適切な濃度推移へ到達できると考えた。また、毎日 6 項目指標を検討することで、初回投与量から適切な維持量への移行の精度が向上する可能性がある。一方で、体格や腎クリアランスの個人差が大きい LBW における VCM の投与量を評価するためには、治療期間中の TDM が必要である。本研究は後方視的で、かつ症例数が少ないこと、また、出生体重 2000 g 以上の新生児については調査していないため、より多くの症例で検証する必要がある。

以上の結果から、6 項目指標を用いた投与スケジュールの算出により、初回投与後の血中 VCM 濃度を管理できるものと考えられる。また、TDM が十分に行えない施設や状況においても、安定した VCM 濃度を維持するツールとして応用可能であると考えられる。さらに、本 6 項目指標は、薬剤師、小児科・新生児科専門医だけでなく、非専門家も使用できる簡便な方法であると考えられる。

第4章

低出生体重児及び乳児に対するバンコマイシンの6項目指標の

臨床応用における効果

第1節 はじめに

第3章で記述したように、新生児における MRSA やメチシリン耐性コアグララーゼ陰性ブドウ球菌 (MRCNS) による感染症に対して VCM を用いて治療を行うが、GA や PNA など VCM の Vd や腎クリアランスが大きく変動する LBW では、その血中濃度コントロールが難しい。実際、Nelson レジメンなどを用いて初期投与を開始し、TDM で用法用量調節するが、初回測定時にも血中濃度の予測値からの大きなズレも生じることが多く、採血を頻繁に行うことが難しいことも重なり、適切な濃度へ迅速に推移させることが困難な症例がしばしばある。

そこで、第3章では治療開始から適切かつ安定した濃度推移を行う指標として、6つの項目を作成した。Nelson レジメンでも記載のある、Bw、GA、PNA、SCr 値に加え、腎機能の日々の変化を捉える尿量と循環動態の把握として Lactate を用いた6項目指標である。第3章では、この6項目指標の有用性をデータから評価し、報告した。本章では、6項目指標を作成してから実際の臨床に反映させ、その結果血中濃度コントロールがどのように推移したのかを後方視的に調査した。

第2節 方法

2.1. 症例

2020年から山梨県立中央病院 NICU に入床し、VCM を治療に対して6項目指標を用いて TDM による血中濃度測定を行った症例を対象とした。除外基準は、VCM を投与したが血中濃度測定を行っていない、又は定常状態まで行っていない症例とした。更に第3章と同様に投与時の体重が2000g以上の症例は除外した。

症例の GA 及び性差と、VCM 開始時と維持投与時の PNA と Bw を調査した。更に、VCM 開始時の1回投与量と SCr 値、VCM 維持投与時の1回投与量と SCr 値を調査した。また、VCM の初回トラフ値と維持投与時のトラフ値の推移を調査した。VCM 濃度は、山梨県立中央病院にて Roche 社の COBAS c502 (バーゼル、スイス) により測定した。

2.2. 6項目指標の評価と比較

第3章で考案した6項目指標と1回投与量の適切性を評価するため、初期のVCMの血中濃度の推移を調査した。また、6項目指標の投与スケジュールと実際の投与スケジュールの一致率を比較した。更に、初期の用法用量と比べ、実際の最終的な用法用量の違いを調査した。

2.3. 解析

VCMの初回トラフ値と維持投与時のトラフ値の差に関して、症例数が少ないためMann-Whitney U検定を用いて解析した。

第3節 結果

3.1. 症例とパラメーター

2020年1月～2021年12月の2年間の調査で、症例は7例（男児が5例、女児が2例）で、各項目の結果はTable 15に示す通りであった。

Table 15. Patient characteristics during initial and maintenance VCM therapy

Case	Value	
Number of cases (male/female)	7 (5/2)	
GA (weeks) #	25.9 ± 1.8	
	Initial	Maintenance
PNA (days) #	37.9 ± 24.7	45.0 ± 25.3
Bw (g) #	817 ± 294	883 ± 310
SCr (mg/dL) †	0.59 (0.24, 1.19)	0.52 (0.27, 1.37)
VCM, single dose (mg/kg) #	8.8 ± 0.9	8.8 ± 2.4
Time to VCM trough measurement (days) #	1.9 ± 0.4	8.1 ± 3.1
VCM trough concentration (μg/mL) †	11.5 (5.6, 16.3)	11.2 (8.1, 20.7)

#; Mean ± SD, †; median (minimum value, maximum value)

3.2. 6項目指標を用いた場合のVCMの血中濃度推移

6項目指標を用いた場合の初回トラフ値は、Table 15 に示す通り、 $11.5 \mu\text{g}/\text{mL}$ で推移していたのに対して維持投与時のVCMの濃度は $11.2 \mu\text{g}/\text{mL}$ であった (Fig. 10)。初回濃度と維持投与時の濃度の比較を解析したところ、有意差は無かった ($P=0.609$)。

