

## 【原著・臨床】

## 新生児における各種抗菌薬の蛋白結合率

山藤 満<sup>1)</sup>・佐藤 吉壮<sup>2)</sup>・岩田 敏<sup>3)</sup>・秋田 博伸<sup>1)</sup>・砂川 慶介<sup>5)</sup><sup>1)</sup>富士重工業健康保険組合総合太田病院薬剤部\*<sup>2)</sup>富士重工業健康保険組合総合太田病院小児科<sup>3)</sup>国立病院東京医療センター小児科<sup>4)</sup>聖マリアンナ医科大学横浜西部病院小児科<sup>5)</sup>北里大学医学部感染症学

(平成16年7月27日受付・平成16年9月21日受理)

新生児領域で最も一般的に使われている抗菌薬の蛋白結合率に及ぼすアルブミン量の影響、新生児の在胎週数別、出生体重との相関について検討した結果、ampicillin (ABPC) の蛋白結合率は、アルブミン量に相関せず傾向として成人のそれに比較してやや高値を示した。しかし、他の6薬剤 (cefotaxime (CTX), flomoxef (FMOX), ceftazidime (CAZ), cefozopran (CZOP), ceftriaxone (CTRX), aztreonam (AZT)) では成人 (参考文献比較) に比較して同等もしくは低値であった。また、在胎週数による蛋白結合率を37週未満と37週以上で検討した結果、CTXは37週未満19.7%、37週以上30.2%と有意に37週未満において蛋白結合率が低かったが、他の6薬剤では顕著な差を認めなかった。また、出生体重2,500g未満の群と2,500g以上の群の間で蛋白結合率を比較した結果、CZOPでは2,500g未満で蛋白結合率が有位に高かったが、他の6薬剤では両群間に顕著な差を認めなかった。しかしながら、在胎週数および出生体重別では早産児 (在胎週37週未満)、低出生体重児 (出生体重2,500g未満) において成人と比較して総じて蛋白結合率は低値を示す傾向が認められた。

今回検討した薬物の体内動態パラメータ値から、血漿中薬物遊離形分率の上昇はこれら抗菌薬の有効性、安全性には有意な影響を与えるものではないことが推定された。

**Key words:** neonate, antimicrobial agent, protein binding, serum albumin value, pharmacokinetic parameter

未熟児・新生児の特殊性として、腎機能の未熟性、肝機能の未熟性、総蛋白・アルブミンの低値、分布容積が大きいことなどから抗菌薬の薬物動態は成人および小児と異なることが知られている<sup>1-3)</sup>。薬物の体内動態を考えるうえで主たる薬物輸送蛋白である血清アルブミンとの結合率は、病態や年齢、併用薬物の種類、およびビリルビンをはじめとする生体内成分などによって大きく変化するのみでなく、投与される薬物によっても大きく異なることが知られている<sup>4-6)</sup>。抗菌薬の蛋白結合率は薬物の分布容積やクリアランス、ひいては血中濃度の半減期に影響を与える因子であるが<sup>7,8)</sup>、新生児領域における抗菌薬の蛋白結合率に及ぼす検討に関する報告はほとんど見当たらない。われわれは、新生児領域の感染症治療薬として汎用されているampicillin (ABPC)、cefotaxime (CTX)と、未熟児・新生児の適応をもつβラクタム薬、flomoxef (FMOX)、ceftazidime (CAZ)、cefzopran (CZOP)、ceftriaxone (CTRX)、aztreonam (AZT) の計7種の抗菌薬について蛋白結合率の検討を行った。

## I. 対象および方法

1988年から2003年4月までの15年間に、富士重工業健康保険組合総合太田病院NICUに入院し、細菌感染症治療あるいは感染予防のために各種抗菌薬の投与が適当と思われた入院患者を対象とした。各抗菌薬投与中に両親の同意を取得したうえで、抗菌薬投与後1~2時間後に採血を1回行った。蛋白結合率の算出は限外濾過法にて行い、同時に血清アルブミン値も測定した。限外濾過使用キットはCentrifree® (MILLIPORE)、使用機器は高速冷却遠心機GRX-250 (トミー精工) を用い、Centrifree® のサンプルリザーバーに血清約0.5 mLを入れ、リザーバーキャップをつけ4,2000×G,30分間遠心し、濾過カップ (Filtrate Cup) 中の試料を測定試料とした。また、血清アルブミン値はBCG法で測定した。Table 1に解析対象検体数を示した。蛋白結合率算出検体数は全体で246検体、うちアルブミン値測定検体数は167検体であった。蛋白結合率と血清アルブミン値の測定検体数は必ずしも一致していないが、各薬剤の蛋白結合率算出検体数と血

