

〈総説〉

小児の成熟度を考慮した薬物動態と抗菌化学療法

辻 泰弘

Pharmacokinetics of Antimicrobial Chemotherapy Based on Maturation in Children

Yasuhiro TSUJI

Center for Pharmacist Education, School of Pharmacy, Nihon University

(2020年9月30日受付・2020年11月24日受理)

要 旨

数値上、小児と成人を比較した場合に最も大きく異なるものは体重である。ヒトは全ての生理機能が完全に備わった状態で生まれてくるわけではなく、生後の発達に伴い必要な生理機能を獲得する。成人を100%とすると、腎機能の指標である糸球体濾過速度の成熟度は出生時点において成人の25-40%程度であるが、出生後1年で90%程度まで成熟し、出生後2年で成人と同程度となる。本稿では、生物のエネルギー代謝、小児から大人への成熟度および小児における薬物動態の基本的な考え方を述べた後、抗菌薬の投与設計について概説する。

Key words : 薬物動態, 成熟度, サイズ, 小児, 抗菌化学療法

はじめに

2015年12月、日本政府は「国際的に脅威となる感染症対策関係閣僚会議」の中で、「医療分野における抗菌薬の適正な使用を推進すること」を公表した。感染症に對峙し「化学療法を再考する」ことは医療および生命科学に精通する者に課せられた大きな命題である。従来より薬物治療の基本は、効果・副作用、疾患の症状および進行具合などの薬力学(pharmacodynamics, PD)を第一に見極めながら、そこから、逆算的に薬物血中濃度、投与回数、1回投与量などの薬物動態(pharmacokinetics, PK)を考慮することからはじまる。

小児を対象にしたPK/PDに関する臨床研究は、成人におけるPK/PD研究と比較して報告が少ない。この理由は明白であり、小児における不必要な薬剤の曝露や侵襲を可能な限り控えなければならないからである。従って、小児患者における薬物治療ではPK/PDについての少ない情報をもとに、成人におけるデータを上手く外挿することで適切な投与設計を行う必要がある。その一方で、小児における投与設計では、PKにおける成人との差異にのみ注目が集められがちである¹⁾。小児患者では急速な身体および生理機能の成長に伴い、PKだけでは

なくPDも成人と比較して急速に変動するため、成長・成熟度を考慮した投与設計を行わなければならない。小児と成人では、ターゲットとすべきPK/PDパラメータが異なるため、小児を対象としたPK/PD研究を基に適切なターゲットを設定するべきである²⁾。

小児と成人のPKとPDの差異には、生理学的因子が関連していることが少なくない。例えば、体組成、全身の水分量、タンパク結合、シトクロムP450の発生、消化管運動や消化管内のpH、小児期において、吸収・分布・代謝・消失(ADME)に顕著な変化をもたらす全ての臓器機能(例：腎機能や肝機能)等の変動が挙げられる。本稿では、小児の成熟度と成人との体格の違いに着目し、「生物のサイズと成熟度」に関する基本的理論を述べた後、代表的な院内感染症であるメチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)感染症に対する小児投与設計について概説する。

小児における年齢の考え方

医療法施行規則第十六条第一項第四号に規定する「小児」とは具体的に何歳から何歳までと限定するものではなく、通常小児科において診療を受ける者をいう。児童福祉法第四条では満18歳までを小児としている。また、厚生労働省は「医療用医薬品の添付文書等の記載要領の

