

〈原 著〉

高齢者の栄養状態がアミカシン硫酸塩 1 日 1 回投与法の臨床効果に与える影響

松木 祥彦¹⁾・矢嶋 美樹¹⁾・塚本 哲也²⁾
渡部多真紀³⁾・渡辺 茂和³⁾*Effect of Nutritional Status on the Clinical Efficacy of Once-daily Dosing Regimens of Amikacin Sulfate in Elderly Patients*Yoshihiko MATSUKI¹⁾, Miki YAJIMA¹⁾, Tetsuya TSUKAMOTO²⁾,
Tamaki WATANABE³⁾ and Shigekazu WATANABE³⁾¹⁾Department of Pharmacy, Funabashi General Hospital, Ageo Medical Group,²⁾Department of Internal Medicine, Funabashi General Hospital, Ageo Medical Group,³⁾Practical Pharmacy of Pharmaceutical Sciences, Teikyo University

(2017 年 4 月 6 日受付・2017 年 9 月 19 日受理)

要 旨

高齢者へのアミカシン硫酸塩 (amikacin sulfate : AMK) 1 日 1 回投与には、腎機能に応じて体重あたりの 1 回投与量 (mg/kg) を減じた投与法が推奨されている。しかし、1 回投与量の減量は、十分な抗菌活性を発揮できない可能性が指摘されている。そこで、AMK 1 日 1 回投与法をおこなった高齢者を対象として臨床効果に影響を及ぼす因子について検討した。

65 歳以上の細菌性肺炎患者のうち、AMK を使用した 330 症例を対象とした。それらを有効群と無効群の 2 群に判別し、投与量、身体計測値、血液一般検査値、血液生化学検査値を比較検討した。

有効群と無効群で有意差が認められた因子は Alb, TP, RBC, Hb, 体重であった。AMK の投与量は、有効性に差を認めなかったが、C_{peak} ≥ 41 μg/mL では、有効性に差が認められた Alb, RBC, Hb に差は認められなかった。腎機能障害においては、C_{peak} ≥ 41 μg/mL 群および C_{peak} < 41 μg/mL 群ともに発現率に差は認められなかったが、trough ≥ 4 μg/mL 群では有意に高値であった。

高齢者における AMK 1 日 1 回投与法は、C_{cr} に応じて投与量を減量する場合でも C_{peak} ≥ 41 μg/mL を考慮した投与設計を要することが示唆された。また、Alb, TP, RBC, Hb, 体重が低値である患者では、十分な抗菌活性を発揮できない可能性が示された。

Key words : アミカシン硫酸塩, 1 日 1 回投与法, 高齢者, 低栄養

序 文

近年我が国は、総人口に対して 65 歳以上の高齢者人口が占める割合が 21% を超える超高齢社会となった。高齢者は非高齢者に比べエネルギー摂取量の低下による低栄養状態となっていることが多い。低栄養は高齢者の免疫能の低下と関連づけられ、細菌やウイルスに対する易感染性の原因となる¹⁾。

アミノグリコシド系抗菌薬 (aminoglycoside antibiot-

ics : AGs) のアミカシン硫酸塩 (amikacin sulfate : AMK) は主に好気性グラム陰性菌が引き起こす感染症の治療に β ラクタム系抗菌薬と併用して用いられ、濃度依存的作用を示す抗菌薬である。AMK の効果と相関する PK/PD パラメーターは、点滴終了後に血中と組織間濃度が平衡状態になった時点の濃度 (peak concentration : C_{peak}) と最少発育阻止濃度 (minimum inhibitory concentration : MIC) との比 C_{peak}/MIC と考えられている。

AGs 系抗菌薬の 1 日 1 回投与法は、複数回投与と比較して毒性が同等またはそれ以下でありながら有効性が

¹⁾上尾中央医科グループ船橋総合病院薬剤科, ²⁾上尾中央医科グループ船橋総合病院内科, ³⁾帝京大学薬学部実務薬学

高いことが示されている²⁾。高齢者など腎機能の低下した患者では、体内への薬物の蓄積により腎毒性や聴覚障害などの副作用が発現することが知られている³⁾。そのため、腎機能低下患者に対する投与方法としてクレアチニンクリアランス (creatinine clearance : C_{Cr}) に応じて1回投与量を減量したノモグラム⁴⁾が汎用されている。AMKの1回投与量の減量は治療効果と相関する C_{peak}/MIC を低下させるため、十分な抗菌薬活性を発揮できない可能性が指摘されているが、高齢者を対象とした臨床の実態について調査検討した報告は少ない⁵⁻⁷⁾。

そこで、当院において細菌性肺炎で入院した65歳以上の高齢者を対象にAMKの1日1回投与方法をおこなった症例を有効群と無効群の2群に分け、臨床効果に影響を及ぼす因子について検討した。

材料と方法

1. 対象

2009年8月から2013年8月までの期間に介護施設や在宅から船橋総合病院に入院した細菌性肺炎を有する65歳以上の患者のうち、AMKを1日1回24時間毎に使用した330症例を対象とした。それらを有効群と無効群の2群に判別し比較検討した。

