

第 37 回日本小児感染症学会シンポジウム 1

小児の抗菌薬療法

—新生児に対する使い方—

佐藤 吉 壮*

要旨 新生児に抗菌薬を投与する場合、薬物の体内動態が異なること、特有の副作用が認められることなどを考慮する必要がある。具体的には、1 回投与量は小児科領域における投与量と同量として、投与間隔を日齢に応じて延長する投与方法をとる。重症仮死、急性腎不全などではさらに投与間隔を延長する必要がある。腎機能の改善とともに投与間隔を短縮していく。さらに抗菌薬に選択については、新生児領域において有効性、安全性が確認されている抗菌薬を選択する必要がある。

はじめに

急速な医療の進歩により新生児領域においても死亡率は減少してきているが、その死亡原因として細菌感染症は依然として問題であり、早期発見、治療が重要な課題となっている。また、新生児はすべて易感染性を有しており、感染予防のために抗菌薬が投与されるケースも少なくない。新生児に抗菌薬を投与する場合、頻度の高い感染症や原因菌が成人、学童、幼児とは異なること、薬物の体内動態が異なること、特有の副作用が認められることなどを考慮する必要がある。また成人領域では使用可能な抗菌薬でも新生児の適応が認可されていない薬剤の方が多く、注意を要する。さらにとくに低出生体重児においては、経過中の水平感染の危険性も低くはなく、細菌感染に対しては細心の注意を必要とする。新生児は、局所感染から全身感染へと容易に発展するため、常に全身感染を念頭に置いた対処が必要となる。

本稿では、新生児の特殊性、新生児の抗菌薬体内動態の特徴、抗菌薬の選択について述べる。

表 1 新生児の特殊性

・腎機能の未熟性
・肝機能の未熟性
・低蛋白、低アルブミン血症
・免疫能の未熟性
・常在細菌叢の未形成

I. 新生児の特殊性

新生児の特殊性を表 1 に示した。新生児の腎機能は腎血流量、糸球体濾過値、濃縮力、酸排泄能、ブドウ糖再吸収極量などが低下しており、腎臓から未変化で排泄される薬剤の排泄はこのために遅延する¹⁾。正期産児の出生後 24 時間の GFR は 20 前後といわれ、その後はゆっくりと増加して、3 歳で成人レベルに達するとされる²⁾ (表 2)。

薬剤代謝系酵素は新生児においては発達が完了した年長児や成人と異なり、出生を転機に大きく変化する。一般的には出生時に新生児の肝臓の酵素系は未発達でその活性は低下しており、薬剤の代謝・排泄は遅延する¹⁾。とくにグルクロン酸抱合能は活性が低く、ビリルビンを抱合せねばならず、

* 富士重工業健康保険組合総合太田病院小児科
〔〒 373-8585 太田市八幡町 29-5〕

Key words : 新生児, 抗菌薬療法, 体内動態, 副反応

表 2 小児と成人の腎機能

	GFR (ml/分/1.73 m ²)	RPF (ml/分/1.73 m ²)
新生児 (低出生体重)	14±3	40±6
新生児 (成熟児)	21±4	88±4
1~2週	50±10	220±40
6月~1歳	77±14	352±73
1~3歳	96±22	540±118
成人	118±18	620±92

(文献 2 より引用)

