

# 小児を対象とした膜型人工肺，持続血液濾過透析併用下における vancomycin の薬物動態解析

諏訪 淳一<sup>1)</sup>・櫻井 理乃<sup>1)</sup>・堀越 裕歩<sup>2)</sup>・石原 溶子<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup> 東京都立小児総合医療センター薬剤科\*

<sup>2)</sup> 同 感染症科

受付日：2018年4月9日 受理日：2018年8月22日

【背景】小児における体外循環施行下での抗菌薬の薬物動態は循環血液量に対するプライミングボリュームの比率が大きく，分布容積 (Vd) の増加が顕著とされる。しかし，小児を対象とした体外循環施行下での薬物動態の検討は非常に少ない。小児の vancomycin (VCM) を対象に膜型人工肺 (ECMO)，持続血液濾過透析 (CHDF) 併用下での薬物動態を検討した。

【方法】2013年1月から2017年3月の期間，東京都立小児総合医療センターで，ECMO，CHDF 併用下で VCM が投与され，投与後に血中濃度が2点測定された15歳以下の症例を対象とした。Sawchuk-Zaske (SZ) 法により Vd および消失速度定数 (ke)，バンコマイシンクリアランス (CL<sub>VCM</sub>) を算出した。

【結果】対象症例9例 (男児5例，女児4例) の年齢は中央値3.6 [四分位範囲 (IQR) 0.2~8.0] 歳，体重は中央値12.9 (IQR 3.0~22.5) kg であった。SZ 法より算出された Vd は中央値0.7 (IQR 0.5~1.0) L/kg，ke は中央値0.06 (IQR 0.04~0.2) hr<sup>-1</sup> であった。CL<sub>VCM</sub> は中央値0.06 (IQR 0.04~0.2) L/hr/kg であり，血中濃度時間曲線下面積=400 μg・hr/mL に必要な投与量は中央値23.6 (IQR 14.6~63.0) mg/kg/day であった。

【考察】Vd が増加した症例があり，1回投与量の増量を考慮し，残存腎機能と CHDF の設定から投与間隔を調整することが体外循環施行時の投与設計では有用であると考えられた。

**Key words:** pediatric, extracorporeal membrane oxygenation, continuous venovenous hemodiafiltration, vancomycin

## はじめに

Vancomycin (VCM) はグリコペプチド系抗菌薬であり，メチシリン耐性黄色ブドウ球菌をはじめとする耐性グラム陽性球菌感染症に対する標準的な治療薬である。薬物動態学的特徴として腎排泄型の薬剤であり，濃度依存的に腎機能障害などの副作用が起こるため，血中濃度をもとにした投与量の調節が必要である<sup>1)</sup>。抗菌薬 TDM ガイドライン改訂版ではトラフ濃度10~20 μg/mL を目標に投与量の調

節を行い，臨床効果は AUC/MIC (the ratio of the 24-hour area under the concentration-time curve to minimum inhibitory concentration) と相関するとされているが，この推奨は成人に対するものであり小児に適応できるかは検討課題とされている<sup>2)</sup>。小児における VCM の薬物動態学的特徴として，分布容積 (Vd) は成人よりもやや小さく0.52 L/kg 程度であるという報告や<sup>3)</sup>，クリアランスは年齢により変化するとともに，AUC=400 μg・hr/mL を達成するのに必要なトラフ値は成人よりも低値である

\*東京都府中市武蔵台2-8-29

Table 1. Patient profile

Patient Number	Gender (Male/Female)	Age (year)	Weight (kg)	Urine volume (mL/kg/hr)	Q <sub>outflow</sub> (mL/hr)
1	M	0.2	2.5	1.2	1,100
2	M	0.2	4.0	0.6	900
3	F	0.2	2.6	1.1	900
4	F	0.3	3.0	0.0	2,200
5	F	3.6	12.9	0.1	1,300
6	M	5.1	20.0	0.0	1,520
7	M	7.6	20.0	0.4	1,200
8	M	9.4	29.8	0.1	1,300
9	F	11.9	31.8	1.8	1,100

