

氏名（本籍）	えん どう あい じゅ (山梨県) 遠 藤 愛 樹
学位の種類	博士（薬学）
学位記番号	乙第 387 号
学位授与の日付	2023 年 3 月 19 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 2 項該当
学位論文題目	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

論文審査委員	(主査) 教授 花輪 剛久
	教授 西川 元也 教授 東 達也
	教授 真野 泰成 准教授 根岸 健一

論文内容の要旨

新生児は、出生直後は母体からの抗体移譲により種々の微生物に対抗する免疫能を有しているが、その抗体も数日で消失する。そのため、母乳中に含まれる抗体を経口摂取することでさらに継続的な免疫能を獲得することができる。生後 2-3 か月が経過すると、自身の免疫機能が活動し始め、徐々に自身の免疫能だけで生活することができるようになる。しかし、低出生体重児は、様々な臓器が未発達な状態で出生するため、免疫機能が賦活化するまでに正常出生体重児よりも時間を有する。また、低出生体重児は消化管の機能も未熟のため、必要な量の栄養を母乳から吸収できないため、中心静脈カテーテルもしくは末梢挿入型中心静脈カテーテルを留置し、糖質、電解質、アミノ酸、脂肪分などを投与することが多い。しかし、上述の様な栄養補給は低出生体重児にとって、出生後しばらくの間、十分な免疫能を備えない状態が継続するため、新生児集中治療室（Neonatal intensive care unit ; NICU）病棟で医療者によるケアの下、全身管理を行いながら成長を促していく。通常、長期のカテーテル留置は感染症のリスクを伴い、免疫能が未熟な低出生体重児では、そのリスクは非常に高い。

感染症を起こす微生物の多くは細菌性で、細菌は目視で確認することはできない。そして、新生児、特に低出生体重児では体内に侵入し、感染症を起こしても本人の訴えが乏しいため、血液検査の結果やバイタルなどを細かに確認し感染症の有無を確認していく。しかし、感染部位の特定は困難であるため、感染症の兆候が認められた場合は新生児に起こりうる細菌感染を想定し、当初は経験的治療（エンピリックセラピー）としてβ-ラクタム系抗菌薬+

アミノグリコシド系抗菌薬 (Aminoglycosides ; AGs) が投与される。同時に各種培養採取や検査などを行いながら、感染症の有無の再確認と感染部位などを特定する。その中で、しばしば経験するのが栄養補給に必要な輸液を投与するための血管内留置カテーテルによる感染、すなわちカテーテル関連血流感染 (Catheter Related Blood Stream Infection ; CRBSI) である。CRBSI は主にグラム陽性菌による感染が多く、最も注意する細菌としては毒性が強く、使用できる抗菌薬が限られているメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (Methicillin resistant Staphylococcus aureus ; MRSA) である。新生児における MRSA に対する治療は、バンコマイシン (Vancomycin ; VCM) を用いることが一般的である。

AGs は抗菌薬の歴史は長く、グラム陰性菌に対する活性が強く、また β -ラクタム系抗菌薬の治療効果を上げるシナジー効果を有するため、古くから感染症治療に使用されている水溶性の薬剤である。副作用としては腎機能障害と第 8 脳神経障害 (聴覚障害) が一般的であり、他の薬剤に比べてもその頻度は高い。以前は、半減期の短さから 1 日 3 回投与を基本としてきたが、最近では成人において PK-PD (薬物動態学・薬力学) 理論に基づいて、1 日 1 回投与 (Once daily; OD) が推奨されており、良好な治療効果も得られている。また、OD は、1 日に複数回投与に比べ腎障害のリスクを減少させることが多数報告されており、治療効果を上げるだけでなく、副作用予防にも有効とされる。そのため、成人における AGs の使用に関する日本の感染症治療ガイドラインでも OD を推奨しており、ピーク値及びトランプ値の治療薬物濃度モニタリング (Therapeutic Drug Monitoring ; TDM) を用いてコントロールすることが示されている。しかし、新生児では海外を含め成人の治療ガイドラインを基に設定されているが、治療効果と安全性を担保するデータは少ない。山梨県立中央病院の NICU 病棟では、菌の感受性試験を基に AGs のうちアミカシン (Amikacin ; AMK) を治療薬として用いているが、新生児での有効性と安全性に関するデータは乏しい。

VCM は、 β -ラクタム系抗菌薬が無効なグラム陽性菌に対する活性を有する水溶性薬剤である。治療効果は治療曲線下面積 (Area under the curve; AUC) に依存することが成人のデータで示されており、MRSA に対する活性は $AUC400 \mu g \cdot hr/mL$ 以上で有効とされる。副作用は、腎障害が一般的であり、近年 $AUC600 \mu g \cdot hr/mL$ 以上で発現頻度が上昇すると報告がある。そのため、米国 (2020 年) および日本 (2022 年) から発出されたガイドラインでは AUC を $400-600 \mu g \cdot hr/mL$ に推移させるために TDM を行い、ピーク値・トランプ値を測定しながら調節することを推奨している。しかし、新生児では分布容積 (Volume of Distribution ; Vd) の個人差や日齢での変化、さらに腎機能の発達状態で VCM のクリアランスが大きく変動するため、明確な使用方法に関しては依然、言及されていない。そのため、世界的な新生児抗菌薬のレジメンの基になっている Nelson レジメンを使用し、治療に反映させているが、血中濃度のばらつきが大きく、正確性に欠けるといふ欠点がある。

