

小児科領域における 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
(*：現国立霞ヶ浦病院小児科)

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)

46例の小児を対象に gentamicin 0.8, 2.0, 2.5 mg/kg を 30 および 60 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、薬動学的パラメーターを算出した。

投与速度別、年齢別に分けて検討すると、各群とも 0.8, 2.0, 2.5 mg/kg 投与の間に明らかな dose response が認められ、ピーク値は加齢とともに上昇する傾向を認めた。

連続投与における検討では、ピーク値、トラフ値ともに蓄積傾向は認められなかった。

薬動学的パラメーターでは、消失係数は加齢とともに大きくなり、半減期は加齢とともに短縮する傾向を認めた。分布容積は加齢とともに小さくなり、クリアランスは加齢とともに増加する傾向を認めた。

以上の結果より、新生児を除く小児科領域での GM の投与方法は、乳児では 2.5 mg/kg を 30 分点滴静注、幼児および学童では 2.0~2.5 mg/kg を 30 分あるいは 60 分点滴静注とするのが適当と考える。

Key words : Gentamicin, Pharmacokinetics, 小児

近年、グラム陰性桿菌感染症の増加に伴い、小児科領域においても他剤に抵抗を示す重症感染症に遭遇することが多く、その抗菌力からアミノ配糖体系抗生剤を使用する機会は増えてきている。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⁾。しかし、小児科領域では、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) を用いた TDX-全自動蛍光偏光測定装置 (ダイナボット社) を使用して、小児科領域における 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 61 年 1 月から昭和 62 年 6 月までの 18 か月間に、総合太田病院小児科、大和市立病院小児科、足利赤十字病院小児科および国立霞ヶ浦病院小児科に入院した細菌感染症およびその疑いの小児 46 例を対象とした。

2) 投与量、投与方法

投与量は 1 回 0.8 mg/kg, 2.0 mg/kg, 2.5 mg/kg を 1 日 2~3 回, 30~60 分点滴静注することとした。投与方法は、GM を 5% グルコース (大塚糖液 5% : 株式会社大塚製薬工場) 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 30~60 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、点滴静注終了時、終了後 1, 2, 4, 6 時間に行なった。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、ダイナボット社の 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^{4,6)}。

4) 尿中 GM 濃度の測定

尿中 GM 濃度の測定は原則として、GM 投与開始から投与終了まで、投与終了直後から終了後 2 時間まで、2 時間から 4 時間まで、4 時間から 6 時間までに分けて蓄尿し、その一部を用いて測定した。測定方法は血中濃度と同様に FPIA を用いた。得られた尿中濃度と尿量から尿中回収率を算出した。

5) 薬動学的解析方法

年齢別、投与方法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_{01})、血中濃度半減期 ($T_{1/2}$)、分布容積 (V_d)、クリアランス (Cl) を求めた。

II. 結 果

Table 1 は乳児において GM 2.5 mg/kg を 30 分点滴静注した時の血中濃度の推移を示したものである。ピーク値は 30 分点滴静注終了時で 7.63 $\mu\text{g/ml}$ であり、以後次第に減少し、点滴静注終了後 6 時間では 0.79 $\mu\text{g/ml}$ であった。

Table 2 は幼児において GM 0.8 mg/kg, 2.0 mg/kg, 2.5 mg/kg を 30 分点滴静注した時の血中濃度の推移を示したものである。ピーク値はそれぞれ 3.13, 7.78, 9.94 $\mu\text{g/ml}$ であり、以後次第に減少し、点滴静注終了後

Table 1. Serum levels of GM i.v. infusion over 30 min in infants

Dose (mg/kg)	Age	Body weight (kg)	Serum concentration ($\mu\text{g/ml}$)					
			0	0.5 h	1.5 h	2.5 h	4.5 h	6.5 h
2.51 (2.43~2.55)	5.3m (1m~7m)	7.23 (3.29~9.94)	0.55 (n=1)	7.63 (6.56~8.48) (n=4)	4.41 (n=1)	1.82 (n=1)	0.82 (n=1)	0.79 (0.51~1.05) (n=4)