という報告がされているが<sup>4)</sup>、成人と比較すると報告数は非常に限られている。また、集中治療領域で使用される膜型人工肺 (ECMO, extracorporeal membrane oxygenation), 持続血液濾過透析 (CHDF, continuous venovenous hemodiafiltration) といった体外循環が施行されている小児における薬物動態に関する報告はさらに少ない。Sherwin らの総説では ECMO 施行時の小児では血液量に対するプライミングボリュームの比率が大きいため水溶性薬剤の場合は Vd が増加するとされている<sup>5)</sup>。また、ECMO 施行中の小児における VCM の薬物動態に関する報告では Vd が増加し、クリアランスが低下していたことが報告されている<sup>6)</sup>。CHDF 施行中の小児における VCM の薬物動態に関する報告はなく、成人を対象とした報告ではあるがバンコマイシンクリアランス (CL<sub>VCM</sub>) は透析液流量 (Q<sub>d</sub>) と濾過液流量 (Q<sub>f</sub>) の合計である時間あたりの廃液量 (Q<sub>outflow</sub>) と相関することが報告されている<sup>7)</sup>。しかしながら、ECMO, CHDF 併用下での薬物動態に関する報告はなく、臨床現場では投与量の設定に苦慮することが多い。そこで、本研究では体外循環施行下での小児における VCM の薬物動態解析を行うことにより至適投与量に関する検討を行ったので報告する。

## I. 材料と方法

### 1. 対象患者

2013年1月1日から2017年3月31日までに東京都立小児総合医療センター（以下、当院）において ECMO, CHDF 併用下で VCM が投与され、投与後に血中濃度が2点測定された15歳以下の症例を対象とした。血中濃度測定時刻が不明な症例は除外とした。

## 2. 調査項目

年齢、性別、身長、体重、尿量、VCM 投与履歴、VCM 血中濃度、プライミングボリューム、血液流量、透析液流量、濾過液流量、補液流量に関して診療録をもとに調査を行った。

## 3. 薬物動態解析

調査により得られた血中濃度をもとに Sawchuk-Zaske (SZ) 法<sup>8,9)</sup>より以下の式 (1)~(3) を用いて消失速度定数 (ke), CL<sub>VCM</sub>, Vd を算出した。

$$(1) \text{ ke (hr}^{-1}\text{)} = \text{Ln}(\text{C}_1 \div \text{C}_2) \div t$$

$$(2) \text{ Vd (L)} = (1 \text{ 回投与量} \times (1 - e^{-(\text{ke} \times \text{点滴時間})}) \div (\text{C}_{\text{max}} - \text{C}_{\text{min}} \times e^{-(\text{ke} \times \text{点滴時間})}) \times \text{ke}$$

$$(3) \text{ CL}_{\text{VCM}} \text{ (L/hr)} = \text{ke} \times \text{Vd}$$

得られたパラメータをもとに式(4)を用いて AUC = 400 μg · hr/mL を達成するために必要な1日投与量を算出した。

$$(4) \text{ 1日投与量 (mg/day)} = 400 \times \text{CL}_{\text{VCM}}$$

## 4. 統計解析

CL<sub>VCM</sub> に関して Q<sub>outflow</sub> との相関関係を Spearman の相関係数を算出し検討を行った。p < 0.05 の場合を有意差ありとした。統計解析には IBM SPSS Statistics ver 20 [日本 IBM (株), 東京] を使用した。

## 5. 倫理的配慮

本研究は当院の倫理委員会の承認を受けて行った (承認番号 H29b-188)。

## II. 結果

### 1. 患者背景

対象症例9例 (男児5例, 女児4例) の年齢は中央値3.6 [四分位範囲 (IQR) 0.2~8.0] 歳, 体重は中央値12.9 (IQR 3.0~22.5) kg であった。症例ごとの患者背景と CHDF の透析条件を Table 1 に示した。

