

新生児における gentamicin 点滴静注投与法の検討

佐藤 吉壮・磯畑 栄一・渡辺 洋子
 緒方 勤・鈴木 敏雄・石川 和夫
 富士重工業健保組合総合太田病院小児科*

秋 田 博 伸
 大和市立病院小児科

岩 田 敏*・草野 正 一
 足利赤十字病院小児科
 (*: 現国立観ヶ浦病院小児科)

砂 川 慶 介
 国立東京第二病院小児科

横 田 隆 夫・老 川 忠 雄
 慶応義塾大学医学部小児科

市 橋 保 雄
 国立小児病院

(昭和 62 年 12 月 24 日受付)

30 例の新生児を対象に gentamicin 2.5 mg/kg を 30 分点滴静注で投与し、経時的に血中濃度を測定した。また、ワンコンパートメントオープンモデルによる解析を行ない、薬動力学的パラメーターを算出した。

出生体重別に検討すると、各群とも加齢とともにトラフ値は低下し、出生体重が小さくなるほど、ピーク値は低く、トラフ値は高くなる傾向を認めた。半減期は出生体重が小さいほど延長し、各群とも加齢とともに短縮した。半減期と血清クレアチニンおよび尿素窒素の間には有意の相関が認められた。

以上の結果より、新生児期では GM の投与方法は 1 回 2.5 mg/kg を 30 分点滴静注で、その出生体重および日齢に応じて 1 日 1～3 回とするのが適当と考える。

Key words: Gentamicin, Pharmacokinetics, 新生児

近年、抗生剤の開発にはめざましいものがあり、日常診療においても種々の抗生剤を使用する機会が年々増加してきている。小児科領域、特に新生児期ではグラム陰性桿菌による感染症が優位を占めるため、アミノ配糖体系抗生剤を使用する機会は少なくない。アミノ配糖体系抗生剤は、その血中濃度の安全域が狭いことから、成人においても使用に際してのモニタリングの必要性が提唱されてきている¹⁻⁴⁾。新生児期は細胞外液の割合が大きいこと、血漿蛋白含量が少ないこと、腎機能が未熟であること、肝の酵素系が未熟であることなどにより、薬剤

の吸収、分布、代謝、排泄などは成人、小児とは異なった薬理動態を呈する⁵⁾。更に患児個体の条件として、患児の出生体重、在胎週数、心肺機能、腎排泄機能などがあり、これらを考慮、検討しながら投与量、投与方法を決定しなければならない⁶⁾。しかし、小児科領域では、¹⁾アミノ配糖体系抗生剤は単独で使用されることは少なく、ペニシリン系あるいはセフェム系抗生剤と併用されることがほとんどであり、そのモニタリングのために新しい血中濃度測定法が開発されてきている。

今回我々は、蛍光偏光イムノアッセイ (FPIA) を用

* 太田市八幡町 29-5

いた TDX-全自動蛍光偏光測定装置 (ダイナポット社) を使用して、新生児期における gentamicin (GM) の体内動態について検討を加えたので報告する。

I. 方 法

1) 対象

昭和 60 年 1 月から昭和 62 年 6 月までの 30 か月間に、総合太田病院 NICU に入院した細菌感染症およびその疑いの新生児 30 例を対象とした。SFD (small for date), LFD (large for date) の患児は原則として除外した。

2) 投与量、投与方法

投与量は 1 回 2.5 mg/kg を 1 日 1 回 30 分点滴静注とした。投与方法は、GM 10 mg を 5% グルコース (大塚糖液 5% : 株式会社大塚製薬工場) 5 ml と混和し、必要量をアトム輸注ポンプ 201 (アトム株式会社) を用いて点滴ラインの三方活栓 (トップ三方活栓 R 型 : トップ化成株式会社) より正確に 30 分で点滴静注した。

3) 血中 GM 濃度の測定

血中 GM 濃度の測定は原則として、GM 投与直前、30 分点滴静注終了時、終了後 1, 2, 4 時間目に行なった。検体は患児の足底をランセット (surgical blades : フェザー工業株式会社) で穿刺し、採血管 (Microtainer : Becton Dickinson and Co.) を用いて採取した。採取後、3,000 rpm で 15 分間遠心分離し、得られた血清で血中 GM 濃度の測定を行なった。GM の測定法は、ダイナポット社の fluorescence polarization immunoassay 法 (FPIA 法) を用いた。FPIA 法の原理は、蛍光物質の物理的な性質を競合免疫反応に応用したものである。一定量の蛍光薬物トレーサーと抗薬物抗体の存在する系に薬物の存在する検体を添加すると検体中の薬物は蛍光トレーサーと競合的に抗薬物抗体に結合し、抗体と結合したトレーサーから発光する蛍光のみが偏光化する。この性質を利用して、既知濃度のキャリブレーターに対応する蛍光強度を求め、検量線を作成することにより検体中の薬物濃度を求めることができる^{7,8)}。

