

AMCoR

Asahikawa Medical College Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

小児科 (1996.03) 37巻3号:237～243.

低出生体重児における薬物の動態と作用
抗生物質

室野晃一、藤田晃三

抗生物質

室野 晃 一* 藤田 晃 三*¹⁾

要 旨

低出生体重児における細菌感染症、とくに敗血症、髄膜炎は致死的な疾患であり、その早期発見と適切な早期治療が要求される。その中心となる抗生物質療法の基本は起炎菌の把握と、それに有効な薬剤を選択し十分量を安全に投与することである。低出生体重児の代謝、生理は生後の変化、発達も含め成熟新生児のそれとは著しく異なる。したがって、低出生体重児に抗生物質を投与する場合は、これらの薬物代謝の面も考慮したきめ細かい投与計画が必要である。しかし、これまでのところ低出生体重児における抗生物質の体内動態の報告は、きわめて少なく、投与量、投与方法などの確立されたガイドラインはない。今後この分野の研究の発展が望まれる。

低出生体重児の薬物代謝の特殊性、体内動態、起炎菌と抗生物質の選択、実際の投与方法について解説した。

はじめに

抗生物質は低出生体重児に投与される薬剤のなかでもっとも頻度の高いものの一つである。低出生体重児細菌感染症でもっとも問題となる敗血症・髄膜炎を治療するにあたっては、普段から施設における起炎菌の種類とそれらの薬剤感受性を知っておくことが必須であるが、さらに低出生体重児の特殊な薬物代謝の面も考慮して、適切な抗生物質を十分量投与すべきである。小児科医は新生児あるいは小児に対しての薬物投与は成人に対してのそれと著しく異なることを十分承知しているが、同様に満期産の成熟新生児における薬物治療をそのまま低出生体重児に適用することは、不適切であるばかりでなく危険を伴うことを周知しなければならない。低

出生体重児に使用される抗生物質の種類は限られており、またその薬物動態に関する報告もごくわずかである。

低出生体重児の薬物代謝の特殊性、体内動態、起炎菌と抗生物質の選択、実際の投与量、投与方法など低出生体重児における抗生物質療法について解説したい。

I. 低出生体重児の代謝・生理の特徴と抗生物質

1. 腎機能

β ラクタム系、アミノ配糖体系抗生物質などは腎から排泄される。在胎28~30週における低出生体重児の糸球体濾過率 (glomerular filtra-

* Kouichi MURONO, Kouzou FUJITA 旭川医科大学小児科 (¹⁾現 札幌市衛生局
[連絡先] ☎ 078 旭川市西神楽4線5号3-11 旭川医科大学小児科

tion rate : GFR) は $10\sim 13 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ であり正期産児のそれ (約 $20 \text{ ml/min/1.73 m}^2$) よりかなり低い¹⁾。また正期産児では生後6時間から2~3日の間に急速にGFRは増加するが、低出生体重児ではそれがどのくらい急速に増加するのかわかっていない。生後数週間の間には低出生体重児のGFRは正期産児のそれと同程度に増加するが、同じ生後日数の正期産児のそれに比べるとその値は低い、すなわちGFRは生後日数ではなく受胎後年齢に比例して増加すると考えられ、生後の外的因子には左右されない²⁾。

そのため低出生体重児におけるアミノ配糖体抗生物質やバンコマイシンなど糸球体濾過によって排泄される薬剤の投与間隔は、正期産児より長期間にわたって延長させる必要がある。正期産児では生後2週間くらい経つとGFRが2倍になるため投与間隔を短くすることができるが、低出生体重児では絶対量としてのGFRはまだ低い同様に投与間隔を短くするわけにはいかない。

低出生体重児の尿細管機能の成熟はGFRのそれよりさらに遅く、ペニシリン系抗生物質などの尿細管分泌は減少する。逆に尿細管再吸収能も未熟なためある薬剤ではより急速に排泄されることもある。

