

Comparative Pharmacokinetics of Antibiotics in Standard-Weight Children, Obese Children and Neonates

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-04 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/8278

標準体型小児，肥満小児および新生児における 抗生物質の体内動態について

金沢大学医学部小児科学講座（主任：谷口 昂教授）

越 田 理 恵

（平成3年4月23日受付）

小児科領域の抗生物質療法について，薬物の分布容積を薬物動態学的手法によって解析し，初回投与量決定の指針作成を試みた．6名の標準体型小児，5名の肥満小児（肥満度30～78%），11名の新生児（生下時体重1220～3900g，生後2～28日）を対象とし，トブラマイシン（tobramycin, TOB）とセファゾリン（cefazolin, CEZ）同時投与後の血清中濃度の推移より薬物動態パラメータを求めた．年長児では体重あたり TOB 2.0mg および CEZ 25mg をそれぞれ30分間で定速静注した．対象となった新生児では CEZ 30mg を30分で静注した後，そのうち7名には引き続き TOB 2.5mg を同様に投与した．TOB の分布容積（distribution volume at the steady state per body weight, V_{dss}/BW ）は標準体型小児，肥満小児および新生児でそれぞれ263, 176, 450ml/kg で，肥満による分布容積の減少は有意であり，また生理的に細胞外液量の多い新生児では分布容積は年長児に比較して大きい結果であった．一方 CEZ の分布容積はそれぞれ133, 121, 281ml/kg であり，肥満の分布容積に及ぼす影響は小さかったが，新生児では標準体型小児の2.1倍であった．TOB の総クリアランス（total body clearance per body weight, CL_{tot}/BW ）は標準体型小児，肥満小児および新生児でそれぞれ1.82, 1.49, 1.00ml/min/kg, CEZ では1.02, 0.96, 0.80ml/min/kg という結果であった．また CEZ の血清蛋白結合率は標準体型小児，肥満小児および新生児でそれぞれ78.1%, 80.7%, 45.1% で新生児で有意に低く，個体差も大きかった．標準体型小児では同一小児で TOB と CEZ の体重あたりの分布容積の差 $(V_{dss}/BW)_{TOB} - (V_{dss}/BW)_{CEZ}$ と TOB の体重あたりの分布容積 $(V_{dss}/BW)_{TOB}$ との間に良い相関関係が得られた．また TOB の総分布容積 $(V_{dss})_{TOB}$ は細胞外液量（extracellular water volume, $Vecw$ ）に呼応していたことより， $(V_{dss})_{TOB}(l) = Vecw = 0.261 \times BW(kg)$ として見積もることができた．CEZ での総分布容積の予測式は血清蛋白結合率を考慮して， $(V_{dss})_{CEZ}(l) = 0.3 \times Vecw + 0.052 \times BW(kg) = 0.3 \times 0.261 \times BW(kg) + 0.052 \times BW(kg)$ となった．一方肥満小児では細胞外液量が大きく，TOB と CEZ の分布容積の間に標準体型小児で認められたような相関関係は認められなかった．そこで分布容積を予測するために脂肪組織への薬物分布を考慮し，理想体重（ideal body weight, IBW）と実測体重（actual body weight, BW）をもとに以下の式をたてた． $(V_{dss})_{TOB}(l) = 0.261 \times \{IBM(kg) + 0.4 \times [BW(kg) - IBW(kg)]\}$ ， $(V_{dss})_{CEZ}(l) = 0.3 \times [\text{predicted } V_{dss} \text{ of TOB } (l)] + 0.052 \times BW(kg) = 0.3 \times 0.261 \times \{IBW(kg) + 0.4 \times [BW(kg) - IBW(kg)]\} + 0.052 \times BW(kg)$ ．以上の予測式によって見積もった分布容積と実測の血清中濃度の推移より求められた分布容積の間には良い相関が得られた．一方，新生児の CEZ の分布容積の予測のために，この時期に特有の生理的に大きな細胞外液量と CEZ の遊離型薬物分率（unbound fraction of drug, fp）の個体差を考慮して fp を係数のひとつとして次の式を求めた． $V_{dss}/BW = AR \cdot Vecw/BW + (1-AR) \cdot V_p/BW + (1-AR) (Vecw/BW - V_p/BW) \cdot fp$ ．ここで AR は組織間液と血清アルブミン濃度比（interstitial-to-serum albumin concentration ratio）， V_p は総血清容積（serum volume）である．更に fp の個体間変動の要因を検索したところ，非包合型ビリルビン対アルブミンのモ

Abbreviations: AR, interstitial-to-serum albumin concentration ratio; AUC, area under the serum concentration versus time curve; BSA, body surface area; BW, actual body weight; CEZ, cefazolin; Cf, free concentration; CL_{cr}/BW , creatinine clearance per body weight;

ル比の個体差が個々の新生児の fp 値に良く呼応しており、CEZ の分布容積の予測のための良い指標となり得ることが分かった。

Key words antibiotics, pharmacokinetics, distribution volume, obese children, neonates

至適薬用量は患者の生理的および生化学的条件と密接に関連しており、それらを考慮した薬物治療が普及しつつある。特に小児科領域では、患者の個体差が大きいため、薬物体内挙動の変化を正確に把握することは有効かつ安全な薬物療法を設定する上で重要な指針となる¹⁻⁴⁾。一般に小児では薬物動態解析のための採血量、採血回数は最少限にとどめられるべきであり、そのためには実験動物を含めた動態解析のための十分な基礎的情報に基づいた検討が望まれる。しかし薬物動態の個体差に及ぼす因子が解明されている薬物はごく限られており、現状では小児薬用量決定のための薬物動態学に裏付けされた理論体系はほとんど確立されていない。

近年の生理学的薬物速度論の発展はめざましく、これまでに概念的でしかなかった薬物の分布、代謝像が、生理、解剖学的に実体のあるものとして把握されるようになった。この理論を用いることによって個々の患者の体格、体内水分組成、代謝能力、肝腎機能などを考慮した小児薬用量決定が可能になると思われる。

本理論を用いた動物実験で辻らはセファロスポリン系抗生物質であるセファゾリン (cefazolin, CEZ) の体内動態における加齢変動が、細胞外液量および血清蛋白結合率の変動によって起こることを解明している⁵⁻⁸⁾。

一方アミノグリコシド系抗生物質は血清蛋白とは結合せずに、血液中ではすべて遊離型分子で存在し、また薬物消失臓器の細胞内分布がほとんど無いために細胞外液量そのものが分布容積を決定している。また有効治療血清濃度域が狭く、中毒量では耳毒性や腎毒性が報告されている⁹⁾。肥満成人では脂肪組織の割合が大きくなるにつれて分布容積が減少し¹⁰⁾、予想外の高い血清濃度になるおそれがあり、成人ではさまざまな

投与法の検討がなされている化合物である¹¹⁻¹⁴⁾。

著者は動物実験や成人で体内動態が比較的良好に解明されている CEZ とアミノグリコシド系抗生物質の中でトブラマイシン (tobramycin, TOB) を選んで、標準体型小児¹⁵⁾、肥満小児¹⁶⁾および新生児¹⁷⁾へ両薬物を同時に投与し、その後の血清中濃度の推移によって薬物動態パラメータを求めた。いずれの抗生物質も体内に投与された後は細胞内へは移行せずに、主に細胞外液相に分布するが¹⁸⁾、両薬物は血清蛋白との結合状態、および薬物消失臓器 (肝臓と腎臓) への分布のしかたが異なるという特性のため、体内での分布容積は同一ではないことが報告されている¹⁹⁾²⁰⁾。そこで同一個体における両薬物の体内動態を比較し、小児薬用量決定のための理論体系の確立を試みた。さらにそれらをもとに薬物の分布容積の予測を試み、有効かつ安全な薬物の初回投与量の指針の作成を目的とした。

対象および方法

I. 対 象

1. 標準体型小児群

心臓カテーテル検査のために金沢大学医学部付属病院に入院し、検査後の感染予防のために抗生物質の使用を必要とした6名 (男児2名、女児4名、年齢3~12才) を対象とした。患者は先天性心疾患や川崎病による冠動脈瘤を持っているが、全身状態は良好で血液検査所見に異常はなく、肝腎機能は正常で内分泌および代謝疾患はなかった。またそれまでに薬物による過敏反応を認めた者もなかった。抗生物質投与後の経時的な血液採取にあたっては、本試験の趣旨をすべての患者の両親に説明してその承諾を得ている。対象患児の体型およびクレアチニンクリアランス (creatinine clearance per body weight, CLcr/BW) を表1にまとめた。対象患児の CLcr/BW はすべて正常範囲内で腎

CLtot/BW, total body clearance per body weight; Ct, total concentration; fp, unbound fraction of drug; HPLC, high-performance liquid chromatography; IBW, ideal body weight; Kp,dis, tissue-to-serum concentration ratio in the corresponding disposing organ; MRT, mean

機能に障害のある者はいなかった。肥満度および理想体重 (ideal body weight, IBW) は身長と実測体重 (actual body weight, BW) によって肥満度の算出ノモグラム²¹⁾を基準にして求め、対象患児はすべて肥満度10%以下であった (平均-7.5%)。また体表面積 (body surface area, BSA) は実測体重および身長を算出ノモグラフ²²⁾にあてはめて求め、6名の平均は0.81m²であった。

2. 肥満小児群

肥満小児群の対象患児5名の体格を標準体型小児群と比較し、表2にまとめた。このうち1名の女児は心臓カテーテル検査を受けるために入院した単純性肥満小児で検査後の感染予防のために抗生物質の投与を必要とした。No.1, 3, 4の男児は精査により単純性肥満と診断され、治療のために国立療養所医王病院に入院中であった。No.3と4は双生児である。No.5の男児

Table 1. Characteristics of the standard-weight children

No.	Age	Sex	Height (cm)	Weight (kg)	IBW (kg)	Degree of obesity (%)	BSA (m ²)	CLcr/BW (ml/min/kg)
1	3y	F	91	13.4	14.0	- 5.3	0.61	1.87
2	4y 3m	M	101	16.9	16.0	+ 5.7	0.72	1.73
3	5y 11m	F	104	13.8	16.0	-13.5	0.65	1.42
4	6y	F	110	16.0	18.2	-12.3	0.73	1.84
5	9y 4m	F	136	27.8	31.0	- 9.8	1.01	1.88
6	12y 3m	M	139	29.9	32.2	- 9.8	1.12	-
Mean	6y 10m		114	19.6	21.2	- 7.5	0.81	1.75
SD	3y 5m		20	7.3	8.2	7.1	0.21	0.19

IBW, ideal body weight; BSA, body surface area; CLcr/BW, creatinine clearance per body weight; y, years; m, months.