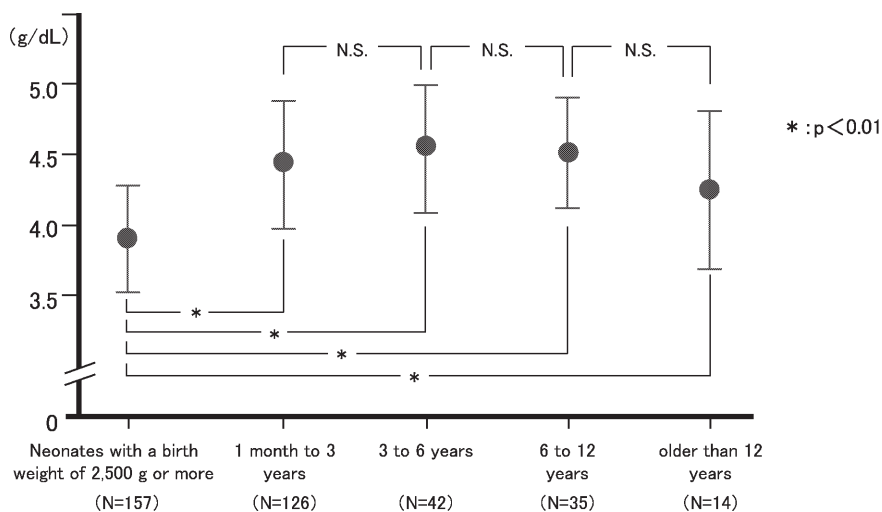


図 1 年齢別血清アルブミン値の比較

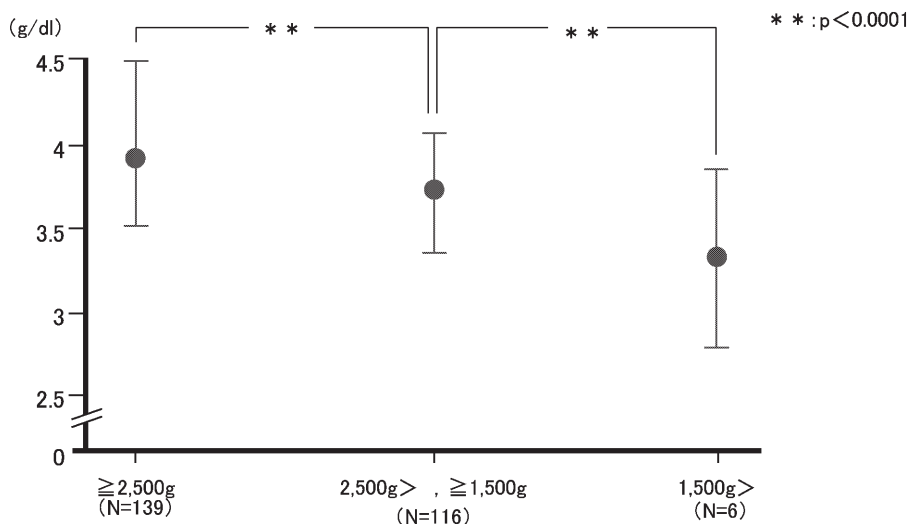


図 2 出生体重別血清アルブミン値の比較

相対的な薬剤に対する活性は低下している。

蛋白については、小児科領域の各年齢別のアルブミンレベルと出生体重 2,500 g 以上の新生児のアルブミンレベルを比較すると、小児科領域の各年齢層の間に有意差は認めないが、新生児（成熟児）では危険率 1% 以下の有意差で低値を示す（図 1）。

さらに新生児を出生体重別に 3 群に分けて比較すると、図 2 のように出生体重が少ないほどアルブミンは有意に低値を示し各群間に 1% 以下の危険率で有意差を認める。このように新生児においてアルブミンが低値であることは細菌感染に対する一つのリスクファクターとも考えられる³⁾。

新生児期は母親の胎内では無菌であった胎児が、急速に各部の常在細菌叢が形成される時期であることから、この時期の腸内細菌叢は多彩でかつ不安定であるのが特徴である。出生直後には大腸菌などの腸内細菌群、腸球菌、ブドウ球菌が優勢菌種として出現するが、生後 3~5 日ごろから嫌気性菌群であるビフィドバクテリウム、バクテロイデスが増加して最優勢菌種となり、乳児期の腸内細菌叢として安定する。母乳栄養児と人工栄養児で比較すると、いずれの場合もビフィドバクテリウムが最優勢菌種である点は同じであるが、人

工栄養児では大腸菌や腸球菌の菌数が母乳栄養児より多く、腸内細菌叢を構成する菌種も多いとされている。比較的安定した腸内細菌叢を持つようになる乳幼児以降の小児に比べて、新生児期は腸内細菌叢が影響を受けやすく、また腸内細菌叢の持つ colonization resistance の作用による感染防御機構も未熟であるため、抗菌薬の投与や病原細菌の侵入などにより異常な細菌叢が形成され、そこから全身感染症に発展することも少なくない。免疫機能は未熟であり、常在細菌叢は変動しやすく、さらに出生体重 1,500 g 未満の極低出生体重児では気管内挿管、血管内カテーテル留置の処置を施すことが多く、バルーンカテーテル、胸腔ドレーン留置などの処置を必要とすることもあり、これらが危険因子となる。