Fig. 1 に FPIA と bioassay における同一検体の測定値の相関関係を示した。相関係数は 0.996 と良好な値が得られた。Fig. 2 に FPIA と HPLC における同一検体の測定値の相関関係を示した。相関係数は 0.992 とこちらも良好な値が得られた。

4) 薬動力学的解析方法

出生体重別、日齢別の血中濃度の平均値を用いて、ワンコンパートメントオープンモデルで解析を行なった。薬動力学的パラメーターは最小二乗法で計算し、得られたパラメーターを用いて消失係数 (K_{el})、血中濃度半減期 ($T_{1/2}$)、分布容積 (V_d)、クリアランス (Cl) を

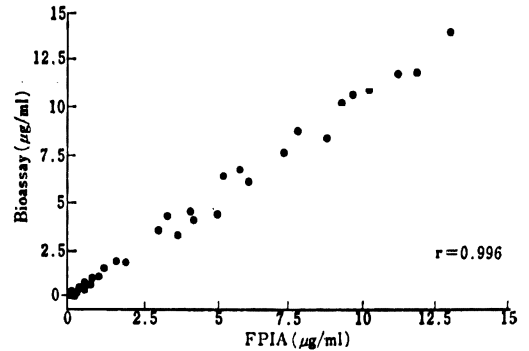


Fig. 1. Correlation between FPIA and bioassay

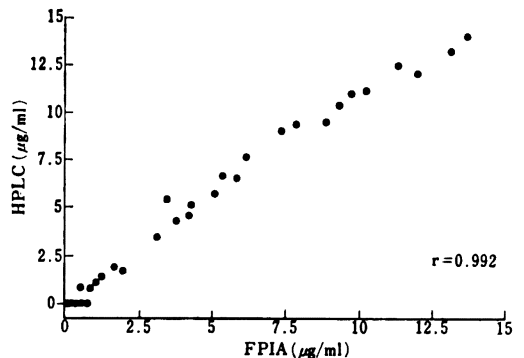


Fig. 2. Correlation between FPIA and HPLC

求めた。

II. 結 果

Table 1 は出生体重 2,500 g 以上の新生児における日齢 0 から日齢 7 までの血中濃度の推移を表わしたものである。ピーク値では日齢別の変化はあまりみられないが、投与終了後 4 時間値、トラフ値とも日齢 4 以降は低値を示す傾向がみられた。

Table 2 は出生体重 1,500 g ~ 2,500 g の低出生体重児における日齢 0 から日齢 7 までの血中濃度の推移を表わしたものである。2,500 g 以上の群と比較すると、ピーク値はやや低く、投与終了後 8 時間値とトラフ値はやや高くなる傾向がみられた。日齢別の変化は 2,500 g 以上の群と同様に、投与終了後 4 時間値、トラフ値とも日齢 4 以降は低値を示す傾向がみられた。

Table 3 は出生体重 1,500 g 未満の極小未熟児における日齢 0 から日齢 7 までの血中濃度の推移を表わしたものである。前述の 2 群と比較すると更にピーク値は低く、投与終了後 4 時間値、トラフ値は高くなる傾向を認めた。日齢 5 は出生体重 750 g の超未熟児 1 例における血中濃度の推移であるが、ピーク値は 2.76 µg/ml、トラフ

Table 1. Serum concentration of GM (B.W.>2,500 g)

Age (days)	Serum concentration ($\mu\text{g/ml}$) [*]					$T_{1/2}$ (h)
	0 h	0.5 h	1.5 h	2.5 h	4.5 h	
0 (n=3)	—	7.74 ± 1.57	6.37 ± 1.56	5.15 ± 1.20	3.72 ± 0.76	3.78
1 (n=6)	1.10 ± 0.69	8.22 ± 1.93	6.43 ± 2.41	5.53 ± 2.01	4.34 ± 1.64	4.49
2 (n=4)	1.43 ± 1.10	7.08 ± 3.55	5.57 ± 0.81	4.51 ± 0.80	3.34 ± 1.20	3.38
3 (n=4)	1.86 ± 1.03	7.31 ± 1.60	4.96 ± 1.42	4.19 ± 1.41	2.95 ± 1.28	3.21
4 (n=3)	0.70 ± 1.21	7.55 ± 3.19	5.09 ± 1.08	3.51 ± 1.08	2.48 ± 0.99	2.53
5 (n=3)	0.62 ± 0.61	6.02 ± 0.66	4.31 ± 0.66	3.30 ± 0.59	2.39 ± 0.40	3.07
6 (n=4)	0.58 ± 0.52	6.86 ± 1.29	4.48 ± 0.96	3.01 ± 0.53	2.15 ± 0.53	2.43
7 (n=2)	0.84 ± 0.07	8.05 ± 1.75	4.34 ± 0.42	3.32 ± 0.13	2.26 ± 0.32	2.32

* Mean \pm S.D.

