

新生児における Tobramycin 筋注後の血中濃度と排泄について

滝 本 昌 俊

北海道深川市立病院小児科

藤 田 晃 三・丸 山 静 男・吉 岡 一

旭川医科大学小児科学教室

(昭和 51 年 1 月 22 日受付)

はじめに

Tobramycin は最近開発された抗生剤で、その化学的性質、あるいは抗菌力などについては、多くの発表がなされ、緑膿菌その他のグラム陰性桿菌による感染症に対してかなり有効であることが認められている¹⁾。

新生児におけるこれらの感染症には、同系の抗生剤である Gentamicin の適応が認められているが、本剤については、dose-response や、排泄などの基本的な事項についての信頼すべき情報が少ない。

私達は 8 例の新生児感染症について、本剤による治療を行なう機会を得た。その際、得られた data に若干の考察を加えて紹介したい。

対象と方法

グラム陰性桿菌および黄色ブドウ球菌によると思われる新生児の感染症例を対象とし、Tobramycin 5 mg を 1 日 1 回、筋注により投与した。

筋注後、30分、1時間、2時間、3時間、5時間、8時間（ないし 12 時間）の時点で、heel puncture により hematocrit tube に採血した。

また、蓄尿は筋注直後から開始し、8 時間にわたって行なった。採尿には、Hollister 社製の U-bag を使用し、loss を最小限にとどめた。

血清および尿中 Tobramycin 活性は well plate agar diffusion により測定した。指示菌には *B. subtilis* PCI 219 を使用した。

結 果

1) 新生児における Tobramycin の dose-response

対象とした新生児は全て 5 mg の Tobramycin の筋注を行なったが、体重、生後時間および経時的な血中濃度は Table 1 および Fig. 1 に示すとおりである。測定値上の peak level は、0.5 時間ないし 1 時間の時点にあり、その値は、1.6~3.6 $\mu\text{g/ml}$ であった。

また、筋注後の濃度と時間の関係は、およそ、

$$C=A(e^{-\alpha t}-e^{-\beta t})$$

(C: 濃度, t: 筋注後時間, α : 排泄定数, β : 吸収定数, A: ハイブリッド定数)

という方程式で表わされることが一般に認められているが²⁾、この方程式の曲線を非線型回帰によって実測値にあてはめて、 α , β , A を算出し、

$$\text{Peak 出現の時間}(t_m)=\frac{\log \beta-\log \alpha}{\beta-\alpha}$$

で、peak 出現の時間を計算し、そのときの peak level を、

$$\text{Peak level}(C_{\max})=A(e^{-\alpha t_m}-e^{-\beta t_m})$$

で計算すると、新生児の各例について、peak 出現時期とそのときの peak level は Table 2 のとおりである。これからすると、peak 出現の時期は筋注後 40 分から 1 時間 20 分までの間にあるようであり、その時の peak level は 1.4 $\mu\text{g/ml}$ から 3.7 $\mu\text{g/ml}$ までとかなりの範

Table 1 Serum levels of tobramycin in newborn infants (5 mg I.M.) ($\mu\text{g/ml}$)

Body weight (kg)	Age	time (hr)						
		0.5	1	2	3	5 (5.5)	8	12 (25)
3.70	11 hr		3.1	2.8	2.4	1.9	1.6	1.1
3.41	31 hr		2.4	2.2	2.0	1.5	1.1	(0.6)
3.86	1 hr		2.9	2.8	2.5	2.1	1.9	1.3
2.95	66 hr	3.5	3.4	2.6	2.3	1.5	0.9	
3.94	42 hr	2.3	2.2	2.0	1.7	(1.1)	0.7	
3.74	64 hr	1.7	2.1	1.6	1.2	1.0	0.6	
3.27	68 hr	0.9	1.6	1.3	1.0	0.9	0.5	
3.00	7days	3.6	3.6	2.5	1.6	1.1	0.7	

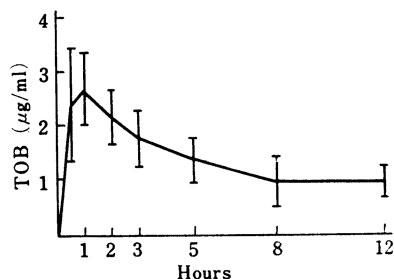


Fig. 1 Serum concentration of TOB after intramuscular injection (TOB 5 mg, 8 newborns)

