

新生児における cefozopran の薬物動態

坂 田 宏

旭川厚生病院小児科*

(平成 13 年 7 月 27 日受付・平成 13 年 8 月 23 日受理)

対象は 2000 年 1 月から 2001 年 3 月までに子宮内感染が疑われ、cefazopran (CZOP) を投与した 2 ないし 3 日齢の新生児 9 名である。在胎週数は 29 週と 4 日から 40 週と 3 日、出生体重 1,356 g から 3,410 g であった。CZOP は one shot 静注で投与し、投与量は 19.6 mg/kg から 25.0 mg/kg の範囲であった。成熟児 3 名の血中半減期の平均値は 2.31 時間、静注後 30 分での血中濃度の平均値は 45.8 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、低出生体重児 3 名の半減期の平均値は 2.21 時間、静注後 30 分での濃度の平均値は 59.7 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった。両者をあわせた半減期は 2.26 ± 0.43 時間、静注後 30 分での濃度は $51.4 \pm 14.7 \mu\text{g}/\text{mL}$ であった。腎障害を伴った 3 名の半減期はそれぞれ 9.31, 16.64, 18.79 時間で著明に延長していた。

Key words: cefazopran, newborn, pharmacokinetics, low-birth-weight infants

Cefazopran (CZOP) は新生児に適応がある数少ない抗菌薬のひとつである。薬物動態に関する報告は、CZOP 周産期感染症研究会による臨床試験の成績が唯一である¹⁾。しかし、臨床試験という性格上、低出生体重児や腎機能障害を伴った児など特殊な条件を有する症例は少ない。新生児における薬物動態は在胎週数、日齢、体重、腎機能によって大きく変動する。したがって、適正な抗菌薬の使用にあたっては低出生体重児や腎機能障害を伴った児における CZOP の薬物動態の検討が必要であると考え、今回の検討を行ったので報告する。

I. 対象と方法

対象は 2000 年 1 月から 2001 年 3 月までに旭川厚生病院 NICU に入院した新生児で細菌感染症が疑われ本剤を投与する際に、薬物動態の解析を保護者に依頼し、同意を得ることができた児 9 名である。患者の概要は Table 1 に示したが、在胎週数は 29 週と 4 日から 40 週と 3 日、出生体重 1,356 g から 3,410 g であった。腎機能障害は 1 時間あたりの尿量が 0.5 mL/kg 未満と定義した。薬物動態は 2 ないし 3 日齢に末梢静脈から採血をして測定を行った。

CZOP の投与量は原則的に 20 mg/kg を 1 日 2 回で投与したが、体重の変動があったため、薬物動態を検討した日には 19.6 mg/kg から 25.0 mg/kg の範囲であった。投与は one shot 静注で行い、原則的に投与後 30 分、1 時間、2 時間、4 時間、6 時間に末梢静脈から採血し、血清分離後測定まで冷凍保存した。児の状態によっては採血が困難な時があったので、3 名では 3 回、2 名では 4 回の採血であった。

CZOP の濃度は三菱化学ビーシーエルに依頼し、*Escherichia coli* NIHJ 株を検定菌とする bioassay 法により測定した。薬物動態の解析は 1-compartment model

により行った。

II. 成 績

検討した 9 名の成績を成熟児 3 名、低出生体重児 3 名、腎障害を伴った成熟児 3 名にわけて Table 2 に示した。成熟児 3 名の血中半減期の平均値は 2.31 時間、静注後 30 分での血中濃度の平均値は 45.8 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、1 時間では 34.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった。低出生体重児 3 名では血中半減期の平均値は 2.21 時間、静注後 30 分での血中濃度の平均値は 59.7 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、1 時間では 48.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった。成熟児と低出生体重児を合わせると、血中半減期の平均値と標準偏差は 2.26 ± 0.43 時間、静注後 30 分での血中濃度の平均値は $51.4 \pm 14.7 \mu\text{g}/\text{mL}$ 、1 時間では $41.0 \pm 13.2 \mu\text{g}/\text{mL}$ であった。

腎障害を伴った 3 名の半減期の血中平均値は 14.9 時間、静注後 1 時間の血中濃度の平均値は 43.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、4 時間でも 37.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ と高かった。

