

生理的水分分布および腎機能発達に基づく 腎排泄型薬物の理論的小児薬用量

宮崎 浩行[†] 大久保嘉則 中尾 孝彦

IRYO Vol. 66 No. 1 (4-9) 2012

要 旨 小児の生理的水分分布は、成人と異なる。新生児では体重に占める総水分量の割合は多いが加齢とともに減少する。また、新生児は細胞外液が体重に占める割合が多く、細胞内液に対して細胞外液の比率が高い。

ところで、小児の腎機能の発達は肝機能に比べて遅く、3歳で成人レベルに達する。一般的に小児薬用量は代謝・排泄機能に相関する体表面積に基づいた Augsberger 式や Harnack 表などが用いられているが、腎排泄型薬物を投与する場合、投与量の設定は小児、とくに新生児では特に慎重を要する。

そこで、まず、生理的水分分布を補正して換算式を求めた。次に、得られた換算式に、Giusti and Hayton 法を用いて、小児の腎機能を補正する式を導入し、小児薬用量を決定する換算式を完成させた。

キーワード 生理的水分分布, 腎機能発達, 腎排泄型薬物, Giusti and Hayton 法

はじめに

小児の薬物療法は小児の臨床薬物動態に基づく至適薬物投与方法が行われるべきであるが、小児で得られている臨床薬物動態値が成人に比べてきわめて少ない。したがって多くの小児薬物療法は成人の投与量から適当な方法により換算して行う必要がある。

小児の生理的水分分布は成人と異なることが知られている。体重に占める総水分量 (Total Body Water

: TBW) の割合は新生児では多いが加齢とともに減少する。たとえば新生児の総水分量は体重の約78%であるが成人では約60%である。また、新生児は細胞外液 (Extra Cellular Water : ECW) の体重に占める割合が多く、細胞内液 (Intra Cellular Water : ICW) に対して細胞外液の比率が高い。小児の細胞外液量は体重の約45%であるが、成人では約20%である。新生児における高い総水分量と高い細胞外液量は、水溶性薬物において大きな分布容積

国立病院機構長崎医療センター 薬剤科 [†] 薬剤師

別刷請求先: 宮崎浩行 国立病院機構長崎医療センター 薬剤科 〒856-8562 長崎県大村市久原二丁目1001-1

(平成22年7月9日受付, 平成23年11月11日受理)

Theoretical Pediatric Dosage Based on Physiological Water Distribution and the Development of the Renal Function on Kidney Excretion Type Drugs

Hiroyuki Miyazaki, Yoshinori Okubo and Takahiko Nakao, Department of Pharmacy, NHO Nagasaki Medical Center

Key Words: physiological water distribution, development of renal function, renal excretion drugs, Giusti and Hayton method

表1 von Harnack 表²⁾

| 年齢 | 新生児 | 0.5歳 | 1歳 | 3歳 | 7.5歳 | 12歳 | 成人 |
|-----|-----------|------|-----|-----|------|-----|----|
| 薬用量 | 1/20-1/10 | 1/5 | 1/4 | 1/3 | 1/2 | 2/3 | 1 |

表2 生理的水分補正による小児薬用量

| 年齢 | 新生児 | 1月 | 2月 | 6月 | 8月 | 1歳 | 3歳 | 7.5歳 | 12歳 | 成人 |
|----------------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|----|
| D _p | 0.11 | 0.13 | 0.16 | 0.21 | 0.22 | 0.24 | 0.33 | 0.51 | 0.78 | 1 |

D_p : 小児薬用量

表3 小児の腎機能の発達

| 年齢 | 新生児 | 1月 | 2月 | 6月 | 8月 | 1歳 | 3歳 | 7.5歳 | 12歳 | 成人 |
|------|------|------|------|------|------|------|----|------|-----|----|
| GFR* | 0.29 | 0.41 | 0.55 | 0.78 | 0.87 | 0.93 | 1 | 1 | 1 | 1 |

GFR* : 健常成人の糸球体濾過率に対する小児の糸球体濾過率

をもたらす。また、小児の腎機能の発達は肝機能に比べて遅く3歳で成人レベルに達する。したがって、腎排泄型薬物を投与する場合、投与量の設定は小児、とくに新生児では慎重を要する。腎排泄型薬物の多くは水溶性であり、生理的水分補正に基づく投与量の設定は理想的であると思われる¹⁾。

