

〈報告〉

小児専門病院における小児がん患者のバンコマイシン適正投与量の検討

鈴木 英二¹⁾・西條 純¹⁾・小口 真実¹⁾
堀 勝幸¹⁾・村井 健美²⁾・南 希成²⁾*Determination of the Appropriate Dose of Vancomycin for Pediatric Patients with Cancer*Eiji SUZUKI¹⁾, Jun NISHIJO¹⁾, Mami OGUCHI¹⁾,
Katsuyuki HORI¹⁾, Takemi MURAI²⁾ and Kisei MINAMI²⁾¹⁾Department of Pharmacy, Nagano Children's Hospital, ²⁾Department of infectious diseases, Nagano Children's Hospital

(2020年6月30日受付・2020年11月9日受理)

要 旨

小児がん患者は、疾病や抗がん剤治療の副作用により感染リスクが高く、バンコマイシン(VCM)はその感染症治療薬として使用される。今回当院小児がん患者のVCM投与量およびトラフ値の変化と抗菌薬 Therapeutic drug monitoring(TDM)ガイドラインとの比較を後方視的に検討した。1～6歳の29例では投与量は45.8 mg/kg/dayから61.8 mg/kg/day、投与回数は1日3回から4回にそれぞれ増加し、トラフ値は5.0 µg/mLから10.0 µg/mLへ上昇した。血清クレアチニンは0.21 mg/dLから0.20 mg/dLと変化しなかった。7～12歳の9例では投与量は46.1 mg/kg/dayから60.0 mg/kg/dayへ増加、投与回数は1日4回で変化なく、トラフ値は6.5 µg/mLから10.2 µg/mLへ上昇した。血清クレアチニンは0.24 mg/dLから0.25 mg/dLと変化しなかった。小児がん患者において、1～6歳では61.8 mg/kg/day (15.5 mg/kg, 6時間毎)、7～12歳では改訂版抗菌薬 TDM ガイドライン通り60.0 mg/kg/day (15.0 mg/kg, 6時間毎)で投与を開始し、TDMを行うことでVCMを10 µg/mL以上の目標トラフ値に到達する可能性が示唆された。

Key words : バンコマイシン, 小児がん, therapeutic drug monitoring (TDM)

序 文

小児におけるがん患者は成人同様、原疾患や治療の副作用により易感染状態である。また、輸液や抗がん剤の投与によって長期の中心静脈カテーテルの留置が必要で、カテーテル血流感染症を引き起こし、重症化するリスクがある。がん化学療法の発熱性好中球減少症において、初期からのメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* : 以下, MRSA) をはじめとするグラム陽性球菌に抗菌作用をもつ、いわゆる抗MRSA薬の投与は、カテーテル血流感染症、皮膚軟部組織感染症、肺炎などの場合に考慮されている¹⁾。抗MRSA薬の中でも腎排泄型薬剤のバンコマイシン (Vancomycin : 以下, VCM) は、治療域と中毒域の薬物血中濃度が近接しており、副作用である腎障害には注意が

必要である。また、重症病態における腎血流量増加に伴う腎クリアランスの亢進 (Augmented Renal Clearance : 以下, ARC) は、腎排泄型薬剤の正確な投与に重要な影響を及ぼす²⁾。そのため、腎機能を正確に見積もり目標トラフ値に維持する有効性と、投与時間・投与間隔・投与量を調節して副作用リスクを軽減する安全性を確保するために Therapeutic drug monitoring (以下, TDM) が重要となる。なお、TDMの適応における血中濃度が予測困難な症例として、腎機能障害例、肥満または低体重患者、分布容積が予測困難な熱傷患者などがあげられるが、小児も例外ではない³⁾。さらに、小児がん患者となれば、先行して行われる化学療法による腎障害の影響も考慮しなければならないが、そのVCM投与量の国内報告は極めて少ない。そこで、長野県立こども病院 (以下, 当院) の小児がん患者におけるVCM投与量を調査し、改訂版抗菌薬 TDM ガイドライン (以下,