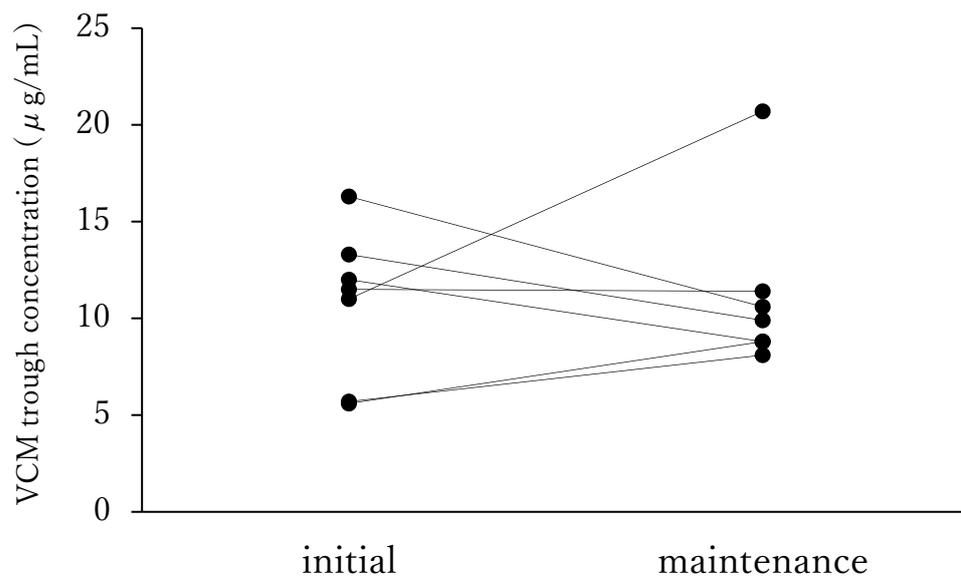


Fig. 10. VCM trough concentration during initial and maintenance therapy. The vertical axis, VCM concentrations; the horizontal axis, at initial and maintenance treatment. Data analysis using Mann-Whitney U test.

3.3. 6項目指標を用いた投与スケジュールでの正確性の評価

本研究の7例は6項目指標を用いて行っており、初回投与スケジュールを決定した。その後TDM施行による用法用量を調節した際に投与スケジュールが変更となったのは、1例であった (Fig. 11)。また、1回投与量も開始時の 8.8 ± 0.9 mg/kg と比較して維持投与時は 8.8 ± 2.4 mg/kg とほぼ同等であった (Table 15)。

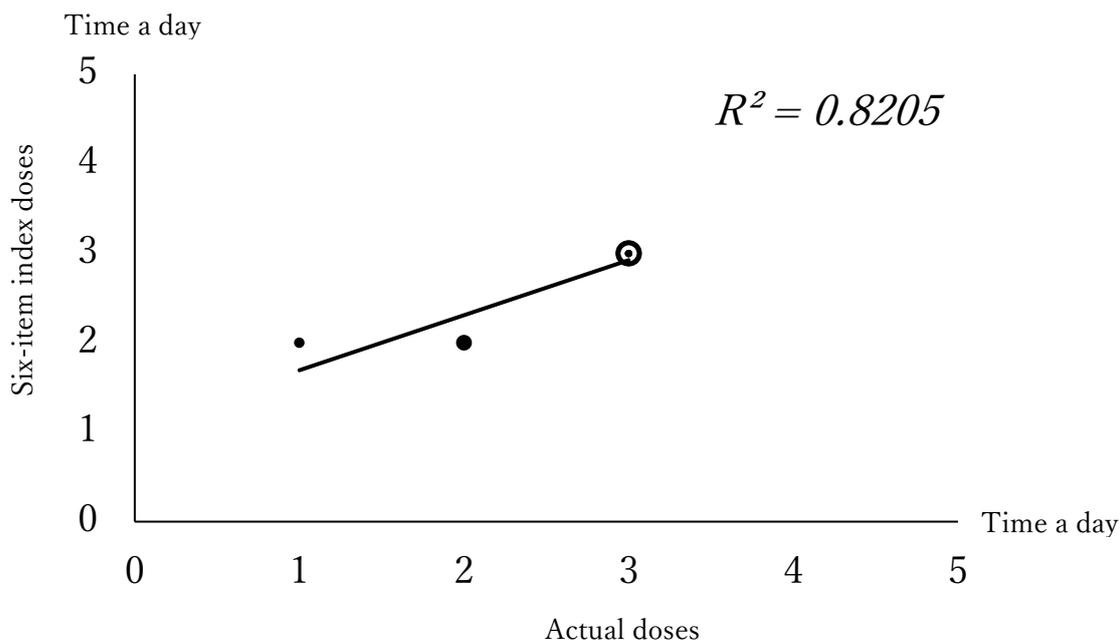


Fig. 11. Correlation of the daily number of VCM doses calculated using the six-item index score and the actual number of VCM doses.