Table 2. Serum concentration of GM (B.W. 1,500~2,500 g)

Age (days)	Serum concentration ($\mu\text{g/ml}$) [*]					$T_{1/2}$ (h)
	0 h	0.5 h	1.5 h	2.5 h	4.5 h	
0 (n=3)	—	6.21 ± 3.10	5.28 ± 2.31	4.52 ± 2.10	3.64 ± 1.39	5.23
1 (n=5)	1.69 ± 0.58	6.73 ± 1.01	5.81 ± 0.35	4.75 ± 0.45	3.87 ± 0.17	4.96
2 (n=4)	1.28 ± 0.45	5.85 ± 0.69	5.20 ± 1.00	4.36 ± 0.89	3.46 ± 0.73	5.20
3 (n=2)	1.32 ± 0.28	7.81 ± 1.90	5.82 ± 0.28	4.72 ± 0.14	3.61 ± 0.60	3.69
4 (n=2)	1.10 ± 0.40	6.33 ± 0.78	5.72 ± 0.57	4.90 ± 1.31	3.66 ± 1.07	4.97
5 (n=1)	0.84	9.00	5.86	4.85	3.63	3.23
6 (n=4)	0.87 ± 1.22	5.99 ± 0.44	5.05 ± 1.14	3.78 ± 1.11	2.65 ± 0.67	3.33
7 (n=1)	1.62	5.79	5.41	4.78	2.87	3.85

* Mean \pm S.D.

値は 1.68 $\mu\text{g/ml}$ であり、出生体重が少なくなる程、前述の傾向が著明に現われた。

Table 4 に出生体重 2,500 g 以上の群における各種薬動学的パラメーターを示した。消失係数 (K_{01}) は日

齢 1 で 0.1545 h^{-1} と小さく、以後加齢とともに大きくなる傾向を認めたが、成人の値には遠く及ばない。 $T_{1/2}$ は日齢 1 をピークに以後次第に短縮する傾向を認めた。分布容積は成人の値である 0.21/kg に比べ、大きな値を

Table 3. Serum concentration of GM (B.W.<1,500 g)

Age (days)	Serum concentration ($\mu\text{g/ml}$)					$T_{1/2}$ (h)
	0 h	0.5 h	1.5 h	2.5 h	4.5 h	
0 (n=1)	—	5.25	5.27	4.27	3.57	5.59
1 (n=1)	2.63	6.17	6.59	5.98	5.02	7.68
2 (n=1)	2.86	7.66	6.88	5.47	4.99	6.27
3 (n=1)	1.82	6.90	5.40	4.39	3.56	4.28
4	—	—	—	—	—	—
5 (n=1)	1.68	2.76	2.06	1.84	1.60	5.47
6	—	—	—	—	—	—
7 (n=1)	1.00	6.90	3.91	3.59	3.05	3.85

Table 4. Pharmacokinetic parameters of GM in neonates (B.W.>2,500 g) 2.5 mg/kg, by 30 min i.v. drip

Age (days)	K_{el} (h^{-1})	$T_{1/2}$ (h)	V_d (l/kg)	Cl (l/h)
0 (n=3)	0.1833	3.78	0.309	0.181
1 (n=6)	0.1545	4.49	0.293	0.118
2 (n=4)	0.2049	3.38	0.305	0.212
3 (n=4)	0.2160	3.21	0.324	0.217
4 (n=3)	0.2744	2.53	0.309	0.258
5 (n=3)	0.2261	3.07	0.393	0.254
6 (n=4)	0.2854	2.43	0.340	0.295
7 (n=2)	0.2990	2.32	0.288	0.293

Table 5. Pharmacokinetic parameters of GM in neonates (B.W. 1,500~2,500 g) 2.5 mg/kg, by 30 min i.v. drip

Age (days)	K_{el} (h^{-1})	$T_{1/2}$ (h)	V_d (l/kg)	Cl (l/h)
0 (n=3)	0.1325	5.23	0.390	0.102
1 (n=5)	0.1396	4.96	0.359	0.101
2 (n=4)	0.1333	5.20	0.413	0.113
3 (n=2)	0.1876	3.69	0.305	0.107
4 (n=2)	0.1395	4.97	0.382	0.091
5 (n=1)	0.2144	3.23	0.264	0.111
6 (n=4)	0.2082	3.33	0.400	0.175
7 (n=1)	0.1801	3.85	0.413	0.156

