

# 発達薬理・薬物治療研究会雑誌

第7巻 第1号

平成6年9月

The Japanese Journal Developmental Pharmacology and Therapeutics

Vol.7 No.1

September 1994

巻頭言	松田 一郎
第20回発達薬理・薬物治療研究会抄録	
会長講演	製剤評価と血中薬物濃度測定—小児薬物治療への薬剤師の協力—…………… 中野 眞汎……………1
特別講演	小児感染症治療—発達薬理・薬物治療研究会の20年—…………… 吉岡 一……………3
教育講演	小児調剤の現状と今後の課題…………… 細谷 和良……………6
	小児科医の立場からみた小児用製剤…………… 岩井 直一……………9
	小児における投与量設定のためのTDM…………… 西原カズヨ……………12
	発達、成長に伴う薬物感受性の変化： 薬物受容体サブタイプとその遺伝子発現の調節について…………… 辻本 豪三……………15
一般演題	
	アセトアミノフェンシロップの用量設定—封筒法による至適用量の検討—…………… 吉岡 一郎・他……………19
	アルギニン血症患者におけるテオフィリン投与の問題点…………… 吉田 一郎・他……………22
	重症心身障害児（者）の胃排出能に及ぼすシナプリドの影響…………… 藤井 淳子・他……………24
	新生児・未熟児のMRSA感染症に対するvancomycin投与による腎臓への影響…………… 平野 至規・他……………25
	セフェム系経口抗生物質の投与量と有効性・副作用（下痢・軟便）との関連…………… 藤田 晃三・他……………26
	先天性サイトメガロウイルス感染症に対するganciclovir投与…………… 河田 興・他……………29
	クロスオーバー法によるグラニセトロン <sup>®</sup> の制吐効果と適正量の検討…………… 清水 宏之・他……………32
	新生児黄疸に対する光療法は薬物療法と同様か？…………… 伊藤 進・他……………34
	Deferoxamine夜間持続皮下投与が有効であった 続発性ヘモクロマトーシスの1例…………… 吉河 道人・他……………37
	Acetaminophen坐剤の併用がdiazepam坐剤の直腸からの 吸収におよぼす影響…………… 片桐 智也・他……………40
	新生児体温の日内リズムに関する研究…………… 西川 佐枝・他……………43
	漢方薬草中のDLIS (digoxin-like immunoreactive substance)量と その薬理効果…………… 黒梅 恭芳・他……………46
	新生児・乳児期のステロイド動態の経時的推移： GC/MS法尿ステロイドプロファイルによる検討…………… 佐藤 清二・他……………49
	マレイン酸メチルエルゴメトリンの母体血および臍帯血における 蛋白結合率の検討…………… 藤井 淳子・他……………52
第19回発達薬理・薬物治療研究会一般演題抄録追加掲載	
	Theophylline中毒児におけるtheophylline代謝産物及び尿酸の動態…………… 日下 隆・他……………55
	Fluconazoleの微量測定法と極小未熟児の薬物動態について…………… 近藤 昌敏・他……………58
発達薬理・薬物治療研究会会則	61
発達薬理・薬物治療研究会雑誌投稿規定	62

発達薬理誌

Jpn Dev  
Pharmacol Ther

発達薬理・薬物治療研究会／発行

JAPAN SOCIETY OF DEVELOPMENTAL  
PHARMACOLOGY AND THERAPEUTICS

## 巻 頭 言

最近、ソリブジンを癌治療薬と同時に投与するとdrug interactionで抗癌剤の血中濃度が上昇して死に至ったということが話題になっている。

聞いていて、治験の時に十分に患者に説明されて投薬されていたのだろうか、また治験結果の報告書の中でこうした事実がどう扱われていたのだろうかなど、いくつかの疑問が浮かんでくる。学問的視点からみれば、このソリブジンのもつdrug interactionの詳細な機構はどのようになっているのかについても興味がある。

一方で、こうした問題の予防のためにも、臨床薬理に詳しい薬剤師を育て、服薬指導にあたらせなければならないとする考えが、前にも増して強力になりつつある。医師にしても、臨床薬理学専門医制度も発足したので、今後登録する医師も増えることであろう。

日本では小児を対象とした治験のあり方はまだ正式に検討されたことはないが、米国の小児科学会では、すでに1977年に“Guideline for ethical conduct of studies to evaluate drugs in pediatric population”が発表されている。

今最も必要なことはソリブジンに関係した会社を処罰するといっただけでなく、この問題をぜひポジティブな形で解決することではないだろうか。

# 製剤評価と血中薬物濃度測定 — 小児薬物治療への薬剤師の協力 —

中野 眞汎

熊本大学医学部附属病院薬剤部

Masaharu Nakano

Department of Pharmacy, Kumamoto University Hospital

## 1. 医師と薬剤師のチームワーク

処方・調剤における協力：薬剤師による医薬品情報提供、処方設定のための血中薬物濃度測定と動態予測による処方設定への協力と調剤前の処方鑑査による処方確認

院内製剤調製による協力：個々の患者への対応のため、市販品がない製剤を院内製剤として開発し供給

薬物治療モニタリングでの協力：服薬説明時の患者観察と薬歴管理による併用薬の相互作用を検討し、有害反応の早期発見と対処

治療薬物モニタリング (TDM) による適正投与量の確認、投与量変更の提案

医薬品情報：収集した情報の解析、厚生省副作用情報の医師への伝達

## 2. 小児用製剤の評価

粉砕の影響：効果を確実にするため、さらに服薬コンプライアンス改善の面から、徐放性製剤の種類が増加する中で、小児用製剤が未発売の状況で、徐放性錠剤を粉砕して小児に投与することも行なわれてきた。徐放性錠剤を粉砕するときに、製剤中の徐放機構を破壊すると、速溶錠と同様な挙動を示しうることを確認した。テオナP、テオドルの例では、粉砕によって主薬の溶解挙動、吸収後の血中濃度の推移ともに、速溶錠と同様になることを示した。

食事の影響：徐放性カプセル (スロービッド)、徐放性顆粒剤 (テオロング)、徐放性錠剤 (テオドル) について、体液中テオフィリン濃度に及ぼす食事の影響を検討した結果、テオフィリンにおいては食事

が血中薬物パターンへ及ぼす影響は少ないことが示された。

徐放性液剤：液剤で徐放性を示す製剤は技術的に困難であったが、いくつかが開発されている。アイランドで開発されたPharmaZomesアセタミノフェンを検討し、水溶液と比較して投与後の血中濃度の延長を認めた。これは微粒子中に薬物が包埋されたもので、粘度が高い水溶液に懸濁している。最近国内でテオドルシロップが発売された。

## 3. 血中濃度測定による小児における薬物動態の把握

TDMサービス：日常業務として抗てんかん薬、テオフィリンなどの血中薬物濃度を免疫学的測定法によって測定して測定値を報告するか、さらに population pharmacokinetic parameterに基づいて投与量変更後の血中濃度パターンを予測して医師に報告する。

新生児での薬物動態：高速液体クロマトグラフィーの進歩によって、体液中薬物濃度測定が可能となり、今までデータが少なかった小児での薬物動態の検討が可能となっている。

採血量を最小限にしたときの微量分析法を確立した後に、感染症の未熟児、新生児でのセフメノキシムなどの動態を検討した結果、受胎後の期間が薬物排泄機能の発達と関係することを確認できた。生後数か月で排泄能は成人値に達していた。

小児での代謝能年齢依存性：ジアゼパムについては、投与量—血中濃度の関係の年齢依存性について検討して、投与量を体重に換算しても年齢の減少と

ともに血中濃度が下がる傾向を認め、年少児で代謝能が大きいことが認められた。

CAPD施行時の動態：フェノバルビタール、フェニトインについては、CAPD施行中の小児患者の血中および透析液中の薬物濃度を測定して、透析液への移行の度合を把握し、投与設計の指針のための資料を得た。

抗てんかん薬エトトインについては同位元素Dを含むD<sub>5</sub>エトトイン投与後の血中濃度動態をガスクロマトグラフィー・質量分析器を用いて検討した。この方法は治療を継続しながら、吸収速度定数など単回投与で得られる薬物動態値の情報を得ることが可能である。

謝辞：以上の成果は熊本大学病院薬剤部の中園(大森)直子、飛野幸子、猪爪信夫、河野ひとみ、藤井淳子、中村千鶴子ほかと、熊本学医学部小児科の松田一郎、東明正、松倉誠(現、発達小児科)先生方との協力によるものであり、深謝する。

## 引用文献

- 1) 大森直子, 飛野幸子, 岩奥玲子, 中野眞汎: 小児用テオフィリン徐放性製剤の放出挙動。医学のあゆみ, 129 (5), 305 (1984).
- 2) 中園直子, 猪爪信夫, 飛野幸子, 岩奥玲子, 中野眞汎: 唾液中濃度測定による小児用theophylline徐放性製剤の評価。臨床薬理, 16 (2), 401 (1985).
- 3) N.Ohmori, N.Inotsume, M.Matsukura, A.Higashi, R.Iwaoku, Y.Tobino, M.Nakano and I.Matsuda: Effect of food on bioavailability and pharmacokinetics of theophylline following administration of two sustained release dosage forms. Int. J.Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol., 24 (3), 148 (1986).
- 4) N.Ohmori, N.Inotsume, M.Matsukura, A.Higashi, R.Iwaoku, Y.Tobino, M.Nakano and I.Matsuda: Study of bioavailability and pharmacokinetics of theophylline following administration of two sustained release dosage forms as assessed by salivary levels. Int. J.Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol., 24 (4), 196 (1986).
- 5) 中園直子, 猪爪信夫, 岩奥玲子, 中野眞汎: 唾液中濃度測定によるtheophylline徐放性製剤Slobid Gyrocapsの評価。臨床薬理, 17 (3), 551 (1986).
- 6) 河野ひとみ, 猪爪信夫, 岩奥玲子, 中野眞汎: 新徐放性懸濁製剤PharmaZomesの放出機構とbioavailabilityの検討。臨床薬理, 17 (4), 669 (1986).
- 7) 中村千鶴子, 東明正, 池田哲雄, 入部兼繁, 猪爪信夫, 中野眞汎, 松田一郎: 未熟児・新生児におけるセフメノキシムの薬物動態。臨床薬理, 20 (2), 421 (1989).
- 8) 猪爪信夫, 中野眞汎: 薬物動態研究のための安定同位元素の利用—治療を継続しながらの薬物動態の研究。医学のあゆみ, 141 (3), 121 (1987).

# 小児感染症治療 — 発達薬理・薬物治療研究会の20年 —

吉岡 一

旭川医科大学名誉教授

Recent Advances in the Treatment of Bacterial Infections in  
Childhood —— 20 years of the Japan Society of Developmental  
Pharmacology and Therapeutics.

Hajime Yoshioka, M.D.

Professor emeritus, Asahikawa Medical College

## 1. 発達薬理・薬物治療研究会の設立。

本研究会は1974年（昭49）年に設立された。それまでの小児の薬物療法は、発熱や咳嗽に対する対症療法が主なもので、それは職人芸(art)として先輩からの伝承や経験に基づいて行われて来たといえる。

しかし1970年（昭45）年頃を境に社会経済水準の向上と化学工業の進歩に伴って、新薬の開発が加速され、我われの従来の知識をもってしては対処できない事態が見られるようになって来た。たとえばサリドマイド奇形や未熟児網膜症などである。

なかでも保育技術の向上に伴っておこった未熟児

網膜症は、薬物の作用も毒性も、新生児や未熟児では成人の場合と全く異なるらしいことを認識させ、私たちに危機感を抱かせるのに十分であった。

これらの趣旨を訴えて、この領域に関心をお持ちの研究者21名に発起人となっていただいた。その氏名所属は表1のようである。発足当時の研究会運営は毎年いくつかの薬物グループをとり上げてシンポジウム形成で討議を行う方式とした。このようにして第1回は討議題目を(1)抗生物質、(2)新生児高ビリルビン血症、とし会場を層雲峡温泉として開催された。

表1 研究会発足当時の発起人氏名

有田隆一	北 大	薬学部	薬剤学	馬場一雄	日本大学	医学部	小児科
有馬正高	鳥取大	脳研	小児科	福山幸夫	東京女子医大		小児科
小林登	東大	医学部	小児科	藤井良知	帝京大学	医学部	小児科
坂上正道	北里大	医学部	小児科	古谷博	順天堂大	医学部	産婦人科
清水哲也	旭川医大		産婦人科	松田一郎	北 大	医学部	小児科
関場香	岡山 大	医学部	産婦人科	松田正二	北 大	医学部	産婦人科
高尾篤良	東京女子医大		心 研	宮尾益英	徳 島 大	医学部	小児科
多田啓也	大阪市大	医学部	小児科	山田尚達	北 大	医学部	小児科
寺脇保	鹿児島大	医学部	小児科	山内逸郎	国立岡山病院		小児科
中尾亨	札幌医大		小児科	吉岡 一	旭川医大		小児科
塙喜之	神奈川県立こどもセンター						

表2 発達薬理・薬物治療研究会のあゆみ (1974-1993)

発達薬理シンポジウム 1-11  
発達薬理シンポジウム発達薬理研究会 12  
発達薬理・薬物治療研究会 13-

- 1 層雲峡 旭川医大 吉岡
- 2 層雲峡 旭川医大 吉岡
- 3 旭川 ニュー北海ホテル 旭川医大 吉岡
- 4 旭川 ニュー北海ホテル 旭川医大 吉岡
- 5 東京 経団連会館 旭川医大 吉岡
- 6 東京 笹川記念館 東邦大薬理学 伊藤
- 7 久留米 久留米グランドホテル 久留米大 山下
- 8 東京 竹橋会館 東大 小林
- 9 東京 セブシティ 女子医大 福山
- 10 札幌 厚生年金会館 旭川医大 吉岡
- 11 名古屋 ホテルナゴヤキャッスル 愛知医大 藤本
- 12 熊本 郵便貯金会館 熊本大 松田
- 13 高松 厚生年金会館 香川医大 大西
- 14 大阪 科学技術センター 大阪大 藪内
- 15 東京 京王プラザ 国立病院医療センター 臨床薬理学 石崎
- 16 旭川 ニュー北海ホテル 旭川 吉岡
- 17 横浜 インターナショナルプラザホテル 北里大 三浦
- 18 東京 女子医大 女子医大循環器小児科 門間
- 19 高崎 高崎ターミナルホテル 群馬大 黒梅
- 20 熊本 県医師会館 熊本大薬剤部 中野

その後の研究会の歩みについては表2に示したとおりである。1-11回はシンポジウムの名で、12回目は移行年、そして13回からは現在の名称で行われるようになった。取り上げたテーマは、第2回が抗けいれん剤、第3回は糖質ステロイド、第4回は強心配糖体、そして第5回以降は一般演題を募集することとなった。

## 2. 小児と薬物の副作用の歴史

サルファ剤エリキシルによるジエチレングリコール中毒事件<sup>1)</sup>、クロラムフェニコール(CP)による再生不良性貧血の多発<sup>2)</sup>、CPによる未熟児の灰白症候群(gray baby syndrome)<sup>3)</sup>、酸素の不適正投与による未熟児網膜症<sup>4)</sup>、スルフィソキサゾールによる未熟児の核黄疸<sup>5)</sup>、カナマイシンによる乳児の難聴<sup>6)</sup>、筋注による四頭筋硬縮症<sup>7)</sup>、などが研究会設立の頃には次つぎと登場した。そして一部は社会問題となり、私達は対応に追われたのであった。

## 3. 周産期における臨床薬理学

胎盤は胎児を外界の影響から守ると信じられていたが、サリドマイド事件以来この考えは破られた。それに関連し私たちは、難聴研究の一環としてカナマイシンなどの抗生剤の胎盤通過について研究した。胎児の血中濃度は産婦のその30-50%になり、胎児への移行は悪くないことがわかった<sup>8)</sup>。いっぽう、母乳中へのβ-ラクタム抗生剤の分泌は母体投与量の0.075%でいど極めて少量であることがわかった<sup>9)</sup>。

本研究会員の全面的協力を得て日本人妊婦の摂取する薬物の調査を行った<sup>10)</sup>。摂取される頻度の高いのは妊娠時期によっても異なるが、造血剤、子宮作用薬、鎮痛消炎剤、抗菌剤などであった。妊婦の喫煙率は妊娠前には17.6%、妊娠初期には11.9%、中期7.6%、そして末期には7.5%であった。アルコール飲料の摂取は妊娠前が61.7%、妊娠中も時どき摂取するものは31.1%、そして毎日摂取するものは1.9%であった。

#### 4. 抗生剤のpharmacoepidemiologyと耐性菌

カリフォルニア州での再生不良性貧血(AA)の疫学調査で、州内のクロラムフェニコール(CP)使用量とAA患者発生数との間に関係のあることが明らかとなった<sup>2)</sup>。このためわが国でも“かぜ”に対してはCPのかわりにエリスロマイシン(EM)が多用されることとなった。このようにして1970年代にはA群溶連菌(GAS)の52%がEM高度耐性であった<sup>9)</sup>。ためにEMの使用がセフェム剤に替わりGASのEMに対する耐性率が下がって<sup>11)</sup>、今日ではEMが再びGAS感染症に対する第一選択の抗菌剤となった。

英国の或る脳外科病院では、術後感染予防のため合成ペニシリン剤を全手術患者にルーチン投与した。その結果、病院ぐるみのクレブシエラ感染症にまき込まれたが、予防投与の全面中止で院内感染は完全解決したことが報告された<sup>12)</sup>。

#### 5. MRSA感染症。

1980年以降MRSAの分離率の上昇が著しいが、それは第3世代セフェム剤の過剰使用による環境汚染の結果と考えられる。臨床上MRSA感染症は外科型、内科型および小児型に分けると理解しやすい。

外科型は、術後の感染予防投与によって起こった偽膜性腸炎がその代表的なものである<sup>13)</sup>。内科型は高齢者に対する血管内濃厚治療などによっておこる敗血症型である<sup>14)</sup>。

いずれもが院内感染というよりは抗生剤の不適正投与による医療病と考えるべきで、わが国特異の現象といえそうである。

#### 6. おわりに

臨床薬理学のかなめの部分が薬物動態学、薬物動力学であることはいうまでもない。しかし同時に重要なのは、その薬物が患者にどのような不都合な働きを見せるか、ということである。薬によるメリットと、副作用によるデメリットの間のバランスに注意をしなければならぬ。

このことは個人のレベルでばかりではなく、地域社会のスケールにあってもいえる。不適正使用、過剰使用の結果、薬物汚染など社会全体に影響が及ぶことがある。MRSAの淫浸はその1例である。“患者

の身になって”薬を上手に使うこと、すなわちcost対benefitの比を重視することこそが臨床薬理学の要諦である。

1. Geilling EMK, Cannon PR: Pathologic effects of Elixir of Sulfanilamide (diethylene glycol) poisoning. JAMA 1938; 111: 919-926.
2. Wallerstein RO et al: Statewide study of chloramphenicol therapy and fatal aplastic anemia. JAMA 1969; 208: 2045-2050.
3. Burns LE et al: Fatal circulatory collapse in premature infants receiving chloramphenicol. NEJM 1959; 261: 1318-1321.
4. 九嶋勝司: 本邦における未熟児網膜症。日産婦誌1976; 28: 1305-1314.
5. Odell GB: The dissociation of bilirubin from albumin and its clinical implications. J Pediatr 1959; 55: 268-279.
6. 藤森速水: 新生児・乳児領域におけるカナマイシン。母子化学療法研究会, 大阪市, 1969.
7. 宮田雄祐: 小児医療と注射。日児誌1976; 80: 851-857.
8. 吉岡 一: 抗生剤の胎盤通過。小児科診療, 1975; 38: 183-188.
9. 吉岡 一: 小児科医・内科医のための抗生剤の正しい使い方。第2版, 南江堂, 1988.
10. 吉岡 一ほか: 妊婦の薬物摂取の現状。発達薬理誌1991; 4: 7-13.
11. 遠藤美代子ほか: 臨床材料および健康学童から分離されたA群溶血レンサ球菌の薬剤感受性と菌型について (1986-88年)。感染症誌1991; 65: 919-927.
12. Price DJE, Sleigh JD: Control of infection due to K.pneumoniae in a neurosurgical unit by withdrawal of all antibiotics. Lancet 1970; 2: 1213-1215.
13. 関川敬義, 前田宣色: MRSA感染症の検討。臨床病理1990; 38: 1211-1218.
14. MRSA院内感染, 朝日新聞B版, 1992年12月16日号。

## 小児調剤の現状と今後の課題

細谷 和良

埼玉県立小児医療センター薬剤部

### Special features and issues of dispensing and administration of drugs at Children's Hospital

—Case of Saitama children's Medical Center—

Kazuyoshi Hosoya

Saitama children's Medical Center Department of Pharmacy

新しい医薬品が次々と開発されている今日、効果的な薬物療法が実施されるには、的確な診断にもとづいた最適の薬剤選択が第一条件であり、次に正確に調剤され、適切な服薬指導を経て患者が正しく服薬することが必要である。これらのことを考えた場合、小児病院の薬剤業務は、対象患者が発育途中の子供であり、また病気に対する理解にも乏しいから、多岐にわたるたくさんの課題を内包している。

三次医療を実施している当センターの場合では、特殊な疾患をもつ患児も多く、特に調剤業務は、薬物療法の多様化による複雑かつ煩雑な処方箋が多い。しかもこれらに対応する小児用薬剤が非常に少ないことや、秤量調剤が多いなどの理由で、調剤業務に

多くの時間を費やしているのが現状である。

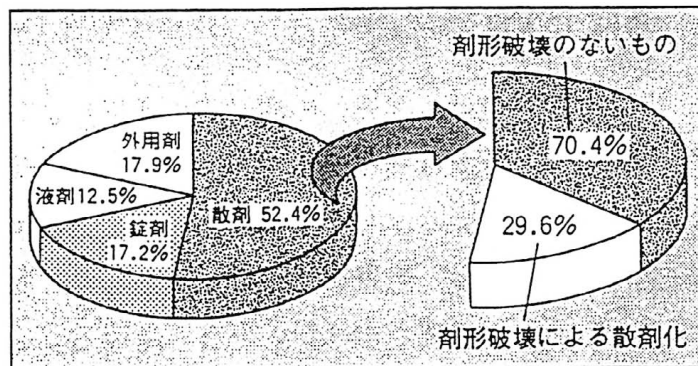
#### 【当センターの患者の特性】

- ① 低年齢の患児の比率が高い。  
(全患児の70%が6才未満で、そのうち約50%が3才未満である)
- ② 併科受診の患児が多い。
- ③ 長期服用患者が多い。

#### 【当センターにおける調剤の特徴】

- ① 複雑で微量調剤が多く、散剤比率が高く外用剤も混合調剤が多い。(図1)<sup>1)</sup>

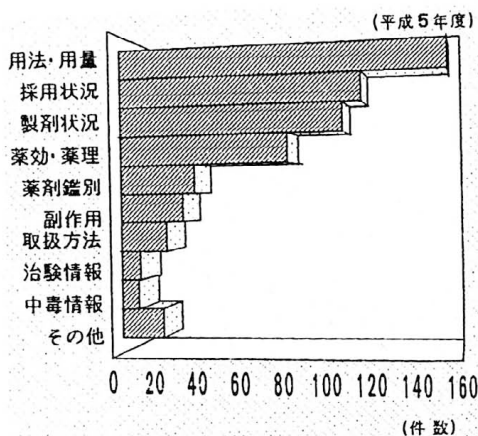
図1 調剤の剤形別比率



(平成2年度)



図2 薬剤部への問い合わせ内訳



- ② 剤形の粉碎や濃度調製等の調剤が多い。  
(散剤の約30%)
- ③ 適応症以外での使用が多く、用法・用量等の問い合わせが多い。(図2)
- ④ オーフアン・ドラッグの使用頻度が高い。