Table 2. Characteristics of the obese children

No.	Age	Sex	Height (cm)	Weight (kg)	IBW (kg)	Degree of obesity (%)	BSA (m ²)	CLcr/BW (ml/min/kg)
Obese children								
1	1y 10m	M	91	22.4	13.0	+61	0.72	2.93
2	6y 4m	F	117	27.2	20.7	+30	0.92	1.20
3	8y 4m	M	143	60.6	35.5	+71	1.48	2.00
4	8y 4m	M	142	63.0	35.0	+78	1.50	2.25
5	9y 4m	M	117	37.8	21.0	+75	1.06	1.49
Mean	6y 10m		122	42.2	25.0	+63	1.14	1.97
SD	3y		20	16.8	9.9	18	0.35	0.68
Standard-weight children (n= 6)								
Mean	6y 10m		114	19.6	21.2	- 7.5	0.81	1.75
SD	3y 5m		20	7.3	8.2	7.1	0.21	0.19

IBW, ideal body weight; BSA, body surface area; CLcr/BW, creatinine clearance per body weight; y, years; m, months.

residence time; TOB, tobramycin; $t_{1/2}$, half life of the terminal phase; Vecw, extracellular water volume; Vecw/BW, extracellular water volume per body weight; Vdss/BW, distribution volume at the steady state per body weight; Vdss/IBW, distribution volume at

は成長ホルモンの欠損による低身長のために相対的な肥満を呈していた。対象患児の両親には本試験の趣旨を十分に説明し、実行にあたってはその承諾を得ている。ノモグラムによって算出した肥満度は、30~70% (平均63%)であった。いずれも肥満であること以外は全身状態は良好であり、それまでに薬物過敏反応を認めた者はなかった。

3. 新生児群

石川県立中央病院の新生児集中治療室に収容され、敗血症あるいはその疑いのために抗生物質の使用を必要とした新生児11名(男児8名,女児3名)を対象とした。在胎週数は30~40週, 生後日数2~28日, 生下時体重1220~3900gで, 血液検査の平均値は, creatinine 0.64mg/dl, GOT60U, GPT6.8Uであった。それぞれの新生児のデータを表3にまとめた。11名のうち7名はCEZに加えてTOBも併用した(No.1~7)。検体の採取にあたっては, すべての両親に抗生物質投与の必要性和本試験の趣旨を説明した上で, その承諾を得ている。

II. プロトコール

1. 薬物投与方法

1) 標準体型および肥満小児群

手背あるいは足背の静脈にジェルコ留置針(ジョン

ソン エンド ジョンソン, 東京)を挿入し点滴ラインを確保した。まずCEZ, セファメジン(藤沢, 大阪) 25mg/kgを30分かけて定速静注し, 静注終了10分経過後(CEZ静注開始後40分後)よりTOB, トブラシン(塩野義, 大阪) 2.0mg/kgを同様に30分で静注した。投与量は標準体型小児群では実測体重を基準としたが, 肥満小児群では実測体重と理想体重の平均値をもとに換算して投与量を決定した。薬物は注射用蒸留水(大塚, 東京)で20~30mlになるように正確に希釈し, インフュージョンポンプ, STC-521(テルモ, 東京)を用いて定速静注した。注入経路に薬物の残存がないように静注終了後ただちに生理食塩水(大塚)で経路を洗い流した。

2) 新生児群

表3のすべての新生児にCEZ 30mg/kgを30分かけて定速静注し, このうち7名(患者No.1~7)には静注終了と同時に, TOB 2.5mg/kgの30分間定速静注を開始した。いずれの薬物も5%ブドウ糖(大塚)で適宜希釈し, 手背に留置してあったサーフロー静脈留置針(テルモ)を介して全量が正確に投与されるようにインフュージョンポンプ, STC-521(テルモ)を用いて静注した。

2. 検体採取法

Table 3. Characteristics of the neonates

No.	Sex	GW (week)	BW at birth (g)	Day after birth(day)	BW (g)	Alb (g/dl)	I. bil (mg/dl)	I. bil/Alb	NEFA (mEq/l)
1	M	39	3900	13	3769	4.7	3.23	0.081	0.65
2	M	31	1220	28	1700	5.2	5.31	0.238	0.23
3	M	30	1702	2	1650	3.2	8.09	0.298	0.17
4	M	39	3400	5	3250	4.5	12.77	0.335	1.34
5	M	34	2320	10	2068	3.0	14.24	0.560	0.12
6	M	33	1960	9	1849	4.2	10.67	0.300	0.41
7	F	40	3340	7	3050	4.0	6.62	0.195	0.42
8	F	34	1400	10	1530	2.6	14.67	0.456	0.27
9	M	35	3044	14	2950	3.6	14.07	0.481	0.13
10	M	35	1966	3	1800	3.4	9.35	0.325	0.76
11	F	31	1344	3	1238	4.0	10.23	0.302	-
Mean		35	2327	9.5	2259	3.9	9.93	0.325	0.45
SD		3.4	942	7.4	839	0.78	3.84	0.135	0.38

GW, gestational week; BW, body weight; Alb, serum albumin concentration; I. bil, serum indirect (unconjugated) bilirubin concentration; I. bil/Alb, the molar ratio of indirect bilirubin to albumin; NEFA, nonesterified fatty acids.

the steady state per ideal body weight; Vis, interstitial fluid volume; Vis,dis, interstitial fluid volume of one of the disposing organs; Vis,non, interstitial fluid volume of one of the non-disposing organs; Vp, serum volume; Vt,dis, volume of one of the disposing organs

1) 標準体型および肥満小児群

定時的な採血を行うために薬物静注ラインとは別に、採血のための静脈路を手背に確保した。採血時間は、CEZ 投与開始後30, 50, 70, 90, 110, 130, 160, 190, 220, 280分とした。従って TOB 投与開始後10, 30, 50, 70, 90, 120, 150, 180, 240分の TOB の血清濃度を同時に測定することができた。血液採取後はヘパリンナトリウム (小玉, 東京) を溶解した生理食塩水で栓をし、最終採血時間まで静脈路の確保を続けた。採血の際にはサンプルに生理食塩水の混入が無いように留意した。このようにして採取された血液は3000rpm, 10分間遠心して血清を分離し、ただちに薬物濃度の測定を行うか、あるいは -20°C で凍結保存し2日以内に測定した。TOB のガラスへの吸着を防ぐためすべての操作にガラス器具は用いなかった。

2) 新生児群

採血は足底穿刺法により、TOB のガラスへの吸着を防ぐためにシリコン処理をしたテルモキャピラリー (テルモ) を用いて行った。採血時間は、CEZ 投与開始後30, 60, 90, 120, 240, 480, 720分とした。従って TOB 投与開始後0, 30, 60, 90, 210, 450, 690分の TOB の血清濃度を同時に測定することができた。採取された血液は各々血清を遠心分離し、ただちに -20°C で凍結保存し2日以内に測定した。

採尿は採尿パック, UD-PS (テルモ) を用いて、CEZ 投与開始後12時間までのものを集めた。

III. 薬物濃度の測定

1. CEZ

CEZ の血清濃度は、高速液体クロマトグラフィー (High-performance liquid chromatography, HPLC) により測定した。50 μl のサンプル血清を pH7.4 等張リン酸緩衝液 (sodium phosphate buffer) 50 μl 、及びメタノール100 μl と共に2.2ml ポリエチレン試験管 (Costar 社, Cambridge, 米国) に入れ、30秒攪拌し、30分間碎水の中で静置した後、高速微量遠心機, MR-15A (トミーセイコー, 東京) で12000rpm, 30分間、 4°C の状態を遠心した。この様にして除蛋白した上清をフィルター, TM-2 (東洋濾紙, 東京) で濾過し、その15 μl を HPLC 測定系に注入した。ポンプは TRI-ROTAR (日本分光, 東京) を用いて流量1.5ml/min に供した。移動相は、0.01M 酢酸アンモニウムを添加した10%アセトニトリルを用い、カラムは逆相分配カラム, μ -BondapakC-18 (Waters 社, Milford, 米国) を使用した。検出は UV 検出器, UVIDEC-100-VI (日本分光) を用いて、検出波長 270nm とした。データ処理は、DS-L300 (日本分光) で行った。

検量線を作成するために、CEZ を緩衝液に溶解し所定の濃度にした標準液50 μl にブランクの血清を加え、被験液と同様に操作を行って HPLC に注入した。標準液は CEZ 濃度 5~200 $\mu\text{g/ml}$ の範囲で直線性を示し、相関係数は $r=0.999$ であった。

2. TOB

TOB の血清濃度は、蛍光偏光免疫法, TDX (ダイナボット, 東京) によって測定した。すべてのサンプルは2ないし3回の測定を行い、その平均値を薬物動態学的解析に用いた。

IV. CEZ の血清蛋白結合率の測定

CEZ の血清蛋白結合率の測定は、遠心限外濾過法で行った。CEZ 投与後2~4時間に採取された血清 CEZ 濃度 (total concentration, Ct) 0.5~1.0ml を、Centrifree MPS devices (Amicon 社, Beverly, 米国) のサンプル容器に注入し、 37°C で20分間インキュベートした。その後、 37°C , 2400g で7分間、遠心器 KR-702 (クボタ, 東京) で遠心した。濾液中の CEZ 濃度を HPLC で測定し、遊離型 CEZ 濃度 (free concentration, Cf) とした。血清蛋白結合率 (protein binding ratio) は $(\text{Ct}-\text{Cf})/\text{Ct}$ より求め、遊離型 CEZ 分率 (unbound fraction of CEZ, fp) を Cf/Ct とした。

