

〈原 著〉

アミカシン投与時における腎機能障害の発生割合と 血中トラフ濃度に関する回帰分析

松木 祥彦¹⁾・佐古 兼一²⁾・矢嶋 美樹³⁾
松田 佳和²⁾・渡部多真紀^{4,5)}・渡辺 茂和⁶⁾

Regression Analysis of the Relationship between Probability of Renal Function Impairment and Serum Trough Concentration of Amikacin

Yoshihiko MATSUKI¹⁾, Ken-ichi SAKO²⁾, Miki YAJIMA³⁾,
Yoshikazu MATSUDA²⁾, Tamaki WATANABE^{4,5)} and Shigekazu WATANABE⁶⁾

¹⁾Department of Pharmacy, Kashiwa Kousei General Hospital, Ageo Medical Group, ²⁾Department of Clinical Pharmacy, Nihon Pharmaceutical University, ³⁾Department of Pharmacy, Funabashi General Hospital, ⁴⁾Hospital Pharmacy of Pharmaceutical Sciences, Teikyo University, ⁵⁾Department of Pharmacy, Teikyo University Hospital, ⁶⁾Research Center for the Promotion of Pharmacy and Pharmaceutical Practice of Pharmaceutical Sciences, Teikyo University

(2019 年 5 月 22 日受付・2019 年 10 月 8 日受理)

要 旨

アミノグリコシド系抗菌薬のアミカシン硫酸塩 (amikacin sulfate : AMK) は、抗菌活性を最大限に引き出すために最高血中濃度 (ピーク値) を一定以上に保つ必要があるが、腎機能が低下した患者では腎機能障害の発生割合と相関する最低血中濃度 (トラフ値) が上昇するため注意が必要である。投与間隔の調整によって最適な投与法を選択できない症例では、腎機能障害の発生頻度を抑える方策に関して議論の余地が残されている。本研究の目的は腎機能障害との因果関係が強いトラフ値と腎機能障害発生割合との関係性について解析を行い、AMK 適正使用の指針を提示することである。対象は、細菌性肺炎、尿路感染症等の治療を目的として AMK 投与を受けた患者のうち 235 例のデータを使用した。閾値となるトラフ値の候補は CART 分析より 2.55 µg/mL 及び 6.85 µg/mL となった。抗菌薬 TDM ガイドラインが基準値として定める 4.0 µg/mL と合わせ 3 値をロジスティック回帰分析により得られた回帰曲線にあてはめた。その結果、腎機能障害発生割合の平均値 (95% 信頼区間) はそれぞれ 2.7% (1.2-5.9), 3.6% (1.8-7.1), 6.0% (3.3-10.8) であった。AMK を検討する際に問題となるトラフ値に関して、一律のカットオフ値でなく腎機能障害発生割合との兼ね合いから患者状況に応じて柔軟な判断ができるものと考えられた。

Key words : アミカシン硫酸塩, TDM, 腎機能障害

序 文

感染症の治療は、病原細菌の抗菌薬に対する耐性化が長年問題となっている。1960 年代にはメチシリン耐性ブドウ球菌 (MRSA : methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*) の感染症例が報告され始め、その他にも

バンコマイシン耐性腸球菌 (VRE : vancomycin-resistant *Enterococci*) や多剤耐性緑膿菌 (MDRP : multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*)、近年では日本でも多剤耐性アシネトバクター (MDRA : multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*) などが出現している。中でも MDRP や MDRA はカルバペネム系抗菌薬を含めた広範囲の β-ラクタム系抗菌薬を分解するメタロ β-ラクタマーゼを産生するため、これらを起因菌とする感染症は治療が困難になるケースが多

¹⁾上尾中央医科グループ柏厚生総合病院薬剤科, ²⁾日本薬科大学臨床薬学部門, ³⁾船橋総合病院薬剤科, ⁴⁾帝京大学薬学部病院薬学, ⁵⁾帝京大学医学部附属病院薬剤部, ⁶⁾帝京大学薬学部薬学実習推進研究センター

い^{1,2)}。このような状況の中、アミノグリコシド系抗菌薬 (aminoglycoside antibiotics : AGs) であるアミカシン硫酸塩 (amikacin sulfate : 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。またβ-ラクタム系抗菌薬と併用することで、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が報告されている³⁾。一方でAMKの特徴的な副作用として聴器毒性、腎毒性があり、腎毒性の発生割合にはトラフ値が相関することが知られている^{4,5)}。

抗菌薬TDMガイドラインが推奨するトラフ値は、1日分割投与の場合は、改訂版、旧ガイドラインともに10 µg/mL未満としている。1日1回投与の場合は、旧ガイドラインでは1 µg/mL未満を推奨していたが、改訂版では4.0 µg/mL未満とより高いトラフ値を推奨している^{6,7)}。しかし高トラフ値による安全性についての明確なエビデンスはないため、AMKを安全に使用するには、トラフの許容範囲についての目安を示すことが重要となる。

抗菌薬領域で薬物血中濃度と効果や副作用の関係を定量的に評価するためにロジスティック回帰曲線が使われている報告としては、Satoらのアルベカシン⁸⁾、Tanigawaraらのガレノキサシン⁹⁾、シタフロキサシン¹⁰⁾、Bhavananiらのチゲサイクリン¹¹⁾、Matsumotoらのテイコプラニン¹²⁾、Sodaらのアジスロマイシン¹³⁾、Liuらのポリコナゾール、アニデュラファンギン¹⁴⁾などがあるが、ロジスティック回帰分析で得られた回帰係数の分散共分散行列を利用して回帰曲線の信頼区間を算出することで確率論的に評価している報告は少ない。