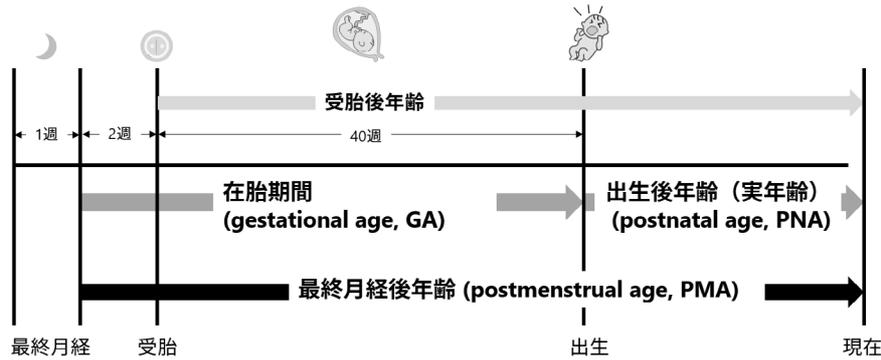


図1 小児における年齢の指標

留意事項について」のなかで³⁾、小児等の年齢の目安を以下のように定義している。①新生児とは、出生後4週未満の児とする。②乳児とは、生後4週以上、1歳未満の児とする。③幼児とは、1歳以上、7歳未満の児とする。④小児とは、7歳以上、15歳未満の児とする。

小児の場合、数えはじめの基準点をどこに置くかによって、いくつかの“年齢”の指標が定義されている(図1)。最も一般的な指標である実年齢、すなわち“出生後年齢 (postnatal age, PNA)”は出生した瞬間を基準として数える。生物の個体発生から考えると、出生時には個体発生してから一般的な新生児で既に40週が経過している。実は、出生までの期間にも胎児の生理機能の成熟は進んでいる。出生までの期間が異なれば成熟度も異なるがPNAではそれを考慮することが出来ない。一方、生物としての時間は受胎した瞬間に始まる。従って、最も生物学的年齢を正確に表す指標は受胎後年齢であるが、受胎した瞬間を正確に把握することは出来ない。女性の多くは最終月経の期間を把握しており、受胎は最終月経が終了してから平均して2週間後に起こる。そこで、生物学的年齢を表す指標として“最終月経後年齢 (postmenstrual age, PMA)”を用いることが推奨されている⁴⁾。最終月経後から出生までの期間は在胎期間 (gestational age, GA) と呼ばれており、PMAはGAとPNAの和で求められる (Equation 1)。

$$\begin{aligned} \text{最終月経後年齢 (PMA)} = \\ \text{在胎期間 (GA)} + \text{出生後年齢 (PNA)} \end{aligned} \quad \text{Equation 1}$$

サイズ, アロメトリースケールリング (allometric scaling)

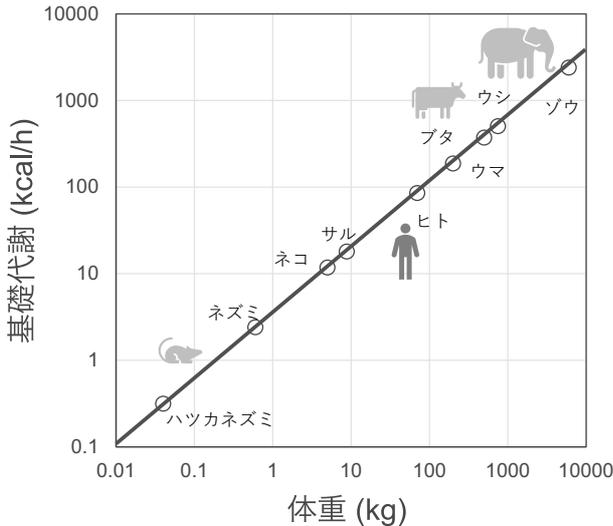
小児から大人への成熟度を理解するまえに、生物のエネルギー代謝について詳述する。生物代謝のサイズスケールリング則は、生物学における最も普遍的な規則の一つである⁵⁾。近年、個体の代謝を生態系レベルにスケールアップして生態系の構造と機能の関係を理解する試みが注目されている⁶⁾。地球上に存在した、もしくは存在する全ての生物(動植物)は、微小な微生物から巨大な樹木まで体の大きさ(体のサイズ)の違いという特徴を

