

【原著・臨床】

新生児における遊離ビリルビン濃度に与える抗菌薬の影響

山藤 満¹⁾・佐藤 吉壮²⁾・岩田 敏³⁾・秋田 博伸¹⁾・砂川 慶介⁵⁾¹⁾富士重工業健康保険組合総合太田病院薬剤部*²⁾富士重工業健康保険組合総合太田病院小児科³⁾国立病院東京医療センター小児科⁴⁾聖マリアンナ医科大学横浜西部病院小児科⁵⁾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10日受理)

新生児領域における遊離ビリルビン濃度に与える抗菌薬の影響について検討した。Ampicillin (ABPC), cefotaxime (CTX), flomoxef (FMOX) の3薬剤は総ビリルビン濃度に対する遊離形ビリルビン分率(遊離ビリルビン比(UB/TB))を増加させ, cefozopran (CZOP), ceftazidime (CAZ) の2薬剤はUB/TBの増加を中等度に増加させたが, ceftriaxone (CTRX), aztreonam (AZT) の2薬剤はほとんど影響を与えなかった。出生体重別の検討では, ABPC, CTX, FMOX, CAZ, CZOP, の5薬剤で低出生体重児においてUB/TBを増加させる傾向が認められたが, CTRX, AZTの2薬剤では体重によるUB/TBへの影響の差異は認めなかった。一方, コントロール群に比較しすべての薬剤投与時において総ビリルビン濃度は低値を示し, 有意差を認めた。一方, 遊離ビリルビン濃度もすべての薬剤投与時において低下傾向を示したが, その程度はわずかであることが認められた。以上の結果から, 今回検討した7種の抗菌薬はビリルビンの血漿蛋白結合を阻害する傾向は認められたが, 遊離形ビリルビン濃度をほとんど変化させず, 新生児領域での使用は安全性が高いと思われた。

Key words: neonate, antimicrobial agent, serum bilirubin

新生児期は生理的黄疸を認める時期であり, 細菌感染症を含め各種疾患により黄疸が増強することが知られている。また, 新生児の核黄疸(ビリルビン脳症)発生病序は未だ明確にされていないが, アルブミンと結合していない遊離ビリルビンの関与が考えられている。Sulfisoxazole, salicylateなどに代表される薬剤においては¹⁻⁴⁾, 投与された薬剤の多くがビリルビンの displacer として働き, 遊離ビリルビンの増加に伴う核黄疸発症の危険性を考慮する必要があるとする報告がある^{5,6)}。抗菌薬においても, Fink, Robertsonらはceftriaxone (CTRX)について^{7,8)}, 船戸はlatamoxef (LMOX)について^{9,10)}, ビリルビン displacer としての可能性を示唆している。これらの報告はいずれも *in vitro* での成績であり, *in vivo* の, 特に新生児での報告はほとんどない。一方, ビリルビンは主に肝代謝によって体内から消失し, そのクリアランスは消失能依存性を示す。しかも血漿蛋白に90%以上が結合しており, クリアランス値を含め薬物動態は血漿蛋白結合依存性を示す。その体内動態の特徴からすると, 血漿蛋白結合率の上昇により定常状態の総ビリルビン濃度は低下すること, しかし, 核黄疸発症の原因となる遊離形ビリルビン濃度には影響を与えないと推定される。しかし, *in vivo* の条件, 特に新生児に

において, 遊離形分率と合わせ, 遊離形ビリルビン濃度を測定した報告はほとんどない。そこで, 今回, 抗菌薬投与が遊離ビリルビン比および遊離ビリルビン濃度に与える影響について検討し, 若干の知見を得たので報告する。

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新生児入院患者を対象とした。対象とした患者背景は平均日齢 5.9 ± 6.3 , 体重は平均 $2,101.0 \pm 833.7$ gであった。

ビリルビン測定はUBアナライザーを用いて総ビリルビン濃度および遊離ビリルビン濃度を測定するとともに, 遊離ビリルビン濃度を総ビリルビン濃度で除した遊離ビリルビン比(以下UB/TB)を算出した。国内の新生児領域において使用頻度が高い薬剤であるampicillin (ABPC), cefotaxime (CTX), または新生児領域において用法用量の記載がある β ラクタム薬5剤, flomoxef (FMOX), ceftazidime (CAZ), cefozopran (CZOP), ceftriaxone (CTRX), aztreonam (AZT)を選択した。いずれ

Table 1. Number of samples

	Samples during administration	Samples after administration
ampicillin (ABPC)	270	226
cefotaxime (CTX)	262	83
flomoxef (FMOX)	59	18
caftazidime (CAZ)	79	82
cefozopran (CZOP)	80	41
ceftriaxone (CTRX)	155	193
aztreonam (AZT)	51	32
Control		819
Total		2,450

の抗菌薬も新生児領域における一般的な用法・用量として、20 mg/kg/dose を日齢 0 から 3 は 1 日 2 回、日齢 4 以降は 1 日 4 回 one shot 静注とした。ただし、CTRX は 20 mg/kg/dose を日齢 0 から 3 は 1 日 1 回、日齢 4 以降は 1 日 2 回 one shot 静注した。投与期間は予防投与の場合には感染症の可能性が否定あるいは予防投与の必要性がないと判断する時点まで投与し、感染症治療では炎症反応の陰性化を確認して投与終了とした。コントロール群として抗菌薬投与を行っていない症例から得られた 819 血清検体、7 種の抗菌薬を投与した症例における血清検体を含め合計 2,450 検体で総ビリルビン濃度、遊離ビリルビン濃度の測定、UB/TB の算出を行い、コントロール群と個々の抗菌薬投与群の間での平均値の比較検討を行った。Table 1 に抗菌薬別の血清検体数を示した。

