

令和 5 年 5 月 19 日現在

機関番号：14101

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2021～2022

課題番号：21K20714

研究課題名（和文）小児患者の抗菌薬初期投与設計のアルゴリズムおよびノモグラムの作成

研究課題名（英文）Creations of algorithm and nomogram for initial dosing regimen of antibiotics in pediatric patients

研究代表者

加藤 秀雄 (Kato, Hideo)

三重大学・医学部附属病院・准教授

研究者番号：00905432

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 1,500,000 円

研究成果の概要（和文）：小児の抗菌薬試験は、倫理的、実践的、および経済的な考慮事項のためにほとんど実施されておらず、小児患者を対象とした各抗菌薬のPharmacokinetics/Pharmacodynamics (PK/PD) パラメータおよび至適投与法を明らかにすることは临床上重要である。本研究では、小児患者において、バンコマイシンの血中トラフ濃度10-15 mg/Lが最適なトラフ濃度であること、アミカシンの最小血中濃度が10 mg/Lを超えないことを明らかにした。また、乳児において、7.5 mg/kg/日未満のゲンタマイシン投与量が効果的で安全なレジメンであることを示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は、身体的発達過程にある小児を対象とした抗菌薬のPK-PDパラメータおよび至適投与法を多角的に評価した研究であり、本研究テーマの問題点を補完するものである。これらの成果を発展することで、より詳細な分類での至適投与法を明らかにすることができ、投与量の最適化による薬剤費および有害事象による医療費の軽減も期待でき、社会的意義のある研究成果である。

研究成果の概要（英文）：Few studies for antibiotic therapy in pediatric patients have been conducted due to ethical, practical, and economic considerations, and thus, establishment of pharmacokinetics-pharmacodynamics parameters and optimal dosage regimens are clinically important. In this present study, it has been revealed that vancomycin trough level of 10-15 mg/L and amikacin minimum concentration of below 10 mg/L are superior benefit for pediatric patients. Moreover, gentamicin dosages below 7.5 mg/kg/day are effective and safe for use in infant patients.

研究分野：医療薬学

キーワード：小児 抗菌薬投与設計 PK/PDパラメータ

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

近年、世界中で薬剤耐性菌に起因する死亡者数が増加しており、その原因の一つとして、抗微生物薬の不適切な使用が挙げられる。そのため、世界保健機関 (WHO) によって、抗微生物薬の適正使用を含めたグローバル・アクションプランが採択された。しかしながら、抗微生物薬の薬物動態/薬力学 (PK/PD) パラメータである AUC (area under the curve) /MIC (minimum inhibitory concentration)、C<sub>max</sub>/MIC、Time above MIC で一定の評価が得られていない。また、臨床試験において、各被験者から得られる薬物動態評価用の採血は数点以内と限られており、小児患者を対象とした臨床試験では、さらに薬物動態情報を得ることが困難となっている。つまり、PK/PD パラメータの整備および小児患者における初期投与設計アルゴリズムおよびノモグラムの作成が喫急の課題となっている。

本研究の問題点は、添付文書やガイドラインに記載されている投与量では十分な効果が得られていないという現状があり、また、そのガイドライン等で推奨とされている用法・用量の根拠となる用量設定試験に特定の背景を有する患者が含まれておらず、特に、新生児や乳児の薬物動態は成人の薬物動態から外挿することはできないと報告されている。

### 2. 研究の目的

小児患者における各抗菌薬の PK/PD パラメータおよび至適投与量を明らかにするために、後方視的研究 (症例報告) メタ解析 (システマティックレビュー) および基礎研究を実施した。

### 3. 研究の方法

3-1. **Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA)** を含むグラム陽性球菌感染症におけるバンコマイシン (VCM) の至適トラフ濃度の検討

2020年3月までに、VCMのトラフ値を測定した18歳以下の小児患者の死亡率と腎毒性の発現率を、Scopus、EMBASE、Cochran Central Register of Controlled Trials、PubMed および CINAHL といったデータベースを用いて網羅的に検索し、VCM トラフ濃度別に、メタ解析を実施した。

3-2. 小児患者における血中アミカシン (AMK) 濃度と有効性および安全性の関係

2021年12月までに、日本人の小児患者における血中 AMK 濃度を報告した研究を、PubMed、医中誌および CINAHL を用いて網羅的に検索し、小児患者における AMK の PK/PD パラメータを調査した。

3-3. 乳児患者におけるゲンタマイシン (GM) の至適投与量の調査

GM が投与された3名の乳児患者についての症例報告および2022年6月までに PubMed、CINAHL および医中誌といったデータベースに掲載され、乳児の GM に関連のある論文のレビューを介して、GM の最適投与量を調査した。

3-4. 体外式膜型人工肺 (ECMO) を施行した乳児患者における VCM の薬物動態の報告

ECMO 施行下に VCM が投与された1名の乳児患者における VCM の薬物動態 (クリアランス, CL; 分布容積, V<sub>d</sub>; 半減期, t<sub>1/2</sub>) を、以下の式を用いて算出した:  $C = C_0 \times e^{-kt}$ ,  $C_{\text{trough}} = (S \times F \times \text{投与量}) / e^{-k\tau}$ ,  $CL = k \times V_d$ .