¹⁾長野県立こども病院薬剤部, ²⁾長野県立こども病院感染症科

改訂版ガイドライン)³⁾ 同様な年齢別に比較したので報告する。

材料と方法

1. 当院の概要

当院は、長野県に位置する 180 床の 3 次小児医療施設である。小児がん患者は血液腫瘍科（病床数 10 床）に入院する。2016 年度の血液腫瘍科における延べ入院患者数は 4,376 人で、化学療法レジメン実施数は 280 であった。VCM 使用に関しては、事後届出制を実施している。また、感染症科医と血液腫瘍科による定期的な感染症カンファレンスを行い、抗菌薬の適正使用プログラム（Antimicrobial Stewardship Program：ASP）に取り組んでいる⁴⁾。

2. 対象患者・期間

2011 年 4 月から 2017 年 3 月の期間に、VCM が投与された小児がん患者を改訂版ガイドライン同様に、1～6 歳と 7～12 歳に分けて比較した。対象患者の性別、VCM 投与日数、感染症、基礎疾患は電子カルテから後方視的に調査した。基礎疾患をもとにがん種別にも集計した。

3. 除外基準

VCM 投与開始時と終了時の 2 点の評価項目が未知および血清クレアチニンが小児慢性腎臓病の基準値⁵⁾ から外れた症例は除外した。

4. 評価項目

VCM 投与開始時と終了時における 1 日投与量 (mg/kg/day)、投与回数、検査値として VCM 血中濃度のトラフ値 (μg/mL)、血清クレアチニン (mg/dL) は電子カルテから後方視的に調査した。血清クレアチニンは、1 日に複数回の検査がされた場合には最高値を用い検討した。また、トラフ値は投与期間内における初回値 (4-5 回投与直前) と最終値を調査した。薬物血中濃度の測定は当院検査科で行い、血中濃度解析には塩酸バンコマイシン TDM 血中濃度データ解析支援システム (SHIONOGI VCM-TDM S-edition Ver.2014 for Windows) を使用した。

5. 統計処理

VCM 投与開始時 (初回採血時) と投与終了時 (最終採血時) の 2 群間の比較には Wilcoxon 符号順位検定を用いた。統計ソフトは EZR ver 1.37 を用い⁶⁾、有意危険率を 5% 未満とした。EZR は R および R コマンドの機能を拡張した統計ソフトであり、自治医科大学附属さいたま医療センター血液科のホームページで無償配布されている。

6. 倫理的配慮

本研究は、当院倫理委員会の承認を得て実施した。(承認番号：29-28)

結 果

1～6 歳が 29 例、7～12 歳が 9 例で合計 38 例を対象とした。VCM の投与日数は、1～6 歳が平均 10.8 日、7～12 歳が平均 10.1 日であった。感染症については、1～6 歳が発熱性好中球減少症 16 例、カテーテル血流感染症 7 例、敗血症 6 例、7～12 歳が発熱性好中球減少症 4 例、敗血症 4 例、蜂窩織炎 1 例であった。がん種別では、1～6 歳が固形がん 21 例、血液がん 8 例、7～12 歳が固形がん 2 例、血液がん 7 例であった (表 1)。

1～6 歳において VCM 投与開始時の投与量の中央値は 45.8 (四分位範囲：43.3-53.3) mg/kg/day、投与回数の中央値は 1 日 3 (四分位範囲：3-3) 回、初回トラフ値の中央値は 5.0 (四分位範囲：4.0-6.3) μg/mL、血清クレアチニンの中央値は 0.21 (四分位範囲：0.17-0.25) mg/dL であった。VCM 投与終了時の投与量の中央値は 61.8 (四分位範囲：47.5-77.4) mg/kg/day、投与回数の中央値は 1 日 4 (四分位範囲：3-4) 回、最終トラフ値の中央値は 10.0 (四分位範囲：7.6-12.5) μg/mL、血清クレアチニンの中央値は 0.20 (四分位範囲：0.16-0.24) mg/dL であった (表 2)。