9 名とも呼吸障害が出生時から認められ、子宮内感染を疑って本剤を投与したが、原因菌が確定した例はなく、その後の経過から感染が否定されたので臨床効果の評価は行えなかった。副作用の発現、臨床検査成績の異常も認めなかった。

III. 考 案

CZOP は新生児の重症感染症の原因菌として頻度が高い *E. coli*、*Streptococcus agalactiae*、methicillin 感受性 *Staphylococcus aureus* をはじめ院内感染の原因となりやすい *Klebsiella pneumoniae* や *Enterobacter cloacae*、*Pseudomonas aeruginosa* などのグラム陰性桿菌にも抗菌力を有する抗菌薬である^{2,3)}。1994 年 4 月から 1996 年 2 月までに全国 36 施設で組織された CZOP 周産期感染症研究会が行った前述の臨床試験¹⁾では 91.7% (88/

Table 1. Infants profiles*

Case	Gestational age (weeks)	Birth weight (g)	Weight on examination (g)	Age on examination (days)	Underlying diseases	Dose on examination (mg/kg)	Treatment duration (days)	WBC (μL)	CRP (mg/dL)	Cre (mg/dL)
1	38.0	2.922	2.646	2	chylothorax	22.7	5	12.200	0.0	0.7
2	40.4	3.170	3.002	3	massive aspiration syndrome	21.3	3	19.000	0.1	0.4
3	38.6	3.410	3.110	3	transient tachypnea	19.9	3	12.000	2.6	0.5
4	35.7	1.532	1.443	3	respiratory distress syndrome	20.8	3	12.000	1.2	0.9
5	29.6	1.356	1.200	2	transient tachypnea	25.0	2	15.500	0.0	0.8
6	32.7	1.850	1.750	3	transient tachypnea	22.9	3	15.500	0.1	0.5
7	35.7	2.524	2.550	3	respiratory distress syndrome, renal dysfunction	19.6	2	14.400	0.1	1.5
8	38.3	2.460	2.320	3	massive aspiration syndrome, renal dysfunction	21.6	4	34.500	2.1	1.9
9	37.6	2.780	2.742	2	pneumothorax, renal dysfunction	20.1	3	19.300	0.1	1.4

*All were diagnosed with intrauterine infection

Table 2. Serum concentration and pharmacokinetic parameters of cefozopran after intravenous injection

Infant	Case no.	Serum concentration ($\mu\text{g/mL}$)					AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	$T_{1/2}$ (h)
		0.5 h	1 h	2 h	4 h	6 h		
Full-term	1	51.9	32.9	27.6	18.2	5.7	154.8	1.88
	2	57.8	42.4	34.0	20.1	16.3	246.4	3.04
	3	27.7	26.6	24.0	6.7	5.1	96.4	2.01
	mean	45.8	34.0	28.5	15.0	9.0	165.84	2.31
Low-birth-weight	4	67.4	64.6	42.6			258.0	2.15
	5		35.8	28.6		8.9	172.6	2.46
	6	52	43.7	25.4	16.2		159.6	2.02
	mean	59.7	48.0	32.2	16.2	8.9	196.69	2.21
Mean + SD		51.4 ± 14.7	41.0 ± 13.2	30.4 ± 6.9	15.3 ± 5.9	9.0 ± 5.2	181.3 ± 61.0	2.26 ± 0.43
Renal dysfunction	7	27.2	24.0	22.4	18.8	17.7	350.4	9.31
	8		55.8	48.5	48.3		1.342.0	16.64
	9	52.7	49.1	46.9	45.5		1.408.1	18.79
	mean	40.0	43.0	39.3	37.5	17.7	1.033.51	14.91

96) と高い有効率が認められた。今回の症例では、細菌感染症と考えられた児はなく有効性は検討できなかったが、安全性に問題がある症例もなかった。

臨床試験¹⁾では42名の新生児で薬物動態が検討されている。その際、新生児は腎機能が未発達なことにより血中消失速度が遅く、通常みられる α 相が認められなかったため 1-compartment model で解析が行われたの