有し、重量の最小と最大の間には約10²⁰倍もの違いがある。さらに、生物の多くは同種の成熟した個体よりも小さな体のサイズで生まれた後、成長に伴い体のサイズは上限まで増大する。無論、この理論は小児と成人における代謝量差異の説明にも応用されている。ヒトの一生を80年と考えたとき、ヒトでは受胎後から20歳前後までの短期間で体のサイズの変化が訪れ、それ以降の約60年はサイズの上限を推移する。体のサイズの最も一般的な指標は、生物個体の体質量(本稿では単に体重とする)である。体重は生物個体の構造や形の違いをあまり考慮せず、容易に的確な値を得ることができる。身長も併せて考慮することで、脂肪量および筋肉量が推算できることに加えて、食物の摂餌量などとの関連性が強いのである。実際に、数多くの形態や生理学的な形質と体重との間に明確な関係が存在していることが経験的に知られており、投与設計に関わる個別の患者のPKパラメータの予測に体重が用いられることが多い⁷⁻⁹⁾。

生物個体が生きていくために必要な単位時間当たりのエネルギー量であるエネルギー代謝量は体のサイズとアロメトリー (allometry) な関係であることが知られている。ここで重要な点は、これらのスケールリング関係が以下で示すアロメトリー式 (allometric equation) で表され (Equation 2)、動物種に依らず普遍則を示すことである。

$$Y = a \times W^b \quad \text{Equation 2}$$

ここで、Yは従属変数(ここでは基礎代謝)、Wは独立変数(ここでは体重)、aはスケールリング定数 (scaling constant) およびbはスケールリング指数 (scaling exponent) と呼ばれ、いずれも定数である。エネルギー代謝の単位はジュールやワットで表されるが、一般に認知されているキロカロリーを用いて説明する。aのスケールリング定数は報告によって異なるが、ここではスケールリング定数aを3.5¹⁰⁾、体重(kg)を70と仮定すると、ヒトの1日基礎代謝量は2,000 kcalと説明できる (Equation 3)。



文献 5, 10, 15) を参考に著者が作図した。

図2 哺乳類における体重当たりの基礎代謝の関係

$$2,000 \text{ (kcal/day)} \approx 3.5 \times 70 \text{ (kg)}^{3/4} \times 24 \text{ (h)} \quad \text{Equation 3}$$

*文献¹⁰⁾ のスケーリング定数はワット (W) で記載されていたため、1 kcal/h=1.163 W として換算した。

このように、基礎代謝と体重は線形に変動するわけではない。恒温動物の体重 (kg) と基礎代謝 (kcal/h) の関係は、体重が2倍、3倍と大きな動物になれば、代謝量も比例して2倍、3倍になるのではなく、実際には、体重の3/4乗した分しか増加しないアロメトリーな関係が成立する (図2)。すなわち、生物種が異なる間でも、同じ種の間でも体のサイズ (体重) が異なれば、基礎代謝は異なる。代謝のサイズスケーリング則とは、生物の代謝速度が体のサイズの3/4乗に比例して増加することを示す経験則である⁵⁾。3/4という数字は、生物個体によってエネルギー代謝量が体のサイズとともに増える一方、体重当たり (/kg) のエネルギー代謝量は相対的に減少するという関係を表している。アロメトリースケーリングでは、このbが重要な意味を持っている。例えば、b>1であれば、YはWに従って指数関数的に増加する。また、b=1であれば、YはWに従って直線的に増加する。b<1の場合は、Wが小さい範囲において、Yが大きく増加し、Wが大きい範囲では、Yは増加が小さくなる。従って、b<1の時のY (基礎代謝) は、W (体重) が大きくなるほど、b=1の時のY (基礎代謝) との乖離が大きくなる。これはヒトにおける小児と成人の関係にもあてはまる (図3)。