2. 細菌性肺炎の診断基準

日本呼吸器学会「呼吸器感染症に関するガイドライン」成人市中肺炎診断ガイドラインに準じた⁸⁾。すなわち、急速に出現する咳嗽、喀痰、胸痛、呼吸困難などの局所症状と発熱、全身倦怠感などの全身症状、胸部画像検査の異常陰影を用いて診断した。

3. 測定項目

330症例について測定した項目は年齢、性別、身長、体重、体格指数(Body Mass Index : BMI)、投与量(mg/kg)、血液一般検査値〔白血球 (white blood cell count : WBC)、赤血球 (red blood cell count : RBC)、ヘモグロビン (hemoglobin : Hb)、血小板 (platelet count : Plt)〕、血液生化学検査値〔アルブミン (serum albumin : Alb)、総蛋白 (serum total protein : TP)、総コレステロール (total cholesterol : T-Chol)、尿素窒素 (Blood urea nitrogen : BUN)、血清クレアチニン (serum creatinine : Cr)、血清C反応性タンパク質 (C-reactive protein : CRP)〕、Cockcroft-Gault式⁹⁾によって算出した C_{Cr} 、AMKとの併用抗菌薬、検出菌である。血液一般検査値と血液生化学検査値は、AMKの投与開始時と終了時に測定した。

4. 血中濃度測定

血清をロシュ・ダイアグノスティクス株式会社のアミカシンキット・コバス[®]試薬アミカシンIIを用いてKIMS (Kinetic interaction of Microparticles in a solution) 法 (測定範囲 : 0.8~40 $\mu\text{g}/\text{mL}$) でトラフ血中濃度 (trough serum concentration : trough) を測定した。

5. 有効群及び無効群の評価

抗菌薬治療の効果判定は、AMKの投与終了時に日本化学療法学会の「抗菌薬臨床評価のガイドライン、1998年」および「呼吸器感染症における新規抗微生物薬の臨床評価法、2000年」の臨床効果判断基準に準じて行なった¹⁰⁻¹³⁾。すなわち、①開始後の体温が 37°C 未満への低下、②WBCが $8000/\text{mm}^3$ 未満への低下、③投与開始後のCRP濃度が開始前の値の70%以上の低下の三項目のうち二つ以上を満たし、かつ残りの一項目の増悪がみられない場合を有効と判定し、これ以外は無効とした。また、有効と判定した症例は「呼吸器感染症における新規抗菌薬の臨床評価法 (第二版)」の治癒判定¹⁴⁾に準じて、その後の再発・再燃がなく、代替の抗菌薬治療が不要であったことを確認した。

6. 血中濃度による評価

ウインターの薬物動態パラメータ (アミカシンクリアランス= C_{Cr} L/hr, $V_d=0.25$ L/kg, ke =アミカシンクリアランス/ V_d hr^{-1} , $T_{1/2}=0.693/ke$ hr) を使用し、式2を用いて C_{peak} を算出。 C_{peak} を ≥ 41 $\mu\text{g}/\text{mL}$ と < 41 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の2群に分け臨床効果を比較した¹⁵⁾。

$$\text{式1 : } C_{max} = [(S)(F)(D/tin)/CL] (1 - e^{-ke \times tin}) / (1 - e^{-ke \times \tau})$$

$$\text{式2 : } C_{peak} = C_{max} (e^{-ke \times t_2})$$

ただし、S : 塩係数、F : 生物学的利用率の係数、D : 1回投与量 (mg)、tin : 点滴時間 (hr)、CL : アミカシンのクリアランス (L/hr)、ke : 消失速度定数、 τ : 投与間隔 (hr)、 t_2 : 注入終了から濃度が測定された時点までの間隔 (hr)

7. 腎機能障害の評価

AMK投与前後のCrの最高値を抽出し、Crが前値の150%以上の上昇を腎機能障害と評価した。また $C_{peak} \geq 41$ $\mu\text{g}/\text{mL}$ と $C_{peak} < 41$ $\mu\text{g}/\text{mL}$ の2群とtrough < 4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ とtrough ≥ 4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の2群に分け、腎機能障害の発現率を比較した¹⁵⁾。

8. 統計解析

有意差検定は、有効群と無効群の臨床パラメーターの比較としてF検定後に正規性のないものにはWelchのt検定を、正規性のあるものにはStudent'sのt検定を用い、また腎機能障害の比較については X^2 検定を使用し $p < 0.05$ を有意とした。

9. 倫理的配慮

本研究は、著者の所属する船橋総合病院の倫理委員会から承認を受け、「個人情報保護に関する法律 (平成15年5月30日法律第57号)」および「医療・介護関係事業者における個人情報の適切な取扱いのためのガイドライン」を遵守し、当院の診療によって得られたデータに基づき実施した。(承認番号 : 13-08)

