

# シリーズ—小児感染症・小児抗菌薬療法と 薬剤師の役割 その3 小児抗菌薬療法におけるTDMの実際

東京都立小児総合医療センター薬剤科

主任 諏訪 淳一

## ●小児にTDMを行う際の特有のポイント●

本日は、小児抗菌薬療法におけるTDMの実際ということで、バンコマイシンとアミノグリコシド系抗菌薬のTDMを中心にお話しさせていただきます。

小児科領域では「子どもは小さな大人ではない」と表現されることが多く、抗菌薬の薬物動態においても成人と大きく異なる血中濃度推移を示すことがあります。薬剤師がTDMを行う際には小児特有の注意点があり、それを理解したうえで投与量設計を行うことが大切となります。

一般的に薬物の投与量は分布容積とクリアランスから決まりますが、水溶性の高い抗菌薬において分布容積は体内の水分率により大きく変動します。小児は成人に比べ体内の水分率が高く、成人では体重の60%程度が水分であるとされていますが、出生直後の新生児では体重の70~80%程度が水分であり、年齢が上がるにつれて成人の水分率に近づいていきます。よって、水分率の高い新生児に体重当たりの投与量として成人と同じ量を投与した場合には、ピーク濃度は成人と比較して低値となることが考えられます。濃度依存性に効果を表すアミノグリコ系抗菌薬などの場合には1回投与量が不足し治療効果が減弱してしまうことが予測されます。

クリアランスに関しては、腎排泄型の薬剤の場合には、腎機能の発達により大きく変動します。腎臓の形成は在胎34週程度で完了するといわれており、それよりも前に生まれてきた早産時においては、一般的な小児薬用量では過量となることが多く、在胎週数や生後日数を考慮した投与量が推奨されており、そちらを参考に投与量を決定する必要があります。また、体重当たりの腎機能に関しては、出生時は成人の5分の1程度しかありませんが、出生後から急激に発達し生後1カ月の時点で成人の2分の1程度、2歳くらいで成人と同程度まで発達します。

小児の腎機能を評価する際には、血清クレアチニン値の基準値が成人と大きく異なることに注意が必要です。また、成人のようなコッククロフト式やMDRD式を使用して、クレアチンクリアランス（CLcr）やeGFRを算出することができないため、schwartz式を用いてeGFRを算出します。詳しくは「小児慢性腎臓病診断時の腎評価の手引き」がインターネット上で公開されていますのでご参照ください。

さらに先天性心疾患などの循環不全を伴う基礎疾患や、低形成腎や無形性腎などの腎臓における先天性疾患、血液透析や人工肺などの体外循環の使用などでも分布容積とクリアランスに様々な変化がみられることがあり、病態を理解したうえでTDMを行うことも重要となります。

### ●バンコマイシンの投与設計●

TDMを行う抗菌薬の代表的な薬剤としてバンコマイシンが挙げられます。バンコマイシンは、小児領域においても成人と同様にMRSAをはじめとするβラクタム系抗菌薬に耐性のグラム陽性球菌による感染症の治療に対して用いられます。目標とするトラフ濃度は成人と同様に通常10～15μg/mLとされていますが、「抗菌薬TDMガイドライン2016」では小児の場合15～20μg/mLを目標とした際の有効性、安全性の評価は今後の課題とされています。

初期投与量として、添付文書には1日40mg/kgを2～4回に分割して点滴静注することと記載されています。しかし、腎機能正常児の場合には1日当たり60mg/kgでもトラフ値が有効血中濃度域に到達しにくいことが報告されています。そこで、「抗菌薬TDMガイドライン2016」においては年齢区分ごとに初期投与量が推奨されており、1カ月から12カ月までは15mg/kgを1日4回、1～6歳の場合は初期投与量として添付文書の記載よりも多い20mg/kgを1日4回、7～12歳では15mg/kgを1日4回、13～17歳までは15mg/kgを1日3回と推奨されています。しかし、この記載は臨床的な検討がされていないため注意が必要となります。腎機能や病態などを評価したうえで使用する必要があると個人的には考えています。

また、成人領域ではソフトウェアを用いた初期投与量設計を行うこともありますが、小児で一般的に用いられているYasuhara式を用いたソフトウェアの場合、バンコマイシンクリアランス（CL<sub>vc</sub>m）の式にCLcrや血清クレアチニン値（sCr）、尿素窒素（BUN）等の腎機能を反映する検査値が組み込まれていないことから、腎機能に応じた投与量の調節が難しいと考えられます。当院の検討においても、予測値より実測値は低値を示す傾向にあり、実測値と予測値の差が±30%以内となる確率が26.1%しかないことを報告しています。よって、ソフトウェアを用いた初期投与量設計を行うことは難しく、添付文書やガイドラインで推奨されている投与量で投与を開始するのが現実的であると考えられます。

