

〈原 著〉

月経後週数を考慮した新生児・乳児におけるバンコマイシンの初期投与量の検討

清水 祐一^{1,2)}・鹿間 芳明^{2,3)}・山下 恵²⁾
横谷チエミ²⁾・今川 智之^{2,3)}*Determination of the Initial Dosage of Vancomycin in Neonates and Infants Based on the Postmenstrual Age*Yuichi SHIMIZU^{1,2)}, Yoshiaki SHIKAMA^{2,3)}, Megumi YAMASHITA²⁾,
Chiemi YOKOYA²⁾ and Tomoyuki IMAGAWA^{2,3)}¹⁾Department of Pharmacy, Kanagawa Children's Medical Center, ²⁾Infection Control and Prevention Service Office, Kanagawa Children's Medical Center, ³⁾Department of Infectious Disease and Immunology, Kanagawa Children's Medical Center

(2022 年 11 月 3 日受付・2023 年 8 月 5 日受理)

要 旨

バンコマイシン (VCM) はメチシリン耐性黄色ブドウ球菌; Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) 感染症などに有用な抗菌薬である。新生児・乳児における VCM 投与量は出生後週数と体重に基づき投与設計されることが多いが、実測トラフ値と目標トラフ値にしばしば乖離がみられる。出生後週数だけでなく、在胎週数がトラフ値に影響するかを明らかにするため、2016 年 1 月から 2021 年 12 月に新生児集中治療管理室; Neonatal Intensive Care Unit (NICU) で VCM が投与された 206 例のうち、VCM 投与開始 4 回以降投与直前にトラフ値が測定された 84 例を対象に投与量・トラフ値・血清クレアチニン値の検討を行った。在胎週数は出生後週数と合わせた月経後週数 (postmenstrual age; PMA) で検討を行った。出生後 1 週未満と 1 週以降での投与量とトラフ値に有意な差は認められなかった。在胎週数については、PMA が 37 週未満の児における投与量は 37 週以上の群と比較し、有意に低用量であったが、トラフ値に有意な差は見られなかった。以上より、体重変化が大きく、腎機能の未熟な早産児は低用量で目標トラフ値を達成できると考えられるため、PMA を考慮して投与設計を行うことで初期から適切に血中濃度を管理することができると考えられる。

Key words: バンコマイシン, 新生児, 乳児, 在胎週数, 月経後週数

緒 言

バンコマイシン (VCM) はメチシリン耐性黄色ブドウ球菌; Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) 感染症などに有用な抗菌薬であり、小児における Therapeutic drug monitoring (TDM) の目標はトラフ値 10 µg/mL 以上が推奨されている^{1,2)}。

VCM の薬物動態より、成人においては腎機能に応じた投与量設計が必要とされ、様々な投与プログラムが報

告されている^{3,4)}。しかし、小児ではクリアランス効率が高く、投与設計は成人と異なる^{5,6)}。さらに、新生児・乳児においてはクリアランスや体重の変化が大きい⁵⁾ため、小児とも異なった投与設計が必要になる。新生児・乳児における VCM 投与量は、生後 1 週までの新生児は 1 回 10~15 mg/kg、1 日 2 回 (12 時間ごと)、生後 1 週以後の新生児は 1 回 10~15 mg/kg、1 日 3 回 (8 時間ごと)⁷⁾や、1 カ月~12 カ月の児では 15 mg/kg、6 時間ごと⁸⁾と記載されているように、出生後週数と体重に基づき投与設計されることが多い。しかし、出生後週数と体重に基づく投与設計では実測トラフ値と目標トラフ値にしばしば乖離がみられるため、出生後 1 週未満と出生後 1 週以