The vertical axis, is the number of doses based on the six-item index; the horizontal axis number of actual doses.

Symbol size is proportional to the number of cases.

R^2 was correlation coefficient between vertical axis and horizontal axis.

第4節 考察

本研究では、新生児のVCMの6項目指標を用いて治療開始した症例を検討した。いずれの症例も、CRBSIに対して行われており、MRSAやMRCNSをターゲットにVCMでの治療が行われた。治療効果としては、フォロー血液培養の陰転化を指標とした微生物学的な面と臨床的な効果の面で評価され、共にすべての症例で効果が得られた。副作用発現に関しては、1例でSCr値上昇を認めたが、これは心筋肥厚と血管透過性亢進による血管内脱水にて循環不全に至ったものと医師の診察で評価されている。ただし、この症例は維持投与時に高濃度トラフ値 ($20.7 \mu\text{g/mL}$) に推移した症例であり、この時AUCが一時的

に腎障害を起こしやすいとされる $600 \mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{mL}$ 以上に推移したことも考えられ、その結果 VCM による急性腎不全に至った可能性は否定できない。

本研究の症例では、6 項目指標の有用性を検討しており、7 例ではあるが、第 3 章で述べたように、同程度の正確性を示した。しかも、初期投与から用法用量を変更していない症例が 4 例あり、有用性は高いと考える。一方で、1 例 6 項目指標と一致しない症例もあったため、その理由を検討した。症例は、GA が 23 週で、VCM 開始時の PNA が 17 日、Bw が 312 g、SCr が $0.87 \text{ mg}/\text{dL}$ であり、前日の尿量が $22 \text{ mL}/\text{日}$ 、当日の Lactate が $15 \text{ mg}/\text{dL}$ であった。この結果から、6 項目指標のうち、4 項目が該当するため、投与回数は 1 日 2 回となった。しかし、実際の投与回数は 1 回であり、差が生じた。この症例は、SCr 値が $1.37 \text{ mg}/\text{dL}$ まで急激に上昇し、VCM による副作用が否定できていない状況であり、基準的には満たさないが、1 回投与への調節が必要な症例であったかもしれない。実際、SCr 値が急激に上昇するまでは 1 日 2 回投与でコントロールされており、急激な腎障害に進展してから血中濃度高値 ($20.7 \mu\text{g}/\text{mL}$) に推移したため、1 日 1 回投与へ変更された。これは新生児だけでなく、成人においても循環動態の急激な悪化や VCM による副作用で SCr 値が上昇する同様なケースがあり、その場合は投与量を減らす、もしくは投与間隔を拡げるなどの対応を行う。今回は、その様な症例であったと推察する。これらのことから、今回の症例においても 6 項目指標の有用性が示唆されたと考える。

一方、今回の症例は 7 例であり、6 項目指標の適切性を統計解析できる程症例数が多くないため、正確な再評価には至っていないと考える。ただ、少ない症例の中でも 6 項目指標を用いる以前に比べ、安定した血中濃度推移と投与スケジュールができたと考える。今後も 6 項目指標を用いた治療の評価を行いながら、予測外となる症例を少なくするために更なる改定が必要である。それにより、新生児の VCM 使用における有効な治療効果と副作用予防につなげていくことで、新生児の抗菌薬治療に貢献できると考える。

結論

本研究では、山梨県立中央病院の NICU で使用され、かつ TDM を必要とする 2 薬剤、AMK 及び VCM について、まだ情報やエビデンスの乏しい新生児、特に LBW において有効かつ安全な使用方法となるための新たなガイドライン構築を目的として第 1 章から第 4 章の内容で研究を行った。

第 1 章では、新生児における AMK の OD での治療効果や副作用発現について検討した。成人では AMK を含めた AGs は OD 投与が、主流となっている。その理由は、PD で細菌、特にグラム陰性菌に対して OD 投与が MDD と比較して治療効果が良いことが判明していること、更に MDD が OD と比較してトラフ濃度が高くなり、それに伴い腎障害のリスクが上昇することが多数の報告で示されているなどから、添付文書での使用方法とは異なるが成人の多数のガイドラインで示されているためである。それにより、新生児でも同様な使用方法が少しずつ行われるようになってきているが、成人と比べ体液量（この場合、Vd）や腎機能（この場合、クリアランス）が異なる点も多く、LBW の中でも特に ELBW や VLBW ではその差が顕著となり、使用についての報告も限られている。