Table 2. Serum levels of GM after i.v. infusion over 30 min in young children

Dose (mg/kg)	Age	Body weight (kg)	Serum concentration ($\mu\text{g/ml}$)					
			0	0.5 h	1.5 h	2.5 h	4.5 h	6.5 h
0.84 (0.80~0.88)	5y 6m	17.3 (17.0~17.5)	—	3.13 (2.52~3.73) (n=2)	1.33 (0.88~1.77) (n=2)	0.82 (0.36~1.28) (n=2)	0.38 (0~0.75) (n=2)	0.25 (0~0.49) (n=2)
2.0	5y	15.7	0.26 (n=1)	7.78 (n=1)	3.38 (n=1)	1.57 (n=1)	0.87 (n=1)	0.39 (n=1)
2.56 (2.50~2.66)	3y 8m (2y 1m~ 4y 4m)	15.0 (11.3~18.8)	—	9.94 (4.50~14.59) (n=4)	4.73 (3.88~5.71) (n=5)	2.64 (1.91~3.76) (n=5)	0.97 (0.50~1.41) (n=5)	0.51 (0.35~0.69) (n=5)

Table 3. Serum levels of GM after i.v. infusion over 30 min in school children

Dose (mg/kg)	Age	Body weight (kg)	Serum concentration ($\mu\text{g/ml}$)					
			0	0.5 h	1.5 h	2.5 h	4.5 h	6.5 h
0.81 (0.78~0.83)	12y 2m (9y 6m~14y)	48.18 (31.2~76.5)	-	4.65 (2.80~6.18) (n=4)	1.58 (0.66~2.41) (n=4)	0.89 (0.11~1.32) (n=4)	0.64 (n=2)	0.32 (0.29~0.35) (n=2)
2.46 (2.33~2.54)	6y 6m (6y 1m~7y 1m)	18.38 (16.5~21.5)	-	9.84 (6.48~14.67) (n=4)	3.07 (2.47~3.81) (n=4)	2.78 (1.22~3.79) (n=4)	1.32 (0.80~1.67) (n=4)	0.76 (0.64~0.92) (n=4)

Table 4. Serum levels of GM after i.v. infusion over 60 min in infants

Dose (mg/kg)	Age	Body weight (kg)	Serum concentration ($\mu\text{g/ml}$)					
			0	1 h	2 h	3 h	5 h	7 h
2.03 (1.94~2.14)	2.7 m	6.07 (5.0~7.0)	-	5.28 (4.75~5.70) (n=3)	3.37 (3.27~3.51) (n=3)	2.26 (2.24~2.27) (n=2)	1.14 (0.88~1.39) (n=3)	0.69 (n=1)

Table 5. Serum levels of GM after i.v. infusion over 60 min in young children

Dose (mg/kg)	Age	Body weight (kg)	Serum concentration ($\mu\text{g/ml}$)					
			0	1 h	2 h	3 h	5 h	7 h
0.80 (0.80)	2y 9m (1y 3m~5y)	13.3 (9.9~16.5)	-	1.82 (1.63~2.02) (n=3)	0.90 (0.79~1.01) (n=3)	0.55 (0.44~0.71) (n=3)	0.20 (0.13~0.27) (n=3)	0.05 (0~0.14) (n=1)
1.96 (1.92~2.00)	4y (3y~5y)	15.3 (13~17.5)	-	5.33 (4.59~6.07) (n=2)	2.19 (1.88~2.50) (n=2)	1.25 (1.04~1.46) (n=2)	0.67 (0.60~0.73) (n=2)	
2.51 (2.50~2.52)	3y 2m (3y 7m~4y)	13.3 (9.9~16.0) (n=1)	0.25 (n=3)	7.56 (5.85~8.72) (n=3)	3.30 (2.43~4.35) (n=3)	1.82 (1.31~2.62) (n=3)	0.85 (0.56~1.02) (n=3)	0.61 (0.33~0.88) (n=2)