臓器の成熟度と薬物の代謝能力

小児は大人を縮小しただけの「小さな大人」ではない。早産児の1kgから第二次成長期後の70kgまで体重に

約70倍の差があるだけでなく、発達段階によって身体・臓器各部の成熟度も異なる。すなわち、ある時点での生物学的な成熟 (到達) 度は人によって異なり、これは暦年齢とは必ずしも一致しない。小児期とは、成人となるまでの成長・発達が連続した状態 (過程) である。新生児期から青年期に至るまで、その体重・体表面積の大きな変化、臓器の成長・発達、薬物動態の変化、精神・知能の発達などが続いていく。ヒトは全ての生理機能が完全に備わった状態で生まれてくるわけではなく、生後の発達に伴い必要な生理機能を獲得する¹¹⁾。成人を100%とすると、腎機能の指標である糸球体濾過速度の成熟度は出生時点において成人の25-40%程度であるが、出生後1年で90%程度まで成熟し、出生後2年で成人と同程度となる (図4)¹²⁾。また、代謝酵素の発現量は酵素によって期間は異なるが、およそ12歳までの間に成人と同程度となる^{2, 11)}。すなわち、生理機能だけに着目すれば、一般的に多くの12歳以上の小児は、成人とほぼ同程度とみなすことができる。このように小児の臓器は、生後間もなくからの数年間で急激に変動し、成人の値に近づくにつれて徐々にその変動が緩やかになる。臓器の成熟度は成人の値を100%として何%の機能を有しているかという割合で表される。この割合を成熟度 (%) とおくと、成熟度は年齢が低い範囲では大きく変動し、年齢が高くなるにつれて100%に漸近 (ぜんきん) する曲線を描く。そこで、臓器の成熟度は、年齢によって成熟度が変動するシグモイドモデルを用いて表される。

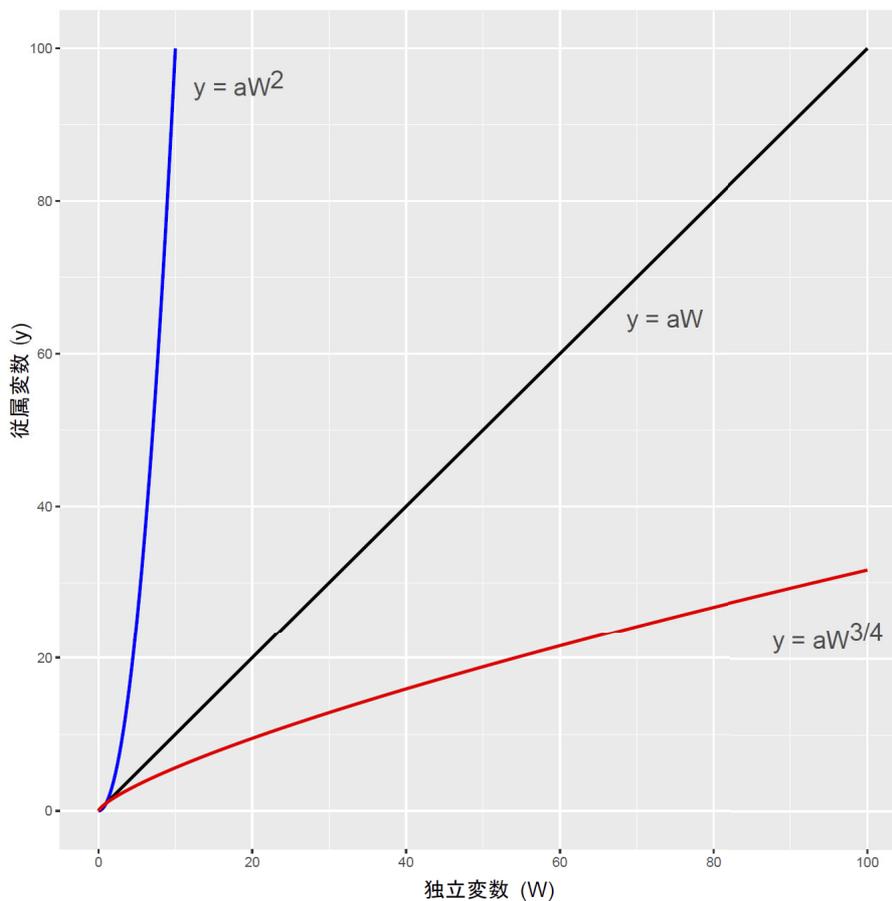
年齢によって成熟度が変動するシグモイドモデルを用いて表される (Equation 4)。

$$\text{成熟度 (\%)} = \frac{\text{年齢}^\gamma}{\text{年齢}_{50}^\gamma + \text{年齢}^\gamma} \times 100 \quad \text{Equation 4}$$