本研究において ELBW・VLBW 共に含めた症例として 20 例で検討したところ、治療効果は全例で確認された。更に特筆すべき点としては、AMK による聴覚障害のリスクがトラフ値 $10 \mu\text{g/mL}$ 以上で起こりやすいことが判明したということである。AGs が関与する聴覚障害では、内耳細胞のミトコンドリア障害による遺伝的要因や暴露量に影響するだけでなく、血中濃度の推移が影響するとの報告もあるが、本研究以前には明確なリスク濃度という報告が存在しなかった。そのため、本研究の報告は診療上の明確な目安となると考える。また、新生児において腎機能の指標となる明確なバイオマーカーは現時点において存在しないが、大人で一般的に使用される SCr 値が AMK の濃度と相関することが判明した点も新たな発見となった。しかし、本研究は症例数が少なく、また聴覚障害が起こりやすい AMK のトラフ濃度のカットオフ値が $10 \mu\text{g/mL}$ で真に正しいのか、今後の更なる研究が必要である。

第 1 章で新生児での AMK のトラフ値の濃度が $10 \mu\text{g/mL}$ 以上で聴覚障害のリスクを起す可能性が示唆されたため、トラフ値が $10 \mu\text{g/mL}$ 未満に推移する投与方法を新生児科医と相談の上、成人で行われる隔日投与を組み合わせた投与方法について、小児の各種ガイドラインを基に作成した。第 2 章では、AMK の OD 及び隔日投与の安全性について、AGs の一般的な副作用である腎障害と聴覚障害の発現について検討した。腎障害は上述したように、高濃度トラフ値に依存することが報告されている。今回の結果では、OD 群に比べ隔日投与群が高濃度トラフ値を示し、急性腎障害の発生と SCr 値上昇が有意に多かった。しかし、OD 群に比べ隔日投与群は ELBW が多く、腎機能が基本的に未発達という可能性があった。そのため、AMK 非投与群での SCr 値と隔日投与群での SCr 値を比較したところ、差

は認められなかった。この結果から、OD 群と比較して隔日投与群は腎機能の未発達が多いため SCr 値が高値になり、そのため AMK の排泄が遅延したと考えられた。

また、聴覚障害については、OD 群及び隔日投与群で濃度、暴露量、期間含め検討したが、差は認められなかった。更に、聴覚障害における AGs 以外のリスク因子として、長期の NICU 入室、交換輸血を要した高ビリルビン血症、Cytomegalovirus、herpes、rubella、syphilis、toxoplasmosis 等の子宮内感染、血液培養陽性の細菌感染、ECMO、人工呼吸器管理、頭頸部奇形、奇形症候群、そして薬剤（AGs、VCM、ループ利尿薬）、などが挙げられる。そのため、今回の症例を用いて検討したが、いずれの項目も OD 群及び隔日投与群で差はなかった。

これらの結果から、TDM を行い、血中濃度をコントロールしながら、投与期間が長期にならない限り、AMK の OD 及び隔日投与での副作用の差はないことが示唆された。この結果は新生児での隔日投与に関する報告として初めてであり、今後の AGs 治療における有効な報告となったと考える。今回の研究では、予防投与も含めた症例であり、隔日投与の治療効果の検討に至っていない。また、 β -ラクタム系抗菌薬との併用効果についても検討の余地があるため、合わせて検討する課題であると考えられる。

第 3 章では、山梨県立中央病院の NICU での CRBSI を中心とした感染症に対してしばしば使用され、かつ TDM を必要とする VCM における新生児での新たな投与方法を検討した。新生児の臨床で VCM を使用する際、Nelson レジメンを主に使用しているが、特に ELBW や VLBW では Vd の変動が大きく、また未熟な腎機能のため初回から血中濃度のばらつきが大きいという点で濃度コントロールを困難としていた。そのため、VCM の濃度に影響を与える Vd 及びクリアランスに着目し、それらの因子に影響を与える要因の抽出をした。その結果、Nelson レジメンでも用いられる GA、PNA、Bw 及び SCr 値に加え、腎臓の状態を直接反映する尿量と循環動態の指標である Lactate の 6 つを合わせた「6 項目指標」からスコア化した投与方法を構築し、検討した。今回、過去の症例 20 例での実際の投与に対して 6 項目指標によるスコア化した投与方法を比べたところ、18 例 (90 %) で合致していたことが判明した。2 例 6 項目指標によるスコア化した投与方法と異なっていたが、1 日投与量では大きな差がなかったため、6 項目指標で投与を行った場合でも治療効果や副作用発現に大きな影響を与えなかったと考えられた。投与量に関しても、安定した維持投与量での平均値から算出した値を用いており、初回から 6 項目指標と算出した投与量を用いることで、安全な投与推移が可能と考えられた。しかし、本研究は症例数の少ない後方視的な観察研究であるため、前向きに 6 項目指標を評価する必要がある。