7～12 歳においては VCM 投与開始時の投与量の中央値は 46.1 (四分位範囲：42.8-54.8) mg/kg/day、投与回数の中央値は 1 日 4 (四分位範囲：3-4) 回、初回トラフ値の中央値は 6.5 (四分位範囲：5.5-8.6) μg/mL、血清クレアチニンの中央値は 0.24 (四分位範囲：0.23-0.28) mg/dL であった。VCM 投与終了時の投与量の中央値は 60.0 (四分位範囲：54.8-71.1) mg/kg/day、投与回数の中央値は 1 日 4 (四分位範囲：4-4) 回、最終トラフ値の中央値は 10.2 (四分位範囲：9.8-11.7) μg/mL、血清クレアチニンの中央値は 0.25 (四分位範囲：0.23-0.32) mg/dL であった (表 3)。

VCM 投与開始後の初回採血において 1～6 歳の 29 例中 27 例 (93.1%)、7～12 歳の 9 例中 8 例 (88.9%) で目標トラフ値に達しなかった。しかし、VCM 投与量を増量したことにより、1～6 歳の 29 例中 17 例 (58.6%)、7～12 歳の 9 例中 8 例 (88.9%) で最終投与時に目標トラフ値まで達した。

考 察

本研究では、易感染状態にある小児がん患者のがん化学療法に端を発する発熱性好中球減少症、カテーテル血流感染症、敗血症などに対する感染症治療としての VCM 投与量と血中濃度の関係を検討した。薬物の投与量は、クリアランスと分布容積から決まるため、腎機能の発達による変動も大きく、また体内の水分率が高い小児ではその分布容積に大きく影響する。加えて、腎臓より未変化体で排泄される VCM は有効血中濃度域が狭く、TDM を実施する必要性が指摘されており⁷⁾、VCM を投

表1 患者背景

	1～6歳 (n=29)	7～12歳 (n=9)
性別 (男/女)	20/9	3/6
VCM 投与日数 (平均±標準偏差)	10.8±4.73	10.1±3.77
感染症		
発熱性好中球減少症	16	4
カテーテル血流感染症	7	
敗血症	6	4
蜂窩織炎		1
がん種別		
固形がん	21	2
血液がん	8	7
基礎疾患		
神経芽腫	9	1
上衣腫	5	
急性リンパ性白血病	2	
びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫	2	
急性骨髄性白血病	1	5
未分化大細胞型リンパ腫	1	1
後頭蓋窩上衣腫	1	1
T 細胞性リンパ芽球性リンパ腫		1
T 細胞リンパ腫	1	
悪性リンパ腫	1	
松果体部腫瘍	1	
脳腫瘍	1	
髄芽腫	1	
Ewing 肉腫	1	
網膜芽細胞腫	1	
膵神経内分泌腫瘍	1	
VCM (vancomycin)		

与する際は早期に血中濃度を治療域へ導き、適正な期間内で治療を達成する必要がある。VCM 初期投与設計を全例実施している施設と実施していない施設で、再投与設計の必要性に有意な差はないが⁸⁾、初期投与設計で解析ソフトを用いると再設計の割合が減少すること⁹⁾も報告されている。当院では初期投与設計は行っていないが、4～5回投与直前に採血ポイントを設定し、その採血データをもとに薬剤師が TDM を行い、医師が次回以降の投与量を決めるための判断基準を示している。VCM の TDM に関するガイドラインについては、日本化学療法学会と日本 TDM 学会のコンセンサスを得た抗菌薬 TDM ガイドライン (以下、ガイドライン)¹⁰⁾ 初版が 2012 年 8 月に発表された。このガイドラインでは初回の VCM トラフ値は 10～15 $\mu\text{g}/\text{mL}$ を目標とし、必要に応じて 15～20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ に設定することが推奨されていた¹⁰⁾。また、早期に VCM の目標トラフ値を得るために、体重と腎機能に応じた初期投与設計が推奨されていた。2016 年 5 月に改訂された改訂版ガイドライン³⁾ の小児においては、年齢別に 1 日投与量が作成されたが、今後の臨床