2. 肝機能

低出生体重児では酸化、還元、加水分解、水酸化などの薬物代謝活性も低下しているが、主要な代謝経路である抱合反応、なかでもグルクロン抱合能はもっとも低下している。クロラムフェニコールは肝のグルクロニルトランスフェラーゼにより抱合され不活化されるが、低出生体重児においてはこの酵素系が未熟なため容易に中毒量に達する。腎機能の未熟さも相まって、こうしたグルクロン抱合の欠陥により遊離のクロラムフェニコールが蓄積し、循環不全を起こして死に至った不幸な例がgray baby syndromeとして知られている³⁾。

3. 蛋白結合

投与された薬剤は主に血中のアルブミンに結合する。血中アルブミン濃度は正期産児では小児や成人に比べて低いが、低出生体重児ではさらにもっと低い。結合蛋白の減少は遊離薬剤の濃度が非常に高くなり、その薬剤の効果の増強とともに副作用の増大をもたらす。

また蛋白結合は内因性物質との競合によっても影響される。低出生体重児・新生児でとくに問題となるのはビリルビンと薬剤との競合である。その不幸な例は、新生児敗血症に対して予防投与されたスルフィソキサゾールによる新生児核黄疸の多発である⁴⁾。アルブミンとの親和性が高い薬物はビリルビンの結合部位を競合し、遊離ビリルビンを増加させる可能性があり危険である。in vitroの成績から、セフトリアキソン、セフメノキシム、ラタモキシセフでは注意が必要である。また、ゲンタマイシン製剤中に含まれるベンジルアルコールにも追い出しのあることが知られている。

4. 薬剤の吸収

低出生体重児・新生児の消化管からの薬剤の吸収は不安定であり、製剤の問題がなければ非経口投与が原則である。また、とくに低出生体重児では皮膚・筋肉は未発達で、吸収の不安定性と組織障害の面から静脈内投与が原則である。

II. 低出生体重児における抗生物質の薬物動態

低出生体重児における抗生物質の薬物動態に関する研究・報告は、成人はもとより小児あるいは正期産新生児のそれらに比べてきわめて少ない。1,200 g以下の低出生体重児における抗生物質の体内動態(最高血中濃度、クリアランス、分布容量、血中半減期)に関するこれまでの報告⁵⁾を表1にまとめた。治療・中毒濃度域の狭い

表1 1,200 g 以下の低出生体重児における抗生物質の薬物動態⁵⁾

抗生物質	例数	1回投与量 (mg/kg)	最高血中濃度 ($\mu\text{g/ml}$)	クリアランス (ml/hour/kg)	分布容量 (liters/kg)	半減期 (hours)
Amicacin	56	7.5	ND*	ND	ND	ND
Gentamicin	65	2.5	6~10	31	0.5~0.6	8~11
Netilmycin	5	2.5	10	42	0.5	9
Tobramycin	14	2.5	6	63	1.0	11
Ceftazidime	14	50	115	60~90	0.4~0.5	4~7
Cefotaxime	14	50	116	23 #	0.5	5
Ceftriaxone	13	50	145	1 \$	0.5~0.6	8
Cefuroxime	3	10	26	ND	ND	ND
Moxalactam	2	25	56	ND	ND	ND
Nafcillin	7	50	150	44~75	0.25~0.5	2~5
Aztreonam	5	30	70	50~66	0.5~0.55	6~7
Chrolamphenicol	9	12.5~25	12~23	22~92	ND	14~>48
Vancomycin	20	7~18	33~44	66	0.97	10

*ND: not determined

#: ml/min/1.73 m² で表している.

\$: ml/min で表している.

表2 バンコマイシン点滴投与後の薬物動態パラメーター

年齢	体重 (kg)	投与量 (mg/kg/day)	投与後 日数	血中濃度 ($\mu\text{g/ml}$)		半減期 (時間)	分布容量 (ml/kg)	クリアランス (ml/hr/kg)	副作用
				最高	トラフ				
2 m	4.8	10×4	10	29.5	7.8	2.60	501.6	133.7	なし
6 m	5.0	10×4	8	28.2	9.2	2.92	619.3	147.1	GOT/GPT ↑
8 m	2.5	10×4	20	24.3	9.9	3.53	917.6	180.2	なし
2 m	3.5	10×4	7	27.7	8.4	2.93	572.7	135.7	なし
平均				27.4	8.8	3.00	652.8	149.2	
標準偏差				2.2	0.9	0.39	183.0	21.5	

薬剤, すなわちアミノ配糖体系抗生物質やバンコマイシンについては比較的多くの症例で調べられているが, 他の薬剤についてはその数が非常に少ない.