一般的に小児薬用量の設定は代謝・排泄機能に相関する体表面積に基づいた Augsberger の計算式から求められた小児の薬用量を近似の整数値として作成された von Harnack 表 (表1) などが用いられている。しかしながら、「新小児薬用量」²⁾に掲載されている種々の腎排泄型薬物の投与量は腎機能が未発達段階である3歳未満では von Harnack 表で表される用量よりも少量である場合が多い。すべての薬物の小児薬用量を計算式で求めることは非常に困難であるが、腎排泄型薬物においては、小児の腎機能の発達を考慮すれば計算式で求めることが可能であると考えた。

そこで、今回、生理的水分補正に応じて小児薬用量を補正し、さらに小児の腎機能の発達に基づいて腎排泄型薬物の小児薬用量を算出して換算表を作成し、「新小児薬用量」²⁾の用量と比較検討した。

方法・結果

薬物の分布容積は生理的水分補正に比例し、小児と成人の細胞内液量は体重の35-40%と一定である。また、小児と成人の薬物代謝能が等しいと仮定する

と①②③④式が適用できる¹⁾。

$$\frac{(Vd_p/W_p)}{(Vd_A/W_A)} = (ECW/TBW)_p / (ECW/TBW)_A \quad \dots \text{①}$$

$$D_A / [(Kel)_A \cdot Vd_A] = AUC \quad \dots \text{②}$$

$$D_p / [(Kel)_p \cdot Vd_p] = AUC \quad \dots \text{③}$$

$$(Kel)_A \doteq (Kel)_p \quad \dots \text{④}$$

したがって①②③④式より

$$D_p = D_A \cdot [(ECW/TBW)_p / (ECW/TBW)_A] \cdot W_p / W_A \quad \dots \text{⑤}$$

また、総水分量および細胞外液量は Friis-Hansen により体重 W (kg), 身長 H (cm) との関係で⑥⑦式で示される。

$$TBW = 0.135 \cdot W^{0.666} \cdot H^{0.535} \quad \dots \text{⑥}$$

$$ECW = 0.068 \cdot W^{0.400} \cdot H^{0.633} \quad \dots \text{⑦}$$

P: pediatric, 小児 A: adult, 成人

W_p: 小児体重 W_A: 成人体重 Vd_p: 小児の分布容積

Vd_A: 成人の分布容積

TBW: total body water ECW: extra cellular water

Kel: 消失速度定数

D_p: 小児投与量 D_A: 成人投与量

⑤式において、成人投与量 D_A = 1 とすると、⑥⑦式から、生理的水分補正したときの各月齢・年齢における小児薬用量 D_p は表2で表される。総水分量および細胞外液量を算出する際の身長および体重は1990年度標準身長・体重表³⁾を用いた。

表4 腎排泄型薬物小児薬用量換算表

| 年齢 | 成人を1とした時の小児薬用量 |
|------|----------------|
| 新生児 | 0.11(1-0.71fu) |
| 1月 | 0.13(1-0.59fu) |
| 2月 | 0.16(1-0.45fu) |
| 6月 | 0.21(1-0.22fu) |
| 8月 | 0.22(1-0.13fu) |
| 1歳 | 0.24(1-0.07fu) |
| 3歳 | 0.33 |
| 7.5歳 | 0.51 |
| 12歳 | 0.78 |
| 成人 | 1 |

fu: 薬物尿中未変化体排泄率

小児の代謝能が成人と等しいと仮定して④式を適応したが、これより小児の腎機能の発達(表3)⁴⁾に従ってさらに補正する。

腎機能に応じて腎排泄型薬物の投与量を算出する方法として Giusti and Hayton 法⁵⁾があるが、小児は3歳までは成人と比較し腎機能が低下した状態、すなわち糸球体濾過率 GFR が低下している状態であるので Giusti and Hayton 法を適用した。