的検証が必要とされている。なお、改訂版ガイドラインでは、初回の VCM 目標トラフ値は 10～15 $\mu\text{g}/\text{mL}$ のみで、トラフ値 15～20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ を達成するための投与設計は安全性が検証されていないため推奨しないと改訂された³⁾。イランの小児医療病院における非がん患者と小児がん患者の VCM 血中濃度の比較検討では、非がん患者は 93% が治療域の範囲内だったが、小児がん患者においてはトラフ値が 5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以下の患者が 21% となり、小児がん患者と非がん患者における VCM の薬物動態の違いも報告されている¹¹⁾。本研究において VCM 投与開始後の初回採血で目標トラフ値に達しなかった理由として、当院の血液腫瘍科医は、がん化学療法施行中あるいは施行後の状況に鑑み、腎保護や副作用の観点から初期投与量を少量にする傾向があり、特に VCM に関しては TDM を駆使し目標値に到達するよう投与量を漸増していく方法がとられてきたことがあげられる。なお、成人領域でのがん患者と非がん患者における VCM 投与量の比較検討の報告では、VCM の全身クリアランスと分布容積はがん患者群において非がん患者群より有意に大き

表2 1～6歳における投与量および検査値の変化 (n=29)

項目	投与開始時 (初回採血時)	投与終了時 (最終採血時)	p値 ^{a)}
1日投与量 (mg/kg/day)	45.8 (43.3-53.3)	61.8 (47.5-77.4)	<0.001
投与回数	3 (3-3)	4 (3-4)	<0.001
VCMトラフ値 (μg/mL)	5.0 (4.0-6.3)	10.0 (7.6-12.5)	<0.001
血清クレアチニン (mg/dL)	0.21 (0.17-0.25)	0.20 (0.16-0.24)	0.226

a) Willcoxon 符号和順位検定, 表記は中央値 (四分位範囲), VCM (vancomycin)

表3 7～12歳における投与量および検査値の変化 (n=9)

項目	投与開始時 (初回採血時)	投与終了時 (最終採血時)	p値 ^{a)}
1日投与量 (mg/kg/day)	46.1 (42.8-54.8)	60.0 (54.8-71.1)	0.142
投与回数	4 (3-4)	4 (4-4)	0.773
VCMトラフ値 (μg/mL)	6.5 (5.5-8.6)	10.2 (9.8-11.7)	0.004
血清クレアチニン (mg/dL)	0.24 (0.23-0.28)	0.25 (0.23-0.32)	0.635

a) Willcoxon 符号和順位検定, 表記は中央値 (四分位範囲), VCM (vancomycin)

い値を示し、同じ血中濃度を実現するためには増量投与が必要であると示唆している¹²⁾。さらに、本研究においても38例中20例(52.6%)に生じた発熱性好中球減少症は、ARCの発生に対する独立した危険因子とされ、VCMの薬物動態とも強く関連し、ARC患者の3分の2はVCMが治療濃度以下となる報告¹³⁾もあるため、投与量を上げる、回数を増やすなどの必要性が出てくる。本研究では、VCM投与量の増量により38例中25例(65.8%)で最終投与時に目標トラフ値に達した。しかし、そのVCM投与量は改訂版ガイドラインの投与量を超えるものではなかった。VCM投与量に関して、ガイドラインでは小児(幼児・学童)は15 mg/kgを1日4回、12歳以上の青年は1回15 mg/kgを1日3回投与が推奨されていた。改訂版ガイドラインでは、1～6歳は1回20 mg/kgを6時間毎、7～12歳は1回15 mg/kgを6時間毎、13～17歳は1回15 mg/kgを8時間毎、18歳以上は1回15～20 mg/kgを12時間毎と、成長によるクリアランスと分布容積のバランスによる半減期の変動を考慮し、年齢別の投与设计が推奨されている。Sandersらは小児腫瘍患者においてVCMを60 mg/kg/day投与しても58%が治療域に達せず、6歳未満および6～12歳の患者では、12歳を超える患者よりトラフ濃度が有意に低かったと報告している¹⁴⁾。本研究でも、目標トラフ値以下となった症例が1～6歳の29例中12例(41.4%)存在する。その一因として、改訂版ガイドライン推奨投与量80 mg/kg/dayと比較して本研究におけるVCM投与量61.8 mg/kg/dayが低用量であることがあげられる。さらに、当院の経験的投与量が、より低用量の45.8 mg/kg/dayであったことを考慮すると、早期に薬物血中濃度を目標域に到達させるためにも投与量