私たちが出生体重 1,800~3,200 g の低出生体重児・新生児にバンコマイシンを投与したときに測定した血中濃度を基に計算した薬物動態パラメーターを表2に示す⁶⁾. いずれも投与した時期は生後2カ月を過ぎており, 体重も2.5 kg以上での値ではあるが, 腎機能に異常のないこれらの児の半減期は3時間前後, クリアランスの平均は149 ml/hr/kgであった.

各抗生物質のこれらのパラメーターを成熟新

生児のそれら⁷⁾と比べてみると, 低出生体重児では半減期はより長く, クリアランスも小さい.

III. 起炎菌と抗生物質の選択

低出生体重児・新生児の敗血症・髄膜炎の起炎菌は, 敗血症では黄色ブドウ球菌と腸内グラム陰性桿菌, 髄膜炎ではB群溶連菌と腸内グラム陰性桿菌が多い. 一施設で敗血症・髄膜炎の起炎菌の変遷をみた赤松の報告⁸⁾では, 1983年以降グラム陰性桿菌が減少し, 1988年以降はメチシリン耐性菌も含め黄色ブドウ球菌とコアグ

表3 抗生物質療法の対象になる低出生体重児・新生児感染症と主な起炎菌

敗血症：B群溶連菌，黄色ブドウ球菌，グラム陰性桿菌
髄膜炎：B群溶連菌，グラム陰性桿菌
肺炎：B群溶連菌，黄色ブドウ球菌
尿路感染症：グラム陰性桿菌
骨髄炎・関節炎：黄色ブドウ球菌，グラム陰性桿菌
皮膚感染症：黄色ブドウ球菌，B群溶連菌
臍炎：黄色ブドウ球菌，グラム陰性桿菌
結膜炎・眼炎：クラミジア，淋菌，黄色ブドウ球菌
腸炎：黄色ブドウ球菌，グラム陰性桿菌
先天梅毒：梅毒スピロヘータ

表4 低出生体重児・新生児敗血症・髄膜炎の初期治療

○ 一般的： A：Ampicillin+Tobramycin B：Ampicillin+Cefotaxime
○ 緑膿菌も考慮した場合： A：抗緑膿菌用 Penicillin+Tobramycin B：Ampicillin+Ceftazidime
○ ブドウ球菌も考慮した場合： Ampicillin+Cloxacilin+Tobramycin
○ Methicillin 耐性ブドウ球菌も考慮した場合： A：Vancomycin+Cefotaxime B：Ampicillin+Arbekacin
○ それぞれの施設で多く分離される菌とその薬剤感受性に応じた配慮が必要

ラーゼ陰性ブドウ球菌の増加が目立つ。メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* : MRSA) の出現は全国的な問題と考えられる⁹⁾⁹⁾。敗血症・髄膜炎も含め抗生物質療法の対象となる低出生体重児・新生児感染症とその起炎菌を表3にまとめたが、敗血症・髄膜炎以外の感染症においてもこのことを念頭におく必要がある。

低出生体重児・新生児の敗血症・髄膜炎の初期治療では、早期発症型感染症でグラム陽性球菌(とくにB群溶連菌)とグラム陰性腸内細菌(とくに大腸菌)、晩期発症型感染症で上記の他に院内感染病原菌である黄色ブドウ球菌、コアグララーゼ陰性ブドウ球菌、緑膿菌を含むブドウ糖非発酵性グラム陰性桿菌をカバーする必要がある¹⁰⁾。その組み合わせはアンピシリンとアミノ配糖体、あるいはアンピシリンと第3世代セファロスポリンの併用が一般的である(表4)。後者でのアンピシリンの必要性は、セファロスポリンがリステリアと腸球菌に無効なことによる¹⁰⁾。一方、新しいセファロスポリン剤の広汎な使用は耐性菌の出現を導きやすいといわれ、そうした点では以前からのペニシリン剤とアミノ配糖体は耐性誘導の可能性が低く、少なくとも敗血症に対してはいまだこの組み合わせを選択する価値がある¹⁰⁾。