次に採血のタイミングですが、バンコマイシンの半減期は正期産で出生した新生児で6～10時間、3カ月で4時間、3歳以上で2～3時間程度とされており、成人の5～8時間と比較すると新生児以外では短い傾向にあります。そのため、定常状態に達するまでの時間も短くなり、投与開始24時間後には定常状態に達していると考えられるので、

腎機能正常児の場合には、投与開始の翌日に血中濃度を測定する必要があります。この点は「抗菌薬TDMガイドライン2016」でも新たに追加された項目となります。

得られた血中濃度を基に投与設計を行います。基本的に投与回数を変更しなければ血中濃度は1回投与量に比例するため比例計算で求めることができます。ソフトウェアを用いて投与設計を行う際にも、CL<sub>vc</sub>mに腎機能が反映されていないため予測値は比例計算とほぼ同程度になります。どちらの計算方法においてもあくまで測定時の腎機能や水分バランスが一定である場合の予測値であることを認識しておかなければなりません。さらに、小児の場合、成人と比較して腎機能、水分バランスの変化が大きいため薬物動態の変化が起こりやすい状態であることを理解しておく必要があります。

成人の場合には治療効果の指標としてAUC/MICの値を400以上にすることが推奨されており、その代替指標としてのトラフ値10~15 μg/mLがTDMの目標値とされています。しかし、ガイドラインにおいて小児では、トラフ値がAUCの指標にならないことが記載されています。小児におけるAUCとトラフ値の関係を検証した母集団解析の報告では、小児の場合トラフ値が8 μg/mL程度でもAUCが400以上を達成できるとされています。まだ、AUCとトラフ値の関係をみた報告が少ないことから、AUCを指標とした投与設計は定まったものがないのが現状です。

腎機能正常の小児の場合には、大きな循環不全がなければ通常の投与量で開始した場合トラフ値は10 μg/mL以下となることがほとんどです。そこで、血中濃度を見ながら増量を提案していくのですが、時として100mg/kg/day以上の投与量が必要となることもしばしば経験します。しっかりとしたデータはないのですが、100mg/kg/dayを超える投与量で投与を行うと、急に血中濃度が上昇する症例をしばしば経験することから、個人的にはVCMの腎排泄に飽和状態があるのかもしれないと考えています。そこで、高用量での投与となる際には血中濃度を測定する頻度を通常は週に1回程度のところを週に2~3回程度に増やしてモニタリングするような提案をしています。

小児における腎機能障害の発現リスクとしてICU入室や利尿薬の投与、PIPC/TAZとの併用などが報告されています。このようなリスクを考慮したうえで血中濃度を目標範囲内にコントロールすることで、小児においても腎機能障害の発現を抑えることができると考えています。

### ●アミノグリコシド投与の注意点●

次に、アミノグリコシドについてですが、「抗菌薬TDMガイドライン2016」においてゲンタマイシン、トブラマイシン、アミカシニンについて記載されています。基本的に成人同様PK-PDの観点からは1日1回投与が推奨されており、血中濃度の目標値も成人と同様であるとされています。1日1回投与においては、治療効果の指標としてピーク濃度、副作用の面からトラフ濃度の2点を用いて評価することが推奨されています。

小児において考慮しないといけない点は、水分率の変化による分布容積の変動があることです。特に水分率の高い新生児の場合には、分布容積が増大しピーク濃度が十分に上昇

しないことが考えられます。必要に応じては1回投与量を増量してピーク濃度を十分に保つ必要があります。

クリアランスに関してはほぼ腎排泄の薬剤であるため腎機能と関連します。通常は腎機能正常であれば、トラフ濃度はたいてい目標値以下となります。しかし、在胎34週未満の早産児などにおいては24時間以上投与間隔をあける必要があります、トラフ値を参考に投与間隔を設定しなければなりません。

## ●まとめ●

今回はバンコマイシンとアミノグリコシドを中心に小児における抗菌薬のTDMについてお話しさせていただきました。

小児における抗菌薬のTDMは小児特有の薬物動態を理解したうえで、感染症の病態や基礎疾患と併用薬、血中濃度の上昇幅や水分バランスの変化などから薬物動態を推測する必要があります。どうしても慎重になってしまう分野ですが、薬剤師として薬物動態の考え方をフル活用してよりよいTDMが行っていければと思います。