示した。クリアランスも成人に比べ小さな値を示し、加齢とともに増加する傾向を認めた。

Table 5 に出生体重 1,500 g~2,500 g の群における各種薬動学的パラメーターを示した。消失係数は成熟児

に比べ小さく、 $T_{1/2}$ は延長し、分布容積は大きくなり、クリアランスは減少していた。

Table 6 に出生体重 1,500 g 未満の極小未熟児群における各種薬動学的パラメーターを示した。消失係数は

Table 6. Pharmacokinetic parameters of GM in neonates (B.W.<1,500 g) 2.5 mg/kg, by 30 min i.v. drip

Age (days)	$K_{0.1}$ (h^{-1})	$T_{1/2}$ (h)	V_d (l/kg)	Cl (l/h)
0 (n=1)	0.1241	5.59	0.460	0.075
1 (n=1)	0.0902	7.68	0.371	0.037
2 (n=1)	0.1106	6.27	0.318	0.046
3 (n=1)	0.1621	4.28	0.348	0.074
4	—	—	—	—
5 (n=1)	0.1267	5.47	0.877	0.083
6	—	—	—	—
7 (n=1)	0.1799	3.85	0.347	0.088

更に小さくなり、 $T_{1/2}$ は延長した。クリアランスも減少し、分布容積は日齢0で0.460 l/kgと大きく、日齢5の出生体重750 gの超未熟児では0.877 l/kgという値を示した。

以上の得られた薬動学的パラメーターの中から投与量の影響を受けないパラメーターとして $T_{1/2}$ を選択し、また腎機能の指標として血清クレアチニンと尿素窒素を選択し、その関係について検討した。血清クレアチニンおよび尿素窒素は、血中濃度測定を行なった日のデータのみを採用し、出生体重、日齢は考慮せずに $T_{1/2}$ と腎機能のみの関係を検討した。

$T_{1/2}$ と血清クレアチニンの関係をFig. 3に示した。血清クレアチニン値が大きいほど $T_{1/2}$ は延長する傾向がみられ、 $r=0.626$ と1%の危険率で有意な相関を認めた。

$T_{1/2}$ と尿素窒素の関係をFig. 4に示した。血清クレアチニンと同様に尿素窒素の値が大きいほど $T_{1/2}$ は延長する傾向がみられ、 $r=0.530$ と1%の危険率で有意な相関を認めた。

次に、 $T_{1/2}$ と日齢の関係について検討を行なった。

出生体重2,500 g以上の群における $T_{1/2}$ と日齢の関係をFig. 5に示した。加齢とともに $T_{1/2}$ は短縮する傾向がみられ、 $r=-0.525$ と1%の危険率で有意な相関を認めた。

出生体重2,500 g未満の群における $T_{1/2}$ と日齢の関

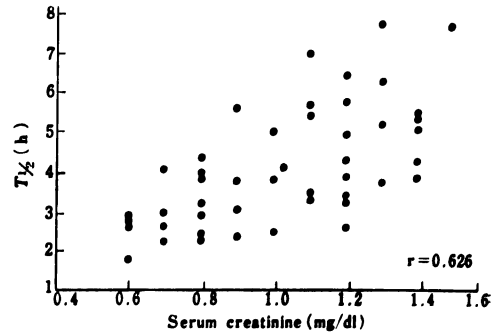


Fig. 3. Correlation between creatinine and $T_{1/2}$

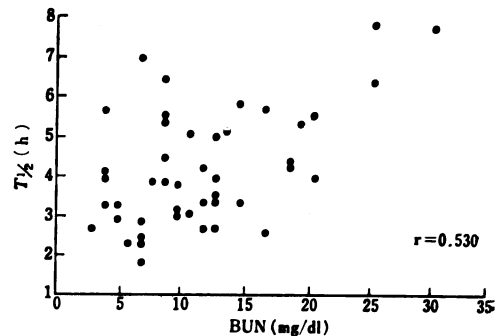


Fig. 4. Correlation between BUN and $T_{1/2}$

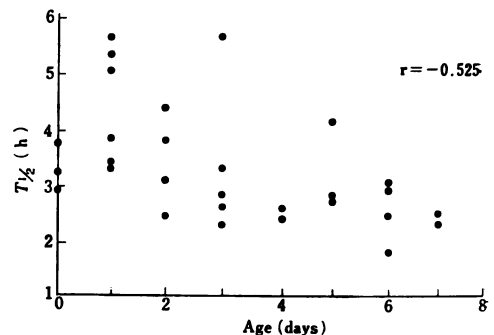


Fig. 5. Correlation between age and $T_{1/2}$ (B. W. >2,500 g)