Giusti and Hayton 法において投与補正係数 R は

$$R = 1 - fu(1 - CLcr^*/CLcr)$$

CLcr*/CLcr は小児 GFR 対成人比 (=GFR*) となるから

$$R = 1 - fu(1 - GFR^*)$$

求めるべき腎排泄型薬物の小児薬用量を D_P*とすると

$$D_P^* = R D_P$$

$$D_P^* = [1 - fu(1 - GFR^*)] D_P$$

⑤式より

$$D_P^* = [1 - fu(1 - GFR^*)] \cdot D_A \cdot [(ECW/TBW)_P / (ECW/TBW)_A] \cdot W_P / W_A \quad \dots \textcircled{8}$$

fu: 健常成人における薬物の尿中未変化体排泄率

CLcr: 健常成人のクレアチニンクリアランス

CLcr*: 小児のクレアチニンクリアランス

GFR: 健常成人の糸球体濾過率

GFR*: 健常成人の糸球体濾過率に対する小児の糸球体濾過率

⑥⑦⑧式および表2より腎排泄型薬物小児薬用量換算表(表4)を作成した。

さらに、未変化体尿中排泄率 fu が 1, 0.9, 0.8 および 0.7 の場合の換算値を求め、表5を作成した。

D_P: 腎排泄型薬物の小児薬用量

次に、塩酸バンコマイシン(VCM)、硫酸ゲンタマイシン(GM)およびエサンブトール(EB)を例にとり、作成した換算表と文献による薬用量を比較検討した。換算表から求めた小児薬用量と文献「新小児薬用量」²⁾に記載されている薬用量との比較を表6表7および表8に示す。

D_P*は作成した換算表(表4)から得られた薬用量であり、「新小児薬用量」²⁾に記載されている薬用量の対平均成人薬用量比を()に記載した。小児薬用量を求めるために用いた成人薬用量は常用量の中間値とした。

表6および表7より、未変化体尿中排泄率が高いVCMおよびGMにおいて、「新小児薬用量」²⁾に記載されている新生児、6月児および1歳児の薬用量の対成人比は、von Harnack 表(表1)よりも低い数値になっている。未変化体尿中排泄率が50%であるEB(表8)においても0.5歳児および1歳児の薬用量の対成人比はそれぞれ0.175および0.211であり、von Harnack 表の1/5および1/4よりも若干低い数値である。これらの例のように、尿中未変化体排泄率が高い腎排泄型薬物の3歳未満の薬用量は、von Harnack 表(表1)よりも低い数値になっている傾向がある。

VCM, GM および EB について、換算表で得られた用量と文献「新小児薬用量」²⁾に記載されている用量と比較した。

VCM の場合、得られた換算表(表6)に示すように、文献「新小児薬用量」²⁾に記載されている用量と比較すると、1歳および3歳で1.2倍の用量が得られた。GM の場合、0.5歳で1.7倍、1歳で1.5倍、3歳で1.3倍、7.5歳で1.3倍の用量が得られた。EB の場合、12歳で0.83倍となり10%以上の差となったが、他の年齢では良好な一致性がみられた。

考 察

一般的に、体表面積に基づいた von Harnack 表(表1)が小児の薬用量の設定に用いられているが、生理的水分分布で補正を行い換算表を作成した。得られた換算表(表2)は von Harnack 表とほとんど

表5 腎排泄型薬物小児薬用量換算表

| | | 年齢 | 新生児 | 1月 | 2月 | 6月 | 8月 | 1歳 | 3歳 | 7.5歳 | 12歳 | 成人 |
|-----|---------------|------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|------|------|------|----|
| Dp* | 尿中未変化体排泄率 (%) | 100% | 0.032 | 0.053 | 0.088 | 0.164 | 0.191 | 0.223 | 0.33 | 0.51 | 0.78 | 1 |
| | | 90% | 0.040 | 0.061 | 0.095 | 0.168 | 0.194 | 0.225 | 0.33 | 0.51 | 0.78 | 1 |
| | | 80% | 0.048 | 0.069 | 0.102 | 0.173 | 0.197 | 0.227 | 0.33 | 0.51 | 0.78 | 1 |
| | | 70% | 0.055 | 0.076 | 0.110 | 0.178 | 0.200 | 0.228 | 0.33 | 0.51 | 0.78 | 1 |

BDP* : 腎排泄型薬物の小児薬用量

表6 塩酸バンコマイシン(VCM)