II. 原因菌

新生児期細菌感染症の原因菌としては、従来より大腸菌および B 群溶連菌が多いとされている⁴⁾。しかし新しいセフェム系抗菌薬の使用量増加に伴い、MRSA を中心としたグラム陽性球菌、エンテロバクターを中心とした大腸菌以外のグラム陰性桿菌が目立つようになってきている³⁾。表 3 にわれわれの NICU における過去 25 年間の敗血

表 3 NICU における敗血症原因菌—先行抗菌薬の有無別—
(1981~2005 年：25 年間)

原因菌	総数	先行抗菌薬なし	先行抗菌薬あり
<i>Staphylococcus aureus</i>	20	15	5
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	3	2	1
<i>Enterococcus sp.</i>	3	2	1
<i>Streptococcus agalactiae</i>	4	4	0
<i>Listeria monocytogenes</i>	1	1	0
<i>Escherichia coli</i>	4	4	0
<i>Enterobacter cloacae</i>	12	4	8
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	7	2	5
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	3	3	0
<i>Klebsiella oxytoca</i>	3	2	1
<i>Serratia marcescens</i>	4	2	2
<i>Acinetobacter sp.</i>	7	4	3
<i>Haemophilus influenzae</i>	1	1	0
<i>Candida albicans</i>	2	0	2
合計	74	46	28

症原因菌を発症時の先行抗菌薬投与の有無別に示した。グラム陽性球菌が30株、グラム陰性桿菌が41株、グラム陽性桿菌1株、真菌2株が検出されている。敗血症発症時に先行抗菌薬の投与が行われていなかった45例46株の原因菌では *S. aureus* 15株が最も多く、グラム陽性球菌23株に対してグラム陰性桿菌は22株とほぼ同数であった。先行抗菌薬の投与が行われていた28例の原因菌では、*E. cloacae* が8株と最も多く、グラム陽性球菌7株に対してグラム陰性桿菌は19株と先行抗菌薬が投与されていなかった群に比較してグラム陰性桿菌の検出頻度が増加していた。新生児期の敗血症原因菌では、このように発症時の抗菌薬先行投与の有無により大きく異なり、抗菌薬投与が行われていた群ではグラム陰性菌の頻度が増加する傾向が認められた。このように先行抗菌薬が投与されていた場合にはグラム陰性桿菌を考慮した抗菌薬の選択が必要となる。また、長期にわたり広域抗菌薬を使用していた場合には、真菌も考慮しなければならない。

病原微生物の侵入門戸としては、臍帯、未熟性、脆弱性である皮膚・粘膜、腸管とくに異常腸内細菌叢となっている場合、気管内挿管、胸腔ドレーン、血管内留置カテーテル、経静脈栄養などの侵襲的技法があげられる。

このようなルートから侵入する細菌をより早期に検出し、抗菌薬を選択しなければならない。そのために監視培養が有用となる。

超低出生体重児のように長期にわたり呼吸管理を必要とする児では気管内分泌物培養および便培養を、呼吸管理を必要としない児でも長期に入院が必要の児では咽頭培養および便培養を、また症例によっては尿培養、皮膚培養ほかの必要と思われる諸培養を定期的に施行し、常在細菌叢の中における最優勢菌種の確認を行い感染症原因菌を推定すること、すなわち監視培養の経過が抗菌薬の選択に関して重要な情報となる。

III. 抗菌薬体内動態

先に述べたように新生児期は細胞外液の割合が大きいこと、血漿蛋白含量が少ないこと、腎機能が未熟であること、肝の酵素系が未熟であること

などにより薬剤の吸収、分布、代謝、排泄などは常に変化しており、成人、小児とは異なった薬理動態を示す。新生児期では薬剤が経口投与された場合、きわめて吸収が不安定であり、特殊なケースとして *Chlamydia trachomatis* に対するマクロライド薬投与を除いては、吸収されずに腸管内のみの作用を期待する以外は原則的に抗菌薬の経口投与は行わない¹⁾。また、筋肉内投与および皮下投与は循環不全を伴う疾患では吸収が不安定であり、筋拘縮の問題もありほとんど行われず、抗菌薬投与に際しては静脈内投与が原則となる¹⁾。