Table 1. Number of samples

antimicrobial drugs	Number of samples ( Protein binding )	Number of samples ( Albumin )
ampicillin ( ABPC )	23	21
cefotaxime ( CTX )	70	29
flomoxef ( FMOX )	36	12
ceftazidime ( CAZ )	16	16
cefazopran ( CZOP )	22	20
ceftriaxone ( CTRX )	44	34
aztreonam ( AZT )	35	35
Total	246	167

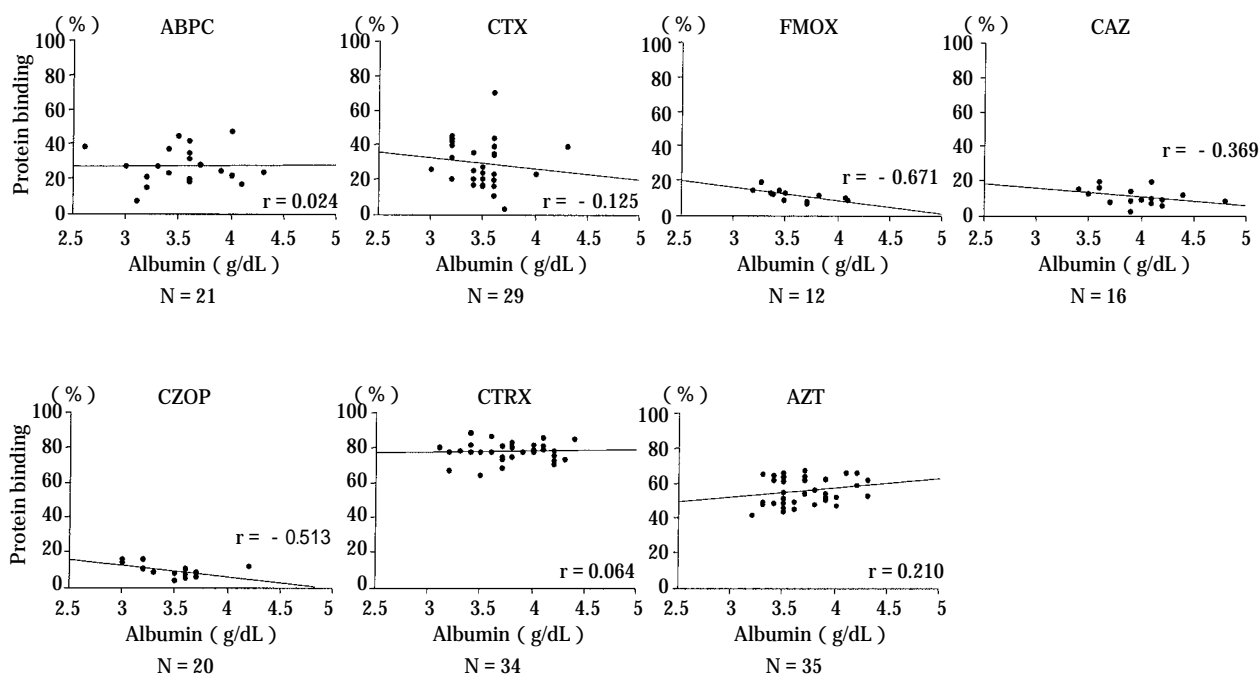


Fig. 1. Relationship between protein binding and albumin ( total )