このようなことから小児調剤では、秤量調剤や処方監査が重要な業務であり、また分包誤差を少なくするために、分包機の精度やその使用法に十分な注意が必要である。またオーファン・ドラッグや小規格・小包装の医薬品は、流通量の少ないものが多く、在庫管理に時間を要している。

### 【調剤にあたっての留意点】

- ① 散剤や水剤の配合不適や調剤後の配合変化(変色)に注意が必要である。  
(例) デパケン細粒とラロドーパ細粒<sup>2)</sup>、テオドール粒とブリカニール細粒デパケンシロップとトランサミンシロップ(それぞれの量で異なる)
- ② 分割分包(分割使用)することにより薬剤学上や使用上問題となる薬剤がある。  
(例) セバミット細粒(光に不安定)、漢方エキス剤(吸湿による変色等)<sup>3)</sup>、サンラビン注射液(浮遊物の発生<sup>4)</sup>…調製上の注意及び添付文書に従っての溶解液の量で調整すると1ml当たりの力価が約10%低下する…補正が必要)

- ③ 保護者に対し調剤薬の保管管理について確実に指導する。
- ④ 調剤技術の統一性を保てるよう注意する。

保護者(特に母親)は、子供が服用している薬についてかなり神経質になっているため、調剤薬の一律化を図るうえで、調剤内規等で詳細な手技、投薬方法を統一する必要がある。また保護者から投薬上の疑問(変色、色、味量等の違い)には迅速かつ適切な対応も要求され、医師、薬剤師、看護婦との連携が小児調剤では特に重要である。

### 【当センターで実施している調剤の工夫】

細かい調剤を正確にかつスピーディーに行うために次のような工夫をしている。

- ① 錠剤の破壊やカプセルのはずし後の重量早見表の作成<sup>1)</sup>
- ② 微量調剤に対応するための濃度調製剤の作成<sup>1)</sup>  
0.05%ラニラピッド散、0.1%フロリネフ散、5%ダイアート散、10%プログリセム散、1%アミノフィリン散、10%アミノフィリン散
- ③ 予製剤の作成  
(例) ラニラピッド散(0.06mg~0.15mg/day、分2)、ロイケリン散(30mg~60mg/day、分1)、アンギナル散(50mgと60mg/day、分2)
- ④ 未熟児・新生児に対する剤形の工夫  
(例) 0.4%アミノフィリン液<sup>5)6)</sup>

剤形を粉碎したり注射薬を内服させたりする場合、薬剤の安定性やbioavailabilityの問題が生じてくるので調製した薬剤の品質管理には十分留意すべきである。

しかし、いかに細心の注意をはかりながら調剤した薬剤でも、患児が正しく服薬しなければ治療効果もあがらない。コンプライアンスを高めるため、保護者に対する服薬指導を徹底するとともに、相談がしやすい環境を積極的に整備することも必要である。

今後病院薬剤師が医療チームの一員として入院患者を対象とした業務を中心に活動していくためには、外来調剤業務の軽減が不可欠であり、このため院外処方箋の発行の推進があげられている。しかし、関東近県における小児病院の院外処方箋の発行率は、非常に低いのが現状である。その理由として、一般的な医薬分業問題の他、小児調剤の特殊性に伴う応需薬局の薬剤備蓄や調剤技術の問題が指摘されている。今後、地域薬剤師会とも協力して小児病院でも院外処方箋の発行率を高めてゆく必要がある。

#### (参考文献)

- 1) 細谷和良：小児患者における調剤の工夫，月刊薬事，34 (5)，23-31 (1992)
- 2) 細谷和良：バルプロ酸細粒の長期投薬における部分着色に関する研究，埼玉小児医療センター医学誌，5 (2)，144-148 (1988)
- 3) 大塚公庸他：漢方エキス製剤の吸湿性に関する検討，漢方調剤研究，1 (5)，23-25 (1993)
- 4) 柿沼智亜他：注射用サンラビンの溶解後における浮遊物の発生について，埼玉小児医療センター医学誌，5 (2)，139-143 (1988)
- 5) 木村久枝他：未熟児に経口微量薬剤を投与する方法の検討，埼玉県立小児医療センター医学誌，7 (2)，5-7 (1990)
- 6) 三宮忠他：未熟児・新生児に対する投与剤形の検討，埼玉病薬第3回DI研究会抄録，22 (1992)

## 小児科医の立場からみた小児用製剤

岩井 直一

名鉄病院小児科

### Pediatric Preparations from the standpoint of Pediatrician

Iwai Naoichi

Department of Pediatrics, Meitetsu Hospital

錠剤やカプセル剤が服用できるようになるのは4～5才頃からであり、それ以下の小児では主として細粒剤や顆粒剤、ドライシロップ剤などの小児用製剤とよばれる剤形の製剤が用いられる。これらの製剤は通常主薬に矯味、矯臭などの手を施し、小児にできるだけのみやすくすることを目的として開発されたものであるが、病識が乏しい乳幼児ではこれらとて嫌う場合が少なくない。したがって、小児の投薬では、のみやすい製剤を選択することはもちろんのこと、服薬コンプライアンスを高めるための種々の対応が求められる。そこで今回は、小児における服薬拒否、困難の問題をとりあげ、その現況を紹介するとともに、これへの対応について考えてみたい。

#### Ⅰ. 小児における服薬拒否、困難の状況

1993年に実施した6才以下の乳幼児を対象にしたアンケート調査によると、日常の服薬で服薬拒否、困難がよくあると答えた者は6.5%、たまにあると答えた者は43.9%に上っており、年令的には1～3才に多い。また、1987年の調査と比較すると、近年ではいずれの年令層においてもかなり増加傾向にある。1～3才児に服薬拒否、困難が多い理由については、この年令層が病識に乏しく、服薬の必要性が十分理解できないことに加えて、種々の感覚機能が著しく発達し、味やにおいに対する自己主張が強くなるためかと思われる。また、近年の増加傾向については、新しく開発された経口β-ラクタム剤等に服用性に難のある製剤が多いことが大きな原因になっているのではないかと想像される。尚、散剤処方と水剤処方を比較すると、服薬拒否、困難は前者においてかなり多い傾向がみられている。

次に、服薬拒否、困難の理由については、やはり苦みを訴える者が圧倒的に多く、これにざらつき、量の多さ、においが続いている。年令的にみると、0才児ではざらつきを訴える者が多い傾向がある。また、1987年の調査と比較すると、苦み、ざらつきは増加傾向、量の多さ、においは減少傾向にあり、特に0才児ではざらつき、1～3才児では苦みを訴える者が著増している。尚、散剤処方と水剤処方を比較すると、前者では苦み、ざらつき、後者では苦み、においを訴える者が多く、さらに後者ではドロドロするといった訴えがみられる。

#### Ⅱ. 服薬拒否、困難への対応

1. 同一成分の小児用抗生剤を用いて、どのような製剤が好まれるのか、その特徴を散剤でみた検討によると、たとえ僅かでも苦みや薬臭が残っているものは論外で、その他、においについてはこれと特定できないものはよくなく、具体的に何であるかがわかる方がよい。また、色はオレンジ色やピンク色が好まれ、それも中等度の濃さのものがよく、製剤粒子については大きく、不揃いなものはまずもって嫌われ、できるだけ細かく、均一なものほどよい。さらに、服用時に溶解性がよくないもの、ざらつきが強いもの、甘味が極端に少ないものや人口甘味であることがはっきりしているものはよくなく、さわやかなオレンジやフルーツ等の風味が長く残るものは非常に喜ばれるといった傾向がみられている。いずれにしても、医師自らが個々の製剤の特徴を把握した上での処方、服薬指導の重要性が強調される。

2. 小児科医に小児用抗生剤の処方形態をきいたア

ンケート調査によると、3才以下の低年齢層に対しては既に処方段階から水剤化する医師が半数を占めており、また散剤処方、水剤処方にかかわらず他の薬剤を配合する医師が非常に多いことがうかがわれる。水剤化処方力は価低下の問題だけでなく、苦みやおい等が新たにでてくることから極力避けるべきであり、また幾種類かの薬剤を配合する場合には、たとえ散剤処方であっても配合した場合の服用性がどうかを十分確認した上で行うように心掛けたい。

3. 乳幼児の服用方法をアンケート調査でみると、水剤処方では当然のことながらそのまま服用するといった者が圧倒的であるが、散剤処方では何かに溶かしたり混ぜる。練るといった方法をとる者が多く、特に3才以下ではこのような服用方法が7割を占めている。また、服用の際に何を用いているかをみると、水が圧倒的に多いが、0才児ではその他に牛乳・ミルク、同時に処方されている水薬、また1~3才児ではジュース、水薬を用いている者がかなり多い。したがって、低年齢層においては水剤化されることを前提とした薬剤選択が必須であり、また牛乳・ミルクやジュース等の使用については、吸収への影響や力価以下の問題だけでなく、服用性が大きく変わる場合があるので、それぞれの薬剤の特性を十分知っておく必要がある。
4. 服薬拒否、困難に保護者がどのように対応しているのかアンケート調査でみると、何かに溶かしたり混ぜるが最も多く、その他では投与方法を工夫する、説得する、無理にのませるといったものが多い。また、年令的にみると、いずれの年齢層でも溶かしたり混ぜるが最も多いが、0才児ではその他に投与方法を工夫する、1~3才児では無理にのませる、4~6才児では説得するが多い。さらに、何かに溶かしたり混ぜる場合、何を用いているかをみてみると、同時に処方されている水薬、番茶・茶が最も多く、その他では菓子・ゼリー、乳酸菌飲料、ジュース、牛乳、コーヒー牛乳、スポーツドリンク等が多い。服薬困難例の保護者をみると、散剤は溶かしてはいけないののではないかと、水以外で服用してはいけないのではないかと、服用時間を変えてはいけないのではないかと

た危惧を抱いている者が結構多く、また若い母親などには、薬をのませたことがない、のませ方をほとんど知らないといった者さえみうけられる。したがって、服薬拒否、困難例への対応の第一は、保護者から投与方法を詳しく聞き出すことではないかと思われる。また、投与方法によって服用性が低下する場合は、そのことを予め話しておきたいものである。

5. 小児用抗生剤（トミロン細粒、ユナシン細粒、パナンドライシロップ）の服薬拒否の頻度を開発時と発売後で比較すると、後者の方がかなり高い傾向がある。発売後では服薬に対する医師の指導や説得が不十分になったり、他の薬剤が配合されるといったケースが多くなるのが原因ではないかと想像されるので、注意したい。
6. 1993年に行ったアンケート調査によると、非常にみにくい薬剤を処方された際に、医師からその点を聞かされていた者は1/3に過ぎない。患児に対する保護者の説得や投与方法の工夫を期待するには予めみにくいことを話しておくことがかなり効果的であるので、こういった点にも留意したいものである。
7. 服薬拒否、困難に対する保護者の説得は極めて効果的である。アンケート調査によると、言葉の理解、物事の道理がある程度理解できる3才以上では、その効果は服薬拒否児の2/3~3/4にも上る。
8. 服薬量の多さは服薬拒否、困難の大きな理由の一つになっている。5才以下の小児の保護者を対象として市販のパセトシン10%細粒を用いた調査によると、一回の可能な服薬量は2gが限度で、これ以上になると溶けやすいことが条件となっている。
9. 散剤処方されるべき薬剤が水剤化されたり、他の液用シロップ剤に配合される結果、服用性が大きく変わることがある。ケフラル細粒とトミロン細粒の検討では、前者では水剤化しても大きい変化はないが、後者では日時が経つにつれて苦みがかかなり強くなる。また、服用性の高い製剤として評価の高いセフスパン細粒やセフゾン細粒にしても、服用性があまりよくないピソルボンやポンタール、ムコソルバン、メジコン等のシロップ剤と配合した場合にはかなりのみにくくなる。

10. 水剤処方での問題点を保護者に聞いた調査によると、容器の底に薬が滞る点を指摘する者が最も多く、その他では正確に測れない、甘味やにおいが強い、色が濃い、ベタベタする、苦みが強い、量が多い、外出や保存に不便である等の訴えがみられる。この内容をみても、散剤処方されるべき薬剤が水剤化されたり、配合による問題が相当大きいことが想像される。
11. 水剤処方では、力価低下や服用性に変化をきたさない意味からも冷蔵庫保存が望まれるが、アンケート調査によると、未だに室内保存している者が15%前後にも上っている。
12. 散剤処方の服用方法としては、低年齢層では水剤化される場合が圧倒的に多い。この場合の問題点を聞いた調査では、溶けない（県濁性がよくない）という訴えが圧倒的に多く、その他ではのみ残す、苦みがでたり、味が変わるといったものが多く、溶かすものを嫌がるようになる、効果や成分の変化が心配といったものはごく僅かである。県濁性の良否が保護者ののませやすさ、延いては患児ののみやすさと大きく関わっていることがうかがわれる。尚、散剤を水剤化する際の液量を聞いたアンケート調査では、年齢にほとんど関係なくスプーン1～2杯が過半数を占め、これにコップ1/8を加えると全体の3/4を占めている。
13. 服薬量が多いという訴えは、錠剤やカプセル剤が服用できる者ではこれによって解決される問題である。1987年に行った調査によると、5才児ともなると、小さい錠剤なら5割、小さいカプセルなら2割5分の者がのめるといった回答をよせている。
14. 保護者の関与が不可欠な小児の服薬では、保護者ののませやすい処方形態、剤形で処方することが望ましいことは言うまでもない。1987年に乳幼児の保護者を対象にした調査によると、0才児では散剤希望が5割弱、水剤希望が7割強で、以後年齢とともに前者は漸増、後者は漸減し、6才児ではそれぞれ6割強、4割強となっており、低年齢層でも散剤希望がかなり多い一方、高年齢層でも水剤希望が結構多い。また、錠剤の希望については、5才児では1割、6才児では1割5分になっている。
15. 新しく開発された小児用抗生剤にはのみにくいものが多い。トミロン細粒、ユナシン細粒では県濁性がよくないため、水剤化した際に薬剤が容器に付着したり、底に滞ることと、若干の苦みを残していることが、またバナンドライシロップでは若干の苦みを有することが問題になると想像される。これへの対応については、牛乳を用いて服用させた場合、服薬拒否例の2～3割がのめるようになり、また服薬困難例では5～7割がのみやすくなったと回答、さらに吸収排泄にも大きい影響がない点を考えると、これが一つのすすめられる方法ではないかと考えられる。また、強い苦みを残しているクラリス顆粒については、アイスクリームの使用が最もよい方法と思われる。
16. 如何にのみやすい薬剤が処方されようとも、怠薬があれば治療効果をうることができない。1987年に行ったアンケート調査によると、指示通り服薬していない者の割合は0才児で2割、これより上の年齢では3～4割にも上っており、またその理由は、症状がよくなったからというのが最も多く、その他では保育園、幼稚園に行っていた、のみ忘れた、食事をしなかったからといったものが多い。1日の投薬回数の問題や服薬指導の徹底などについて再考を促す結果であろうと思われる。
17. のませ方やのめない、のみにくい場合の指導が十分に行われているかを保護者に聞いたアンケート調査によると、指導されたことがない、もっと指導してほしいを併せると4割を占めており、さらに服薬拒否、困難がよくみられる者では6割にも上っている。忙しい日常診療ではあるが、服薬指導の徹底が痛感させられる結果といえる。

### III. 小児用製剤に対する小児科医の要望や意見

1987年に小児科医を対象にして小児用製剤についての要望や意見を聞いた調査によると、その内容は大きく分けると3つに分けられ、1つは高力価倍散や小児用錠剤、持続性製剤等の開発、1つは小児の好みや保護者ののませやすさといった点を今一度見直してみるべきではないかといったこと、そして最後の1つは服薬を含めて保護者の子供に対するしつけの問題を指摘するものであった。

# 小児における投与量設定のためのTDM

西原カズヨ

東京大学医学部附属病院薬剤部

## TDM for Dosage Adjustment in Pediatric Patients

Kazuyo Nishihara

Department of Pharmacy, Tokyo University Hospital, Faculty of  
Medicine, University of Tokyo

### 1. はじめに

簡便で迅速かつ微量試料を用いた血中薬物濃度測定法の発達と特定薬剤治療管理料による経済的な裏付けにより、ジギタリス薬や抗てんかん薬など治療濃度範囲が狭く、効果と濃度との関係が明かな薬物について治療における薬物モニタリング(TDM)が多く施設で行われるようになった。このことから、従来は成人の投与量を基準にして設定されていた小児薬用量も、実際に投与されている薬物量における血中薬物濃度および効果との関係を指標にして、個人別の成長にみあった投与量設定が可能になっている。

現在、当院においては抗てんかん薬、ジギタリス薬、テオフィリン、アミノ配糖体系抗生物質、バンコマイシン、リドカイン、プロカインアミド、キニジン、シクロスポリン、メトトレキサート、サリチレートなどについてTDMを行っている。これら薬物のなかで抗てんかん薬、ジギタリス薬、テオフィリンなどは長期間にわたり投与されるためTDMの頻度が高く、特に患児においては成長に伴い剤形が変更されることもあるのでそれぞれの状況での投与量設定にTDMが大きく役立っている。

そこで、小児におけるこれら薬物の投与量設定について、TDMの結果がどのように反映されているかを事例を挙げて紹介する。

### 2. 抗てんかん薬

抗てんかん薬は、フェニトイン(PHT)およびフェノバルビタール(PB)をはじめ種々の薬物がそれぞれの発作型にあわせて投与されているが、それぞれの薬

物の体内動態の特性により投与量設定にはTDMを欠かすことはできない。すなわち、単独投与患者ではPBの血清中濃度は投与量に比例するが、PHTなどでは代謝の飽和により投与量の増加に伴い濃度が急激に上昇する。一方、カルバマゼピンやバルプロ酸では代謝の自己誘導や蛋白結合の飽和などにより濃度上昇は投与量に比例せず頭打ち現象を示す。その上、小児では加齢に伴い体内動態が変化するので、成人よりも頻繁なTDMが必要である。一般に、治療濃度が同じである場合小児は成人よりも体重当りの投与量 (mg/kg/day) を多めにする必要があり、低年齢の患児では高年齢の患児よりさらに多くの投与量が必要である。図1にカルバマゼピンの成人と小児患者での投与量と濃度との関係を示す。

なかでもPHTは原末散剤を服用した場合、吸収が悪く、同じ投与量では錠剤および細粒剤に比べて血清中濃度が低いので、剤形変更についてはTDMの必要性は高い。図2に錠剤を服用中の患児と原末散剤を服用中の患児での投与量と血清中濃度との関係を示す。さらに抗てんかん薬同士の相互作用により血清中濃度が変化したり、蛋白結合率が変化して効果も変わるので十分な治療効果を得るためには投与量を調節する必要がある。

### 3. テオフィリン

気管支拡張薬として気管支喘息の治療に用いられるテオフィリンは、徐放性製剤の開発によりRTC療法が広く行われるようになった。しかし、テオフィリンの代謝過程にもPHTと同様に飽和が見られ、特に患児では治療濃度範囲においてわずかな増量によ

り急激な濃度上昇をきたし、中毒を引き起こすことがある。また、新生児の無呼吸症にテオフィリンが用いられるが、新生児期は代謝能が未発達であるために体内からの消失が遅いのでその投与量設定にはTDMが必須である。

#### 4. アミノ配糖体系抗生物質

ゲンタマイシン、アミカシンなどアミノ配糖体系抗生物質は腎臓から大部分排泄される。そのため、腎機能が未発達な新生児期では体内からの排泄が遅く、濃度が高く腎毒性や聴器毒性を引き起こし易い。しかし、生後半年を過ぎると排泄は速くなり、成人と同じ体重当りの投与量では治療効果が得られる濃度より下回ることがある。

#### 5. ジゴキシン

ジゴキシンは同じ剤形であれば血清中濃度が投与量に比例するので投与量設定は比較的容易である。

しかし、注射剤、液剤、散剤、錠剤の順に吸収率が低下することが知られており、その剤形変更においてTDMを行いながら投与量を設定する必要がある。また、小児のクリアランスは高年齢では低年齢に比べて大きく、成人よりも大きい傾向があるので多くの投与量（体重当り）が必要である。図3にジゴキシンを1日1回静脈内投与している種々の年齢の患者の定常状態における24時間血清中濃度と投与量から求めたクリアランスを示す。

#### 6. おわりに

小児の薬物療法では、加齢に伴う生理機能の変化などに伴い薬物の体内動態が変化するのでその投与量設定は難しい。治療上有効な血清中濃度範囲が明らかな薬物では、可能な限りTDMを行うことが望ましい。

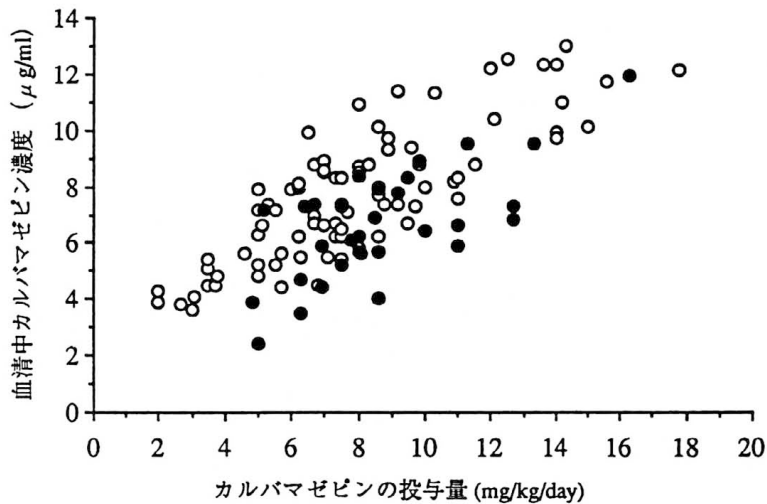


図1 カルバマゼピン服用中の成人 (○) および小児患者 (●) における投与量と血清中濃度との関係

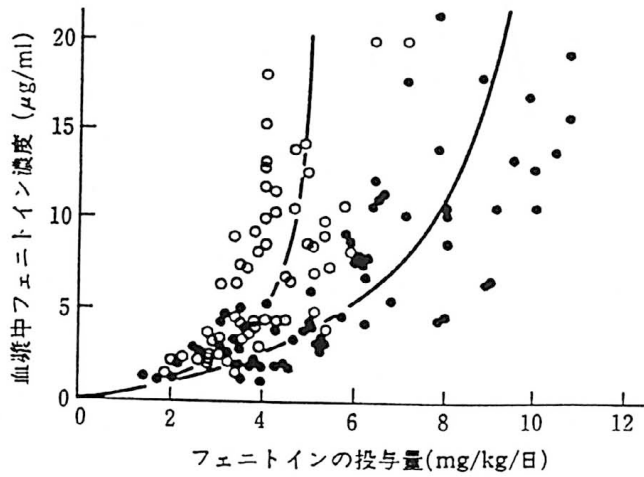


図2 小児患者の定常状態におけるフェニトインの投与量と血漿中濃度との関係  
○：錠剤，●：散剤  
幸田幸直ら，薬剤学，42：225-230（1982）

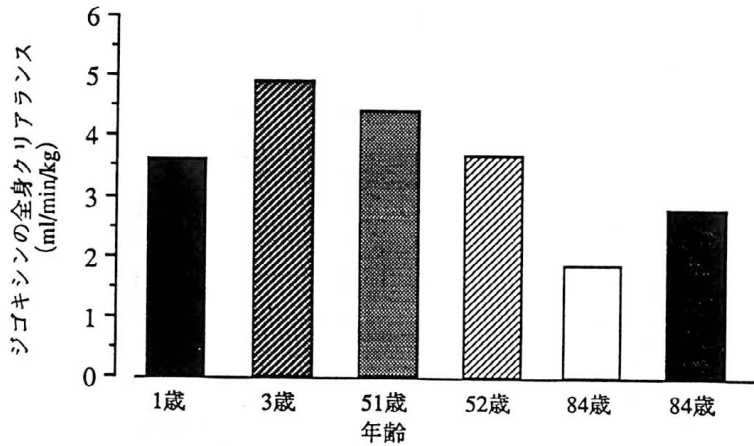


図3 ジゴキシンを1日1回静注している各年齢の患者の定常状態における投与24時間後の血清中濃度と投与量から求めた全身クリアランス



## 発達、成長に伴う薬物感受性の変化： 薬物受容体サブタイプとその遺伝子発現の調節について

辻本 豪三

国立小児医療研究センター・小児薬理研究部

Developmental change in drug sensitivity: Drug receptor subtypes and their regulation at the level of gene expression