表1 有効群と無効群の抗菌薬開始時の患者背景

| | 全患者 (n=330) | 有効群 (n=207) | 無効群 (n=123) | p 値 |
|---------------------------|----------------|----------------|----------------|-----------------------|
| 年齢 (歳) | 83.7±7.7 | 83.3±7.9 | 84.4±7.2 | 0.199 ^{‡)} |
| 性別 (M/F) | 155/175 | 98/109 | 57/66 | |
| 身長 (cm) | 152.5±11.0 | 153.1±11.4 | 151.4±10.3 | 0.181 ^{‡)} |
| 体重 (kg) | 43.0±11.6 | 44.1±12.6 | 41.4±9.5 | 0.014 ^{†)} |
| BMI | 18.4±3.8 | 18.7±4.0 | 17.9±3.6 | 0.092 ^{‡)} |
| Ccr (mL/min) | 42.1±18.0 | 44.2±19.2 | 38.7±15.2 | 0.004 ^{†)} |
| 血液一般検査値 | | | | |
| WBC×10 ³ (/μL) | 11.1±5.4 | 11.3±5.6 | 10.8±5.2 | 0.345 ^{‡)} |
| RBC×10 ⁶ (/μL) | 36.9±6.4 | 37.6±5.8 | 35.7±7.1 | 0.016 ^{†)} |
| Hb (g/dL) | 11.4±2.0 | 11.7±1.8 | 11.0±2.0 | 0.0046 ^{†)} |
| Plt×10 ⁴ (/μL) | 21.8±8.8 | 21.7±8.0 | 22.0±10.1 | 0.781 ^{†)} |
| 血液生化学的検査値 | | | | |
| Alb (g/dL) | 2.9±0.6 | 3.0±0.6 | 2.7±0.6 | 0.00005 ^{‡)} |
| A/G 比 | 0.9±0.3 | 0.9±0.2 | 0.8±0.3 | 0.027 ^{‡)} |
| TP (g/dL) | 6.4±0.7 | 6.5±0.7 | 6.2±0.7 | 0.003 ^{‡)} |
| T-Chol (mg/dL) | 156.2±41.0 | 154.1±34.1 | 159.8±51.1 | 0.364 ^{†)} |
| BUN (mg/dL) | 21.5±13.0 | 20.6±13.2 | 22.9±12.8 | 0.118 ^{‡)} |
| Cr (mg/dL) | 0.8±0.4 | 0.7±0.3 | 0.8±0.4 | 0.153 ^{‡)} |
| CRP (mg/dL) | 11.4±8.6 | 12.2±8.3 | 10.0±9.1 | 0.028 ^{‡)} |
| 投与量 (mg/kg) | | | | |
| Cpeak (μg/mL) | 32.3±10.1 | 31.7±10.1 | 33.4±10.0 | 0.13 ^{‡)} |
| trough (μg/mL) | 2.9±3.9 | 2.1±2.6 | 4.1±5.1 | 0.001 ^{†)} |
| 投与日数 | 9.8±3.5 | 10.3±3.5 | 9.1±3.5 | 0.002 ^{‡)} |

平均値±SD

†) Welch の t 検定 ‡) Student の t 検定

結 果

1. 身体的背景

患者 330 症例は、有効群 207 例 (62.7%)、無効群 123 例 (37.3%) の 2 群に判別された (表 1)。対象の年齢は 83.7±7.7 歳 (平均値±SD)、男性 155 例、女性 175 例で、年齢と身長、BMI には、有効群と無効群の間に有意差は認められなかった。一方、体重については有効群の方が有意に高値であった (表 1)。

2. 検査値

血液一般検査値では、WBC と Plt には有効群と無効群の間に有意差は認められなかった。一方、RBC と Hb については、有効群が有意に高値であった。血液生化学的検査値では、Alb と TP、CRP が有効群で有意に高値であった。BUN と Cr には有意差は認められなかったが、Ccr は有効群で有意に高値であった (表 1)。

3. AMK の投与量および投与日数

AMK の投与量においては、有効群と無効群の間に有意な差は認めなかった。投与日数については有効群では 10.3±3.5 日、無効群では 9.1±3.5 日であった (表 1)。

4. 併用抗菌薬と検出菌

AMK と併用した薬剤とその用量、併用件数、有効率を示す (表 2)。併用していた薬剤は、両群ともに第 3

世代セフェム系のセフトリアキソンと第 4 世代セフェム系のセフピロム、セフェピムが多かった。治療開始時の喀痰培養の検出菌は多岐に及んでいたが、*Candida spp* 62 件 (20.5%) と *Staphylococcus aureus* 61 件 (20.1%) が多く、続いて *Pseudomonas aeruginosa* 37 件 (12.2%)、*Escherichia Coli* 22 件 (7.3%)、*Klebsiella pneumoniae* 20 件 (6.6%)、*Streptagalactiae* 17 件 (5.6%)、*Streptococc pneumoniae* 14 件 (4.6%) が検出されていた (表 3)。