清アルブミン値測定検体数の割合は、ABPCでは23検体/21検体、CTXでは70検体/29検体、FMOXでは36検体/12検体、CAZでは16検体/16検体、CZOPでは22検体/20検体、CTRXでは44検体/34検体、AZTでは35検体/35検体であった。いずれも抗菌薬は単独投与で、併用された検体は除外した。患者背景は、平均日齢  $3.2 \pm 2.5$  日(日齢0~19)、在胎週数は平均  $37.3 \pm 3.1$  週(27.2~42.1週)、出生体重は平均  $2,605.6 \pm 684.3$  g(990~4,200g)であり、各種抗菌薬投与群別の患者背景には差はなかった。統計処理は、血清アルブミン濃度と薬物蛋白結合率との関係は回帰分析により、また、薬物の蛋白結合率の2群間の比較はStudent's-t検定(Stat View)を用い、両側検定により、危険率5%未満( $p < 0.05$ )を有意とした。

## II. 結 果

### 1. 蛋白結合率と血清アルブミン値の関係

蛋白結合率と血清アルブミン値の関係をFig. 1に示した。

ABPCでは成人での蛋白結合率は8~20%と報告されている<sup>9)</sup>。未熟児・新生児23検体の蛋白結合率は7.4~38.6%に分布し平均28.4%であり、成人の蛋白結合率よりもやや高値を示した。この時の血清アルブミン値は2.6~4.3 g/dL(平均  $3.51 \pm 0.42$  g/dL)で、成人より低値の傾向が認められ、21検体での蛋白結合率と血清アルブミン値の間には有意な相関関係は認められなかった。

CTXでは成人での平均蛋白結合率は70.1%と報告されている<sup>10)</sup>。未熟児・新生児での70検体の蛋白結合率は8.3~71.3%に分布し平均27.4%であり、成人での蛋白結合率に比べて非常に低値を示している。また、29検体における蛋白結合率と血清アルブミン値の間には有意な相関関係は認められなかった。

FMOXでは成人での平均蛋白結合率は35%と報告されている<sup>11)</sup>。未熟児・新生児での36検体の蛋白結合率は8.6~21.0%に分布し平均14.6%であり、成人での蛋白結合率に比し低値を示している。また、12検体におい

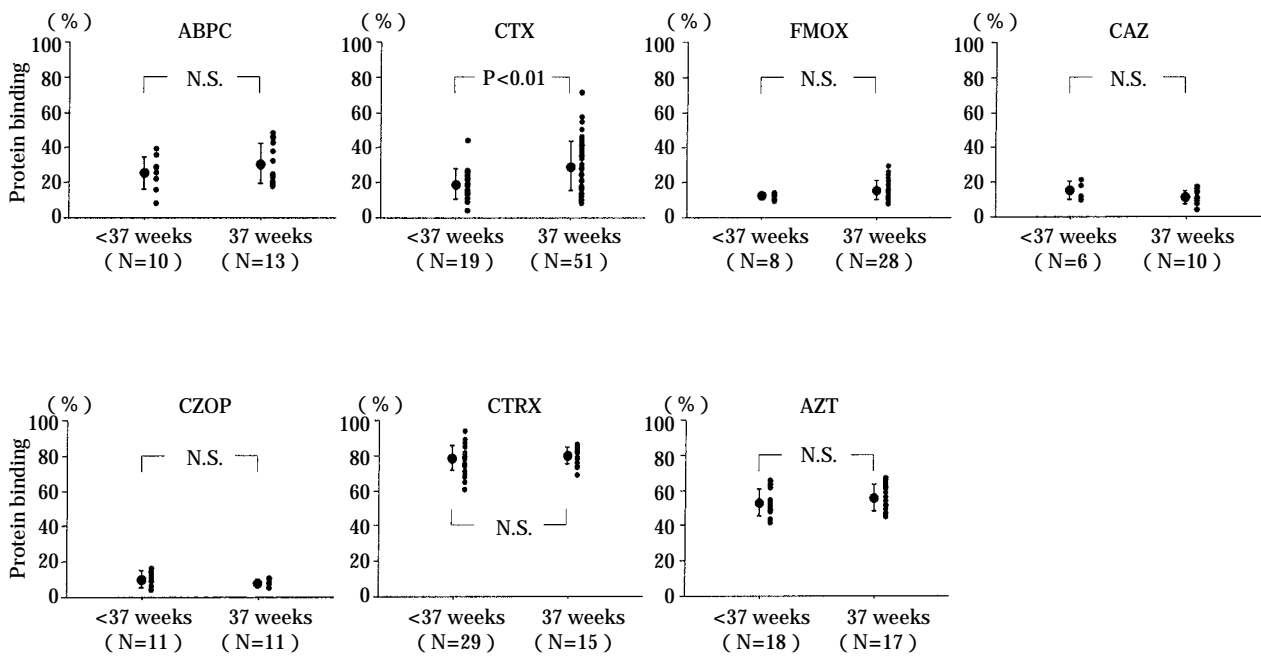


Fig. 2. Relationship between protein binding and gestational period ( weeks )