菌が同定されれば、表5のように起炎菌に

じた抗生物質の変更が必要である。ビプリオ属であるアエロモナスやプレジオモナスにはセフトキシムの抗菌力が優れている¹¹⁾。フラボバクテリウムなど特殊な菌については決め手になる薬剤はなく、薬剤感受性成績(できれば最小発育阻止濃度を測定)に従って薬剤を選択する必要がある。

IV. 低出生体重児抗生物質療法の実際

成熟新生児に対する抗生物質の投与量、投与方法がある程度確立されているのに比較して、低出生体重児に対する明確なガイドラインはなかったが、最近、Prober らの体重1,200gの児の薬物動態に関する総説⁵⁾と Nelson の小冊子¹²⁾が公表され、これらに基づいた低出生体重児・新生児の抗生物質投与方法を表6にまとめた。現在のところもっとも妥当な投与方法と考えられる。

低出生体重児への薬剤投与にあたっては、①通常の20~50倍に希釈した薬液を用意する、②チューブや注射器は死腔ができるだけ小さいものを使う、③微量輸液装置の使用、など計算された量が一定の時間に確実に注入されるように

表5 主な起炎菌に対する薬剤の選択

	第1 選択薬剤	第2 選択薬剤
グラム陽性菌 ブドウ球菌 Methicillin 耐性 連鎖球菌 (A群, 肺炎球菌) B群溶連菌 腸球菌 リステリア クロストリジウム	Methicillin Vancomycin Penicillin G Ampicillin+Gentamicin Ampicillin+Gentamicin Ampicillin+Gentamicin Penicillin G	Cephalothin あるいは Cefazolin Arbekacin Ampicillin Penicillin G+Gentamicin
グラム陰性菌 腸内グラム陰性桿菌 大腸菌 クレブシエラ 変形菌 エンテロバクター セラチア シトロバクター アエロモナス プレジオモナス キャンピロバクタ・ フィータス ブドウ糖非発酵 グラム陰性桿菌 緑膿菌 <i>Ps. aeruginosa</i> <i>Ps. cepacia</i> <i>Ps. maltophilia</i> その他の緑膿菌 アシネトバクター アルカリゲネス アクロモバクター その他 インフルエンザ菌 百日咳菌 淋菌	Cefotaxime* Cefotaxime* Cefotaxime* Cefotaxime* Cefotaxime* Cefotaxime* Cefotaxime* Cefotaxime* Cefotaxime* Imipenem/Cilastatin Ceftazidime Ceftizoxime Latamoxef Imipenem/Cilastatin Imipenem/Cilastatin Imipenem/Cilastatin Piperacillin Cefotaxime Erythromycin Ceftriaxone	Gentamicin** Gentamicin** Gentamicin** Gentamicin** Gentamicin** Gentamicin** Gentamicin Aztreonam Ceftazidime Gentamicin Latamoxef Latamoxef Latamoxef Ampicillin Cefotaxime
その他 クラミジア	Erythromycin	

* : ほかに ceftizoxime, cefmenoxime, ceftriaxone, latamoxef

** : ほかに aztreonam

工夫する必要がある⁵⁾。投与量を正確にするには希釈倍率が高いほうが有利であるが、水分負荷が多くなることに注意を要する。死腔を小さくするためには、血管に近いところに、フィルターなどを介さない側管がつけられるようにすることも一案である。

おわりに

低出生体重児細菌感染症では頻度が高く予後の悪い敗血症・髄膜炎をいかに早期に診断し、適切な抗生物質治療を行うかが生命予後そのもののみならず、救命後の後遺症の有無にも多大