そこで本研究では、AMKの副作用による腎機能障害の発生割合と血中濃度トラフ値との関係性について定量的な解析を行い、回帰曲線の信頼区間を利用することで、症例毎に適切なトラフ目標値を柔軟に設定できる方策を検討した。

材料と方法

1. 対象

柏厚生総合病院及び船橋総合病院において2009年8月から2018年2月に細菌性肺炎や尿路感染症等の治療としてAMKを使用し、血中濃度を測定した235人を対象とした。除外した患者は、AMKの血中濃度測定値が0.8 µg/mL未満〔検出限界以下〕の患者64人、血液検査の測定項目が不十分な患者8人、癌末期患者1人とした。

2. 測定項目

測定項目は年齢、性別、身長、体重、体格指数 (Body Mass Index : BMI)、投与量 (mg/kg)、投与間隔、AMK血中濃度、投与日数、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)、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式によって算出したクレアチニンクリアランス (creatinine clearance : C_{Cr})、AMKとの併用抗菌薬とした。また腎機能低下の原因になる併用薬〔利尿薬、非ステロイド性抗炎症薬 (non-steroidal antiinflammatory drugs : NSAIDs)、グリコペプチド系抗菌薬、免疫抑制薬、抗がん剤〕、合併疾患 (心疾患、腎疾患、肝疾患、糖尿病、悪性腫瘍) の有無に関して確認をした。

3. 採血方法及び薬物血中濃度測定法

採血は、定常状態 (投与開始後・投与量変更後2~5日目) における次回投与直前 (トラフ値)、および点滴開始後1時間 (ピーク値) に行った。

薬物血中濃度測定法は、血清をロシュ・ダイアグノスティッ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 µg/mL) で血中濃度を測定した。ピーク値が40 µg/mLを超える場合は希釈して測定を行った。

4. 腎機能障害の診断基準

AMK投与開始3日前までのCrの最高値と投与終了7日後までのCrの最高値を比較し、Crが $\geq 50\%$ の上昇を認めた症例を腎機能障害と判定した。投与開始前の検査がなく、投与途中の検査がある場合にはCrが正常値であることを確認し採用とした。

5. データ解析法

腎機能障害非発生群/発生群の臨床パラメータの比較をMann-Whitney U-test, カテゴリー変数に対して χ^2 検定を用いた。

腎機能障害の発生割合と血中濃度トラフ値との関係性についてはCART (classification and regression tree) 分析、ロジスティック回帰分析を使用した。CART分析により腎機能障害非発生群/発生群を分けるトラフ閾値の探索を行った。次にロジスティック回帰分析により各トラフ値における腎機能障害の発生割合とその信頼区間を求めた。切片 β_0 と偏回帰係数 β_1 の分散共分散行列において、 β_0 の分散を V_{00} 、 β_1 の分散を V_{11} 、 β_0 と β_1 の共分散を V_{01} とすると、信頼区間の分散は $\sigma^2 = V_{00} + 2 \times \text{任意のトラフ値} \times V_{01} + (\text{任意のトラフ値})^2 \times V_{11}$ となる。この値をもとに回帰曲線の信頼区間を算出する機能を搭載したExcelシートを作成した (図1)。本シートは回帰分析で得られた推定値および任意のトラフ値を入力項目のセルに打ち込むことで、参照項目のセルに腎機能障害発生割合の平均および信頼区間上限・下限が表示され

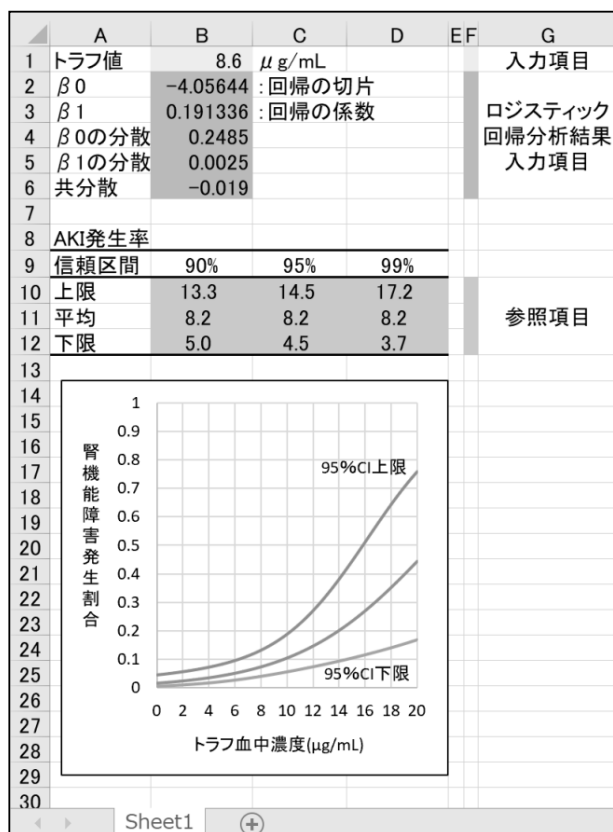


図1 ロジスティック回帰曲線の信頼区間を算出するExcelシート画面

る。

回帰モデル妥当性の評価は切片および傾き(回帰係数)の有意性とブートストラップ法により得られた推定値の95%信頼区間と回帰分析により得られた推定値を比較することで検証した。有意水準はすべて5%とした。解析ソフトはR 3.5.0 for WindowsとIBM SPSS Statistics ver.24を使用した。