ての蛋白結合率と血清アルブミン値との間には有意な相関関係は認められなかった。

CAZでは成人での平均蛋白結合率は20.9%と報告されている<sup>12)</sup>。新生児・未熟児での16検体の蛋白結合率は3.9~21.0%に分布し平均12.4%であり、成人での蛋白結合率に対しやや低値を示している。また、16検体における蛋白結合率と血清アルブミン値との間には有意な相関関係は認められなかった。

CZOPでは成人での蛋白結合率は6.2~8.3%と報告されている<sup>13)</sup>。新生児・未熟児での22検体の蛋白結合率は3.4~15.8%に分布し平均8.9%であり、成人での蛋白結合率とほぼ同等であった。また、20検体において蛋白結合率と血清アルブミン値との間には有意な相関関係は認められなかった。

CTRXでは成人での蛋白結合率は83.3~96.3%と報告されている<sup>14)</sup>。新生児・未熟児での44検体の蛋白結合率は65.2~87.3%に分布し平均78.8%であり、成人での蛋白結合率とほぼ同等であった。また、34検体における蛋白結合率と血清アルブミン値との間には有意な相関関係は認められなかった。

AZTでは成人での蛋白結合率は52.6~55.7%と報告されている<sup>15)</sup>。新生児・未熟児での35検体の蛋白結合率は40.9~66.4%に分布し平均55.0%であり、成人での蛋白結合率とほぼ同等であった。また、35検体での蛋白結合率と血清アルブミン値との間には有意な相関関係は認められなかった。

## 2. 蛋白結合率と在胎週数との関係

患児を在胎週37週未満と37週以上の2群に分け、蛋

白結合率の差異を検討した(Fig. 2)。在胎週37週未満の各抗菌薬投与群での平均日齢は $3.0 \pm 2.9$ 日、平均在胎週数は $34.2 \pm 2.1$ 週、平均出生体重は $2,044.9 \pm 414.3$ gであり、在胎週37週以上の各抗菌薬投与群での平均日齢は $3.4 \pm 2.0$ 日、平均在胎週数は $39.4 \pm 1.5$ 週、平均出生体重は $2,996.1 \pm 550.9$ gであり各種抗菌薬投与群別の患者背景に差はなかった。

CTXの蛋白結合率は在胎週数37週未満では平均19.7%、37週以上では平均30.2%であった。37週未満で低値を示し、37週以上と比べて、危険率1%以下で有意差を認めた。しかし、ABPCでは在胎週数37週未満と37週以上ではそれぞれ平均25.4%、30.7%と37週未満でやや低い値を示しているが、統計学的な有意差は認められなかった。また、FMOXは平均12.2%/平均15.3%(以下、同順)、CAZは平均15.0%/平均10.8%、CZOPは平均9.8%/平均7.9%、CTRXは平均78.3%/平均79.8%、AZTは平均53.5%/平均56.5%となり、これらの薬剤はいずれも統計学的な有意差は認められなかった。

## 3. 蛋白結合率と出生体重との関係

出生体重2,500gを基準に患児を2群に分け、群間での蛋白結合率の差異を検討した(Fig. 3)。出生体重2,500g未満の各抗菌薬投与群での平均日齢は $3.0 \pm 2.7$ 日、平均在胎週数は $35.0 \pm 2.7$ 週、平均出生体重は $1,984.5 \pm 314.0$ gであり、出生体重2,500g以上の各抗菌薬投与群での平均日齢は $3.5 \pm 2.1$ 日、平均在胎週数は $39.3 \pm 1.8$ 週、平均出生体重は $3,150.9 \pm 394.0$ gであり各種抗菌薬投与群別の患者背景に差はなかった。なお、FMOXはいずれも出生体重2,500g以上の児のサンプルであった。