V. 薬物動態学的解析

薬物投与後の血清中濃度よりモーメント解析 (model-independent moment analysis) を用いて薬物動態学的解析を行なった。血清薬物濃度下面積 (area under the serum concentration versus time curve, AUC) は消失速度定数を用いる台形公式 (trapezoidal rule) によって求めた。平均滞留時間 (mean residence time, MRT), 定常状態における体重あたりの分布容積 (distribution volume at the steady state per body weight, V_{dss}/BW), および体重あたりの総クリアランス (total body clearance per body weight, $\text{CL}_{\text{tot}}/\text{BW}$) は Yamaoka ら、および Benet らにより記載されている方法に基づいて解析した^{23,24}。なお薬物は30分間の定速静注で投与したため、MRT は静注時間の1/2 (本実験では15分) を差し引いた値で補正し、以下の式によって V_{dss}/BW を求めた^{25,26}。

$$V_{\text{dss}}/\text{BW} = (\text{CL}_{\text{tot}}/\text{BW}) \cdot (\text{MRT}_{\text{inf}} - t/2)$$

MRT_{inf} は定速静注を行ったときの MRT で、 t は静注持続時間を表している。

VI. 統計学的検討

得られた結果を各群ごとに平均値、標準偏差で示し、有意差は t -検定により判定した。 $p \leq 0.05$ を有

意差の条件とした。

成 績

I. 標準体型小児群

図1は対象患児6名の TOB 血清中濃度の経時的变化を対数グラフにプロットしたものである。表4に

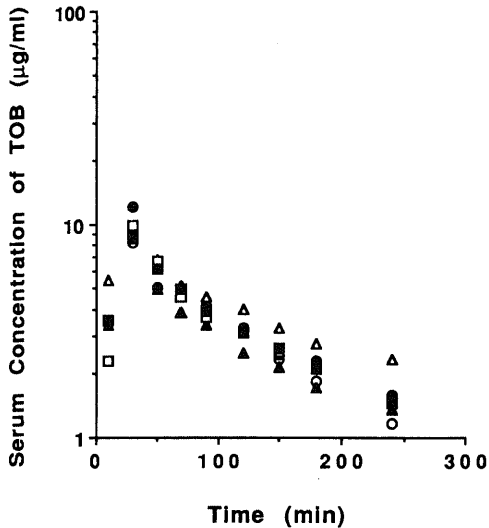


Fig. 1. The time profiles of the serum tobramycin concentration in the six standard-weight children. The antibiotics at 2mg/kg was administered intravenously by drip infusions over 30 min, which had been started at time 0. The concentration was plotted in a logarithmic scale: ○, 1; ●, 2; △, 3; ▲, 4; □, 5; ■, 6. Detailed pharmacokinetic parameters are listed in Table 4.

TOB の血中半減期 (half life of the terminal phase, $t_{1/2}$) と血清中濃度の推移をモーメント解析することによって得られた薬物動態パラメータ, MRT, V_{dss}/BW , CL_{tot}/BW をまとめた。 $t_{1/2}$ は80から153分の範囲にあり (平均133分), MRT, V_{dss}/BW および CL_{tot}/BW の平均値は, それぞれ148分, 263ml/kg,

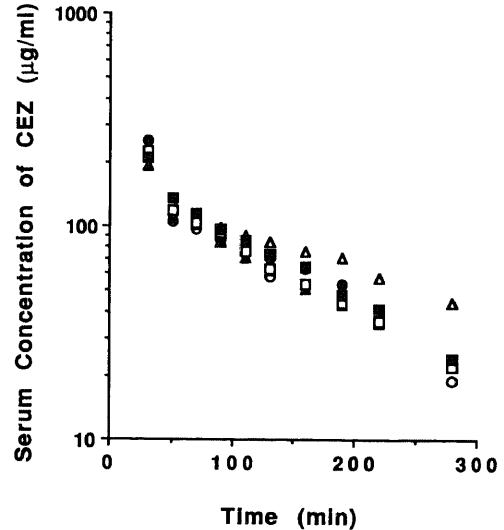


Fig. 2. The time profiles of the serum cefazolin concentration in the six standard-weight children. The antibiotics at 25mg/kg was administered intravenously by drip infusions over 30 min, which had been started at time 0. The concentration was plotted in a logarithmic scale: ○, 1; ●, 2; △, 3; ▲, 4; □, 5; ■, 6. Detailed pharmacokinetic parameters are listed in Table 5.

Table 4. Pharmacokinetic parameters of tobramycin after an intravenous administration at 2.0 mg/kg in standard-weight children

No.	$t_{1/2}$ (min)	MRT (min)	V_{dss}/BW (ml/kg)	V_{dss}/IBW (ml/kg)	Total V_{dss} (l)	CL_{tot}/BW (ml/min/kg)
1	80	115	251	240	3.36	2.18
2	85	120	212	224	3.58	1.77
3	153	201	261	225	3.60	1.30
4	140	169	335	295	5.36	1.98
5	111	142	261	234	7.26	1.84
6	108	140	259	240	7.74	1.85
Mean	113	148	263	243	5.15	1.82
SD	29	32	40	26	1.96	0.29

$t_{1/2}$, half-life of the terminal phase; MRT, mean residence time; V_{dss}/BW , distribution volume per body weight; V_{dss}/IBW , distribution volume per ideal body weight; CL_{tot}/BW , total body clearance per body weight.

Table 5. Pharmacokinetic parameters of cefazolin after an intravenous administration at 25 mg/kg in standard-weight children

No.	$t_{1/2}$ (min)	MRT (min)	Vdss/BW (ml/kg)	Vdss/IBW (ml/kg)	Total Vdss (l)	CLtot/BW (ml/min/kg)	Protein binding(%)
1	68	106	119	114	1.59	1.12	82.3
2	78	118	120	127	2.03	1.02	75.0
3	137	192	142	123	1.96	0.74	79.7
4	103	138	156	137	2.50	1.13	79.7
5	91	124	134	120	3.73	1.08	—
6	77	120	124	115	3.71	1.03	77.7
Mean	92	133	133	123	2.59	1.02	78.1
SD	25	31	15	9	0.92	0.14	2.5

$t_{1/2}$, half-life of the terminal phase; MRT, mean residence time; Vdss/BW, distribution volume per body weight; Vdss/IBW, distribution volume per ideal body weight; CLtot/BW, total body clearance per body weight.

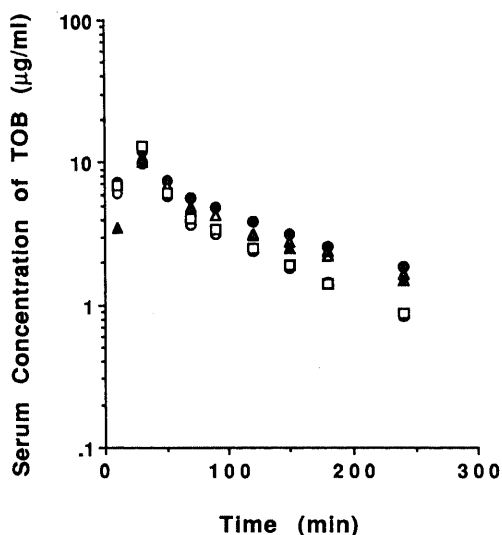


Fig. 3. The time profiles of the serum tobramycin concentration in the five obese children. The antibiotics at 2mg/kg was administered intravenously by drip infusions over 30 min, which had been started at time 0. The concentration was plotted in a logarithmic scale: ○, 1; ●, 2; △, 3; ▲, 4; □, 5. Detailed pharmacokinetic parameters are listed in Table 6.

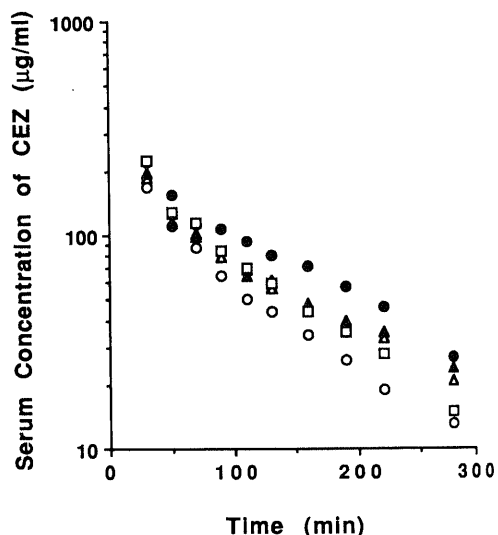


Fig. 4. The time profiles of the serum cefazolin concentration in the five obese children. The antibiotics at 25mg/kg was administered intravenously by drip infusions over 30 min, which had been started at time 0. The concentration was plotted in a logarithmic scale: ○, 1; ●, 2; △, 3; ▲, 4; □, 5. Detailed pharmacokinetic parameters are listed in Table 7.

1.82ml/min/kg で文献による報告値にほぼ一致していた²⁷²⁸⁾。

CEZ 静注開始後の血清中濃度の変化を図 2 に、薬物動態パラメータおよび血清蛋白結合率 (protein binding ratio) を表 5 に示した。 $t_{1/2}$ は 68 から 137 分

間にあり (平均 92 分), MRT, Vdss/BW, CLtot/BW の平均値はそれぞれ 133 分, 133ml/kg, 1.02ml/min/kg であった。また CEZ の血清蛋白結合率は, 75.0 から 82.3% の範囲にあった (平均 78.1%)。

TOB の CLtot/BW は被験者個人の CLcr/BW (平均

Table 6. Pharmacokinetic parameters of tobramycin after an intravenous administration at 2.0 mg/kg in obese children

No.	t _{1/2} (min)	MRT (min)	Vdss/BW (ml/kg)	Vdss/IBW (ml/kg)	Total Vdss (l)	CLtot/BW (ml/min/kg)
Obese children						
1	74	90	165	285	3.70	1.83
2	125	149	205	270	5.58	1.38
3	120	142	177	302	10.73	1.25
4	101	136	195	351	12.29	1.43
5	81	87	136	245	5.14	1.55
Mean	100	121	176	291	7.49	1.49
SD	23	30	27	40	3.78	0.22
Standard-weight children (n=6)						
Mean	113	148	263	243	5.15	1.82
SD	29	32	40	26	1.96	0.29

t_{1/2}, half-life of the terminal phase; MRT, mean residence time; Vdss/BW, distribution volume per body weight; Vdss/IBW, distribution volume per ideal body weight; CLtot/BW, total body clearance per body weight.

