

【原著・臨床】

新生児および乳児における vancomycin 体内動態にもとづく投与指針の構築

今野 秀樹¹⁾・上野 和行²⁾・井倉 恵²⁾・吉村 尋典²⁾・光武耕太郎³⁾¹⁾大阪大学大学院薬学研究科*²⁾国立循環器病センター薬剤部³⁾同 感染症対策室

(平成 14 年 11 月 11 日受付・平成 15 年 1 月 27 日受理)

新生児および乳児における vancomycin (VCM) 投与のための指針を作成することを目的として薬物動態パラメータの解析を行った。対象は 1998 年 8 月から 2001 年 8 月までの間、当センターに入院中で MRSA に感染し VCM による治療を受けた新生児 5 例、乳児 16 例であった。VCM の薬物動態パラメータは Sawchuk-Zaske 法にて推定した。VCM クリアランス (CL) と体重とは良好な相関関係が認められた。血清クレアチニン (Scr) と CL および Scr と消失半減期との間には良好な相関関係が認められたが、VCM のみかけの分布容積 (Vd) と Scr また Vd と体重の間には相関性が認められなかった。また新生児および乳児の Vd は成人より有意に小さいことが認められた (0.499 ± 0.199 対 0.717 ± 0.0249 L/h/kg, $P < 0.05$)。これらの結果より体重と Scr は投与指針にとって有用な薬物動態パラメータであることが示唆された。

Key words: バンコマイシン, 新生児・乳児, 投与指針, 薬物動態パラメータ

Vancomycin (VCM) は、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) 感染症に対し有用な薬物として頻用されている。VCM の体内からの消失は、代謝を受けず、ほとんどが腎からの排泄により行われる。そのため、腎機能に応じた投与量設定が有用であり、種々の投与ノモグラムが報告されている¹⁻⁸⁾。また、VCM は濃度依存的に腎障害や聴力障害が出現することが知られ、これらの副作用を予防する目的で治療薬物モニタリング (TDM) を行うことが必要とされている。成人に関してはすでに多くの報告があり^{3,4)}、トラフ値が $15 \mu\text{g/mL}$ 以上で副作用が起りやすいことから有効域としてトラフ値を $10 \mu\text{g/mL}$ 以下に、ピーク値を $25 \sim 40 \mu\text{g/mL}$ に維持することが有用とされている。一方、小児科領域に関しては、VCM による治療は頻用されているにもかかわらず、投与方法に関して多くの場合経験的に行われているのが現状である。特に新生児や乳児の体内動態に関する報告は成人に比べ少なく、日本人を対象としたものに関してはまれである。そこで、国立循環器病センターでのデータをもとに、新生児および乳児 (以下、新生・乳児) における VCM 体内動態を評価し、投与指針の構築を行った。

I. 対象と方法

1. 対象

1998 年 8 月から 2001 年 8 月までに、当センターにおいて MRSA 感染により VCM を投与し TDM を実施した生後 1 か月以内の新生児 5 例 (男児 4 例, 女児 1 例), 乳児 16 例 (男児 9 例, 女児 7 例) 合計 21 例を対象とした (Table 1)。また、比較対照に用いた成人 70

例 (男性 49 例, 女性 21 例) に関しても同時期に当センターにおいて TDM を実施した患者を対象とした。

2. 方法

VCM の投与は、すべて 1 時間の点滴静注であり、採血は投与直前および投与終了 1 時間後に行った。VCM 投与時においては頻回のモニタリングを実施したが、本研究は投与 3~10 日後 (平均 6.8 日) の測定値を採用した。血清は採血した血液試料を約 1 時間放置後遠心分離 (3,000 rpm, 5 分間) により得た。血清中 VCM 濃度は蛍光偏光免疫測定法 (TDX システム, ダイナボット社) により測定した。各パラメータは Sawchuk-Zaske 法により算出し、データはすべて平均値 \pm 標準偏差 (mean \pm SD) で示した。統計処理は単回帰分析および重回帰分析 (Excel 2000, Microsoft) を用い、危険率 5% 未満 ($P < 0.05$) を有意とした。

体内動態パラメータの評価に際し、腎機能の指標として血清クレアチニン (Scr) を用い、年齢に関しては新生・乳児では出生後週数 (Postnatal age; PNA) および在胎週数 + 出生後週数 (Postconceptional age; PCA) の 2 種類を用いた。

II. 結果

新生・乳児における PNA, PCA および BW のおのの CL の関係、CL および $t_{1/2}$ と Scr との関係について単回帰分析の結果を Table 2 に示した。CL に対する決定係数は、PNA (0.246), PCA (0.288), BW (0.436) の順で高くなった。Scr は CL および $t_{1/2}$ と高い相関性

