

I 総論

1. はじめに

子どもが日々成長発達して変化していくことはその生物学的特徴も変化していくことにほかならない。このため、遺伝薬理学、発達薬理学の視点をもって、子どもへの薬物投与にあたらなければならない。このことが適切な薬理効果を期待しうる原点になるし、さらに、副作用の発症予防にもつながるといえる。また、コンプライアンスの問題は常に考慮する必要があるが、特に子どもへの薬物投与においてはコンプライアンスの問題は避けて通れない課題である。すなわち、単に投与のみに徹するのではなく、患児・家族-医師関係を良好に保ったうえで薬物療法でなければ効果は望めない。すなわち、薬物の意味を正確かつ丁寧に説明し、納得してもらったうえで薬物治療でなければならない。すなわち、薬物療法においても家族と医療者との協働医療の根本的な部分を十分に理解しての対応が不可欠である。

一方、小児医療において、医師と母親との関係にも注意が必要であり、妊娠中や授乳中の母親の薬に対する不安や不要な心配を取り除いてあげることも、その信頼関係を構築するうえで重要な一面となっている。

すなわち、子どもの発達に伴った薬物の吸収・代謝・排泄などを知ったうえで薬物動態・薬物力学に基づいた投与量設定（発達薬力学の視点）が必要不可欠である。さらに、遺伝薬理学の視点を含めての薬物レセプターの遺伝子多型を理解し、薬物効果の多様性と副作用の出現頻度・程度を予測した治療が望まれる。そして、最後にコンプライアンスの維持のためにも、患児・家族-医師関係、母親-医師関係を良好に保つての協働治療が行われることが、小児科外来における薬の考え方、使い方の基本となるであろう。

2. 臨床薬理における小児の特徴

今までの経験に基づいた薬物療法から、科学的根拠に基づく薬物治療を行うために、発達してきたのが臨床薬理学である。すなわち、臨床薬理学に基づいた薬物療法の基本は薬物の体内動態を考慮して行うことであり、吸収・分布・代謝・排泄という4因子に規定される薬物動態、および薬力学的情報に基づいて行う薬物療法である。具体的には、薬物がどの程度吸収され、どのように分布し、かつどのように代謝、排泄されるかを推察し、血中濃度がどの程度あれば有用な効果が得られ、副作用が少ないかなどを客観的に研究し、最適な投与量、投与間隔、投与方法、投与期間などを決定することが必要である。特に、耐性菌の増加が著しい感染症領域での抗菌薬の使用法の科学的根拠から、実際に、薬物動態（pharmacokinetics: PK）と薬力学（pharmacodynamics: PD）を考慮したPK/PD理論で抗菌薬の効果を検討することが推し進められている（図1~3）。

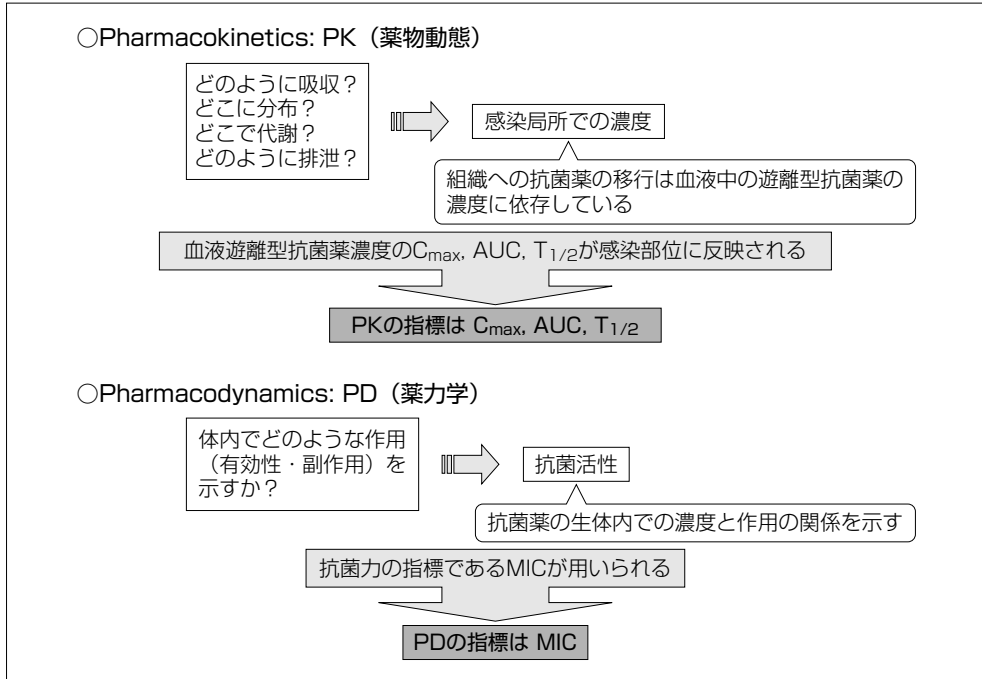


図 1 PK/PD 理論の考え方

(戸塚恭一監修, 宮崎修一, 三嶋廣繁, 森田邦彦著. 日常診療に役立つ抗菌薬の PK/PD. ユニオンエース; 2007. を参考に作成)