Table 7. Pharmacokinetic parameters of cefazoline after an intravenous administration at 25 mg/kg in obese children

No.	t _{1/2} (min)	MRT (min)	Vdss/BW (ml/kg)	Vdss/IBW (ml/kg)	Total Vdss (l)	CLtot/BW (ml/min/kg)	Protein binding(%)
Obese children							
1	97	113	135	233	3.02	1.20	—
2	95	132	121	159	3.29	0.92	—
3	103	134	124	212	7.51	0.93	80
4	127	156	132	238	8.32	0.85	83
5	76	101	91	164	3.45	0.91	79
Mean	100	127	121	201	5.12	0.96	80.7
SD	18	21	17	37	2.57	0.14	2.1
Standard-weight children (n=6)							
Mean	92	133	133	123	2.59	1.02	78.1
SD	25	31	15	9	0.92	0.14	2.5

t_{1/2}, half-life of the terminal phase; MRT, mean residence time; Vdss/BW, distribution volume per body weight; Vdss/IBW, distribution volume per ideal body weight; CLtot/BW, total body clearance per body weight.

1.75ml/min/kg) にほぼ等しかったのに対し, CEZ の CLtot/BW は CLcr/BW の約60%であった(表1, 表4および表5). TOB の体重あたりの分布容積, (Vdss/BW)_{TOB}と, 個々人の実測体重, BWの間には, (Vdss/BW)_{TOB} = 0.261 × BW の相関関係が得られた(r=0.944). また TOB の Vdss/BW の平均値は CEZ の約2倍であった.

II. 肥満小児群

図3は肥満小児5名の TOB 血清中濃度の経時的変化を対数グラフにプロットしたものである. 表6にこの血清中濃度の推移をモーメント解析することによって得られた薬物動態パラメータ, t_{1/2}, MRT, Vdss/BW, Vdss/IBW, CLtot/BW をまとめ, 標準体型の小児6名の平均値と比較した. t_{1/2} は, 74から125分(平

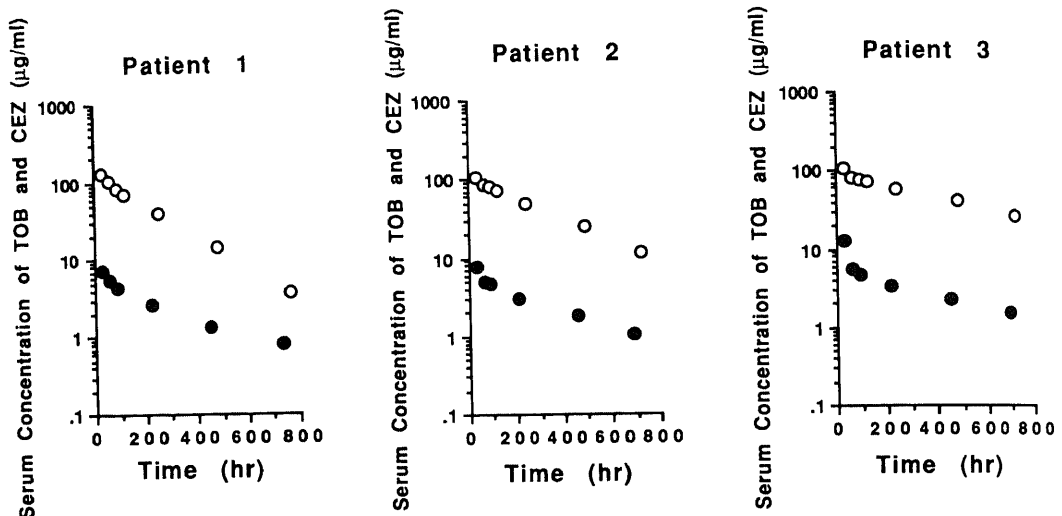


Fig. 5. The typical time profiles of the serum cefazolin (30mg/kg) and tobramycin (2.5mg/kg) concentration in the three neonates. The antibiotics were administered intravenously by drip infusions over 30 min, which had been started at time 0. The concentration was plotted in a logarithmic scale. The patient numbers correspond to those shown in Table 3: ○, cefazolin; ●, tobramycin.

Table 8. Pharmacokinetic parameters of cefazolin (after an intravenous administration at 30 mg/kg) and tobramycin (after an intravenous administration at 2.5 mg/kg) in neonates

No.	Cefazolin				Tobramycin		
	V _{dss} /BW (ml/kg)	MRT (min)	CL _{tot} /BW (ml/min/kg)	fp	V _{dss} /BW (ml/kg)	MRT (min)	CL _{tot} /BW (ml/min/kg)
1	222	202	1.10	0.26	472	384	1.23
2	278	317	0.88	0.49	452	422	1.07
3	337	604	0.56	0.73	433	562	0.77
4	268	281	0.95	0.50	384	372	1.03
5	373	487	0.77	0.83	541	660	0.82
6	275	418	0.66	0.55	449	488	0.92
7	212	214	0.99	0.34	416	358	1.16
8	243	310	0.78	0.44	—	—	—
9	274	286	0.96	0.59	—	—	—
10	328	543	0.60	0.64	—	—	—
11	284	534	0.53	0.67	—	—	—
Mean	281	382	0.80	0.55	450	464	1.00
SD	49	142	0.19	0.17	49	113	0.17
Standard-weight children (n = 6)							
Mean	133	133	1.02	0.22	263	148	1.82
SD	15	31	0.14	0.03	40	32	0.29

V_{dss}/BW, distribution volume per body weight; MRT, mean residence time; CL_{tot}/BW, total body clearance per body weight; fp, unbound fraction of cefazolin.

均100分)の範囲で標準体型小児群との大きな違いはなかった。CLtot/BWの平均値1.49ml/min/kgは標準体型小児群のCLtot/BW(平均1.82ml/min/kg)より小さいが、この差は有意ではなかった。一方、肥満小児群のVdss/BWは、176ml/kgで標準体型小児の平均263ml/kgより有意に小さかった(p<0.05)。

肥満小児群のCEZ投与後の血清中濃度の変化を図4に、薬物動態パラメータおよび血清蛋白結合率を表7に示した。t1/2は76から127分(平均100分)、血清蛋白結合率は79から83%の範囲にあつて、標準体型小児群とはほぼ一致した。また肥満小児群のVdss/BWおよびCLtot/BWの平均値は、それぞれ121ml/kg、0.96ml/min/kgで標準体型小児群との間に有意差はなかった。

表2に示したように、CLcr/BWの平均値は肥満小児群1.97ml/min/kgで、標準体型小児群の平均値1.75ml/min/kgより大きい、TOBのCLtot/BWは肥満小児群では標準体型小児群より約20%小さく、CEZのCLtot/BWでは両群ほぼ一致した値であつた。また肥満小児のTOBのVdss/BWはCEZの約1.5倍であり、標準体型小児でのその差より小さかつた。

Ⅲ. 新生児群

図5は典型的推移を呈した患者No.1, 2, 3のCEZおよびTOB投与後の血清中濃度の経時的变化を同時に対数グラフに表したものである。表8はCEZとTOBの薬物動態パラメータ、MRT、Vdss/BW、CLtot/BWとfpを被験者(新生児)ごとにまとめ、同一条件で行つた標準体型の年長児6名の平均値と比較したものである。MRTは202から604分と大きな個体差があつたが、平均値382分は年長児の平均値133分よりも大きく延長してゐた。Vdss/BWは、CEZが212から373ml/kg(平均281ml/kg)、TOBで384から541ml/kg(平均450ml/kg)の範囲にあり、いずれも年長児よりも大きかつた。CLtot/BWはCEZ 0.80ml/min/kg、TOB 1.00ml/min/kgであつた。fpは0.26から0.83と非常にばらつきが大きかつたが、その平均値0.55は、標準体型の年長児(平均値0.22)¹⁵⁾、肥満小児(平均0.19)¹⁶⁾および成人(平均値0.11)²⁹⁾の報告値と比較して、有意に大きかつた。

考 察

一般に、体内に投与された薬物分子の中で血管内と組織間液中を自由に行き来することのできるのはアルブミンと結合していない遊離型の薬物分子のみである。血清アルブミンとの結合がほとんど認められない

TOBでは、血管内と組織間液中の薬物分布は平衡状態であり、従つて細胞外液相全体をひとつの単位として分布容積を求めることができる⁹³⁾。一方、血管内に存在する薬物分子のうち80~90%がアルブミンと結合しているCEZでは、遊離型である全体の1~2割の薬物分子のみが血管壁を通過して血管内と組織間液中を自由に行き来しているにすぎない⁹⁷⁻⁷⁾。この場合、組織間液と血清のアルブミン濃度比(interstitial-to-albumin concentration ratio, AR)および遊離型薬物分率(unbound fraction of drug, fp)によつて細胞外液相の総分布容積が変化する⁹³⁾⁻³⁹⁾。更にCEZでは薬物消失臓器(肝臓と腎臓)での細胞内への取込みが認められるため組織血液分配係数(tissue-to-serum concentration ratio in the corresponding disposing organ, Kp,dis)が大きくなり、分布容積の予測にあつてはこれらを無視することはできない⁹⁷⁻⁷³⁾⁻³⁸⁾。