ここで、 γ はヒル係数と呼ばれ、成熟度の値がどの程度急激に変化するかを定めるものである。年齢₅₀は成人の50%の機能に達する時の年齢を表し、値が小さいほど急な臓器機能の成熟となる。この理論は小児の薬物投与に応用することができる (Equation 5)。本来は、薬物動態パラメータを用いて詳述すべきであるが、専門用語が難解であり、数式も複雑になるため、本稿では、体内からの薬物の消失能力 (代謝・排泄) を“薬物の代謝量”と定義づける。

$$\frac{\text{薬物の代謝量}_{\text{小児}}}{\text{薬物の代謝量}_{\text{成人}}} = \left(\frac{\text{体重}_{\text{小児}}}{\text{体重}_{\text{成人}}} \right)^{3/4} \times \frac{\text{成熟度 (\%)}}{100 (\%)} \quad \text{Equation 5}$$

多くの薬物では、薬物の代謝量と実際に必要な投与量が比例関係を示す。そこで、薬物の代謝量をそれぞれ成人における1日投与量 (投与量_{成人}) および小児における投与量 (投与量_{小児}) に置き換えると (Equation 6)。



Y は従属変数（基礎代謝）、W は独立変数（体重）および a はスケーリング定数 (scaling constant) を表し、a=1 としてグラフを描写した。

図3 異なるスケーリング指数における基礎代謝と体重の関係

$$\frac{\text{投与量}_{\text{小児}}}{\text{投与量}_{\text{成人}}} = \left(\frac{\text{体重}_{\text{小児}}}{\text{体重}_{\text{成人}}} \right)^{3/4} \times \frac{\text{成熟度}(\%)}{100(\%)} \quad \text{Equation 6}$$

成人の投与量から小児における投与量を換算することが出来る。薬剤ごとに腎臓および肝臓への寄与度は異なるため、腎機能や肝機能の成熟割合が薬剤ごとに定数として設定される。

抗 MRSA 薬の小児薬用量

薬物治療モニタリング (TDM) は 1980 年代より日本で普及した。1980 年に躁うつ病治療剤である炭酸リチウム、1981 年に抗てんかん剤とジギタリス製剤について、薬物血中濃度をモニタリングし治療に役立てること、すなわち TDM が診療報酬で保険点数化され特定薬剤治療管理料と名付けられた。本管理料は、投与薬剤の血中濃度を測定し、その結果に基づき当該薬剤の投与量を精密に管理した場合に算定することでできる。抗菌化学療法剤としては、アミノ配糖体系抗菌薬、グリコペプチド系抗菌薬およびトリアゾール系抗菌薬などが対象薬剤で

あり、TDM の更なる拡大が進んでいる。MRSA 治療薬として、グリコペプチド系のバンコマイシン (VCM) およびテイコプラニン (TEIC)、アミノグリコシド系のアルベカシン (ABK)、オキサゾリジノン系のリネゾリド (LZD) およびテジゾリド (TZD)、環状リポペプチド系のダプトマイシン (DAP) の 4 系統 6 薬剤であり (2020 年 9 月現在)、これらの薬剤の作用機序は個々の抗菌薬で異なる。特に、グリコペプチド系抗菌薬であるバンコマイシンおよびテイコプラニンの TDM は日常診療で活用されている。しかし、小児感染症への適応が承認されているのは、ABK、VCM、TEIC および LZD の 4 剤である。抗菌薬 TDM ガイドライン 2016 改訂版を参考に抗 MRSA の小児薬用量を表 1 にまとめた¹³⁾。VCM は、臨床効果および代表的な副作用である腎機能障害発現が薬物血中濃度と相関することから、TDM の実施が推奨されている¹³⁾。VCM の薬物投与設計は、最低血中濃度 (C_{min}) を指標として行われ、小児患者における目標 C_{min} は 10-15 mg/L である¹³⁾。また、VCM の C_{min} は VCM が定常状態に達したと考えられる 4 回目投与直前に測定す