6. 倫理的配慮

本研究は柏厚生総合病院及び船橋総合病院の倫理委員会から承認を受け「医療・介護関係事業者における個人情報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。

(柏厚生総合病院 承認番号: 18-18, 船橋総合病院 承認番号: 13-08)

結 果

1. 患者背景と検査値

対象患者235症例は腎機能障害非発生群224例(95.3%), 腎機能障害発生群11例(4.7%)の2群に分類された(表1)。トラフ値0.8 μg/mL未満のため除外した64症例のうち、腎機能障害が発現した患者はいなかった。対象者の年齢、身長、体重、Ccrには、腎機能障害

非発生群と腎機能障害発生群の間に有意差は認められなかった。血液生化学的検査値では、Albが腎機能障害非発生群で有意に高値であった。BUNとCrには、両群の間に有意差は認められなかった(表1)。

AMKと併用した薬剤とその1日用量、併用件数を示す(表2)。併用していた薬剤は、両群ともに第3世代セフェム系抗菌薬のセフトリアキソンと第4世代セフェム系抗菌薬のセフェピロム、セフェピムが多かった。

2. AMKの投与量と投与日数

AMKの投与量においては、腎機能障害非発生群で10.1 mg/kg [2.6-20.5 mg/kg] (中央値[範囲])、腎機能障害発生群で9.8 mg/kg [5.5-18.7 mg/kg]であり、両群の間に有意差は認められなかった(表1)。投与日数においては腎機能障害非発生群で10.1日 [3-26日]、腎機能障害発生群で10.3日 [6-14日]であり、両群の間に有意差は認められなかった(表1)。

3. 血中濃度測定結果

採血点は計290点(ピーク濃度55点、トラフ濃度235点)であった。AMKのピーク値においては、腎機能障害非発生群で30.2 μg/mL [8.8-71.3 μg/mL]、腎機能障害発生群で37.1 μg/mL [36.3-38.3 μg/mL]であり、両群の間に有意差は認められなかった(表1)。一方トラフ値においては腎機能障害非発生群で3.3 μg/mL [0.8-22.8 μg/mL]、腎機能障害発生群で9.1 μg/mL [2.6-21.5 μg/mL]であり、腎機能障害発生群の方が有意に高値であった(表1)。

4. 腎機能障害に関するリスク因子の解析結果

腎機能障害のリスク因子として調査した併用薬と合併疾患のうち、グリコペプチド系抗菌薬、免疫抑制薬、抗がん剤を併用した患者はいなかった。腎機能障害非発生群と腎機能障害発生群を比較し有意差のあった項目を腎機能障害に関するリスク因子として単変量ロジスティック回帰分析を行った。その結果、Alb、トラフ値、利尿薬がリスク因子として見出されたが、これらの因子を用いて多変量ロジスティック回帰分析を行ったところ、トラフ値のみが腎機能障害の独立した因子となった(表3)。

5. CART分析による解析結果

ルートノード(ノード0)は腎機能障害非発生群/腎機能障害発生群の2クラスで構成し、トラフ値を変数とした決定木を構築した(図2)。その結果ルートノードを分割する閾値は6.85 μg/mLであった。また6.85 μg/mL以下のノード(ノード1)を分割する閾値は2.55 μg/mLとなった。

6. ロジスティック回帰分析による解析結果

回帰モデルのパラメータ推定値(標準誤差)は、切片が-4.056 (0.498)、偏回帰係数が0.191 (0.050)であり、ともに $p < 0.001$ で有意であった。10000回のブートストラップ推定値の95%CIは切片が-5.040~-3.244、偏回