(未変化体尿中排泄率95%)

| 用法 | 成人量 | 年齢 | 新生児 | 1月 | 0.5歳 | 1歳 | 3歳 | 7.5歳 | 12歳 |
|------|------|------------------|-------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|---------------------------------|
| 点滴静注 | 2g/日 | Dp* | 72mg | 114mg | 332mg | 448mg | 660mg | 1020mg | 1560mg |
| | | 文献 ²⁾ | 79mg ¹⁾ (0.040) | 106mg ²⁾ (0.053) | 306mg ³⁾ (0.153) | 370mg ⁴⁾ (0.185) | 538mg ⁵⁾ (0.269) | 952mg ⁶⁾ (0.476) | 1644mg ⁷⁾ (0.822) |

Dp* : 腎排泄型薬物の小児薬用量 () は対平均成人薬用量比
 1), 2) 新生児10-15mg/kg 平均12.5mg/kg, 1日2回として計算
 3), 4), 5), 6), 7) 小児40mg/kgとして計算

表7 硫酸ゲンタマイシン(GM)

(未変化体尿中排泄率85%)

| 用法 | 成人量 | 年齢 | 新生児 | 1月 | 0.5歳 | 1歳 | 3歳 | 7.5歳 | 12歳 |
|----------|-------------------------|------------------|--------------------------------|------------------|---------------|----------------|----------------|---------------|---------------|
| 筋注, 点滴静注 | 80-120mg/日 平均100mg/日 | Dp* | 4.4mg | 6.5mg | 17mg | 23mg | 33mg | 51mg | 78mg |
| | | 文献 ²⁾ | 4.7mg ¹⁾ (0.047) | 6.4mg (0.069) | 10mg (0.1) | 15mg (0.15) | 25mg (0.25) | 40mg (0.4) | 80mg (0.8) |

Dp* : 腎排泄型薬物の小児薬用量 () は対平均成人薬用量比
 1) 小児平均0.6mg/kg, 1日2-3回, 平均2.5回とし計算

表8 エサンブトール(EB)

(未変化体尿中排泄率50%)

| 用法 | 成人量 | 年齢 | 新生児 (出生時) | 1月 | 0.5歳 | 1歳 | 3歳 | 7.5歳 | 12歳 |
|----|-------------------------|------------------|-------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| 内服 | 0.75g-1g/日 平均875mg/日 | Dp* | 62mg | 80mg | 164mg | 203mg | 289mg | 446mg | 683mg |
| | | 文献 ²⁾ | 63mg ¹⁾ (0.072) | 85mg ²⁾ (0.097) | 153mg ³⁾ (0.175) | 185mg ⁴⁾ (0.211) | 269mg ⁵⁾ (0.307) | 476mg ⁶⁾ (0.544) | 822mg ⁷⁾ (0.939) |

Dp* : 腎排泄型薬物の小児薬用量 () は対平均成人薬用量比
 1), 2), 3), 4), 5), 6), 7) 小児15-25mg/kg/日, 平均20mg/日として計算

一致した。身長および体重に性差があるため、補正をする際、総水分量、細胞外液量にも性差が生ずるが、男児女児の平均値を用いた。次に、小児の腎機能発達に基づいて、Giusti and Hayton法を用いて腎排泄型薬物の小児薬用量換算式を構築した。得ら

れた換算式から換算表(表4)を作成した。さらに、具体的に尿中未変化体排泄率(fu)が100%, 90%, 80%および70%の場合の換算値を求め、表5を作成した。

文献「新小児薬用量」²⁾に記載されている腎排泄

型薬物の小児薬用量は、3歳未満は腎機能が未発達であるので、von Harnack 表より少なくなる傾向がある。これは、表4において、小児薬用量が尿中未変化体排泄率(fu)で補正されることで理解できる。たとえば6月児で見ると、von Harnack 表では、その薬用量は成人の1/5であるが、表4では、その薬用量は0.21(1-0.22fu)で表されており、1/5より少なくなっている。同様に、表5においても、6月児および1歳児の薬用量は、von Harnack 表における0.2および0.25より小さい値となっている。実際、VCM、GMおよびEBについて、3歳未満での「新小児薬用量」²⁾に記載されている成人薬用量の平均に対する比は、von Harnack 表(表1)のそれよりも小さい値になっていることを確認した。