表1 抗MRSA薬の小児における投与量および目標薬物血中濃度

薬剤	投与量	目標薬物血中濃度
ABK	1回 4-6 mg/kg 24時間毎	C _{max} : 15-20 mg/L C _{min} : 1-2 mg/L 未満
VCM	1-12カ月: 1回 15 mg/kg 6時間毎 1-6歳: 1回 20 mg/kg 6時間毎 7-12歳: 1回 15 mg/kg 6時間毎 13-17歳: 1回 15 mg/kg 8時間毎 18歳以上: 1回 15-20 mg/kg 12時間毎	C _{min} : 10-15 mg/L
TEIC	負荷投与: 1回 10 mg/kg 12時間毎 維持投与: 1回 10 mg/kg 24時間毎	C _{min} : 10 mg/L 以上
LZD	12歳未満: 1回 10 mg/kg 8時間毎 (1回投与量として600 mgを超えない) 12歳以上: 1回 600 mg 12時間毎	

ABK, アルペカシン; VCM, バンコマイシン; TEIC, テイコプラニン; LZD, リネゾリド; C_{max}, 最高血中濃度; C_{min}, 最低血中濃度
 抗菌薬 TDM ガイドライン 2016 改訂版¹³⁾(LZD については「ザイボックス® 注射液 600mg」の添付文書に記載されている用法・用量より抜粋) を参考に著者が作表

表2 小児における肝・腎の成熟度と薬物動態の特徴

早産児, 新生児および乳幼児 (0 から 2 歳未満)

早産児は, 肝および腎機能は未成熟で, 在胎期間, 受胎後週齢および出生後の年齢で大きく異なる。新生児および乳幼児は, 肝および腎機能は成熟し続けるが, 1-2歳までに体重あたりで示される薬物の代謝量は成人値を上回る可能性がある。

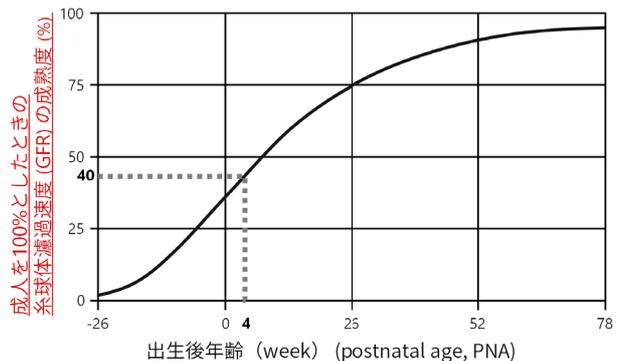
児童 (2 歳から 12 歳未満)

肝および腎機能は成熟し, 体重あたりの薬物の代謝量は成人値を上回る。

青少年 (12 歳から)

成人とほぼ同じ生理機能とみなせる。

文献²⁾ を参考に著者が作表・改変



文献¹³⁾を参考に著者が作図した。

図4 出生後年齢と腎機能 (GFR) の成熟度

る, 以後1週間に1回以上, C_{min}を測定することが推奨されている。小児患者におけるVCMの治療効果を得るためには, 成人と同等の40 mg/kg/dayでは不十分であり, 60 mg/kg/day以上の投与が必要であるとの報告がある¹⁴⁾。抗菌薬 TDM ガイドラインでは, 1回 15 mg/kg の6時間毎 (60 mg/kg/day) を基本に, 表1に記す通り, 年齢で細分化された投与量が推奨されている。

年齢別のまとめ

例えば, 2歳児, 6歳児および12歳児では標準体重に約2.4倍の開きがある。何も考えずに体重10 kgにはX mgを, 20 kgには2×X mgを投与すると, 20 kgの小児には過量投与の可能性がある。一般的には年齢や体重を用いた換算式により小児用量が設定されている。ここには, サイズ・成熟度が考慮されていない場合が多い。無論, 多忙な臨床業務のなかで, 先に述べたような数式を用いて投与量計算を行うことは非常に難しい。しかし, 小児薬物療法に関わる際は, 小児における臓器の成熟度と薬物動態の特徴を確認していただきたい (表2)。

まとめ

体のサイズの変化に伴って変わる生物の構造と機能を明らかにすることで, 生命の基本設計ならびに原理の理解を目指す研究は多岐にわたる。しかし, 小児患者を対象としたPK/PD研究は少なく, 治療上有益と成り得るエビデンスは不十分である。従って, 目標薬物血中濃度や投与設計は, あくまで一つの目安であり, 薬物血中濃度や各種検査値をモニタリングし, 実際の病状や所見, 患者の体格や各生理機能の成長等を総合的に考慮した投与設計を行う必要がある。