Gozoh Tsujimoto

Department of Molecular and Cellular Pharmacology,  
National Children's Medical Research Center

医学が1つの“bioscience”であるならば、薬物治療も科学的客観性に基づいて行われなければならない。このことを bedside で実施するためには患者に投与されている薬物の体内動態（吸収、分布、代謝、排泄）、薬理作用、および臨床効果、副作用、中毒作用、そしてまた、これら薬物の有する特性が生理、病態や併用された他薬物との相互作用などでどのように変化するかを知ることは必須である。特に小児の薬物感受性が成人と大きく異なる原因をこれらの視点で検討する必要がある。発達・成長・加齢に伴い薬物感受性は著しく変化するが、その変化は薬物動態学的変化と薬力学的変化に分けられるが、当研究部では後者の薬力学的検討—薬物受容体及びそれに共役する細胞内情報伝達機構が発達・成長に伴い如何に変化するか、また、その調節機構を検討する目的で、GTP結合蛋白と共役する代表的薬物受容体であるアドレナリン受容体をモデルとして用い研究を行っている。

特に近年、これら受容体の複数のサブタイプが存在すること、また各サブタイプにより細胞情報伝達機構や生理機構が異なることが、特異的な薬物の開発に伴い明かされて来ている。例えば、 $\alpha_1$ -アドレナリン受容体には薬理特性より1A、1B2種が、また更に遺伝子工学を用いて実験動物の遺伝子レベルでは、1A、1B、1Cの三種のサブタイプが同定されている。我々は既に1A及び1Bサブタイプが共役するカルシウムシグナリングが異なる—1Aは細胞外カルシウムイオンの流入と、1Bはホスファチジルイノシトールリン脂質代謝/細胞内カルシウムイオン放出と共役

する、ことを明かしたが、一方、遺伝子のみが同定されている1Cサブタイプの生理機能は不明であり、特にヒトにおける生体内分布、生理機能の検討が全くされておらず、また特異的薬物も知られていない。更に、これら受容体の発現量が発達・成長に伴いダイナミックに変化を行い、従って薬理効果も大きく変化することが知られて来ている。従って、この発達・成長に伴う各受容体発現量調節機構を解明すること—特に発現調節因子の同定は重要な課題であると考えられる。この問題解明のまず第1歩として、まずヒトに於ける $\alpha_1C$ 受容体遺伝子のクローニングを行った。

アドレナリン受容体（AR）は神経系をはじめ、循環器、内分泌系においても、重要な役割をしていることが知られている。この受容体には機能や薬剤の感受性、組織分布などにより種々サブクラス（ $\alpha_1$ 、 $\alpha_2$ 、 $\beta_1$ 、 $\beta_2$ および $\beta_3$ ）に分けられている。これらのうち、 $\alpha_1AR$ はカテコールアミン（アドレナリンとノルアドレナリン）によってPI代謝亢進、細胞内 $Ca^{2+}$ の上昇により種々平滑筋の収縮に関わっていることが知られている。この $\alpha_1AR$ は、薬理的にさらに $\alpha_1AAR$ 、 $\alpha_1BAR$ に分けうることが示唆されたが、1988年以降これらの遺伝子がクローニングされ、これらが別々の遺伝子として存在することが明らかとなった。これら $\alpha_1AR$ は遺伝子より推定される蛋白質構造より、 $\alpha_2AR$ や $\beta AR$ をはじめ他のG-蛋白共役受容体ファミリーに特徴的な7回の膜貫通領域を持つ構造をしていた。また、遺伝子クローニングによりさらに別の $\alpha_1AR$ のサブタイプ $\alpha_1CAR$ が発見された。この $\alpha_1CAR$

の遺伝子はウサギ肝臓にのみ認められるが、ラットの臓器では認められず、この生理的役割は不明である。

プラゾシンは $\alpha_1$ ARのアンタゴニストとして、降圧剤及び前立腺や尿道の平滑筋に対する弛緩効果により泌尿器系の治療剤として用いられている。しかし、プラゾシンは $\alpha_1$ ARに特異的であるが、そのサブタイプ( $\alpha_1A$ 、 $\alpha_1B$ 、 $T_1C$ )を区別できない。そのため、泌尿器系で用いる際、過度の降圧効果が問題となっている。 $\alpha_1$ ARのアンタゴニストで降圧効果の少ない泌尿器系治療剤が開発されるに従って、前立腺を含む泌尿器の $\alpha_1$ ARのサブタイプはどのタイプかについて関心が集まってきた。我々は、ヒト前立腺で発現しているヒト $\alpha_1$ ARサブタイプを分子生物学的手法によって研究する目的で、今回、ヒト前立腺cDNAライブラリーより、ヒト $\alpha_1$ CAR遺伝子をクローニングし、その全塩基配列を決定した。

ヒト前立腺cDNAライブラリー $4 \times 10^5$  pfuから、すでに報告されているヒト脳の $\alpha_1$ AARのPstI-XhoI断片(450bp)をプローブとしてスクリーニングし、10のポジティブなシングルクローンを得た。それらクローンの中で挿入断片が比較的長く、強くプローブとハイブリダイズするクローンが4つ得られた。そのうちの1つのクローンP2(1660bp)が、ウシ $\alpha_1$ CARと塩基配列において非常に高い相同性が認められた。このクローンはopen reading frame 1260bpを含んでおり、開始コドンより400bp上流から7回目の膜貫通領域までを含んでいたが、C末端領域のテール部分は欠けていた。そこで、全長を得るべく、ウシ $\alpha_1$ CARのC末端領域715bp(および得られたP2のC末端領域500bp)のDNAをプローブにして、再度ヒト前立腺cDNAライブラリーよりスクリーニングを行った。5x10<sup>5</sup> pfuから4つのポジティブクローンが得られたが、そのうちの2つのクローンC4(900bp)、C7(約500bp)は、ウシ $\alpha_1$ CARのC末端領域と高い相同性を示し、テールの部分も含んでいた。C4の方がC7より3'-非翻訳領域が約400bp長いものであった。また、残りの2つのクローンは一部別の遺伝子と組換えを起こしていると思われた(図1)。さらに、P2にはEcoRIサイトから1150番目の塩基の位置にPstIサイトが存在したが、他のクローンではそれに相当する位置にはこのPstIサイトは認められなかった。P2

と他のクローンのオーバーラップする部位の塩基配列の違いは、このPstIサイトの2つの塩基以外には認められなかった。つまり、P2はこの部位がCTGCAG(PstI)であるのに対して他のクローンはGTTCGAGであった。P2およびC4の共通する領域(300bp)に存在するPvuII制限酵素サイトは、2つのクローンとも1ヶ所しか存在しないため、このサイトで2つのクローンを組換え、全長を含むヒト $\alpha_1$ C遺伝子(P2C4)を作成した。

P2C4より15のサブクローンを作成し、それらのクローンの両側を複数回読んだ。サブクローンに用いた制限酵素サイトは別のサブクローンでオーバーラップさせて、P2C4の両鎖の配列を完全に読み、その塩基配列を決定した(図1)。このP2C4の全長は2.28kbで、ORFは1.4kb、5'-非翻訳領域は430bp、3'-非翻訳領域は480bpであった。P2C4とウシ $\alpha_1$ CARより5'-非翻訳領域は長く、3'-非翻訳領域は短かった。その3'-非翻訳領域にはポリAテールは認められなかった。P2C4とウシ $\alpha_1$ CARとの共通する部分全体の塩基配列は、86%と高い相同性を示し、ORFの塩基配列での相同性は90%とさらに高かった。

開始コドンの位置はウシ $\alpha_1$ CARと一致し、終始コドンもウシ $\alpha_1$ CARがTAAであるのに対してP2C4はTAGと異なるがその位置はよく一致していた。この塩基配列より予想されるアミノ酸残基数は466個で、ウシ $\alpha_1$ CARの予想されるアミノ酸残基と同一であった。P2C4とウシ $\alpha_1$ CARとアミノ酸配列の相同性は、アミノ酸コードの退縮により塩基配列の相同性よりも高く、全体で93%であった。さらに、膜貫通領域は97%、7回膜貫通以降のテールの部分はこの部分に比べて83%と少し低かった。また、Kyto-Doolittleのヒドロパシー解析から、P2C4に、G-蛋白共役受容体ファミリーで報告されている7つの疎水性の高い領域が認められた。以上の結果より、このP2C4はヒト $\alpha_1$ CAR遺伝子をコードしたものであること判明した。

## 考 察

ヒト前立腺より、ヒト $\alpha_1$ AAR遺伝子のプローブを用いてスクリーニングし、ヒト $\alpha_1$ CARをコードしていると考えられる遺伝子を得た。1つのクローンで全長を含むものを得ることはできなかったが、300bp

をオーバーラップする2つのクローン(P2とC4)を制限酵素のPvuIIサイトで組換えることにより、全長を含むDNA(P2C4:2.28kbp)を調製した。このP2C4の5'-非翻訳領域の塩基数は436bpとウシ $\alpha_1$ CAR(96bp)に比べて長かったが、P2C4のEcoRIサイトから塩基配列400番目の位置に終始コドンがあり、それ以降最初の開始コドンはウシ $\alpha_1$ CARの開始コドンの配列の位置と一致した。この位置を開始点とするとORFは1.4bpとなり、予想されるアミノ酸残基数は、466個とウシ $\alpha_1$ CARと全く同一になった。P2C4とウシ $\alpha_1$ CARのアミノ酸配列の全体の相同性は、93%と非常に高く、膜貫通領域は97%とさらに高かった。これは、アンジオテンシンII受容体のヒトとウシの相同性や他のG-蛋白共役受容体ファミリーのヒトとラットの相同性と同程度であった。また、膜貫通部分に比べて、テール部位でのウシ $\alpha_1$ CARとの相同性は少し低く(83%)、異なるアミノ酸が23個認められた。また、 $\alpha_1$ ARのサブタイプのうち $\alpha_1A$ および $\alpha_1B$ ARはヒトの遺伝子も報告されており、このP2C4と、ヒトの $\alpha_1A$ 、 $\alpha_1B$ ARとの膜貫通領域のアミノ酸配列の相同性は、それぞれ67%と76%と高い値を示した。しかし、N末端領域およびテール部位では、P2C4は他の2つのサブタイプに比べてアミノ酸残基数も少なく、その配列の相同性もほとんど認められなかった。また、第3の細胞内ループの部分も膜貫通領域に比べて相同性が低かった。このようなことは他のG-蛋白共役受容体ファミリーで報告されていることとよく一致する。P2C4は、ウシ $\alpha_1$ CAR遺伝子との高い相同性とヒドロパシー解析でのG蛋白共役受容体ファミリーに特異的な7回の膜貫通領域の存在より、ヒト $\alpha_1$ CARをコードしている遺伝子であることは明らかである。現在、この遺伝子の動物細胞での発現を行っている。また、このように $\alpha_1$ CAR特異的に発現する細胞を用いれば、 $\alpha_1$ CARの細胞内情報伝達機構の解明のみならず、サブタイプ特異的な薬剤のスクリーニング法としても有用であると思われる。

$\alpha_1$ CARは、最初ウシ脳よりクローニングされたが、ラットにおけるこの遺伝子の臓器分布ではその存在は認められなかった。その後、ウサギ肝臓では多く発現していることが明らかとなったが、その生理的役割は依然として不明である。尿道や前立腺等の泌

尿器には $\alpha_1$ ARが多く存在し、尿道や前立腺の平滑筋の収縮に関与していることがよく知られていたが、前立腺に特異的に作用する $\alpha_1$ AR作用薬が報告されるにつれ、前立腺における、 $\alpha_1$ ARのサブタイプがどのサブタイプかということに関心が持たれてきた。また、最近では、前立腺は $\alpha_1$ CARが主要なサブタイプであるとの報告もあり、我々が今回ヒト前立腺から $\alpha_1$ CAR遺伝子をコードしていると考えられる遺伝子をクローニングしたことから、これらの問題を解決する糸口が得られるものと考えられる。この遺伝子は、ヒトにおける未知の $\alpha_1$ CARの構造と機能を知る上で有用と考えられる。

## 文 献

Horie K, Hirasawa A, Masuda K, Tsuijimoto G. Identification of alpha1C-adrenergic receptor mRNA in bovine retinal pigment epithelium.

Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 34: 2769-2775, 1993.

Tanabe N, Ueno A, Tsuijimoto G. Angiotensin II receptors in the rat urinary bladder smooth muscle: Type 1 subtype receptors mediate contractile responses.

J. Urol. 150: 1056-1059, 1993.

Hirasawa A, Horie K, Tanaka T, Takagi K, Murai M, Yano J, Tsuijimoto G.

Cloning, functional expression and tissue distribution of human cDNA for the alpha1-cadrenergic receptor.

Biochem. Biophys. Res. Commun. 195: 902-909, 1993.

Hirasawa A, Hashimoto K, Tsuijimoto G. Distribution and developmental change of vasopressin V1A and V2 receptor mRNA in rats.

Eur. J. Pharmacol. 267: 71-75, 1994.

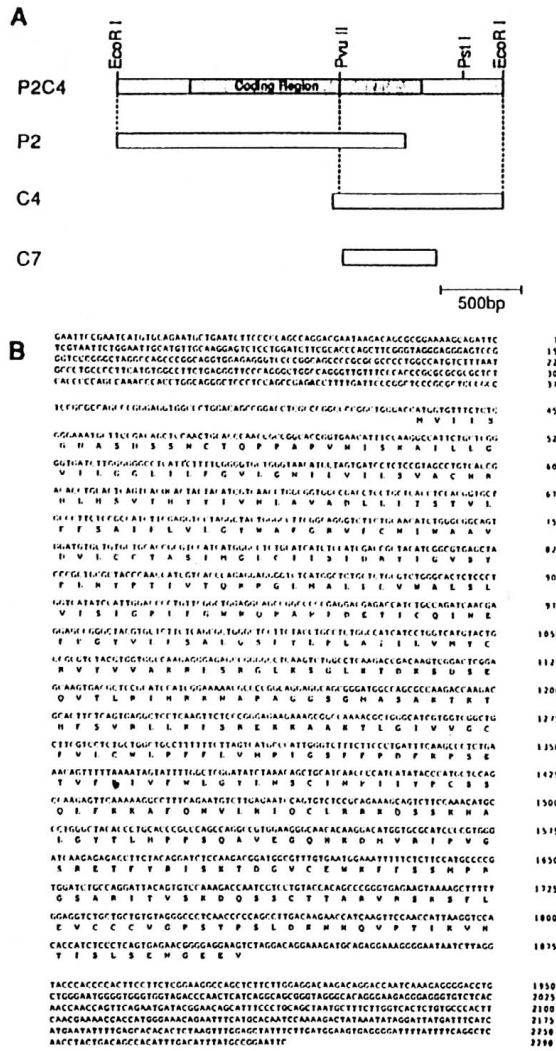


Fig. 1  
 A: Restriction maps of human  $\alpha 1c$ -adrenergic receptor clones.  
 B: Nucleotide sequence, and deduced amino acid sequence of the human  $\alpha 1c$ -adrenergic receptor clone (P2C4). 5'-untranslated region = 436bp, open reading frame = 1398bp, and 3'-untranslated region = 480bp. The single-letter amino acid code is used.

## アセトアミノフェンシロップの用量設定 — 封筒法による至適用量の検討 —

吉田 一郎<sup>1)</sup>, 市橋 治雄<sup>2)</sup>, 栗谷 典量<sup>1)</sup>, 山下 文雄<sup>1)</sup>, 渡辺 言夫<sup>3)</sup>, 前田 和一<sup>4)</sup>,  
大塚 親哉<sup>5)</sup>, 早川 浩<sup>6)</sup>, 高島 敬忠<sup>7)</sup>, 大川 澄男<sup>8)</sup>, 廣澤 浩<sup>9)</sup>, 塙 賢二<sup>10)</sup>

- |                         |                     |
|-------------------------|---------------------|
| 1) 久留米大学医学部附属病院小児科      | 2) 康和会久我山病院小児科      |
| 3) 杏林大学医学部附属病院小児科       | 4) 埼玉医科大学附属病院小児科    |
| 5) 順天堂大学医学部附属順天堂浦安病院小児科 | 6) 東京大学医学部附属病院分院小児科 |
| 7) 東京都保険医療公社東部地域病院小児科   | 8) 日本赤十字社医療センター小児科  |
| 9) 国立立川病院小児科            | 10) 塙小児科医院          |

### Dose Finding of Acetaminophen Syrup — Study for Optimum Dose by Envelope Method —

Ichiro Yoshida, Haruo Ichihashi, Norikazu Kuriya, Fumio Yamashita, Nobuo Watanabe,  
Kazuichi Maeda, Chikaya Otsuka, Hiroshi Hayakawa, Hirotsada Takashima, Sumio Okawa,  
Hiroshi Hirose, Kenji Hanawa

Department of Pediatrics, Kurume University School of Medicine, Kugayama Hospital,  
Kyorin University School of Medicine, Saitama Medicine University, Juntendo University  
School of Medicine Urayasu Hospital, University of Tokyo Faculty of Medicine University  
Branch Hospital, Tobu Regional Hospital, Japanese Red-cross Medical center, Tatikawa  
National Hospital, Hanawa Children's Clinic.

国際的に認可されている解熱剤はアセトアミノフェン(APAP)とイブプロフェンの2剤であり、APAPは、第一選択剤である<sup>1)</sup>。今回、我が国で新たに開発されたAPAPシロップの至適用量と解熱効果および安全性について検討した。

#### 《検討方法》

対象は1991年10月から1992年3月に急性上気道炎で38.0℃以上の発熱をみた生後3カ月以上6歳未満の患児90名とした。なお、実施にあたっては保護者の同意を得て行った。APAPシロップは発熱時に1回のみ頓用した。投与量は体重1kgあたり5mg, 10mgまたは15mgのいずれかを服用した。用量の割り付けは封筒法を用いた。体温は投与前から、投与後6時間まで1時間ごとの腋窩温を測定した。血中濃度は可能な症例において投与前、投与後1、2、4時間

に採血し、APAP濃度を測定した。

各用量群の患児背景因子と5mg/kg, 10mg/kg, 15mg/kgの用量別の経時的体温推移を検討した。また、有効性は投与から6時間までの体温の最低値をもとに、解熱の程度を次の4段階に分けて判定した。(1)著効：体温が37℃未満になるか、または2℃以上下降したもの、(2)有効：体温が37.5℃未満37℃以上になったもの、または投与前に比べ1℃以上2℃未満下降したもの、(3)やや有効：投与前に比べ0.5℃以上1℃未満下降したもの、(4)無効：投与前に比べ0.5℃未満の下降がみられたもの、投与後も解熱効果がみられず体温に変化がなかったもの、または体温が上昇したものとした。なお、有効率の算出は有効以上を用いた。成績の解析方法については患者の背景要因は $\chi^2$ 検定、H検定、F検定、3用量の測定時間には時系列分散分析、時間ごとの平均体温はt検定、評価基準

にもとづく臨床成績にはH検定、U検定、Fisherの直接確率法、概括安全度には $\chi^2$ 検定、臨床検査値についてはpaired-t検定、ノンパラメトリック法、有用性はH検定、U検定、Fisherの直接確率法を用いた。なお有意水準は $\alpha=0.05$ とした。

### 《結果》

有用性の解析対象とされた症例は、5 mg/kg群26例、10mg/kg群27例、15mg/kg群28例である。これら3群間の背景因子では有意差はみられなかった。有効性については表(1)に示した。概括安全度では、3群間に有意差を認めなかった。副作用は15mg/kg群で投与5時間後に低体温(34.6°C)が1名に観察された。この患児は2歳男児、急性上気道炎であったが、無処置で回復した。有効性と概括安全度をもとに判定した有用性は、5 mg/kg群の有用率は61.5% (16/26)、10mg/kg群では88.9% (24/27)、15mg/kg群では96.4% (27/28)であり、3群間において有意差がみられた。また5 mg/kg群と15mg/kg群との間に有意差が認められた。血中濃度は10mg/kg群および15mg/kg群の各1例ずつ測定した。10mg/kg投与では1時間値7.47 $\mu$ g/ml、2時間値7.93 $\mu$ g/mlと2時間値が1時間値よりも高値を示した。

### 《考察》

APAPの小児用量は、欧米ではすでに確立されている。小児科領域での使用について最初に報告したのは1956年、フィラデルフィア総合病院小児科のCornelyら<sup>3)</sup>だが、彼らは年齢12カ月以下では60mgを4時間から6時間毎、1～4歳では60～120mgを4時間から6時間毎、4～6歳では120～240mgを4～6時間毎、6歳以上では240mgを4～6時間毎に投与し、解熱効果は良好であったと報告している。Templeは小児のAPAPの使用経験報告につき検討し、小児投与量は10～15mg/kgを基本とすべきであること、さらに10mg/kg以下の投与量では適切な解熱効果が期待できない可能性がある<sup>4)</sup>と結論づけている。一方、小児治療学のスタンダードとされてきたShirkeyのテキストでは1回10mg/kg、4時間ごとと記載されており<sup>5)</sup>、われわれの今回の検討結果もほぼ彼らの報告に一致するものである。

我が国における小児用のAPAP製剤は坐剤がある

のみで経口剤がなかった。シロップ剤が製品化されることは、小児医療のクオリティの向上のためにも重要である。

### 《文献》

- 1) 市橋治雄：小児解熱剤の選択と使い方。小児科臨床44：3047-3052, 1991
- 2) 吉田一郎：小児用薬剤の使い方、解熱鎮痛消炎剤。臨床と薬物治療11：93-96, 1992
- 3) Cornely DA et al.: JAMA 160：1219, 1956
- 4) Temple AR. Pediatr Pharmacol 3: 321, 1983
- 5) Shirkey HC: Pediatric Therapy (ed 6) St Louis, USA, Mosby, 290, 1980

表(1) 有効性

用量	著効	有効	やや有効	無効	合計	有効率(95%信頼限界)	H検定
5 mg/kg	4例	12例	6例	4例	26例	61.5% (40.6~79.8)	P <sub>O</sub> =0.0000*
10mg/kg	14	10	3	0	27	88.9% (70.8~97.6)	
15mg/kg	20	8	0	0	28	100.0% (87.7~100.0)	

\* P < 0.05

多重比較(Ryan nominal 5% = 0.0167)