表 1 腎機能障害非発生群/発生群の患者背景

	腎機能障害非発生群 (n=224)	腎機能障害発生群 (n=11)	p 値
年齢 (歳)	84.7 [62-106]	85.4 [50-97]	0.28 ^{†)}
性別 (M/F)	110/114	6/5	—
身長 (cm)	152.3 [125-184]	153.6 [142-174]	0.92 ^{†)}
体重 (kg)	41.7 [23.6-79]	46.7 [31.9-107]	0.72 ^{†)}
BMI	17.9 [10.4-34.9]	19.3 [13.1-35.3]	0.57 ^{†)}
Ccr (mL/min)	38.4 [6.6-112.8]	42.6 [21.1-120]	0.92 ^{†)}
血液一般検査値			
WBC×10 ³ (/μL)	10.7 [2.2-41.9]	12.3 [6.4-41.6]	0.81 ^{†)}
RBC×10 ⁶ (/μL)	352.6 [172-517]	342.4 [211-422]	0.76 ^{†)}
Hb (g/dL)	10.9 [5.1-16.7]	10.7 [7.4-13.3]	0.81 ^{†)}
Plt×10 ⁴ (/μL)	21.5 [4.5-51.5]	18.9 [10.2-25.8]	0.35 ^{†)}
血液生化学的検査値			
Alb (g/dL)	2.7 [1.5-4.5]	2.3 [1.3-3.0]	<0.01 ^{†)}
BUN (mg/dL)	23.8 [3.1-116]	25.0 [13.7-48.1]	0.22 ^{†)}
Cr (mg/dL)	0.8 [0.2-3.5]	0.8 [0.5-1.3]	0.96 ^{†)}
CRP (mg/dL)	10.2 [0.02-43.9]	11.1 [2.0-25.2]	0.75 ^{†)}
投与量 (mg/kg)	10.1 [2.6-20.5]	9.8 [5.5-18.7]	0.44 ^{†)}
ピーク値 (μg/mL)	30.2 [8.8-71.3]	37.1 [36.3-38.3]	0.14 ^{†)}
トラフ値 (μg/mL)	3.3 [0.8-22.8]	9.1 [2.6-21.5]	<0.01 ^{†)}
投与日数	10.1 [3-26]	10.3 [6-14]	0.73 ^{†)}
トラフ濃度測定日*	4.3 [2-13]	4.2 [3-5]	—
AMK 開始前 Cr 測定日*	1.1 [1-5]	1.2 [1-2]	—
AMK 終了後 Cr 測定日*	10.0 [3-25]	10.4 [4-18]	—
AMK の投与間隔			
12 時間ごと	3 (1.3%)	0	—
24 時間ごと	218 (97.3%)	10 (90.9%)	—
48 時間ごと	3 (1.3%)	1 (9.1%)	—
合併症			
心疾患	57 (25.3%)	2 (18.2%)	0.59 ^{‡)}
腎疾患	4 (1.8%)	0	0.66 ^{‡)}
肝疾患	5 (2.2%)	1 (9%)	0.16 ^{‡)}
糖尿病	17 (7.6%)	0	0.34 ^{‡)}
悪性腫瘍	16 (7.1%)	1 (9%)	0.8 ^{‡)}
併用薬			
利尿薬	65 (28.9%)	7 (63.3%)	<0.05 ^{‡)}
NSAIDs	3 (1.3%)	1 (9%)	0.05 ^{‡)}

Median [range]

^{†)} Mann-Whitney の U 検定 ^{‡)} χ^2 検定 *投与開始日を day1 とした。

帰係数が 0.090~0.293 であった。ともに回帰モデル推定値は区間の中央付近に位置しており、頑健性が示された (図 3)。

CART 分析の結果より、閾値の候補は 2.55 μg/mL 及び 6.85 μg/mL となった。また抗菌薬 TDM ガイドライン改訂版が基準値として定める 4.0 μg/mL と合わせ、3 値をロジスティック回帰分析により得られた回帰曲線にあてはめた。その結果、腎機能障害発生割合の平均値 (95% 信頼区間) はそれぞれ 2.7% (1.2-5.9), 3.6% (1.8-7.1%), 6.0% (3.3-10.8%) であった (図 3)。

7. ロジスティック回帰曲線の信頼区間を算出する Excel シート使用例

作成した Excel シートの使用例を以下に示す。

症例：88 歳、男性、身長 165 cm、体重 52.1 kg。

主訴：腹痛・嘔吐 (便汁様)

既往歴：絞扼性イレウス、潰瘍性大腸炎

病名：腸閉塞

[入院時経過]

腹痛、嘔吐症状により救急搬送され CT 検査の結果、腸閉塞の診断で入院となる。入院後、イレウス管チューブを挿入しセフメタゾール (CMZ) 1.0 g 1 日 3 回を開

表2 腎機能障害非発生群/発生群のアミカシン硫酸塩と併用した抗菌剤

	1 日投与量 (g)	全患者 (n=235)	腎機能障害非発生群 (n=224)	腎機能障害発生群 (n=11)
SBT/ABPC	6.0	1	1	0
SBT/ABPC	9.0	3	2	1
PIPC	2.0	1	1	0
PIPC	4.0	2	2	0
PIPC	8.0	1	0	1
CEZ	6.0	1	1	0
CTM	3.0	5	4	1
CTM	6.0	3	2	1
CTRX	3.0	1	1	0
CTRX	4.0	86	84	2
CAZ	6.0	1	1	0
SBT/CPZ	2.0	1	1	0
CPR	2.0	1	1	0
CPR	3.0	30	29	1
CFPM	3.0	24	22	2
DRPM	0.75	1	1	0
MEPM	1.0	2	2	0
MEPM	1.5	1	1	0
MEPM	3.0	1	1	0
PZFX	1.0	1	1	0
MINO	0.2	1	0	1
CLDM	1.2	2	2	0
合計	—	170	160	10

SBT/ABPC：スルバクタム/アンピシリン，PIPC：ピペラシリン，CEZ：セファゾリン，CTM：セフォチアム，CTRX：セフトリアキソン，CAZ：セフトアジウム，SBT/CPZ：スルバクタム/セフォペラゾン，CPR：セフピロム，CFPM：セフェピム，DRPM：ドリベネム，MEPM：メロベネム，PZFX：パズフロキサシン，MINO：ミノサイクリン，CLDM：クリンダマイシン