設定を上げることは必須と考えられる。その投与量設定として、61.8 mg/kg/dayで開始しTDMにより漸増する方法が目標トラフ値に到達するための指標と考えられる。そのため、特に1～6歳の症例ではTDMが重要であることが示唆される。なお、小児がん患者に対する改訂版ガイドライン推奨投与量80 mg/kg/day(20 mg/kg, 6時間毎)に関しては、本研究における1～6歳のVCM投与量の75パーセンタイル値が77.4 mg/kg/dayであることから今後の検証が必要と考えられる。一方、7～12歳の9例中8例(88.9%)は目標トラフ値に到達しているため、改訂版ガイドライン通り60.0 mg/kg/day(15.0 mg/kg, 6時間毎)で投与を開始することが望ましいと考えられた。

本研究には以下にあげる限界が存在する。第一に、年齢別に分けて抽出したが、1カ月～12カ月、13～17歳、18歳以上の年齢層において症例数が少なく評価する事が出来なかった。第二に、研究対象となった症例に関して、急性白血病などの血液がん患者と固形腫瘍がん患者をさらに分けて研究する事が出来なかった。この2点に関して、小児がんは全国で年間約2,100例が診断されており、罹患率は12.3(人口10万人あたり)と希少な疾病で、患者が全国に分散している現実もある。単一施設における症例数には限界があると考えられるため、今後多施設での検討が望まれる。また、本研究ではVCM投与量と薬物血中濃度の関係を調査し、細菌学的効果については検討していない。今後、目標トラフ値に対する有効性も検証する必要がある。

総じて、小児がん患者において、1～6歳では61.8 mg/kg/day(15.5 mg/kg, 6時間毎)、7～12歳では改訂版ガイドライン通り60.0 mg/kg/day(15.0 mg/kg, 6時

間毎)で投与を開始し、TDMを行うことでVCMを10 µg/mL以上の目標トラフ値に到達する可能性が示唆された。

利益相反自己申告：申告すべきものなし。

文 献

- 1) 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, pp122-4 : http://www.kansensho.or.jp/uploads/files/guidelines/guideline_mrsa_2019revised-booklet.pdf : 2020年1月6日現在。
- 2) Udy AA, Roberts JA, Lipman J: Implications of augmented renal clearance in critically ill patients. *Nat Rev Nephrol* 2011; 7: 539-43.
- 3) 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—抗菌薬領域—編：抗菌薬 TDM ガイドライン改訂版, (株)杏林舎, 東京, 2016, p. 35-58.
- 4) 佐藤公則, 横山由香里, 石井絹子, 徳武正彦, 根本 翼, 小林恵子, 他：小児病院での抗菌薬適正使用プログラムにおける感染症コンサルテーション制度の重要性. *環境感染誌* 2017; 32(3): 148-54.
- 5) Uemura O, Honda M, Matsuyama T, Ishikura K, Hataya H, Yata N, *et al.*: Age, gender, and body length effects on reference serum creatinine levels determined by an enzymatic method in Japanese children: a multicenter study. *Clin Exp Nephrol* 2011; 15(5): 694-9.
- 6) Kanda Y: Investigation of the freely available easy-to-use software 'EZ' for medical statistics. *Bone Marrow Transplantation* 2013; 48: 452-8.
- 7) Winter ME: 篠崎公一, 平岡聖樹, 川崎まさ江編, ウインターの臨床薬物動態学の基礎, テクノミック, 東京, 2005, p. 419-41.
- 8) 高根 浩, 三好由希子, 堀井俊伸: MRSA 感染症治療薬の TDM 実施状況と臨床効果に関する多施設共同調査研究. *医療薬学* 2012; 38(12): 785-94.
- 9) 中居 肇, 松田俊之, 工藤香澄, 吉田泰憲, 佐藤幸緒, 中村一成: MRSA 感染症治療プロトコルに基づく薬物治療管理の検討. *日本病院薬剤師会雑誌* 2015; 51(3): 325-9.
- 10) 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—抗菌薬領域—編：抗菌薬 TDM ガイドライン, (株)杏林舎, 東京, 2012, p. 19-35.
- 11) Khotaei GT, Jam S, SeyedAlinaghi S, Motamed F, Nejat F, Taghi M, *et al.*: Monitoring of Serum Vancomycin Concentrations in Pediatric Patients with Normal Renal Function. *Acta Med Iran* 2010; 48: 91-4.
- 12) 寺町ひとみ, 松下 良, 辻 彰: 悪性腫瘍患者におけるバンコマイシンの薬物動態パラメータの変動. *日本化学療法学会雑誌* 2005; 53(6): 357-63.
- 13) Hirai K, Ishii H, Shimoshikiryō T, Shimomura T, Tsuji D, Inoue K, *et al.*: Augmented Renal Clearance in Patients With Febrile Neutropenia is Associated With Increased Risk for Subtherapeutic Concentrations of Vancomycin. *Ther Drug Monit* 2016; 38(6): 706-10.
- 14) Sanders SJ, Bijleveld YA, Sinkeler F, Kemper EM, Pajkrt D, van de Wetering M, *et al.*: Clinical evaluation of vancomycin dosage in pediatric oncology patients. *Pediatr Infect Dis J* 2014; 33: 731-3.