¹⁾神奈川県立こども医療センター薬剤科, ²⁾神奈川県立こども医療センター感染制御室, ³⁾神奈川県立こども医療センター感染免疫科

表 1 患者背景

男児, n / 女児, n	48 (57.1%) / 36 (42.9%)	
出生時体重, g (IQR)	1354 (661, 2462)	
投与時体重, g (IQR)	1780 (1034, 2691)	
投与時出生後週数, 週 (IQR)	5.71 (3.14, 10.57)	
在胎週数, 週 (IQR)	29.71 (25.57, 36.93)	
月経後週数, 週 (IQR)	38.71 (33.79, 42.93)	
トラフ値測定直前投与量, mg/kg/day (IQR)	30.66 (27.78, 42.26)	
初回トラフ値, µg/mL (IQR)	11.90 (8.55, 16.35)	
VCM 投与期間, day (IQR)	7 (5, 10)	
適応疾患, n (重複含む)	血流感染	20
	呼吸器感染	21
	尿路感染症	3
	MRSA 保菌患者の周術期	12
	その他	31
検出菌, n (重複含む)	<i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA)	31
	<i>Staphylococcus epidermidis</i> (Methicillin-resistant)	8
	<i>Staphylococcus aureus</i> (Methicillin-susceptible)	4
	<i>Staphylococcus capitis</i> (Methicillin-resistant)	3
	<i>Staphylococcus lugdunensis</i> (Methicillin-resistant)	3
	コアグラールゼ陰性ブドウ球菌	3
	<i>Enterococcus faecalis</i>	2
	<i>Enterococcus faecium</i>	2
	<i>Staphylococcus caprae</i> (Methicillin-resistant)	2
	<i>Acinetobacter baumannii</i> complex	1
	<i>Bacillus cereus</i> group	1
	<i>Bacillus</i> sp.	1
	<i>Citrobacter freundii</i> complex	1
	<i>Enterobacter cloacae</i> complex	1
	<i>Klebsiella aerogenes</i>	1
基礎疾患, n (重複含む)	循環器・心疾患	37
	脳神経疾患	22
	消化器疾患	15
	染色体異常	12
	呼吸器疾患	9
	内分泌疾患	1

名義変数は n, 連続変数は中央値 (IQR; interquartile range) で表記

降の児で投与量とトラフ値の検討を行った。抗菌薬 TDM 臨床実践ガイドライン 2022 では、小児対象の VCM の投与について 60 mg/kg/day を基本として週齢・年齢による投与設計を提案している⁹⁾。新生児の投与設計に在胎週数を考慮することが有用^{10~13)}との報告もあり、在胎週数がトラフ値に影響するかを明らかにし、新生児・乳児における VCM の初期投与量の検討を行った。

方 法

2016 年 1 月から 2021 年 12 月に新生児集中治療管理室; Neonatal Intensive Care Unit (NICU) で VCM が投与された 206 例中、初回投与から 4 回目以降にトラフ値が測定された 84 例とした。在胎週数、出生後週数、トラフ値測定日の体重、VCM 投与前後の血清クレアチニ

ン値、VCM トラフ値、トラフ値測定直前の投与量を電子カルテより後方視的に調査した。

MRSA 感染症のガイドライン改訂版 2019⁷⁾ および抗菌薬 TDM 臨床実践ガイドライン 2022⁹⁾ の分類と実投与量とトラフ値の比較を行った。

月経後週数 (postmenstrual age; PMA) では、正期産である在胎 37 週以上 42 週未満を基準として、PMA37 週未満、37 週以上 42 週未満、42 週以上 46 週未満、46 週以上 50 週未満、50 週以上で投与量とトラフ値の比較検討を行った。なお、PMA とは在胎週数に出生後週数を加算したものである。

VCM トラフ値はコバス®試薬バンコマイシン III (Roche) を用いて測定し、得られたトラフ値より TOWA-TDM (東和薬品株式会社) を用いて、ベジアン法によりパラメータを算出した。母集団パラメータ