第 4 章では、第 3 章で考案した 6 項目指標を実際の臨床現場で用いたその後を報告した。第 3 章で有用性を報告したものの、研究は後方視的であり、有用性を検討する必要があった。そのため、考案した投与方法で投与された 7 例について報告をまとめたところ、Fig. 7 に示すような 6 項目指標を用いる以前の初回の血中濃度のばらつきは少なくなっていた。また、TDM を行い用法変更となった症例は 1 例であり、6 項目指標を用いた 6 例 (86 %)

で合致していた。6 項目指標と合致しなかった 1 例は、急激な腎機能障害を認めており、VCM による副作用の可能性もあった。今後このような症例に対する的確な対処を行うために、症例数を重ねて 6 項目指標の内容を適宜改変する必要があると考える。今回の研究を通して、多くの症例において 6 項目指標の有用性を確認することができた。一方で、本研究でも症例数は非常に少なく、今後も継続しながら 6 項目指標の適切性や不適切な症例の選定などを検討していく必要があると考える。

以上のことより、新生児、特に ELBW や VLBW といった特殊な母集団を中心とした TDM を必要とする感染症治療薬の AMK と VCM について、以下のことを検証できた。AMK は既存の投与レジメンでは不明確であった用法の安全性と副作用（特に聴覚障害）のカットオフ値を明確化させることで安全に使用するための根拠とすることができた。また VCM は Nelson レジメンを中心とした複数報告のある既存の投与レジメンから新たな投与レジメンを提案し、その手法を用いることで血中濃度コントロール精度の向上に寄与した。

本研究では、両薬剤における今後の使用上での有効かつ安全な薬物療法を行ううえで新規ガイドラインの礎となる研究を行った。新生児では、倫理的な問題から成人ほど治験が進まない現状もあり、現場の臨床医及び薬剤師が日々限られたエビデンスやガイドラインの中で模索しながら治療を行っている。そのため、本研究の結果は、今後の新生児に対する抗菌薬治療の最適な使用方法決定の一助となると考える。

謝辞

本研究の機会を賜るとともに有益な御指導と御助言を賜りました、東京理科大学薬学部薬学科花輪研究室花輪剛久教授、同大学薬学部薬学科花輪研究室河野弥生客員准教授に深く感謝申し上げます。

本研究の遂行にあたり、有益な御助言頂きました花輪和己博士、根本篤医師、実験に御協力を頂きました石川貴大氏、風間静香氏、高山舞氏、加賀美由有氏、前林祐樹医師、小林真美医師、長谷部洋平医師、勝又庸行医師、内藤敦医師、小林義文氏、山本誠一氏、磯部克彦氏をはじめとする山梨県立中央病院薬剤部ならびに新生児内科病棟スタッフの皆様に感謝致します。

論文目録

本論文は学術情報雑誌に掲載された次の論文を基礎とするものである。

1. Relationship between amikacin blood concentration and ototoxicity in low birth weight infants

(低出生体重児におけるアミカシンの血中濃度と聴覚毒性の関連性)

Aiju Endo, Atsushi Nemoto, Kazumi Hanawa, Yuki Maebayashi, Yohei Hasebe, Mami Kobayashi, Atsushi Naito, Yoshifumi Kobayashi, Seiichi Yamamoto, Katsuhiko Isobe

Journal of Infection and Chemotherapy, Vol.25, No.1, pp.17-21 (2019年1月)

DOI: 10.1016/j.jiac.2018.10.001.

2. Evaluation of nephrotoxicity and ototoxicity following amikacin administration once daily or every 48 hours in neonates

(新生児におけるアミカシン1日1回投与と隔日投与下での腎障害と聴覚障害の評価)

Aiju Endo, Kazumi Hanawa, Atsushi Nemoto, Takahiro Ishikawa, Shizuka Kazama, Yu Kagami, Yuki Maebayashi, Nobuyuki Katsumata, Atsushi Naito, Yoshifumi Kobayashi, Yayoi Kawano, Takehisa Hanawa

Medicine, Vol.101, No.43, pp.e31425 (2022年10月)

DOI: 10.1097/MD.00000000000031425.

3. Index for the appropriate vancomycin dosing in premature neonates and infants

(未熟な新生児及び乳児における適切なバンコマイシン投与のための指標)

Aiju Endo, Atsushi Nemoto, Kazumi Hanawa, Takahiro Ishikawa, Mai Koshiishi, Yuki Maebayashi, Yohei Hasebe, Atsushi Naito, Yoshifumi Kobayashi, Katsuhiko Isobe, Yayoi Kawano, Takehisa Hanawa

Pediatric International, Vol.64, No.1, pp.135-140 (2022年1月)

DOI: 10.1111/ped.14905.