以上のことより、細胞内に取り込まれることなく細胞外液相にのみ分布し、そこでアルブミンとのみ結合する薬物の定常状態における体重あたりの分布容積は次の式によつて表現できる⁷⁾。

$$Vdss/BW = \{Vp + \sum Vis,non \cdot [AR + (1-AR) \cdot fp] + \sum Kp,dis \cdot Vt,dis\} / BW \quad (1)$$

Vp, Vis,non, Vt,disはそれぞれ総血清容積(serum volume)、薬物非消失臓器の組織間液容積(interstitial fluid volume of one of the non-disposing organs)、薬物消失臓器の容積(volume of one of the disposing organs)を表している。この式の第1項は血管コンパートメントの分布容積である。第2項は薬物消失臓器の組織間液中の分布容積を示しており、組織間液中の遊離型薬物分率(fp)とアルブミンと結合している薬物分率(1-fp)にARを乗じたものの和と、Vis,nonの積の総和である。第3項は薬物消失臓器の分布容積で、臓器ごとのKp値にその容積を乗じたものの総和である。

TOBは、血液中でアルブミンと結合せず(fp=1)、動物実験によつて定常状態での薬物消失臓器への分布が15%以下であることが解明されていることから³⁰⁾³⁹⁾、体重あたりの分布容積は式(1)より次のように見積もることができる。

$$(Vdss/BW)_{TOB} = (Vp + \sum Vis,non) / BW = Vecw / BW \quad (2)$$

(Vdss/BW)_{TOB}およびVecw/BW(extracellular water volume per body weight)はそれぞれ体重あたりのTOBの分布容積と体重あたりの細胞外液量を表して

いる。すなわちこの式は TOB の分布容積は細胞外液量に一致することを意味している。表 4 に示した 6 名の標準体型小児の TOB の V_{dss}/BW は、報告されている小児の細胞外液量にほぼ等しい結果であった¹⁾。

一方、CEZ の分布容積 $(V_{dss}/BW)_{CEZ}$ を予測する式を求めるために R 値を式(4)に定義した上で、式(3)のように変形する。

$$(V_{dss}/BW)_{CEZ} = R \cdot Vecw / BW + \sum Kp,dis \cdot Vt,dis / BW \quad (3)$$

$$R = \{Vp + \sum Vis,non \cdot [AR + (1-AR) \cdot fp]\} / Vecw \quad (4)$$

更に TOB と CEZ の体重あたりの分布容積の差は式(2)と(3)より次のように表現できる。

$$(V_{dss}/BW)_{TOB} - (V_{dss}/BW)_{CEZ} = (1-R) \cdot (V_{dss}/BW)_{TOB} - \sum Kp,dis \cdot Vt,dis / BW \quad (5)$$

我々の実験の対象となった 6 名の標準体型小児の TOB と CEZ の V_{dss}/BW を式(5)に代入してその関係 (TOB と CEZ の分布容積の差と TOB の分布容積との関係) を図 6 に示した。両者には $Y = -52.2 + 0.694X$, $r = 0.97$, $p < 0.01$ の相関関係が認められた。このことは標準体型小児においては TOB および

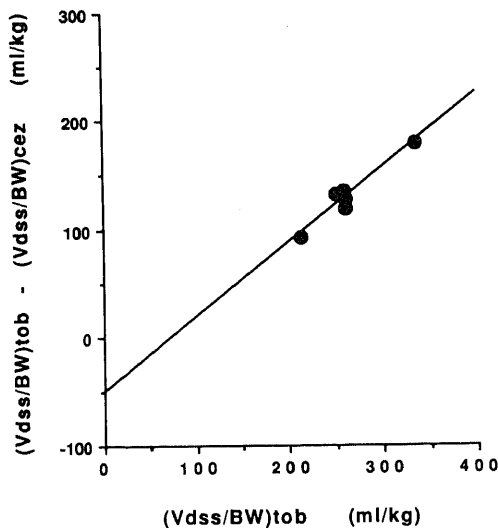


Fig. 6. Correlation between $(V_{dss}/BW)_{toB} - (V_{dss}/BW)_{cez}$ and $(V_{dss}/BW)_{toB}$ in the six standard-weight children. The regression equation and the coefficient of correlation are $Y = -52.2 + 0.694X$, $r = 0.97$, $p < 0.01$, respectively.

CEZ の分布容積の個体差は、その細胞外液量の個体差に依存することを意味している。図 6 より得られた Y 切片 ($= 52.2 \text{ ml/kg}$) は、式(5)の $-\sum Kp,dis \cdot Vt,dis / BW$ に相当しラットでの報告値 (74.9 ml/kg) に近似している⁹⁾。

β -ラクタム系抗生物質は肝臓と腎臓では担体輸送 (carrier-mediated transport systems) によって組織に取り込まれ³⁴⁾⁻³⁸⁾、リガンジン (ligandin) という水溶性の細胞内蛋白と強く結合している⁴⁰⁾⁴¹⁾。そのため、動物実験で肝臓と腎臓では Kp,dis 値が大きいということが報告されている³⁹⁾。また一方我々の予備実験では、肝細胞と $[^3H]$ で標識した TOB を 30 分間インキュベーションしても細胞内への TOB の取り込みは認められなかった。以上の結果より図 6 の Y 切片が示す容積 (52.2 ml/kg) は CEZ の薬物消失臓器 (肝臓と腎臓) への分布を反映していると考えられる¹⁰⁾。

式(4)で定義した R 値は、成人では $0.6^{39)}$ 、ラットを使つての実験でも 0.6 と算出されている⁹⁾。しかし、我々の結果では図 6 の傾き (0.694) より標準体型小児の R 値は 0.3 と見積もられた。成人と小児でのこの違いは AR, fp, および血清容積と細胞外液量の比率に起因するのかもしれない。

従つて、最終的に TOB と CEZ の標準体型小児の総分布容積は我々の実験値を用いた式で予測することができる。

$$(V_{dss})_{TOB}(1) = Vecw = 0.261 \times BW(\text{kg}) \quad (6)$$

$$\begin{aligned} (V_{dss})_{CEZ}(1) &= 0.3 \times [\text{predicted } V_{dss} \text{ of TOB}(1)] \\ &\quad + 0.052 \times BW(\text{kg}) \\ &= 0.3 \times Vecw + 0.052 \times BW(\text{kg}) \\ &= 0.3 \times 0.261 \times BW(\text{kg}) + 0.052 \times BW(\text{kg}) \quad (7) \end{aligned}$$

式(7)の第1項および第2項はそれぞれ CEZ の細胞外液相と薬物消失臓器への分布容積に相当する。総分布容積の60%をしめる細胞外液相への分布は細胞外液量そのものの個体差と蛋白結合状態により大きく変動することが予想されるが、残りの40%の薬物消失臓器への分布はこれらの影響を受けない。

次に実験の対象となった 5 名の肥満小児の薬物動態パラメータを標準体型小児群と比較検討し、式(6)(7)をもとに肥満小児の両薬物の分布容積の予測を試みた。表 6 と 7 で肥満小児の TOB の V_{dss}/BW は標準体型小児の約67%であったのに対し、CEZ ではほぼ等しかった。また肥満小児では $(V_{dss}/BW)_{TOB} - (V_{dss}/BW)_{CEZ}$ と $(V_{dss}/BW)_{TOB}$ の間には、標準体型小児でみ

られた相関関係(図6)は認められなかった。これは肥満による体重あたりの細胞外液量の著しい減少が標準体型小児の個体差をはるかにしのいでいたためと推測される。

HullとSarubbiはアミノグリコシド系抗生物質の投与にあたって、理想体重(ideal body weight, IBW)を基準に投与量を決定することを提唱しているが⁴²⁾、我々の結果では肥満小児のTOBの理想体重あたりの分布容積(distribution volume at the steady state per ideal body weight, Vdss/IBW)は標準体型小児のものとは一致しなかった(表6)。また肥満小児のBWとtotal Vdssの間にも良い相関関係は認められなかった。表6および7で示されたようにTOB, CEZのいずれも、肥満小児のVdss/IBWは標準体型小児のVdss/BWより大きかった。

脂肪組織に存在する細胞外液量は、その他の組織における細胞外液量の約40%といわれている⁴⁰⁾。Schwartzらは、肥満患者の分布容積を見積もる際にはBWではなくIBWに脂肪組織量(BW-IBW)の40%を加えたものを用いるのが妥当であると報告している⁴¹⁾。我々の実験によって得られたTOBの薬物動態パラメータはBlouin⁴²⁾らやSchwartz⁴³⁾らの報告値に

比較的良好に一致していることから、標準体型小児の分布容積予測式(6), (7)のBWの項を $[IBW+0.4 \times (BW-IBW)]$ と置き換えて、肥満小児の総分布容積の予測を試みた。式(8), (9)はそれぞれTOBとCEZの肥満小児における総分布容積を見積もる予測式である。

$$(Vdss)_{TOB}(1) = 0.261 \times \{IBW(kg) + 0.4 \times [BW(kg) - IBW(kg)]\} \quad (8)$$

$$\begin{aligned} (Vdss)_{CEZ}(1) &= 0.3 \times [\text{predicted } Vdss \text{ of TOB}(1)] \\ &+ 0.052 \times BW(kg) \\ &= 0.3 \times 0.261 \times \{IBW(kg) + 0.4 \\ &\times [BW(kg) - IBW(kg)]\} + 0.052 \times BW(kg) \quad (9) \end{aligned}$$

表9は肥満小児の実測分布容積と予測分布容積の関係を表したものである。分布容積の見積もりには、患児個々人の実測体重、理想体重をそれぞれ式(6), (7)にあてはめた予測値と、両者を式(8), (9)に代入した予測式と比較した。分布容積を予測する際にTOBでは実測体重をCEZでは理想体重を用いて見積もった時により大きな誤差が生じる。従って肥満小児の両薬物の分布容積を予測するためには式(8)および(9)に基づくの

Table 9. Relationship between the predicted and the observed values of distribution volume in obese children

Drug	Patient No.	Distribution volume (l)			
		Observed	Predicted based on		
			BW ^a	IBW ^b	Eq (8) or (9) ^c
TOB	1	3.70	5.85 (58.0)	3.39 (- 8.3)	4.37 (18.1)
	2	5.58	7.10 (27.2)	5.40 (- 3.2)	6.08 (9.0)
	3	10.73	15.82 (47.4)	9.27 (-13.7)	11.89 (10.8)
	4	12.29	16.44 (33.8)	9.14 (-25.7)	12.09 (- 1.6)
	5	5.14	9.87 (91.9)	5.48 (6.6)	7.23 (40.7)
	Mean		(51.7)	(- 8.8)	(15.4)
CEZ	1	3.02	2.27 (-24.7)	1.79 (-40.9)	2.49 (-17.6)
	2	3.29	3.09 (- 6.1)	2.75 (-16.4)	3.25 (- 1.2)
	3	7.51	6.37 (-15.2)	5.07 (-32.6)	6.74 (-10.3)
	4	8.32	6.96 (-16.3)	5.51 (-33.8)	6.92 (-16.8)
	5	3.45	3.51 (1.7)	2.63 (-23.7)	4.15 (20.3)
	Mean		(-12.1)	(-29.5)	(- 5.1)

^a Predicted Vdss of tobramycin=0.261×BW.