UB/TB については、日齢ごとのコントロール群と抗菌薬投与群間の比較、出生児の体重 2,500 g 以上と未満の 2 群に分けた場合の日齢ごとの群間の比較、抗菌薬投与中と投与終了後 24 時間以降の平均値の比較、投与終了後の日齢ごとのコントロール群と抗菌薬投与群間の比較を検討した。また、総ビリルビン濃度、遊離ビリルビン濃度の比較においては、コントロール群、各抗菌薬投与群のすべての測定値の平均値による比較を行った。統計解析は 2 群間の平均値の比較では Student's t 検定で両側検定を行い、3 群以上の平均値の比較においては分散分析による F 検定によって平均値の群間の差異を統計的に検定した。また、分散分析において群間に有意差が認められた場合には、Dunnnett の方法による多重比較を行い、コントロール群と有意に異なる群を検出した。危険率 5% 未満 ($p < 0.05$) を有意とした。解析には、S-plus 6.0 (2001) (Insightful) を用いた。

II. 結 果

1. ABPC 投与群

ABPC 投与群における遊離ビリルビン比 (UB/TB) に与える影響を Fig. 1 に示した。検討したすべての日齢において、ABPC 投与群でコントロール群との比較において UB/TB は高値を示した。日齢 1 から日齢 9 までのすべての日齢で 1% 以下の危険率で有意差が認められた。

出生体重 2,500 g 以上の成熟児と 2,500 g 未満の低出生体重児の比較では、成熟児に比較して低出生体重児において UB/TB は有意に高値を示した。

ABPC 投与中と投与終了後 24 時間以降の UB/TB の比較では、投与終了後の UB/TB は投与中に比較して危険率 1% 以下で有意に低値を示した。また、投与中と投与終了後では日齢に大きく差があることから、投与終了後の UB/TB をコントロール群の同一の日齢で比較した。日齢 6, 7, 11 で有意差を認めるのみで、UB/TB の差は投与中と比較して小さい傾向が認められた。

2. CTX 投与群

CTX 投与群における UB/TB に与える影響を Fig. 2 に示した。すべての日齢において UB/TB はコントロール群に比較して高値を示し、日齢 1, 3, 5, 6, 7 では 1% 以下、日齢 2, 4 では 5% 以下の危険率で有意差を認められたが、UB/TB の値はアンピシリン投与時に示されたほど高値ではなかった。

出生体重による比較では ABPC 同様に低出生体重児において高値を示した。

CTX 投与中と投与終了後 24 時間以降の UB/TB の比較では、投与終了後の UB/TB は投与中の UB/TB に比較して危険率 1% 以下で有意に低値を示した。投与終了後の UB/TB をコントロール群の同一の日齢で比較した成績ではすべての日齢において有意差は認められず、薬剤が wash out された後は影響が残らないことが示唆された。

3. FMOX 投与群

FMOX 投与群における UB/TB に与える影響を Fig. 3 に示した。UB/TB 値のコントロール群との比較では、日齢 1, 7, 8, 9 で 1% 以下、日齢 6 で 5% 以下の危険率で有意差が認められたが、日齢 2, 3, 4, 5 では有意差が認められなかった。出生体重による比較では、低出生体重児において高値を示す傾向は認められたが有意差は検出されなかった。

FMOX 投与中と投与終了後 24 時間以降の UB/TB の比較では、投与終了後の UB/TB は投与中に比較してやや低値を示したが有意差は認められなかった。投与終了

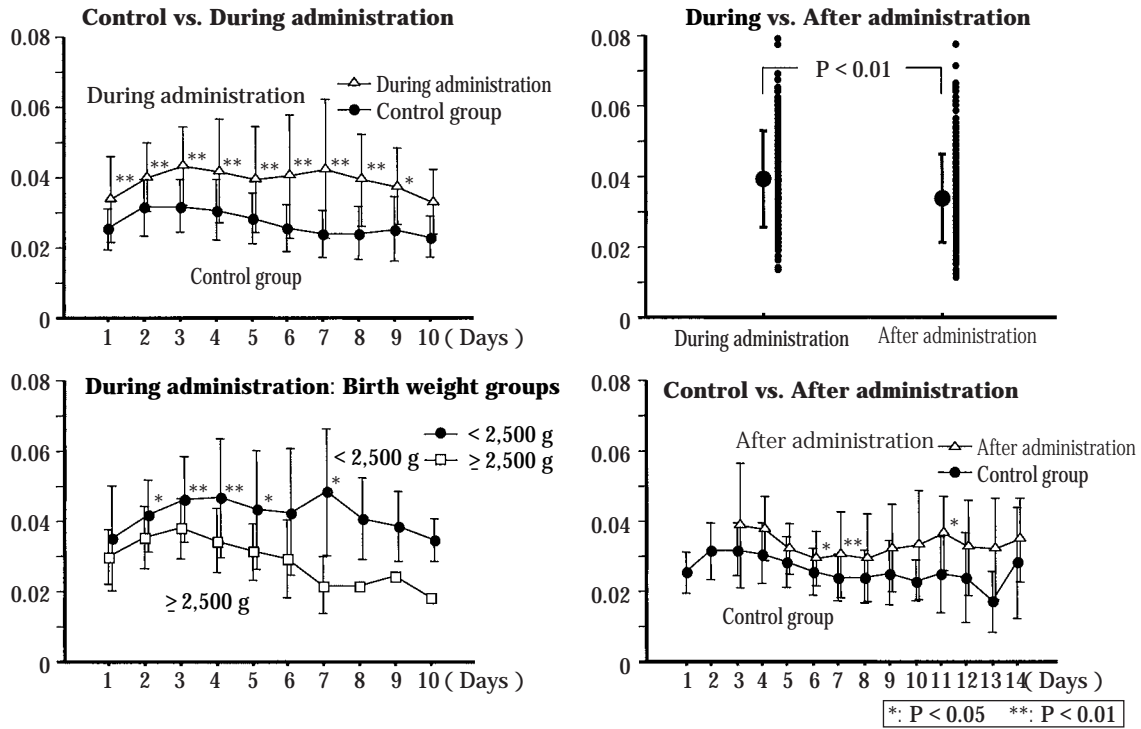


Fig. 1. Effects of antimicrobial drugs on ratio of unbound bilirubin to total bilirubin (UB/TB) <ABPC>.