薬剤の体内分布は、器官・組織の血流量、pH、細胞内および細胞外液量、薬剤の脂溶性、イオン化、蛋白結合、膜の透過性などにより大きな影響を受ける。胎児は体重あたりに水分が占める割合が高く、出生までの間に徐々に減少するが、正期産児でも体重の70~80%が水分となる。この水分の占める割合は加齢とともに減少し、乳幼児期に成人と同様の60%となる。投与された抗菌薬は組織間液、血液中に分布するので、新生児においては一般的に分布容積は大きく、血中のピーク値は低値を示す^{1,3)}。

また、肝臓の酵素系は未発達であるため、薬剤の代謝・排泄は遅延する^{1,3)}。

腎臓からの薬剤の排泄は糸球体濾過、能動的尿細管分泌、尿細管腔より尿細管細胞への再吸収により行われており、多くの抗菌薬は腎臓から未変化で排泄される。新生児では腎機能が未熟であるため、抗菌薬の排泄は遅延する。

これらの要素により新生児における抗菌薬の体内動態は日齢により大きく変化するため、新生児期での抗菌薬の投与には十分な配慮が必要となる。具体的には、1回投与量は小児科領域における投与量と同量として、投与間隔を日齢に応じて延長する投与方法をとる。重症仮死、急性腎不全などではさらに投与間隔を延長する必要があるが、腎機能の改善とともに投与間隔を短縮していく^{5,6)}。

具体的な例として、アミノ配糖体系抗菌薬の中で代表的なゲンタミシン(GM)の血中濃度について示す³⁾。

表4は、出生体重2,500g以上の成熟児に

表 4 Serum concentration of GM (B. W. $\geq 2,500$ g)

Age (days)	serum concentration ($\mu\text{g/ml}$)*					T 1/2 (Hr.)
	0 h	0.5 h	1.5 h	2.5 h	4.5 h	
0 (n=3)	—	7.74 \pm 1.57	6.37 \pm 1.56	5.15 \pm 1.20	3.72 \pm 0.76	3.78
1 (n=6)	1.10 \pm 0.69	8.22 \pm 1.93	6.43 \pm 2.41	5.53 \pm 2.01	4.34 \pm 1.64	4.49
2 (n=4)	1.43 \pm 1.10	7.08 \pm 3.55	5.57 \pm 0.81	4.51 \pm 0.80	3.34 \pm 1.20	3.38
3 (n=4)	1.86 \pm 1.03	7.31 \pm 1.60	4.96 \pm 1.42	4.19 \pm 1.41	2.95 \pm 1.28	3.21
4 (n=3)	0.70 \pm 1.21	7.55 \pm 3.19	5.09 \pm 1.08	3.51 \pm 1.08	2.48 \pm 0.99	2.53
5 (n=3)	0.62 \pm 0.61	6.02 \pm 0.66	4.31 \pm 0.66	3.30 \pm 0.59	2.39 \pm 0.40	3.07
6 (n=4)	0.58 \pm 0.52	6.86 \pm 1.29	4.48 \pm 0.96	3.01 \pm 0.53	2.15 \pm 0.53	2.43
7 (n=2)	0.84 \pm 0.07	8.05 \pm 1.75	4.34 \pm 0.42	3.32 \pm 0.13	2.26 \pm 0.32	2.32

*mean \pm S. D.

表 5 Serum concentration of GM (B. W. 1,500~2,499 g)

Age (days)	serum concentration ($\mu\text{g/ml}$)*					T 1/2 (Hr.)
	0 h	0.5 h	1.5 h	2.5 h	4.5 h	
0 (n=3)	—	6.21 \pm 3.10	5.28 \pm 2.31	4.52 \pm 2.10	3.64 \pm 1.39	5.23
1 (n=5)	1.69 \pm 0.58	6.73 \pm 1.01	5.81 \pm 0.35	4.75 \pm 0.45	3.87 \pm 0.17	4.96
2 (n=4)	1.28 \pm 0.45	5.85 \pm 0.69	5.20 \pm 1.00	4.36 \pm 0.89	3.46 \pm 0.73	5.20
3 (n=2)	1.32 \pm 0.28	7.81 \pm 1.90	5.82 \pm 0.28	4.72 \pm 0.14	3.61 \pm 0.60	3.69
4 (n=2)	1.10 \pm 0.40	6.33 \pm 0.78	5.72 \pm 0.57	4.90 \pm 1.31	3.66 \pm 1.07	4.97
5 (n=1)	0.84	9.00	5.86	4.85	3.63	3.23
6 (n=4)	0.87 \pm 1.22	5.99 \pm 0.44	5.05 \pm 1.14	3.78 \pm 1.11	2.65 \pm 0.67	3.33
7 (n=1)	1.62	5.79	5.41	4.78	2.87	3.85

*mean \pm S. D.