係をFig. 6に示した。やはり加齢とともに $T_{1/2}$ は短縮する傾向がみられ、 $r=-0.409$ と5%の危険率で有意な相関を認めた。

また、疾患によっても血中濃度は左右されると思われる、以下に2例ほど症例を呈示する。

症例1は在胎41週、出生体重3,900 gで出生した重症の大量吸引症候群(MAS)の新生児で、挿管し呼吸管理を必要とした症例であるが、その血中濃度の推移をTable 7に示した。日齢1ではトラフ値は2.30 $\mu\text{g/ml}$ 、ピーク値は10.45 $\mu\text{g/ml}$ であり、日齢2ではトラフ値は

2.67 $\mu\text{g/ml}$, ピーク値は 11.73 $\mu\text{g/ml}$ であったが, 日齢 1 から日齢 2 にかけて呼吸状態が急速に改善するとともに $T_{1/2}$ が短縮し, 日齢 3 ではトラフ値, ピーク値ともに低下した。

症例 2 は在胎 42 週, 出生体重 3,387 g で出生した重症仮死の新生児で, 一過性の腎機能障害を認めた症例であるが, その血中濃度の推移を Table 8 に示した。日齢 0, 日齢 2 ともにピークは投与終了後 1 時間でさほど高値を示さず, $T_{1/2}$ は日齢 0 に比べ日齢 2 でも短縮しなかった。

III. 考 按

アミノ配糖体系抗生剤は β -lactam 系抗生剤に比べると, その血中濃度の治療域が狭く, 過剰投与による副作用に留意しなければならないという欠点がある⁹⁾。gentamicin ではピーク値が 4~5 $\mu\text{g/ml}$ 以上であることが必要とされるが, ピーク値が 12 $\mu\text{g/ml}$ 以上に上昇する場合とトラフ値が 2 $\mu\text{g/ml}$ 以上残存する場合には, 腎,

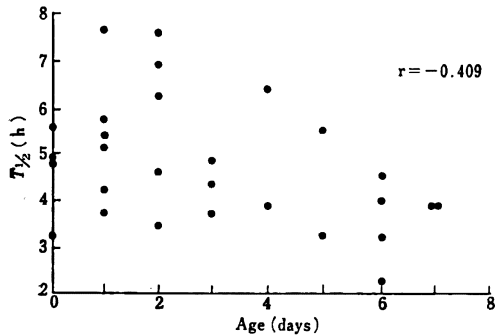


Fig. 6. Correlation between age and $T_{1/2}$ (B. W. \leq 2,500 g)

聴力障害をきたす可能性があるとされている¹⁰⁾。故にアミノ配糖体系抗生剤を使用する場合には, 血中濃度のモニタリングが必要であり, 成人領域においてはすでに報告がなされ, 各種の薬動学的パラメーターもポピュレーションパラメーターとして知られている。また, 腎機能障害を有する成人でのデータも散見され, 糸球体濾過値 (GFR) に応じた投与方法が報告されている^{11,12)}。しかし, 小児科領域における報告は少ない。特に新生児期には, GFR, 腎血流量 (RPF) は低下しており¹³⁾, DAVIES ら¹⁴⁾によれば GFR は体内総水分量あるいは体表面積で換算しても成人よりも低いとされている。正常産児の生後 24 時間の GFR は 25 ml/min/1.73 m² といわれ¹⁵⁾, 生後 1~13 週の間に 2-3 倍に増加する¹⁶⁻¹⁸⁾。その後ゆっくりと生後 12~24 か月の間に GFR は増加し, 3 歳で成人レベルに達する¹⁹⁾。未熟児では更に GFR は低下するため, 腎排泄型の薬剤を投与する場合にはその投与量, 投与間隔について充分に考慮する必要があると思われる。

未熟児における腎機能の発達は, 出生後の日齢より在胎週数と関係するとされており²⁰⁾, GFR は在胎週数 34 週までは低く, その後急速に増加するといわれる²⁰⁾。また, MCCracken²¹⁾ は生後日数と生下時体重とが, 新生児での gentamicin の薬動学を規定する最も大事な因子であることを強調しており, 今回の検討も日齢と出生体重別に分けて行なった。

出生体重は 2,500 g 以上の群では, ピーク値は日齢別の変化はあまりみられなかったが, 投与終了後 4 時間値, トラフ値とも日齢 4 以降は低値を示す傾向が認めら

Table 7. Serum concentration of GM (Case 6. Gestational age 41 w., birth weight 3,900 g)

Age (days)	Serum concentration ($\mu\text{g/ml}$)					Half-life (h)
	0 h	0.5 h	1.5 h	2.5 h	4.5 h	
1	2.30	10.45	7.98	7.72	5.80	5.06
2	2.67	11.73	6.08	4.82	3.47	2.46
3	1.47	6.81	3.69	3.15	2.15	2.61

Table 8. Serum concentration of GM (Case 12. Gestational age 42 w., birth weight 3,387 g)