Table 2 Peak levels of tobramycin after intramuscular injection (5 mg)

Body weight (kg)	Age	C_{max} ($\mu\text{g/ml}$)	t_m (hr)
3.86	1 hr	3.1	1.25
3.70	11 hr	3.1	0.95
3.41	31 hr	2.4	0.94
3.94	42 hr	2.4	0.81
3.74	64 hr	2.0	0.96
2.95	66 hr	3.4	0.63
3.27	68 hr	1.4	1.34
3.00	7 days	3.7	0.66

囲にわたっている。

2) 半減期

半減期は $0.6931/\alpha$ で求めた。Fig. 2 に示すように、生後日数と半減期の間には、相当はきりした逆比例の関係があるようである。また、生後間もない新生児では、半減期が 7.3 時間あるいは 6.4 時間など、驚くほど長く、しかし 3 日目くらいから急速に短くなって、生後 1 週間ほどでは、約 2 時間になる。すなわち生後 3 日以内という若い新生児では、日令 4 日以上の新児と比べて Tobramycin の体内蓄積の危険が著しく大きいことを示している。

3) 尿中排泄

生後間もない新生児では、腎機能は、糸球体濾過値および尿細管機能の双方において著しく未熟であることは、多くの研究によって、明らかにされている^{3,4)}。この時期には、主として、尿細管の濃縮能の未熟性から、全体として、尿素などの代謝産物や異物の排泄能は、ほぼ尿量に比例することが知られている⁵⁾。

Fig. 3 は、日令と尿量の関係を示したものである。新生児期の後半になると濃縮能もよくなるのでバラツキが大きくなるが、生後間もない新生児では、日令と尿量が

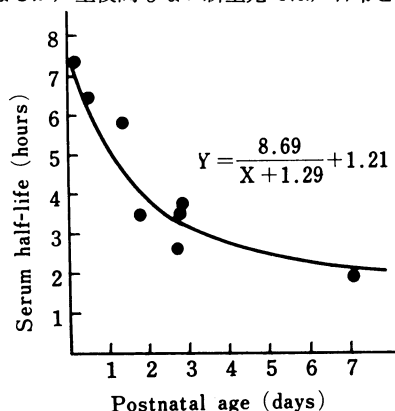


Fig. 2 Serum half-life of TOB in newborn infants in relation to age

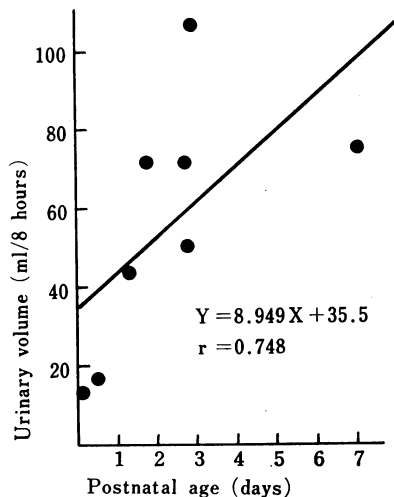


Fig. 3 Urinary volume and age of newborn infants

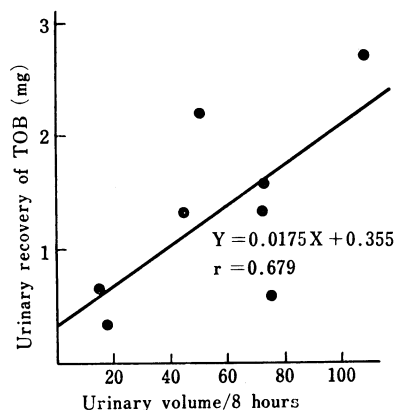


Fig. 4 Urinary recovery of TOB in relation to urinary volume (5 mg, I.M.)