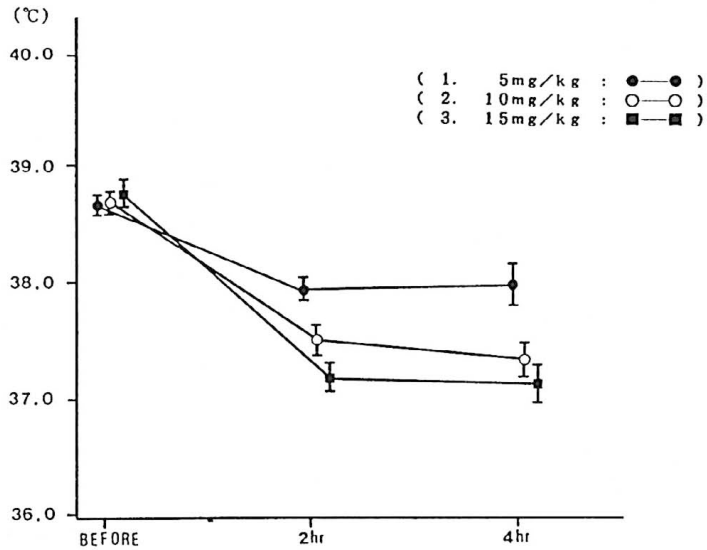
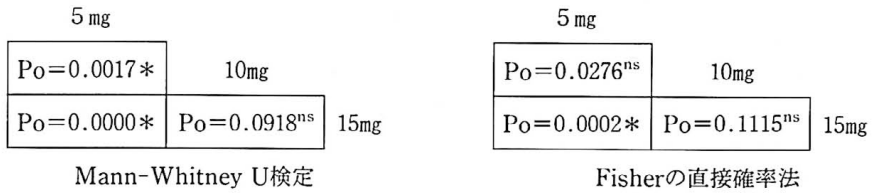


図 用量別体温の推移

## アルギニン血症患児におけるテオフィリン投与の問題点

吉田 一郎, 中尾 光善, 今村 徳夫, 芳野 信,  
加藤 裕久, 岡野 善郎, 橋本 強

### Theophylline therapy in a patient with hyperargininemia

Ichiro Yoshida, Mitsuyoshi Nakao, Tokuo Imamura, Makoto Yoshino, Hirohisa Kato,  
Yoshiro Okano, Tsuyoshi Hashimoto  
Departments of Pediatrics and Pharmacy, Kurume University Medical Center

#### ◆はじめに

アルギニン血症は尿素サイクル最後の酵素であるアルギニンを尿素とオルニチンに分解するアルギナーゼの欠損による先天性代謝異常でTerheggenらが1969年に報告したのが最初であり、日本ではわれわれの報告が本邦第一例である。臨床症状としては知能障害、痙性四肢マヒ、小頭症などを特徴とする。本症ではアルギナーゼの欠損の結果、alternative pathwayによりtransamination, transamidation, acetylationが生じる結果、いわゆるguanidino化合物が生成されることが知られている。

#### ◆症 例

本患児は新生児期より授乳後に嘔吐が出現、また発熱時にもけいれんがみられた。4生月には哺乳後、2-3時間、ぼんやりしているのに母親がきづいている。4歳時、肺炎を契機に意識障害、高アンモニア血症が発見され、アルギニン血症と診断された。このときにも痙攣を認めているが、以後は抗けいれん剤（フェノバルビタール、カルバマゼピン、クロナゼパム）と低タンパク食による食事療法、安息香酸ナトリウムなどでけいれん、高アンモニア血症はコントロールされていた。

9歳より気管支喘息発症、テオフィリンを増量すると痙攣が悪化し、テオフィリンを中止すると痙攣が改善されることが、観察されている。この時点でのテオフィリンの血中濃度は5-7 $\mu\text{g}/\text{ml}$ でけいれん発作の最もひどいときの血中濃度は7.7 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であっ

た。表1に本患児の臨床検査成績を示したが、テオフィリンを開始し、けいれんが再び、出現したころには高アンモニア血症や血中アルギニン値はよくコントロールされていたため、けいれんの関連因子とは考えられなかった。またビタミンB<sub>6</sub>、カルシウム、マグネシウムなどの血中濃度も正常域であった。脳波所見では側頭部、後頭部に棘波が認められた。表2にこの患児での尿中guanidino化合物を示したが、異常高値排泄がみられた。とりわけ $\alpha$ -keto- $\delta$ -guanidinovaleric acidの異常高値が認められた。

#### ◆考 察

テオフィリンの副作用によるけいれんの出現は通常、血中濃度が35( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )もしくは40以上でないといふのが教科書的な記載である。したがってこの患児におけるけいれんの出現はいわゆるテオフィリン中毒とは異なる病態が考えられる。その機序としては、1.アルギニン血症に特異的に見られる。2.中枢神経に障害がある場合にみられる。3.健常児でも異常児でもみられる。4.健常児、病児を問わず、なんらかの因子（たとえば発熱やカフェインなどの薬物）が加わった場合にみられるなどが考えられる。

ところで最近、テオフィリンの低血中濃度でのけいれんの発生が注目されている。これには多くの因子が関与しているものと考えられるが、テオフィリンと他の薬物との相互作用もそのひとつである。

この患児の場合、関係しているのは $\beta_2$ 刺激剤であるサルブタモールの吸入であり、これがけいれんにな



んらかの関与を及ぼした可能性もあるがテオフィリンのような時間的因果関係は見られなかった。

ところでテオフィリンがけいれん誘発性を高める病態としては、1.腎障害(腎不全)、2.体液過剰、3.他の薬剤使用時(カフェイン、エフェドリンなど)が知られている。この病態には腎不全とアルギニン血症がともに含まれていることは非常に興味深い。腎不全の場合でもguanidino化合物が増加することが知られており、同じく、guanidino化合物が増加するアルギニン血症でテオフィリンにより、けいれんが誘発されたことは注目すべき所見と考えられる。前述のguanidino化合物のなかでも $\alpha$ -keto- $\delta$ -guanidinovaleric acidはepileptogenicであることが知られていること、さらにこの物質はタンパク制限によっても減少しないことが知られており、本患児がタンパク制限(0.9-1.0g/kg)中であるにもかかわらず、多量のguanidino化合物を尿中に排泄していたことは前述の通りである。

◆まとめ

1. アルギニン血症患児でいわゆるテオフィリン中毒にあてはまらないテオフィリンによるけいれん誘発作用がみられた。
2. アルギニン血症での異常代謝産物とテオフィリンの相互作用(先天性代謝異常と小児薬理学)は今後の研究課題である。
3. テオフィリン血中濃度が低い状態での小児への影響をさらに検討する必要がある。

最後に尿中guanidino化合物測定にご協力いただいたDr.Marescauに感謝します。

文 献

1. Terheggen, H.G. et al. Lancet, 2:748-749, 1969
2. 芳野 信他, 日児誌, 86:30-37, 1982
3. Marescau, B et al. Pediatr Res, 27:297-303, 1990

表 1

— 検査成績 (A Y #77-88) —

赤血球アルギナーゼ活性 対照の1%以下  
 血清アミノ酸  
     アルギニン 3-19mg/dl  
     オルニチン 0.1-0.36mg/dl  
 BUN 2mg/dl  
 尿オロト酸 6900 $\mu$ g/mgCr  
 血中アンモニア 20-960 $\mu$ g/dl  
 血中グルコース 90-120mg/dl  
 血中ビタミンB<sub>6</sub> 8.9ng/ml  
 テオフィリン 5-8.7 $\mu$ g/ml  
 脳波一側、後頭部に棘波  
 CTスキャン一側、第3脳室拡大

表 2 尿中グアニジノ化合物

	患児 (# 7 7 - 8 8)	コントロール
guanidinoacetic acid	5 0 0	1 0 0 - 2 0 5 0
guanidinosuccinic acid	n.d.	1 5 - 1 6 0
N- $\alpha$ -acetylarginine argininic acid	2 0 6 4 6 3	1 0 - 1 0 0 1 - 3 0
$\gamma$ -guanidinobutyric acid	1 3 8	5 - 4 0
$\alpha$ -keto- $\delta$ -guanidino valeric acid	5 6 5	0 - 3 0

$\mu$  moles/g creatinine

## 重症心身障害児(者)の胃排出能に及ぼすシサプリドの影響

藤井 淳子<sup>1)</sup>, 東 明正<sup>2)</sup>, 松倉 誠<sup>3)</sup>, 中村千鶴子<sup>1)</sup>  
有森 和彦<sup>1)</sup>, 中野 眞汎<sup>1)</sup>, 松田 一郎<sup>2)</sup>  
熊本大学医学部附属病院薬剤部<sup>1)</sup>  
熊本大学医学部 小児科<sup>2)</sup>, 同発達小児科<sup>3)</sup>

### Effect of cisapride on gastric emptying in the handicapped

Junko Fujii<sup>1)</sup>, Akimasa Higashi<sup>2)</sup>, Makoto Matsukura<sup>3)</sup>, Chizuko Nakamura<sup>1)</sup>, Kazuhiko Arimori<sup>1)</sup>, Masahiro Nakano<sup>1)</sup>, Ichiro Matsuda<sup>2)</sup>  
Department of Pharmacy, Kumamoto University Hospital<sup>1)</sup>, Department of Pediatrics<sup>2)</sup>  
and developmental Pediatrics<sup>3)</sup>, Kumamoto University School of Medicine.

#### (目的)

シサプリド(アセナリン®)は、消化管の筋層間神経叢に選択的に作用し、アセチルコリンの生理的な遊離を促進し、消化管運動を賦活調整する薬物である<sup>1)</sup>。重症心身障害児(者)においては、逆流性食道炎または頑固な便秘に対する治療に用いられる。今回、シサプリドの血清中濃度と臨床効果を検討するため、臨床効果の1つの指標としての胃排出能に及ぼすシサプリドの影響をみた。シサプリドの影響を評価するため、アセトアミノフェン試験法を用いた<sup>2)</sup>。

#### (方法)

定量は、シサプリド、アセトアミノフェン共に、HPLC法にて測定した。アセトアミノフェン試験のプロトコールは、まずシサプリド非投与時に於て、アセトアミノフェンを投与し、投与後30、45分に採血を行った。次に、1週間後シサプリドを前日より投与し、試験当日アセトアミノフェンを投与する30分前にシサプリドを投与し、その後前回同様に行った。また、45分値において、シサプリドの血清中濃度を同時に測定した。

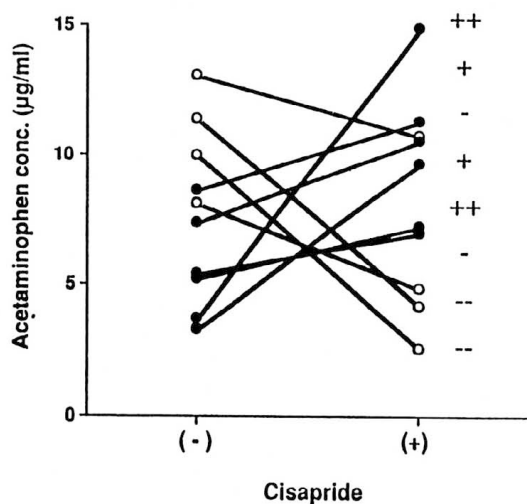
#### (結果)

Fig1に、アセトアミノフェン試験の結果を示した。患者10名のうち6名において、シサプリド投与後、アセトアミノフェンの濃度が上昇した。また、シサプリド非投与時にアセトアミノフェン濃度の高い群、

4名については、シサプリド投与後、アセトアミノフェン濃度が低下した。また、シサプリドの血清中濃度は、1.1ng/ml~21.8ng/mlとなり、個人間にかんがりのばらつきが認められた。さらに、シサプリドの胃排出能に及ぼす影響とシサプリドの血清中濃度との間に、明らかな関係は今回の検討では認められなかった。

#### 参考文献

1. Richard W. McCallum et al.: Drugs 36:652-681 (1988)
2. 原沢 茂他: 医学のあゆみ 100巻: 632-634(1977)



## 新生児・未熟児のMRSA感染症に対する vancomycin投与による腎臓への影響

平野 至規, 佐藤 敬, 梶野 真弓, 石岡 透, 坂田 宏, 丸山 静男  
旭川厚生病院小児科

### 〈はじめに〉

当院NICUにおいて、MRSA感染症が増加しvancomycin (VCM)を使用する機会が多くなっている。しかし、新生児・未熟児領域で腎機能に対する影響を評価した報告はない。そこで我々は、本剤の腎臓への影響を検討したので報告する。

### 〈対象と方法〉

対象は1992年4月から1993年7月までの16カ月間に当院NICUに入院した新生児・未熟児で、MRSA感染症あるいはその疑いでVCMを投与した7例である。VCMは1回量約10mg/kgで、1日2～3回を60分で静注した。腎臓への影響を見るために、治療開始前と治療終了後で血中 Creatinin (Cre)、尿中  $\beta_2$  microglobulin( $\beta_2$  MG)、N - acetyl -  $\beta$  - D - glucosaminidase(NAG)を測定し検討した。

### 〈結果〉

対象症例の在胎週数は25週3日～38週4日、出生体重は732g～2,980gで4例が極小未熟児だった。投与開始日齢は11～51日、投与開始時の体重は760g～

2,970gだった。投与期間は5～8日間で、1日投与回数は2回6例、3回1例だった。疾患は皮下膿瘍が4例、敗血症が1例、乳腺炎が1例、臍炎が1例だった。原因菌として5例からMRSAが分離された。血中Creは開始前が $0.57 \pm 0.47$ mg/dl、終了後が $0.50 \pm 0.23$ mg/dl、尿中 $\beta_2$ MGは濃度では開始前が $9,363 \pm 7,425$   $\mu$ g/l、終了後が $15,974 \pm 24,847$   $\mu$ g/l、クレアチニン比でみると開始前が $107.8 \pm 100.0$   $\mu$ g/mg.cre、終了後が $307.0 \pm 476.3$   $\mu$ g/mg.cre、尿中NAGは開始前が $4.4 \pm 3.4$ U/l、終了後が $8.4 \pm 7.2$ U/l、クレアチニン比であるNAGindexでは開始前が $41.4 \pm 33.9$ u/g.cre、終了後が $64.7 \pm 64.3$ u/g.creで、総て有意差を認めなかった。

### 〈まとめ〉

VCMはMRSAに対し有効な抗生物質であるが、副作用として腎障害などが指摘されている。我々は、血中Cre、尿中 $\beta_2$ MGとNAGを治療開始前と治療終了後に測定したが、いずれも有意差はなく、腎臓への影響は少ないと考えられた。

## セフェム系経口抗生物質の投与量と有効性・副作用（下痢・軟便）との関連

藤田 晃三, 吉河 道人, 室野 晃一  
旭川医科大学小児科

Clinical efficacy and side effect (diarrhea) in relation to dose of oral cephem antibiotics

Kozo Fujita, Michito Yoshikawa, Koichi Murono  
Department of Pediatrics, Asahikawa Medical College

### はじめに

小児の抗生物質投与量は体重当りに換算して処方される。その投与量は重症度に応じて通常量の2倍量まで許容されるが、私たちはセフェム系経口抗生物質の投与量の違いと、臨床効果および副作用（特に下痢・軟便）出現との関連について検討を加えた。

### 対象と方法

検討した薬剤は、原体吸収型であるcefixime (CFIX) と prodrug型のcefteram pivoxil (CFTM-PI)の2薬剤である。対象は旭川医科大学および関連病院小児科を受診し、経口抗生物質投与が適応と考えられた小児感染症患者である。CFIX細粒は1988年11月から1989年4月までに受診した222例に、CFTM-PI細粒は1991年2月から8月までに受診した138例に投与された。薬剤の投与は、疾病の種類やその重症度とは関係なく、CFIXは1日量6 mg/kgと12mg/kg、CFTM-PIは1日量9 mg/kgと18mg/kgを非選択的に交互に投与するように振り分けた。

糞便内菌叢の検索は光岡の方法（光岡知足：腸内菌の世界、叢文社、東京、1980）に準じて行った。

### 結果

それぞれの薬剤の1日投与量と例数を表1に示す。投与対象の感染症は軽症・中等症の咽頭扁桃炎、中耳炎、尿路感染症などで、CFIXで53%、CFTM-PIで61%は発疹症を含むA群溶連菌咽頭扁桃炎であった。

CFIXの1日投与量と有効率は、5-6.9mg/kg群で96.0%、11-12.9mg/kg群で96.6%で差がなく、除菌

率は全体で99.21% (118/119) であった。A群溶連菌が除菌できなかった1例は1日5.8mg/kg投与例で、臨床効果は有効であった。CFIXで下痢・軟便を認めたのは9例で、1日投与量は10-12.6mg/kgであった（表2）。CFIX投与で下痢を認めた2例の糞便内菌叢を調べたが常在嫌気性菌数は検出限界以下であった。下痢のない9例（6mg/kg/day投与6例、12mg/kg/day投与3例）の糞便内菌叢では比較的嫌気性菌群菌数が保たれていた。

CFTM-PIの1日投与量と有効率は、9-10.9mg/kg投与群で94.4%、17-18.9mg/kg群で98.0%で差がなく、除菌率は全体で98.1% (103/105) であった。A群溶連菌が除菌できなかったのは3例で、1日9.1、9.6、18.8mg/kg投与例で、臨床効果はすべて有効であった。CFTM-PIで下痢・軟便を認めたのは5例（3.6%）で、1日投与量は3例で9-10mg/kg、2例で16-18mg/kgであった（表3）。

1日投与量と下痢・軟便の頻度をまとめると、CFIX 5-9mg/kgで0% (0/107)、9-13mg/kgで8.2% (9/110)であり、CFTM-PI 7-15mg/kgで3.7% (3/81)、15-20mg/kgで3.5% (2/57) であった。

### 考察

下痢・軟便の発現は原体吸収型のCFIXでは投与量に依存し、prodrug型のCFTM-PIは投与量に依存しない結果であった。投与量に違いがあるが、いずれの薬剤でも下痢・軟便の頻度は4%前後と低く、その発現には糞便内菌叢の違いなど個体差が大きいと考えられる。

砂川はCFIXと類似の構造を持つcefdinirの下痢・軟便の頻度は4.4%で、3歳未満の小児では投与量が多いほどその頻度が高くなることを報告している<sup>3)</sup>。私たちのCFIX投与例では、下痢・軟便を認めたのはすべて通常量の倍量の投与例で、全体の頻度はやはり4.1%であったが、年齢との関連性は認めなかった。

中等症までの感染症に対する臨床効果は投与量には依存せず、通常量で十分な臨床効果が期待でき、通常量投与では特に原体吸収型のCFIXで下痢の頻度が低いと考えられる。

文 献

- 1) 藤田晃三, 坂田 宏, 吉岡 一ほか: 小児感染症患者におけるcefiximeの投与量と臨床効果および副作用の検討。小児科臨床, 43: 1987-1993, 1990
- 2) 藤田晃三, 室野晃一, 吉河道人ほか: 小児感染症患者におけるcefteram pivoxil細粒の投与量と臨床効果および副作用の検討。小児科臨床, 45: 2385-2392, 1992
- 3) 砂川慶介: 抗菌剤による消化器副作用についての新しい分析。母子化学療法, 7 (4): 81-87, 1993

表1 薬剤の1日投与量と症例数

Cefixime		Ceferam pivoxil	
1日投与量 (mg/kg)	症例数	1日投与量 (mg/kg)	症例数
2.0- 4.9	4	7.5- 8.9	6
5.0- 6.9	104	9.0-10.9	71
7.0- 8.9	3	11.0-12.9	3
9.0-10.9	20	13.0-14.9	1
11.0-12.9	90	15.0-16.9	4
27.4	1	17.0-18.9	50
		19.0-20.0	3
合 計	222	合 計	138

表2 Cefixime投与患者における下痢・軟便出現例の概要

症例	年齢	性別	疾病	CFIX 1日投与量 (mg/kg)	便性状	発現 投与後 日数	処置	経過
1	6m	女	尿路感染症	12.0	軽度下痢	3	中止	3日後消失
2	8m	男	咽頭炎	12.6	中等度下痢	2	継続	4日後消失
3	10m	男	尿路感染症	12.0	軟便	7	継続	3日後消失
4	2y2m	男	肺炎	12.0	中等度下痢	4	継続	4日後消失
5	2y2m	女	中耳炎	12.0	軽度下痢	4	継続	2日後消失
6	3y3m	女	肺炎	12.0	軟便	4	継続	不明
7	3y4m	女	A群溶連菌 咽頭扁桃炎	11.6	軽度下痢	2	継続	2日後消失
8	4y	女	気管支炎	10.0	軽度下痢	5	継続	2日後中止
9	6y9m	男	A群溶連菌 咽頭扁桃炎	11.6	軽度下痢	7	減量	4日後消失

表3 Cefteram pivoxil投与患者における下痢・軟便出現例の概要

症例	年齢	性別	疾病	CFTM-PI 1日投与量 (mg/kg)	便性状	発現 投与後 日数	処置	経過
1	4m	男	尿路感染症	9.0	軽度下痢	6	中止	不明
2	10m	男	尿路感染症	9.0	中等度下痢	3	継続	7日後変更
3	1y4m	女	咽頭炎	9.9	中等度下痢	1	継続	10日後消失
4	1y9m	女	中耳炎	15.9	軽度下痢	6	中止	2日後消失
5	6y0m	女	尿路感染症	17.7	軽度軟便	4	中止	3日後消失

## 先天性サイトメガロウイルス感染症に対するganciclovir投与

河田 興, 石井 真美\*, 石井 禎郎, 近藤 昌敏,  
今井 正, 磯部 健一\*, 伊藤 進, 大西 鐘壽  
香川医科大学 小児科、同母子センター新生児部\*

### Ganciclovir Therapy for Congenital Cytomegalovirus Infection

Kou Kawada, Mami Ishii\*, Yoshiroh Ishii, Masatoshi Kondo, Tadashi Imai,  
Kenichi Isobe\*, Susumu Itoh, Shoju Onishi  
Department of Pediatrics, Maternal and Children's Medical Center\*, Kagawa  
Medical School

#### (目的)

ganciclovirは、後天性免疫不全症候群や免疫抑制剤の投与を受けている成人や小児のサイトメガロウイルス感染による網膜炎、肺炎や胃腸炎の治療に使用されている。しかし、先天性サイトメガロウイルス感染症に関しては、その薬効と副作用の関係等から一般にganciclovirの使用の適応が認められていない。先天性サイトメガロウイルス感染症は致死的な症状を呈することがある一方で、無症候性サイトメガロウイルス感染症においてもウイルスの持続感染症のために後遺症として聴力障害を合併することが多く、持続感染を断つことが重要である。今回先天性サイトメガロウイルス持続感染症例にganciclovirを投与する機会があり薬物動態を検討したので報告する。

#### (対象)

在胎31週0日、帝王切開にて出生の男児。出生時体重は1687g、頭囲は28.4cm。Apgar score2-7(1分-5分)でただちに挿管し呼吸窮迫症候群のためサーファクタント投与後人工呼吸管理を5日間施行した。出生時より肝を2.5横指、脾を2横指硬く触れた。強陽性の尿潜血を認めた。日齢1、高カリウム血症、高ビリルビン血症、溶血、肝機能障害を認めた。全身状態は良好で光療法を行なうと共に、単純ヘルペス感染症を疑いaciclovirと肝庇護剤を投与し、日齢5には血液検査所見は正常化した。日齢21、初回眼底検査で眼底に白斑を認めた。血清、尿のサイトメガロウイルスDNAアッセイが陽性で、出生時母

体血中サイトメガロウイルス-IgM抗体価が80倍であり、先天性サイトメガロウイルス感染症と診断した。日齢30、サイトメガロウイルス高力価 $\gamma$ -グロブリンを投与し眼底の白斑は3週間で徐々に消失した。経過中、血小板減少、小頭症、感音性難聴、脳内石灰化の症状は認めなかった。しかし、サイトメガロウイルス-IgM抗体価や、尿中サイトメガロウイルスDNAアッセイは陽性でサイトメガロウイルス持続感染症と診断した。