Age (days)	Serum concentration ($\mu\text{g/ml}$)					Half-life (h)
	0 h	0.5 h	1.5 h	2.5 h	4.5 h	
0	—	6.04	7.74	6.25	4.43	3.77
2	1.04	4.70	5.25	3.77	2.95	3.80

れた。出生体重 1,500 g~2,500 g の群では、2,500 g 以上の群に比べピーク値はやや低く、投与終了後 4 時間値およびトラフ値はやや高くなる傾向を認めた。出生体重 1,500 g 未満の群では更にピーク値は低く、投与終了後 4 時間値およびトラフ値は高くなった。今回の検討では SFD は除外しており、出生体重 2,500 g 以上の群はすべて在胎週数 37 週以上であり、出生体重が少なくなるほど在胎週数も少ない症例を対象としている。GM は水溶性の薬剤であり、細胞外液により分布するとされている²²⁾。故に、在胎週数の増加にともない GFR が増加すれば腎からの排泄も増加し²³⁾、投与終了後 4 時間値およびトラフ値の低下につながると思われる。

各種薬動学的パラメーターでは、消失係数は成人に比べ小さく、加齢とともに大きくなり、半減期も加齢とともに短縮するものの成人に比べ延長していた。分布容積も大きく、クリアランスは成人に比べはるかに小さな値であった。出生体重別にみると、出生体重が小さいほどこの傾向が強く認められた。KASIK ら²⁰⁾によれば、出生後 1 週間以内の新生児における GM の半減期は成熟児と早期産児の間に有意の差があるが、生後 1 週以後は差がなくなるとされている。今回の我々の検討では、日齢 7 の半減期は出生体重 2,500 g 以上の群が他の 2 群より短い値であった。日齢 8 以降の検討は行っていないので不明であるが、少なくとも日齢 7 までは差があり、この点においては同様の結果が得られた。

成人においては、ヘマトクリット値 (Ht) が低下している場合はピーク値が高値を示すことが報告されている²³⁾。これは GM の 10% ほどが赤血球と結合するためと説明されている。しかし、新生児においては Ht 値は血中濃度に影響を及ぼさないとされており²³⁾、今回の検討でも影響は認めなかった。

蓄積に関しては、1 日 1 回投与の今回の検討においては全く認められなかった。アミノ配糖体系抗生剤の蓄積は、血清クレアチニン、尿素窒素の値が高いほど起こりやすいとされている²⁴⁾。また、GM においてはトラフ値が 1 μg/ml を上回る場合は注意が必要であり²²⁾、2 μg/ml を上回る場合は危険であるといわれている。しかし、トラフ値が 2 μg/ml 以上の場合、必ずピーク値が中毒域に達するとは限らず²⁴⁾、投与を受ける患者の分布容積、腎機能などが大きな要素として加わるものと思われる。

アミノ配糖体系抗生剤のクリアランスはクレアチニン・クリアランスと相関するとされている²⁵⁾。GM クリアランスもクレアチニン・クリアランスと相関するとされており²⁶⁾。成人領域では多くの報告がなされている。しかし、小児科領域、特に新生児においては生理的な蓄尿を行ないクレアチニン・クリアランスを算出すること

はむずかしく、今回、投与量・投与間隔の決定のための指標として、血清クレアチニンおよび尿素窒素と半減期との関係について検討を行なった。その結果、半減期と血清クレアチニンとの間には $r=0.626$ 、尿素窒素との間には $r=0.530$ と両者ともに有意の相関を認めた。この結果より、GM 血中濃度の測定が困難な場合、ある程度の指標として血清クレアチニンおよび尿素窒素の値を用いることが可能と思われる。

半減期と日齢との関係は、これまで述べてきたすべての要素を反映しており、加齢とともに半減期は短縮した。

MYERS ら²⁵⁾は、低酸素血症を有した症例では、半減期は延長するとしている。呈示した症例はともに低酸素血症を有しており、半減期は延長していた。このように、疾患によっても血中濃度の推移にある程度影響を与えるということも考慮する必要があると思われる。

以上の算出した薬動学的パラメーターを用いて、ピーク値は安全域上限を下回る 8 μg/ml、トラフ値は蓄積の危険性のある 2 μg/ml を下回る 1 μg/ml と設定し、投与計画を行なった。

新生児に GM 2.5 mg/kg 30 分点滴静注する場合の投与間隔は、出生体重 2,500 g 以上の群では、日齢 0 で 11.8 時間、日齢 1 で 14.0 時間、以後次第に短縮し、日齢 7 では 7.5 時間であった。出生体重 1,500 g~2,500 g の群では日齢 0 で 16.2 時間、日齢 1 で 15.4 時間で、日齢 7 でも 12.0 時間であった。出生体重 1,500 g 未満の群では日齢 0 で 17.3 時間、日齢 1 では 23.5 時間で、日齢 7 でも 12.1 時間であった。