Predicted Vdss of ceftazidime=0.3×(observed Vdss of tobramycin)+0.052×BW.

^b Predicted Vdss of tobramycin=0.261×IBW.

Predicted Vdss of ceftazidime=0.3×(observed Vdss of tobramycin)+0.052×IBW.

^c Predicted Vdss of tobramycin by Eq. (8); see the text.

Predicted Vdss of ceftazidime by Eq. (9); see the text.

^d Percentage difference between observed and predicted values in parentheses.

がもっとも危険が少ないと思われる。

図7は標準体型小児では式(6), (7)を, 肥満小児では式(8), (9)を用いて予測した CEZ と TOB の分布容積と両抗生物質投与後の血清中濃度の推移より求めた実測の分布容積との相関関係を表したものである。この図に示すように予測値と実測値はよく一致していた。

また式(6), (7), (8), (9)を用いることによって TOB と CEZ の分布容積が肥満小児と標準体型小児でどれだけ違ってくるかということと比較することができる。たとえば, 理想体重が 25kg の肥満小児(実測体重 40kg)の体重あたりの分布容積は TOB では 202ml/kg、CEZ では 112ml/kg であり, 実測体重 25kg の標準体型小児より TOB では 23%, CEZ で 14% 分布容積が小さくなるのが予測される。

一方, 新生児に関しては同一個体では TOB と CEZ の分布容積の間には図6で示されたような相関関係が乏しく ($r=0.55$, $p>0.05$), 年長児で実証された分布容積の予測式をそのまま適応することはできな

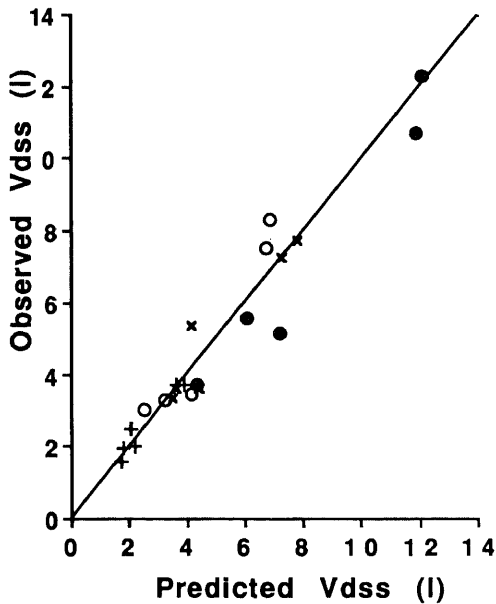


Fig. 7. Correlation between the predicted and the observed volume of distribution at steady state of tobramycin and cefazolin in obese children. The predicted values are obtained by eq (8) and (9): ○, tobramycin; ●, cefazolin. The correlation is significant ($r=0.956$, $p<0.001$). The solid line is drawn with slope equal to 1.0. The observed values and the predicted values from eq (6) and (7) in standard-weight children are also presented: ×, tobramycin; +, cefazolin.

い。また表3に示すように新生児期特有の生理的黄疸で様々な程度の高ビリルビン血症がおこり(間接ビリルビン値3.23~14.67mg/dl), そのため CEZ との間でアルブミンとの結合に競合が生じ, CEZ の fp のばらつきが大きい結果となった(表8)。そこでまず図8に対象新生児11名の CEZ の分布容積と遊離型 CEZ 分率の関係を示した。両者には $r=0.939$, $p<0.001$ の相関関係があり, 相関直線(実線)の傾き 272, y 切片 132 を得た。すなわちこの結果より新生児の CEZ の分布容積は fp の値に大きく影響を受けると考えられる。

次に CEZ の分布容積と fp の関係を理論的に証明し, fp をひとつの係数として CEZ の分布容積を見積もる予測式について検討した。新生児では薬物消失臓器の細胞内に入りこむ CEZ の量は総分布量に比較すると無視しうるほど小さいので, 前述の式(1)を次式のように変換できる。

$$V_{dss}/BW = \{V_p + V_{is} \cdot [AR + (1-AR) \cdot fp]\} / BW \quad (10)$$

$$V_{is} = \Sigma V_{is,non} + \Sigma V_{is,dis} \quad (11)$$

ここで V_p , V_{is} (interstitial fluid volume), $V_{is,non}$,

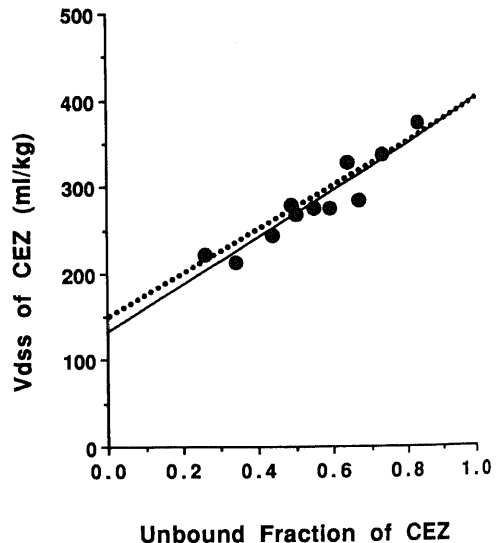


Fig. 8. Correlation between the volume of distribution at steady state per body weight and the unbound fraction of cefazolin in the serum in neonates. The solid line represents the linear regression curve and the dotted line represents the prediction curve obtained by eq (12) in the text.

$V_{is,dis}$ (interstitial fluid volume of one of the disposing organs) はそれぞれ総血清容積、総組織間液量、薬物非消失臓器および薬物消失臓器の組織間液量を表している。細胞外液相の容積 (extracellular water volume, V_{ecw}) は V_p と V_{is} の和であるので、式(10)は次のように変形できる。

$$V_{dss}/BW = AR \cdot V_{ecw}/BW + (1-AR) \cdot V_p/BW + (1-AR) (V_{ecw}/BW - V_p/BW) \cdot fp \quad (12)$$

新生児の V_{ecw}/BW および V_p/BW はそれぞれ 400ml/kg, 40ml/kg であることが解っているが¹⁾, AR に関しては新生児での報告値はない。そこで成人での報告値 0.3³⁾ に準ずるものと仮定し、式(12)に代入して CEZ の分布容積を見積もる予測式をたて図 8 の破線に示した。その結果、対象患児 11 名の実測値の相関直線 (実線) と fp を係数とした予測値 (破線) は相関係数 0.959 で非常によく呼応した。また年長児では TOB の分布容積の値を用いて式(7)および(9)によって CEZ の分布容積を予測することができたので¹⁰⁾, 式(12)の V_{ecw} に各々人の TOB の分布容積と CEZ の fp 値を代入して CEZ の分布容積を予測した。

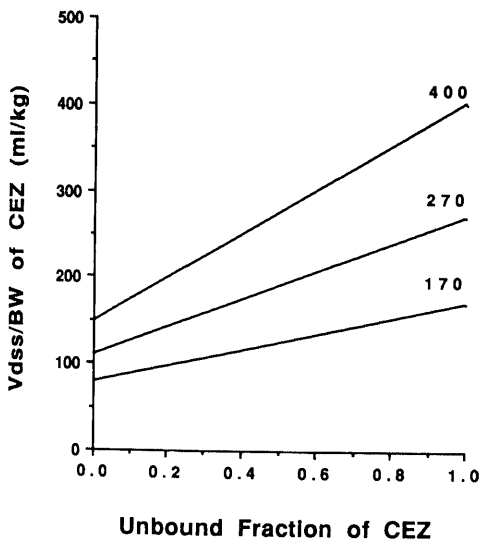


Fig. 9. Influence of the changes in the extracellular water volume per body weight (V_{ecw}/BW) on the volume of distribution at steady state per body weight of cefazolin (V_{dss}/BW). The numbers next to each line represent the values of V_{ecw}/BW : 400, 270 and 170 ml/kg correspond to the V_{ecw}/BW values of neonates (1-30 day of age), children and adults, respectively.

$$V_{dss}/BW = AR \cdot (V_{dss}/BW)_{TOB} + (1-AR) \cdot V_p/BW + (1-AR) [(V_{dss}/BW)_{TOB} - V_p/BW] \cdot fp \quad (13)$$

このようにして $(V_{dss}/BW)_{TOB}$ を用いて求めた CEZ の分布容積の予測値と実測値の間にも相関係数 0.891 の相関関係が認められた。

図 9 は式(12)を用いて求めた CEZ の分布容積の予測値と遊離型 CEZ 分率との関係を新生児、小児、成人それぞれについて比較したものである。Friis-Hansen は血清容積は全体重の 4% と生涯ほぼ変わらないに対し、細胞外液量は加齢とともに小さくなると報告している¹⁾。そこで、Weber らの記載により V_{ecw}/BW を新生児、小児、成人でそれぞれ 400, 270, 170ml/kg と仮定し³⁾, さらに AR を 0.3, V_p/BW を 40ml/kg とし式(12)に代入し CEZ の fp を係数として CEZ の体重あたりの分布容積を見積もった。この図により、新生児期のように V_{ecw}/BW が相対的に大きい場合は CEZ の fp がその分布容積の見積もりに及ぼす影響は非常に大きい、成人になるにしたがって、 V_{ecw}/BW が小さくなっていき、たとえ fp が 0 から 1.0 の間を大きく変化したとしても CEZ の分布容積の予測に対するその影響は小さくなっていくということが分かる。