6時間ではそれぞれ 0.25, 0.39, 0.51 $\mu\text{g/ml}$ であった。3群の間に明らかな dose response が認められた。

Table 3 は学童において GM 0.8 mg/kg, 2.5 mg/kg を 30 分点滴静注した時の血中濃度の推移を示したものである。ピーク値はそれぞれ 4.65, 9.84 $\mu\text{g/ml}$ であり、以後次第に減少し、点滴静注終了後 6 時間ではそれぞれ 0.32, 0.76 $\mu\text{g/ml}$ であった。2群の間に明らかな dose response が認められた。

Table 4 は乳児において GM 2.0 mg/kg を 60 分点滴静注した時の血中濃度の推移を示したものである。ピーク値は 5.28 $\mu\text{g/ml}$ であり、以後次第に減少し、点滴静注終了後 6 時間では 0.69 $\mu\text{g/ml}$ であった。

Table 5 は幼児において GM 0.8 mg/kg, 2.0 mg/kg, 2.5 mg/kg を 60 分点滴静注した時の血中濃度の推移を示したものである。ピーク値はそれぞれ 1.82, 5.33, 7.56 $\mu\text{g/ml}$ であり、以後次第に減少し、点滴静注終了後

6時間では 0.8 mg/kg で 0.05 $\mu\text{g/ml}$, 2.5 mg/kg で 0.61 $\mu\text{g/ml}$ であった。3群の間に明らかな dose response が認められた。

Table 6 は学童において GM 0.8 mg/kg, 2.0 mg/kg, 2.5 mg/kg を 60 分点滴静注した時の血中濃度の推移を示したものである。ピーク値はそれぞれ 2.68, 7.31, 8.58 $\mu\text{g/ml}$ であり、以後次第に減少し、点滴静注終了後 6 時間は 2.5 mg/kg で 0.63 $\mu\text{g/ml}$ であった。3群の間に明らかな dose response が認められた。

Fig. 1 はすべての群のピーク値のみをグラフにしたものである。有効血中濃度である 4 $\mu\text{g/ml}$ に達していなかった症例は、延べ 49 例中 8 例で、そのうち 7 例が 0.8 mg/kg 投与群であった。また、毒性発現の可能性のある 12 $\mu\text{g/ml}$ を超えた症例は、延べ 49 例中 2 例であり、いずれも 2.5 mg/kg 投与群であった。

Fig. 2 はすべての群のトラフ値のみをグラフにしたも

Table 6. Serum levels of GM after i.v. infusion over 60 min in school children

Dose (mg/kg)	Age	Body weight (kg)	Serum concentration ($\mu\text{g/ml}$)					
			0	1 h	2 h	3 h	5 h	7 h
0.80	10 y	50	—	2.68 (n=1)		0.46 (n=1)		
1.86 (1.84~1.87)	13.5 y (12 y~15 y)	37.8 (37.5~38.0)	—	7.31 (6.82~7.80) (n=2)	3.22 (2.62~3.82) (n=2)	1.53 (1.29~1.76) (n=2)	0.92 (0.90~0.94) (n=2)	
2.57 (2.55~2.59)	7 y (6 y~8 y)	25.3 (23.5~27.0)	—	8.58 (7.45~9.70) (n=2)	7.63 (n=1)	1.77 (1.56~1.98) (n=2)	0.85 (0.69~1.00) (n=2)	0.63 (n=1)

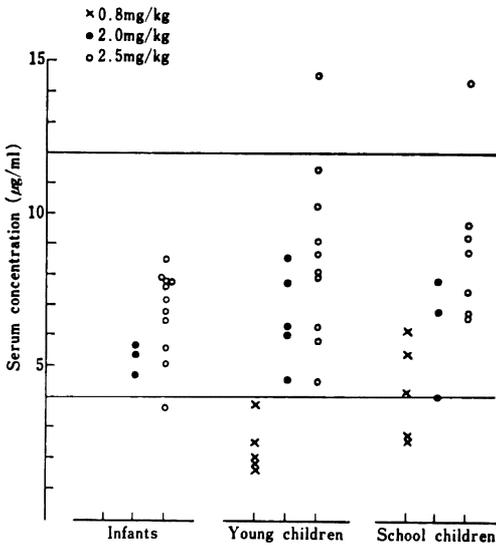


Fig. 1. Peak levels (30 min and 60 min)