5. Cpeak≥41 μg/mL と Cpeak<41 μg/mL の 2 群間の比較

Cpeak≥41 μg/mL を示した症例は 65 例であり、そのうち有効群は 39 例 (60%) であった。Cpeak<41 μg/mL を示した症例は 265 例であり、そのうち有効群は 168 例 (63.4%) であった。両群間で有効率の差は認められなかった (P=0.67)。

有効群と無効群の間に差が認められた Alb、RBC、Hb については、Cpeak<41 μg/mL 群では、有効性に差が認められたが、Cpeak≥41 μg/mL 群では、有効性に差は認められなかった (図 1~3)。

AMK 投与前後の臨床パラメーターを示す (表 4)。trough は Cpeak≥41 μg/mL 群で有意に高値であった

表2 アミカシン硫酸塩と併用した薬剤と有効率

| | 1日投与量 (g) | 有効群 (n=207) | 無効群 (n=123) | 有効率 (%) |
|----------|-----------|----------------|----------------|---------|
| ABPC/SBT | 6.0 | 1 | 3 | 25.0 |
| PIPC | 2.0 | 1 | 1 | 50.0 |
| PIPC | 4.0 | 4 | 1 | 80.0 |
| PIPC | 6.0 | 0 | 2 | 0 |
| PIPC | 8.0 | 0 | 1 | 0 |
| CTM | 2.0 | 1 | 0 | 100 |
| CTM | 3.0 | 5 | 2 | 71.4 |
| CTM | 4.0 | 1 | 2 | 33.3 |
| CTRX | 2.0 | 0 | 1 | 0 |
| CTRX | 3.0 | 0 | 1 | 0 |
| CTRX | 4.0 | 90 | 53 | 62.9 |
| CPZ/SBT | 2.0 | 1 | 2 | 33.3 |
| CPZ/SBT | 3.0 | 0 | 1 | 0 |
| CPR | 2.0 | 21 | 6 | 77.8 |
| CPR | 3.0 | 38 | 20 | 65.5 |
| CFPM | 2.0 | 0 | 1 | 0 |
| CFPM | 3.0 | 28 | 10 | 73.7 |
| PZFX | 1.0 | 0 | 2 | 0 |
| 単独投与 | — | 16 | 14 | 53.3 |
| 合計 | — | 207 | 123 | 62.7 |

ABPC/SBT：アンピシリン/スルバクタム，PIPC：ピペラシリン，CTM：セフォチアム，CTRX：セフトリアキソン，CPZ/SBT：セフォペラゾン/スルバクタム，CPR：セフピロム，CFPM：セフェピム，PZFX：バズフロキサシン

表3 喀痰培養の検出菌

| 検出菌 | 件数 (件) | 検出率 (%) |
|--|--------|---------|
| <i>Candida spp</i> | 62 | 20.5% |
| <i>Staphylococcus aureus</i> [†] | 61 | 20.1% |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | 37 | 12.2% |
| <i>Escherichia Coli</i> [‡] | 22 | 7.3% |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i> | 20 | 6.6% |
| <i>Strept.agalactiae</i> (β群溶連菌) | 17 | 5.6% |
| <i>Streptococc pneumoniae</i> [§] | 14 | 4.6% |
| <i>Staphylococcus epidermidis</i> | 11 | 3.6% |
| <i>Haemo.influenzae</i> [¶] | 11 | 3.6% |
| <i>Bran.catarrhalis</i> (βLac+) | 6 | 2.0% |
| <i>Enterococcus faecalis</i> | 5 | 1.7% |
| <i>Proteus mirabi</i> (ESBL) | 5 | 1.7% |
| <i>Enterobacter cloacae</i> | 4 | 1.3% |
| <i>GroupG streptococcus</i> | 4 | 1.3% |
| <i>glucose-nonferwentug GNB</i> | 4 | 1.3% |
| <i>Citrobacter koseri</i> | 3 | 1.0% |
| <i>Serratia marcescens</i> | 3 | 1.0% |
| <i>Acinetobacter baumannii</i> | 2 | 0.7% |
| その他 | 12 | 4.0% |
| 合計 | 303 | 0 |

† : MSSA32件 (10.6%), MRSA29件 (9.6%) ‡ : ESBL12件 (4.0%) § : PRPS2件 (0.7%) ¶ : BLNAR4件 (1.3%)

(P=0.001). BUN, Crは, AMK投与前後で両群とも上昇は認められなかった. また, Ccrの低下は, 両群とも認められなかった.

6. 腎機能障害の発現率

AMK投与前後のCrが前値の150%以上の上昇を認め腎機能障害と評価した症例は8例(2.4%)であった(表5). そのときのCpeak≥41 μg/mLを示した症例は2例, trough≥4 μg/mLを示した症例は5例であった.

Cpeak≥41 μg/mLとCpeak<41 μg/mLの腎機能障害の発現率は, Cpeak≥41 μg/mL群は65例中2例(1.7%), Cpeak<41 μg/mL群では265例中6例(2.8%)と両群間に差は認められなかった (P=0.082).

troughを測定した症例は, 有効群138例, 無効群90例であった. trough<4 μg/mLとtrough≥4 μg/mLの腎機能障害の発現率については, trough<4 μg/mL群では183例中3例(1.6%), trough≥4 μg/mL群では45例中5例(11.1%)とtrough≥4 μg/mL群で有意に高値であった (P=0.0083). 測定したtroughとAMK投与前後のCrの変化率の間には, 弱い相関が認められた (r = 0.29) (図4).