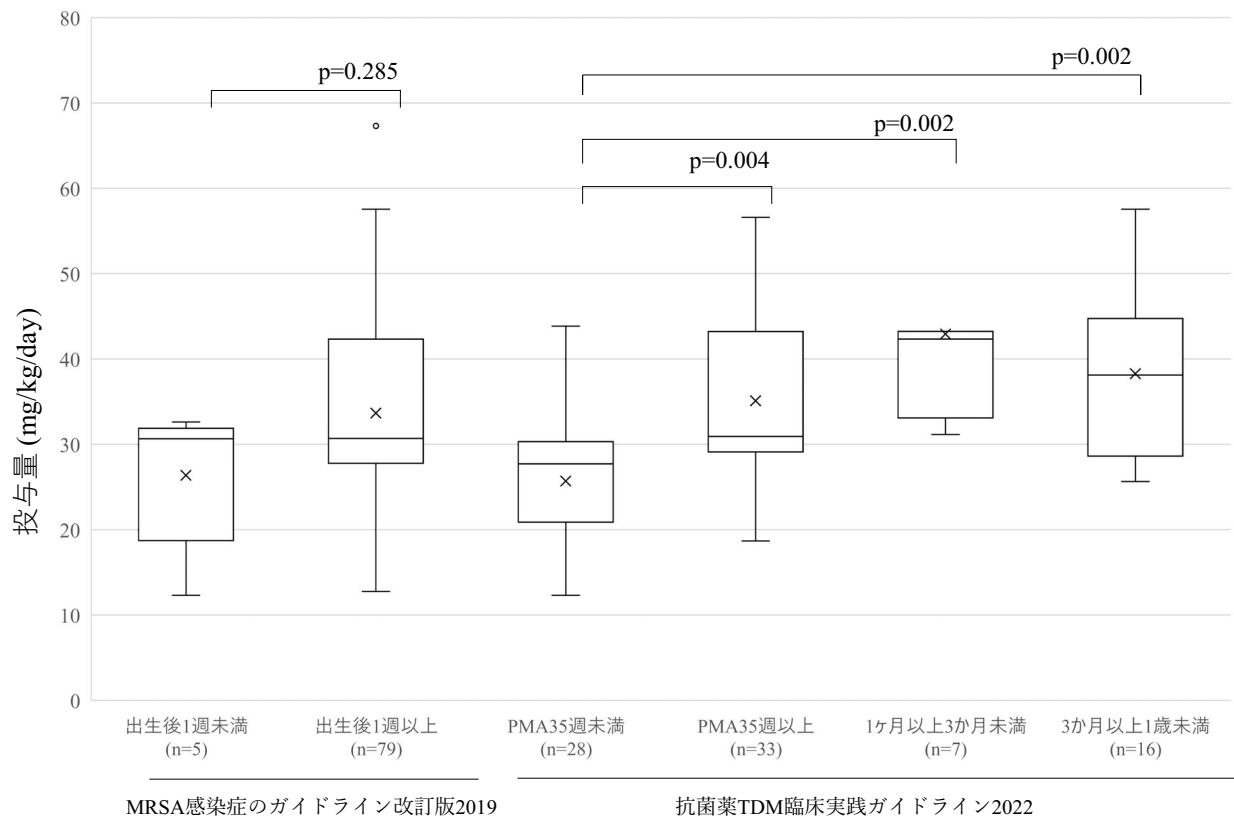


図1 VCM 投与開始時週数と投与量

は Yasuhara らが報告した小児患者の母集団パラメータ¹⁾を選択した。

統計解析は IBM SPSS Statistics version 22 (IBM, Armonk, NY, USA) を使用し、VCM 推奨投与量と実投与量、VCM 投与前後での血清クレアチニン値の変化については Wilcoxon signed-rank test を用いた。多群間の比較は Kruskal-Wallis test を用い、各群の比較は Mann-Whitney U test を用いた。p<0.05 を有意水準とした。

本研究は個人情報やプライバシーの保護について十分配慮し、当センターの倫理委員会の審査を受け、承諾を得ている（承認番号 2105-10）。

結 果

患者背景は PMA の中央値は 38.71 (IQR : 33.79, 42.93) 週、トラフ値測定直前投与量は 30.66 (IQR : 27.78, 42.26) mg/kg/day、トラフ値は 11.90 (IQR : 8.55, 16.35) µg/mL であった (表 1)。

(1) MRSA 感染症のガイドライン改訂版 2019 との比較

生後 1 週未満の児のトラフ値測定直前の投与量は 30.66 (IQR : 25.12, 31.15) mg/kg/day、生後 1 週以上の児のトラフ値測定直前の投与量は 30.70 (IQR : 27.78,

42.31) mg/kg/day と有意な差は見られなかった (p=0.285) (図 1)。また、生後 1 週未満の児のトラフ値は 15.30 (IQR : 12.50, 18.00) µg/mL、生後 1 週以上の児のトラフ値は 11.80 (IQR : 8.30, 16.20) µg/mL と有意な差は見られなかった (p=0.261) (図 2)。