上述した様に、新生児の感染症治療には AMK や VCM など、TDM を必要とする薬剤が一般的に使用されているが、エビデンスやガイドラインが乏しく、治療効果と安全性が充分担保されているとは言えない。本論文では、これらの薬剤の治療方法を確立することを目標に、新たなガイドライン構築の礎とするため、以下の研究を行い、得られた知見について記述する。

第1章では、AMKと聴覚障害の関係性について研究をまとめた。新生児における聴覚障害はその後の成長過程において大きな影響を及ぼすため、避けるべき障害である。AMKを含むAGsによる聴覚障害は以前から血中濃度との関連性を示唆する報告はあるが、その数値に関する報告はほとんどなく、また新生児に関しては更に少ない。本研究では、新生児においてAMKの血中濃度がトラフ値で $10\mu\text{g/mL}$ 以上で起こりやすいことが判明した。また、成人では腎機能評価をするためのバイオマーカーとして血清クレアチニン（Serum creatinine ; SCr）値が一般的に使用されるが、新生児においては母親からの移譲や腎機能が未熟のためPoor markerとされている。そのため、腎排泄型の薬剤のクリアランスの指標として適当な物がなかった。しかし、今回の報告で、少なくともAMKはSCr値と関連することが判明した点も特筆すべき内容である。

第1章で報告したAMKと血中濃度との関連性から、新生児科医と相談のうえODを導入した。その中でトラフ値が $10\mu\text{g/mL}$ 未満に推移するために、腎機能が未発達な早産児（この場合、体重 $1,000\text{g}$ 未満児）に対しては隔日投与を用いた。第2章では、その両投与方法における副作用発現（腎障害と聴覚障害）の差を検討した。腎機能への影響についてOD群と隔日投与群で比べたところ、腎障害の頻度は隔日投与群で多く、またSCr値の上昇も隔日投与群で高かった。しかし、OD群に比べ隔日投与群はより低体重児に使用されており、SCr値の差をAMK非投与群で比べたところ、両群で差はなかった。このことから、OD群と隔日投与群では腎障害の差はないと考える。一方聴覚障害においては、OD群と隔日投与群で差はなかった。また、AMK以外の聴覚障害に影響する要因についても今回の症例で検討したが、顕著に関わる因子は認められなかった。以上の結果から、OD及び隔日投与での副作用発現に大きな差はなく、第1章の結果を踏まえて考えると、TDMを行いながらトラフ値を $10\mu\text{g/mL}$ 未満に推移させ（腎障害予防には $4\mu\text{g/mL}$ 未満）、長期間投与（14日以内）にならないように管理することが重要であると結論づけた。

第3章では、VCMの投与方法について検討を行った。低出生体重児は、成人に比べ体液量が多いことや腎機能が未発達であることなどから、Vdやクリアランスなどのパラメーターが成人と比べ大きく異なることが報告されている。そのため、Nelsonレジメンなどを基に投与量と投与方法を決定し投与してきたが、TDMを行うとばらつきが大きく、その後の投与方法も開始時より大きく変更することもしばしば経験した。そのため、初回から安定した血中濃度推移と投与計画を行うために我々は新たな指標として、既存の項目（在胎週数、日齢、体重、血清クレアチニン値）に加え、尿量とLactateを加えた新規6項目による投与方法の新たな構築を目的として後方視的に検討した。その結果、20例中18例（90%）で初回投与から適切な濃度に推移するための用法を確立することができた。この6項目指標による投与方法は、1日1日で変動する新生児のクリアランスにも適合できる可能性を示している。これにより、初回投与時から適切な血中濃度推移が既存のレジメンよりも安定して行える可能性が示唆された。

第4章では、VCMの治療に対して第3章で構築した新規6項目を導入したその後の結果について記述した。症例数は少ないものの、7例中6例（86%）で新規6項目によるVCMの投与方法が合致しており、初回から安定した血中濃度推移ができていることを確認した。

実際、VCMの治療効果と副作用発現に影響する1日投与量が、初回から維持投与時で変えることなくほぼ同等であった症例は4例であり、有効性が示唆された。これにより、VCMの投与における安定した治療効果と副作用予防に貢献できるものと考えられた。

日本における新生児の薬物療法は、倫理的配慮から治験を実施することが少なく、成人の治療を基準にしながら、手探りでの情報と経験を基に治療を行っている。薬剤師は其中で、得られた情報からエビデンスやガイドラインに還元できるようにデータをまとめながら、治療に貢献していくことが望まれている。今回の研究では、新生児におけるTDMを必要とする抗菌薬に対して、治療効果と副作用における新たなガイドライン構築の礎となる結果を示した。これにより、新生児の抗菌薬治療が既存の方法に比べ安心、安全な治療に貢献できると考える。