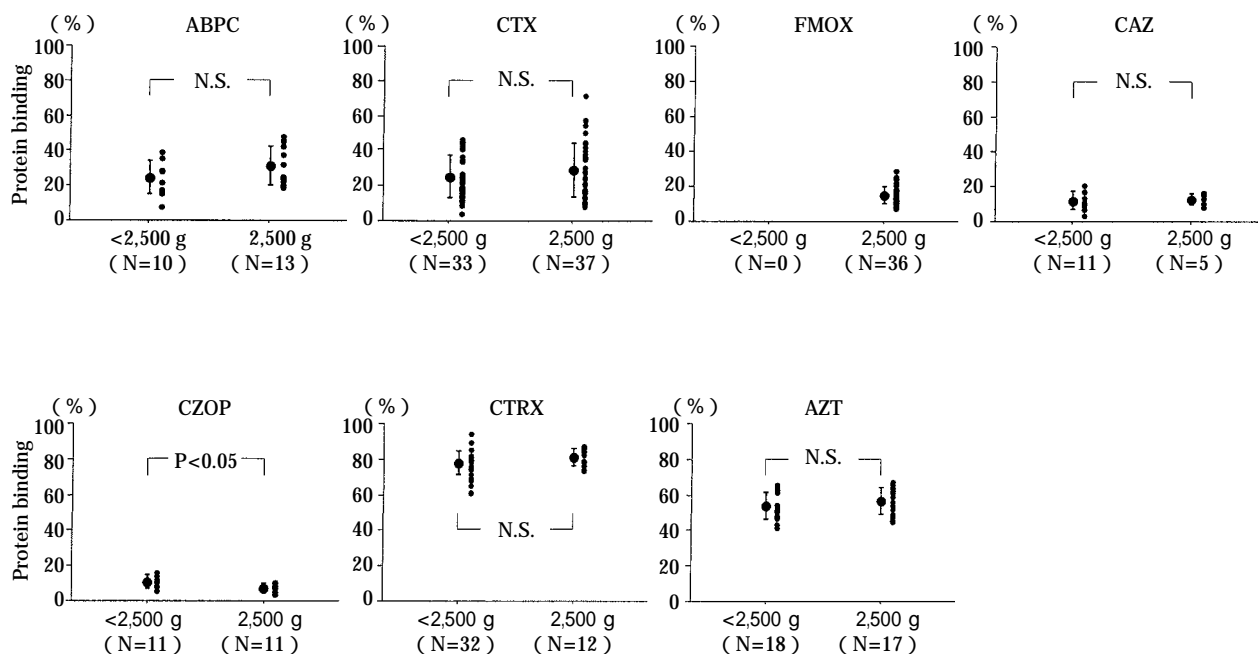


Fig. 3. Relationship between protein binding and birth weight.

ABPCの蛋白結合率は出生体重2,500g未満で平均24.6%、2,500g以上で平均31.3%とやや2,500g未満で低い値を示しているが、統計学的な有意差は認めなかった。同様にCTXは出生体重2,500g未満平均25.3%/2,500g以上平均29.2%(以下同順)、CAZは平均12.1%/平均12.8%、CTRXは平均77.8%/平均81.3%、AZTは平均53.5%/平均56.4%といずれも2,500g未満でやや低い値を示したが統計学的な有意差は認められなかった。しかし、CZOPは平均10.6%/平均7.1%と2,500g未満で高値を示し、危険率5%以下の有意差が認められた。

### III. 考 察

新生児において免疫機能は未熟であり、常在細菌叢は変動しやすく、さらに出生体重1,500g未満の極低出生体重児では気管内挿管、血管内カテーテル留置の処置を施すことが多く、バルーンカテーテル、胸腔ドレーン留置などの処置を必要とすることもあり、これらが危険因子となり全身感染症を発症する可能性があるため、予防的投与を含めて抗菌薬投与が行われることが少なくない。

新生児における抗菌薬体内動態の特徴として、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体内動態は変化しており、成人小児とは異なった薬物動態を示すことがあげられる。胎児は体重あたりに水分が占める割合が高く、出生までの間に徐々に減少するが、正期産児でも体重の70~80%が水分量となっている。この水分量の体重に占める割合は加齢とともに減少し、乳幼児期に成人と同様の60%となる。水溶性が高く、主に組織間液、血液中に分布する