表 6 低出生体重児に対する薬剤の投与量, 投与法⁵⁾¹²⁾

抗 生 剤	ルート	1 回 投与量 (mg/kg)	1 回投与回数				
			< 1,200 g		1,200~2,000 g		> 2,000 g
			0~28 日	0~7 日	> 7 日	0~7 日	> 7 日
Penicillin G	静注	50	2	2	3	3	4
Ampicillin	静注	50	2	2	3	3	4
Cloxacillin	静注	25	2	2	3	3	4
Ticarillin	静注	75	2	2	3	3	4
Piperacillin	静注	50	2	2	3	3	4
Cephalothin	静注	20	2	2	3	3	4
Cefazolin	静注	20	2	2	3	3	4
Cefotaxime	静注	50	2	2	3	2	3
Ceftazidime	静注	50	2	2	3	3	3
Ceftriaxone	静注	50			1		1(75)*
Aztreonam	静注	30	2	2	3	3	4
Imipenem/Cilastatin	点滴	20	1	2	3	2	3
Gentamicin	点滴	2.5			2~3		3
Tobramycin	点滴	2.5	1	2	2~3	2	3
Arbekacin	点滴	2.5	1	2	2~3	2	3
Amikacin	点滴	7.5	1	2	2~3	2(10)	3(10)
Erythromycin	経口	10	2	2	3	2	3
	点滴	10	2	2	3	2	3
Clindamycin	静注	5	2	2	3	3	4
Chloramphenicol	点滴	25	1	1	1	1	2
Vancomycin	点滴	15	1	2	2~3	2	3
Acyclovir	点滴	10	1	2	3	2	3

* : 括弧内の数字は投与量 (mg/kg), 静注は 10~20 分かけて, 点滴は 60 分かけて行う。
vancomycin は 60~120 分かけて点滴

な影響を及ぼす。したがって、救急療法的意味合いが強く、その施設での起炎菌の種類や薬剤感受性に関する知識が基盤となって抗生物質を選択することが重要であるが、低出生体重児の特殊性はさらにそれぞれの抗生物質について実際の投与量, 投与法などに関する十分な知識を要求する。しかし、低出生体重児における体内動態に関するデータは少なく、その抗生物質療法のガイドラインは確立されていない。

低出生体重児は成熟新生児と違い、個々の症例ごとにその状態が大きく異なる。それゆえに現時点で妥当と考えられる治療法を組織的に行い、得られた治療成績, 体内動態, 副作用などの結果を分析し、それらの知識を集積することにより、低出生体重児におけるより適切な抗生

物質療法が確立されていくものと考えられる。

文 献

- 1) Guignard JP, John EG : Renal function in the tiny, premature infant. Clin Perinatol 13 : 377-401, 1986
- 2) Oh W : Renal functions and clinical disorders in the neonate. Clin Perinatol 8 : 215-223, 1981
- 3) 吉岡 一 : 抗菌剤の安全性と副作用. 小児科 MOOK 53 : 187-201, 1988
- 4) Silverman WA et al : A difference in mortality rate and incidence of kernicterus among premature infants allotted to two prophylactic antibacterial regimens. Pediatrics 18 : 614-624, 1956
- 5) Prober CG, Stevenson DK, Benitz WE :

- The use of antibiotics in neonates weighing less than 1200 grams. *Pediatr Infect Dis J* **9** : 111-121, 1990
- 6) 藤田晃三ほか：小児患者における Vancomycin 静注療法：その有用性と血中濃度モニタリング成績. *Jpn J Antibiot* **46** : 505-510, 1993
 - 7) McCracken GH Jr, Freij BJ : Clinical pharmacology of antimicrobial agents. In ; Remington JS, Klein JO (eds), *Infectious Diseases of The Fetus and Newborn Infant*. 3rd ed, Philadelphia, Saunders, pp 1020-1078, 1990
 - 8) 赤松 洋：新生児の細菌感染症の起因菌の変遷. *新生児誌* **29** : 66-72, 1993
 - 9) 藤田晃三：小児科領域における MRSA 感染症. *医学のあゆみ* **166** : 375-378, 1993
 - 10) Klein JO : Current antibacterial therapy for neonatal sepsis and meningitis. *Pediatr Infect Dis J* **9** : 783-784, 1990
 - 11) Fujita K et al : Neonatal *Plesiomonas shigelloides* septicaemia and meningitis : A case and review. *Acta Paediatr Jpn* **36** : 450-452, 1994
 - 12) Nelson JD : 1995 Pocketbook of Pediatric Antimicrobial Therapy, 11 th ed, Williams & Wilkins, Baltimore, 1995
-