☆PKパラメータ

- ① C_{max}
薬剤投与後の最高血中濃度 (ピーク濃度)
- ②AUC (Area Under the Curve)
血中濃度曲線下面積⇒薬物血中濃度-時間曲線と時間軸によって囲まれた部分の面積 (体循環血液に入った総薬物量をAUCで代替する)
- ③ $T_{1/2}$ (半減期)
2コンパートメントモデルでは通常 β 相*において算出する

* β 相: 薬物投与後の血中濃度推移において, 初期に急速に減衰する相 (α 相) に引き続き, ゆっくり減衰する相 (β 相) を指し, この相で半減期を算出する

☆PDパラメータ

- ①MIC (minimum inhibitory concentration)
最小発育阻止濃度
(一定量の細菌に抗菌薬を作用させて, 18時間以上培養した後, 目視で混濁が認められない抗菌薬の最も低い濃度をいう)
⇒ 10^6 /ml 程度の菌量では混濁が認められないが, 生菌が存在しないわけではない!

図 2 抗菌薬の PK/PD パラメータ-I

(戸塚恭一監修, 宮崎修一, 三嶋廣繁, 森田邦彦著. 日常診療に役立つ抗菌薬の PK/PD. ユニオンエース; 2007. p.12 より転載)

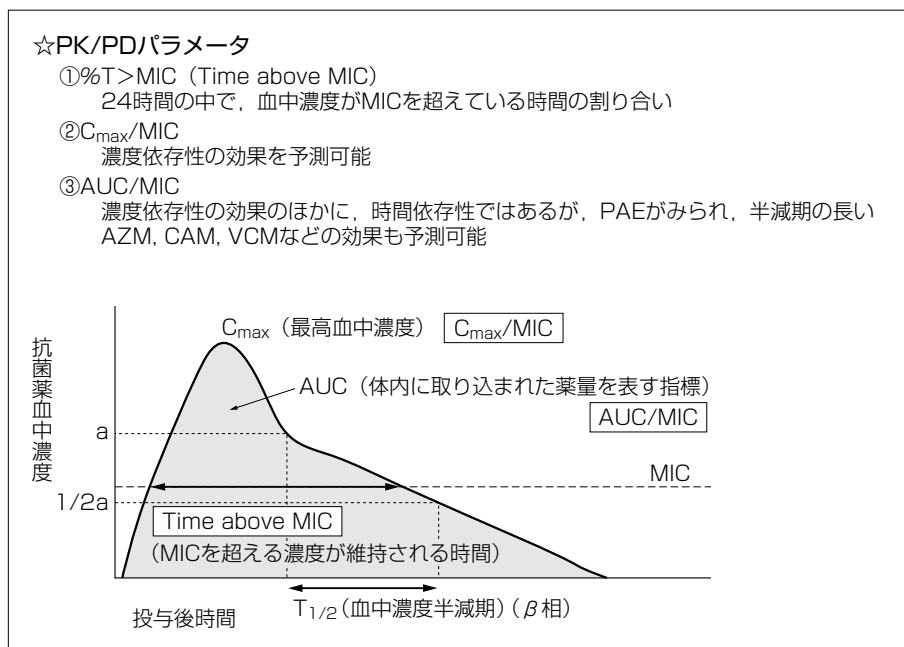


図3 抗菌薬の PK/PD パラメータ-II

(戸塚恭一監修, 宮崎修一, 三鴨廣繁, 森田邦彦著. 日常診療に役立つ抗菌薬の PK/PD. ユニオンエース; 2007. p.13 より転載)

小児の臨床薬理学は、子ども達の著しい発達の過程により、薬物動態や薬力学が変化するため、成人の臨床薬理学と異なり、複雑で、いまだ解明できていないことが多い。今後、小児における十分な薬物使用のエビデンスを収集し、それに基づいて理想的な薬物療法を確立させ、その使用法の普及が望まれている。いかに、経験的な治療法のよい部分を取り込んで、エビデンスのある治療法と組み合わせ、現時点で最良の治療法を提供することが求められているといえる。