Table 2. Pharmacokinetic parameters of vancomycin in a patient undergoing combined ECMO and CHDF therapy

Patient Number	ke (hr <sup>-1</sup> )	Vd (L/kg)	t1/2 (hr)	CL <sub>VCM</sub> (L/hr/kg)	Vancomycin concentration (μg/mL) (time after administration)	
1	0.48	0.4	1.4	0.2	26.6 (0:56)	11.5 (2:40)
2	0.20	0.7	3.5	0.1	30.2 (1:50)	16.5 (4:53)
3	0.20	0.8	3.5	0.2	13.1 (1:00)	8.8 (3:00)
4	0.37	0.4	1.9	0.2	22.7 (1:00)	3.5 (6:00)
5	0.06	1.0	12.1	0.1	33.5 (4:50)	20.9 (13:04)
6	0.04	1.6	19.0	0.1	22.7 (4:00)	17.7 (11:45)
7	0.05	0.5	13.4	0.1	23.5 (4:56)	9.6 (22:13)
8	0.04	0.8	17.0	0.1	41.4 (4:53)	11.8 (11:39)
9	0.02	1.6	30.4	0.04	17.3 (5:35)	14.5 (12:16)

ke: elimination rate constant, Vd: volume of distribution, t1/2: half-life, CL<sub>VCM</sub>: vancomycin clearance

Table 3. Vancomycin dose required for AUC = 400 μg · hr/mL

Patient Number	Daily dose (mg/kg/day)	Daily dose (mg/day)
1	83.8	205.2
2	53.5	214.0
3	63.0	162.4
4	63.0	189.2
5	22.3	288.0
6	23.6	471.2
7	9.8	196.0
8	12.2	364.0
9	14.6	465.2

AUC: 24-hour area under the concentration-time curve

## 2. 薬物動態パラメータ

Table 2 にパラメータ算出に使用した VCM 血中濃度と SZ 法により得られた薬物動態パラメータを示した。Vd は中央値 0.7 (IQR 0.5~1.0) L/kg, ke は中央値 0.06 (IQR 0.04~0.2) hr<sup>-1</sup>であった。CL<sub>VCM</sub> は中央値 0.06 (IQR 0.04~0.2) L/hr/kg であった。

## 3. AUC=400 μg · hr/mL に必要な投与量

Table 3 に AUC=400 μg · hr/mL に必要な投与量を示した。体重あたりの投与量における中央値は 23.6 mg/kg/day であり, IQR は 14.6~63.0 mg/kg/day であった。

## 4. 透析条件とクリアランスの関係

算出した CL<sub>VCM</sub> と Q<sub>outflow</sub> に, 有意な相関関係は認められなかった (Spearman's correlation analysis, n=9, ρ=0.5, P=0.9)。同様に, 体重あたりの CL<sub>VCM</sub> と Q<sub>outflow</sub> においても, 有意な相関関係は認められな

かった (Spearman's correlation analysis, n=9, ρ=0.3, P=0.9)。

## III. 考察

本研究では, VCM を対象に小児における ECMO, CHDF 併用下での薬物動態に関する検討を行った。当院で行われている ECMO, CHDF 併用下での回路内, ルート内を満たすために必要なプライミングボリュームは 350 mL 程度必要となる。成人においては, この程度のプライミングボリュームは循環血液量の 10% 程度以下となるため投与設計時に考慮することはあまりない。しかし, 小児においては 4 kg 程度の体重における児の血液量とほぼ同等であり<sup>10)</sup>, 体重が 3 kg 程度の新生児では血液量とプライミングボリュームを合計すると循環血液量が 2 倍以上になるため投与設計において考慮しなければならない。今回得られた Vd の値において, 通常の小児における報告値よりも大きい値を示した症例は 9 例中 6 例であった。Vd が増加する因子として, 感染症に伴うものや, 細胞外液負荷の影響も考えられるが<sup>11)</sup>, 体外循環も一つの要因であると考えられた。Vd が低下している症例もあったが, 体内の水分バランスにより Vd が変動することが報告されており<sup>12)</sup>, その影響を受けている可能性も考えられた。VCM は CHDF により除去されることが報告されており<sup>13)</sup>, 患児自身のクリアランス (CL<sub>int</sub>) に加えて, CHDF によるクリアランス (CL<sub>CHDF</sub>) が加わるため, CL<sub>VCM</sub> は CL<sub>VCM</sub> = CL<sub>int</sub> + CL<sub>CHDF</sub> で表すことができる。尿量が十分にある症例 1~3 では, 尿量が減少している状態の症例 5~8 と比較すると体重あ

