第11回 日本臨床薬理学会 1990年9月21日 札幌 シンポジウムII

4. 新生児・小児

東 明 正*

1. はじめに

小児期、とくに急速な発達過程にある新生児・乳児では、薬物動態に影響を与える肝・腎などの生体機能も年齢と共に変化しており、成人の場合と薬物動態が大きく異なることが知られている。また、活発に分裂、増殖、分化しつつある細胞や組織に対して、薬物は成熟した個体とは異なる薬効を示すことがあり、サリドマイドやクロラムフェニコールでみられたように胎児や小児では質的、および量的に成人と異なる副反応を引き起こす場合もみられる¹⁾。

ここでは小児期の薬物動態とそれに影響する生理機能の変化、小児薬用量などについて述べる。

2. 小児の薬物動態

1) 血中濃度/投与量の年齢変化

血中濃度/投与量 (L/D) は諸臓器の年齢に依存した発達に伴い変動する。しかし、各臓器の発達過程は一樣でないため、肝代謝型薬物、腎排泄型薬物など薬物の種類によってL/Dの年齢による変動も異なることになる。

例えば肝代謝型である抗てんかん薬 (Phenobarbital, Phenytoin, Carbamazepine, Valproic acid, Zonisamide など) では、新生児期を除き L/D は年齢が多くなるにつれて 15 歳頃まで上昇する^{2,3)}。Morselli らは小児期を新生児期、乳幼児期、学童期、思春期の 4 つの時期に分け、15 歳以上で成人パターンを示すと述べている。乳幼児期の L/D は成人のおよそ 1/2 であり、これは消失半減期が約 1/2 であることに原因している。Fig. 1 に Phenobarbital の消失半減期と同一血中濃度 (15 $\mu\text{g}/\text{ml}$) を期待するための投与量の年齢変化を示した。投

Fig. 1 Phenobarbital の消失半減期と 15 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の血中濃度を得るために必要な投与量の年齢変化

与量と消失半減期はミラー像を示しており、これは Phenobarbital の L/D の年齢変化が主に肝での代謝速度の差によるものであることを示している。乳児期では成人より体重当りの肝重量が大きいことも代謝速度の差に関係していると考えられる。

腎排泄型薬物は、腎機能が低下し、半減期が延長し蓄積する場合を除いて、その L/D の年齢変動は主に分布容量の年齢変化に依存すると考えられる。一般に肝代謝型薬物の L/D の年齢変化に比べて腎排泄型薬物のそれは、小さい。

2) 薬物動態に影響を与える発達因子

Tab. 1 に薬物動態に影響を与えたと考えられる発達に伴って変動する因子を示した。

a) 薬物の吸収

薬物の吸収に関する因子としては、経口投与の場合、①胃内酸度、②胃内容物排泄時間、③食事内容、④腸管粘膜などがあり、年齢によって変化がみられる。

新生児期は胃内 pH が高く、Phenobarbital や Phenytoin など酸性薬物はイオン化率が高くなり吸収率が低下する。一方、低い pH でイオン化さ

* 熊本大学医学部小児科学
〒860 熊本市本荘 1-1-1

Tab. 1 薬物動態に影響を与える発達因子

-
- A. 薬物の吸収
1. 胃内の pH
 2. 胃内容排出速度 (gastric emptying time)
 3. 食事内容
 4. 腸管粘膜
- B. 薬物の体内分布
1. 生体内水分量・脂肪量とその分布
 2. 薬物の蛋白結合率
血清蛋白量・胎児型アルブミン・ α_1 -酸性グ
ルコプロテイン・遊離脂肪酸・非抱合型ビリ
ルビン
- C. 薬物の肝代謝
1. 第1相 (酸化・還元・加水分解)
チトクローム P-450・エステラーゼ活性
 2. 第2相 (抱合反応)
グルクロン酸抱合・硫酸抱合・グルタチオン
抱合・アシル化・グリシン抱合能
- D. 薬物の腎排泄
1. 糸球体濾過
 2. 尿細管での分泌
 3. 尿細管での再吸収
 4. 尿の pH
-

れる Penicillin G などは新生児期の吸収率がむしろ上昇する。

徐放製剤やバイオアベイラビリティーのわるい薬剤では、これら消化管の条件や食事摂取などの影響をうけやすく、血中濃度が反復投与する場合変動しやすい。また、バイオアベイラビリティーのわるい製剤では成人に比べて年少児ではよりいっそう吸収率が低下することが Phenytoin について示されている⁴⁾。