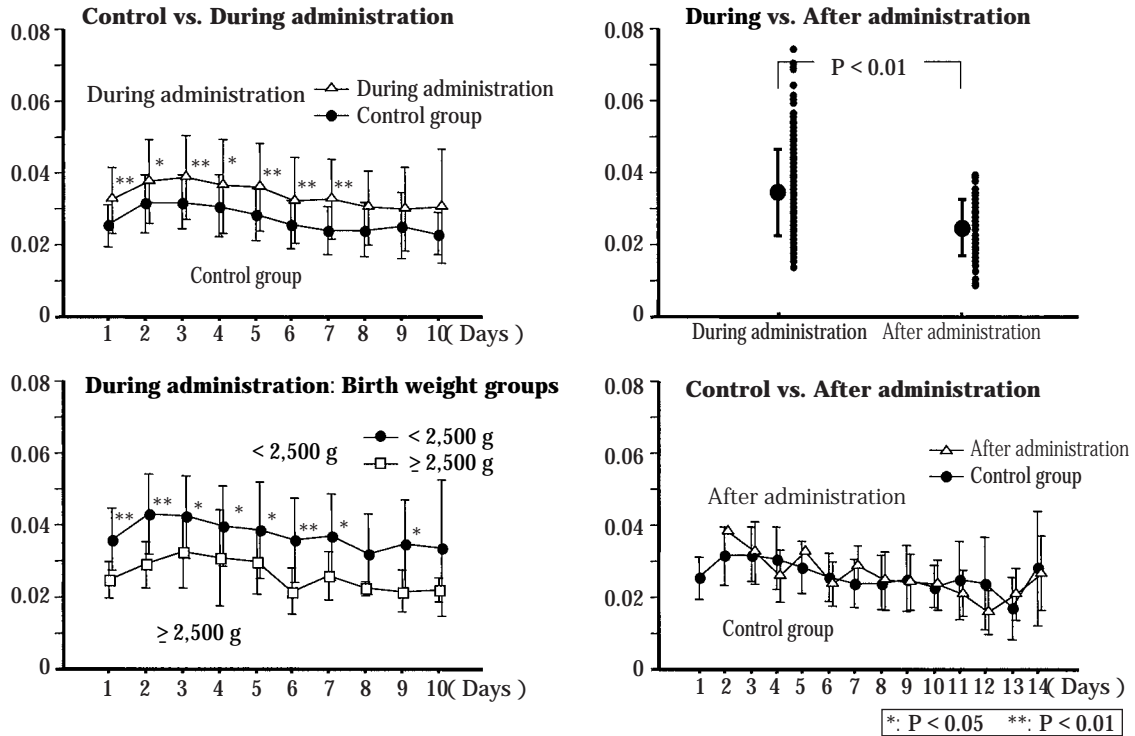


Fig. 2. Effects of antimicrobial drugs on ratio of unbound bilirubin to total bilirubin (UB/TB) <CTX>.

後のUB/TBをコントロール群の同一の日齢で比較した結果では、日齢7以外では有意な差を認めなかった。

4. CAZ 投与群

CAZ 投与群におけるUB/TBに与える影響を Fig. 4 に

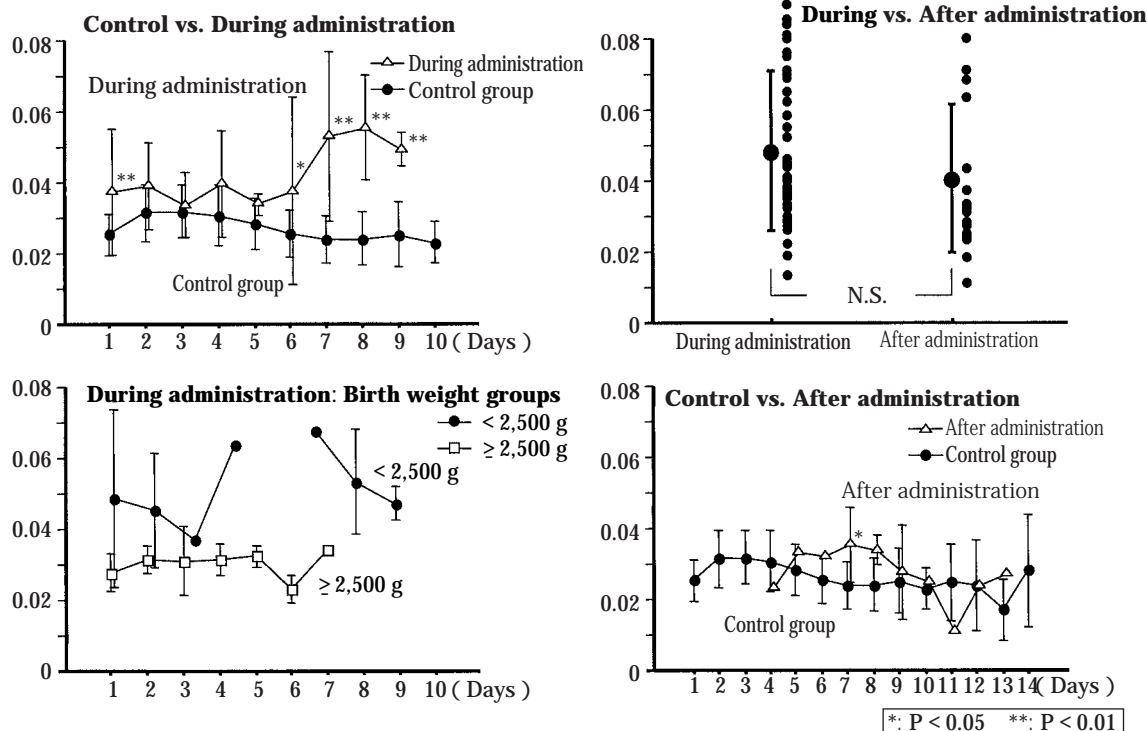


Fig. 3. Effects of antimicrobial drugs on ratio of unbound bilirubin to total bilirubin (UB/TB) <FMOX>.