たりの  $CL_{VCM}$  は高い傾向がみられた。このことは、 $CL_{int}$  の違いによる影響であると考えられた。体重あたりの  $CL_{int}$  は年齢により異なることが報告されており<sup>4)</sup>、幼児期よりも乳児期のほうが  $CL_{int}$  は高いとされている。また、症例 4 では、無尿の状態であり  $CL_{int}=0$  に近い状態であったが、 $CL_{CHDF}$  は  $CL_{CHDF} \equiv Q_{outflow} \times Fu$  (血漿中の遊離型分率) であり、 $Q_{outflow}$  が 2,200 mL/hr とほかの症例と比較すると高い設定であったことから残存腎機能が保たれているほかの症例と比較して、 $CL_{VCM}$  が同等または比較的高値を示したと考えられた。CHDF 単独例と ECMO、CHDF 併用例の比較が行えていないため ECMO が VCM に与える影響を検討できていない。しかし、ECMO の膜による VCM の吸着は起こらないことや<sup>14)</sup>、成人では ECMO による薬物動態の変化は少ないことが報告されていることから<sup>15)</sup>、ECMO 施行そのものが VCM の薬物動態に与える影響は少ないと考えられた。 $Q_{outflow}$  の相関を検討した結果では有意な相関関係はなかったが、体重あたりの  $CL_{VCM}$  は体重が大きいほど小さい傾向がみられ、体重あたりではない  $CL_{VCM}$  ではその傾向はみられなかった。 $CL_{VCM}$  は  $CL_{VCM} = CL_{int} + CL_{CHDF}$  で表せるが、 $CL_{CHDF} \equiv Q_{outflow} \times Fu$  であることから、患児自身の  $CL_{int}=0$  と仮定した場合には、体重に関係なく  $CL_{VCM}$  は  $Q_{outflow}$  のみによって決定される。よって、尿量が少ないなど  $CL_{int}$  が非常に低いと考えられる場合には、 $Q_{outflow}$  を参考に投与量設計を行う必要があると考えられた。当院における  $Q_{outflow}$  は体重換算で決定される流速ではなく、病態によって決定される場合がおおい。 $Q_{outflow}$  を考慮せずに  $CL_{int}$  が非常に低く、体重の大きい児に対して体重換算で投与量を決定してしまうと過剰投与となる可能性があるため注意が必要となる。 $CL_{VCM}$  をもとに算出された  $AUC=400 \mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{mL}$  を目標とした際の体重あたりの投与量を算出した結果、症例 1~4 の体重が小さい児においては添付文書に記載されている投与量である 40 mg/kg/day よりも多い投与量が必要となった。症例 5~8 までの体重が大きい児においては  $AUC=400 \mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{mL}$  に必要な体重あたりの投与量は少ない傾向がみられた。症例 5~8 においては、尿量が乏しいことから  $CL_{int}$  が非常に低く  $CL_{VCM}$  は  $CL_{CHDF}$  にほぼ依存しているため、実投与量としては症例 1~4 と同程度の投与量が必要であり、体重あたりに換算すると少な