注射で投与される場合でも、皮下注射や筋注は血行が不十分であったり、筋肉の量が少なかったりして、吸収率が成人と比べて不定である可能性がある。

b) 体内分布

薬物の体内分布に作用する生体因子としては、①生体内水分量、脂肪量、②血清タンパク量とその薬物結合率などがある。生体の水分含量は出生後、年齢とともに減少するが、これは細胞外液量の減少によるものである。相対的に脂肪組織量が増加すると、これに伴い、同一の投与量であっても水溶性の薬物濃度は高めに、脂溶性の薬物濃度は低めに傾くことになる。薬物の体内分布に影響

するもう一つの因子は血清タンパクである。細胞内に移行する薬物はタンパクに結合していない遊離型薬物 (free fraction) であり、この free fraction の量が直接薬効に関係し、また分布容量にも影響する。これらの因子の年齢変化を反映して薬物の分布容量は年齢依存性を示すことになる。新生児の薬物のタンパク結合率は一般に成人に比べて低いといわれている。したがって、Theophyllin などでは同じ薬物濃度でも新生児では効果が強く出ると考えられている。また、新生児で高ビリルビン血症がみられる時期に Diazepam などタンパク結合率の高い薬物を投与するとビリルビンの蛋白結合と競合し、ビリルビンの free fraction の増加をもたらす、核黄疸をひきおこしやすいので注意が必要である。

c) 薬物の代謝と代謝酵素の発達

水溶性の薬物は一部分腎からそのまま排出されるが、脂溶性のものは肝で水溶性に代謝され (biotransformation) てから体外に排出される。このためには、まず肝細胞に取り込まれることが必要で、これには、肝に存在する Y タンパク、Z タンパクといわれる膜転送に働くタンパクの関与が不可欠である。新生児では Z タンパクはすでに発達しているが、Y タンパクはまだ低値である。

肝細胞内では、薬物の第1相といわれる反応により、酸化、還元、加水分解などを受け、そして次に第2相反応により抱合型に合成されて排出される。

チトクローム P-450 は、肝ミクロソームに存在し、monooxygenase として種々の薬物酸化に関与している。この酵素を Diazepam の水酸化、脱メチル化を指標として検討した成績では、胎児期 14~25 週では成人の 20% であるが、生後急速に上昇し、個体によっては生後 10 日で成人値に達することが報告されている⁵⁾。

薬物の抱合反応には、グルクロン酸抱合、硫酸抱合、グルタチオン抱合、アシル化、グリシン抱合などがある。グルクロン酸抱合能は、胎児期は低く、出生後に発達し、成人値にいたるのは生後 3 カ月になってからのことである。

Chloramphenicol はグルクロン酸抱合を受ける

薬物の一つであるが、新生児ではその活性が低い
ため 100 mg/kg/日の投与では、血中濃度が高値と
なり Gray 症候群を発症する。

d) 腎機能の発達と薬物の排泄

新生児期における腎からの薬物排泄は、成人に
比べて下回っていることが多くの薬物について報
告されており、特に未熟児では顕著である。

腎からの薬物排泄については、糸球体濾過率、
尿細管での能動輸送に基づく分泌、再吸収率など
が関与する。新生児期、糸球体クリアランスは成
人の 30~40% に低下している。さらに新生児で
は尿細管細胞機能、尿細管周囲の血液循環のいず
れもが十分に発達していないので尿細管からの薬
物分泌も低下しており、生後ゆるやかに発達す
る。

腎排泄型薬物で尿細管分泌が関与する薬物であ
る Cefmenoxime を例にとると乳幼児の血中半減
期が 0.83 ± 0.05 hr であるのに対し、未熟児、新
生児では 6.2 ± 1.0 hr と著明に延長している⁶⁾。
Fig. 2 に Cefmenoxime の総クリアランス、糸球
体濾過率 (クレアチニン・クリアランス)、尿細
管機能のパラメーターとしての β_2 ミクログロブ
リンの再吸収率の年齢変化を示した。クレアチニ
ン・クリアランスの発達変化率を越えて Cefmen-
oxime の総クリアランスが増加していることよ