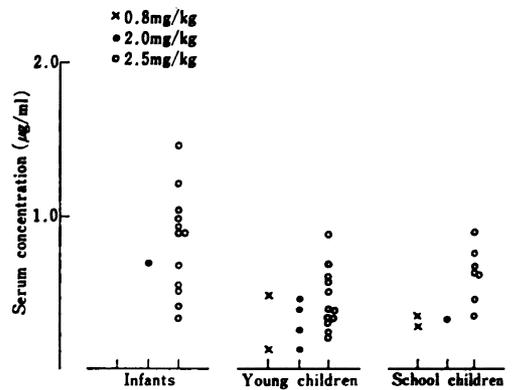


Fig. 2. Trough levels (30 min and 60 min)

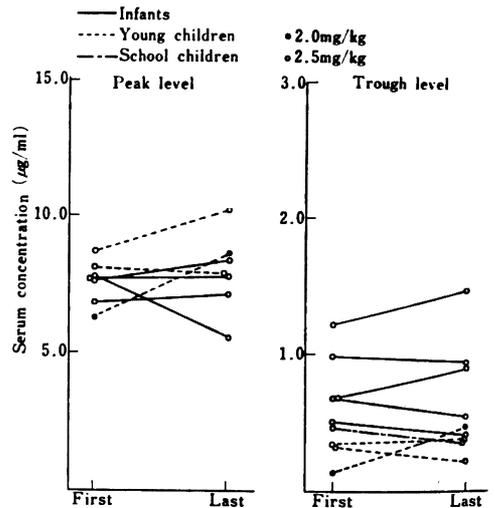


Fig. 3. Peak and trough levels of GM after intravenous drip infusion

のである。41 例全例が蓄積の可能性のある $2 \mu\text{g/ml}$ 以下であった。

GM 連続投与中、初回および最終投与時にピーク値の測定が可能であった 7 例と、トラフ値の測定が可能であった 9 例の値を示したものが Fig. 3 である。いずれも明らかな蓄積傾向は認められなかった。

Fig. 4 に GM 投与後の尿中濃度および尿中回収率を、解析可能であった 13 例の平均値で示した。投与後 6 時間までの累積回収率は 52.9% であった。

Table 7 に各群における薬動学的パラメーターを示した。消失係数は乳児では $0.35 \sim 0.39 \text{ h}^{-1}$ 、幼児では $0.45 \sim 0.65 \text{ h}^{-1}$ 、学童では $0.38 \sim 0.90 \text{ h}^{-1}$ となり、加齢とともに大きくなる傾向であった。半減期は乳児では $1.84 \sim 1.98$ 時間、幼児では $1.39 \sim 1.68$ 時間、学童では $0.79 \sim 1.85$ 時間であり、やはり加齢とともに短縮する

傾向を認めた。分布容積は乳児では $0.31 \sim 0.33 \text{ l/kg}$ 、幼児では $0.23 \sim 0.35 \text{ l/kg}$ 、学童では $0.16 \sim 0.25 \text{ l/kg}$ であり、やはり加齢とともに少ない値となり成人の値に近

Table 7. Pharmacokinetic parameters of GM in infants and children

Drip infusion time (min)	Dose (mg/kg)	Age	Pharmacokinetic parameters			
			K_{el} (h^{-1})	$T_{1/2}$ (h)	V_d (l/kg)	Cl (l/h)
30	0.8	young children	0.65	1.46	0.23	2.73
		school children	0.90	1.10	0.16	5.45
	2.5	young children	0.47	1.47	0.23	1.67
		infants	0.39	1.84	0.31	0.87
		young children	0.48	1.46	0.28	1.88
		school children	0.38	1.85	0.25	1.67
60	0.8	young children	0.52	1.40	0.35	2.33
		school children	0.88	0.79	0.20	8.74
	2.0	infants	0.35	1.98	0.33	0.69
		young children	0.50	1.39	0.30	2.30
		school children	0.52	1.35	0.20	3.87
		young children	0.45	1.68	0.28	1.59
2.5	school children	0.54	1.31	0.24	3.18	