ほぼ比例することが知られる。

また、尿量と Tobramycin の回収量との関係は、Fig. 4 に示すとおりである。バラツキが大きい、やはり尿量は、新生児においては Tobramycin などの amino 配糖体系抗生剤の尿中への排泄能を知るための、重要な目安となることを示している。

4) Serum Clearance と Renal Clearance

実測値に最もよく適合する曲線、

$$C = A(e^{-\alpha t} - e^{-\beta t})$$

の α , β , A を、非線型回帰の方法によって計算すると、それから、

$$\text{投与量} / \int_0^{\infty} A(e^{-\alpha t} - e^{-\beta t}) dt$$

を算出することができるが、これはいわゆる Serum Clearance である。また、

$$8 \text{ 時間尿中回収量} / \int_0^8 A(e^{-\alpha t} - e^{-\beta t}) dt$$

Table 3 Serum clearance and renal excretion of tobramycin in newborn infants

Body weight (kg)	Age (hr)	Serum clearance (ml/min.)	Renal clearance (ml/min.)
3.70	11	2.62	0.25
3.41	31	3.75	1.32
3.86	1	2.26	0.48
2.95	66	4.29	2.39
3.94	42	5.96	2.41
3.74	64	8.35	2.61
3.27	68	8.46	6.08
3.00	168	6.15	1.51

は Renal Clearance である。

それぞれの値は、Table 3 に示すとおりである。この表からみると、排泄能の個人差が大きいこと、Serum Clearance と Renal Clearance との間に大きな差があることが目に付く。

考 按

新生児の細菌感染症に対し、どの抗生剤をどれくらい使うべきかという問題は、新生児を扱う小児科医にとって、重要な、しかもかなり決定の困難な課題である。

Amino 配糖体系抗生剤、とくに Kanamycin, Gentamicin など、新生児に使われることの多い抗生剤であり、長期に多量の投与を行わなないかぎり、懸念される副作用、すなわち、nephrotoxicity および ototoxicity は、全く現れないという報告が多い。

Tobramycin については、新生児における治験の報告が少ないが、MCCRACKEN らは、その適応をグラム陰性桿菌感染症のうち、Kanamycin と Gentamicin の両剤に耐性のものだけに使うべきだとしている⁹⁾。

Tobramycin 筋注後の血清 level についての報告をみると、2 mg/kg の投与では最高値が 4.8 μ g/ml から 5.4 μ g/ml⁶⁾ まで、あるいは 5.8 μ g/ml から 8.0 μ g/ml まで⁷⁾ という成績で、我々の成績より若干高い値がでている。また、MICKAEL ら⁸⁾の成績は 1.3 mg/kg の投与で、最高血清 level が 1.6 μ g/ml から 4.6 μ g/ml と我々の成績とほぼ一致する。これらの報告にみられる血清 level は、ほぼ、細菌感染の治療に必要な条件を満たすといえるであろう⁹⁾。

血清 level の半減期は、成人の場合と異なり個人差が大きく、また、日令とともに大きく変化するのが新生児の特徴である。

MCCRACKEN らによると、2,500 g 以上の新生児では、半減期の平均は 4.6 時間、1,500 g 以下の未熟児では、8.7 時間と著しく長い。このことから、彼らはむしろ体重との関係を重視している。

私共の成績で、最も注目すべき点は、血清からの消失速度、すなわち Serum Clearance と、腎から排泄される速度、すなわち Renal Clearance との間に大きな差のみられることであろう。MCCRACKEN らも同様の観察をしており、血中濃度には、蓄積の傾向がみられないのに、尿中回収が少ないのはどうした訳だろうという疑問を呈し、尿回収における technical な error、もしくは、新生児だけの特殊な排泄経路があるかも知れぬと推論している。

いっぽう、LUFT ら⁹⁾によると、Streptomycin, Kanamycin, Gentamicin, Tobramycin の4つの Amino 配糖体抗生剤のうち、Streptomycin を除いた3剤は、とくに腎の皮質への蓄積傾向が強く、rat 腎組織中のこれら抗生剤の半減期は 60~109 時間と著しく長く、血清 level が、検出不能の level まで、下った 10 数日の時点でも腎組織からは、相当濃度の抗生剤を測定できると述べている。

また、BERNARD ら¹⁰⁾によると、母体から胎盤を通じて、胎児に移行した Tobramycin は、とくに腎皮質に集中的に蓄積されるという。

これらの報告を統合すると、多くの Amino 配糖体抗生剤は腎の糸球体を通して、排泄される過程で、相当量が trapping されて、腎組織に蓄積されることが推定される。

成人と新生児では、尿中回収率が大きく違うこと、また、血清 Clearance と腎 Clearance の間に大きな差があることなどは、未熟な新生児の腎組織への、これら抗生剤の著しい蓄積傾向を暗示しているように思われる。