表3 腎機能障害に関連する危険因子

危険因子	腎機能障害 非発生群 (n=224)	腎機能障害 発生群 (n=11)	Univariate logistic regression analyses			Multivariate logistic regression analyses		
			Odds Ratio	95%CI	p 値	Odds Ratio	95%CI	p 値
Alb	2.7±0.6	2.3±0.5	0.2	0.06 - 0.66	<0.01	0.42	0.12 - 1.5	0.18
トラフ値	3.3±3.6	9.1±6.1	1.21	1.1 - 1.34	<0.01	1.15	1.03 - 1.28	<0.05
利尿薬	65	7	4.28	1.21 - 15.12	<0.05	2.4	0.61 - 9.46	0.21
NSAIDs	3	1	7.37	0.7 - 77.26	0.1	—	— - —	—

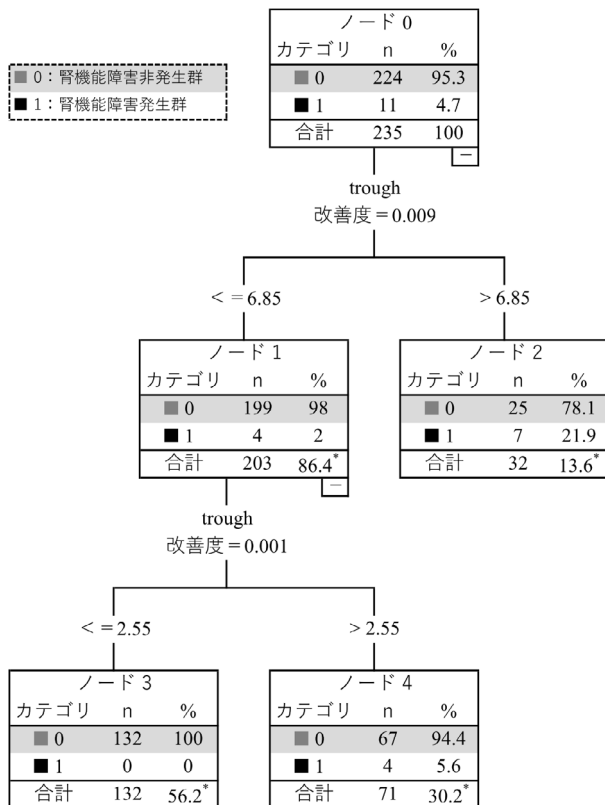
Alb：serum albumin，NSAIDs：nonSteroidal antiinflammatory drugs

始したが，第5病日に体温39.4℃，意識状態の悪化とWBC，CRPの上昇が認められた。入院時にイレウス管から採取した消化液からは *Enterobacter aerogenes* (Extended spectrum β -lactamase：ESBL) (2+) が検出された。起病菌を *Enterobacter aerogenes* (ESBL) として，抗菌剤をCMZからメロベネム (MEPM) 1.0

g 1日3回に変更したが，その後も39℃台の発熱が続き，第12病日に静脈血培養からグラム陰性桿菌が検出された。

〔予想トラフ値から推定される腎機能障害発生割合の検討〕

主治医と抗菌剤について検討し，グラム陰性桿菌への



*対象症例(n=235)に対する割合

図2 CART分析により構築したディジションツリー

相乗効果を期待してMEPMにAMKを併用することを提案。投与量は、TDMガイドラインを確認しAMK400 mg 30分点滴1日1回とした。ウインターの薬物動態パラメータ (AMKクリアランス=Ccr L/hr, Vd=0.25 L/kg, ke=AMKクリアランス/Vd hr⁻¹, T_{1/2}=0.693/ke hr) を使用し血中濃度を予想した結果、ピーク値 29.8 µg/mL, トラフ値 1.9 µg/mL。Excelシートによるトラフ値から推測される腎機能障害発生割合は、2.4%(95%CI: 1.1~5.5)であることを主治医に説明しAMKが開始となった。

[腎機能障害発生割合の許容範囲を検討しトラフ目標値の決定]

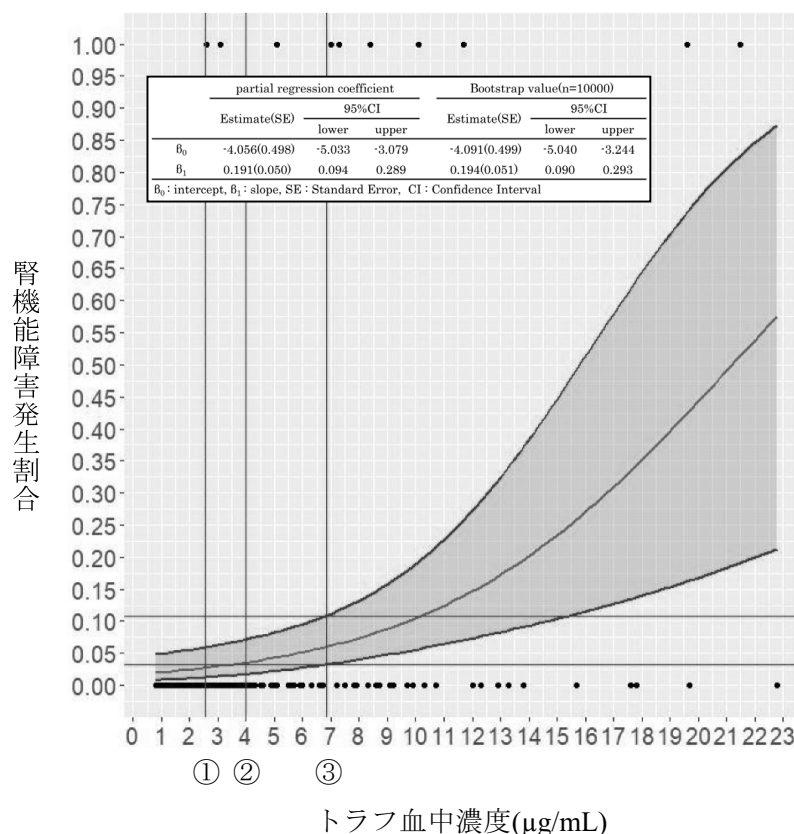
第14病日 (AMK投与3日目) に解熱傾向が認められた。AMKの血中濃度測定結果は、ピーク値 26.6 µg/mL, トラフ値 8.6 µg/mL, Excelシートから推測される腎機能障害発生割合は 8.2%(95%CI: 4.5~14.5)であった (図1)。主治医とAMKの投与量を検討し、1回投与量を200 mg (ピーク値 13.3 µg/mL, トラフ値 4.3 µg/mL) に減量することでトラフをTDMガイドラインの推奨値 (<4 µg/mL) に近づけることができるが、治療効果と相関するピーク値も低下することを説明した。主治医からは、ESBLによる重症感染症のため治療効果を