り、尿細管の薬物分泌能が生後数カ月にかけてゆ
るやかに発達していることがわかる。

3. 小児薬用量と TDM

これまで述べて来たように、年齢によって変化
する種々の因子が薬物動態に影響し、血中濃度を
決定することになる。そこで、一般には成人投薬
量を基準にして、年齢、体重および体表面積など
を指標として換算する方法が用いられてきた。こ
れは、薬物代謝に関する生理機能が体表面積と比
例して変化するという考えによっている。しかし、
新生児ではこの方法では投薬量が過剰になる
薬剤もあり、また、この時期、急速に変化する薬
物動態を十分に反映できない⁷⁾。つまり、この時
期には体表面積を基準にして投薬量を決めること
は不可能であり、きめ細かな TDM を必要として
いる。

乳児期後半から幼児期の薬物代謝速度は成人の
2 倍に近く、したがって、単位体重当りの投与量
としては成人の 2 倍量を処方することが慣用され
ている。しかし、10~15 歳になると薬物代謝能は
成人パターンへと移行しはじめ、この時期は個体
差が大きくなる。このことは、この時期年齢依存
性に加えて個人差を重視しなければならず、適正
な投薬量を決定するために TDM が重要な役割を
もつことになる。

Fig. 2 新生児・乳児期の Cefmenoxime 総クリアランスと腎機能の発達に伴う変化

Fig. 3 小児薬用量と薬用量換算式

Augsberger: $\{(\text{年齢} \times 4 + 20) / 100\} \times \text{成人量}$ (1歳以上), Young: $\{ \text{年齢} / (\text{年齢} + 12) \} \times \text{成人量}$ (2歳以上), Fried: $(\text{月齢} / 150) \times \text{成人量}$ (1歳未満)

これまで、小児薬用量を計算する換算式として Augsberger, Young, Fried などの換算式が用いられて来た。Fig. 3 に Theophyllin, Phenytoin, Phenobarbital, Digoxin など肝代謝型の薬物動態パラメーターから算出した小児薬用量と換算式から求めたものとの比較を示したが、Fried や Young の換算式で算出した薬用量では過少となる傾向がある。

腎排泄型薬物では新生児期を除いて乳児～成人にかけて半減期が比較的短く、あまり変動しないものが多く、薬物の分布容量に比例して投薬することが推められる。

4. 薬物の感受性と小児

新生児期では成人に比べてタンパク結合率が低下している薬物が多く、この点だけに基つけば、同一濃度では成人より強く薬理作用がみられることになる。しかし、Digoxin のように、新生児期、成人より感受性が低下している薬物があり、薬物

によって一様ではない。しかし、ほとんどの薬物でヒトにおける pharmacokinetics-pharmacodynamics の関係の発達薬理学的説明は今後、解決すべき問題として残されている。

5. おわりに

生理機能の年齢的变化を反映して小児は、薬物の吸収、分布、代謝、排泄が成人と異なり変化している。とくに、未熟児、新生児、乳児では成人との差異が大きく、薬物の副作用も質的、量的に異なる。したがって小児の薬物療法を安全、効果的に行うには、生理機能の発達の理解と臨床薬理学的知見が必要である。しかし、現在市販されている薬剤でさえ新生児、乳幼児期の臨床薬理学的知見は限られており、今後の研究の進展が待たれる。

文 献

- 1) 東 明正, 松田一郎: 小児にみられる薬の副作用の特徴と注意. 内科, **64**: 647-652 (1989).
- 2) 東 明正, 松倉 誠, 松田一郎: 小児における抗てんかん薬の clinical pharmacokinetics. 臨床小児医学, **32**: 153-158 (1984).
- 3) Matsuda, I., Higashi, A., Inotsume, N.: Physiologic and metabolic aspect of anticonvulsants. *Pediatr. Clin. North Am.*, **36**: 1099-1111 (1989).
- 4) Matsukura, M., Ikeda, T., Higashi, A. et al.: Relative bioavailability of two different phenytoin preparations, Evidence for an age dependency. *Dev. Pharmacol. Ther.*, **7**: 160-168 (1984).
- 5) 大西鐘寿, 田内 昭: 周生期の薬物代謝の特異性. 小児科 Mook, **36**: 1-14 (1985).
- 6) 中村千鶴子, 東 明正, 池田哲雄, ほか: 未熟児, 新生児におけるセフェメノキシムの薬物動態. 臨床薬理, **20**: 421-426 (1989).
- 7) 松田一郎, 東 明正: 小児の薬物投与量. 日本薬剤師会誌, **38**: 431-437