表 6 Serum concentration of GM (B. W. <1,500 g)

Age (days)	serum concentration ($\mu\text{g/ml}$)*					T 1/2 (Hr.)
	0 h	0.5 h	1.5 h	2.5 h	4.5 h	
0 (n=1)	—	5.25	5.27	4.27	3.57	5.59
1 (n=1)	2.63	6.17	6.59	5.98	5.02	7.68
2 (n=1)	2.86	7.66	6.88	5.47	4.99	6.27
3 (n=1)	1.82	6.90	5.40	4.39	3.56	4.28
4 (n=0)	—	—	—	—	—	—
5 (n=1)	1.68	2.76	2.06	1.84	1.60	5.47
6 (n=0)	—	—	—	—	—	—
7 (n=1)	1.00	6.90	3.91	3.59	3.05	3.85

*mean \pm S. D.

GM 2.5 mg/kg を 1 日 1 回 30 分点滴静注した時の日齢別血中濃度推移を示したものである。ピーク値では日齢別の変化はあまりみられないが、投与終了後 4 時間値、トラフ値とも日齢 4 以降は低値を示す傾向が認められた。表 5 は出生体重 1,500~2,500 g の低出生体重児における日齢別

血中濃度推移を示したものである。2,500 g 以上の群と比較するとピーク値はやや低値を示し、投与終了後 4 時間値は日齢 6 以降、トラフ値は日齢 4 以降低値を示した。表 6 は出生体重 1,500 g 未満の極低出生体重児における日齢別血中濃度推移を示したものである。低出生体重児の群と比較し

てピーク値は日齢5を除くときほど変化は認めないが、投与終了後4時間値、トラフ値は高値を示す傾向が認められた。日齢5は出生体重750gの超低出生体重児1例の血中濃度の推移であるが、ピーク値は $2.76 \mu\text{g/ml}$ 、トラフ値は $1.68 \mu\text{g/ml}$ であり、出生体重が小さくなるほどピーク値は低値となり、トラフ値が高値を示す傾向が著明に現れていると考える。

3群ともに日齢が増加するにつれて半減期は短縮しているが、3群を比較してみると出生体重が小さいほど半減期は延長する傾向を認めた。新生児の腎機能の特殊性が反映されていると思われる。近年海外においては新生児へのアミノ配糖体投与方法を一回量を増量し投与間隔を延長する報告が散見され⁷⁻¹⁰⁾、PK/PDをふまえたさらなる検討が待たれる。

アミノ配糖体を除く抗菌薬は血漿蛋白に結合し、結合部位が飽和すると遊離の抗菌薬が増加する。この結合は可逆的であり結合型と遊離型の間には常に平衡が保たれている。結合型の薬剤は抗菌力は不活性であり遊離型の薬剤のみが組織へ移行し抗菌力を発揮する。反面、蛋白結合率が増加することで安定性は増し、長時間体内維持すなわち半減期が延長する。

また新生児においては血液・脳関門 (BBB) の透過性に関する機能が弱く、また生理的に高値を示すビリルビンはアルブミンとの親和性が極めて高いため、抗菌薬のビリルビンとの蛋白結合の競合により遊離ビリルビンが増加した場合に核黄疸発症の危険性が指摘されている。アルブミンからのビリルビン遊離は、薬剤の種類、血中濃度、蛋白結合率とも関連あるとされ、*in vitro*ではサルファ剤、ノボビオシンを代表とする数種類の抗菌薬がビリルビン遊離の危険性があるといわれている。一般的には新生児は年長児、成人に比較して抗菌薬の蛋白結合率は低いとされており、その理由として早期産児においてはアルブミンレベルが低値であること、アルブミンの薬剤結合能が低いこと、ビリルビンなどが存在しすでにアルブミンに結合しており薬剤の結合を妨げるなどがあげられている。