*大阪府吹田市藤白台 5-7-11

Table 1. Patients characteristics

Gender	Gestational age (week)	Birth weight (g)	Age (day)	Weight at monitoring (kg)	Days after administration	Diseases
M	39	3,238	19	2.7	4	hypoplastic left heart syndrome
F	39.43	3,198	20	3.1	5	coarctation of aorta
M	39.71	2,794	22	2.1	6	transposition of the great arteries
M	37	2,340	28	2.2	7	endocardial cushion defect
M	37.43	2,600	29	2.9	5	transient global amnesia
F	38.14	2,372	35	2.3	8	congenital heart disease
M	34	1,614	37	1.6	4	ventricular septal defect
M	41	3,072	43	2.8	5	endocardial cushion defect
F	40.14	3,268	51	3.5	9	ventricular septal defect
F	37.43	4,124	87	4.3	5	aortic stenosis
F	37	2,624	90	3.1	10	dextrocardia
M	38	3,230	107	3.4	10	congenital aortic stenosis
M	38.14	3,400	112	3.4	8	single ventricle
F	38.57	2,778	134	3.3	10	pulmonary insufficiency
F	37	3,028	149	4.1	4	anomalies of the coronary arteries
M	41	3,152	209	2.8	10	aortic regurgitation
F	40	2,712	232	6.9	3	pulmonic stenosis
M	40	3,165	247	6.9	9	single ventricle
M	39	3,130	280	5.2	3	double-outlet right ventricle
M	39.86	2,852	301	2.8	10	aortic stenosis
M	35	2,008	346	3.9	3	complete transposition of great arteries

が認められた (Fig. 1)。一方、体重あたりのみかけの分布容積 (Vd) と Scr, BW あるいは PCA との相関性は低いことが認められた。また Vd は新生児 5 例では平均 0.681 ± 0.093 L/kg, 乳児 16 例では平均 0.442 ± 0.0133 L/kg であり、新生児でやや大きい有意な差は認められなかった。成人と比較した場合、新生・乳児では有意に小さいことが認められた (Table 3)。また BW の変化と Scr および $t_{1/2}$ の関係を Fig. 2 に示した。BW の増加に伴い Scr および消失半減期 $t_{1/2}$ は減少し、特に $BW \leq 2.5$ と $2.5 < BW \leq 3.5$ 間で Scr および $t_{1/2}$ において有意差 ($P < 0.05$) が認められた。

III. 考 察

1. CL におよぼす影響度の検討

Table 2 より新生・乳児における CL は Scr と高い相

Table 2. Simple regression analysis among parameters

X	Y	Regression equation	R ²	P
PNA ^{a)}	CL	$Y = 8.53 \times 10^{-4} X + 3.33 \times 10^{-2}$	0.246	0.0221
PCA ^{b)}	CL	$Y = 9.09 \times 10^{-4} X - 2.56 \times 10^{-2}$	0.288	0.0121
BW ^{c)}	CL	$Y = 1.22 \times 10^{-2} X + 5.73 \times 10^{-3}$	0.436	< 0.01
Scr	CL	$Y = 2.28 \times 10^{-2} X^{-0.702}$	0.804	< 0.001
Scr	Vd	$Y = 8.59 \times 10^{-2} X + 4.49 \times 10^{-1}$	0.0539	0.311
BW	Vd	$Y = -8.66 \times 10^{-3} X + 5.29 \times 10^{-1}$	0.00370	0.793
Scr	$t_{1/2}$	$Y = 14.9 X + 1.50$	0.831	< 0.001

^{a)}postnatal age (yr), ^{b)}postconceptional age (yr),
^{c)}body weight (kg)

関性があり、CL は腎機能の影響を大きく受けることが認められた。CL との単回帰分析において PCA のほうが PNA より高い相関性を示したのは、生後日数に加え在胎期間を考慮した PCA の方が、より腎機能の成熟度

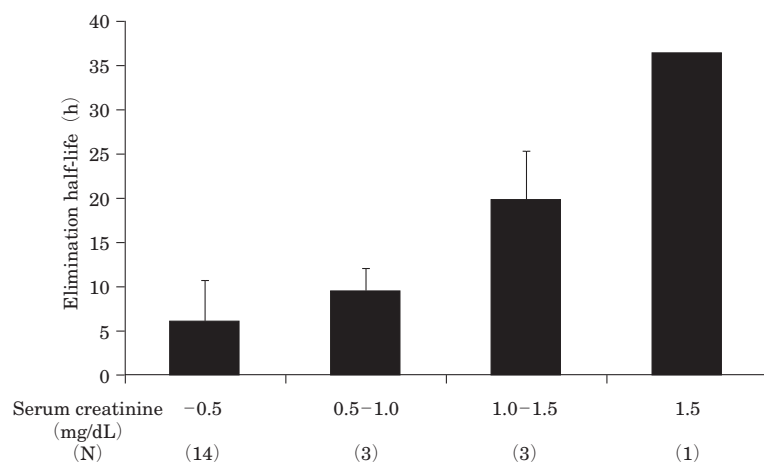


Fig. 1. Relationship between serum creatinine and elimination half-lives of vancomycin. Data are means \pm standard deviation.