次に新生児の CEZ の fp の個体差についての検討をするために図 10 に fp 値と非包合型ビリルビン対アル

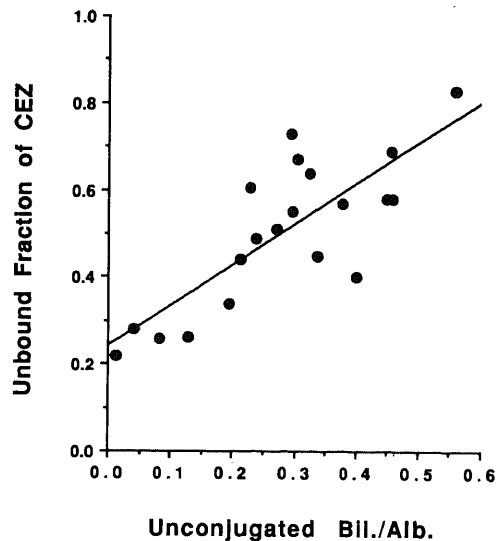


Fig. 10. Correlation between the unbound fraction of cefazolin and the molar ratios of unconjugated bilirubin to albumin in the serum in neonates.

ブミンのモル比との関係を示した。この表が示すように新生児期ではこの時期特有の高ビリルビン血症のため、その程度によって、非包合型ビリルビン対アルブミンのモル比は大きくばらつくにもかかわらず、CEZのfp値は比較的良好に分子量比と相関している。従って実際の場合でCEZの分布容積を見積もるには個々の患者の血液生化学検査のうち非包合型ビリルビン対血清アルブミンモル比がCEZのfp値に代わるよい指標となると思われる。また血清アルブミンとの結合に対する非包合型ビリルビンとCEZの分子レベルでの競合に関しては更に検討が必要であるが、この競合によるアルブミンと結合していない非包合型ビリルビン濃度の上昇は核黄疸の危険を高めることになり⁴⁾、新生児への蛋白結合率の高い薬物の投与に関しては十分な考慮が必要である。

結 論

標準体型小児、肥満小児および新生児におけるTOBとCEZの体内動態を比較検討し、分布容積予測式の作成を試み以下の結論を得た。

1. TOBの体重あたりの分布容積の平均は標準体型小児、肥満小児、新生児でそれぞれ263, 176, 450 ml/kg, CEZではそれぞれ133, 121, 281ml/kgであった。

2. CEZの血清蛋白結合率は標準体型小児、肥満小児、新生児でそれぞれ78.1%, 80.7%, 45.1%であった。新生児では遊離型CEZ分率は非包合型ビリルビン対アルブミンのモル比によく相関した。

3. TOBの分布容積は純粋に個々人の細胞外液量そのものであることが理論式と実測値の相関により証明された。

4. CEZの分布容積の予測にあたっては、薬物消失臓器における細胞内への取込みと血清蛋白との結合率の個体差を考慮した理論式を標準体型小児、肥満小児および新生児それぞれについて作成し、いずれも実測値とよく呼応した。

以上の理論式を用いることにより、生理的個体差の著しい小児科領域でのCEZとTOBの初回投与量を見積もり、有効かつ安全な血清濃度を得る指針とすることができる。

謝 辞

稿を終えるにあたり、御指導、御校閲を賜りました恩師谷口 昂教授に心から感謝致します。また終始直接に御指導下さいました金沢大学附属病院薬剤部市村藤雄教授、中島恵美助教授、および金沢大学薬学部製剤学教室辻 彰教授に深くお礼申し上げます。なお本研究の一部は中富健康科学振興財

団の助成金によったことを付記する。本論文の要旨は第13回発達薬理薬物治療研究会、日本薬物動態学会第一回年会および日米合同薬学大会(JUC Pharm Sci '87)に発表した。

文 献

- 1) Friis-Hansen, B.: Body water compartments in children: Changes during growth and related changes in body composition. *Pediatrics*, **28**, 169-181 (1961).
- 2) Lesser, G. T. & Markofsky, J.: Body water compartments with human aging using fat-free mass as the reference standard. *Am. J. Physiol.*, **236**, R215-R220 (1979).
- 3) Weber, W. W. & Cohen, N. S.: Aging effects and drugs in man. *In* J. R. Gillette & J. R. Mitchell (eds.), *Handbook of Experimental Pharmacology*, Vol. XXVIII/3, Concepts in Biochemical Pharmacology, 1st ed. p213-233, Springer-Verlag, Berlin, 1975.
- 4) Morselli, P. L., Franco-Morselli, R. & Bossi, L.: Clinical pharmacokinetics in newborns and infants. *Clin. Pharmacokinet.*, **5**, 485-527 (1980).
- 5) Tsuji, A., Yoshikawa, T., Nishide, K., Minami, H., Kimura, M., Nakashima, E., Terasaki, T., Miyamoto, E., Nightingale, C. H. & Yamana, T.: Physiologically based pharmacokinetic model for β -lactam antibiotics I: Tissue distribution and elimination in rats. *J. Pharm. Sci.*, **72**, 1239-1252 (1983).
- 6) Tsuji, A., Nishide, K., Minami, H., Nakashima, E., Terasaki, T. & Yamana, T.: Physiologically based pharmacokinetic model for cefazolin in rabbits and its preliminary extrapolation to man. *Drug Metab. Dispos.*, **13**, 729-739 (1985).
- 7) Terasaki, T., Imaeda, N., Nishide, K. & Tsuji, A.: Age-related change of cefazolin binding to rat serum proteins and its relation to the molar ratio of free fatty acid to serum albumin. *J. Pharmacobio-Dyn.*, **9**, 81-87 (1986).
- 8) Tsuji, A., Terasaki, T., Imaeda, N., Nishide, K. & Nakashima, E.: Effect of extracellular water volume on the distribution kinetics of β -lactam antibiotics as a function of age. *J. Pharmacobio-Dyn.*, **8**, 167-174 (1985).
- 9) French, M. A., Cerra, F. B., Plaut, M. E. & Schentag, J. J.: Amikacin and gentamicin

- accumulation pharmacokinetics and nephrotoxicity in critically ill patients. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **19**, 147-152 (1981).
- 10) **Morse, W. I. & Soeldner, J. S.** : The composition of adipose tissue and the nonadipose body of obese and nonobese man. *Metabolism*, **12**, 99-107 (1963).
- 11) **Sarubbi, F. A. & Hull, J. H.** : Amicacin serum concentrations: Prediction of levels and dosage guidelines. *Ann. Intern. Med.*, **89**, 612-618 (1978).
- 12) **Blouin, R. A., Mann, H. J., Griffen, W. O., Bauer, L. A. & Record, K. E.** : Tobramycin pharmacokinetics in morbidly obese patients. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **26**, 508-512 (1979).
- 13) **Counts, G. W., Blair, A. D., Wagner, K. F. & Turck, M.** : Gentamicin and tobramycin kinetics. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **31**, 662-668 (1982).
- 14) **Bauer, L. A., Drew Edwards, W. A., Dellinger, E. P. & Simmonowitz, D. A.** : Influence of weight on aminoglycoside pharmacokinetics in normal weight and morbidly obese patients. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, **24**, 643-647 (1983).
- 15) **Koshida, R., Nakashima, E., Ichimura, F., Nakano, O., Watanabe, R., Taniguchi, N. & Tsuji, A.** : Comparative distribution kinetics of cefazolin and tobramycin in children. *J. Pharmacobio-Dyn.*, **10**, 436-442 (1987).
- 16) **Koshida, R., Nakashima, E., Taniguchi, N., Tsuji, A., Benet, L. Z. & Ichimura, F.** : Prediction of the distribution volumes of cefazolin and tobramycin in obese children based on physiological pharmacokinetic concepts. *Pharm. Res.*, **6**, 486-491 (1989).
- 17) **Deguchi, Y., Koshida, R., Nakashima, E., Watanabe, R., Taniguchi, N., Ichimura, F. & Tsuji, A.** : Interindividual changes in volume of distribution of cefazolin in newborn infants and its prediction based on physiological pharmacokinetic concepts. *J. Pharm. Sci.*, **77**, 674-678 (1988).
- 18) **Wenk, M., Vozech, S. & Follath, F.** : Serum level monitoring of antibacterial drugs. A review. *Clin. Pharmacokinet.*, **9**, 475-492 (1984).
- 19) **Nightingale, C. H., Greene, D. S. & Quintilliani, R.** : Pharmacokinetics and clinical use of cephalosporin antibiotics. *J. Pharm. Sci.*, **64**, 1899-1927 (1975).
- 20) **Pechre, J. C. & Dugal, R.** : Clinical Pharmacokinetics of aminoglycoside antibiotics. *Clin. Pharmacokinet.*, **4**, 170-199 (1979).
- 21) **Kato, S., Nakahara, S., Adachi, K., Sai, Y., Tsujino, G. & Yabuuchi, H.** : Nomogram for evaluation of body weight during growth. *Shonika Rinsho*, **31**, 689-692 (1978).
- 22) **Haycoch, G. B., Chir, B., Schwartz, G. J. & Wisotsky, D. H.** : Geometric method for measuring body surface area: A height-weight formula validated in infants, children, and adults. *J. Pediatr.*, **93**, 62-66 (1978).
- 23) **Yamaoka, K., Nakagawa, T. & Uno, T.** : Statistical moments in pharmacokinetics. *J. Pharmacokinet. Biopharm.*, **6**, 547-557 (1978).
- 24) **Benet, L. Z. & Galeazzi, R. L.** : Noncompartmental determination of the steady-state volume of distribution. *J. Pharm. Sci.*, **68**, 1071-1074 (1979).
- 25) **Gibaldi, M. & Perrier, D.** : *Pharmacokinetics*, 2nd ed., p409-417, Merck Dekker, New York, 1982.
- 26) **Lee, C. S., Brater, D. C., Gambertoglio, J. G. & Benet, L. Z.** : Disposition kinetics of ethambutol in man. *Pharmacokinet. Biopharm.*, **8**, 335-346 (1980).
- 27) **Hoecker, J. L., Pickering, L. K., Swaney, J., Kramer, W. G., Eys, J. V., Feldman, S. & Kohl, S.** : Clinical Pharmacology of tobramycin in children. *J. Infect. Dis.*, **137**, 592-596 (1978).
- 28) **Toyonaga, Y., Kurose, Y. & Hori, M.** : Fundamental and clinical studies on tobramycin by intravenous drip infusion. *Jpn. J. Antibiot.*, **34**, 1436-1446 (1981).
- 29) **Ohashi, K., Tsunoo, M. & Tsuneoka, K.** : Pharmacokinetics and protein binding of cefazolin and cephalothin in patients with cirrhosis. *J. Antimicrob. Chemother.*, **17**, 347-351 (1986).
- 30) **Yamada, H., Ichihashi, T. & Kinoshita, H.** : Absorption, excretion, distribution and metabolism of tobramycin II. Studies using ¹⁴C-labeled tobramycin. *Chemotherapy*, **23**, 900-907 (1975).
- 31) **McNamara, P. J., Gibaldi, M. & Stoeckel, K.** : Fraction unbound in interstitial fluid. *J. Pharm. Sci.*, **72**, 834-836 (1983).
- 32) **McNamara, P. J., Gibaldi, M. & Stoeckel, K.** : Volume of distribution terms for a drug (ceftriaxone) exhibiting concentration-dependent