で、今回も同様に 1-compartment model で解析を行った。

臨床試験¹⁾の成績で、1~3日齢に 20 mg/kg を one shot 静注後に血中濃度を測定したのは成熟児 7 名と未熟児 1 名の計 8 名であった。成熟児の成績では投与後 30 分に $59.4 \pm 13.7 \mu\text{g/mL}$ 、血中半減期は 3.0 ± 0.8 時間であった。在胎期間や出生体重は不明であるが、未熟児 1 名の血中半減期は 5.3 時間であった。そして他の日齢の

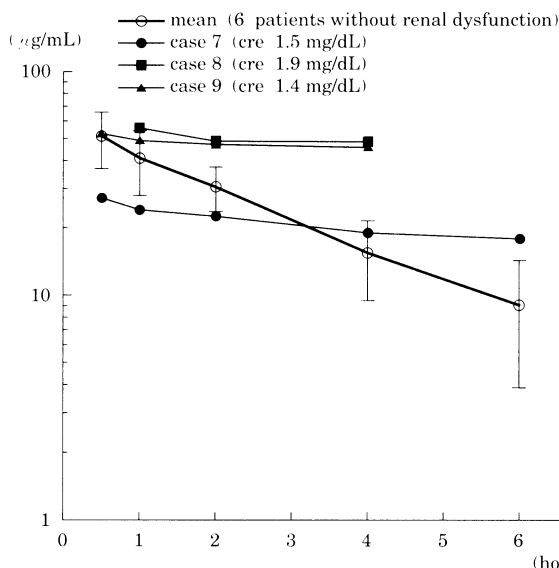


Fig. 1. Serum concentrations of ceftazidime after intravenous injection (mean \pm SD in 6 patients without renal dysfunction and 3 patients with renal dysfunction).

症例も合わせて、CZOPの薬物動態を以下のようにまとめている。1) 0日齢の新生児・未熟児は共に1日齢以降の児に比べ、血中半減期の延長がみられる。2) 1日齢以降の新生児と未熟児では投与後30分以降の血中濃度ならびに血中半減期に差がみられない。今回の成績では、成熟児の平均は血中半減期が2.31時間と臨床試験の成績よりやや短かった。低出生体重児の平均も2.21時間で成熟児と大きな差はみられなかった。

他の新生児領域で使用されるcephem系薬の20 mg/kgを3日齢以内の児にone shot静注した成績を示すと、cefotaxime (CTX)では成熟児における投与後30分の血中濃度は $42.8\pm 9.3 \mu\text{g/mL}$ 、血中半減期は3.36時間、2,500 g未満の児における投与後30分の血中濃度は $43.4\pm 17.5 \mu\text{g/mL}$ 、血中半減期は4.00時間であった⁴。Flomoxef (FMOX)では成熟児の投与後30分の血中濃度は $39.3\pm 13.1 \mu\text{g/mL}$ 、血中半減期は 2.99 ± 0.95 時間、2,500 g未満の児の投与後30分の血中濃度は $43.3\pm 5.4 \mu\text{g/mL}$ 、血中半減期は 4.28 ± 1.22 時間であった⁵。Ceftazidime (CAZ)では成熟児の投与後30分の血中濃度は $50.8\pm 7.29 \mu\text{g/mL}$ 、血中半減期は3.32時間、2,500 g未満の児の投与後30分の血中濃度は $58.5\pm 12.3 \mu\text{g/mL}$ 、血中半減期は4.10時間であった⁶。Ceftriaxone (CTRX)では成熟児の投与後30分の血中濃度は $76.1 \mu\text{g/mL}$ 、血中半減期は 12.2 ± 5.1 時間、2,500 g未満の児の投与後30分の血中濃度は $57.5 \mu\text{g/mL}$ 、血中半減期は 17.7 ± 3.0 時間であった⁷。これらの成績をみると3剤とも低出生体重児の方が成熟児より血中半減期が長く、理由は不明だが成熟児と低出生体重児との間で血中半減期に差がないCZOPは特異的な薬剤であると考えられる。

腎機能障害時の薬物動態の測定は今回が初めての検討であり、これまでに比較できるような成績は見られない。今回の3症例は投与後1時間までの血中濃度には差がなかったが血中半減期は9.31から18.79時間とかなり延長していた。本剤はcephem系薬で、aminoglycoside系薬のようにピーク値とトラフ値により副作用が増強することはないが、必要以上に高濃度になることは好ましくないと考える。前述のように新生児期に用いられるcephem系薬であるCTX, CAZ, FMOX, CTRXと比べても血中半減期は同程度か短いので、腎機能障害を有する児にも使用しやすい薬剤と考えられる。ただ今回の検討から、腎機能障害を有する児には12時間ごとの投与では蓄積されていく可能性があるため、12時間以上の間隔をあけることが望ましいと思われた。