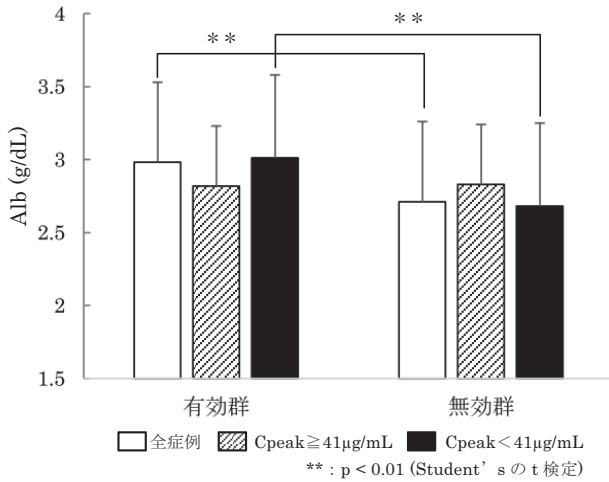


図1 有効群と無効群の Alb 値の比較

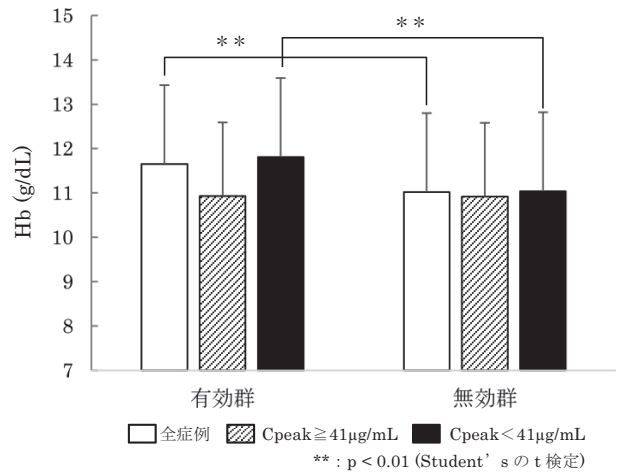


図3 有効群と無効群の Hb 値の比較

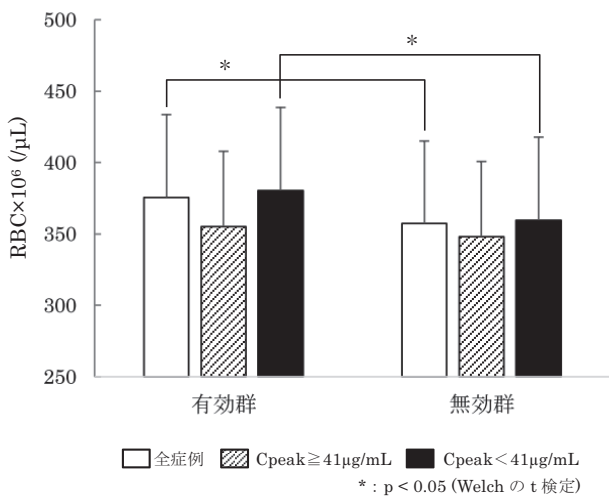


図2 有効群と無効群の RBC 値の比較

考 察

AGs系抗菌薬のAMKは濃度依存的に殺菌作用を発揮することから、点滴終了直後の最高血中濃度を一定水準以上に高めるため1回の投与量を多くすることが有効性の確保に重要とされている。しかし、今回検討した高齢者330症例では、有効群と無効群の間に投与量の差は認められなかった(P=0.237)。

有効群と無効群の間で有意差が認められた因子は体重、RBC、Hb、CRP、Alb、TP、Ccrおよびtroughであった(表1)。

CRPは炎症の程度を反映する。有効群のCRPが無効群と比較して有意に高値であったことより、炎症の程度が軽度であったためにAMKによる治療の効果が認められた可能性は否定できる。

易感染患者は一般に低アルブミン血症の場合が多く、血清アルブミンの低下は感染症治療を難治化させる危険

因子であることが報告されている¹⁶⁾。TPはその約60%をAlbが占め、次に生体防御を司るグロブリンが占めている。そのため、AlbとTPは患者の免疫能や患者の栄養状態を現す因子として考えられている。今回の検討でも無効群のAlbは有効群と比較して有意に低く、Albの低値はAMKによる感染症治療が難治化する指標の一つと考えられた。