示した。日齢5, 6で5%以下の危険率でコントロール群に対し有意差が認められたが, 他の日齢では有意な差を認めなかった。

出生体重による比較では日齢4で5%以下の危険率で両群間に有意差を認めたのみでその他の日齢では有意差を認めなかった。

CAZ投与中と投与終了後24時間以降のUB/TBの比較では, 投与終了後のUB/TBは投与中に比較して危険率1%以下で有意に低値を示した。投与終了後のUB/TBをコントロール群の同一の日齢で比較した成績ではすべての日齢において有意差は認められなかった。

5. CZOP投与群

CZOP投与群におけるUB/TBに与える影響をFig. 5に示した。日齢1, 2, 7でコントロール群に対し5%以下の危険率で有意差を認めたが, 他の日齢では差は認められなかった。他の薬剤に比較してコントロール群との差は比較的小さい傾向にあった。

出生体重による比較では低出生体重児において高値を示したが, 日齢2のみで両群間に有意差を認めた。

CZOP投与中と投与終了後24時間以降のUB/TBの比較では, 投与終了後のUB/TBは投与中に比較して危険率1%以下で有意に低値を示した。投与終了後のUB/TBをコントロール群の同一の日齢で比較した成績ではすべての日齢において有意差は認められなかった。

6. CTRX投与群

CTRX投与群におけるUB/TBに与える影響をFig. 6に示した。すべての日齢でコントロール群に対し有意差は認められず, コントロール群との差は少ないと思われた。

出生体重による比較でも成熟児と低出生体重児に大きな差は認められなかった。

CTRX投与中と投与終了後24時間以降のUB/TBの比較では, ほとんど差を認めなかった。投与終了後のUB/TBをコントロール群の同一の日齢で比較した成績では日齢3, 5, 6, 7で有意差を認めたが, 平均値の差は小さかった。

7. AZT投与群

AZT投与群におけるUB/TBに与える影響をFig. 7に示した。今回検討した7薬剤の中ではコントロール群との差は最も小さく, すべての日齢で有意差は認めなかった。

出生体重による比較では他の6薬剤とは逆に低出生体重児においてUB/TBは低値を示す傾向がみられたが, 有意差は認められなかった。

AZT投与中と投与終了後24時間以降のUB/TBの比較では, CTRXと同様にほとんど差を認めなかった。投与終了後のUB/TBをコントロール群の同一の日齢で比較した成績ではすべての日齢において有意差は認められなかった。

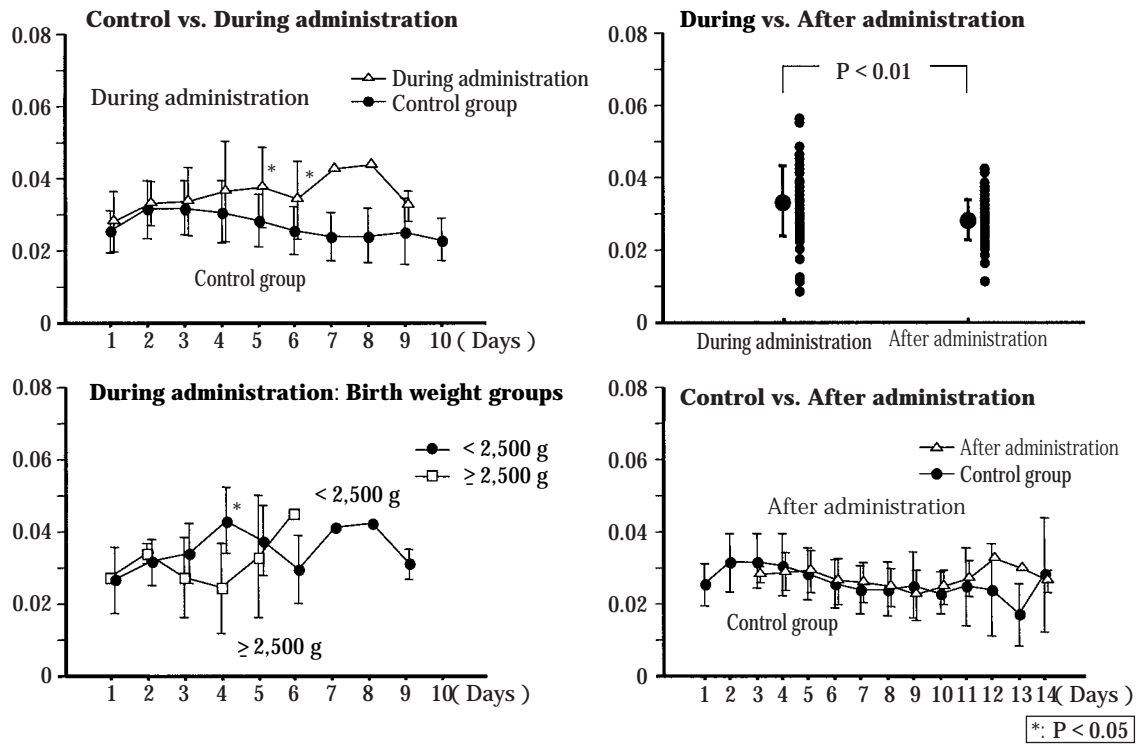


Fig. 4. Effects of antimicrobial drugs on ratio of unbound bilirubin to total bilirubin (UB/TB) <CAZ>.