参考文献

- 1) Engler D, Schellack N, Naude A, Gous AG. Use of amikacin in neonates and related ototoxicity. *Neonatology*. 2013; 17: 24-27.
- 2) J Al-Dahhan, G B Haycock, C Chantler, L Stimmler. Sodium homeostasis in term and preterm neonates: I Renal aspects. *Arch Dis Child*. 1983; 58: 335-342.
- 3) Bradley JS, Nelson JD. *Nelson's Pediatric Antimicrobial Therapy*. 19th ed. Tokyo: Igaku-Shoin Ltd; 2013.
- 4) Morven S Edwards. Clinical features, evaluation, and diagnosis of sepsis in term and late preterm infants. Up To Date, <https://www.uptodate.com/contents/clinical-features-evaluation-and-diagnosis-of-sepsis-in-term-and-late-preterm-infants/>, 30 Apr, 2021.
- 5) Taketomo CK, Hodding JH, Kraus DM. *Pediatric and Neonatal Dosing Handbook*. 22nd ed. Hudson, OH: Lexi-Comp Inc; 2016.
- 6) Chryssoula T, Alessandro B, Gregorio S, Mauro S, Giovanni C. Antimicrobial therapy in neonatal intensive care unit. *Ital J Pediatr*. 2015; 41: 27.
- 7) Clark RB, Pakiz CB, Hostetter MK. Synergistic activity of aminoglycoside-beta-lactam combinations against *Pseudomonas aeruginosa* with an unusual aminoglycoside antibiogram. *Med Microbiol Immunol*. 1990; 179: 77-86.
- 8) Giamarellou H. Aminoglycosides plus beta-lactams against gram-negative organisms. Evaluation of in vitro synergy and chemical interactions. *Am J Med*. 1986; 80: 126-137.
- 9) Moore R D, Lietman P S, Smith C R. Clinical response to aminoglycoside therapy: importance of the ratio of peak concentration to minimal inhibitory concentration. *J Infect Dis*. 1987; 155: 93-99.
- 10) Danie " l J T, Elsbeth M W, Arwen J S. Therapeutic Drug Monitoring of Aminoglycosides in Neonates. *Clin Pharmacokinet*. 2009; 48: 71-88.
- 11) Gilbert D N. Once-daily aminoglycoside therapy. *Antimicrob Agents Chemother*. 1991; 35: 399-405.
- 12) Ferriols-Lisart R, Alós-Almiñana M. Effectiveness and safety of once-daily aminoglycosides: a meta-analysis. *Am J Health Syst Pharm*. 1996; 53: 1141-1150.
- 13) Slaughter R L, Cappelletty D M. Economic impact of aminoglycoside toxicity and its prevention through therapeutic drug monitoring. *Pharmacoeconomics*. 1998; 14: 385-394.
- 14) Bertino JS Jr, Rodvold KA, Destache CJ. Cost considerations in therapeutic drug monitoring of aminoglycosides. *Clin Pharmacokinet*. 1994; 26: 71-81.
- 15) Prokopczyk J, Piekarczyk A, Kaminska E. [Is therapeutic drug monitoring (TDM) in