RBCの生成には鉄や葉酸、ビタミンB₁₂などが必要である。RBCやHbの低下の背景には、広範囲な栄養摂取不足がある可能性がある。また、体重の減少は骨格筋の筋肉量や体脂肪の低下を直接的に現すとされている。高齢者は、疾患に伴う体重減少が起りやすく、筋肉量の低下から転倒や虚弱状態へ繋がる危険がある。今回の検討では、筋肉量を反映するCrには有意差は認められなかったが、腎機能を表すCcrには有効群と無効群との間で有意差が認められた。これは尿中クレアチニン総排泄量に有意差があることを示している。これらの結果から、有効群と無効群では栄養状態の違いから筋肉量に差を生じていることが示唆された。

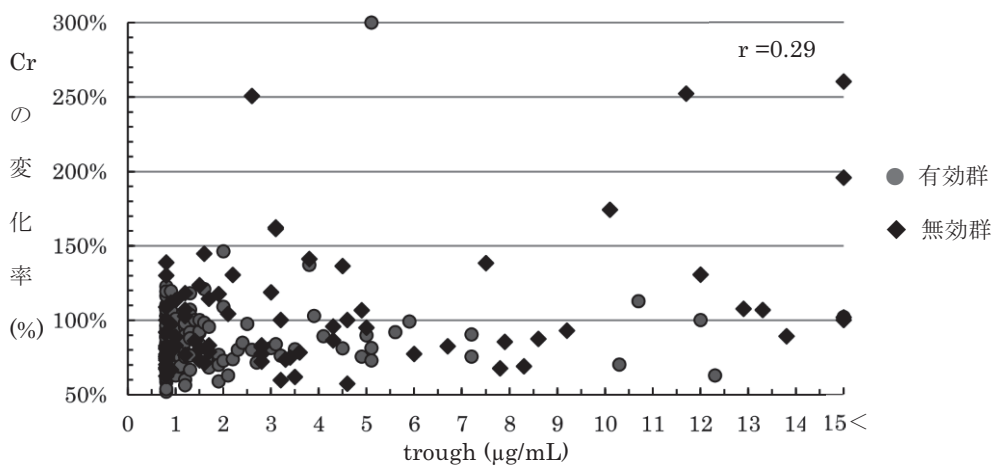
グラム陰性菌感染症に対してAMKの臨床効果が期待できる指標は、MIC ≤ 4 μg/mLではCpeak ≥ 41~49 mg/Lを目標とするよう報告されている¹⁵⁾。今回検討した65歳以上の高齢者では、Cpeak ≥ 41 μg/mLとCpeak < 41 μg/mLの2群間には有効性に差は認められなかった。しかし、Cpeak ≥ 41 μg/mL群では、有効群と無効群の間に有効性に差が認められたAlb、RBC、Hbに差は認められなかった。これは、高齢者であってもAMKの投与量がCpeak ≥ 41 μg/mLを達成していなければ、低栄養状態の患者では十分な抗菌活性を発揮できない可能性が考えられた。サンフォード感染症ガイドでは、高齢者など腎機能の低下した患者には、Ccrに応じて1回投与量を減じた投与方法が推奨されている⁴⁾。しかし、1

表4 アミカシン硫酸塩投与前後の臨床パラメーター (n=330)

| | 24時間毎 (mg/kg) | Cpeak ($\mu\text{g/mL}$) | trough ($\mu\text{g/mL}$) | BUN (mg/dL) | | Cr (mg/dL) | | Ccr (mg/dL) | |
|---------------------------|------------------|-------------------------------|--------------------------------|-----------------|-----------------|---------------|---------------|-----------------|-----------------|
| | | | | before | after | before | after | before | after |
| Cpeak \geq 41 (n=65) | 13.6 \pm 1.8 | 47.2 \pm 5.1 | 4.8 \pm 5.1 | 27.6 \pm 19.9 | 23.9 \pm 18.2 | 0.8 \pm 0.4 | 0.7 \pm 0.4 | 28.4 \pm 10.9 | 30.4 \pm 11.5 |
| Cpeak<41 (n=265) | 8.5 \pm 2.3 | 28.7 \pm 7.3 | 2.3 \pm 3.2 | 20.0 \pm 10.2 | 16.4 \pm 10.3 | 0.8 \pm 0.3 | 0.7 \pm 0.3 | 45.5 \pm 17.7 | 49.2 \pm 19.4 |

表5 アミカシン硫酸塩投与後に腎機能障害と評価した症例 (n=8)