抗菌薬では、新生児において一般的に体重あたりの分布容積は成人と比べて大きく、投与量を体重あたりで同一量になるように調節した場合には、血中のピーク値は低値を示すことが知られている<sup>1,3)</sup>。また、逆に、脂溶性の高い薬物の体重あたりの分布容積は新生児で小さな値を示す。肝臓の酵素系は未発達であるため、薬剤の肝臓における代謝クリアランスは低下している<sup>1,3)</sup>。多くの抗菌薬は腎臓から未変化で排泄されるが、新生児では腎機能が未熟であるため、抗菌薬の腎クリアランスは低下している。

これらの体内動態パラメータに薬物の血漿蛋白結合は重要な影響を与えることが推定されている。一般には血漿中の遊離形薬物濃度が組織内遊離形薬物濃度とは平衡になっているので、薬物の有効性の指標として血漿中遊離形濃度をとっている<sup>16)</sup>。血中薬物遊離形濃度と体内薬物量を関連づける分布容積Vdfについて考えると、体内薬物量の70%以上が細胞外液にある比較的水溶性の高い薬物ではVdfは次式で表される。

$$Vdf = Vp / fuP$$

ここで、Vpは細胞外液容量、fuPは血漿中薬物遊離形分率を示す。そのため、薬物の血漿中蛋白結合の低下は、同一量を投与している場合には投与直後の血漿中薬物遊離形濃度を高める。一方、体内薬物量の70%以上が細胞内液にある比較的水溶性の高い薬物ではVdfは次式で表される。

$$Vdf = VT / fuT$$

ここで、VTは細胞内液容量、fuTは薬物の細胞内遊離形分率を示す。そのため、血漿中蛋白結合の低下は、同

一量を投与している場合には投与直後の血漿中薬物遊離形濃度には影響を与えない。

薬物が主にある臓器  $x$  から消失していると想定すると、全身クリアランス  $CL_{tot}$  はその臓器クリアランス  $CL_x$  に相当する。血中薬物遊離形濃度と消失速度を関連づけるクリアランス  $CL_{xf}$  について考える。臓器  $x$  を一度通過する場合の血中薬物総濃度の低下率が 70% より大きい場合には  $CL_{xf}$  は次式で表される。

$$CL_{xf} = Q_x / fuP$$

$Q_x$  は臓器  $x$  を流れている血液の流速である。そのため、血漿中蛋白結合の低下は、同一量を繰り返し投与している場合の平均血漿中遊離形濃度を高める。

一方、臓器を一度通過する場合の血中薬物総濃度の低下率が 30% より小さい場合には  $CL_{xf}$  は次式で表される。

$$CL_{xf} = CL_{intx}$$

$CL_{intx}$  は臓器  $x$  の有する薬物に対する固有クリアランスである。そのため、血漿中蛋白結合の低下は、同一量を繰り返し投与している場合の平均血漿中遊離形濃度には影響を与えない。

薬物の消失半減期  $t_{1/2}$  は上で述べた  $V_{df}$ ,  $CL_{totf}$  によって決定される。

$$t_{1/2} = 0.693V_{df} / CL_{totf}$$

このように、薬物の血漿蛋白結合は薬物の体内動態の特徴に応じて薬物の有効性、安全性に影響を与えるので、重要な因子である。

新生児における抗菌薬の血中濃度、尿中排泄率などは、各抗菌薬開発時に成績が示されているが、蛋白結合率に関しては詳細な成績はほとんどみられない。今回われわれは 15 年間にわたり新生児抗菌薬蛋白結合率を検討し、以下の成績を得た。