そこで、本稿では小児における臨床薬理の特徴として、薬物動態の基礎となる薬の吸収・分布・代謝・排泄の特徴や各過程での相互作用などの基礎知識を述べておく。

1 薬の吸収

小児での薬の投与方法は、静脈内投与、経口投与、経胃管投与、気管内投与、骨髄内投与、筋肉内投与、皮下投与、経直腸投与などがあるが、最も確実な投与法は静脈内投与、骨髄内投与である。これらの薬は循環動態がしっかりしていれば、確実に血中に入り全身に分布する。すなわち、直接血中に入るため作用発現までの時間も最も速い。

一方、小児科外来での薬物療法は多くが経口薬療法である。経口や胃管投与の薬物は消化管から吸収されるが、ほとんどの薬が小腸粘膜から吸収される。消化管での薬物の吸収には胃内の pH、胃から十二指腸への通過にかかる時間（胃内容排出時間）、胆汁の産生・排泄量などさまざまな因子の影響を受ける。また、胃食道逆流症の存在や心不全や換気障害などの存在でも吸収に負の影響を与えるし、さらに食餌内容や併用薬により影響を受ける薬物も存在する。

一般的に、小腸から吸収された薬物は門脈を通過して肝臓に運ばれるが、肝臓で種々の程度に代謝されたのちに全身血流に分布していく。シクロスポリンのように門脈に入る前に小腸壁でも代謝を受ける薬物もあるが、ほとんどの薬が肝臓で代謝されると考えてよい。このように、全身血流に乗る前に、肝臓や小腸などで代謝されることにより、薬物の全身分布量の減少を、薬物の吸収における「初回通過効果」といわれている。この初回通過効果と吸収の両方を加味して、実際に体内に入る薬物量の投与量に対する割合を、「生体内利用率」とよぶ。これは実際に体内で利用される薬物の割合という意味であり、吸収率が50%、初回通過率で70%が代謝されると、吸収された薬の30%が全身血流に乗ることとなり、生体内利用率は、 $[50 \times (100 - 70) / 100] = 15\%$ となる。

生体内利用率の100%の薬物ではそれが80%になっても血中濃度はわずかに2割しか変動しない。このように生体内利用率の高い薬物は少々の生体内利用率の変動があっても血中濃度は大きな影響を受けない。しかし、生体内利用率の低い薬物（すなわち、吸収の悪い薬、初回通過効果の影響を大きく受ける薬）ではわずかな吸収や初回通過効果の変化で、全身循環に乗る薬物量が、さらに血中濃度が大きく影響を受けることになる。つまり、初回通過効果が何らかの原因（薬物代謝を阻害する食餌、薬を服用している場合）で低下した場合70%ではなく、50%の代謝しかできなかった場合、吸収された薬物の5割は全身循環へ乗ることになり、生体内利用率は $[50 \times (100 - 50) / 100] = 25\%$ となり、倍近くの値になる。これはさほど影響が出そうにない値に見えるが、15%が25%増の血中濃度になるということは、薬物によっては中毒症状や副作用が出現することも十分にありうることとなる。

筋肉・皮下注射の場合は、その吸収は薬物の性状（水溶性、脂溶性など）や投与部位の血流に影響を受ける。すなわち、心不全や呼吸障害など心肺障害がある場合には末梢循環不全が生じて薬物の吸収は遅れる可能性が高い。投与部位の血流の状態が薬物動態・力学に影響を与えることは考慮しておくべきである。

経直腸投与の薬物の場合、下部～中部直腸では門脈を経由せずに直接下大静脈に入り、全身に分布されるが、上部直腸となると門脈に入り、初回通過効果を受けてしまうことが知られている。つまり、多くの経直腸投与薬物は肝臓を通らないことで、初回通過効果を受けずに全身に分布されると考えてよいといえる。

2 薬の蛋白結合率と体内分布

薬の分布の観点から、動態をみると、吸収され初回通過効果を受けた薬物は全身血流に乗り、全身の臓器に分布される。その分布は薬物の分子量、蛋白結合率、薬物の水溶性や脂溶性の程度、各臓器や組織への血流の割合、血液・細胞内液・細胞外液の割合、体液の酸性度・アルカリ度（pH）、水分率や脂肪量などの個人差など、多くの因子に影響を受けることが知られている。

薬物の分布において、分布容積（volume of distribution: Vd）という概念がある。つまり、分布容積というのは最低血中濃度と最高血中濃度の差に影響を受け、患児の身体全体がどの程度の血清もしくは血漿に相当するかということを示す値である。いわゆる、脂溶性の高い薬物の分布容積は、痩せた人と脂肪たっぷりの肥満の人ではかなりの違いが生じる。また、水分率の高い新生児では水溶性の薬物の分布容積は大きくなることが知られ、たとえば、ゲンタマイシンは水溶性の薬物であるが、その