新生児期における GM の投与方法についての報告はいくつか散見される^{22,26,27,28)}。我々は以上の結果より、新生児期では GM の投与方法は 1 回 2.5 mg/kg を 30 分点滴静注で、その出生体重および日齢に応じて 1 日 1~3 回とするのが適当と考える。血中濃度のモニタリングを行ないながら、投与量及び投与間隔を修正していくのが望ましいが、モニタリングが困難な場合にも、この投与方法で血清クレアチニン、尿素窒素値、臨床的な要素を考慮して投与を行なえば、安全かつ有効に加療することができると思われる。

稿を終えるにあたり、御校閲を賜りました慶応義塾大学医学部小児科学教室 小佐野満教授ならびに市橋保雄前教授に深謝いたします。

なお、本論文の要旨は第 12 回発達薬理・薬物治療研究会、第 13 回発達薬理・薬物治療研究会、第 2 回 TDM 研究会、第 34 回日本化学療法学会総会および第 15 回国際化学療法学会において発表した。

文 献

- 1) 紺野昌俊：小児における aminoglycoside 剤の使用法。臨床と細菌 6：346, 1979
- 2) 砂川慶介, 秋田博伸, 城崎慶治, 岩田 敏, 岩崎由紀夫, 佐藤吉壮, 東條雅宏, 若林 良, 早野紳哉, 小佐野 満, 松尾武夫, 山田善三郎, 鈴木博子, 市橋保雄：小児における gentamicin 点滴静注法の薬動力学的研究。Jap J Antibiotics 36：47~54, 1983
- 3) 砂川慶介, 秋田博伸, 南里清一郎, 山下直哉, 堀田昌宏, 城崎慶治, 岩田 敏, 岩崎由紀夫, 金光岳文, 小佐野 満, 市橋保雄, 広瀬 誠, 郡 憲男, 高橋弘剛：小児における tobramycin 静脈内投与法の検討。感染症学誌 55：524~533, 1981
- 4) 中沢 進, 佐藤 肇, 平岡裕一, 新納憲司, 成田章, 中沢進一, 近岡秀次郎, 田添克衛：小児に対する gentamicin 点滴静注法に関する検討。薬理と治療 10：5527~5533, 1982
- 5) 三科 潤, 多田 裕：新生児・未熟児における抗生物質療法。小児科診療 44：974~981, 1981
- 6) 穴倉通彌, 有賀 正, 柴田陸男, 南部春生, 卯月勝弥, 宍戸哲男, 服部拓哉, 棚川信夫, 岡 洋瑚：ゲンタマイシン(GM) 静注投与時の GM 血中濃度の推移。臨床小児医学 30：433~441, 1982
- 7) 全自動蛍光偏光分析装置使用の手引き, ダイナボット株式会社
- 8) 西園寺 克, 林 康之, 小酒井 望, 工藤快訓, 太田拔徳, 河合 忠, 安達房世, 国井乙彦, 片岡陳正, 守殿貞夫, 石神襄次, 井宣 隆, 只野壽太郎, 熊澤禪一：アミノ配糖体系薬物における蛍光偏光免疫測定法の Therapeutic Drug Monitoring への応用。生物試料分析 6：24~39, 1983
- 9) 藤井良知, 張 南薫, 中沢 進, 堀 誠, 市橋保雄, 岩井直一, 小林 裕, 松田静治, 一戸喜兵衛, 西村忠史, 由良二郎, 高瀬善次郎, 山下文雄, 清水哲也, 吉岡 一, 滝本昌俊, 岡田弘二, 本村龍太郎, 二宮敬字：新生児・未熟児における Amikacin の薬物動態とそれに基づいた投与法の検討。小児科臨床 36：1822~1830, 1983
- 10) 特集 Aminoglycoside 系抗生剤。臨床と細菌 6：12, 1979
- 11) AMA Division of Drugs : Gentamicin Sulfate. AMA Drug Evaluations, 5th Ed. American Medical Association, Chicago (1983), pp. 1692~1694
- 12) SIRINAVIN, S MCCRACKEN Jr. G H and NELSON J D : Determining gentamicin dosage in infants and children with renal failure. J Pediatr 96 : 331~334, 1980
- 13) 渡辺繁子, 浅見 直：尿中排泄物質をクレアチニン排泄比で求めることの適切性について。小児科診療 45：1878~1882, 1982
- 14) DAVIES, D F : Age changes in glomerular filtration rate, effective renal plasma flow, and tubular excretory capacity in adult males. J Clin Invest 29 : 496~507, 1950
- 15) ARANT, Jr. B S : Developmental patterns of renal functional maturation compared in the human neonate. J Pediatr 92 : 705~712, 1979
- 16) SERTEL, H : Rates of creatinine clearance in babies less than one week of age. Arch Dis Child 48 : 717~720, 1973
- 17) LEAKE, R D : Glomerular filtration rate during the period of adaptation to extrauterine life. Pediatr Res 11 : 959~962, 1977
- 18) STRAISS, J : Renal function of normal full term infants in the first hours of extrauterine life. Am J Obstet Gynecol 91 : 286~290, 1965
- 19) RUBIN, M I : Maturation of renal function in childhood : Clearance studies. J Clin Invest 28 : 1144~1162, 1949
- 20) KASIK, J W JENKINS S LEUSCHEN M P and NELSON Jr. R M : Postconceptional age and gentamicin elimination half-life. J Pediatr 106 : 502~505, 1985
- 21) MCCRACKEN, G H (藤井良知訳) : 新生児・未熟児の抗生物質療法。小児科臨床 34 : 2241, 1981
- 22) ASSAEL, B M GIANNI V MARINI A PENEFF P and SERENI F : Gentamicin dosage in preterm and term neonates. Arch Dis Child 52 : 883~886, 1977
- 23) MCCRACKEN, Jr. G H CHRANE D F and THOMAS M L : Pharmacologic evaluation of gentamicin in newborn infants. J Infect Dis 124 (Suppl.) : s214~s223, 1976
- 24) MULHALL, A LOUVOIS J D and HURLEY R : Incidence of potentially toxic concentrations of gentamicin in the neonate. Arch Dis Child 58 : 897~900, 1983
- 25) MYERS, M G ROBERTS R J and MIRHIJ N J : Effects of gestational age, birth weight, and hypoxemia on pharmacokinetics of amikacin in serum of infants. Antimicrob Agents Chemother 11 : 1027~1032, 1977
- 26) KILDOO, C MODANLOU H D KOMATSU G HARRALSON A and HODDING J : Developmental pattern of gentamicin kinetics in very low birth weight (VLBW) sick infants. Dev Pharmacol Ther 7 : 345~356, 1984
- 27) ECHEVERRIA, P SIBER G R PAISLEY J SMITH A L SMITH D H and JAFFE N : Age-dependent dose response to gentamicin. J Pediatr 87 : 805~808, 1975
- 28) MCCRACKEN, Jr. G H THRELKELD N and THOMAS M L : Intravenous administration of kanamycin and gentamicin in newborn infants. Pediatrics 60 : 463~466, 1977