新生児における抗菌薬蛋白結合率について今回検討した 7 薬剤では、ABPC において平均値が成人に比較してやや高値を示したものの、他の 6 薬剤では同程度もしくは低値を示していた。在胎週数、出生時体重の影響を検討したが、早産児(在胎週 37 週未満)、低出生体重児(出生体重 2,500 g 未満)において蛋白結合率は低値を示す傾向が認められた。しかし、蛋白結合率と在胎週数の関係において CTX で、蛋白結合率と出生体重との関係において CZOP で有意差が認められた。CTX の成績については、新生児における CTX 蛋白結合率は成人に比較して非常に低値を示しており、在胎週数の少ない群で蛋白結合率がより低値を示したと思われる。CZOP の新生児蛋白結合率は成人と同等であり他の抗菌薬とは異なる傾向を示したが、今後のさらなる検討が必要であると思われる。

新生児における血清アルブミン値は乳児・学童に比較して有意に低値を示すこと、また新生児では出生体重が少ないほど血清アルブミン値が低値を示すことを、われわれはすでに報告している<sup>2,3)</sup>。今回の検討で在胎週数、

出生時体重の影響の検討において、早産児(在胎週 37 週未満)、低出生体重児(出生体重 2,500g 未満)において蛋白結合率は低値を示す傾向が認められたことは、全体的には低アルブミン血症時には通常よりも蛋白結合率が低下する可能性が示唆されることになる。しかしながら、今回の各症例のおのをおの検討した新生児における抗菌薬蛋白結合率と血清アルブミン値との相関に関しては、すべての薬剤で相関性は認められなかった。今回の成績からはアルブミン濃度以外の因子の関与が考えられ、新生児におけるアルブミンの薬剤結合能、binding site 数、新生児期に生理的に認められる高ビリルビン血症との関連などの検討が<sup>17)</sup>、今後必要であると考えられる。

今回検討した薬物は共通して、体内薬物量の 70% 以上が細胞外液中に存在する場合の分布容積の特徴を有し、臓器を 1 度通過する場合に濃度低下率が 30% 以下であるクリアランスの特徴を有すると推定されるものである。そのため、 $fuP$  の低下は、投与直後の遊離形ピーク濃度の上昇をもたらす可能性があるが、新生児においては小児より体重あたりの  $V_p$  が大きいことより、相殺されてその影響は小さくなっている可能性が推察される。また、遊離形薬物の AUC は固有クリアランスのみによって影響を受け、 $fuP$  の影響は受けない。半減期は  $V_p$ ,  $fuP$ ,  $CL_{intX}$  によって影響を受け、そのうち、 $fuP$  の上昇は半減期を短くする方向に働く。しかし、体重あたりの  $V_p$  の増加がその影響を相殺し、新生児における影響因子としては大きなものにはならない可能性が大きいと考えられる。

以上、新生児における抗菌薬の蛋白結合率について検討した成績を示した。新生児期に抗菌薬蛋白結合率が低下する傾向が認められた。しかし、血漿蛋白結合率の低下は、今回検討した抗菌薬の有効性、安全性には重大な影響を与えるものではないことが推定された。

#### 謝 辞

論文をまとめるにあたり、多大なるご協力とご指導、ご鞭撻を賜りました明治薬科大学薬剤学緒方宏泰教授、ならびに貴重な検体を提供してくれた小さな子どもたちとその保護者の方々に深謝するとともに、健やかな子どもたちの成長を心よりお祈りいたします。

#### 文 献

- 1) Routledge P A: Pharmacokinetics in children. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 34 ( Suppl A ) 19 ~ 24, 1994
- 2) 佐藤吉壮: 新生児感染症の抗菌薬療法。小児感染免疫 9: 43 ~ 48, 1997
- 3) 佐藤吉壮: 新生児(低出生体重児も含む)への投与。小児科診療 63: 1683 ~ 1691, 2000
- 4) Kragh-Hansen U: Molecular aspects of ligand binding to serum albumin. *Pharmacological Reviews* 33: 17 ~ 52, 1981
- 5) Blauer G, King T E: Interactions of bilirubin with bovine serum albumin in aqueous solution. *J Biol Chem*