(2) 抗菌薬 TDM 臨床実践ガイドライン 2022 との比較

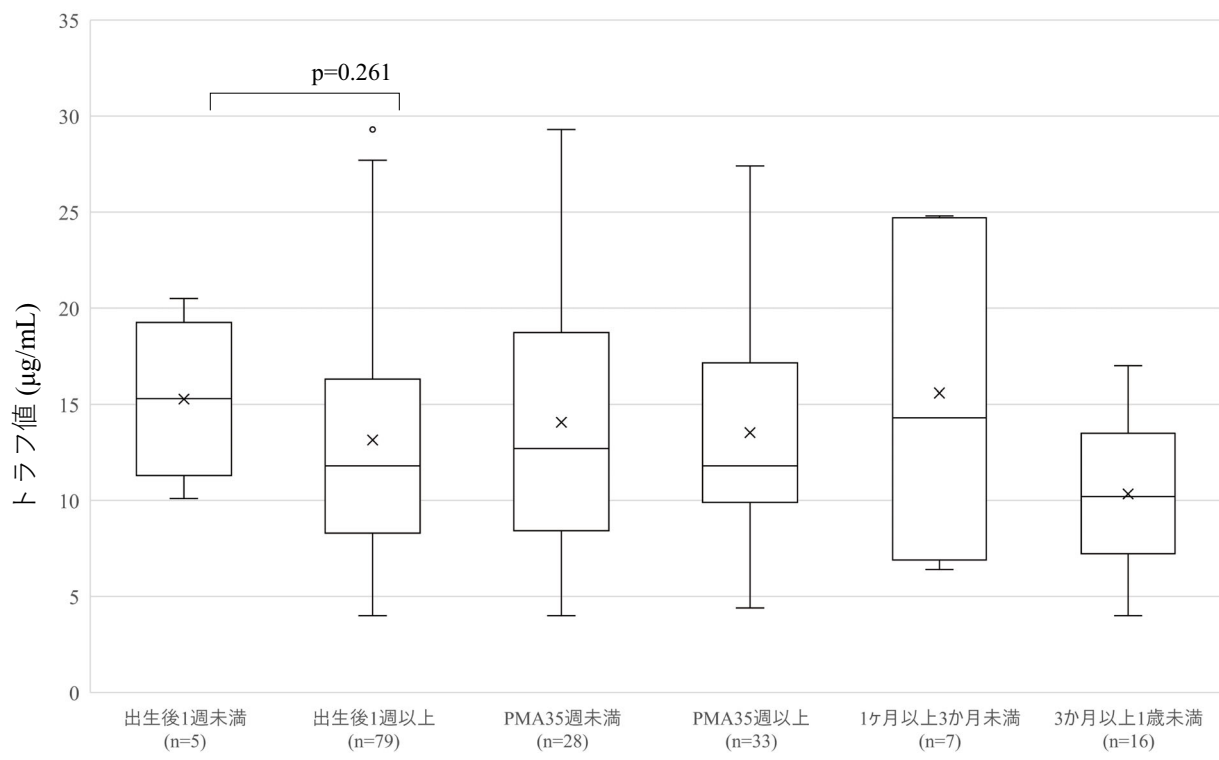
PMA が 35 週未満の児における初回測定直前の投与量は 27.72 (IQR : 21.44, 29.93) mg/kg/day であり、他の群と比較して有意に少なかった (p=0.004, 0.002, 0.002) (図 1) が、トラフ値に差は見られなかった (p=0.274) (図 2)。

(3) PMA 週数のみでの比較

PMA が 37 週未満の児における初回測定直前の投与量は 28.66 (IQR : 22.11, 31.06) mg/kg/day であり、他の群と比較して有意に少なかったが、トラフ値に差は見られなかった (p=0.511) (図 3, 4)。

(4) VCM 投与前後での血清クレアチニン値の変化

初回トラフ値 10 µg/mL 以上 15 µg/mL 未満の群で VCM 投与前の血清クレアチニン値 0.30 (IQR : 0.24, 0.35) mg/dL から投与終了後のクレアチニン値 0.26 (IQR : 0.22, 0.32) mg/dL と有意な改善が認められたが (p=0.003)、他の群に差は見られなかった。初回トラ