PHARMACOKINETIC STUDY ON INTRAVENOUS DRIP INFUSION OF GENTAMICIN IN NEONATES

YOSHITAKE SATO, EIICHI ISOHATA, YOKO WATANABE
TSUTOMU OGATA, TOSHIO SUZUKI and KAZUO ISHIKAWA

Department of Pediatrics, Ohta General Hospital,
29-5 Hachimancho, Ohta 373, Japan

HIRONOBU AKITA

Department of Pediatrics, Yamato City Hospital

SATOSHI IWATA* and SHOICHI KUSANO

Department of Pediatrics, Ashikaga Red Cross Hospital

(* Present address : Department of Pediatrics, Kasumigaura National Hospital)

KEISUKE SUNAKAWA

Department of Pediatrics, Second Tokyo National Hospital

TAKAO YOKOTA and TADAO OIKAWA

Department of Pediatrics, School of Medicine, Keio University

YASUO ICHIHASHI

National Children's Hospital

We performed a pharmacokinetic study of gentamicin (GM) in 30 neonates who were given GM by intravenous drip infusion at a dose of 2.5 mg/kg over a period of 30 minutes. The results are summarized as follows ;

1. The neonates were divided into three groups on the basis of their body weight at birth ; i. e., <1,500 g, 1,500~2,500 g and >2,500 g. In all groups, blood concentrations at 4 hours post-dosing and trough concentrations tended to decrease on day 4 of life and thereafter. Those neonates who were lighter at birth tended to show lower peak concentrations and higher blood concentrations at 4 hours post-dosing and trough blood concentrations.

2. Reviewing the pharmacokinetic parameters obtained, elimination rate constants were lower than in adults and increased with age. Half-life values decreased with age but were longer than those obtained in adults. In newborns, the distribution volume of the drug was larger and clearance values were much lower than in adults. This tendency was more distinct in neonates with lower body weight.

3. A significant correlation was observed between half-life and serum creatinine ($r=0.626$) and BUN ($r=0.530$) levels.

4. Half-life decreased with age. There was a significant correlation between half-life and age in the <1,500 g ($r=-0.409$) and >2,500 g ($r=-0.525$) groups.

5. Based on the pharmacokinetic parameters obtained, the recommended form of GM administration to neonates is by intravenous drip infusion at a dose of 2.5 mg/kg over a period of 30 minutes, 1~3 times a day, adjusted according to weight and age.