〔連絡先〕：〒399-8288 長野県安曇野市豊科 3100
 長野県立こども病院薬剤部 鈴木英二
 E-mail: suzuki-eiji@pref-nagano-hosp.jp〕

Determination of the Appropriate Dose of Vancomycin for Pediatric Patients with Cancer

Eiji SUZUKI¹⁾, Jun NISHIJO¹⁾, Mami OGUCHI¹⁾,
Katsuyuki HORI¹⁾, Takemi MURAI²⁾ and Kisei MINAMI²⁾

¹⁾*Department of Pharmacy, Nagano Children's Hospital,* ²⁾*Department of infectious diseases, Nagano Children's Hospital*

Abstract

Childhood cancers are associated with a high risk of infection due to the pathophysiology and adverse effects of anticancer drugs. Although vancomycin (VCM) is often used for treating cancer-associated infections, there are limited studies on VCM dosing in childhood cancers. Therefore, we retrospectively investigated VCM dosing administered to pediatric patients with cancer at Nagano Children's Hospital. The trough values of the dose were compared with pharmacists' therapeutic drug monitoring (TDM) intervention and the revised antimicrobial TDM guidelines. Between April 2011 and March 2017, pediatric patients with cancer aged 1-12 years who were administered VCM were enrolled in the study. The daily dose, number of doses, trough value of VCM, and serum creatinine level at the start and end of VCM administration were compared.

The average daily doses significantly increased from 45.8 mg/kg/day at the beginning to 61.8 mg/kg/day at the end of therapy in 29 patients aged 1-6 years. The number of doses significantly increased from 3 to 4 times daily. The trough value of VCM significantly increased from 5.0 µg/mL to 10.0 µg/mL. The serum creatinine level remained unchanged from 0.21 mg/dL to 0.20 mg/dL. In nine patients aged 7-12 years, the daily dose increased from 46.1 mg/kg/day to 60.0 mg/kg/day. The number of doses remained unchanged 4 times a day. The trough value increased significantly from 6.5 µg/mL to 10.2 µg/mL. However, the serum creatinine level remained unchanged from 0.24 mg/dL to 0.25 mg/dL.

In pediatric patients with cancer, VCM doses to reach the target value of a trough concentration of 10 µg/mL or more were started with an administration of 61.8 mg/kg/day (15.5 mg/kg, every 6 h) for children aged 1-6 years and 60.0 mg/kg/day (15.0 mg/kg, every 6 h) according to the revised guidelines for those aged 7-12 years. VCM might reach the target trough value by further TDM.

Key words: vancomycin, childhood cancers, therapeutic drug monitoring (TDM)