- paediatric patients necessary?]. *Med Wieku Rozwoj.* 2001; 5: 149-155.
- 16) Sherwin C M, Svahn S, Van der Linden A, Broadbent R S, Medlicott N J, Reith D M. Individualized dosing of amikacin in neonates: a pharmacokinetic/pharmacodynamics analysis. *Eur J Clin Pharmacol.* 2009; 65: 705-713.
 - 17) José António Lopes, Sofia Jorge. The RIFLE and AKIN classifications for acute kidney injury: a critical and comprehensive review. *Clin Kidney J.* 2013; 6: 8-14.
 - 18) Japan Pharmacists Education Center. The Japanese Pharmacopoeia 16th ed. Drug Information. Tokyo: JIHO; 2011: 110-114.
 - 19) Engler D, Schellack N, Naude A, et al. A pilot study on the use of amikacin in neonates: Who should be monitored for ototoxicity? *South Afr J Infect Dis.* 2015; 30: 72-76.
 - 20) Gonzalez LS III, Spencer JP. Aminoglycosides: A practical review. *Am Fam Phys.* 1998; 58: 1811-1820.
 - 21) Picard W, Bazin F, Clouzeau B, Bui H N, Soulat M, Guilhon E, et al. Propensity-based study of aminoglycoside nephrotoxicity in patients with severe sepsis or septic shock. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014; 58: 7468-7474.
 - 22) Yang CZ, Lee J. Factors affecting successful closure of hemodynamically significant patent ductus arteriosus with indomethacin in extremely low birth weight infants. *World J Pediatr.* 2008; 4: 91-96. doi: 10.1007/s12519-008-0017-7.
 - 23) Rodieux Frederique, Wilbaux Melanie, Johannes N, van den Anker, Pfister Marc. Effect of kidney function on drug kinetics and dosing in neonates, infants, and children. *Clin Pharmacokinet.* 2015; 54, 1183-1204.
 - 24) Zhao W, Biran V, Jacqz-Aigrain E. Amikacin maturation model as a marker of renal maturation to predict glomerular filtration rate and vancomycin clearance in neonates. *Clin Pharmacokinet.* 2013; 52: 1127-1134.
 - 25) Joint Committee on Infant Hearing. Year 2007 Position Statement: Principles and Guidelines for Early Hearing Detection and Intervention Programs. *Pediatrics.* 2007; 120: 898-921.
 - 26) Hoff D S, Wilcox R A, Tollefson L M, Lipnik P G, Commers A R, Liu M. Pharmacokinetic outcomes of a simplified, weight-based, extended-interval gentamicin dosing protocol in critically ill neonates. *Pharmacotherapy.* 2009; 29: 1297-1305.
 - 27) Mercado M C, Brodsky N L, McGuire M K, Hurt H. Extended interval dosing of gentamicin in preterm infants. *Am J Perinatol.* 2004; 21: 73-77.
 - 28) Bennett J E, Dolin R, Blaser M J. *Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases.* 8th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2015.
 - 29) Gálvez R, Luengo C, Cornejo R, et al. Higher than recommended amikacin loading doses achieve pharmacokinetic targets without associated toxicity. *Int J Antimicrob Agents.*

- 2011; 38: 146–151.
- 30) Pacifici GM. Clinical pharmacokinetics of aminoglycosides in the neonate: A review. *Eur J Clin Pharmacol.* 2009; 65: 419–427.
 - 31) Contopoulos-Ioannidis DG, Giotis ND, Baliatsa DV, et al. Extended-interval aminoglycoside administration for children: A meta-analysis. *Pediatrics.* 2004; 114: 111–118.
 - 32) Mingeot-Leclercq MP, Tulkens PM. Aminoglycosides: Nephrotoxicity. *Antimicrob Agents Chemother.* 1999; 43: 1003–1012.
 - 33) Swan SK. Aminoglycoside nephrotoxicity. *Semin Nephrol.* 1997; 17: 27–33.
 - 34) Barza M, Ioannidis JP, Cappelleri JC, et al. Single or multiple daily doses of aminoglycosides: A meta-analysis. *BMJ.* 1996; 312: 338–345.
 - 35) Huth ME, Ricci AJ, Cheng AG. Mechanisms of aminoglycoside ototoxicity and targets of hair cell protection. *Int J Otolaryngol.* 2011; 2011: 937861.
 - 36) Ahmed RM, Hannigan IP, MacDougall HG, et al. Gentamicin ototoxicity: A 23-year selected case series of 103 patients. *Med J Aust.* 2012; 196: 701–704.
 - 37) Ariano RE, Zelenitsky SA, Kassum DA. Aminoglycoside-induced vestibular injury: Maintaining a sense of balance. *Ann Pharmacother.* 2008; 42: 1282–1289.
 - 38) Black FO, Pesznecker S, Stallings V. Permanent gentamicin vestibulotoxicity. *Otol Neurotol.* 2004; 25: 559–569.
 - 39) Fischel-Ghodsian N. Genetic factors in aminoglycoside toxicity. *Pharmacogenomics.* 2005; 6: 27–36.
 - 40) Karaca CT, Oysu C, Toros SZ, et al. Is hearing loss in infants associated with risk factors? Evaluation of the frequency of risk factors. *Clin Exp Otorhinolaryngol.* 2014; 7: 260–263.
 - 41) US Preventive Services Task Force. Universal screening for hearing loss in newborns: Recommendation statement. *Am Fam Phys.* 2010; 81: 185–186.
 - 42) van Donge T, Allegaert K, Gotta V, et al. Characterizing dynamics of serum creatinine and creatinine clearance in extremely low birth weight neonates during the first 6 weeks of life. *Pediatr Nephrol.* 2021; 36: 649–659.
 - 43) Salerno SN, Liao Y, Jackson W, et al. Association between nephrotoxic drug combinations and acute kidney injury in the neonatal intensive care unit. *J Pediatr.* 2021; 228: 213–219.
 - 44) James M, Bouchard J, Ho J, et al. Canadian Society of Nephrology commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Am J Kidney Dis.* 2013; 61: 673–685.
 - 45) Naeimi M, Maamouri G, Boskabadi H, et al. Assessment of aminoglycoside-induced hearing impairment in hospitalized neonates by TEOAE. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2009; 61: 256–261.