Table 3. Comparison of vancomycin parameters between infants and neonates and adults

	Infants and Neonates	Adults
Subjects	21	70
Age (yr) ^{a)}	0.336 ± 0.287	54.5 ± 18.1
BW (kg) ^{b)}	3.49 ± 1.40	54.5 ± 11.2
CL (L/h/kg)	0.0480 ± 0.0258	0.0451 ± 0.0249
Vd (L/kg)	0.499 ± 0.199*	0.717 ± 0.238
t _{1/2} (h)	10.2 ± 8.76	15.0 ± 11.1
Scr (mg/dL)	0.586 ± 0.537	1.02 ± 0.586

Data are means ± standard deviation.

^{a)}postnatal age (yr), ^{b)}body weight

*P<0.01

を反映するためと考えられた。またCLに対して、BWのほうがPCAより高い寄与率を示した。これは、Grimsleyらの報告と同様であった¹⁾。すなわちBWが腎機能の成熟度を反映し、新生・乳児におけるCLの評価にはBWが有用であることが示唆された。

2. 腎機能および体重にもとづく投与間隔の検討

Table 3よりVdはScrおよびBWの影響を受けず大体一定であった。海外においてもMcDoougalらが同様の報告を行っている²⁾。1-コンパートメントモデルでは $CL = Vd \cdot (0.693/t_{1/2})$ が成り立つ。すなわちVdが一定であればCLとt_{1/2}は反比例する。Table 2よりCLとBWは良好な正の相関性があり、またFig. 2よりBWの小さい患児ではt_{1/2}の延長が示唆された。これは理論と本研究結果が一致することが示唆される。したがって、BWの変動に伴う投与間隔の検討が必要であることが示唆される。BWが2.5 kg以下の患児では、特にt_{1/2}が長くなる点に留意する必要がある。2.5 ≤ BWと2.5 < BW ≤ 3.5ではScrに有意差が認められた。またFig. 1よりScrとt_{1/2}とは高い相関関係が認められたが、この時期の腎機能の変化は特に著しいと考えられ、投与設計に十

分注意を払う必要がある。以上の結果および平均t_{1/2}から考慮すれば、VCMの適正投与とされているトラフ値およびピーク値をそれぞれ10 μg/mLおよび25~40 μg/mLに維持するためには、0.5 ≤ Scrの時12 h、0.5 ≤ Scr ≤ 1の時24 h、1 ≤ Scr ≤ 1.5の時48 h、1.5 ≤ Scrの時72 h以上の投与間隔が必要と考えられた。本結果はMcDoougalらが推奨している投与間隔と比較的類似している。

3. 分布容積にもとづく投与量の検討

Table 3より新生・乳児のVd (0.499 L/kg)は成人と比較して有意に小さくなる結果を得た。海外においてはMcDougalやGrimsleyらはが新生・乳児のVdをそれぞれ0.560 L/kg、0.670 L/kgと報告している^{1,2)}。一方、成人においてはMatzke³⁾らは0.72~0.90 L/kgと報告しており、本研究と同様成人のVdの方が大きい結果が得られている。投与量の設定はVdによる影響が大きいため、体重あたりの投与量は成人より少なくする必要があることが示唆された。また、VdがScrおよびBWに影響されないことより、目的とする血中濃度を得るためには腎機能の状態や体重の大小に左右されず、一定比率(単位体重あたり)の投与量の設定が可能であることが示唆された。一方、一般に新生児では体水分量が大きく、VCMなどの水溶性の高い抗菌薬ではVdが大きくなると考えられる。本結果より新生児5例の平均0.681 L/kg、乳児16例の平均は0.442 L/kgであり、新生児ではやや大きいことが認められたが両者の間には有意な差がなかった。またVdとPCA間にも相関性が認められなかった。本研究においては新生児の症例数が少ないため今後はより多数例における詳細な検討が必要と考えられる。