3-5. 誤嚥性肺炎モデルにおけるセフトリアキソン (CTRX) の PK 研究

感染4日および1日前にシクロホスファミドをそれぞれ150、100 mg/kg の用量で腹腔内投与することで、免疫低下状態となったマウスに、*Streptococcus pneumoniae* を経口投与し感染を惹起させた。細菌の接種から2時間後に CTRX の皮下投与を開始した。CTRX の投与開始から、15分、30分、1時間、2時間、4時間、8時間、12時間、24時間後に心穿刺にて採血を行い、血液中の CTRX 濃度を測定した。また、同タイミングにて、肺組織を採取し、肺組織中の CTRX 濃度を測定した。CTRX 濃度は、高速液体クロマトグラフィ-分析計 (HPLC) を用いて測定した。

### 4. 研究成果

4-1. **MRSA** を含むグラム陽性球菌感染症における VCM の至適トラフ濃度の検討

対象期間内で検索した770報の文献のうち、7報が適格基準に該当した。そのうち、3報は VCM トラフ濃度が10 mg/L 未満で治療された小児患者と10 mg/L 以上で治療された小児患者を、4報は VCM トラフ濃度が15 mg/L 未満で治療された小児患者と15 mg/L 以上

で治療された小児患者を比較していた。死亡率のデータは4報から抽出され、そのうち2報ではVCMトラフ濃度の閾値が10 mg/Lに設定され、残りの2報では15 mg/Lに設定されていた。VCMトラフ濃度の閾値を10 mg/Lに設定した研究における死亡率は、高トラフ群よりも低トラフ群の方が有意に高かった(OR = 3.21, 95% CI 1.74–5.91)。注目すべき点として、VCMトラフ濃度の閾値を15 mg/Lに設定した研究で、低トラフ群が高トラフ群よりも死亡率が有意に低かった(OR = 0.31, 95% CI 0.10–0.95)。腎毒性の発現率に関して、VCMトラフ濃度の閾値を10 mg/Lに設定した1つの研究では、高トラフ群で腎毒性の発現率が有意に高値を示した(OR = 0.06, 95% CI 0.03–0.12)。同様に、VCMトラフ濃度の閾値を15 mg/Lに設定した4つの研究から集められたデータは、低トラフ群と比較して、高トラフ群で有意に高い腎毒性の発現率を示した(OR = 0.28, 95% CI 0.12–0.65)。したがって、グラム陽性球菌に感染した小児患者に対するVCMの至適トラフ濃度が10-15 mg/Lであることを明らかにした。

#### 4-2. 小児患者におけるAMK濃度と有効性および安全性の関係

電子データベースから検索した75報の文献のうち、10報が選択基準を満たした。9報が1980年代に報告されており、2019年に報告された論文は1報のみだった。一方、日本人の小児患者を除いたAMK濃度を調査した論文は1787件で、1975年から2021年までの幅広い期間で報告されていた。選択基準を満たした10報すべてで、AMKの最大血中濃度(C<sub>max</sub>)を報告していたが、最小血中濃度(C<sub>min</sub>)に関しては1報のみの報告であった。さらに、MICを報告した研究は2報であり、平均C<sub>max</sub>/MICは6.4(2.9-11.7)であった。臨床効果を報告した5つの研究に含まれたすべての患者で、臨床症状の改善が認められた。細菌学的効果を報告した3つの研究に含まれたすべての患者で、培養陰性が認められた。有害事象を報告した5つの研究のうち1つの研究で、AMKによる有害事象が報告されており、C<sub>min</sub>が10 mg/Lを超えていた。1回の投与量とAMK濃度(C<sub>max</sub>およびC<sub>min</sub>)の関係を解析したところ、1回投与量が増えるにつれて、より高いAMK濃度が達成された(C<sub>max</sub>, R<sub>2</sub> = 0.78; C<sub>min</sub>, R<sub>2</sub> = 0.57)。本調査より、日本人の小児患者におけるAMKのPKがまだ十分に調査されていないことが示され、特に、C<sub>max</sub>/MIC比に関するデータが不足していた。一方、C<sub>min</sub>と有害事象との関連性はいくつかの論文で提示されていたため、日本人の小児患者に最適なC<sub>min</sub>として、10 mg/Lであることを示した。