論文審査の結果の要旨

【本論文の背景】

低出生体重児は、様々な臓器が未発達な状態で出生するため、免疫機能が賦活化するまでに正常出生体重児よりも時間を有する。特に、消化管の機能も未熟のため、必要な量の栄養を母乳から吸収できない。そのため、新生児集中治療室（Neonatal intensive care unit ; NICU）病棟で中心静脈カテーテルなどによる糖質、電解質、アミノ酸、脂肪分などを投与することが多い。しかし、長期のカテーテル留置はカテーテル関連血流感染（Catheter Related Blood Stream Infection ; CRBSI）のリスクが高い。

新生児に起こりうる細菌感染は経験的治療としてβ-ラクタム系抗菌薬＋アミノグリコシド系抗菌薬（Aminoglycosides ; AGs）が投与される。しかし、新生児への投与量は海外を含め成人の治療ガイドラインを基に設定されているが、治療効果と安全性を担保するデータは少ない。山梨県立中央病院のNICU病棟では、菌の感受性試験を基にAGsのうちアミカシン（Amikacin ; AMK）を治療薬として用いているが、新生児での有効性と安全性に関するデータは乏しい。また、CRBSIではメチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）に対する注意が必要となる。新生児におけるMRSAに対する治療は、バンコマイシン（Vancomycin ; VCM）を用いることが一般的だが、新生児では分布容積（Volume of Distribution ; Vd）の個人差や日齢での変化、さらに腎機能の発達状態でVCMのクリアランスが大きく変動するため、明確な使用方法に関しては依然、言及されていない。そのため、世界的な新生児抗菌薬のレジメンの基になっているNelsonレジメンを使用し、治療に反映させているが、血中濃度のばらつきが大きく、正確性に欠けるという欠点がある。

本研究は、これらの薬剤の治療方法を確立するために、新たなガイドラインの礎を構築することを目的とした。

【低出生体重児におけるアミカシン（AMK）の血中濃度と副作用の関連性】

新生児における聴覚障害はその後の成長過程に大きく影響する障害である。AMKを含むAGsによる聴覚障害は以前から血中濃度との関連性を示唆する報告はあるが、具体的な数値に関する報告はなかった。本研究では、後方視的な検討から、新生児はAMKの血中濃度がトラフ値で $10\mu\text{g/mL}$ 以上で聴覚障害が起こりやすいことを明らかにした。

【新生児における AMK 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】

AMKの腎機能への影響について1日1回投与（Once daily; OD）群と隔日投与群で比べたところ、腎障害の頻度、聴覚障害においては、OD群と隔日投与群で差はなかったことから、OD及び隔日投与での副作用発現に大きな差はなかった。上述の結果から、TDMを行いながらトラフ値を $10\mu\text{g/mL}$ 未満に推移させ（腎障害予防には $4\mu\text{g/mL}$ 未満）、長期間投与（14日以内）にならないように管理することが重要であると結論づけた。

【低出生体重児および乳児におけるバンコマイシン（VCM）の適切な投与に関する新たな指標】

低出生体重児は、成人に比べ体液量が多いことや腎機能が未発達であることなどから、Vd やクリアランスなどのパラメーターが成人と比べ大きく異なる。そのため、Nelson レジメンなどを基に投与量と投与方法を決定してきたが、TDM を行うとばらつきが大きく、投与方法の大幅な変更が必要となることがあった。そのため、初回から安定した血中濃度推移と投与計画を行うために我々は新たな指標として、既存の項目（在胎週数、日齢、体重、血清クレアチニン値）に加え、尿量と Lactate を加えた新規 6 項目による投与方法の新たな構築を目的として後方視的に検討した。その結果、20 例中 18 例（90%）で初回投与から適切な濃度に推移するための用法を確立することができた。

【低出生体重児及び乳児に対する VCM の 6 項目指標の臨床応用における効果】

VCM の治療に対して上記研究で構築した新規 6 項目を導入したその後の結果について調査した。症例数は少ないものの、7 例中 6 例（86%）で新規 6 項目による VCM の投与方法が合致しており、初回から安定した血中濃度推移ができていることを確認した。実際、VCM の治療効果と副作用発現に影響する 1 日投与量が、初回から維持投与時で変えることなくほぼ同等であった症例は 4 例であり、有効性が示唆された。これにより、VCM の投与における安定した治療効果と副作用予防に貢献できるものと考えられた。

【結論】

日本における新生児の薬物療法は、倫理的配慮から治験を実施することが少なく、成人の治療を基準にしながら、手探りでの情報と経験を基に治療を行っている。薬剤師は其中で、得られた情報からエビデンスやガイドラインに還元できるようにデータをまとめながら、治療に貢献することが望まれている。本研究で得られた結果は今後の新生児に対するより安全、安心な抗菌薬治療の実現に貢献するものと考えられることから、本論文は、博士（薬学）の学位論文として十分に価値あるものとして認められる。