い投与量となったと考えられた。ECMO、CHDF 併用下での小児における薬物動態に関する報告では meropenem に関する症例報告があり、プライミングボリュームによる Vd の増加と CHDF による排泄能の亢進によりクリアランスが増加したとしている<sup>16)</sup>。本研究でもプライミングボリュームによる Vd 増加と CHDF による VCM の除去が起こっており、同様な薬物動態の変化が起こっていた可能性が考えられた。本研究の結果より実際の投与設計として、Vd の増加を考慮し 1 回量の増量を検討するか、最低でも添付文書に記載されている 10 mg/kg/回以下には減量せずに、残存腎機能である  $CL_{int}$  を評価したうえで、透析条件である  $Q_{outflow}$  を考慮し投与間隔を調節する必要があると考えられた。また、初回投与時に投与後 2 点の血中濃度を測定し、Vd と ke を推測して次回以降の 1 回投与量と投与間隔を設計することにより早期に有効血中濃度域へ到達することができるようになると考えられた。本研究の限界として、ECMO、CHDF 併用下で VCM が投与された小児例という非常に限られた対象であることから症例数 9 例のみである点、体重あたりの投与量、ピーク濃度の採血時間が統一されていないため算出値に誤差が生じている可能性がある点が考えられた。

本研究は第 64 回日本化学療法学会東日本支部大会にて口頭発表を行い、東日本支部長賞 (臨床) を受賞した。

#### 謝 辞

本研究の施行に際し、検体採取にご協力いただいた集中治療科の清水直樹先生およびスタッフの皆様

に深謝いたします。

利益相反自己申告：報告すべきものなし。

#### 文献

- 1) Rybak M, Lomaestro B, Rotschafer J C, Moellering R Jr, Craig W, Billeter M, et al: Therapeutic monitoring of vancomycin in adult patients: a consensus review of the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Am J Health Syst Pharm* 2009; 66: 82-98
- 2) 抗菌薬 TDM ガイドライン作成委員会 編：抗菌薬 TDM ガイドライン改訂版、第 2 版。日本化学療法学会/日本 TDM 学会、東京、2016
- 3) Yasuhara M, Iga T, Zenda H, Okumura K, Oguma T, Yano Y, et al: Population pharma-

- cokinetics of vancomycin in Japanese pediatric patients. *Ther Drug Monit* 1998; 20: 612-8
- 4) Le J, Bradley J S, Murray W, Romanowski G L, Tran T T, Nguyen N, et al: Improved vancomycin dosing in children using area under the curve exposure. *Pediatr Infect Dis J* 2013; 32: e155-63
  - 5) Sherwin J, Heath T, Watt K: Pharmacokinetics and Dosing of Anti-infective Drugs in Patients on Extracorporeal Membrane Oxygenation: A Review of the Current Literature. *Clin Ther* 2016; 38: 1976-94
  - 6) Mulla H, Pooboni S: Population pharmacokinetics of vancomycin in patients receiving extracorporeal membrane oxygenation. *Br J Clin Pharmacol* 2005; 60: 265-75
  - 7) Yamamoto T, Yasuno N, Katada S, Hisaka A, Hanafusa N, Noiri E, et al: Proposal of a pharmacokinetically optimized dosage regimen of antibiotics in patients receiving continuous hemodiafiltration. *Antimicrob Agents Chemother* 2011; 55: 5804-12
  - 8) Garrelts J C, Godley P J, Horton M W, Karboski J A: Accuracy of Bayesian, Sawchuk-Zaske, and nomogram dosing methods for vancomycin. *Clin Pharm* 1987; 6: 795-9
  - 9) Morimoto T, Nagashima H, Ozato Y, Morimoto Y, Tokuyama S: The Pharmacokinetics of Vancomycin Calculated Using the Sawchuk-Zaske Method in Patients Undergoing Continuous Hemodiafiltration. *Jpn J Pharma Health Care Sci* 2016; 42: 328-35
  - 10) Young D G: Fluid balance in pediatric surgery. *Br J Anaesth* 1973; 45: 953-7
  - 11) 入口慎史, 今井 徹, 吉田善一, 折井孝男: 全身性炎症反応症候群 (SIRS) がバンコマイシンの薬物動態へ与える影響についての検討。 *薬誌* 2015; 135: 745-51
  - 12) Giachetto G A, Telechea H M, Speranza N, Oyarzun M, Nanni L, Menchaca A: Vancomycin pharmacokinetic-pharmacodynamic parameters to optimize dosage administration in critically ill children. *Pediatr Crit Care Med* 2011; 12: e250-4
  - 13) Santré C, Leroy O, Simon M, Georges H, Guery B, Beuscart C, et al: Pharmacokinetics of vancomycin during continuous hemodiafiltration. *Intensive Care Med* 1993; 19: 347-50
  - 14) Wildschut E D, Ahsman M J, Allegaert K, Mathot R A, Tibboel D: Determinants of drug absorption in different ECMO circuits. *Intensive Care Med* 2010; 36: 2109-16
  - 15) Moore J N, Healy J R, Thoma B N, Peahota M M, Ahamadi M, Schmidt L, et al: A Population Pharmacokinetic Model for Vancomycin in Adult Patients Receiving Extracorporeal Membrane Oxygenation Therapy. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol* 2016; 5: 495-502
  - 16) Cies J J, Moore W S II, Conley S B, Dickerman M J, Small C, Carella D, et al: Pharmacokinetics of Continuous Infusion Meropenem with Concurrent Extracorporeal Life Support and Continuous Renal Replacement Therapy: A Case Report. *J Pediatr Pharmacol Ther* 2016; 21: 92-7