#### 4-3. 乳児患者におけるGMの至適投与量の調査

3名の乳児患者は、尿路感染症または*Enterobacter aerogenes*によって引き起こされた菌血症に対してGM(5.6–7.5 mg/kg/日)が投与された。GMの血中トラフ濃度(C<sub>trough</sub>)およびピーク濃度(C<sub>peak</sub>)は、それぞれ0.2-1.8 mg/Lおよび8.9 mg/Lであった。GMが9.0 mg/kg/日で投与された患者のC<sub>trough</sub>は3.3 mg/Lであり、尿量の減少が認められた。他の2名の患者では、臨床症状が改善し、かつ、有害事象は認められなかった。さらに、GMが投与された乳児患者に関する3つの研究をレビューした。これらの研究では、グラム陰性病原体感染症および大腸菌と腸球菌によって引き起こされた尿路感染症に対して、GMが使用された。GMが2.2-7.5 mg/kg/日で投与された患者のC<sub>trough</sub>およびC<sub>peak</sub>は、それぞれ0.58-2.15 mg/Lおよび4.67-8.88 mg/Lであった。すべての患者は、有害事象なしで治癒した。以上より、7.5 mg/kg/日未満のGMの投与量は、乳児患者に対して効果的で安全なレジメンである可能性が示唆された。しかしながら、乳児患者におけるGMの最適な投与レジメンは議論の余地があり、利用できるデータは限られていた。今後、多施設共同研究を視野に入れた研究が必要である。

#### 4-4. ECMOを施行した乳児患者におけるVCMの薬物動態の調査

中程度の腎機能障害が認められた乳児(生後2か月)は、ECMO療法中の肺炎の予防のために、8時間ごとに12.0 mg/kgのVCMが開始された(X日目)。X+3日目に測定されたVCMの血中トラフ濃度は27.1 mg/Lであったため、VCMが中止された。VCM投与中止の24時間後のVCMトラフ濃度は18.6 mg/Lに減少し、12時間ごとに9.0 mg/kgがX+5日目から再開された。X+6日目に、VCMトラフ濃度は36.1 mg/Lに増加し、VCM療法は再び中止された。X+7日目に、VCMトラフ濃度は22.4 mg/Lに低下した。この乳児におけるVCMの薬物動態プロファイルは以下の通りであった: CL = 0.053 L/kg/hr, V<sub>d</sub> = 2.19 L/kg, t<sub>1/2</sub> = 29.5 hr。以上より、VCMの1日1回投与がt<sub>1/2</sub>の延長のために適切である可能性を示し、ECMO療法を受けている乳児では、VCMの適切な投与量を決定するためには、さらなる研究が必要であることを報告した。さらに、VCMトラフ濃度の早期かつ頻繁なモニタリングは、VCMのような腎毒性を有する薬物とECMO療法の両方を受けている乳児にとって重要であることが考えられた。本調査は、ECMO療法を受けている乳児に対するVCM療法のさらなる発展を促進するものと期待される。

#### 4-5. 誤嚥性肺炎モデルにおけるセフトリアキソン(CTRX)のPK研究

各タイミングの血液および肺組織を採取した。また、HPLCにおけるCTRXの測定系も確立しており、現在、ヒトのCTRX血中濃度を模擬する投与方法を検討している。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Kato Hideo, Hagihara Mao, Okudaira Masami, Asai Nobuhiro, Koizumi Yusuke, Yamagishi Yuka, Mikamo Hiroshige	4. 巻 58
2. 論文標題 Systematic review and meta-analysis to explore optimal therapeutic range of vancomycin trough level for infected paediatric patients with Gram-positive pathogens to reduce mortality and nephrotoxicity risk	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Antimicrobial Agents	6. 最初と最後の頁 106393 ~ 106393
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.ijantimicag.2021.106393	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Kato Hideo, Hamada Yukihiro	4. 巻 19
2. 論文標題 Amikacin Therapy in Japanese Pediatric Patients: Narrative Review	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 International Journal of Environmental Research and Public Health	6. 最初と最後の頁 1972 ~ 1972
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/ijerph19041972	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Kato Hideo, Hagihara Mao, Matsuda Hiroko, Iwamoto Takuya	4. 巻 19
2. 論文標題 Gentamicin Pharmacokinetics and Optimal Dosage in Infant Patients: A Case Report and Literature Review	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 International Journal of Environmental Research and Public Health	6. 最初と最後の頁 15360 ~ 15360
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/ijerph192215360	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Shiraishi Chihiro, Kato Hideo, Imai Hiroshi, Iwamoto Takuya	4. 巻 20
2. 論文標題 Impact of Extracorporeal Membrane Oxygenation in an Infant Treated with Vancomycin: A Case Report	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 International Journal of Environmental Research and Public Health	6. 最初と最後の頁 1839 ~ 1839
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/ijerph20031839	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 森川祥彦、加藤秀雄、鳥羽修平、梅津健太郎、今井寛、岩本卓也
2. 発表標題 体外循環装置施行下でバンコマイシンによる術後感染予防を行った乳児の1例
3. 学会等名 日本薬学会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究協力者	萩原 真生  (Hagihara Mao)  (70647586)	愛知医科大学・分子疫学・疾病制御寄附講座・准教授   (33920)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------