

(別紙1)

総括研究報告書

課題番号：30-31

課題名：小児患者におけるβラクタム系抗菌薬の院内血中濃度測定系の確立と、その薬物動態に関する検討

主任研究者名（所属施設） 国立成育医療研究センター

（所属・職名）生体防御系内科部感染症科 医長 庄司 健介

（研究成果の要約）本研究では、小児に対して使用される主要な抗菌薬であるβラクタム系抗菌薬の中で、特に重症患者への使用頻度が高いメロペネム、セフェピム、ピペラシリンタゾバクタムに対する血中濃度測定系を確立し、実際に同意を得た患者に対しての測定を行った。メロペネムについては32症例から、血清検体373点、セフェピムについては2症例から、血清26点、髄液中1点の測定を行った。特に、大量腹水があった症例1例、持続血液透析症例1例、血液透析と人工心肺装置併用例1例では詳細な薬物動態解析を行い、通常の患者とは異なる薬物動態を示していることを明らかにし、学会での発表を行い、現在論文化を行っている最中である。

1. 研究目的

本研究の目的は、小児の重症患者で高頻度に使用されるβラクタム系抗菌薬（メロペネム、セフェピム、ピペラシリンタゾバクタム）の院内血中濃度測定系を開発すること、それをを用いて持続血液透析や持続的な大量腹水を認める症例、人工心肺装置使用症例など、分布容積、クリアランス等の薬物動態パラメーターに変動が生じ、通常の薬物動態を示さないと思われる患者群に対して血中濃度測定と、それをを用いた薬物動態解析を行い、その薬物動態の特徴を明らかとし、今後の適切な投与設計につなげるためのデータを得ることである。。

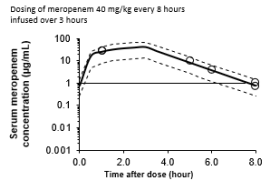
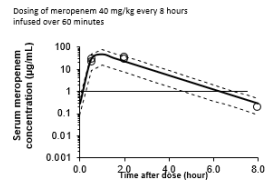
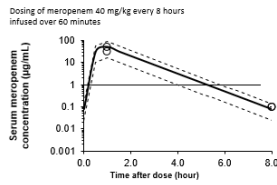
2. 研究組織

研究者	所属施設
庄司 健介	成育医療研究センター
齊藤 順平	成育医療研究センター

3. 研究成果

1. 本年度の研究では、対象薬剤のうち、メロペネム・セフェピム・ピペラシリンタゾバクタムの血中濃度測定系を確立することができた。特にメロペネムの薬物動態解析用の血中濃度データは順調に収集され、32症例から、血清検体373点の検体が収集された。セフェピムにつ

いては2症例から、血清26点、髄液中1点の測定を行った。メロペネムの血中濃度測定と薬物動態解析結果は症例報告として1例は国際学会(Shoji K, et al., Meropenem pharmacokinetics during relapsing peritonitis due to ESBL producing enterobacteriaceae in a liver transplant recipient. The 9th Asian Congress of Pediatric Infectious Diseases, 2018) で発表することができた。本症例は生体肝移植後の8歳女児で、術後に10L/日を超えるような大量腹水があった。その中でESBL産生大腸菌により腹膜炎をおこし、通常投与量のメロペネムが治療したが、治療終了後再燃を繰り返し、最終的にprolonged infusionを行ったところ、治癒せしめた。本症例のメロペネム血中濃度を測定し、薬物動態解析を行ったところ下図のような結果がえられ、prolonged infusionでは最も長いTime above MICが達成できていたことが明らかとなった。本症例については現在英語原著論文を投稿するところである。



それ以外にも、血液濾過透析中に発症した大腸菌血症に対するメロペネムの薬物動態を国内学会で報告し（青木智史、西村奈穂、中川聡、庄司健介、齋藤順平、持続血液濾過透析施行中にメロペネムの血中濃度を測定した大腸菌血症の

乳児例、第46回日本集中治療学会学術集会、2019）、また体外式膜型人工肺（ECMO）使用中にメロペネムを使用した症例についてもその薬物動態解析を行い、英文論文を作成中であり。また、多数の患者のデータを用いた母集団薬物動態解析についても、解析に必要なソフトウェアを導入することができ、今後解析を行う予定である。

4. 研究内容の倫理面への配慮

本研究は当院の倫理委員会で承認されており、研究に参加するすべての患者に対して患者本人または保護者に対して説明同意書を用いて説明を行った後、同意書を取得している。