MRSA感染症のガイドライン改訂版2019

抗菌薬TDM臨床実践ガイドライン2022

図2 VCM 投与開始時週数とトラフ値

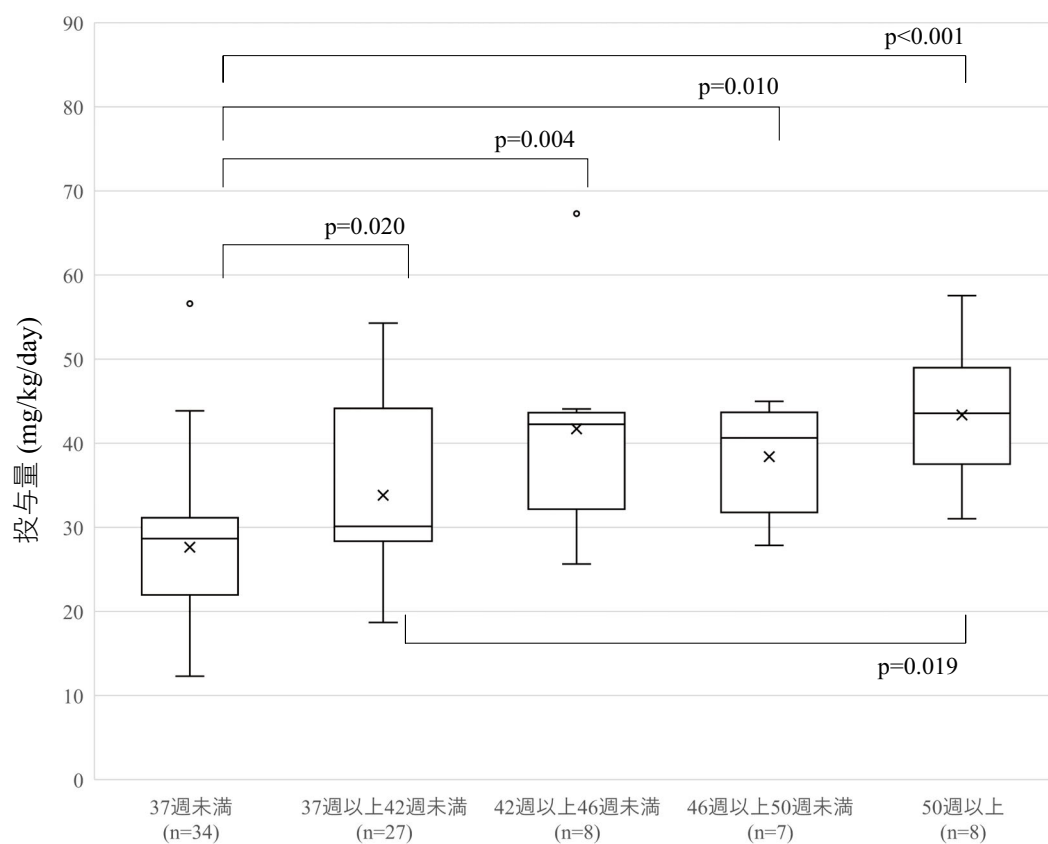


図3 VCM 投与開始時 PMA 週数と投与量

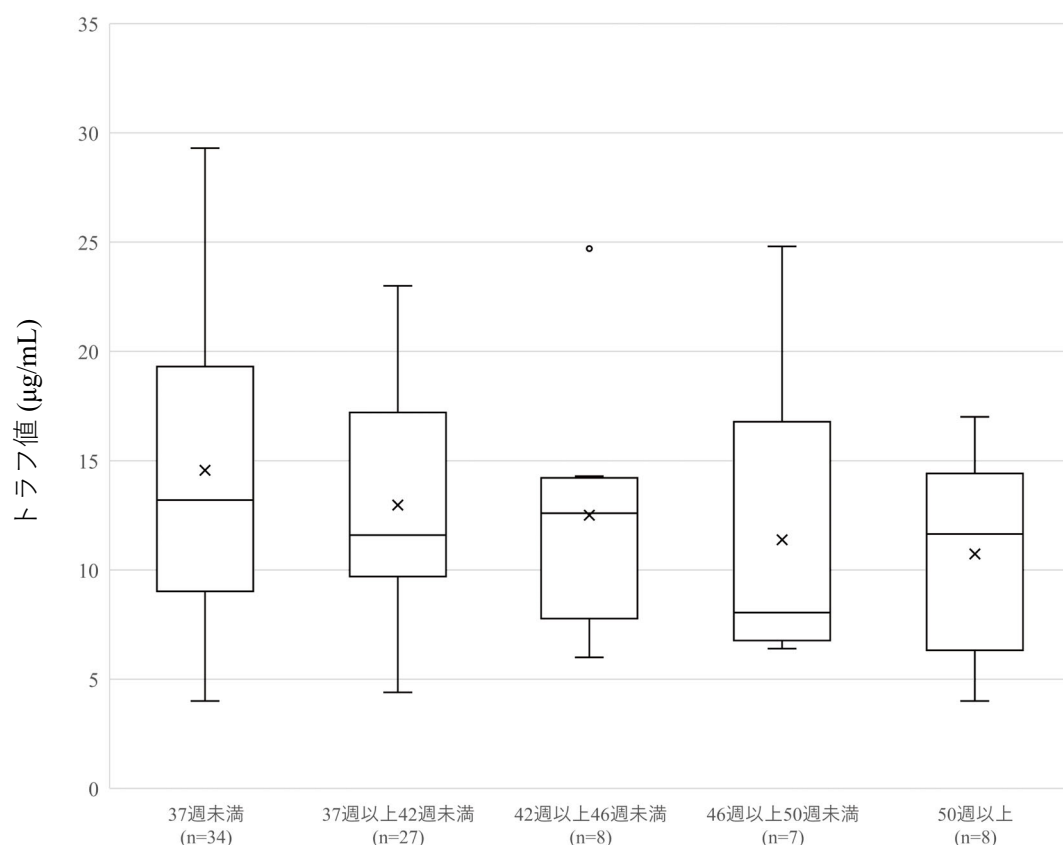


図4 VCM 投与開始時 PMA 週数とトラフ値

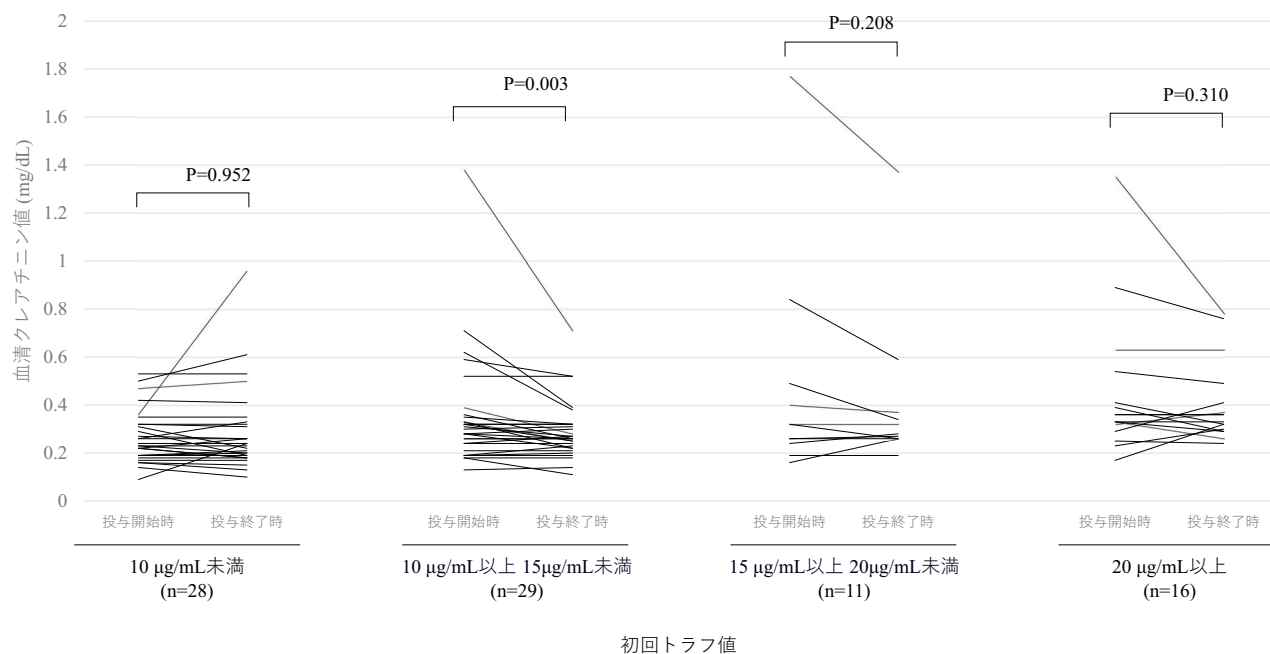


図5 血清クレアチニン値とVCM 初回トラフ値の関係

フ値に関わらず、VCM 投与による血清クレアチニン値の上昇は認められなかった (図5)。

考 察

MRSA 感染症のガイドライン改訂版2019では、新生児へのVCM投与は出生後週数と体重に基づいて行うよ

うに記載されている⁷⁾。図 1, 2 より出生後 1 週未満と出生後 1 週以降の児では投与量とトラフ値に有意な差は見られなかった ($p=0.285, 0.261$)。しかし、未熟児と正期産児では同じ出生後週数でも薬物動態に差があることが報告されている¹⁴⁾。