- 46) Brunton LL, Hilal-Dandan R, Knollmann BC. *Goodman and Gilman's the Pharmacological Basis of Therapeutics*. 13th ed. PA: McGraw-Hill Medical, Inc; 2017.
- 47) Bindu LH, Reddy PP. Genetics of aminoglycoside-induced and prelingual non-syndromic mitochondrial hearing impairment: A review. *Int J Audiol*. 2008; 47: 702–707.
- 48) Wu L, Li R, Chen J, et al. Analysis of mitochondrial A1555G mutation in infants with hearing impairment. *Exp Ther Med*. 2018; 15: 5307–5313.
- 49) Lee JH. Catheter-related bloodstream infections in neonatal intensive care units. *Korean J Pediatr*. 2011; 54: 363–367.
- 50) Gahlot R, Nigam C, Kumar V, Yadav G, Anupurba S. Catheter-related bloodstream infections. *Int J Crit Illn Inj Sci*. 2014; 4: 162–167.
- 51) Rybak MJ. The pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of vancomycin. *Clin Infect Dis*. 2006; 42: 35–39.
- 52) Matsumoto K, Takesue Y, Ohmagari N, et al. Practice guidelines for therapeutic drug monitoring of vancomycin: a consensus review of the Japanese Society of Chemotherapy and the Japanese Society of Therapeutic Drug Monitoring. *J Infect Chemother*. 2013; 19: 365–380.
- 53) Monteiro JF, Hahn SR, Gonçalves J, Fresco P. Vancomycin therapeutic drug monitoring and population pharmacokinetic models in special patient subpopulations. *Pharmacol Res Perspect*. 2018; 6: e00420.
- 54) Rybak MJ, Le J, Lodise TP, et al. Therapeutic monitoring of vancomycin for serious methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: A revised consensus guideline and review by the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, the Pediatric Infectious Diseases Society, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Am J Health Syst Pharm*. 2020; 77: 835–864.
- 55) de Hoog M, Mouton JW, van den Anker JN. Vancomycin: pharmacokinetics and administration regimens in neonates. *Clin Pharmacokinet*. 2004; 43: 417–440.
- 56) Maruyama H, Tanzawa A, Funaki T, Ito Y, Isayama T. Low Vancomycin trough concentration in neonates and young infants. *Pediatr Int*. 2020; doi: 10.1111/ped.14459.
- 57) Kim J, Walker SA, Iaboni DC, et al. Determination of vancomycin pharmacokinetics in neonates to develop practical initial dosing recommendations. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014; 58: 2830–2840.
- 58) Chung E, Lee SE, Abraham T, Saad NN, Gad A. Evaluation of vancomycin target trough attainment with published dosing regimens in the neonatal intensive care unit population. *J Neonatal Perinatal Med*. 2019; 12: 21–27.
- 59) Kimura T. Therapeutic drug monitoring of vancomycin in the pediatric patient. *Organ Biology*. 2012; 19: 98-102.

- 60) Zhao W, Lopez E, Biran V, Durrmeyer X, Fakhoury M, Jacqz-Aigrain E. Vancomycin continuous infusion in neonates: dosing optimisation and therapeutic drug monitoring. *Arch Dis Child*. 2013; 98: 449–453.
- 61) Frymoyer A, Hersh AL, El-Komy MH, et al. Association between vancomycin trough concentration and area under the concentration-time curve in neonates. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014; 58: 6454–6461.
- 62) Michel Baum. Neonatal Nephrology. *Curr Opin Pediatr*. 2016; 28: 170–172.
- 63) Capparelli EV, Lane JR, Romanowski GL, et al. The influences of renal function and maturation on vancomycin elimination in newborns and infants. *J Clin Pharmacol*. 2001; 41: 927-934.
- 64) Lina Gubhaju, Megan R Sutherland, Rosemary S C Horne, et al. Assessment of renal functional maturation and injury in preterm neonates during the first month of life. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2014; 307: 149-158.
- 65) Amelie Stritzke, Sumesh Thomas, Harish Amin, et al. Renal consequences of preterm birth. *Mol Cell Pediatr*. 2017; 4, 2.
- 66) Mohanharjai M. Fluid and electrolyte concepts in newborns. *Med J Armed Forces India*. 2002; 58: 182–183.
- 67) Fernandez HGC, Vieira AA, Barbosa ADM. The correlation between plasma lactate concentrations and early neonatal mortality. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2012; 24: 184–187.