#### (方法)

両親の希望もあり、日齢85より2週間ganciclovirを投与した。投与方法は、5mg/kgを1時間の持続点滴で1日1回、計14回連日投与した。血中濃度は、投与後1, 3, 6時間で採血し、その血清100 $\mu$ lを用いて赤羽と塩原の方法を改良しHPLCで測定した。ganciclovirの測定条件は、表1に示した。治療効果判定は、血清、尿のサイトメガロウイルスのDNAアッセイにより行った。そして、その後の患児の臨床経過を観察した。

#### (結果)

HPLCによるクロマトグラムを図1に示した。初回投与時のganciclovir血中濃度の推移を図2に示した。初回投与時に得られたganciclovirの血中動態をfirst order kinetics, one compartment modelで解析したpharmacokinetic parameterは、 $T_{1/2}$  1.65hr, Vd 590ml/kg, Cl 248ml/hr/kgであった。投与後10回目のtroughの血中濃度は、測定感度(0.1 $\mu$ l/ml)以下

であった。ganciclovir投与中白血球減少、血小板減少、肝障害などの副作用を認めず、サイトメガロウイルスDNAアッセイは治療後(日齢113)陰性化した。現在患児は11ヶ月で難聴なく、成長、発達ともに良好である。

### (考 案)

ganciclovirはpurine骨格を有するguanine誘導体でサイトメガロウイルス感染症に対して臨床的に最も有効な抗ウイルス剤である。一方、本剤の投与により骨髄抑制が現われたり、動物実験の結果からは、通常容量で小児に永続的精子形成機能障害を起こすことが示唆されている。小児薬用量についても使用経験が少ないこともあり、安全性は確立していない。

先天性サイトメガロウイルス感染症の発生頻度は、新生児尿からのウイルス分離を指標とした場合0.3~0.4%で、既知の胎内感染因子のなかでサイトメガロウイルスの発生頻度が最も高い。そのうち約10%が新生児期の顕性感染であると推定される。残り90%は新生児期に不顕性感染であっても持続感染により10~20%に感音性難聴や知能障害を合併することが示唆されている<sup>1)2)</sup>。

新生児期のganciclovirのpharmacokinetic parameterについては、Trangら<sup>3)</sup>の報告では、4 mg/kg(14例)の投与でVd669±70ml/kg, Cl 189±28ml/hr/kg、6 mg/kg(13例)の投与ではVd749±59ml/kg, Cl 213±21ml/hr/kgであり、我々の症例との比較ではVdはやや小さく、Clはやや大きかった。これは、報告例では日齢2~49であり、生後日齢が影響している可能性がある。有効血中濃度の検討ではヒト感染細胞を用いたID<sub>50</sub>は0.25~2.75μg/mlで、ID<sub>90</sub>は0.15~4 μg/ml(平均2 μg/ml)と広い範囲にある<sup>4)</sup>。我々

の症例では少なくとも投与後3時間までは2 μg/ml以上の血中濃度を示しており、血清、尿のサイトメガロウイルスDNAアッセイは陰性化し、持続感染を断つ事が出来た。副作用としての好中球減少が最高値は8.25μg/ml未満でtrough値は1.25μg/mlで生じなかったとの報告がある<sup>5)</sup>。われわれの症例では最高値は7 μg/mlでtrough値は0.1μg/ml以下であり、治療中骨髄抑制は認められなかった。今後、性腺障害や潜在的発癌性などの長期的副作用については経過観察が必要である。

- 1) Willismson W.D., Demmler G.J., Percy A.K., et al.: Progressive hearing loss in infants with asymptomatic congenital cytomegalovirus infection. *Pediatrics*, 1992;90:862-867.
- 2) 千葉峻三: サイトメガロウイルス。肝胆膵, 1993;26:31-36.
- 3) Trang J.M., Kidd L., Gruber W., et al.: Linear single-dose pharmacokinetics of ganciclovir in newborns with congenital cytomegalovirus infections. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1993;53:15-21.
- 4) Plotkin S.A., Drew W.L., Felsenstein D., et al.: Sensitivity of clinical isolates of human cytomegalovirus to 9-(1,3-dihydroxy-2-propoxymethyl) guanine. *J. Infect. Dis.*, 1985;152:833-834.
- 5) Jabs D.A., Newman C., de Bustros S., et al.: Treatment of cytomegalovirus retinitis with ganciclovir. *Ophthalmology*, 1987;94:824-830.

表1 ガンシクロピルの測定条件

前処置: 血清100μlを用いて内部標準として  
グアニンを加えBond Elut C<sub>18</sub>-OHで抽出した。  
分析条件  
移動相: 5 mMオクタスルホン酸ナトリウムを含む  
20 mM KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>(pH2.6): アセトニトリル=95:5  
流速: 1 ml/min  
カラム: SUPELCOSIL LC-ABZ  
(25cm×4.6mm) 室温  
検出: UV254nm



図1

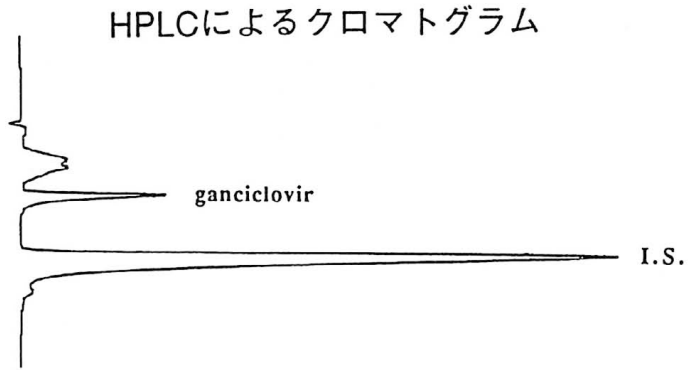
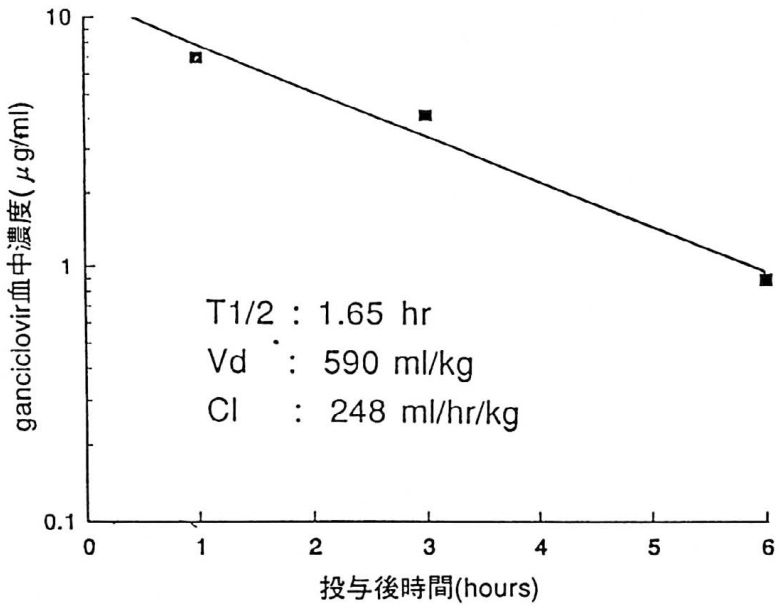


図2



初回ganciclovir投与後の血中濃度の推移

## クロスオーバー法によるグラニセトロン の制吐効果と適正量の検討

清水 宏之<sup>1)</sup>, 廣田 貴久<sup>1)</sup>, 岡 敏明<sup>1)</sup>, 菊田 敦<sup>1)</sup>, 麦島 秀雄<sup>1)</sup>,  
殿内 力<sup>1)</sup>, 小泉 晶一<sup>1)</sup>, 高上 洋一<sup>1)</sup>, 岡村 純<sup>2)</sup>, 藤本 孟男<sup>1)</sup>  
小児癌・白血病研究グループ<sup>1)</sup>, 九州がんセンター<sup>2)</sup>

A clinical study of pediatric cancer: a controlled, dose-comparison study  
of granisetron for nausea and vomiting.

Takeo Fujimoto, Hiroyuki Shimizu, Takahisa Hirota, Toshiaki Oka, Atsushi Kikuta,  
Hideo Mugishima, Tsutomu Tonouchi, Shoichi Koizumi, Yoichi Takaue, Jun Okamura  
Children's Cancer and Leukemia Study Group of Japan and Department of Pediatrics,  
National Kyushu Cancer Center Hospital

抗癌剤投与時の嘔吐は急性嘔吐、遅発性嘔吐、予測性嘔吐などに分類され、用いる薬剤の投与方法、催吐性の強さ、また患者側の感受性を含む種々の要因に左右される。従って、制吐剤の臨床試験に於いては適切な研究計画を立てることが重要と思われる。私達はクロスオーバー法を用い小児に於けるグラニセトロン<sup>1)</sup>の制吐効果および適正投与量について多施設共同研究を行った。対象は小児癌・白血病研究グループ加盟施設および九州がんセンターで入院治療中の小児癌患者で、同一の化学療法を3回繰り返し受ける予定の者とした。A群とB群に各20名を無作為に割り付け、1回目の化学療法時はグラニセトロン非投与の観察期間とし、A群では2回目に20 $\mu$ g/kg、3回目に40 $\mu$ g/kgを、B群では2回目40 $\mu$ g/kg、3回目20 $\mu$ g/kgの投与を行った。グラニセトロンは抗癌剤投与直前に30分で点滴静注した。各群の症例背景を表1に示す。両群で性別、年齢、体重・体表面積、診断の分布、PSに有意差をみとめなかった。使用された抗癌剤は白血病、悪性リンパ腫ではサイクロフォスファミド、アクラシノマイシン、VP-16、メソトレキセート、ARA-C、ミトサントロンなどの薬剤組合せを、神経芽細胞腫などの固形腫瘍ではサイクロフォスファミド、シスプラチン、アクチノマイシンDなどが用いられた。効果判定の観察期間は抗癌剤投与後の24時間とし、悪心に関しては点数化し、6時間毎の累計点数で悪心のグレードを決定した。さらに悪心のグレードと嘔吐回数により表2

に示すような総合判定を行った。グラニセトロン非投与時には重症嘔吐が各群で約半数に観察されたが、A群では20 $\mu$ 、40 $\mu$ 投与時とも著効が85%、B群では40 $\mu$ 投与時95%、20 $\mu$ では75%の著効が得られた。両群併せて20 $\mu$ g/kgでは80%、40 $\mu$ g/kgでは90%が著効だった(図1)。さらに、嘔吐の完全制御率、つまり抗癌剤投与後24時間、嘔吐を一度もみとめなかった症例は、20 $\mu$ 投与では58%、40 $\mu$ 投与では55%と過半数で嘔吐の完全な制御が可能となった。次に、催吐性の強い薬剤ないし嘔吐しやすい患者でグラニセトロンが有効であるかどうかを検討したが、グラニセトロン非投与時の嘔吐が5回以上の症例と、それ以下の症例の比較で、有効率に有意差をみとめなかった。また、20 $\mu$ 投与で無効であった5例中4例、80%が40 $\mu$ 投与時著効ないし有効となり、40 $\mu$ がより有効と思われた。副作用に関しては臨床症状に加え、血液像、血液生化学、電解質、尿などについて検討した。1例に於いてグラニセトロン投与後、その都度、傾眠傾向がみられたが翌朝には回復した。他には特に副作用はみとめなかった。

セロトニン拮抗剤グラニセトロン<sup>1)</sup>の効果については成人に於いて多数例の報告があるものの小児に於ける検討はまだわずしかみられない。私達の今回のクロスオーバー法による検討で小児に於いてもグラニセトロンは安全かつ効果的な制吐剤であることが明らかになった。シスプラチンなど強烈な催吐性を有する薬剤による嘔吐にも有効で、全体では過半

数で嘔吐の完全な制御が得られた。また、特記すべきことは効果が大きいことに加え副作用の少ない点で、臨床上、きわめて有用性の高い薬剤と思われた。今回私達は、既に抗癌化学療法が行われている患者

の急性嘔吐に対するグラニセロン単回投与の効果を検討したが、今後はさらに遅発性嘔吐のコントロール、また初回治療から用いた場合の有用性などについても検討したい。

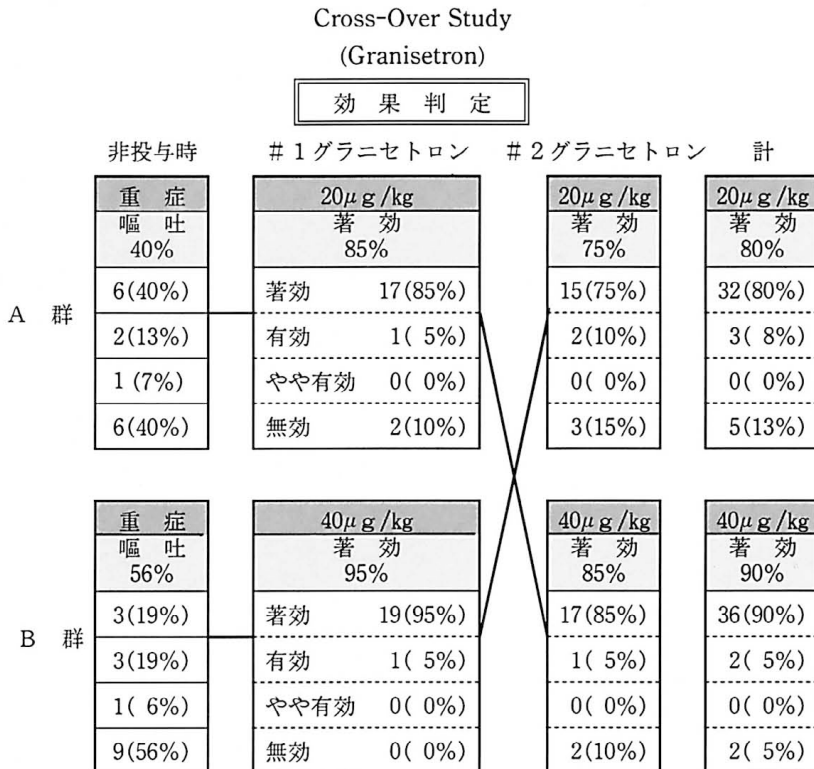
表1 症例背景

	A 群	B 群
解析対象例数	20	20
性別 男	11	11
女	9	9
年齢	6.3±4.2	8.8±4.5
診断名		
白血病	10	6
悪性リンパ腫	3	2
神経芽細胞腫	3	4
網膜芽細胞腫	1	1
悪性卵巣腫	0	1
ウィルムス腫瘍	0	1
横紋筋肉腫	1	3
肝芽細胞腫	2	0
ユーイング肉腫	0	1
未分化肉腫	0	1

表2 効果判定基準

嘔吐の回数 (回)	悪心のGrade		
	A	B	C
5~	無効	無効	無効
3~4	有効	やや有効	無効
1~2	著効	有効	やや有効
0	著効	著効	著効

図1



## 新生児黄疸に対する光療法は薬物療法と同様か？

伊藤 進, 日下 隆, 杉原 聡, 磯部 健一\*, 大西 鐘壽  
香川医科大学小児科 同母子センター新生児部門\*

Is The Phototherapy for Neonatal Hyperbilirubinemia the Same as The rapapeutics?

Susumu Itoh, Takashi Kusaka, Satoru Sugihara, Kenichi Isobe\*, Shoju Onishi  
Department of Pediatrics, Maternal and Children's Medical Center\*, Kagawa  
Medical School

### (目的)

光療法を薬物療法と同様に考えて、両者の各ステップを対比すると、①薬物の剤型は光源の光エネルギー分布、②投与方法に関しては、投与量はその光エネルギーの強さや照射時間、投与間隔は持続照射や間歇照射、③薬効は血清間接ビリルビン濃度の低下、④副作用については光療法の副作用であるbronze baby syndrome(このsyndromeのモニタリングは血中の(EZ)-cyclobilirubin濃度の高速液体クロマトグラフィ(HPLC)による測定<sup>1)</sup>、にそれぞれ相当することを報告してきた<sup>2)</sup>。我々はHPLCを用いて新生児黄疸に対する光療法におけるビリルビンの光化学反応の主要経路を解明する<sup>3-5)</sup>と共に、この考え方を基礎としてその薬効つまりその光源の臨床効果をin vitroで検討することが可能になってきた。すでに、in vitroでヒト血清アルブミン(HSA)とビリルビンとの複合体へ光照射した場合に用いた光源の種類により cyclobilirubin の生成能が異なり、その生成量を in vivoにおける光療法の臨床効果とが相関することを報告した<sup>6)</sup>。今回はその光源のin vitroの判定方法を報告する。

### (方法)

光源は、表1に示した7種類である。光エネルギー量は、Minolta Fluoro-Lite Meter 451で測定した。in vitroの検討は、ヒト新生児に使用する方法及び同様の条件にし、Blue-White lightとGreen lightは保育器内でFiber optic lightはpad上に置いて光照射した。HSA・ビリルビン複合体(HSA2g/dl、ビリルビン10mg/dl、0.1M phosphate buffer pH7.4)にそれ

らの光源で光照射し、0, 5, 15, 30分間のビリルビンおよびその光異性体をHPLCで分析した。光源の判定項目は、表2に示した。(ZE)-bilirubin/(ZZ)-bilirubin比は、光照射後の全検体の平均と標準偏差を求め比較した。

cyclobilirubinの生成量については、(EE)-cyclobilirubinと(EZ)-cyclobilirubinの濃度の和の経時変化を時間-濃度曲線下面積として台形則を利用して計算した(AUCcyclo)。

表1 光療法の光源のin vitro検討

Blue-white light (7本照射6.1μW・cm<sup>-2</sup>・nm<sup>-1</sup>)  
Green light同じ分光エネルギー分布の2種類  
(7本照射 3.7μW・cm<sup>-2</sup>・nm<sup>-1</sup>)  
New green light (上記のGreen lightと同じ  
分光エネルギー分布を持ち強さが2.56倍)  
Fiber optic lightの2種類  
Wallaby と BiliBlanket  
Freestanding phototherapy lamp

表2 in vitroでの光源の判定項目

光源の分光エネルギー分布……  
(ZE)-bilirubin/(ZZ)-bilirubin  
光源の分光エネルギー分布  
+光エネルギーの強さ……cyclobilirubinの生成量  
分光エネルギー分布の同じ  
光源の光エネルギーの強さ……  
Minolta Fluoro-Lite Meter  
451の光エネルギー量

(結果)

Blue-White lightとGreen lightの(ZE)-B/(ZZ)-Bは、それぞれ $0.29 \pm 0.012$  (平均±標準偏差)と $0.15 \pm 0.00$ であった。AUCcycloは、それぞれ $53.4 \pm 1.44$  (mg/dl・min)と $51.9 \pm 0.10$ であった。これを基本としてNew green lightは、波長特性の同じGreen lightと比較して(ZE)-B/(ZZ)-Bはほぼ同じ、5分照射のAUCcycloは2.6倍であった。また、fiber optic lightであるWallabyとBiliBlanketを波長特性の類似のBlue-Whiteと比較すると、(ZE)-B/(ZZ)-Bの検討ではBiliBlanketはBlue-White lightとほぼ同じで、Wallabyは約2倍の値を示した。また、AUCcycloはBiliBlanketはBlue-White lightの約3.4倍、Wallabyは0.34倍であった。Freestanding phototherapy lightは、波長特性が類似のBlue-white lightと同じ光エネルギーにして検討すると(ZE)-B/(ZZ)-Bは約0.66倍でAUCcycloは約1.3倍であった。

(考案)

このBlue-White lightとGreen lightの臨床効果は同じであり<sup>7,8)</sup>、それはin vitroのAUCcycloの比較と一致した。新生児高ビリルビン血症の光療法における主要代謝経路は、(EZ)-cyclobilirubinの生成および排泄であるため<sup>9,10)</sup> in vivoとin vitroの結果が一致したと考えられた。また、(ZE)-B/(ZZ)-Bの値が大きくなると400nmに近い短波長側の光がより多く光源に含まれることを示し<sup>11)</sup>、その値が大きいく程DNAの切断や細胞の生存率を低下させる波長の光を多く含むことになる。これらの観点より、in vitroにおける各種光源を比較する。ランプの内面が反射するように加工し前面より出る光エネルギー量を2.56倍増加させたNewgreen lightはエネルギーの節約の面で有用な光源であり、臨床効果も期待できた。母子相互作用を保ちながら光療法可能な装置であるFiber optic lightのWallabyとBiliBlanketを比較すると照射面積の問題は残るがその波長特性および臨床効果からもBiliBlanketの方が有用と考えられた。そして、投与量すなわち光エネルギー量を容易に照射距離により調節できるFreestanding phototherapy lightも今後臨床効果が充分期待できる光源である。ところが、このようなin vitroの検討をしなくても表3に示したように各光源の各波長による光エネルギー分布(波

長特性)が分かれば、我々がすでに報告した<sup>12)</sup>各波長毎の(EZ)-cyclobilirubinの相対的生成量より各光源の(EZ)-cyclobilirubinの相対的生成量の理論的予測ができ、光源の臨床効果も予測できるであろう。

- 1) Onishi S, Itoh S, Isobe K, et al: Mechanism of development of bronze baby syndrome in neonates treated with phototherapy. *Pediatrics*, 1982;69:273-6.
- 2) 伊藤進, 磯部健一, 大西鐘壽: 光療法. 小児科臨床, 1986; 39: 73-80.
- 3) Onishi S, Kawade N, Itoh S, et al: High-pressure liquid chromatographic analysis of anaerobic photoproducts of bilirubin-IXa in vitro and its comparison with photoproducts in vivo. *Biochem J*, 1980;190: 527-32.
- 4) Onishi S, Isobe K, Itoh S, et al: Metabolism of bilirubin and its photoisomers in newborn infants during phototherapy. *J Biochem*, 1986;100:189-95.
- 5) 伊藤進, 日下隆, 石井真美, 他: 光療法後の交換輸血におけるビリルビンとその光異性体の動態について. *新生児誌*; 1993: 217-20.
- 6) 伊藤進, 國方徹也, 真鍋正博, 他: green light療法の基礎的研究. 厚生省心身障害研究, 昭和60年度研究報告書, pp418-22.
- 7) 西村豊: 低出生体重児の高ビリルビン血症に対するGreen light療法. 厚生省心身障害研究, 昭和60年度研究報告書, pp393-5.
- 8) 藤掛守彦, 浅野里美, 白谷久尚, 他: 新生児高ビリルビン血症の光療法に対するGreen lampの臨床的効果について. 厚生省心身障害研究, 昭和60年度研究報告書, pp442-4.
- 9) Onishi S, Miura I, Isobe K et al: Structure and thermal interconversion of cyclobilirubin IXa. *Biochem J*, 1984;218:667-76.
- 10) 伊藤進, 藤谷桂子, 細江昭比古, 他: 新生児高ビリルビン血症の光療法におけるbilirubin-photoisomerの動態について. 厚生省心身障害研究, 昭和58年度研究報告書, pp348-51.
- 11) Onishi S, Itoh S, Isobe K: Wavelength dependence of the relative rate constants for

the main geometric and structural photoisomerization of bilirubin IXa bound to human serum albumin. Biochem J, 1986;236:23-9.

12) Itoh S, Onishi S, Isobe K et al: Wavelength dependence of the geometric and structural photoisomerization of bilirubin bound to human serum albumin. Biol Neonate, 1987;51:10-7.