| 症例 No. | 性別 | 年齢 | 体重 (kg) | BUN (mg/dL) | | Cr (mg/dL) | | CLcr (mL/min) | | Cpeak ($\mu\text{g/mL}$) | trough ($\mu\text{g/mL}$) | 投与 日数 |
|-----------|----|------|------------|----------------|-------|---------------|-------|------------------|-------|-------------------------------|--------------------------------|----------|
| | | | | before | after | before | after | before | after | | | |
| 1 | F | 97 | 34.1 | 26.4 | 44.4 | 0.71 | 1.78 | 24.4 | 9.7 | 42.0 | 2.6 | 14 |
| 2 | M | 83 | 37.1 | 18.4 | 49.7 | 0.98 | 1.59 | 38.0 | 23.5 | 29.7 | 3.1 | 14 |
| 3 | F | 88 | 37.2 | 20.6 | 27.9 | 0.62 | 1.0 | 36.8 | 22.8 | 36.1 | 3.1 | 12 |
| 4 | F | 95 | 45.6 | 26.3 | 55.6 | 0.69 | 2.07 | 35.1 | 11.7 | 30.9 | 5.1 | 11 |
| 5 | F | 88 | 31.9 | 13.7 | 40.6 | 0.93 | 1.62 | 21.1 | 12.1 | 22.8 | 10.1 | 7 |
| 6 | M | 80 | 33.9 | 20.1 | 28.9 | 0.71 | 1.79 | 39.8 | 15.8 | 38.3 | 11.7 | 6 |
| 7 | M | 96 | 54.4 | 30.0 | 66.5 | 0.53 | 1.38 | 55.4 | 24.1 | 18.4 | 19.6 | 14 |
| 8 | M | 82 | 32.1 | 48.1 | 96.8 | 0.71 | 1.39 | 36.4 | 18.6 | 61.1 | 21.5 | 7 |
| Average | | 88.6 | 39.5 | 25.5 | 51.3 | 0.74 | 1.58 | 35.9 | 17.3 | 34.9 | 9.6 | 10.6 |
| S.D. | | 6.3 | 7.9 | 9.8 | 21.0 | 0.14 | 0.3 | 9.7 | 5.4 | 14.3 | 0.3 | 3.2 |



trough : トラフ血中濃度 Cr : 血清クレアチニン

図4 troughとアミカシン硫酸塩投与前後のCrの変化率 (%) (n=228)

回投与量の減量はCpeakを低下させるため十分な抗菌活性を発揮できない可能性が考えられていた。今回調査した症例ではCpeak \geq 41 $\mu\text{g/mL}$ 群とCpeak<41 $\mu\text{g/mL}$ 群では腎機能障害の発現率に差は認められなかった。AGs系抗菌薬による腎機能障害は、尿細管上皮細胞内の濃度がつねに高い状態に保たれることで発現することが知られている。今回の調査でもtrough<4 $\mu\text{g/mL}$ の

症例は、trough \geq 4 $\mu\text{g/mL}$ の症例に対して腎機能障害の発現率は有意に低かった。つまり高齢者であってもtrough<4 $\mu\text{g/mL}$ に維持できれば、AMKの臨床効果が期待できるCpeak \geq 41 $\mu\text{g/mL}$ を考慮した投与設計を要することが示唆された。

今回の調査は、AMKと他の抗菌薬との併用による治療が行われた症例である。従ってAMKの効果の程度

を単純には示すことができない。しかし、AMKは多剤耐性菌を含むグラム陰性菌の大部分に対して活性を保つ数少ない抗菌薬の1つである¹⁷⁾。成人肺炎診療ガイドライン2017では、医療・介護関連肺炎における主な検出菌として *Staphylococcus aureus* やグラム陰性桿菌が多く検出され、Performance Statusの悪い患者では、より耐性菌が増加していたと報告されている¹⁸⁾。今回の症例でも、喀痰培養から *Candida spp* や *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia Coli*, *Klebsiella pneumoniae* などのグラム陰性桿菌が多く検出されていた。*Candida* は人体の常在菌である。喀痰培養から *Candida* が検出されたことから、口腔内を清潔に保つことが難しい患者であったと考えられる。したがって、耐性菌を想定した治療も考慮することが必要となる。AGs系抗菌薬は、βラクタム系抗菌薬と併用することで相乗的抗菌活性と異なる作用機序を有する2種類の抗菌薬による耐性化防止作用の2つの有用性が報告されている¹⁹⁾。新たな抗菌薬の開発が減少している現代において、βラクタム系抗菌薬とAMKを併用することは、特定の耐性機構の選択的優位性を減らすためにも有用な投与方法と考えられる。

以上より、高齢者におけるAMK1日1回投与方法は、Ccrに応じて1回投与量を減量する場合でもCpeak \geq 41 μ g/mLを考慮した投与设计を要することが示唆された。また、AMKを含む抗菌薬治療においては、Alb, TP, RBC, Hb, 体重が低値である患者では十分な抗菌活性を発揮できない可能性が示された。抗菌薬の治療に併せて行う適切な栄養療法がその治療成績を向上させるものと考えられる。