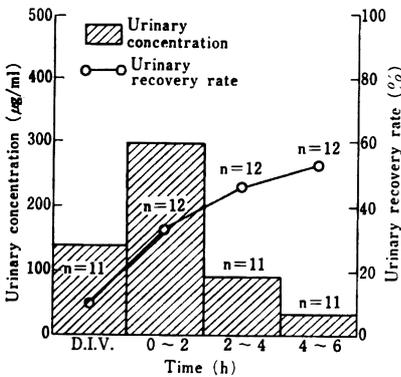


Fig. 4. Urinary excretion of GM after intravenous drip infusion

づいている。

クリアランスは乳児では 0.69~0.87 l/h, 幼児では 1.59~2.73 l/h, 学童では 1.67~8.74 l/h であり, これもまた加齢とともに増加していた。

III. 考 察

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ため, そのモニタリングが必要である⁷⁾. gentamicin ではピーク値が 4~5 µg/ml 以上であることが必要とされるが, ピーク値が 12 µg/ml 以上に上昇する場合とトラフ値が 2 µg/ml 以上残存する場合には, 腎, 聴力障害をきたす

可能性があるとされている⁸⁾. また, 腎機能障害を有する成人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^{9,10)}.

ECHEVERRIA らによれば, GM ピーク値は分布容積の変化から年齢により変動するため, 治療有効濃度として 4~5 µg/ml を得るためには, 6 か月~5 歳までは 2.5 mg/kg, 5~10 歳までは 2.0 mg/kg, 10 歳以上は 1.5 mg/kg 投与するのが適当としている¹¹⁾. 今回我々が検討した結果, 乳児では 2.5 mg/kg を 30 分点滴静注した場合のピーク値は 7.63 µg/ml, 2.0 mg/kg を 60 分点滴静注した場合のピーク値は 5.28 µg/ml であった。幼児では 0.8 mg/kg, 2.0 mg/kg, 2.5 mg/kg を 30 分点滴静注した場合のピーク値はそれぞれ 3.13, 7.78, 9.94 µg/ml であり, 60 分点滴静注した場合のピーク値はそれぞれ 1.82, 5.33, 7.56 µg/ml であった。学童では 0.8 mg/kg, 2.5 mg/kg を 30 分点滴静注した場合のピーク値はそれぞれ 4.65, 9.84 µg/ml であり, 0.8 mg/kg, 2.0 mg/kg, 2.5 mg/kg を 60 分点滴静注した場合のピーク値はそれぞれ 2.68, 7.31, 8.58 µg/ml であった。

個々の症例別にピーク値を検討した場合, 49 例中 2 例のみが 14.59, 14.67 µg/ml と毒性発現の可能性のある 12 µg/ml を超えていた。1 例は幼児の 2.5 mg/kg 投与群, 1 例は学童の 2.5 mg/kg 投与群であり, 特に基礎疾患もなく, 腎機能障害も認めていない。

以上のピーク値の結果より判断すると, GM の投与方法としては, 乳児では 2.5 mg/kg を 30 分点滴静注,

幼児および学童では 2.0~2.5 mg/kg を 30 分あるいは 60 分点滴静注とするのが適当と考えられる。

今回、連続投与を行なった群では 1 日 2~3 回投与としており、蓄積の可能性も考えられるため、延べ 41 例においてトラフ値の測定を行なった。その結果、41 例全例が蓄積の可能性のある 2 µg/ml 以下であった。また、初回および最終投与時にピーク値の測定が可能であったものは 7 例、トラフ値の測定が可能であったものは 9 例で、いずれの症例でも明らかな蓄積傾向は認められなかった。