しかし、われわれは新生児領域で最も一般的に

使われている抗菌薬の蛋白結合率に及ぼすアルブミン量の影響、新生児の在胎週数別、出生体重との相関について検討し以下の成績を得ている¹¹⁾。ampicillin (ABPC) の蛋白結合率は、アルブミン量に相関せず傾向として成人のそれに比較してやや高値を示した。しかし、他の6薬剤 (cefotaxime (CTX), flomoxef (FMOX), ceftazidime (CAZ), cefozopran (CZOP), ceftriaxone (CTRX), aztreonam (AZT)) では成人 (参考文献比較) に比較して同等もしくは低値であった。また、在胎週数による蛋白結合率を37週未満と37週以上で検討した結果、CTXは37週未満19.7%、37週以上30.2%と有意に37週未満において蛋白結合率が低かったが、他の6薬剤では顕著な差を認めなかった。また、出生体重2,500g未満の群と2,500g以上の群の間で蛋白結合率を比較した結果、CZOPでは2,500g未満で蛋白結合率が有位に高かったが、他の6薬剤では両群間に顕著な差を認めなかった。しかしながら、在胎週数および出生体重別では早産児 (在胎週37週未満)、低出生体重児 (出生体重2,500g未満) において成人と比較して総じて蛋白結合率は低値を示す傾向が認められた。

今回検討した薬物の体内動態パラメータ値から、血漿中薬物遊離形分率の上昇はこれら抗菌薬の有効性、安全性には有意な影響を与えるものではないことが推定された。

今後、アルブミンの薬剤結合能、binding siteの検討などが必要と思われる。

IV. 抗菌薬の副作用

抗菌薬の副作用についても十分に配慮しなければならない。

新生児領域における抗菌薬投与の副作用としては、まず腸内細菌叢への影響があげられる。とくに出生直後から抗菌薬投与を必要とする症例では、正常な細菌叢が形成されず異常細菌叢を形成し、敗血症発症につながる可能性があるために監視培養を含めた十分な観察が必要となる。

また、腸内細菌叢の変動と密接な関係にある出血傾向についても考慮しなければならない。NICUに入院する新生児の場合、全身状態が不良

で経口栄養が不足することが多く、テトラゾール基を持つ抗菌薬が投与された場合ビタミンK再利用が障害され、出血傾向が出現する可能性がある。PIVKA IIはビタミンK欠乏のよい指標とされるが、新生児における抗菌薬別のPIVKA II陽性率をみると、テトラゾール基を持つラタモキセフ、セフメノキシムでは陽性率が高く、テトラゾール基を持たないセフォタキシム、セフトジウム、セフチゾキシムではPIVKA II陽性率はほとんど認めていない。このような出血傾向の出現に対しては、定期的なビタミンKの投与で十分に防止することができる。

ビリルビン遊離能についても考慮しなければならない。臨床的にはこのビリルビン遊離能が問題になるのは、新生児期のみと言っても過言ではなく、薬剤がビリルビンのdisplacerとして働き、遊離ビリルビンが増加して神経細胞に影響する、すなわち核黄疸発症の危険性が出現してくる。サルファ剤はこの点から新生児領域では禁忌とされている。

われわれは新生児領域における遊離ビリルビン濃度に与える抗菌薬の影響について検討し、以下の成績を得ている¹²⁾。ABPC、CTX、FMOXの3薬剤は総ビリルビン濃度に対する遊離形ビリルビン分率〔遊離ビリルビン比 (UB/TB)〕を増加させ、CZOP、CAZの2薬剤はUB/TBの増加を中等度に増加させたが、CTRX、AZTの2薬剤はほとんど影響を与えなかった。出生体重別の検討では、ABPC、CTX、FMOX、CAZ、CZOPの5薬剤で低出生体重児においてUB/TBを増加させる傾向が認められたが、CTRX、AZTの2薬剤では体重によるUB/TBへの影響の差異は認めなかった。一方、コントロール群に比較しすべての薬剤投与時において総ビリルビン濃度は低値を示し、有意差を認めた。一方、遊離ビリルビン濃度もすべての薬剤投与時において低下傾向を示したが、その程度はわずかであることが認められた。以上の結果から、今回検討した7種の抗菌薬はビリルビンの血漿蛋白結合を阻害する傾向は認められたが、遊離形ビリルビン濃度をほとんど変化させず、新生児領域での使用は安全性が高いと思われた。