最優先としたい。トラフ値は 8.6 µg/mL と高いが、AMKを開始してから患者状態は改善しており腎機能障害の平均発生割合は 8.2% と 10% 以下のため、このままの投与量で継続したいと話がある。腎機能障害発生割合の上限は 14.5% と 10% を超えるが、患者状態の改善に伴いCrは低下しているためAMK400 mg 1日1回投与を継続し、腎機能をモニタリングしていくことになる。第16病日 (AMK投与5日目) に、静脈血培養から *Enterobacter aerogenes* (ESBL) が検出された。患者は、体温 36°C 台, WBC, CRP, Crは低下しAMKによる腎機能障害はなく患者状態の改善が認められた。その後も患者状態は良く第27病日 (AMK投与16日目) に抗菌剤治療は終了となる (図4)。

考 察

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が、共存する合併疾患や併用する薬物によっても変化するとされている¹⁵⁾。今回の対象者も腎機能に影響を及ぼすリスク因子を持っていたが、多変量ロジスティック回帰分析の結果、腎機能障害の独立した因子はトラフ値のみであった。抗菌薬TDMガイドライン改訂版⁷⁾では腎毒性の予防を目的としてAMKのトラフ値 4.0 µg/mL 未満を推奨しているが、今回のCART分析の結果からは 6.85 µg/mL または 2.55 µg/mL を基準値とすることが考えられた。ただしCART分析はトラフ値を変数として腎機能障害非発生群/発生群を分ける場合に、最も誤分類率を低くするという基準で閾値を決定しており、トラフ値が 2.55 µg/mL 及び 6.85 µg/mL での腎機能障害の発生リスクは考慮されていない。それを補完する形で、ロジスティック回帰分析の結果からは各トラフ値に対する腎機能障害の発生リスクが示された。抗菌薬TDMガイドライン改訂版が基準値とする 4.0 µg/mL での平均腎機能障害発生割合と 95% 信頼区間は 3.6% (1.8~7.1%) に対し、CART分析の結果による 2.55 µg/mL 及び 6.85 µg/mL では 2.7% (1.2~5.9%), 6.0% (3.3~10.8%) となり、トラフ値と腎機能障害の発生リスクの関連性を具体的にとらえることが出来たと考えられる。

通常ロジスティック回帰分析では回帰曲線の平均値を活用した臨床報告は多いものの、そのCIを描画した報告は少ない。またCIの上限・下限を直接的に活用する事例は見当たらない。医学統計解析における代表的なソフトウェアJMPでは、任意の目的変数 (y軸: 腎機能障害発生割合) から説明変数 (x軸: トラフ値) に対する回帰曲線のCIを計算させる機能を有しているが、その逆は出来ない。しかし、今回我々は任意の説明変数 (x軸: トラフ値) から目的変数 (y軸: 腎機能障害発生割合) に対する回帰曲線のCIを計算させるExcelシート



トラフ血中濃度と腎機能障害発生率(95%信頼区間)

- ① 2.55 $\mu\text{g/mL}$: 2.7% (95%CI:1.2~5.9)
- ② 4.0 $\mu\text{g/mL}$: 3.6% (95%CI:1.8~7.1)
- ③ 6.85 $\mu\text{g/mL}$: 6.0% (95%CI:3.3~10.8)

図3 ロジスティック回帰分析のグラフ

を作成した。このシートを用いて症例毎に感染症の重症度に応じて医師と腎機能障害発生割合の許容範囲を検討することでトラフ目標値設定の根拠とする方法論が定められた。臨床適用に向けて今後は内部妥当性評価で得られたモデルの頑健性をさらに検証することが必要である。新たなデータを集積して外部妥当性評価を行うとともに、年齢、性別、疾患、併用薬等による層別化で更にモデル予測性の精度向上を目指していく。