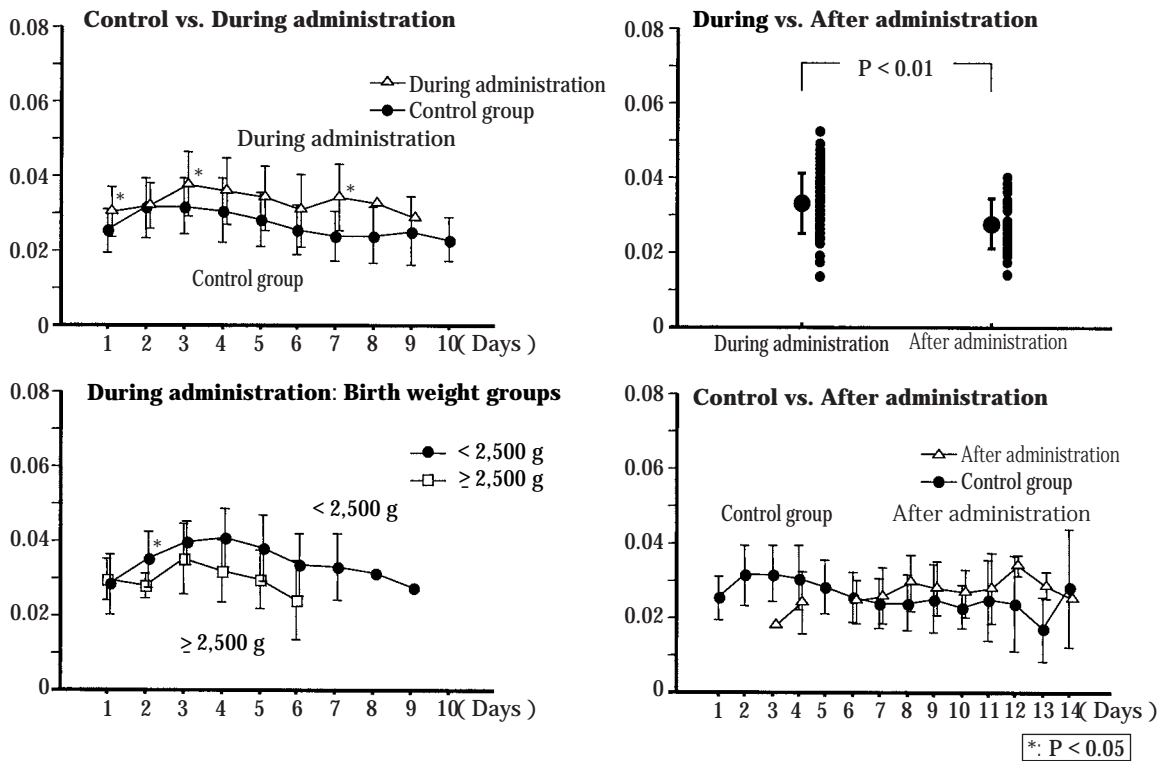


Fig. 5. Effects of antimicrobial drugs on ratio of unbound bilirubin to total bilirubin (UB/TB) <CZOP>.

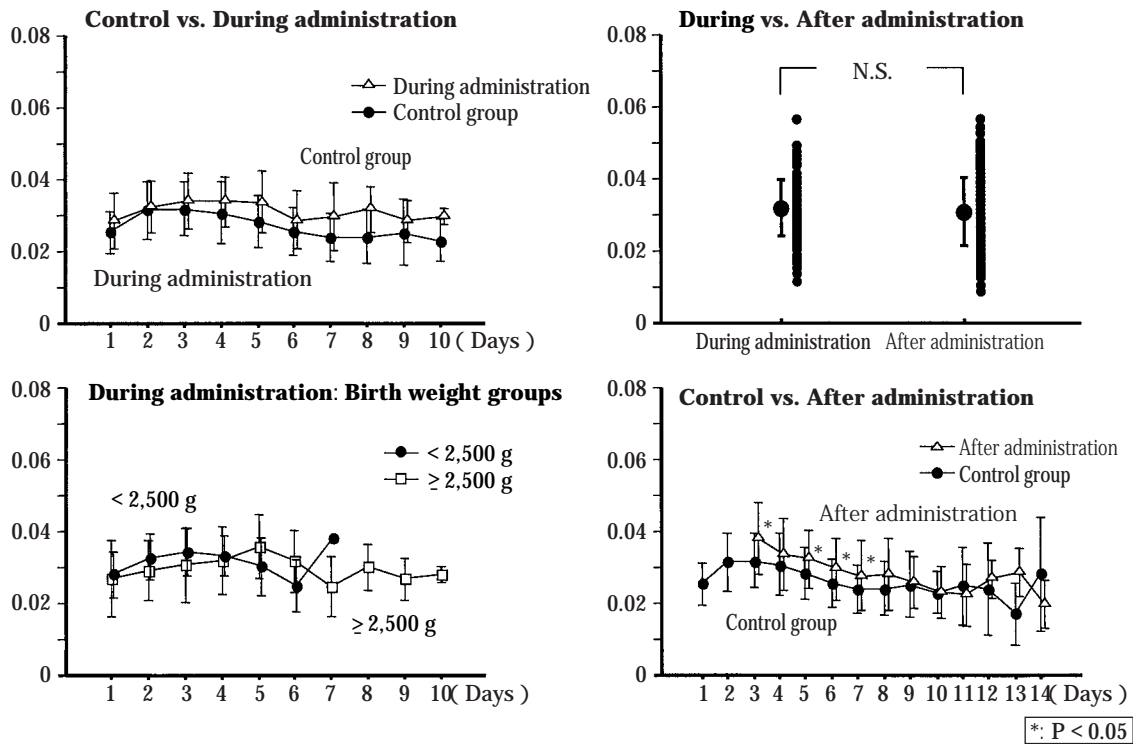


Fig. 6. Effects of antimicrobial drugs on ratio of unbound bilirubin to total bilirubin. (UB/TB) < CTRX >