本研究では PMA 別に VCM の投与量とトラフ値を比較すると、PMA37 週未満の児ではトラフ値は適正であったが実投与量は有意に少なかった (図 3, 4)。この結果からも、PMA が 37 週未満の児は低用量レジメンで適切なトラフ値を得ることが可能であると考えられ、新生児の投与設計に在胎週数を考慮することが有用との報告^{10~13)}と一致する。出生後週数ではなく PMA と体重で投与設計することで新生児・乳児においてより適切なトラフ値を達成することができると考えられる。簡便な初期投与量マニュアルの作成は有益であると考えられる。

新生児、特に早産児の特徴として投与期間中にも腎臓成熟が進行¹⁵⁾して、経時変化で血清クレアチニン値が低下した可能性も考えられる。

投与時に PMA37 週未満の早産児は腎臓の未熟性¹⁶⁾から低用量でもトラフ値上昇のリスクが高いため、VCM 投与 4 回目の直前を標準として早期にトラフ値を確認することが望ましい。

本研究の限界として、一つ目に腎機能の未熟な早産児の腎機能を推定することが困難であることがあげられる。血清シスタチン C を利用した eGFR は生後 3 か月未満の基準がなく¹⁷⁾、新生児は対象外である。また、当センターの NICU は循環器・心疾患、脳神経疾患、消化器疾患、染色体異常など様々な基礎疾患を有している患者が多く (表 1)、利尿薬や NSAID などの腎機能低下のリスクのある薬剤の併用の影響を考慮する必要がある。評価をするにあたり、新生児科医や病棟担当薬剤師と連携が必要と考えられる。二つ目に、本研究はトラフ値を観察したものであるが、本来は成人同様に AUC での解析が必要と考えられる。小児 (新生児、乳幼児、学童、青年) に適用可能な AUC 評価ソフトウェアの開発が望まれる。