ただ、今回の検討した低出生体重児、腎機能障害児はそれぞれ3名と少なく、もっとも在胎期間が短く体重が少ない児は29週と4日、1,356 gの例であり、これですべての低出生体重児や腎機能障害児の薬物動態を推測できるものではない。今後の症例の集積が必要ではあるが、症例の絶対数や保護者からの同意の取得の困難さから1施設での検討には限界がある。薬剤が臨床試験を終了して市販された後も適正な使用が行われるために、低出生体重児や腎機能障害児などの特殊な例に使用した際の臨床効果の評価や薬物動態を集積し検討する組織が必要と思われる。

本研究は第11回上田泰記念感染症・化学療法研究奨励賞の基金により行われたものであり、ここに深く感謝の意を表します。また、対象となった患者の診療にあたられた旭川厚生病院小児科 白井 勝、梶野真弓、小久保雅代、佐藤 敬、杉本昌也、大久保淳の各先生に深謝いたします。

文 献

- 1) 藤井良知, 奥野晃正, 藤田晃三, 他: 未熟児・新生児に対するCeftazidimeの基礎的・臨床的検討。Jap J Antibiot 49: 678~702, 1996
- 2) 小栗豊子, 三澤成毅, 上杉文子, 他: 臨床材料より分離した各種病原細菌に対するceftazidimeの抗菌力について。Chemotherapy 41 (S-4): 20~28, 1993
- 3) 岩日朋幸, 志岐志喜子, 内藤貴子, 他: 新セフェム系抗生物質ceftazidimeのin vitroおよびin vivo抗菌力。Chemotherapy 41 (S-4): 67~80, 1993
- 4) 藤井良知, 柱新太郎, 小池依子, 他: 新生児・未熟児におけるCefotaxime (HR 756)の基礎的・臨床的検討。Chemotherapy 31: 309~323, 1983
- 5) 藤井良知, 藤田晃三, 室野晃一, 他: 新生児・未熟児に対するFlomoxefの薬動学的並びに臨床的検討。Jap J Antibiot 46: 518~538, 1993
- 6) 藤井良知, 柱新太郎, 有益 修, 他: 新生児・未熟児に対するCeftazidimeの薬動学的並びに臨床的検討。Jap J Antibiot 39: 2048~2067, 1986
- 7) 藤井良知, 柱新太郎, 坂田 宏, 他: 新生児・未熟児に対するCeftriaxoneの薬動学的並びに臨床的総合評価。Jap J Antibiot 41: 1237~1250, 1988

Pharmacokinetics of ceftazidime in newborns

Hiroshi Sakata

Department of Pediatrics, Asahikawa Kosei Hospital, 1-24 Asahikawa, Hokkaido 078-8211, Japan

From January 2000 to March 2001, we studied pharmacokinetics of ceftazidime (CZOP) in 9 newborns suspected of intrauterine infection, including 3 low-birth-weight infants of less than 2,000 g and 3 infants with renal dysfunction. The mean gestational age of 3 low-birth-weight infants was 32.7 weeks and their mean birth weight was 1,579 g. That of full-term newborns was 3,167 g. The mean creatinine of 3 infants with renal dysfunction was 1.6 mg/dL. CZOP was administered by intravenous bolus injection at a dose between 19.6 and 25.0 mg/kg on examination day. The mean serum concentration of CZOP 30 minutes after injection in full-term infants was 45.8 $\mu\text{g/mL}$ and that in low-birth-weight infants was 59.7 $\mu\text{g/mL}$. The mean serum half-life in full-term infants was 2.31 hours and that in low-birth-weight infants was 2.21 hours. No significant difference was found between full-term and low-birth-weight infants. The mean serum concentration and half-life in 6 infants without renal dysfunction were $51.4 \pm 14.7 \mu\text{g/mL}$ and 2.26 ± 0.43 hours. The half-lives in infants with renal dysfunction were 9.31, 16.64, and 18.79 hours.