本論文の要旨は第35回日本環境感染学会総会・学術集会のシンポジウムで講演した。

利益相反自己申告: 申告すべきものなし。

文 献

- 1) 尾上知佳, 辻 泰弘: 小児における PK-PD 理論と TDM 臨床で役立つ投与設計の理論と実践 抗 MRSA 薬, 感染と抗菌薬 2019; 22: 100-5.
- 2) 矢野育子, 福田剛史, 佐藤淳子, 尾崎雅弘, 長谷川真裕美, 塩崎友美, 他: 小児領域の医薬品開発におけるファーマコメトリクスの活用について. 臨床薬理 2016; 47: 89-104.
- 3) 厚生労働省: 医療用医薬品の添付文書等の記載要領の留意事項について 2017: <https://www.pmda.go.jp/files/000236344.pdf#page=7>.
- 4) 板橋家頭夫 (監) 日編: 小児薬物療法テキストブック, じほう, 2017.
- 5) Kleiber M: Body size and metabolism. *Hilgardia* 1932; 6: 315-53.
- 6) 福森香代子, 奥田 昇: 生物代謝のスケールアップ: 個体から生態系へ (<特集 2>代謝スケール理論: 個体生理と生態系をつなぐ統合的アプローチ). *日本生態学会誌* 2013; 63: 113-23.
- 7) Holford NH: A size standard for pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet* 1996; 30: 329-32.
- 8) Holford N, Heo YA, Anderson B: A pharmacokinetic standard for babies and adults. *J Pharm Sci* 2013; 102: 2941-52.
- 9) Holford NH, Anderson BJ: Why standards are useful for predicting doses. *Br J Clin Pharmacol* 2017; 83: 685-7.
- 10) 本川達雄: ズウの時間ネズミの時間—サイズの生物学, 中央公論社, 1992.
- 11) Kearns GL, Abdel-Rahman SM, Alander SW, Blowey DL, Leeder JS, Kauffman RE: Developmental pharmacology—drug disposition, action, and therapy in infants and children. *N Engl J Med* 2003; 349: 1157-67.
- 12) Rhodin MM, Anderson BJ, Peters AM, Coulthard MG, Wilkins B, Cole M, *et al.*: Human renal function maturation: a quantitative description using weight and postmenstrual age. *Pediatr Nephrol* 2009; 24: 67-76.
- 13) 公益社団法人日本化学療法学会, 抗菌薬 TDM ガイドライン作成委員会: 抗菌薬 TDM ガイドライン 2016 改訂版, 公益社団法人日本化学療法学会, 一般社団法人日本 TDM 学会, 2016.
- 14) Frymoyer A, Hersh AL, Benet LZ, Guglielmo BJ: Current recommended dosing of vancomycin for children with invasive methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections is inadequate. *Pediatr Infect Dis J* 2009; 28: 398-402.
- 15) West GB, Brown JH: Life's universal scaling laws. *Phys Today* 2004; 57: 36-42.

[連絡先: 〒274-8555 千葉県船橋市習志野台 7-7-1
日本大学薬学部 辻 泰弘
E-mail: tsuji.yasuhiro@nihon-u.ac.jp]

Pharmacokinetics of Antimicrobial Chemotherapy Based on Maturation in Children

Yasuhiro TSUJI

Center for Pharmacist Education, School of Pharmacy, Nihon University

Abstract

Numerically, the most significant difference between children and adults is body weight. Humans are not born with complete physiological functions, and our body functions mature with growth. Assuming adult renal function to be 100%, glomerular filtration rate only reaches approximately 25%-40% of adult function at birth. Renal function reaches approximately 90% of adult function in the first year after birth and is comparable to adult function in the second year after birth. This review will discuss energy metabolism of living organisms, maturation from children to adults, pharmacokinetics in children, and describes antimicrobial chemotherapy in children.

Key words: pharmacokinetics, maturation, size, children, anti-microbial chemotherapy