今回の検討は副作用を評価指標とした回帰曲線の活用に焦点を当てた。腎機能障害がモニター項目であるため、リスクを重く見積もって信頼区間の上限を利用している。同様な手法で抗菌作用をモニター項目とした場合は、リスクとは逆にベネフィットであり、少なくとも任意のある確率以上は薬効を得たいという目的を達成させるための見積りである。すなわち信頼区間の下限を利用することが多くなると考えられる。また信頼区間の幅を90, 95, 99%と使い分けることにより、モニター項目が起る確率（副作用発現率、有効率）の変動幅を把握する際に

必要とされる精度に応じて使い分けることが可能であることが示された。

今回の解析結果は、感染症治療におけるAMK投与計画の個別化に大きく寄与するものと考えられる。序文でも述べたように、起因菌に耐性菌が想定される症例や腎機能が低下した感染症治療では、個々の患者に対して治療の有効性と副作用予防のバランスを考慮したトラフ目標値の設定が必要となる。そのような場合に各トラフ値における腎機能障害の発生リスクを具体的な数値で提示できれば、医師とのディスカッションの場でさまざまな提案が可能になるなど、感染症治療に対する抗菌薬の使い方や薬物治療の幅を広げることができる。

以上より、今回の結果は用法用量の個別化だけでなく、治療目標、副作用限界目標自体の個別化を目的としたPK-PD理論に基づいた用法用量の設定を行えるという薬物治療の実現に寄与するものと考えられる。一方で抗菌薬治療による腎機能障害の発生リスクをどこまで許容するかについては意見の分かれるところである。2006年に

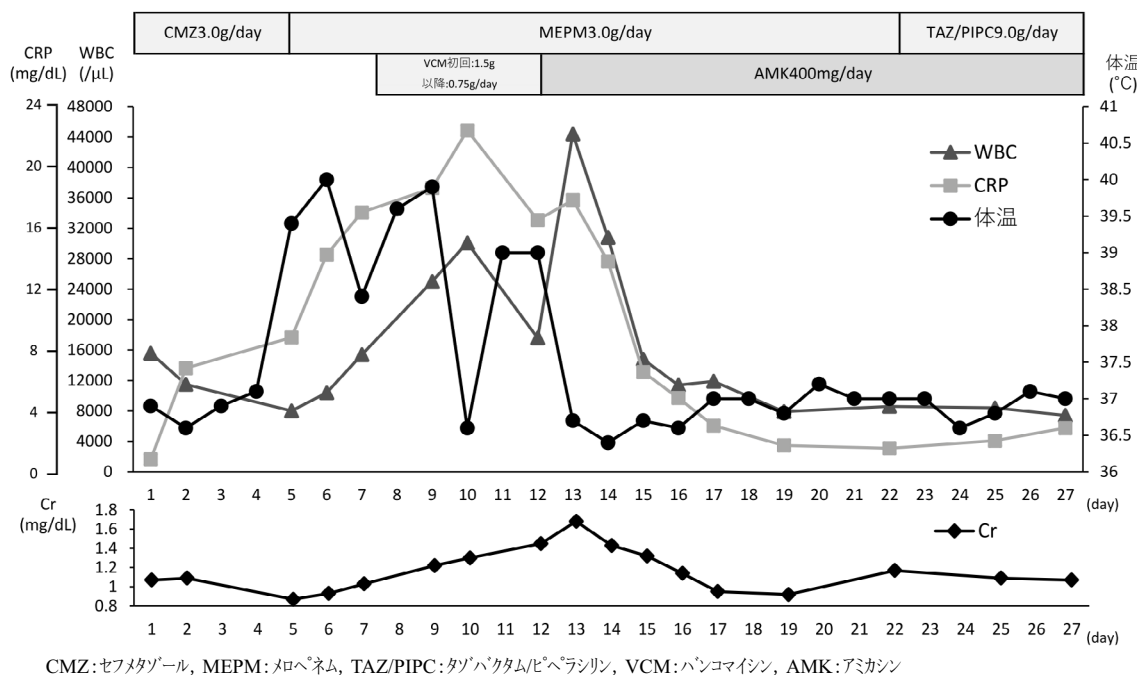


図4 臨床経過

Sato らは AMK と同じ AGs であるアルベカシンについて、トラフ値 $1.0 \mu\text{g/mL}$ での平均腎機能障害発生割合と 95% 信頼区間は約 2.5% (約 1.5~5.0%), トラフ値 $2.0 \mu\text{g/mL}$ では約 5.0% (約 2.5~9.5%) だったことを報告している⁸⁾。この結果に対し、Sato らは腎機能障害発生を避けるためにはトラフ値を $2.0 \mu\text{g/mL}$ 未満にすることが望ましいとしているが、抗菌薬 TDM ガイドライン改訂版はトラフ値を $1.0 \mu\text{g/mL}$ 未満にするよう推奨するなど、より厳しい基準値を設定している。このように、ガイドラインなどで一律に AMK のトラフ基準値をどのように設定するかは難しい問題であり、今後さらなる議論を重ねる必要がある。