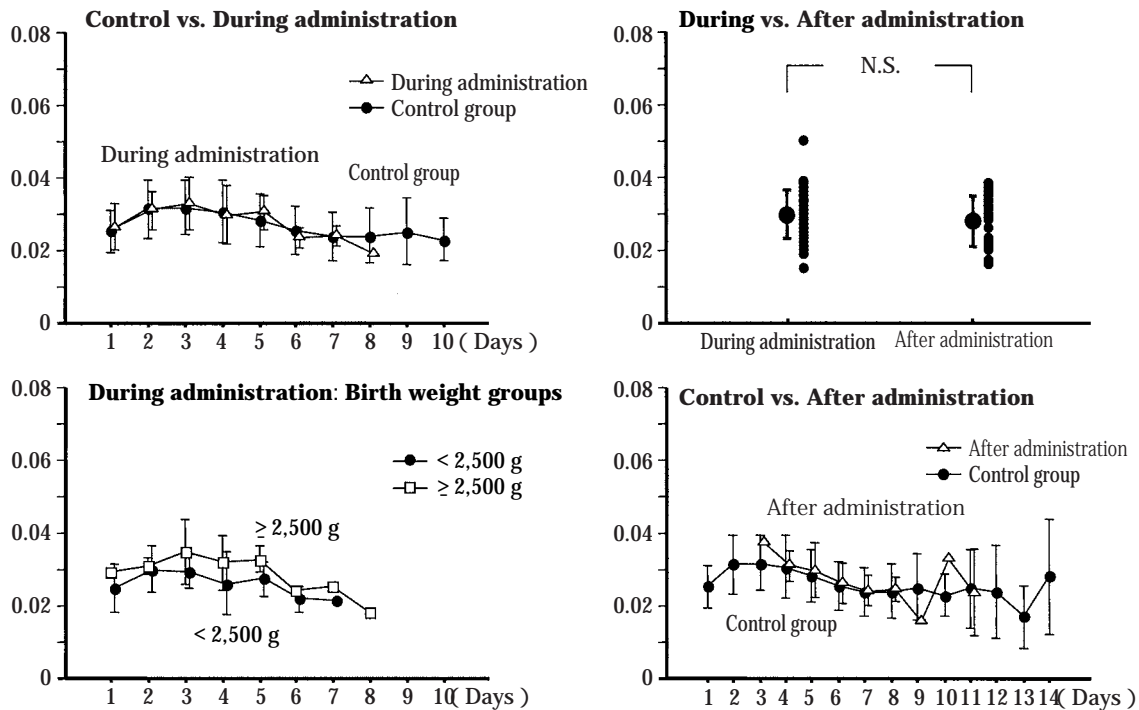


Fig. 7. Effects of antimicrobial drugs on ratio of unbound bilirubin to total bilirubin. (UB/TB) < AZT >

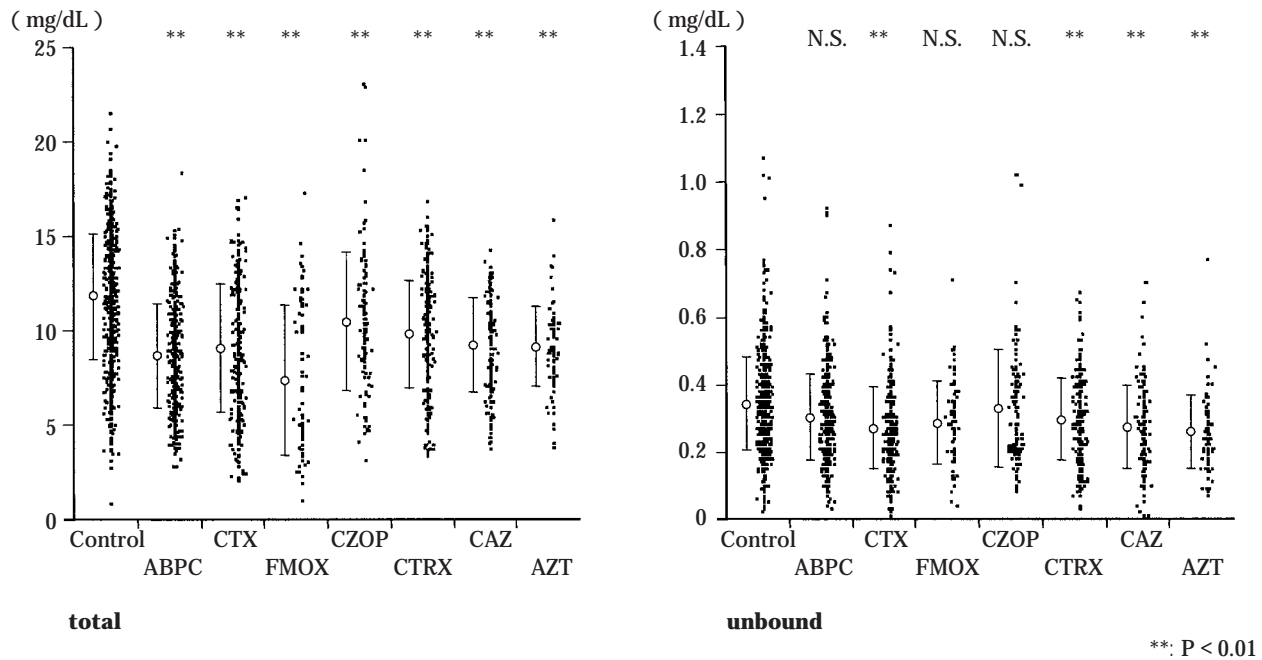


Fig. 8. Total and unbound bilirubin at antimicrobial drug administration.