表 7 新生児期における抗菌薬選択条件

-
- ・殺菌性物質であること
 - ・広領域抗菌薬であること
 - ・臨床由来株に耐性菌が少ないこと
 - ・注射剤型であること
 - ・血漿アルブミン結合ビリルビンを遊離させないこと
 - ・血中蓄積傾向がないこと
 - ・新生児、低出生体重児に特別な副作用がないこと
-

その他、クロラムフェニコールによるグレイ症候群、アミノ配糖体による聴器毒性、腎毒性、テトラサイクリンによる歯牙色素沈着などが副作用としてあげられる。

V. 新生児に対する抗菌薬の選択

以上述べた新生児の特殊性、感染症の原因菌、侵入門戸、抗菌薬の体内動態、副作用すべてを考慮して抗菌薬を選択することになる。まとめると表7のようになる。

具体的にはセフォタキシム、セフトジウム、セフトリアキソンが第一選択薬として使用されることが多いようだが、化膿性髄膜炎の場合にはリステリアを考慮して原因菌が判明するまではアンピシリンを併用すべきと思われる。投与期間は、敗血症の場合には10日から14日、化膿性髄膜炎の場合にはCRP陰性化後1週間が目安となる。

MRSA感染の場合には、イミペネム/シラスタチン、アルベカシン、バンコマイシン、テイコブラニンのほかに、イミペネム/シラスタチンとセフォチアムの併用、イミペネム/シラスタチンとバンコマイシンの併用、ホスホマイシンとフロモキセフの併用などが有効とされる。

緑膿菌感染の場合には、セフトジウム、イミペネム/シラスタチン、アミカシンなどが治療の中心となるが、今後バイオフィルムの問題などを考慮して、症例によってはマクロライド系薬剤との併用も検討されるであろうと思われる。

同系統の薬剤であっても、過去に母子化学療法研究会、周産期研究会などにおいて、新生児・低出生体重児における体内動態の検討、有効性や安全性の検討がなされ、新生児・低出生体重児に対する用法・用量が確立されている薬剤としない薬

剤があるので注意が必要となる。

おわりに

出生体重が700 g未満クラスとなると、どんなに順調に経過しても2,500 gに達するまで3か月以上かかる。その間、常に細菌感染の危険性が伴うため厳重な監視が必要であり、新生児細菌感染症に関しては早期発見、早期治療が重要であることは言うまでもない。

文 献

- 1) Routledge PA: Pharmacokinetics in children. *J Antimicrob Chemother* 34 (Suppl A): 19-24, 1994
- 2) 砂川慶介, 佐藤吉壮: 新生児・未熟児への抗菌化学療法薬の使い方. *治療* 82 (Suppl): 558-562, 2000
- 3) 佐藤吉壮: 新生児感染症の抗菌薬療法. *小児感染免疫* 9 (1): 43-48, 1997
- 4) Leonard EW: Advances in the treatment of neonatal sepsis and meningitis. *Israel Journal of Medical Science* 30: 455-458, 1994
- 5) John N. van den Anker, et al: Ceftazidime pharmacokinetics in preterm infants: Effects of renal function and gestational age. *Clin Pharmacol Ther* 58 (6): 650-659, 1995
- 6) John N. van den Anker, et al: The Effect of Asphyxia on the Pharmacokinetics of Ceftazidime in the Term Newborn. *Pediatr Res* 38 (5): 808-811, 1995
- 7) Stickland MD, et al: An extended interval dosing method for gentamicin in neonates. *J Antimicrob Chemother* 48: 887-893, 2001
- 8) Ohler KH, et al: Use of higher dose extended interval aminoglycosides in a neonatal intensive care unit. *Am J Perinatol* 17: 285-290, 2000
- 9) Hoog M, et al: Extended-interval dosing of tobramycin in neonates: Implications for therapeutic drug monitoring. *Clin Pharmacol Ther* 71: 349-358, 2002
- 10) Treluyer JM, et al: Nonparametric population pharmacokinetic analysis of amikacin in neonates, infant, and children. *Antimicrob Agents Chemother* 46: 1381-1387, 2002
- 11) 山藤 満, 他: 新生児における各種抗菌薬の蛋白結合率. *日治療会誌* 52 (10): 568-573, 2004
- 12) 山藤 満, 他: 新生児における遊離ビリルビン濃度を与える抗菌薬の影響. *日治療会誌* 52 (10): 574-582, 2004

* * *