以上の結果を考慮すれば、至適トラフ値およびピーク値をそれぞれ10 μg/mLおよび25~40 μg/mLとする

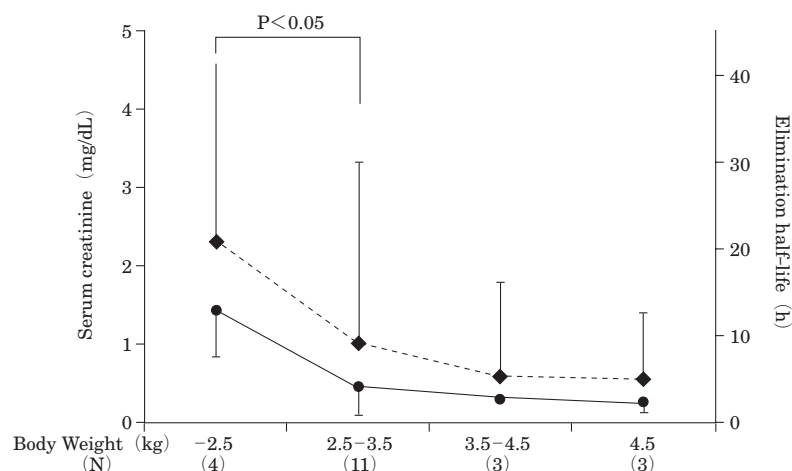


Fig. 2. Serum creatinine and elimination half-life versus body weight.

Data are means ± standard deviation.

●serum creatinine, ◆elimination half-life.

と、 $Vd=0.499$ (L/kg) により初期投与量の推定が可能となる。すなわち投与量 (1~2 時間程度の点滴時間: D) とその時の血中濃度の上昇濃度 (Cpeak) と Vd の関係が下記の式が成り立つ。

$$D \div Vd \times C_{peak}$$

上式に $Vd=0.499$ (L/kg) を代入すれば、初期投与量は、

$$(25 + 40) / 2 \times 0.499 = 16.2 \text{ mg/kg}$$

維持投与量は、

$$(25 - 10) \times 0.499 = 7.5 \text{ mg/kg から}$$

$$\{(25 + 40) / 2 - 10\} \times 0.499 = 11.2 \text{ mg/kg}$$

となる。この結果は臨床現場において現在成人患者に対し汎用されている Matzke ら³⁾による投与量 (初期投与量 25 mg/kg, 維持投与量 19 mg/kg) よりも新生・乳児ではかなり少なくする必要があると示唆された。

文 献

- 1) Grimsley Thomson A H: Pharmacokinetics and dose requirements of vancomycin in neonates. Arch Dis Childhood Fetal Neonatal Ed 81: F 221~F 227, 1999
- 2) McDougal A, King E W, Levine M: Vancomycin pharmacokinetics and dosing in premature neonates. Ther Drug Monitor 17: 319~326, 1995
- 3) Matzke G R, McGory R W, Halstein C E, et al.: Pharmacokinetics of vancomycin in patients with various degrees of renal function. Antimicrob Agents Chemother 25: 433~437, 1984
- 4) Matzke G R: Vancomycin. Evans WE (ed). Applied Pharmacokinetics. Principal of Therapeutic Drug Monitoring. 3rd. ed. Chapter 15. 1992, Applied Therapeutics, Inc. Vancouver, USA
- 5) Hoog M H, Schoemaker R C, Mouton J W, et al.: Vancomycin population pharmacokinetics in neonates. Clin Pharmacol ther 67: 360~367, 2000
- 6) Pawlotsky F, Thomas M, Kergueris F, et al.: Constant rate infusion of vancomycin in premature neonates: a new dosage schedule. Br J Clin Pharmacol 46: 163~167, 1998
- 7) Gous A G S, Dance M D, Lipman J, et al.: Change in vancomycin pharmacokinetics in critically ill infants. Anaesth Intens care 23: 678~682, 1995
- 8) Seay R E, Brundage R C, Jensen P D, et al.: Population pharmacokinetics of vancomycin in neonates. Clin Pharmacol Ther 56: 169~175, 1994

Development of a dosage guideline based on vancomycin pharmacokinetics in neonates and infants

Hideki Imano¹⁾, Kazuyuki Ueno²⁾, Megumi Ikura²⁾,
Hironori Yoshimura²⁾ and Kotaro Mitsutake³⁾

¹⁾Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Osaka University, 5-7-1 Fujishirodai, Suita, Osaka 565-8565, Japan

²⁾Department of Pharmacy and Department of Pharmacy and Clinical Laboratory Medicine, National Cardiovascular Center

³⁾National Cardiovascular Center

To establish a dosage guideline for vancomycin (VCM) in hospitalized infants and neonates, we studied pharmacokinetic parameters. Subjects were 5 neonates and 16 infants undergoing vancomycin therapy to treat infections by MRSA during between August 1998 and August 2001 at our hospital. Pharmacokinetic parameters of vancomycin were estimated by the Sawchuk-Zaske method. A good correlation was obtained between VCM clearance (CL) and body weight (BW). Although good correlations were obtained between serum creatinine (Scr) and the CL and between Scr and elimination half-life, no good correlations were obtained between Vd and Scr and between Vd and BW. Vd in infants and neonates was significantly less than that in adults (0.499 ± 0.199 versus 0.717 ± 0.0249 L/h/kg, $P < 0.05$). These results suggested that BW and Scr are useful parameters for developing a dosage guideline.