8. 各種抗菌薬投与時における総ビリルビン濃度と遊離ビリルビン濃度

測定期間中、コントロール群においては測定した全期間においてUB/TBは経時的に変化する傾向は認められなかったため、全検体を対象に総ビリルビン濃度と遊離ビリルビン濃度の平均値を算出した。一方、各抗菌薬投与群においては投与中はUB/TB値はほぼ一定値を示したことから、投与終了後にUB/TBが低下する場合は認められたことから、抗菌薬投与期間中の総ビリルビン濃度および遊離ビリルビン濃度の平均値を算出した。コントロール群と各抗菌薬投与時の総ビリルビン濃度と遊離ビリルビン濃度およびその平均値をFig. 8に示した。

総ビリルビン濃度はコントロール群では1.0~21.7 mg/dLに分布し平均 11.9 ± 3.3 mg/dLであり、ABPCでは3.0~18.5 mg/dLに分布し平均 8.7 ± 2.7 mg/dL、同様にCTXでは2.4~17.2 mg/dLに分布し平均 9.0 ± 3.4 mg/dL、FMOXでは2.5~17.5 mg/dLに分布し平均 7.2 ± 3.6 mg/dL、CZOPでは3.3~23.2 mg/dLに分布し平均 10.4 ± 4.1 mg/dL、CTRXでは3.5~15.7 mg/dLに分布し平均 8.9 ± 3.1 mg/dL、CAZでは3.9~14.4 mg/dLに分布し平均 9.5 ± 2.6 mg/dL、AZTでは4.0~16.0 mg/dLに分布し平均 8.9 ± 2.4 mg/dLであった。コントロール群と比較してすべての薬剤投与時において総ビリルビン濃度は低値を示し、0.1%以下の危険率で有意差を認めた。

一方、遊離ビリルビン濃度はコントロール群では0.03~1.08 mg/dLに分布し平均 0.34 ± 0.14 mg/dLであり、ABPCでは0.04~0.93 mg/dLに分布し平均 0.33 ± 0.15 mg/dL、同様にCTXでは0.02~0.88 mg/dLに分布

し平均 0.28 ± 0.12 mg/dL、FMOXでは0.06~0.72 mg/dLに分布し平均 0.30 ± 0.13 mg/dL、CZOPでは0.09~1.03 mg/dLに分布し平均 0.34 ± 0.19 mg/dL、CTRXでは0.04~0.68 mg/dLに分布し平均 0.28 ± 0.13 mg/dL、CAZでは0.02~0.71 mg/dLに分布し平均 0.28 ± 0.15 mg/dL、AZTでは0.08~0.78 mg/dLに分布し平均 0.26 ± 0.13 mg/dLであった。遊離ビリルビン濃度もコントロール群と比較してすべての薬剤投与時において低値を示したが、ABPC、CZOP、FMOXは有意差を認めず、CTX、CAZ、CTRX、AZTにおいて0.1%以下の危険率で有意差を認めた。しかし、統計的に有意差を認めた場合にも、遊離ビリルビン濃度の低下はわずかであった。

以上の結果より抗菌薬併用により総ビリルビン濃度が大きく低下し、遊離ビリルビン濃度はわずかに低下していることが明らかとなった。

III. 考 察

細菌感染症などで核黄疸発症のリスクが高まる病態での薬物投与^{5,6)}、遊離ビリルビン濃度に与える影響を考慮することが必要である。核黄疸とは血清ビリルビンの上昇により大脳基底核を中心に黄染をきたし脳細胞が侵される病態であり、特有な中枢神経症状と典型的な後遺症を残す新生児領域における重篤な疾患のひとつである。低出生体重児においては特徴的な症状を示さない症例もあり、ビリルビン脳症といわれつつある。

新生児領域において生理的に黄疸を有することは周知の事実であり、その治療指標として総ビリルビン濃度、遊離ビリルビン濃度が使用されている。アルブミンと結合していない遊離ビリルビンは血液脳関門透過性を有し

脂溶性で細胞毒性をもつため重要な指標となるが、その測定には現在臨床で応用可能な機器としてはビリルビンの酵素酸化による吸光度の変化を利用する peroxidase oxidation 法の UB アナライザーのみである。われわれの施設では総ビリルビン濃度、遊離ビリルビン濃度の双方を新生児高ビリルビン血症の治療指標として用いている。

遊離ビリルビン比の上昇では、ABPC, CTX, FMOX の 3 薬剤において認められ、CZOP, CAZ の 2 薬剤において中等度、CTRX, AZT の 2 薬剤においてはほとんど認められなかった。

出生体重の影響の検討では、CTRX, AZT の 2 薬剤では成熟児と低出生体重児の間には遊離ビリルビン比の差異は認められなかったが、他の 5 薬剤では低出生体重児で高値を示す傾向が認められた。

今回のわれわれの検討では 7 薬剤ともに薬剤投与終了後は遊離ビリルビン比がコントロール群と比べ有意差は消失することから、薬剤投与により遊離ビリルビン比は上昇することが示唆された。

遊離ビリルビン比と同時に、総ビリルビン濃度、遊離ビリルビン濃度の変化を検討した。コントロール群に比較しすべての薬剤投与時において総ビリルビン濃度は低値を示し、0.1% 以下の危険率で有意差を認めた。一方、遊離ビリルビン濃度はわずかに低下していることが認められた。