この結果、GM 2.5 mg/kg を 1 日 2~3 回の投与では、安全性が高いと思われる。

各種薬動学的パラメーターでは、消失係数は加齢とともに大きくなり、学童の値は成人の値に近づいていた。半減期は加齢とともに短縮し、分布容積も加齢とともに少なくなり、クリアランスも加齢とともに増加していた。この結果は前述の ECHEVERRIA らの報告¹¹⁾と一致している。

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。

新生児を除く小児科領域において GM 2.5 mg/kg 30 分点滴静注する場合の投与間隔は、各群で若干の差はあったが、3.4~6.8 時間であった。この結果は、今回の 1 日 2~3 回投与の安全性および有効性を十分に裏付けるものと思われる。

尿中回収率は 52.9% と成人の値に比べかなり低い値であった。アミノ配糖体系抗生剤は腎排泄型の薬剤であり、尿中回収率は成人では 80% 以上とされている^{12,13)}。しかし、小児での尿中回収率に関する報告では 30~80% とかなりばらつきがみられ一定ではなく⁴⁾、今回の 52.9% という結果は妥当であると思われる。

以上の結果より、新生児を除く小児科領域での GM の投与方法は、乳児では 2.5 mg/kg を 30 分点滴静注、幼児および学童では 2.0~2.5 mg/kg を 30 分あるいは 60 分点滴静注とするのが適当と考える。さらに血中濃度のモニタリングを行ないながら、投与量および投与間隔を修正していくのが望ましいと思われる。

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 研究会および第 34 回日本化学療法学会総会にお

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 建男, 高橋弘剛：小児における tobramycin 静脈内投与方法の検討。感染症学誌 55：524~533, 1981
- 4) 中沢 進, 佐藤 肇, 平間裕一, 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) 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
- 6) 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, 井宜 隆, 只野壽太郎, 熊沢浄一：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
- 7) 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, 二宮敏字：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方法の検討。小児科臨床 36：1822~1830, 1983
- 8) 特集 Aminoglycoside 系抗生剤。臨床と細菌 6：12, 1979
- 9) AMA Division of Drugs : Gentamicin Sulfate. AMA Drug Evaluations, 5th Ed. American Medical Association, Chicago (1983), pp. 1692~1694
- 10) 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
- 11) 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
- 12) HULL, J H and SARUBBI F A : Gentamicin serum concentrations : Pharmacokinetic predictions. Ann Intern Med 85：183~189, 1976
- 13) WOOD, M J and FARRELL W : Comparison of urinary excretion of tobramycin and gentamicin in adults. J Infect Dis 134(Suppl.)：133~136, 1976

PHARMACOKINETIC STUDY ON INTRAVENOUS DRIP INFUSION OF GENTAMICIN IN PEDIATRICS

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 46 children who were given GM by intravenous drip infusion at doses of 0.8, 2.0 and 2.5 mg/kg over a period of 30 or 60 minutes. The results are summarized as follows :

1. Evaluating by infusion speed and age, we noted a clear dose-dependent response among the three dose groups. Peak blood concentrations tended to increase with age.
2. Intravenous drip infusion of GM at a dose of 0.8 mg/kg did not achieve a therapeutically effective peak concentration of 4 $\mu\text{g}/\text{ml}$ in most children. At a dose of 2.5 mg/kg, 2 children had peak blood concentrations greater than 12 $\mu\text{g}/\text{ml}$, a possibly toxic dose.
3. Reviewing trough concentrations, we found concentrations of less than 2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ in all children, indicating that no drug accumulation occurs.
4. Multiple administration of GM produced no elevation in peak and trough concentrations.
5. The cumulative urinary recovery rate up to 6 hours after administration was approximately 52.9%.
6. Reviewing the pharmacokinetic parameters obtained, we found that elimination rate constants increased, and half-life values decreased with age. Also, the distribution volume decreased, while clearance values tended to increase with age.

The above results indicate that an intravenous drip infusion of GM at a dose range of 2.0-2.5 mg/kg over a period of 30-60 minutes is a form of administration recommended for the treatment of children.