さらに、VCM、GMおよびEBについて、換算表で得られた用量と文献「新小児薬用量」²⁾に記載されている用量と比較した。

その結果、VCMの場合、換算表(表6)に示すように、1歳および3歳で1.2倍の用量が得られた。GMでは、0.5歳で1.7倍、1歳で1.5倍、3歳で1.3倍、7.5歳で1.3倍の用量が得られた。ただし、GMの小児用量は1回0.4-0.8mg/kg、1日2-3回であり、最高用量は0.5歳で18mg、1歳で22mg、3歳で32mg、7.5歳で57mgとなるので、得られた換算表(表6)は、ほぼ最高用量になった。EBでは、12歳で0.83倍となり10%以上の差となったが、他の生後月数、年齢では良好な一致性がみられた。

VCM、GMおよびEBの比較結果からわかるように、文献「新小児薬用量」²⁾との用量差は、小児の特定の生後月数、年齢に限定していない。薬物によって用量差が生じる生後月数、年齢が異なる。生理的水分補正による小児用量は体表面積およびから得られる von Harnack 表の用量とほぼ一致するし、小児の腎機能(表2)もおおよそ妥当であると思われる。したがって、この理由は不明である。

薬物によって、文献「新小児薬用量」²⁾との用量差が生じる生後月数、年齢が異なるものの、作成した換算表に従えば、腎排泄型薬物であれば未変化体

尿中排泄率より、小児薬用量が確立されていない新規の薬物であっても、副作用および毒性等の理由から小児投与が推奨されない薬物を除き、投与量を算出することができる。

すべての薬物に適用できる小児薬用量換算式は、まだ求められていない。本法により、腎排泄型の薬物に関してはその換算式を提示した。本法で得られた薬用量が適切であるかどうか検討の余地はまだあるが、本法による計算法も一つの方法であると思われる。

ま と め

腎排泄型薬物の小児薬用量は小児の生理的水分分布と腎機能を補正することにより理論的な用量が予測できることを示した。予測した薬用量の適切性については今後の検討課題ではあるが、小児薬用量が決定されていない新規の薬剤が腎排泄型薬物であれば、本法により予測された薬用量は参考となると思われる。

[文献]

- 1) 石崎高志. 小児の薬物療法. In: 石崎高志, 臨床薬理学レクチャー. 東京: 医学書院; 1985: p110-9.
- 2) 五十嵐隆, 渡辺 博, 木津純子. 新小児薬用量. 改訂第4版. 東京: 診断と治療社; 2006.
- 3) 乳幼児身体発育調査結果. 平成2年. [東京]: 厚生省児童家庭局, 1991.
- 4) 松本慶蔵. 特殊な状況における抗菌薬の使い方と抗菌薬 Q&A. 薬局 2009; 60: 3160-8.
- 5) 平田純生, 和泉 智, 安達真美. 薬剤師のための腎不全と薬物療法 Q&A. 月刊薬事 2002; 44: 917-26.

Theoretical Pediatric Dosage Based on Physiological Water Distribution and the Development of the Renal Function on Kidney Excretion Type Drugs

Hiroyuki Miyazaki, Yoshinori Okubo and Takahiko Nakao

Abstract The Physiological water distribution in children is different from that of the adult's. As for the newborns, the total body water (TBW) occupies a large ratio of the body weight, but it decreases with age. The extra cellular water (ECW) of the newborn holds a higher ratio to the body weight and the ratio of the ECW is higher than the intra cellular solution (ICW). Incidentally, the development of renal function in children is slow in comparison with the liver function and that function reaches adult level at 3 years old. Augsberger's formula and Harnack's lists, based on body surface area and correlated to general metabolism and excretion function, are generally used for the determination of pediatric dosage. However, when renal excretion type drugs were administered, the determination of that dosage needs to be considered carefully, in particular with the newly born infants. Therefore, at first, the pediatric dosage conversion formula was devised by correcting the physiological water distribution of the infants. Then, a conversion formula to correct the dosage based on the renal function of children with Giusti and Hayton method was introduced into the pediatric dosage conversion formula.