一般的に薬剤の血漿蛋白結合率が高く、遊離形分率として 0.2 以下の薬物は薬物動態の視点からは蛋白依存性 (binding sensitive) 薬物といわれる¹³⁾。ビリルビンは主に肝代謝によって体内から消失し、そのクリアランスは消失能依存性を示す。しかも血漿蛋白に 90% 以上が結合しており、蛋白結合依存性の特徴を示す。ビリルビンは生体内では平均的には一定の速度 (R0) で血中に放出され、それと同じ速度で血中から消失することから一定の血中平均総濃度 Cpssave が保たれている。Cpssave および血中平均遊離形濃度 Cpssavef は次式で表される。

$$Cpssave = R0/CLH = R0/(fuB \cdot CLintH)$$

$$Cpssavef = R0/CLHf = R0/CLintH$$

ここで、CLH は血中総濃度に基づく肝クリアランス、CLHf は血中遊離形濃度に基づく肝クリアランス、fuB は血中遊離形分率、CLintH は肝固有クリアランスである。

上記関係式でわかるように、その体内動態の特徴からすると、血中遊離形分率 (fuB) の上昇により定常状態の総ビリルビン濃度 (Cpssave) は低下すること、しかし、核黄疸発症の原因となる遊離形ビリルビン濃度 (Cpssavef) には影響を与えないと推定される。

今回のわれわれの成績よりビリルビンは binding sensitive な物質であり、各薬剤との併用により、遊離ビリルビン比、すなわちビリルビンの血漿遊離形分率は上昇す

るが、一方で総ビリルビン濃度が低下し、遊離形ビリルビン濃度の変化はわずかであることがわかった。この結果は、薬物動態理論から推定された内容と一致していた。Fink, Robertson ら^{7,8)}、船戸^{9,10)}が報告しているように *in vitro* においては蛋白結合率が高い薬剤では遊離ビリルビン濃度の上昇が認められるが、*in vivo* ではその影響は認められず今回検討した 7 種の抗菌薬の新生児領域での使用は安全性が高いと思われる。

以上、新生児における抗菌薬の遊離ビリルビン濃度を与える影響について検討した成績を示した。一般臨床で使用される投与量においては、検討した 7 剤の抗菌薬は明らかなビリルビン遊離を認めなかった。

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) Bratlid D, Bergan T: Displacement of albumin-bound antimicrobial agents by bilirubin. *Pharmacol* 14: 464 ~ 472, 1976
- 2) Josephson B, Furst P: Sulfonamides competing with bilirubin for conjugation to albumin. *Scand J Clin Lab Invest* 18: 51 ~ 63, 1966
- 3) Kunin C M: Inhibitors of penicillin binding to serum proteins. *Antimicrob Agents Chemother* 10: 338 ~ 343, 1964
- 4) Nyhan W L, Lampert F: Response of the fetus and newborn to drugs. *Anesthesiol* 26: 487 ~ 500, 1965
- 5) Benson J M, Boudinot F D, Pennel A T, et al: In Vitro Protein Binding of Cefonicid and Cefroxime in Adult and Neonatal Sera. *Antimicrob Agents Chemother* 37: 1343 ~ 1347, 1993
- 6) Martin E, Fanconi S, Kalin P, et al: Ceftriaxone-bilirubin-albumin interactions in the neonate; an *in vivo* study. *Eur J Pediatr* 152: 530 ~ 534, 1993
- 7) Fink S, Karp W, Robertson A: Ceftriaxone effect on bilirubin-albumin binding. *Pediatrics* 80: 873 ~ 875, 1987
- 8) Robertson A, Fink S, Karp W: Effect of cephalosporins on bilirubin-albumin binding. *J Pediatr* 112: 291 ~ 294, 1988
- 9) 船戸正久: ビリルビンの displacer. *小児臨床* 39: 1566 ~ 1572, 1986
- 10) 船戸正久: アルブミンとビリルビンの相互作用. *小児内科* 19: 155 ~ 162, 1987
- 11) Besunder J B, Reed M D, Blumer J L: Principles of drug biodisposition in the neonate; A critical evaluation of the pharmacokinetic-pharmacodynamic interface (Part I) *Clin Pharmacokin* 14: 189 ~ 216, 1988
- 12) Hayton W L, Stoeckel K: Age-Associated Changes in Ceftriaxone Pharmacokinetics. *Clin Pharma-*

cokin 11: 76 ~ 86, 1986
13) 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

Influence of antimicrobial drugs on free bilirubin concentration in neonates

M. Sando¹⁾, Y. Sato²⁾, S. Iwata³⁾, H. Akita⁴⁾ and K. Sunakawa⁵⁾

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

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

³⁾Department of Pediatrics, National Tokyo Medical Center

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

⁵⁾Department of Infectious Diseases, Kitasato University School of Medicine

We evaluated the influence of antimicrobial drugs on free bilirubin concentration in neonates. ABPC, CTX, and FMOX increased the free bilirubin concentration ratio to total bilirubin concentration [free bilirubin ratio (UB/TB)], while CZOP and CAZ moderately increased UB/UT. CTRX and AZT affected UB/TB negligibly. Evaluation by birth weight showed a slight increase in UB/UT by ABPC, CTX, FMOX, CAZ, and CZOP in neonates with low birth weight, but CTRX and AZT had no influence on UB/UT. Total bilirubin concentration was significantly decreased compared to the control group after drug administration, while free bilirubin concentration was decreased only slightly. These results suggest that the 7 antimicrobial drugs slightly reduced plasma protein binding but negligibly influenced free bilirubin concentration and may thus be safe for use in the neonates.