本研究より、新生児・乳児における VCM 投与は PMA と体重で初期投与設計を行うことで適切なトラフ値が得られ、腎機能の面でより安全に使用できると考えられる。

謝 辞：本研究の実施に際して、ご指導とご助言をいただいた、神奈川県立こども医療センター新生児科 豊島勝昭部長、下風朋章医長に深く感謝申し上げます。

利益相反自己申告：申告すべきものなし。

文 献

- 1) Yasuhara M, Iga T, Zenda H, Okumura K, Oguma T, Yano Y, *et al.*: Population pharmacokinetics of vancomycin in Japanese pediatric patients. *Ther Drug Monit* 1998; 20: 612-8.
- 2) Moriyama H, Tsutsuura M, Kojima N, Mizukami Y, Tashiro S, Osa S, *et al.*: The optimal trough-guided monitoring of vancomycin in children: Systematic review and meta-analyses. *J Infect Chemother* 2021; 27: 781-5.
- 3) Moellering RC Jr, Krogstad DJ, Greenblatt DJ: Vancomycin therapy in patients with impaired renal function: a nomogram for dosage. *Ann Intern Med* 1981; 94: 343-6.
- 4) Vandecasteele SJ, De Vriese AS: Recent changes in vancomycin use in renal failure. *Kidney Int* 2010; 77: 760-4.
- 5) Le J, Bradley JS, Murray W, Romanowski GL, Tran TT, Nguyen N, *et al.*: Improved vancomycin dosing in children using area under the curve exposure. *Pediatr Infect Dis J* 2013; 32: e155-63.
- 6) Frymoyer A, Hersch AL, Benet LZ, Guglielmo BJ: Current recommended dosing of vancomycin for children with invasive methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections is inadequate. *Pediatr Infect Dis J* 2009; 28: 398-402.
- 7) 公益社団法人日本化学療法学会・一般社団法人日本感染症学会 MRSA 感染症の治療ガイドライン作成委員会編. MRSA 感染症の治療ガイドライン改訂版 2019, 公益社団法人日本化学療法学会・一般社団法人日本感染症学会, 東京, 2019. p. 107-14.
- 8) 公益社団法人日本化学療法学会・一般社団法人日本 TDM 学会 日本化学療法学会抗菌薬 TDM ガイドライン作成委員会・日本 TDM 学会 TDM ガイドライン策定委員会編. 抗菌薬 TDM ガイドライン改訂版, 公益社団法人日本化学療法学会, 東京, 2016. p. 48-51.
- 9) 公益社団法人日本化学療法学会・一般社団法人日本 TDM 学会 日本化学療法学会抗菌薬 TDM ガイドライン作成委員会・日本 TDM 学会 TDM ガイドライン策定委員会編. 抗菌薬 TDM 臨床実践ガイドライン 2022. 日本化学療法学会雑誌 2022; 70: 17-8.
- 10) Kimura T, Sunakawa K, Matsuura N, Kubo H, Shimada S, Yago K: Population pharmacokinetics of arbekacin, vancomycin, and panipenem in neonates. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48: 1159-67.
- 11) Capparelli EV, Lane JR, Romanowski GL, McFeely EJ, Murray W, Sousa P, *et al.*: The influences of renal function and maturation on vancomycin elimination in newborns and infants. *J Clin Pharmacol* 2001; 41: 927-34.
- 12) Jacqz-Aigrain E, Leroux S, Thomson A H, Allegaert K, Capparelli E V, Biran V, *et al.*: Population pharmacokinetic metaanalysis of individual data to design the first randomized efficacy trial of vancomycin in neonates and young infants. *J Antimicrob Chemother* 2019; 74: 2128-38.
- 13) Lee SM, Yang S, Kang S, Chang MJ: Population pharmacokinetics and dose optimization of vancomycin in neonates. *Sci Rep* 2021; 17(11): 6168.
- 14) Mørk ML, Andersen JT, Lausten-Thomsen U, Gade C: The Blind Spot of Pharmacology: A Scoping Review of Drug Metabolism in Prematurely Born Children. *Front Pharmacol* 2022; 15(13): 828010.
- 15) Rodríguez MM, Gómez AH, Abitbol CL, Chandar JJ, Durara S, Zilleruelo GE: Histomorphometric analysis of postnatal glomerulogenesis in extremely preterm infants. *Pediatr Dev Pathol* 2004; 7: 17-25.
- 16) Harrison MR, Golbus MS, Filly RA, Nakayama DK, Callen PW, de Lorimier AA, *et al.*: Management of the fetus with congenital hydronephrosis. *J Pediatr Surg* 1982; 17: 728-42.
- 17) Ishikura K, Uemura O, Ito S, Wada N, Hattori M, Ohashi

Y, *et al.*: Pre-dialysis chronic kidney disease in children: results of a nationwide survey in Japan. *Nephrol Dial Transplant* 2013; 28: 2345-55.

〔連絡先：〒232-8555 神奈川県横浜市南区六ッ川 2-138-4
神奈川県立こども医療センター薬剤科・感染制御室 清水祐一
E-mail: yshimizu1619@gmail.com〕

Determination of the Initial Dosage of Vancomycin in Neonates and Infants Based on the Postmenstrual Age

Yuichi SHIMIZU^{1,2)}, Yoshiaki SHIKAMA^{2,3)}, Megumi YAMASHITA²⁾,
Chiemi YOKOYA²⁾ and Tomoyuki IMAGAWA^{2,3)}

¹⁾Department of Pharmacy, Kanagawa Children's Medical Center, ²⁾Infection Control and Prevention Service Office, Kanagawa Children's Medical Center, ³⁾Department of Infectious Disease and Immunology, Kanagawa Children's Medical Center

Abstract

Vancomycin (VCM) dosage in neonates and infants is often based on their postnatal age and body weight. However, discrepancies in measured and target trough concentrations are common. Therefore, this study aimed to determine whether gestational age affected the trough concentrations of VCM in 84 patients at the neonatal intensive care unit from January 2016 to December 2021. The patients were divided into two groups based on the postnatal age (<1 week and ≥1 week), and two groups based on the postmenstrual age (gestational age + postnatal age, ≤37 and ≥37 weeks). Comparisons of the administered doses and trough concentrations revealed no significant differences among the four groups of patients. Conversely, significantly lower doses were observed in the ≤37-week group than in the ≥37-week group; however, no significant differences in trough concentrations were observed between the groups. These findings indicate that pre-term infants with wide variations in body weight and immature renal function might be able to achieve target trough concentrations at lower VCM doses. Therefore, considering the postmenstrual age while determining the dosage of VCM might prove beneficial in controlling the blood concentration in the patient.

Key words: vancomycin, neonatal, infant, gestational age, postmenstrual age