このような観点から、Amino 配糖体系抗生剤の新生児における適応は、新たな検討を要するようである。

結 語

1) 新生児における Tobramycin 筋注後の dose response を測定した。Peak は筋注後 40 分から1時間 20 分の間に現われ、peak 値は 5 mg の筋注で、1.6 μ g/ml から 3.6 μ g/ml までの範囲にあった。

2) 半減期は生後間もない新生児では、著しく延長しており、日が経つにつれ、日令と逆比例の関係をもちながら、急速に短くなる。生後3日目以内の新生児では、蓄積の危険が大きいと考えられる。

3) 尿中排泄は、ほぼ尿量に比例すると考えられる。尿中に回収される量は個人差が大きく、しかも、総体的にみて著しく少ない。

4) 血中からの消失の速さと、その間に、尿中に排泄される Tobramycin の量の間には、大きな gap がある。その理由は明らかではないが、さらに厳重な検討が必要であろう。

文 献

- 1) HORIKOSHI, N.; M. VALDIVIESO & G. P. BODEY : Clinical pharmacology of tobramycin. Am. J. Med. Sci. 266 : 453, 1973
- 2) HEINZ, E.: Probleme bei der Diffusion kleiner Substanzmengen innerhalb des menschlichen Körpers. Biochemische Zeitschrift 319 : 482, 1949
- 3) GUIGNARD, J. P. *et al.*: Glomerular filtration rate in the first three weeks of life. J. Pediatr. 87 : 268, 1975
- 4) DEAN, R. F. A. & R. A. MCCANCE : Inulin, diodone, creatinine and urea clearances in newborn infants. J. Physiol. 106 : 431, 1947
- 5) BARNETT, H. L. & J. VESTERDAL : The physiologic and clinical significance of immaturity of kidney function in young infants. J. Pediatr. 42 : 99, 1953
- 6) KAPLAN, J. M. *et al.*: Clinical pharmacology of tobramycin in newborns. Am. J. Dis. Child. 125 : 656, 1973
- 7) PERITT, P.; M. GIUSTI & A. LAMANNA : Clinical pharmacology of tobramycin in newborns. Proceedings of an International Symposium held in Tirrenia(Pisa), 6-7 May, 1974. -Med. Act., Drugs of Today, 10, Suppl, 135, 1974
- 8) KANNAN, M. M.; H. P. DALTON & M. R. ESCOBAR : Tobramycin in the neonatal period. Virginia Medical Monthly 100 : 1030, 1973
- 9) LUFT, F. C. & S. A. KLEIT : Renal parenchymal accumulation of aminoglycoside antibiotics in rats. J. Infect. Dis. 130 : 656, 1974
- 10) BERNARD, B. *et al.* : Tobramycin : Maternal-fetal pharmacology. Pediatr. Res. 7(4) : 318, 1973

PHARMACOKINETICS OF TOBRAMYCIN FOLLOWING
INTRAMUSCULAR ADMINISTRATION
IN NEWBORN INFANTS

MASATOSHI TAKIMOTO, KOZO FUJITA, SHIZUO MARUYAMA and

HAJIME YOSHIOKA

Fukagawa City Hospital, Hokkaido and

Department of Pediatrics, Asahikawa Medical College

1. Blood levels and urinary excretion of tobramycin were studied in 8 newborn infants following intramuscular injection. Peak levels ranging from 1.6 $\mu\text{g/ml}$ to 3.6 $\mu\text{g/ml}$ were attained after a single intramuscular shot of 5 mg of tobramycin.

2. During the first days of life, infants showed markedly sustained serum levels resulting in prolonged serum half life times. With increasing postnatal age, however, rapid changes in excretion occurred. The serum half life shortened, of which values were found to be inversely correlated to the age of infants.

Thus, particular precaution must be taken against accumulation and resulting probable toxic effects of tobramycin in infants within three days of age, in which elimination is markedly delayed.

3. Urinary recovery is only scanty in the newborns, and actual amount excreted into urine varied greatly with infant. The amount of tobramycin excreted in urine appeared to be proportional to the urinary volume.

4. A distinct gap was recognized between estimated amount of tobramycin eliminated from blood and that recovered in the urine. It might indicate a strong affinity and precipitation of tobramycin to the kidney tissue in the newborn infants.