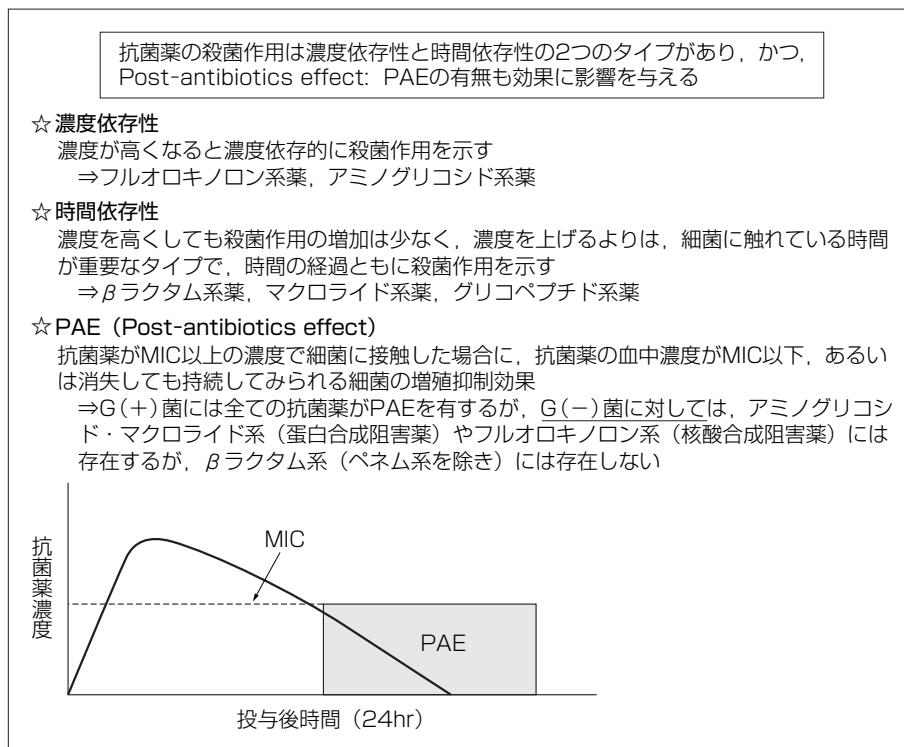


図 4 効果に影響を与える抗菌薬の作用特性

(戸塚恭一監修, 宮崎修一, 三嶋廣繁, 森田邦彦著. 日常診療に役立つ抗菌薬の PK/PD. ユニオンエース; 2007. p.10, 11 より転載)

体重あたりの分布容積は水分率に比例し、新生児で 0.45 l/kg、乳幼児で 0.4 l/kg、とだんだん小さくなり、成人で 0.2~0.3 l/kg となる。ゲンタイマイシンは最高血中濃度が効果と相関する(図 4)ことが知られているために、新生児では成人よりも体重あたりの投与量を増やすことが必要となる。

薬物の蛋白結合率は体内分布に影響を与える重要な因子であり、血中濃度、ひいては投与量に影響を与える。蛋白結合率は血中で蛋白と結合している割合であり、結合する蛋白は、酸性の薬物でアルブミン、塩基性の薬物でα1-酸性糖蛋白であることが一般的である。蛋白結合率が高いということは、血中での遊離の薬物の割合が低いということであり、蛋白結合率が 95%であれば、血中の薬物の 95%は蛋白と結合していることであり、残りの 5%が遊離状態で血中に存在するということになる。蛋白結合率の高い薬物(たとえばフェニトインなど)は、結合蛋白の濃度(量)が下がると、蛋白結合率が大きく下がって、薬物の血中濃度が変化することとなる。薬物と結合する蛋白が減れば、結合できない遊離の薬物が血中に溢れる薬物の割合が増える。すなわち、蛋白結合率が下がり、遊離の薬物は血管外に漏出して、血管外の組織、細胞中へ分布していく。血管外に遊離薬物が漏出していくと、結果的には薬物の総血中濃度(血管内薬物総量)は下がることになる。しかし、総血中濃度は下がっても、薬物の遊離血中濃度は結合蛋白濃度が下がった急性期以外は、薬物の投与量が同じであれば、ほとんど変わらないことが知られている。このことは測定した血中濃度を評価するときに重要であり、遊離の血中濃度が実際の薬物の効果と強く相関しているの、総血中濃度が低くても遊離血中濃度が