表3 光療法の光源の臨床効果の理論的判定法

$$E = - \int_{400}^{520} f_{\lambda} \cdot K_{\lambda} \cdot \epsilon_{\lambda} \cdot d\lambda$$

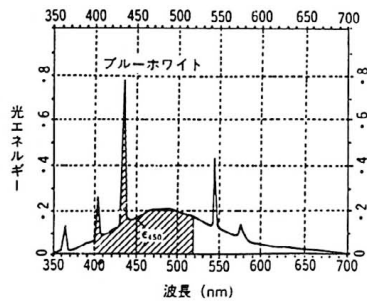
- E : 光療法でのビリルビンの減少量
- $f_{\lambda}$  : 各波長における皮膚での光エネルギーの吸収率
- $K_{\lambda}$  : (EZ)-cyclobilirubinの生成速度
- $\epsilon_{\lambda}$  : 各波長での光エネルギー

各波長における皮膚での光エネルギーの吸収率に差がないと仮定すると、

$$E = - \int_{400}^{520} K_{\lambda} \cdot \epsilon_{\lambda} d\lambda$$

波長 400~420~440~460~480~500~520

$K_{\lambda}$  1.0, 1.3, 1.8, 2.1, 2.6, 3.0



光エネルギー分布 (光源特性) と  $\epsilon_{\lambda}$

## Deferoxamine夜間持続皮下投与が有効であった 続発性ヘモクロマトーシスの1例

吉河 道人, 井上 裕靖, 玉越美津紀, 梶野 浩樹, 清水 重男  
鈴木 豊, 東 寛, 岡 敏明, 藤田 晃三  
旭川医科大学小児科

### Continuous Subcutaneous Administration of Deferoxamine in Patients with Secondary Hemochromatosis —A Case Report—

Michito Yoshikawa, Hiroyasu Inoue, Mizuki Tamakoshi, Hiroki Kajino,  
Shigeo Shimizu, Yutaka Suzuki, Hiroshi Azuma, Toshiaki Oka, Kozo Fujita  
Department of Pediatrics, Asahikawa Medical College

#### 【目的】

再生不良性貧血、サラセミアなど頻回、長期にわたる輸血が必要な貧血性疾患の続発性ヘモクロマトーシスに対する治療は現在鉄キレート剤であるDeferoxamine投与が主に行われているが、投与方法、投与量に制約があるため十分にその効果を上げているとはいえない。私達は再生不良性貧血患者の続発性ヘモクロマトーシスに対してDeferoxamineの夜間持続皮下投与を行いその有用性を検討した。

#### 【患者と方法】

症例は21才男性。12才時に発症した再生不良性貧血で種々の薬剤による治療を受けたがいずれも無効で、汎血球減少症は次第に進行し2-3週間に一度の輸血が必要になった。輸血の増加に伴いヘモクロマトーシスも次第に進行したため平成3年3月続発性ヘモクロマトーシスの治療を目的に旭川医科大学小児科に入院した。

入院時検査成績では、末梢血液検査で著明な汎血球減少を認め、また血液生化学検査では血清トランスアミナーゼ値の軽度上昇及び血清鉄 $245\mu\text{g/dl}$ 、血清ferritin $16494\text{ng/ml}$ と著しい上昇を認め、さらに画像検査では肝CT値 $103\text{H.U.}$ 、心臓超音波検査ではejection fraction $60\%$ と心機能低下を認めて輸血によるヘモクロマトーシスの進行が示唆された。

ヘモクロマトーシスに対する治療として鉄キレート剤であるdeferoxamineを使用することとし、その投与量、投与方法について検討した。deferoxamine

はStreptomyces pilosusから分離された鉄キレート剤で、3価の鉄イオンと特異的に結合して安定なキレート化合物であるferrioxamineBを形成し、腎より排泄される。貯蔵鉄を除去し排泄を増加させるがヘモグロビン鉄は除去せず、鉄以外の金属の排泄にも殆ど影響を与えないといわれている。本邦では投与量として1日 $1000\text{mg}$ 、投与方法は筋肉内投与もしくは点滴静脈内投与という制約があるが欧米では1日 $1000-3000\text{mg}$ を8-12時間かけて持続皮下投下し、これを週に5-6回施行するといった治療が行われており、良好な成績が報告されている。これらの報告を踏まえ私達は持続皮下投与を中心としてその投与量、投与時間と尿中鉄排泄量の関係を検討した。図1Aにその結果を示す。持続皮下投与では投与量を $1.5\text{g}$ と $3.0\text{g}$ の2通りとし、投与時間は0.5時間1日2回、5時間、10時間の3通りとして尿中鉄排泄量を比較したところ、投与量が多いほど、また投与時間が長いほど尿中鉄排泄量が増加した。また $0.5\text{g}$ の筋肉内投与も行ったが、投与量に差はあるものの持続皮下投与の方がより有効と思われた。この結果と鉄の出納バランスを考え、本症例では1日 $1500\text{mg}$ 10時間の持続皮下投与を週5回行うこととした。

Deferoxamine持続皮下投与の模式図を図1Bに示す。患者自身が自宅で腹部皮下に翼状針を刺入し、携帯用持続注入ポンプで夜間持続皮下投与を行った。

#### 【結果】

Deferoxamine持続皮下投与開始前後の心エコー上

の左心 ejection fraction、肝CT値、血清 ferritin 値の推移を図2Aに示す。deferoxamine投与開始後、心機能低下の進行は認めず、肝CT値も103H.U.から86 H.U.に減少し、血清ferritin値も16494ng/mlから2519 ng/mlに低下した。また治療期間中にdeferoxamine 持続投与によると思われる明らかな副作用は認めなかった。

【考 察】

頻回、長期にわたる輸血が必要な貧血性疾患の続発性ヘモクロマトーシスの治療としては、本邦では deferoxamineの筋肉内投与もしくは点滴静脈内投与が一般的だが前者は効果が不十分でnegative balanceを保てないといわれており、また後者は効果の点では優れているものの入院あるいは頻回の通院を要する。これに対し持続皮下投与は効果の点でも同じ量の点滴投与の90%の有効性があると報告されており、

また自宅でも行えるという利点もある。本症例ではヘモクロマトーシスに対する治療開始後も輸血の頻度は次第に増加し、年間の輸血量も平成2年度には33単位であったが平成4年度には50単位に達していた。しかし図2Bに示すようにdeferoxamine 1日1500mg10時間持続皮下投与を週5回行うことにより鉄の出納は十分negativeに保つことが可能であった。また肝CT値、血清ferritin値の低下、心エコー上の心機能低下の進行の停止を認め、deferoxamineの持続皮下投与は臨床的にも有効であった。現在投与開始後2年6か月経過するが明らかな副作用は認めず、また自宅で行えるため就業も可能となっている。ただ現在保険上は投与量が1日1000mg、投与方法も筋肉内投与もしくは点滴静脈投与に限られ自己注射も認められていないという問題があり、今後早急に解決されるべき課題であると思われる。

図1A 1日尿中鉄排泄量

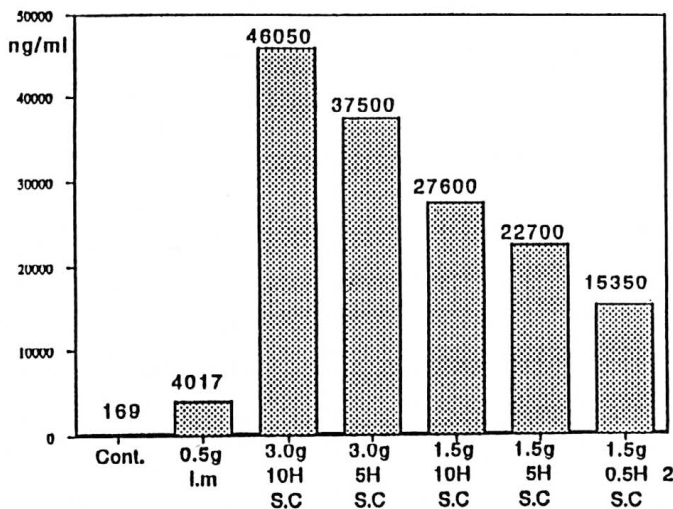


図1B デフェロキサミン夜間持続皮下投与方法

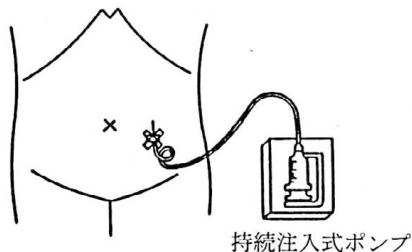




図2A

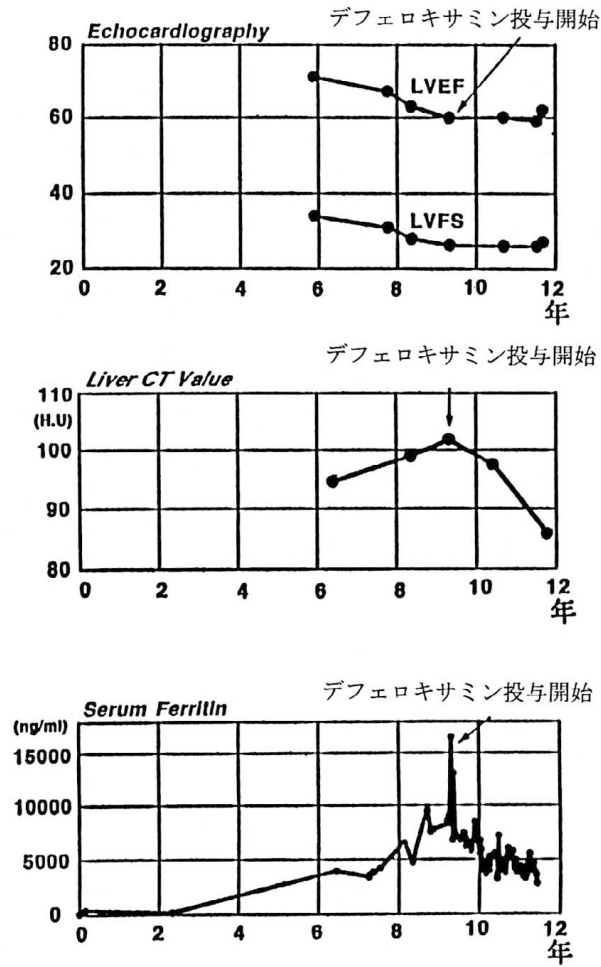


図2B

[鉄の出納]

(入) $150\text{mg} \times 44\text{単位} = 7200\text{mg}/1\text{年}$ (輸血1単位の鉄)(年間輸血量)
(出) $27.6\text{mg} \times 260\text{日} = 7176\text{mg}/1\text{年}$ (1日尿中鉄排泄)(投与日数)
持続性口腔内出血、鼻出血中の鉄 = ?

[治療前後の変化]

	治療開始前	治療開始後
肝CT値	103H.U	86H.U
血清フェリチン値	16494ng/ml	2519ng/ml
心エコーLVEF	60%	62%

## Acetaminophen坐剤の併用がdiazepam坐剤の直腸からの吸収におよぼす影響

片桐 智也<sup>1)</sup>, 三浦 寿男<sup>1)</sup>, 白井 宏幸<sup>1)</sup>, 砂押 渉<sup>1)</sup>, 吉山 友二<sup>2)</sup>,  
小林 輝明<sup>2)</sup>, 朝長 文弥<sup>2)</sup>, 吉田 清彦<sup>3)</sup>, 郡司 清<sup>3)</sup>, 須藤 芳正<sup>3)</sup>

北里大学医学部小児科<sup>1)</sup>, 北里大学薬学部病院薬局学<sup>2)</sup>, エス・エム・アイ・ブリストル(株)<sup>3)</sup>

### The Effects of Concurrent Rectal Administration of Acetaminophen Suppositories on the Rectal Absorption of Diazepam Suppositories

<sup>1)</sup>Tomoya Katagiri, <sup>1)</sup>Hisao Miura, <sup>1)</sup>Hiroyuki Shirai, <sup>1)</sup>Wataru Sunaoshi,  
<sup>2)</sup>Yuji Yoshiyama, <sup>2)</sup>Teruaki Kobayashi, <sup>2)</sup>Fumiya Tomonaga, <sup>3)</sup>Kiyohiko Yoshida,  
<sup>3)</sup>Kiyoshi Gunji, <sup>3)</sup>Yoshimasa Sudoh

<sup>1)</sup>Department of Pediatrics, Kitasato University School of Medicine

<sup>2)</sup>Department of Hospital Pharmacy, Kitasato University School of Pharmaceutical Science

<sup>3)</sup>SMI Bristol Co, Ltd.

Diazepam (DZP) 坐剤は、わが国では昨年9月に市販されたが、本坐剤の発熱時間歇投与は熱性けいれんの再発予防にきわめて有効で、今後熱性けいれんの再発予防にDZP坐剤が広く用いられると思われる。熱性けいれん患児において、発熱時にDZP坐剤に解熱薬坐剤を併用して、発熱を一時的に下げることの是非が論じられているが、一方では indomethacin<sup>1)</sup> や diclofenac sodium(DS)<sup>2)</sup>などの解熱薬坐剤の併用が、坐剤として投与された他の薬物の吸収に影響をおよぼすことが報告されている。そこで、DZP坐剤と解熱薬坐剤として使用頻度が高いacetaminophen (AAP)坐剤の併用が、DZPの直腸からの吸収におよぼす影響を検討した。

#### 対象ならびに方法

健康な成人男子6名(年齢24±5歳、体重58.7±8.5kg)を被験者とし、同一対象で4週間の間隔をおいて、DZP 6mg坐剤(Diapp<sup>®</sup>:和光堂)の単独およびAAP200mg坐剤(Anhiba<sup>®</sup>:北陸製薬)との併用投与を行った。

各対象でDZP坐剤投与後15、30分、1、1.5、2、3、4、6、8時間に採血、血中DZP濃度を高速液体chromatographyで測定し、DZP坐剤単独投与時およびAAP坐剤併用時の血中濃度の推移を比較した。

#### 結果

対象6例個々の、DZP坐剤投与後の血中濃度の推移をみると、DZP坐剤単独投与時の血中濃度の推移にも個人差を認るが、AAP坐剤併用時には、DZP坐剤単独投与時に比べ、いずれの対象でも、血中濃度の上昇が不良であった。図1に、対象6例のDZP坐剤単独ならびにAAP坐剤併用投与時のDZP血中濃度の平均値の推移を示す。

AAP坐剤を併用しても、DZPの吸収速度は、DZP坐剤単独投与時と同様、速やかであるが、DZP坐剤単独投与時およびAAP坐剤併用時の薬物動態値を求めると(表1)、AAP坐剤併用時には、最高血中濃度(C<sub>max</sub>)およびDZP坐剤投与後8時間までの血中濃度時間曲線下面積(AUC)は有意に低下した。最高血中濃度到達時間(T<sub>max</sub>)はDZP坐剤単独、AAP坐剤併用時でほぼ近似した値であったが、血中半減期(T<sub>1/2</sub>)は、図1に示した血中濃度時間曲線からみて、AAP坐剤併用時には延長すると思われた。

#### 考察

水溶性基剤(polyethyleneglycol)を使用したDZP坐剤と油性基剤(witepsol)使用のAAP坐剤を併用すると、DZP坐剤単独投与時に比べ、DZPの吸収が低下した。これは、図2に示すように、DZP坐剤を単独で投与した場合には、基剤およびDZPが直腸内腔液

に溶解後そのまま吸収されるのに対し、AAP坐剤と併用すると、一度溶解した脂溶性のDZPが直腸内腔に溶融している油脂性基剤に一部取り込まれるためと推察される。

われわれ<sup>3)</sup>は、同じ今回の対象で、DZP坐剤単独投与後1週間の間隔において、DZP坐剤と、AAP坐剤と同様に油脂性基剤を使用したDS坐剤との併用投与

を行ったが、この際にもAAP坐剤併用時とまったく同様に、DZPの吸収が不良であった。

AAP、DS坐剤をはじめとする市販の解熱薬坐剤は、ほとんどが油脂性基剤を使用しており、熱性けいれん再発予防のためのDZP坐剤使用時の解熱薬坐剤の併用には、十分に留意すべきと考える。

表1 Diazepam坐剤直腸内投与後の薬物動態値

項目	DZP坐剤単独 (平均±SD)	AAP坐剤併用 (平均±SD)	有意差検定 (paired T test)
C <sub>max</sub> (ng/ml)	231.83 ± 67.19	139.83 ± 38.84	< 0.01
T <sub>max</sub> (hr)	1.50 ± 0.45	2.58 ± 2.76	N.S.
AUC <sub>0-8hr</sub> (hr·ng/ml)	1329.42 ± 377.80	876.03 ± 240.96	< 0.05

N.S. nonsignificant (p>0.05)

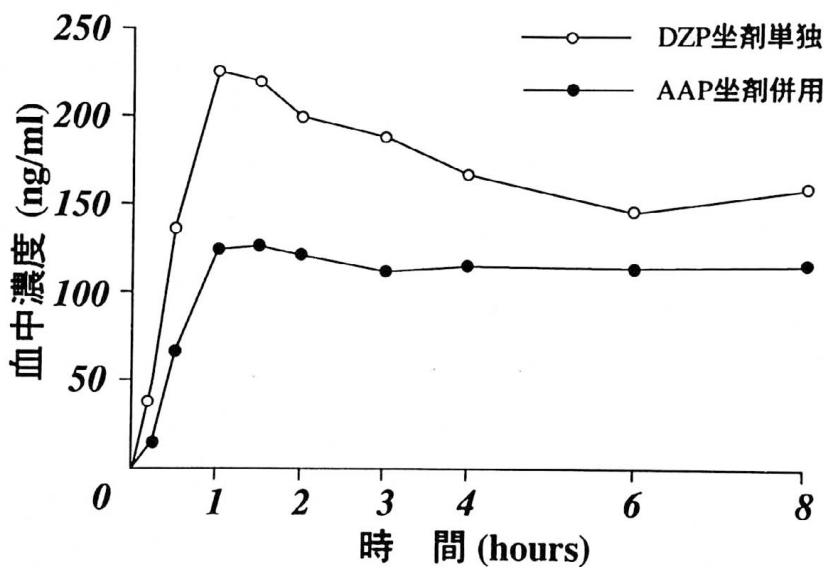


図1 Diazepam坐剤直腸内投与後のdiazepam血中濃度平均値の推移

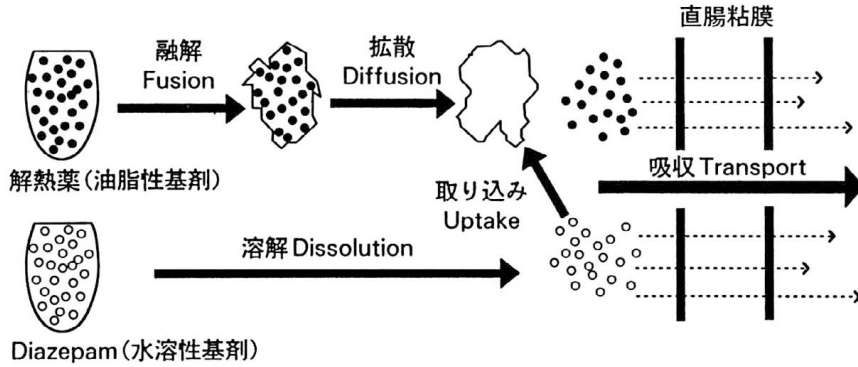


図2 解熱薬坐剤の併用がdiazepam坐剤の直腸からの吸収におよぼす影響 (模式図)

## 文献

- 1) 平賀一陽, 西野 卓, 横川陽子, 丹 孝司, 荒川 敏: 塩酸モルヒネ坐剤 (アンペック10mg坐剤®), アンペック10mg坐剤®とジクロフェナク坐剤同時投与後のモルヒネの体内動態. *Pain Research* 1992; 7: 165-170.
- 2) 平賀一陽, 西野 卓, 横川陽子, 他: AN-631 (塩酸モルヒネ坐剤, アンペック®), AN-631とインドメタシン50mg坐剤投与後の体内動態. *臨床薬理* 1992; 23: 179-180.
- 3) 片桐智也, 三浦寿男, 白井宏幸, 他: Diclofenac sodium坐剤の併用がdiazepam坐剤の直腸からの吸収におよぼす影響. *てんかん研究* 1994; 11: 掲載予定.

## 新生児体温の日内リズムに関する研究

西川 佐枝<sup>1)</sup>, 吉山 友二<sup>1)</sup>, 小林 輝明<sup>1)</sup>, 朝長 文弥<sup>1)</sup>, 三浦 寿男<sup>2)</sup>  
北里大学薬学部病院薬局学教室<sup>1)</sup>, 北里大学医学部小児科<sup>2)</sup>

### Circadian rhythm of body temperature in neonate

Sae Nishikawa<sup>1)</sup>, Yuji Yoshiyama<sup>1)</sup>, Teruaki Kobayashi<sup>1)</sup>, Fumiya Tomonaga<sup>1)</sup> and Hisao Miura<sup>2)</sup>  
School of Pharmaceutical Sciences, Kitasato University<sup>1)</sup>  
Department of Pediatrics, Kitasato University School of Medicine<sup>2)</sup>

各種医薬品の薬理作用に及ぼす生体リズムの影響が近年明らかになり、生体リズムを考慮した科学的な薬物療法の開発が盛んになされている。

出生後体温の日内リズムが顕著になるのは生後2～3カ月で心拍数のリズム形成とほぼ同様の発達段階であることが知られている<sup>1-2)</sup>。新生児体温の日内変動は非常に小さく個体差も大きい、その特徴はとらえにくい<sup>1-3)</sup>。しかし、我々は日内リズムにはいくつかのパターンがあることをしばしば経験する。そこで今回新生児体温の日内リズムのパターンを区分しその特徴を探るために検討を行った。

#### 対象と方法

対象は平成5年に北里大学病院で出生した新生児のうち在胎日数36週以上で母体の妊娠および分娩経過に異常のない50名(男児26名、女児24名)とした。対象者背景として、出生時体重(2982.6±306.04g)、在胎週数(平均38.7週)、アプガースコア(7～10点)、性別、出生時刻などを把握後、生後2～4日の皮膚(腋下)温をデジタル電子体温計(トプニックET(株)トップNo.3530143)で1時、9時および17時の1日3回測定した。

児の環境は温度24～26度、照明は24時間連続とした。また、沐浴はこの期間に行わず、授乳は1日8回、3時間毎とした。さらに、24時間体温の日内変動に注目し、24時間の振幅が0.3度以上あるものうち、日中体温が上昇している群をA群、下降している群をB群およびそれらの混合した群をC群とし、さらに24時間の体温の振幅が0.3度以下の群をD群と分類し(表1)その特徴を検討した。

#### 結果

分類基準A～D群に該当する症例数は日中上昇のA群12人(24%)、下降のB群12人(24%)、混合群のC群38人(76%)および変動幅の小さいD群8人(16%)であった(表1)。これらの中から日中上昇のA群、下降のB群に着目し、各群の3日間の平均体温を100%とし、経時的体温の平均値を求めた(図1)。午前7時から午後7時を日中とし白いカラムで示した。A群は午前9時をピークとし、午後5時が最も低く、午前1時にはやや上昇する傾向を示した。一方B群は対照的に午前9時が最も低く、午後5時から午前1時に向けてピークを持つ傾向を示した。

表2に日中高値を示すA群を上段に低値を示すB群を下段に示した。アプガースコア、出生時体重、在胎日数および出生時刻および分娩時間に関する差は認められなかったものの、性別に関しては右のカラムのように、日中高値を示すA群は女児に、日中低値を示すB群は男児に集中する傾向を示した。

#### 考察

体温日内リズムが顕著になるのは心拍数のリズム形成とほぼ同時期の生後2～3カ月である。一方、わずかではあるが生体内リズムが発現する時期は高位中枢の機能的成熟という観点からも妊娠35週目であると報告されている<sup>4)</sup>。35～36週の未熟児の約3日間におよぶ体温の変化の報告でも昼間高値を示す日内リズムが報告されている<sup>5)</sup>。