- 245: 372 ~ 381, 1977
- 6) Jacobsen J, Brodersen R: Albumin-bilirubin binding mechanism. *J Bio Chem* 258: 6319 ~ 6326, 1983
- 7) 才川 勇, 保田 隆, 渡辺泰雄, 他: 新しいエステル型経口セフェム剤, T-2588 の実験動物における体内動態について。 *Chemother* 34 ( Suppl 2 ) 122 ~ 133, 1986
- 8) 駒井 亨, 河合賢司, 椿 秀美, 他: 経口用セフェム薬 CS-807 の実験動物における体内動態について。 *Chemother* 36 ( Suppl 1 ) 229 ~ 240, 1988
- 9) 柴田昌雄, 杉山 敏: 透析患者における薬剤の選択と投与方法。 *腎と透析* 19: 51 ~ 55, 1985
- 10) Aratani H, Tateishi H, Nagita S, et al: Studies on pharmacokinetics of cefotaxime. *Chemother* 28( Suppl 1 ): 65 ~ 72, 1980
- 11) Kimura Y, Nakashimizu H, Nakano M, et al: Pharmacokinetic characterization of 6315-S( Flomoxef ) in experimental animals. *Chemother* 35 ( Suppl 1 ): 161 ~ 175, 1987
- 12) Okumura K, Tsuji H, Takeda K, et al: Absorption, Distribution, Metabolism and Excretion of ceftazidime in Mice, Rats and Rabbits. *Chemother* 31( Suppl 3 ): 188 ~ 198, 1983
- 13) Kondo T, Yoshida K, Tanayama S: Metabolic fate of cefozopran hydrochloride, a new broad-spectrum cephalosporin, in rats and dogs. *Chemother* 41 ( Suppl 4 ) 81 ~ 85, 1993
- 14) 角田良孝, 上川眞巳, 高杉益充: セフェム系抗生物質 Ceftriaxone sodium の体内動態。 *化学療法の領域* 5: 68 ~ 73, 1989
- 15) 紀藤恭輔, 堀江 透: Aztreonam のタンパク結合に関する研究。 *診療と新薬* 22: 899 ~ 904, 1985
- 16) 緒方宏泰, 増原慶壮, 松本宜明: 臨床薬物動態学 薬物治療の適正化のために。丸善, 東京, 2000
- 17) Prober C G, Stevenson D K, Bemitz W E: The use of antibiotics in neonates weighing less than 1200 grams. *Pediatr Infect Dis J* 9: 111 ~ 121, 1990

## Protein binding ability of various antimicrobial drugs in neonates

Mitsuru Sando<sup>1)</sup>, Yoshitake Sato<sup>2)</sup>, Satoshi Iwata<sup>3)</sup>, Hironobu Akita<sup>4)</sup> and Keisuke Sunakawa<sup>5)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Pharmacy, General Ota Hospital, Society of Health Insurance of Fuji Heavy Industries Ltd, 29 5 Hachimancho, Ota, Gunma, Japan

<sup>2)</sup>Department of Pediatrics, General Ota Hospital, Society of Health Insurance of Fuji Heavy Industries Ltd.

<sup>3)</sup>Department of Pediatrics, National Tokyo Medical Center

<sup>4)</sup>Department of Pediatrics, St. Marianna University School of Medicine, Yokohama City Seibu Hospital

<sup>5)</sup>Department of Infectious Diseases, Kitasato University School of Medicine

We evaluated the influence of albumin on protein binding of antimicrobial drugs most widely used in neonates and the possible correlation between protein binding and gestational weeks or birth weight. Protein binding of ampicillin( ABPC ) in neonates was not associated with the amount of albumin, and was slightly higher than that in adults. Protein binding of cefotaxime( CTX ), flomoxef( FMOX ), ceftriaxone( CAZ ), cefozopran ( CZOP ), ceftriaxone( CTRX ), and aztreonam( AZT ) were similar to or lower than those in adults reported in the literature. Protein binding was compared between neonates born < 37 weeks of gestation and those born 37 weeks of gestation. Protein binding of CTX was significantly lower in neonates born < 37 weeks of gestation ( 19.7% ) than in those born 37 weeks of gestation ( 30.2% ) but protein binding of other drugs did not differ markedly between groups. Protein binding was also compared between neonates with birth weights of < 2,500 g and 2,500 g. Protein binding did not differ significantly for any drug between groups. Evaluation by gestational week or birth weight showed lower protein binding in premature neonates and low birth-weight neonates than in adults.

Pharmacokinetic parameters evaluated in this study suggest that an increase in the plasma drug-free form ratio does not affect the effectiveness or safety of antimicrobial drugs.