protein binding. I Theoretical considerations. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, **25**, 399-405 (1983).

33) **McNamara, P. J., Gibaldi, M. & Stoeckel, K.**: Volume of distribution terms for a drug (ceftriaxone) exhibiting concentration-dependent protein binding II. Physiological significance. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, **25**, 407-412 (1983).

34) **Inui, K., Okano, T., Takano, M., Kitazawa, S. & Hori, R.**: Carrier-mediated transport of amino-cephalosporins by brush border membrane vesicles isolated from rat kidney cortex. *Biochem. Pharmacol.*, **32**, 621-636 (1983).

35) **Inui, K., Okano, T., Takano, M., Saito, H. & Hori, R.**: Carrier-mediated transport of cephalexin *via* the dipeptide transport system in rat renal brush-border membrane vesicles. *Biochem. Biophys. Acta*, **769**, 449-454 (1984).

36) **Terasaki, T., Tamai, I., Takanosu, K., Nakashima, E. & Tsuji, A.**: Kinetic evidence for a common transport route of benzylpenicillin and probenecid by freshly prepared hepatocytes in rats. Influence of sodium ion, organic anions, amino acids and peptides on benzylpenicillin uptake. *J. Pharmacobio-Dyn.*, **9**, 18-28 (1986).

37) **Tsuji, A., Terasaki, T., Tamai, I., Nakashima, E. & Takanosu, K.**: A carrier-mediated transport system for benzylpenicillin in isolated hepatocytes. *J. Pharm. Pharmacol.*, **37**, 55-57 (1985).

38) **Tsuji, A., Terasaki, T., Takanosu, K.,**

Tamai, I. & Nakashima, E.: Uptake of benzylpenicillin, cefpiramide and cefazolin by freshly prepared rat hepatocytes. *Biochem. Pharmacol.*, **35**, 151-158 (1986).

39) **Yamada, H., Yoshida, T., Hirano, K., Kimura, Y., Ichihashi, T., Dohi, M., Konaka, J. & Katagiri, K.**: Absorption, excretion, distribution and metabolism of tobramycin I. Distribution and excretion in rats, and metabolism in rats and human volunteers. *Chemotherapy*, **23**, 894-899 (1975).

40) **Kirsch, R., Fleischner, G., Kamisaka, K. & Arias, M. I.**: Structural and functional studies of ligandin, a major renal organic anion-binding protein. *J. Clin. Invest.* **55**, 1009-1019 (1975).

41) **Kornguth, M. L., Monson, R. A. & Kunin, C. M.**: Binding of antibiotics of a soluble protein from rat liver. *J. Infect. Dis.*, **129**, 552-558 (1974).

42) **Hull, J. H. & Sarubbi, F. A.**: Gentamicin serum concentrations: Pharmacokinetic predictions. *Ann. Intern. Med.*, **85**, 183-189 (1976).

43) **Schwartz, S. N., Pazin, G. J., Lyon, J. A., Ho, M. & Pasculle, A. W.**: A controlled investigation of the pharmacokinetics of gentamicin and tobramycin in obese subjects. *J. Infect. Dis.*, **138**, 499-505 (1978).

44) **Walker, P. C.**: Neonatal bilirubin toxicity. A review of kernicterus and the implications of drug-induced bilirubin displacement. *Clin. Pharmacokinet.*, **13**, 26-50 (1987).

Comparative Pharmacokinetics of Antibiotics in Standard-Weight Children, Obese Children and Neonates Rie Koshida, Department of Pediatrics, School of Medicine, Kanazawa University, Kanazawa 920—*J. J. J. Med. Soc.*, **100**, 526—543 (1991)

Key words antibiotics, pharmacokinetics, distribution volume, obese children, neonates

Abstract

In order to determine the appropriate loading dose of antibiotics in standard-weight children, obese children and neonates, prediction of the volume of distribution in these children was attempted based on physiological pharmacokinetic concepts. Tobramycin (TOB) and cefazolin (CEZ) were given to six standard-weight children, five obese children (the degree of obesity ranged from 30 to 78%) and eleven neonates (aged 2 to 28 days, the birth weight ranged from 1220 to 3900 g). Serum concentration-time data after intravenous drip infusions of both drugs were analyzed on the basis of

noncompartmental analysis. Each child received a single 25 mg/kg dose of cefazolin and 2.0 mg/kg of tobramycin over 30 min by constant intravenous drip infusion. All neonates received 30 mg/kg of cefazolin over 30 min by intravenous drip infusion and subsequently seven of them were given 2.5 mg/kg of tobramycin in an identical manner. The volume of distribution at steady state per body weight (V_{dss}/BW) of tobramycin of standard-weight children, obese children and neonates were 263, 176 and 450 ml/kg, respectively. V_{dss}/BW of tobramycin in obese children was significantly less than that in standard-weight children and in neonates, whose extracellular water volume (V_{ecw}) are relatively large, V_{dss}/BW of tobramycin was larger than that in older children. V_{dss}/BW of cefazolin in standard-weight children, obese children and neonates were 133, 121 and 281 ml/kg, respectively. A large decrease V_{dss}/BW of cefazolin influenced by obesity was not observed, whereas V_{dss}/BW of cefazolin in neonates was 1.7 times as large as that in standard-weight children. The total body clearance per body weight (CL_{tot}/BW) of tobramycin were 1.82, 1.49 and 1.00 ml/min/kg in standard-weight children, obese children and neonates, respectively and CL_{tot}/BW of cefazolin were 1.02, 0.94 and 0.80 ml/min/kg, respectively. The protein binding ratio of cefazolin were 78.1, 80.7 and 45.1% in standard-weight children, obese children and neonates, respectively. In neonates it was significantly smaller than in the children, and the inter-individual variation was large. In the standard-weight children, the differences of V_{dss}/BW obtained in the same child for tobramycin and cefazolin [$(V_{dss}/BW)_{TOB} - (V_{dss}/BW)_{CEZ}$] were plotted against the value of V_{dss}/BW of tobramycin [$(V_{dss}/BW)_{TOB}$] and gave a linear regression line ($r=0.971$). Because the magnitude of the distribution volume (V_{dss}) of tobramycin could be interpreted as corresponding to the extracellular water volume (V_{ecw}), the total distribution volume of tobramycin could be expressed as follows: $(V_{dss})_{TOB(1)} = V_{ecw} = 0.261 \times BW$ (kg). For cefazolin, the extracellular water space accounts for about 60% of the total distribution volume and the remaining 40% of the total V_{dss} of cefazolin, was considered to be accounted for by the disposing organs. The total distribution volume of cefazolin was predicted by using following equation: $(V_{dss})_{CEZ(1)} = 0.3 \times V_{ecw} + 0.052 \times BW$ (kg) $= 0.3 \times 0.261 \times BW$ (kg) $+ 0.052 \times BW$ (kg). The equation to express the difference of V_{dss} between cefazolin and tobramycin obtained in standard-weight children failed in obese children, suggesting that there is a large decrease in the extracellular water space in obese children exceeding the inter-individual variations in standard-weight children. To predict the total V_{dss} of both antibiotics by considering the extracellular water content in adipose tissue, the following modified equations on the basis of ideal body weight (IBW) and actual body weight (BW) were presented. $(V_{dss})_{TOB(1)} = 0.261 \times \{IBW$ (kg) $+ 0.4 \times [BW$ (kg) $- IBW$ (kg)] $\}$ and $(V_{dss})_{CEZ(1)} = 0.3 \times [\text{predicted } V_{dss} \text{ of } TOB(1)] + 0.052 \times BW$ (kg) $= 0.3 \times 0.261 \times \{IBW$ (kg) $+ 0.4 [BW$ (kg) $- IBW$ (kg)] $\} + 0.052 \times BW$ (kg). In neonates, the V_{dss}/BW value for cefazolin was characterized by both large extracellular water volume and a remarkable change in f_p , and could be predicted as a function of f_p as follows: $V_{dss}/BW = AR \times V_{ecw}/BW + (1 - AR) \times V_p/BW + (1 - AR)(V_{ecw}/BW - V_p/BW) \times f_p$. Moreover, inter-individual changes in the unconjugated bilirubin to albumin molar ratio were predominantly responsible for the individual variation in the f_p values of cefazolin in neonates.