緒方らによれば、体温は生後3日間は臍帯脱落にともなう炎症、消化管への細菌定着、ときには初期の飢餓状態を原因として比較的高温を示すという。

今回、正常新生児の生後早期での日内リズムのパ

ターン分類を試みた。50名のうち24%が日中体温が上昇し、24%が日中体温が下降する群に分類され、それぞれ前者は女兒に、後者は男児に集中する傾向を示した。

ヒトの体温は視床下部により制御され、体内における熱産生と体表面積からの熱放散が等しければ体温は一定となる<sup>6)</sup>。出生時の体温調節機能は未熟で環境温度に容易に影響される。しかし、男女は同一フロアに配置されているため環境温度の変化に伴うリズム差とは考えられない。また、混合群であるC群および変動幅の小さいD群では男女はほぼ同数であったことからA群、B群の男女差は出生後の環境温度への適応の機序に関して男女差がある可能性が示唆される。

体温リズムが薬理作用に影響を与えるものの一つに坐剤基剤の融解速度の違いによる薬物吸収速度の違いが考えられ、薬物の薬効および副作用発現頻度にも影響を及ぼすと考えられる<sup>7)</sup>。新生児の体温の日内変動はわずかではあるが基剤の融解速度に影響を及ぼすには十分な差である。これは、体温による基

剤融解速度差を利用したDDS製剤の開発にも有用であると考えられる。さらに熱性疾患への薬物投与のタイミングなど生体リズムを考慮した薬物投与計画を立案する必要があると考えられる。

### 参考文献

- 1) 千葉喜彦・高橋清久 編：時間生物学ハンドブック。朝倉書店、初版1刷、1991
- 2) 高橋清久・高橋康郎 著：サーカディアンリズム。中外医学社、初版1刷、1980
- 3) 船崎幸二郎：新生児の体温と環境。日大医誌、26：656-669、1967
- 4) 佐藤郁夫 他：リズムからみた胎児および未熟児の高位中枢の発達。38(11)、1607-1618、1989
- 5) 高橋三郎・高橋清久・本間研一 編：臨床時間生物学。朝倉書店、初版1刷、pp77-78、1990
- 6) 小林 登 他編：小児発達科学(2)、中山書店、pp345-363、1986
- 7) 吉山友二 他：坐剤の融解時間に及ぼす直腸温日内リズムの影響。臨床薬理、22、197-198、1991


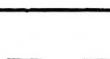

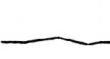
分類	パターン	症例数	3日間体温平均値(度)
A群		12	37.03(100%)
B群		12	37.15(100%)
C群		38	37.06
D群		8	37.07

表1 体温分類基準と各平均値(出生後2~4日 正常新生児50例)  
 24時間の体温の振幅が0.3度以上  
 日中体温が上昇する群 : A群  
 日中体温が下降する群 : B群  
 A群とB群の混合群 : C群  
 24時間の体温の振幅が0.3度以下 : D群

	NAME	APGAR	BBW(g)	GA	SEX
1	Y.I.	7/8	2818	37W4D	F
2	Y.O.	9/9	3082	38W5D	F
3	S.N.	9/9	2653	40W0D	F
4	S.K.	9/10	2765	39W2D	F
5	T.S.	9/10	2757	39W1D	F
6	R.Y.	8/9	2997	41W2D	F
7	K.M.	8/10	2715	39W1D	F
8	K.Y.	8/9	2568	38W5D	M
9	Y.S.	9/10	2585	39W3D	F
10	M.K.	8/8	2780	40W0D	F
11	K.Y.	9/9	3255	38W3D	F
12	N.T.	8/9	3193	37W4D	M
13	K.K.	9/9	2540	38W1D	M
14	Y.H.	8/9	2933	38W4D	M
15	M.H.	8/9	3920	38W4D	M
16	T.M.	9/9	3580	39W0D	M
17	H.S.	9/10	3195	28W1D	M
18	Y.N.	9/9	3009	39W6D	M
19	Y.I.	8/9	2932	40W0D	M
20	K.N.	8/10	3287	39W5D	M
21	M.M.	8/8	3170	40W1D	F
22	S.E.	9/9	3058	38W6D	M
23	A.H.	8/9	3235	39W4D	M
24	M.T.	9/10	3252	38W6D	M

表2 体温日内リズム (日中高値を示すA群:上段と日中低値を示すB群:下段)

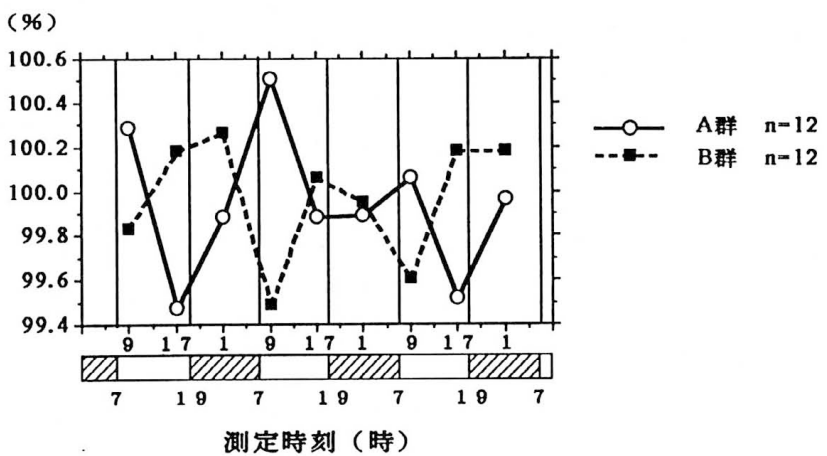


図1 体温の経日的推移 (各群平均値)  
 A群: 日中高値を示す群  
 B群: 日中低値を示す群

## 漢方薬草中のDLIS (digoxin-like immunoreactive substance)量とその薬理効果

黒梅 恭芳, 須永 康夫, 小林 欽一, 遠藤 知子  
群馬大学医学部小児科

DLIS (digoxin-like immunoreactive substance) values in the extracted Kanpo-herbs and its pharmacological effects

Takayoshi Kuroume, Yasuo Sunaga, Kinichi Kobayashi, Tomoko Endo  
Department of Pediatrics, Gunma University School of Medicine

### I. 緒言

昨年の第19回の本学会の会長講演で、周産期の羊水、臍帯血、新生児血清や尿中に高値のDLISを証明し、新生児の低Na血症と関係深いことを報告した。さらにネフローゼ症候群、MCLSや大動脈炎患児の血中や尿中にDLISが高値を呈し、その産生場所として血管内皮の関与の重要性を強調した。またこれら血清や尿から抽出精製したDLISがラット腎に作用しNa利尿を呈することを、ラットの灌流実験から明らかにした。

今回は漢方薬草とくに、サイレイトウと、それを構成する生薬草とカンゾウについて、DLISの水抽出とアルコール抽出を行い、その薬理効果について検討したので報告した。

### II. 材料と方法

カネボウ薬品工業(株)から恵与されたサイレイトウ並びにそれを構成する薬草とミノファーゲン製薬工業(株)から分与されたカンゾウを用いた。抽出方法は水抽出は水を加熱しながら4時間煎じた。アルコール抽出は80%エタノールで約70°Cに加温しながら2時間抽出し、エバポレーターでエタノールを除去した。DLIS量の測定にはコダック社のAmerlex digoxin kitを用い競合的RIA法で行った。またDLISを吸着する免疫アフィニティーカラムを作製し、溶出液としてエタノールを用いた。なおこの抽出液をさらにGLW-520のHPLCカラムを用いて分画し、標準分子量マーカーの設定から大略の分子量を推定した。

### III. 結果

- 1) 図1にサイレイトウを構成する12の薬草について、水抽出とエタノール抽出のDLIS量の相違を示した。エタノール抽出が水抽出に比べて5~50倍、DLISが多かった。エタノール抽出で多い薬草順に書くと、カンゾウ75、オウゴン45、ブクリョウ42、タクシャ42、ニンジン37、ビャクジツ22、サイコ19、タイソウ2、チョレイ1ng/ml/gであり、ケイヒ、ハンゲ、シンキョウには全く証明されなかった。奇妙なことにシンキョウでは、水抽出でDLISが4ng/ml/gに証明され、唯一水抽出がエタノール抽出に優っていた。
- 2) このようにエタノール抽出で、カンゾウが最も多くDLISが抽出されたので、以下カンゾウを用いてエタノール抽出し、免疫アフィニティーカラムで分離精製したものをさらにエタノールを用いたHPLCにかけて再度精製した。その結果、表1の如くHPLCで10分画が得られ、標準分子量マーカーのアンドロステロン(390)とビタミンB<sub>12</sub>(1355)の中間の分子量大略740のシゴキシンに相当するところにカンゾウ由来のDLISが証明された。
- 3) このカンゾウ由来の精製DLISをモルモット皮内に注射し、直ちにエバンスブルーを静注すると、図2の如く5.2ngの量で著明な青染がみられ、局所の血管の拡張による、血管透過性の亢進が証明された。
- 4) さらにこの精製DLIS 10ngを静注して灌流実験を行ったところ、図3のごとく5時間後より、注射前の対照に比べて10倍も尿中Na量が増加



し、Na利尿を起こす物質であることが分った。

**考 察**

前回サイレイトウのエタノール抽出、digoxinの免疫アフィニティーカラムによる精製DLISの10ngの静注灌流実験で、静注して2時間後より対照に比べて約10倍のNa利尿を呈することを報告した。今回の成績によってサイレイトウの中のカンゾウがその主な由来薬草であることが判明した。そこでカンゾウを用いて、エタノール抽出し、ジゴキシンの免疫アフィ

ニティーカラムにかけ、さらにエタノールを用いるHPLCによって分割すると10の分画が得られ、第2の分画の分子量が800前後のところにDLIS活性が認められ、ジゴキシンのほぼ匹敵することが分った。さらにこの分画を用いて皮内実験と灌流実験成績から皮膚血管の拡張作用と腎臓からのNa排泄作用のあることが分った。このカンゾウ由来のDLISはわれわれがさきに報告した、ネフローゼ症候群やMCLSの尿中のDLISや血管内皮由来のDLISと近似しており、今後その異同が問題になると思われる。

図1 サイレイトウ

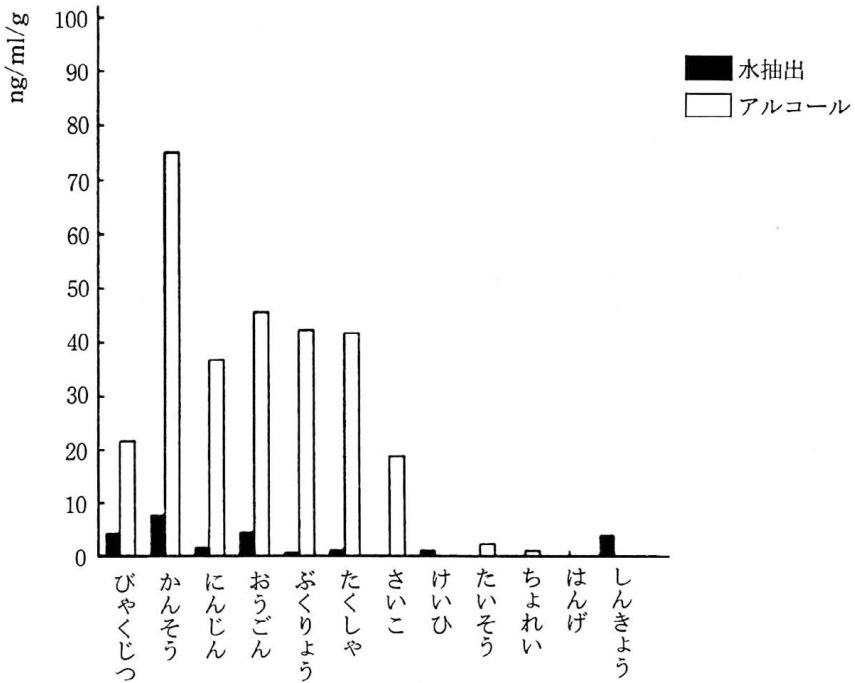


表1 かんぞう中のDLIS量：  
精製抽出後のDLIS量

分画	分子量	DLIS量
Fr-I	1.355<	1.67
II	1.355-0.65	125.28
III	<0.39	1.59
IV	<0.39	0
V	<0.39	1.75
VI	<0.39	0.97
VII	<0.39	0
VIII	<0.39	0.68
IX	<0.39	0.89
X	<0.39	1.66

(KD) (ng/ml)

図2 漢方薬草中のDLIS

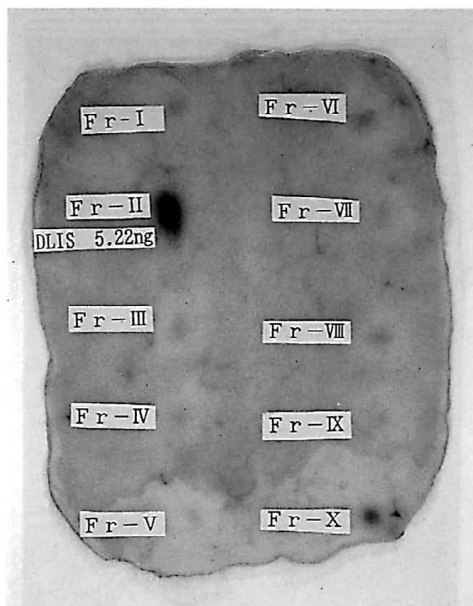
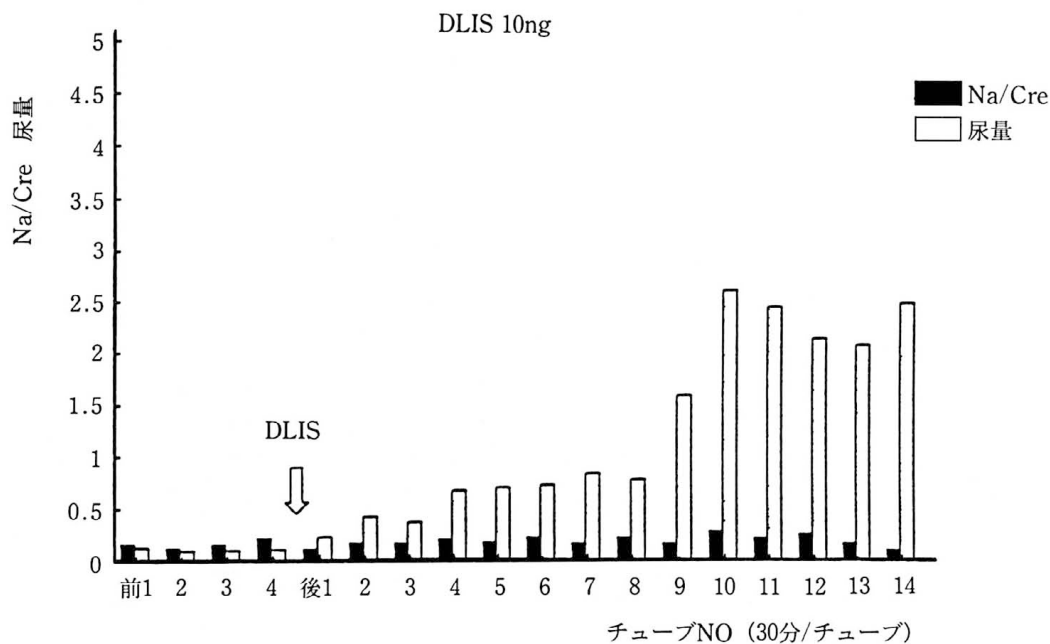


図3 かんぞう



## 新生児・乳児期のステロイド動態の経時的推移： GC/MS法尿ステロイドプロファイルによる検討

佐藤 清二<sup>1)</sup>，本間 桂子<sup>2)</sup>，深見 真紀<sup>1)</sup>，上牧 務<sup>1)</sup>，安蔵 慎<sup>1)</sup>，松尾 宣武<sup>1)</sup>

慶應義塾大学医学部小児科<sup>1)</sup>

慶應義塾大学医学部中央臨床検査部<sup>2)</sup>

Urinary steroid profiles in early infancy studied by GC/MS-SIM

Seiji Sato, Keiko Honma, Maki Fukami,

Tsutomu Kamimaki, Makoto Anzou, Nobutake Matsuo

Department of Pediatrics, Keio University School of Medicine<sup>1)</sup>

Central Clinical Laboratory, Keio University School of Medicine<sup>2)</sup>

### 【緒言】

新生児期の副腎皮質機能の評価は、胎児型副腎由来ステロイドによる干渉のため困難であることが知られている。今回我々は、GC/MS-SIM (selected ion monitoring) 法による尿中ステロイド50種の特異的同時定量方法を開発し、新生児期のステロイド動態を経時的推移を検討した。

### 【対象及び方法】

対象は満期産児33名。検体は週齢16週までに採取した尿試料37検体で、週齢1週未満6検体、1週以上～2週未満8検体、2週以上～4週未満8検体、4週以上～8週未満10検体、8週以上～16週未満5検体であった。尿試料を①グルクロニダーゼ、サルファターゼで水解、②有機溶媒抽出、③メトキシム化・トリメチルシリル化、④揮発性シリカ剤で再溶解、⑤バイアル封入・GC/MS-SIM分析し、50種の尿中ステロイドを同時分別定量した(表)。

今回我々は、主要な尿中代謝産物が定量可能であったpregnenolone、DHEA、androstenedioneの動態を各々の尿中代謝産物の総和で評価した。即ち、pregnenolone は pregnenolone, pregnenediol, 16-OH pregnenolone, 21-OH pregnenolone, pregnetriol (3, 16, 20)の総和で、DHEA は DHEA, androstenediol, 16-OH DHEA, 16-oxo androstenediol, androstetriolの総和で、androstenedione は androsterone, etiocholanoloneの総和で評価した。

### 【成績】

pregnenolone系尿中代謝産物、DHEA系尿中代謝産物は、経時的に著明に減少した(図1、2)。androstenedione系尿中代謝産物には明らかな変化は認められなかった(図3)。

### 【考察】

出生時の副腎は、内層の胎児型副腎皮質と外層の成人型副腎皮質からなり、その割合は満期産児では8:2といわれている<sup>1)</sup>。胎児型副腎皮質は、生後1～6カ月で退縮し、乳児期には成人型皮質のみとなる。

胎児型皮質の特徴はDHEAを多量に分泌することであり、これは、 $3\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase活性が低いと推測されている<sup>2)</sup>。今回の我々の検討でも、新生児期早期には高値であったDHEA系尿中代謝産物が生後3カ月までに著明に減少したが、DHEA代謝産物であるandrostenedioneの尿中代謝産物量に変化が認められなかったことより、胎児型副腎皮質では $3\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase活性が低いことが示唆された。また、胎児型副腎皮質は生後3カ月までにはほとんど消退するものと思われる。

### 文献

- 1) 寺田信行・他：臨床科学8：989-996, 1978
- 2) 本間桂子・他：小児科診療56：675-682, 1993

表 分別定量可能な50種の尿中ステロイド

アンドロゲン系

androsterone (An)  
 etiocholanolone (Et)  
 11-oxo androsterone (11OA)  
 11-oxo etiocholanolone (11OE)  
 11-hydroxy androsterone (11HA)  
 11-hydroxy etiocholanolone (11HE)

DHEA系

dehydroepiandrosterone (DHEA)  
 16 $\alpha$ -hydroxy DHEA (16 $\alpha$ HD)  
 16 $\beta$ -hydroxy DHEA (16 $\beta$ HD)  
 16-oxo androstenediol (16 $\alpha$ AD5)  
 3 $\beta$ ,16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -androstetriol (AT5)

プレグネノロン系

pregnenolone (P5)  
 pregnenediol (PD5)  
 17 $\alpha$ -hydroxy pregnenolone (17HP5)  
 3 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,20 $\alpha$ -pregnenetriol (PT5)  
 3 $\beta$ ,16 $\alpha$ ,20 $\alpha$ -pregnenetriol (16PT5)  
 16 $\alpha$ -hydroxy pregnenolone (16HP5)  
 21-hydroxy pregnenolone (21HP5)  
 11 $\beta$ ,17 $\alpha$ -dihydroxy pregnenolone (11H17H5)

17OHP系

5 $\beta$ ,17 $\alpha$ -hydroxy pregnanolone (5 $\beta$ 17HP)  
 5 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -hydroxy pregnanolone (5 $\alpha$ 17HP)  
 20 $\beta$ -pregnanetriol (20 $\beta$ PT)  
 20 $\alpha$ -pregnanetriol (20 $\alpha$ PT)  
 11-oxo,17 $\alpha$ -hydroxy pregnanolone (11 $\alpha$ 17HP)  
 pregnanetriolone (Ptl)  
 11 $\beta$ ,17 $\alpha$ -hydroxy pregnanolone (11H17HP)  
 3 $\alpha$ ,11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,20 $\alpha$ -pregnanetetrol (20 $\alpha$ P4)

プロゲステロン系

3 $\alpha$ ,20 $\alpha$ -pregnanediol (PD)  
 6 $\beta$ -hydroxy pregnanolone (6HP)

鉱質ステロイド系

5 $\beta$ -tetrahydro 11-deoxy corticosterone (THDOC)  
 5 $\beta$ -tetrahydro 11-dehydro corticosterone (5 $\beta$ THA)  
 5 $\alpha$ -tetrahydro 11-dehydro corticosterone (5 $\alpha$ THA)  
 5 $\beta$ -tetrahydro corticosterone (5 $\beta$ THB)  
 5 $\alpha$ -tetrahydro corticosterone (5 $\alpha$ THB)

糖質ステロイド系

5 $\beta$ -tetrahydro 11-deoxy cortisol (5 $\beta$ THS)  
 5 $\alpha$ -tetrahydro 11-deoxy cortisol (5 $\alpha$ THS)  
 5 $\beta$ -tetrahydro cortisone (5 $\beta$ THE)  
 5 $\alpha$ -tetrahydro cortisone (5 $\alpha$ THE)  
 5 $\beta$ -tetrahydro cortisol (5 $\beta$ THF)  
 5 $\alpha$ -tetrahydro cortisol (5 $\alpha$ THF)  
 20 $\alpha$ -cortolone (20 $\alpha$ Ctl)  
 20 $\beta$ -cortolone (20 $\beta$ Ctl)  
 20 $\alpha$ -cortol (20 $\alpha$ Cor)  
 20 $\beta$ -cortol (20 $\beta$ Cor)  
 cortisone (E)  
 cortisol (F)

エストロゲン

estrone (E1)  
 3 $\alpha$ ,17 $\beta$ -estradiol (E2)  
 3 $\alpha$ ,16 $\alpha$ ,17 $\beta$ -estriol (E3)

図1 Pregnenolone系尿中代謝産物

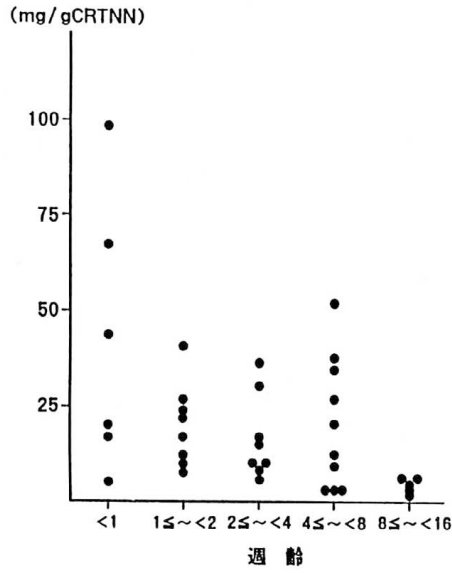


図2 DHEA系尿中代謝産物

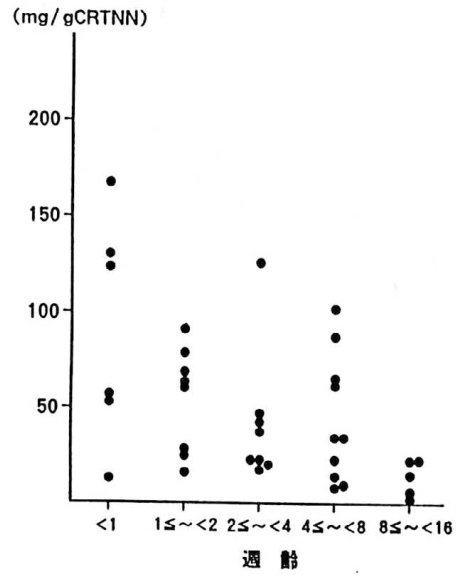
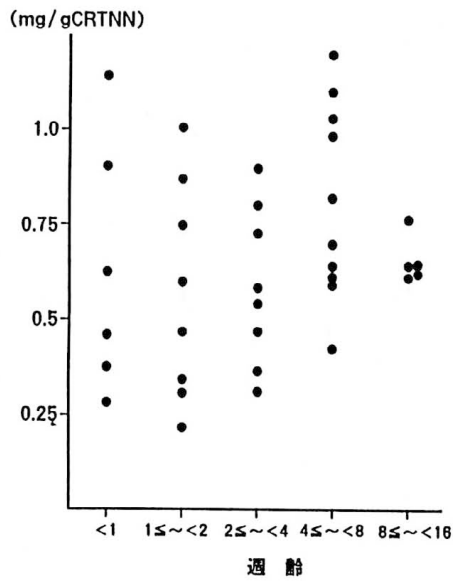


図3 Androstenedione系尿中代謝産物



## マレイン酸メチルエルゴメトリンの母体血および臍帯血における蛋白結合率の検討

藤井 淳子<sup>1)</sup>, 東 明正<sup>2)</sup>, 中野 眞汎<sup>1)</sup>, 松田 一郎<sup>2)</sup>  
熊本大学医学部附属病院薬剤部<sup>1)</sup>, 同小児科<sup>2)</sup>

Protein Binding of Methylergometrine Maleate in maternal blood and umbilical blood

Junko Fujii<sup>1)</sup>, Akimasa Higashi<sup>2)</sup>, Masahiro Nakano<sup>1)</sup>, Ichiro Matsuda<sup>2)</sup>  
Department of Pharmacy, Kumamoto University Hospital<sup>1)</sup>,  
Department of Pediatrics, Kumamoto University School of Medicine<sup>2)</sup>.