## Pharmacokinetics of vancomycin in children undergoing combined extracorporeal membrane oxygenation and continuous venovenous hemodiafiltration therapy

Junichi Suwa<sup>1)</sup>, Rino Sakurai<sup>1)</sup>, Yuho Horikoshi<sup>2)</sup> and Youko Ishihara<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup> Department of Pharmacy, Tokyo Metropolitan Children's Medical Center

<sup>2)</sup> Division of Infectious Diseases, Department of Pediatrics, Tokyo Metropolitan Children's Medical Center

**【Background】** The pharmacokinetics of antimicrobial agents in children undergoing extracorporeal circulation have a large priming volume to circulating blood volume, which results in a significant increase of the distribution volume (Vd).

The increase in the Vd is significant. However, there are few studies on the pharmacokinetics of drugs in children undergoing extracorporeal circulation. We examined the pharmacokinetics of vancomycin (VCM) in children undergoing combined extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) and continuous venovenous hemodiafiltration (CHDF) therapy.

**【METHODS】** Patients aged 15 years or younger who were undergoing combined ECMO and CHDF therapy and receiving vancomycin between January 2013 and March 2017 were included in this study; the blood drug levels were measured at two time-points after administration of VCM. The Vd, elimination rate constant (ke) and VCM clearance (CL<sub>vcm</sub>) were calculated by the Sawchuk-Zaske (SZ) method.

**【RESULTS】** The median age of the 9 subjects (5 males, 4 females) was 3.6 [interquartile range (IQR) 0.2–8.0] years. The median body weight was 12.9 (IQR 3.0–22.5) kg. The median Vd calculated by the SZ method was 0.7 (IQR 0.5–1.0) L/kg. The median ke was 0.06 (IQR 0.04–0.2) hr<sup>-1</sup>, the median CL<sub>vcm</sub> was 0.06 (IQR 0.04–0.2) L/hr/kg, and the median dose required for area under the time-concentration curve = 400 was 23.6 (IQR 14.6–63.0) mg/kg/day.

**【Discussion】** Increased Vd was observed in some cases. Adjustment of the administration interval based on the residual renal function and setting of the CHDF, and consideration to increasing each dose might be useful for the administration design at the time of extracorporeal circulation in children.