謝 辞：広島大学大学院 猪川和朗先生から重要な示唆を賜りました。厚く御礼申し上げます。

利益相反自己申告：申告すべきものなし。

文 献

- World Health Organization (WHO): WHO global strategy for containment of antimicrobial resistance. 2001: [http://www.who.int/drugresistance/WHO Global Strategy English.pdf](http://www.who.int/drugresistance/WHO%20Global%20Strategy%20English.pdf). accessed December 6, 2016.
- Giske CG, Monnet DL, Cars O, Carmeli Y: ReAct Action on Antibiotic Resistance. Clinical and economic impact of common multidrug resistant gram negative bacilli. *Antimicrob Agents Chemother* 2008; 52: 813-21.
- 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.
- Dahlgren JG, Anderson ET, Hewitt WL: Gentamicin blood levels: a guide to nephrotoxicity. *Antimicrob Agents Chemother* 1975; 8: 56-62.
- Murry KR, Mckinnon PS, Mitrzyk B, Rybak MJ: Pharmacodynamic characterization of nephrotoxicity associated with once daily aminoglycoside. *Pharmacotherapy* 1999; 19: 1252-60.
- 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—編: 抗菌薬 TDM ガイドライン.
- 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—編: 抗菌薬 TDM ガイドライン改訂版.
- Sato R, Tanigawara Y, Kaku M, Aikawa N, Shimizu K: Pharmacokinetic-pharmacodynamic relationship of arbekacin for treatment of patients infected with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50: 3763-9.
- Tanigawara Y, Nozawa K, Tsuda H: Optimal dose finding of garenoxacin based on population pharmacokinetics/pharmacodynamics and Monte Carlo simulation. *Eur J Clin Pharmacol* 2012; 68: 39-53.
- Tanigawara Y, Kaku M, Totsuka K, Tsuge H, Saito A: Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of sitafloxacin in patients with community-acquired respiratory tract infections. *J Infect Chemother* 2013; 19: 858-66.
- Bhavnani SM, Rubino CM, Hammel JP, Forrest A, Dartois N, Cooper CA, *et al.*: Pharmacological and Patient-Specific Response Determinants in Patients with Hospital-Acquired Pneumonia Treated with Tigecycline. *Antimicrob Agents and Chemotherapy* 2012; 56: 1065-72.
- Matsumoto K, Watanabe E, Kanazawa N, Fukamizu T, Shigemi A, Yokoyama Y, *et al.*: Pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis of teicoplanin in patients with MRSA infections. *Clinical Pharmacology: Advances and Applications* 2016; 8: 15-8.
- Soda M, Ito S, Matsumaru N, Nakamura S, Nagase I,

- Takahashi H, *et al.*: Evaluation of the Microbiological Efficacy of a Single 2-Gram Dose of Extended-Release Azithromycin by Population Pharmacokinetics and Simulation in Japanese Patients with Gonococcal Urethritis. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2018; 62: 1409-17.
- 14) Liu P, Mould DR: Population Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Analysis of Voriconazole and Anidulafungin in Adult Patients with Invasive Aspergillosis. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2014; 58: 4727-36.
- 15) Bertino JS Jr, Booker LA, Franck PL, Jenkins PL, Franck KR, Nafziger AN: Incidence of and significant risk factors for aminoglycoside-associated nephrotoxicity in patients dosed by using individualized pharmacokinetic monitoring. *J Infect Dis* 1993; 167: 173-9.
- (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)

Regression Analysis of the Relationship between Probability of Renal Function Impairment and Serum Trough Concentration of Amikacin

Yoshihiko MATSUKI¹⁾, Ken-ichi SAKO²⁾, Miki YAJIMA³⁾,
Yoshikazu MATSUDA²⁾, Tamaki WATANABE^{4,5)} and Shigekazu WATANABE⁶⁾

¹⁾Department of Pharmacy, Kashiwa Kousei General Hospital, Ageo Medical Group, ²⁾Department of Clinical Pharmacy, Nihon Pharmaceutical University, ³⁾Department of Pharmacy, Funabashi General Hospital, ⁴⁾Hospital Pharmacy of Pharmaceutical Sciences, Teikyo University, ⁵⁾Department of Pharmacy, Teikyo University Hospital, ⁶⁾Research Center for the Promotion of Pharmacy and Pharmaceutical Practice of Pharmaceutical Sciences, Teikyo University

Abstract

The antimicrobial activity of amikacin sulfate (AMK), an aminoglycoside antibiotic, is maximized when its maximum serum concentration (peak concentration) is maintained above a certain threshold. This concentration should be monitored carefully in patients with an impaired renal function as the degree of renal impairment increases with the minimum serum concentration (trough concentration). Thus, there is a need for a measure to minimize the risk of renal impairment in patients for whom an adjustment of administration intervals alone is not sufficient to select the optimal method of administration. To determine the appropriate use of AMK, we examined whether the trough concentration, which is known to be strongly associated with renal impairment, is associated with the risk of developing renal impairment. We examined data collected from 235 patients who were treated with AMK for infections, including bacterial pneumonia and urinary tract infection. We performed classification and regression tree analysis and selected a threshold of 2.55 and 6.85 $\mu\text{g/mL}$ as the trough concentration. We also included 4.0 $\mu\text{g/mL}$, which is the reference value according to the Therapeutic Drug Monitoring Guidelines for Antimicrobials, to perform logistic regression analysis. The probabilities of developing renal impairment (mean (95% CI)) were 2.7% (1.2-5.9), 3.6% (1.8-7.1), and 6.0% (3.3-10.8) at trough concentrations of 2.55, 4.0, and 6.85 $\mu\text{g/mL}$, respectively. Our findings suggest that instead of using a common cut-off value, the trough concentration should be determined on a per patient basis according to the risk of developing renal impairment when considering the administration of AMK.

Key words: amikacin sulfate, TDM, renal impairment