利益相反自己申告：申告すべきものなし。

文 献

- Gross RL, Newberne PM: Role of nutrition in immunologic function. *Physiol Rev* 1980; 60: 188-302.
- Bailey TC, Little JR, Littenberg B, Reichley RM, Dunagan WC: A meta-analysis of extended-interval dosing versus multiple daily dosing of aminoglycosides. *Clin Infect Dis* 1997; 24: 786-95.
- John JF Jr: What price success? The continuing saga of the toxic: Therapeutic ratio in the use of aminoglycoside antibiotics. *J Infect Dis* 1988; 158: 1-6.
- 菊地 賢, 橋本正良: 日本語版サンフォード感染症治療ガイド2014 第44版, ライフサイエンス出版, 東京, 2014, p. 303.
- 森田邦彦: PK/PDを駆使した抗菌薬の処方設計支援とTDM, 月刊薬事, じほう, 2003, p. 21-8.
- 篠崎公一: アミノグリコシドのTDM. *TDM研究* 1999; 16: 89-90.
- Yoshida M, Morita R: Implementation and evaluation of a once-daily amikacin dosing protocol in a long-term care facility. *International journal of antimicrobial agents* 2007; 29: 113-6.
- 日本呼吸器学会呼吸器感染症に関するガイドライン作成委員会: 日本呼吸器学会「呼吸器感染症に関するガイドライン」成人市中肺炎診断ガイドライン, 杏林舎, 東京, 2007, p. 7.
- Cockcroft DW, Gault MH: Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976; 16: 31-41.
- 呼吸器感染症における新規抗微生物薬の臨床評価法. *日治療会誌* 1997; 45: 762-78.
- 抗菌薬臨床評価のガイドライン. *日治療会誌* 1998; 46: 410-37.
- 渡辺 彰: 呼吸器感染症における新規抗微生物薬の臨床評価法について. *日治療会誌* 2000; 48: 118-24.
- 草野展周: 呼吸器感染症における新規抗微生物薬の臨床評価法. *日治療会誌* 2000; 48: 296-301.
- 日本化学療法学会呼吸器感染症における新規抗微生物薬の臨床評価法見直しのための委員会: 呼吸器感染症における新規抗菌薬の臨床評価法(第二版). *日治療会誌* 2012; 60: 30-45.
- 日本化学療法学会抗菌薬TDMガイドライン作成委員会, 日本TDM学会TDMガイドライン策定委員会—抗菌薬領域一編, 抗菌薬TDMガイドライン改訂版, 杏林舎, 東京, 2016, p. 88.
- 小西 満, 三笠桂一: 低栄養と感染. *Geriatr Med* 2005; 43: 1721-6.
- 山口恵三, 石井良和, 館田一博, 岩田守弘, 野村文夫, 渡邊正治, 他: Meropenemを含む各種注射用抗菌薬に対する2012年臨床分離株の感受性サーベイランス. *日治療会誌* 2014; 67: 73-107.
- 日本呼吸器学会 成人肺炎診療ガイドライン2017作成委員会: 成人肺炎診療ガイドライン2017, メディカルレビュー社, 東京, 2017, p. 35-7.
- 篠崎公一, 平岡聖樹, 渋谷正則, 鈴木昭之: 薬物動態学と薬力学の臨床応用TDMの正しい理解のために. *メディカル・サイエンス・インターナショナル*, 東京, 2009, p. 271.

〔連絡先〕〒277-8551 千葉県柏市篠籠田617番地
柏厚生総合病院薬剤科 松木祥彦
E-mail: cds306@crest.ocn.ne.jp

Effect of Nutritional Status on the Clinical Efficacy of Once-daily Dosing Regimens of Amikacin Sulfate in Elderly Patients

Yoshihiko MATSUKI¹⁾, Miki YAJIMA¹⁾, Tetsuya TSUKAMOTO²⁾,
Tamaki WATANABE³⁾ and Shigekazu WATANABE³⁾

¹⁾*Department of Pharmacy, Funabashi General Hospital, Ageo Medical Group,*

²⁾*Department of Internal Medicine, Funabashi General Hospital, Ageo Medical Group,*

³⁾*Practical Pharmacy of Pharmaceutical Sciences, Teikyo University*

Abstract

As a method of amikacin sulfate (AMK) administration to elderly patients once daily, a reduction in the dose/body weight (mg/kg) according to the renal function is recommended. However, the possibility that a reduced dose cannot exhibit adequate antibacterial activity has been shown. Therefore, we administered AMK once daily to elderly patients and evaluated factors affecting clinical effects.

The subjects consisted of 330 patients with bacterial pneumonia (age, ≥ 65 years) who were treated with AMK. They were classified into responder and non-responder groups, and the dose, somatometry values, general blood examination values, and blood biochemical examination values were compared between the two groups.

Significant differences between the two groups were observed in Alb, RBC, Hb, and body weight. AMK dose did not differ between the two groups. Regarding Alb, RBC, and Hb that showed a difference between the responder and non-responder groups, a difference was observed in patients with a Cpeak < 41 $\mu\text{g/mL}$ but not in those with a Cpeak ≥ 41 $\mu\text{g/mL}$. The incidence of renal function impairment did not differ between the groups with a Cpeak < 41 $\mu\text{g/mL}$ or ≥ 41 $\mu\text{g/mL}$ but was significantly higher in the group with a trough ≥ 4 $\mu\text{g/mL}$.

AMK administration to elderly patients once daily requires administration planning with consideration of a Cpeak ≥ 41 $\mu\text{g/mL}$ even when the dose is reduced according to Ccr. Adequate antibacterial activity may not be achieved in patients with a low Alb, TP, RBC, Hb, or body weight.

Key words: amikacin sulfate, once-daily dosing, elderly patients, undernutrition