### 【目的】

マレイン酸メチルエルゴメトリン (ME) は、麦角アルカロイドで分娩後、子宮収縮を目的として高頻度に母体に投与されている。母体に投与されたMEの母乳への移行による新生児への影響が考えられることより、前回の本研究会でMEの母乳への移行について検討し母乳中への移行が認められた。(第19回、発達薬理・薬物治療研究会)

MEは肝代謝型の薬物であるが、薬物代謝能の未発達な新生児における薬物動態に関する報告はなされていない。

我々は、新生児におけるMEの薬物動態を検討する必要があると考え、今回、薬物動態およびその薬理効果に影響を与えるMEの蛋白結合率について母体血および臍帯血において検討を行った。

### 【方法】

蛋白結合試験は、in vitroで行った。ボランティアの血清、および出産時の母体血と臍帯血を同時に採取し、得られた血清にMEの濃度が10ng/mlとなるように添加した。37°Cで1時間インキュベーションしたのち、限外濾過法により遊離型分画を得た。限外濾過法は、アミコン社のセントリーフリーを用いた。限外濾過時のフィルターへの吸着はないことを確認した。結合型および遊離型MEの定量を行い、以下の式より結合率を求めた。

$$Fb = \{(Ct - Cf) / Ct\} \times 100$$

Fb: 蛋白結合率

Cf: concentration of ME unbound

Ct: serum concentration

MEの測定は、高速液体クロマトグラフ(HPLC)を用いた。各試料をアルカリにしたのち酢酸エチルで抽出、留去後、リン酸に再溶解しHPLCに注入した。カラムはLichrospher<sup>®</sup> RP-18 (250mm)、移動相はメタノール: 0.02% トリフルオロ酢酸 (pH4.0) = 39: 61、流速は1.0ml/min、カラム温度は50°C、検出器は蛍光でEx=323nm、Em=410nmとした。α<sub>1</sub>-酸性糖蛋白(AAG)はネフェロメトリー・レート法、アルブミンはBCG法、NEFAは酵素法で測定した。

### 【結果】

血清中ME濃度3、10、30ng/mlにおいて各濃度の蛋白結合率を検討したが、濃度の差による蛋白結合率への影響は認められなかった。この濃度の範囲内では結合率に飽和がみられないものと考えられた。次にMEの非妊婦の血清(n=6)、母体と臍帯血(n=11)における蛋白結合率を検討した結果、非妊婦群で70%、母体血群で77%、臍帯血群で53%となり、母体血清と臍帯血清の間で有意な差が認められた。

MEの蛋白結合率に影響を与える生体成分について検討した結果、AAGと蛋白結合率との間に相関が認められた。

Stepwise法による重回帰分析の結果よりAAGの影響が大きいことがわかった。

最近、塩基性薬物の蛋白結合について、特にAAGとの相関が報告され、塩基性薬物はアルブミンよりもAAGに強いaffinityを示すことが知られている<sup>1)</sup>。

また、新生児についてはAAGが母体よりも低値を示すことより<sup>2,3)</sup>、塩基性薬物であるMEの蛋白結合率が低下したのと考えられる。

今回の結果より母体に比較して臍帯血での蛋白結合率の低下が認められたが、このことは新生児におけるMEのフリーの濃度の増加を示唆し、MEの作用が強く現れる可能性が考えられた。

今後、さらに新生児における臨床薬理的検討が必要であると思われる。

#### 参考文献

- 1) 植田孝子, 小林真一, 安原 一: Pirmenol (CI-845) の血漿蛋白結合—とくに $\alpha_1$ -acid glycoprotein (AAG)濃度との相関, Jpn J Clin Pharmacol Ther 22: 611-616, 1991
- 2) Margaret Wood and Alastair J.J. Wood: Changes in plasma drug binding and  $\alpha_1$ -acid glycoprotein in mother and newborn infant. Clin. Pharmacol. Ther. 29: 522-526, 1981.
- 3) 松金郁郎, 東 明正, 他: 帝切時の硬膜外麻酔におけるMepivacaineの胎盤移行性と蛋白結合率, Jpn J Clin Pharmacol Ther 17: 663-668, 1986.

## 編集部からのお詫び

第6巻 第1号に掲載されました第19回発達薬理・薬物治療研究会一般演題抄録の中で、編集の不手際から一部の演題が脱落しておりました。御迷惑をおかけしました関係者の先生方に深くお詫びいたします。なお、本号に追加掲載いたしましたのでお知らせします。

### 新事務局連絡先

香川医科大学小児科学教室

〒761-07 香川県木田郡三木町大字池戸1750-1

TEL 0878-98-5111(内線2690) FAX 0878-98-6746



## Theophylline中毒児における theophylline代謝産物及び尿酸の動態

日下 隆, 杉原 聡, 難波 正則, 西田 智子, 橋本 政樹\*,  
大西喜久子, 今井 正, 伊藤 進, 大西 鐘壽  
香川医科大学小児科, 同 母子センター新生児部\*

Pharmacokinetics of methylxanthine derivatives and urate in an infant  
of theophylline intoxication.

Takashi Kusaka, Satoshi Sugihara, Masanori Nanba, Tomoko Nishida,  
Masaki Hashimoto\*, Kikuko Onishi, Tadashi Imai, Susumu Itoh, Shoji Onishi.  
Department of Pediatrics and Maternal and Children's Medical Center\*,  
Kagawa Medical School.

### はじめに

今回我々は、アミノフィリン坐薬の投与を受け、theophylline (TH)中毒をきたした3ヶ月男児の症例を経験し、TH中毒時におけるTH代謝産物とurateの動態について検討したので報告する。

### 症 例

体重5,880gの3ヶ月男児が喘鳴のためaminophylline坐薬を投与され、咳にともなう嘔吐、チアノーゼと意識消失を来たして紹介入院した。TH血中濃度が43 $\mu\text{g}/\text{ml}$ のため、TH中毒と判断し、活性炭5gを6時間間隔で3回投与し<sup>1),2)</sup>、TH血中濃度は順調に低下した。その間、経時的に血中と尿中のTHとその代謝産物及びurateの動態を検討した。

### 方 法

血清は、入院時、7.5時間後、14時間後と計3回採血し、TH、caffeine、urate、hypoxanthineをCohenら<sup>3)</sup>の方法を用いて測定した。尿は、入院時と11時間後に計2回採取し、THとその代謝産物である1,3-dimethyl uric acid (1,3-DMUA)、3-methylxanthine (3-MX)、3-methyl uric acid (3-MUA)、1-methylxanthine (1-MX)、1-methyl uric acid (1-MUA)について高速液体クロマトグラフィーを用いて測定した<sup>4)</sup>。

### 結 果

- 1) TH中毒時における血清TH濃度の推移 (Fig.1): TH血中濃度は、入院時43.3 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、7.5時間後26.3 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、14時間後11.7 $\mu\text{g}/\text{ml}$ と減少しその動態は、血中半減期8.7時間、排泄速度2.3 $\mu\text{g}/\text{ml}/\text{h}$ のzero order kineticsを示した。
- 2) TH、caffeine、urate、hypoxanthine血中濃度の推移と入院時髄液中濃度 (Fig.2): 入院時血中TH濃度が43.3 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の時、髄液中TH濃度26.8 $\mu\text{g}/\text{ml}$ で髄液中と血中の濃度比は61%、urateの血中濃度は101 $\mu\text{g}/\text{ml}$ と高値を示し、血中hypoxanthine濃度も最高値で5.3 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であった。
- 3) 入院時及びその後11時間後の尿中THとその代謝産物 (Fig.3): THの血中濃度が中毒域では、1,3-DMUAが114.3 $\mu\text{g}/\text{ml}$ と多量に排泄され、次にTHの順に排泄されたが、THの血中濃度が低下した11時間後では、TH排泄量が1,3-DMUAの排泄量を越えた。

### 考 案

今回我々の経験したTH中毒児の代謝の主経路はTHの8位が酸化した1,3-DMUAと未変化のままのTHの排泄であった。TH中毒時に高尿酸血症を来した原因をurateの産生増加と排泄減少に分けて考えると、urate排泄の減少は、二次的な尿細管よりの再吸収増加と分泌減少が考えられる<sup>5)</sup>。症例では約4%の脱水

があったため、urateの尿細管での再吸収が増加したことによるか、また尿中ケトン体が上昇していたことにより、ケトン体により尿細管での尿酸分泌が拮抗阻害され、排泄量が減少したことよると考えられる。更に、urate産生増加は症例ではurate増加と同時にhypoxanthineも増加している結果より考えて、TH自身かまたはその代謝産物がプリン代謝を活性化する可能性があると考えた<sup>6)</sup>。これはTHにより血中カテコールアミンが上昇し<sup>7)</sup>、glycogen phosphorylase活性を高めglycogenolysisが進む結果ATP消費が進み、これによりATP濃度に活性が依存している5'-nucleotidase活性が高まり<sup>8)</sup>、AMPよりアデノシンに至る経路とIMPからイノシンに至る経路が活性化され、hypoxanthine、urateが上昇を来たしたと考えられる。故に、これらurateの排泄障害と産生増加の機序によりテオフィリン中毒時に高尿酸血症を来たしたと考えられる。

文 献

- 1) Gaudreault P, Wason S, Lovejoy FH : Acute pediatric theophylline overdose: A summary of 28 cases. *J Pediatr* 1983;102 : 474-476.
- 2) Weinberger M : Treatment of theophylline overdose. *J Pediatr* 1983;103 : 1004.
- 3) Cohen AC : A simple, rapid and highly sensitive method of separation and quantification of uric acid, hypoxanthine, and

xanthine by HPLC. *Experientia* 1983;39 : 435-436.

- 4) 伊藤 進、福崎 良、豊田 茂樹、他.: 小児期のAminophyllineの尿中代謝産物について—静注と坐薬投与における比較—、基礎と臨床. 1986;20 : 9073-9078.
- 5) Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. *The Metabolic Basis of Inherited Disease*. 6th ed, McGraw-Hill Information Service. Co., 1989:p983-990.
- 6) Yamamoto T, Moriwaki Y, Suda M, Takahashi S, Hiroishi K, Higashino K: Theophylline-induced increase in plasma uric acid-purine catabolism increased by theophylline. *Int J Clin Pharmacol Toxicol* 1991;29 : 257-261.
- 7) Higbee MD, Kumar M, Galant SP : Stimulation of endogenous catecholamine release by theophylline : a proposed additional mechanism of action for theophylline effects. *J Allergy Clin Immunol* : 1982;70 : 337-382.
- 8) Woods HF, Eggleston LV, Krebs HA : The cause of hepatic accumulation of fructose 1-phosphate on fructose loading. *Biochem J* 1970;119 : 501-510.

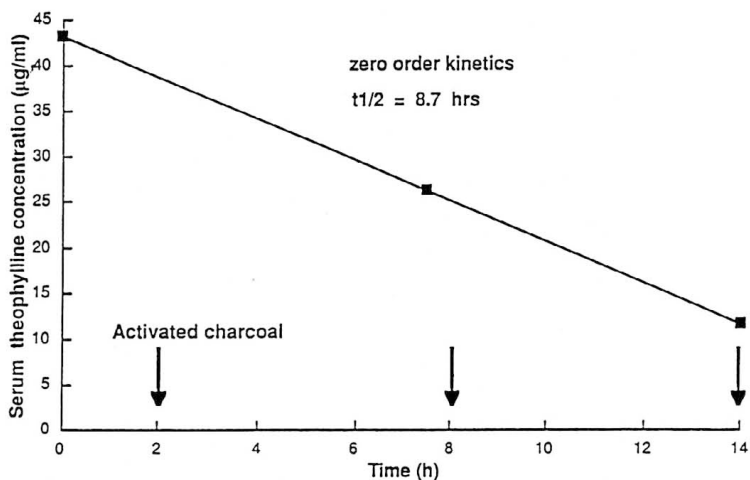


Fig.1 Concentration time course of serum theophylline

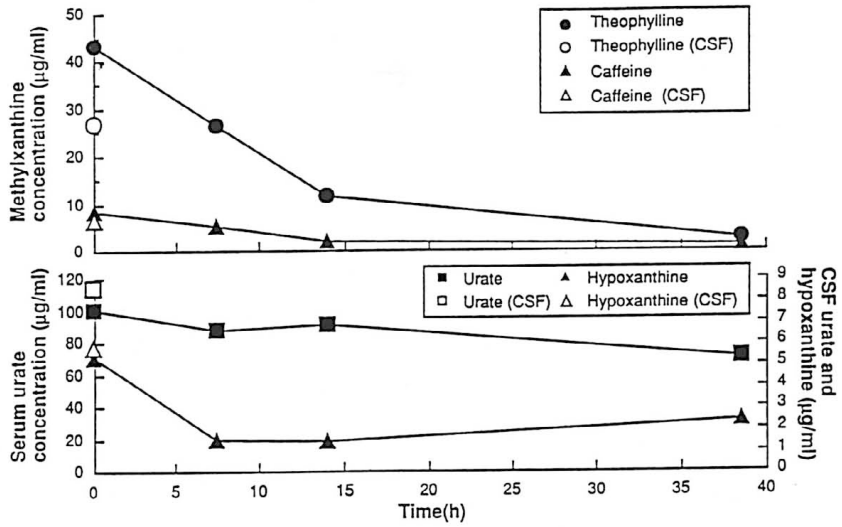


Fig.2 Methylxanthine derivatives, urate and hypoxanthine in serum and CSF

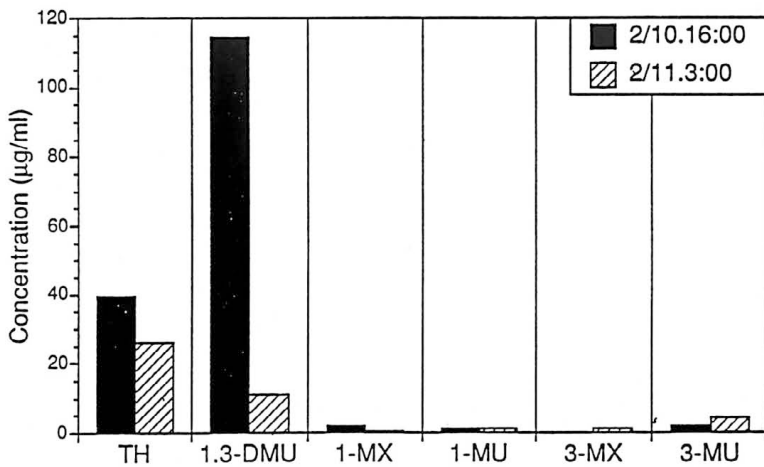


Fig.3 Urinary excretion pattern of theophylline and its metabolites

## Fluconazole微量測定法と極小未熟児の薬物動態について

近藤 昌敏、住谷 朋人\*、古瀬 智賀\*、照下 真美\*  
磯部 健一、伊藤 進\*、大西 鐘壽\*  
香川医科大学母子センター新生児部、同 小児科\*

### Measurement and pharmacokinetic evaluation of fluconazole in very low birth weight infants.

Masatoshi Kondo, Tomohito Sumitani, Chika Furuse, Mami Terushita,  
Kenichi Isobe, Susumu Itoh and Shoju Onishi  
Maternal and Children's Medical Center and Department of Pediatrics,  
Kagawa Medical School\*

フルコナゾールは、カンジダ属、クリプトコックス属、及びアスペルギルス属に効果を示す抗真菌剤である。しかし、本薬剤は、成人に対しては適応は認められているが、小児特に未熟児には安全性は認められておらず、使用された症例毎に薬物動態を検討し、安全性及び至適投与量の確認の積み重ねが必要となる。今回我々は、高速液体クロマトグラフィー（以下HPLC）によるフルコナゾールの微量測定法を可能にし、極小未熟児3例において薬物動態を検討し、至適投与量を検討したので報告する。

#### I. 対象と方法

##### 1. 対象

対象は、本院母子センター新生児部にて治療をおこなった極小未熟児で、いずれも深在性カンジダ感染症と診断した3例である。

##### 2. 使用薬剤及び使用方法

フルコナゾール2mg/kgを1時間かけて点滴静注し、投与前・投与終了時・投与後12時間・24時間・36時間・48時間と計6回経時的に1回0.6ml採血し、直ちに遠心分離後、測定まで-70℃にて保存した。

##### 3. HPLCによるフルコナゾールの測定法

柴等<sup>1)</sup>の報告を改良して行った。前処置として、血清100μlに内部標準物質(p-ヒドロキシ安息香酸メチル10μg/ml)を1ml加えvortex mixerで攪はん後ジクロロメタンを2ml加え、15分間抽出する。そのジクロロメタン層を取り、蒸発乾固する。それにHPLC

の移動相を50μl加え溶解し、HPLCに注入した。分離条件は、移動相としてアセトニトリル：蒸留水=3：7で、NOVA-PAK C18 (Radial PAKカートリッジ8mm(i.d.)×10cm)のカラムを用い、移動層の流速を1ml/minとした。検出器は、紫外部の吸光度検出器で210nmに設定した。定量は、内部標準とのpeak height比にて求めた。

##### 4. 薬動学的パラメーターの検討法

上記方法で測定された実測値をもとにone-compartment modelのfirst order kineticsを用い見かけの分布容積(Vd)及び血中半減期(T<sub>1/2</sub>)を求めた。

#### II. 結果

##### 1. HPLCを用いたフルコナゾールの微量測定法について

本方法にて良好な分離を得、本条件に於ける検出感度は0.001μg/mlであり、50μlの血清量でも測定可能となった。

##### 2. 症例における血中濃度の測定結果

薬動学的パラメーターの検討は12時間以降の各4点を用い最少二乗法にて算出した。

症例1は T<sub>1/2</sub> 46.2時間, Vd 1.35 l/kg,  
症例2は T<sub>1/2</sub> 48.2時間, Vd 1.14 l/kg,  
症例3は T<sub>1/2</sub> 49.4時間, Vd 1.07 l/kg  
であった。

## 考 案

フルコナゾールは、ケトコナゾールと比べ10-100倍強い抗真菌作用を示し、アンホテリシンBとほぼ同等の効果を示すといわれているトリゾール系の抗真菌剤で、分子量は306.27と小さい。その代謝は、成人では投与後120時間までに尿中に未変化体のまま77.3%が排泄され、代謝物としては1, 2, 4-トリアゾール及び脱トリアゾール体のグルクロン酸抱合体がそれぞれ投与量の2.4%及び0.18%排泄されるとされている<sup>2)</sup>。フルコナゾールのヒト血漿中タンパクに対する結合率は、11-12%と非常に小さい。本薬剤のHumphrey等<sup>3)</sup>のマウス、ラット、イヌ、ヒトにおける薬動学的検討では、その分布容積は生体内水分量に相当し、各動物種の腎クリアランス値がそれぞれの動物種の糸球体濾過値の約10-15%に相当しており、このことは本薬剤の腎での排泄機序として糸球体濾過、その後の尿細管からの再吸収が存在することが示唆され、そのことが血中半減期が非常にながいことに関係があるとされている。ヒトにおける本薬剤の薬動学的検討では、柴等<sup>1)</sup>の報告した20-22才の成人例8人の血中半減期平均31.2時間、分布容積は平均0.63 l/kgとされ、James等<sup>3)</sup>の5-15才の悪性腫瘍患者6人の血中半減期平均20.3時間、分布容積は平均0.60 l/kgとされている。未熟児に対する薬物動学的検討はほとんどされておらず、その投与量投与間隔について検討は我々の調べた範囲内では報告されていない。我々の検討しえた3人の極小未熟児の血中半減期は46.16-49.41時間で分布容積は1.07-1.35 l/kgといずれも非常に大きいことが判明した。またこの結果は、超未熟児における唯一の報告であるWiest等<sup>4)</sup>による在胎28週900gにて出生したカンジダ敗血症児の検討で、その半減期は37.4

時間分布容積は1.2 l/kgとほぼ一致した値を示している。以上より極小未熟児におけるフルコナゾールの血中半減期は成人に比べ明らかに長くまたその分布容積も明らかに大きい事が判明した。しかし、Total body clearanceは我々の知り得た年齢層においてはほぼ一定であることが明らかとなった。フルコナゾールの血中半減期が長い事は、腎尿細管からの再吸収が大きいことが主にあげられているが、今回の我々の結果からは、フルコナゾールの極小未熟児における血中半減期が長い理由は、分布容積が成人に比べ1.5-2倍大きいことが主体であると思われた。極小未熟児においては、分布容積が1 l/kg以上と非常に大きく体内に蓄積される可能性が高く、今後血中濃度の推移とともに副作用についても十分注意していく必要があると思われた。

## 文 献

- 1) 柴孝也、斉藤篤、宮原正：Fluconazole単回使用時の安全性並びに薬物体内動態試験健康成人男子志願者を対象とした内服及び静注による検討。Jpn J antibiotics 1989；42：17-30.
- 2) 下岡欽雄、榎垣一憲、関口金雄：新規トリアゾール系抗真菌剤Fluconazoleの体内動態、化学療法の領域1989；5；2121-2127.
- 3) Lee JW, Sebel NL, Amantea M et al. : Safety and Pharmacokinetics of fluconazole in children with neoplastic diseases. J Pediatr 1992；120：987-993.
- 4) Wiest DB, Fowler SL, Garner SS, Simons DR : Fluconazole in neonatal disseminated candidiasis. Arch Dis Child 1991；66：1002.