

アミカシンの投与量と 血中濃度に関する検討

小倉到津病院

伊賀崎和江、村谷哲郎、朔晴久

背景および目的

アミカシンはレンサ球菌属と偏性嫌気性菌を除く主要な臨床分離株に対して感受性を有しており、グラム陰性桿菌に対する耐性株の頻度は低い。特に分離頻度の高い*Escherichia coli*はESBL産生株、キノロン耐性株が30~60%と高率であり、カルバペネムやピペラシリン・タゾバクタムなどの広域β-lactamの使用が必要となるケースが増えている。

AMKは感受性率が高い、殺菌力が強い、1日1回投与である、安価であるという利点がある反面、腎機能障害を引き起こす可能性があること、腎機能低下患者では投与量、投与間隔の調整が必要であるという欠点がある。

当院は、急性期病院で抗菌薬投与を受けた患者の転院がほとんどであり、入院時より耐性菌を保菌している患者が多い。

したがって、カルバペネム耐性株出現抑制のためにも、AMKを使用する頻度が高い。臨床的に感染症を疑う患者でも、起炎菌が判明するケースは少なく、感染源も明確でないケースも多いが、有効性・安全性評価のためにも、一部の症例ではAMKの血中濃度測定を行っている。投与量、投与間隔と血中濃度推移について報告する。

対象と方法

2023年にAMKによる治療が行われた患者のうち、血中濃度測定が行われ、かつ投与前後の血清クレアチニンが測定されている22症例を対象とした。

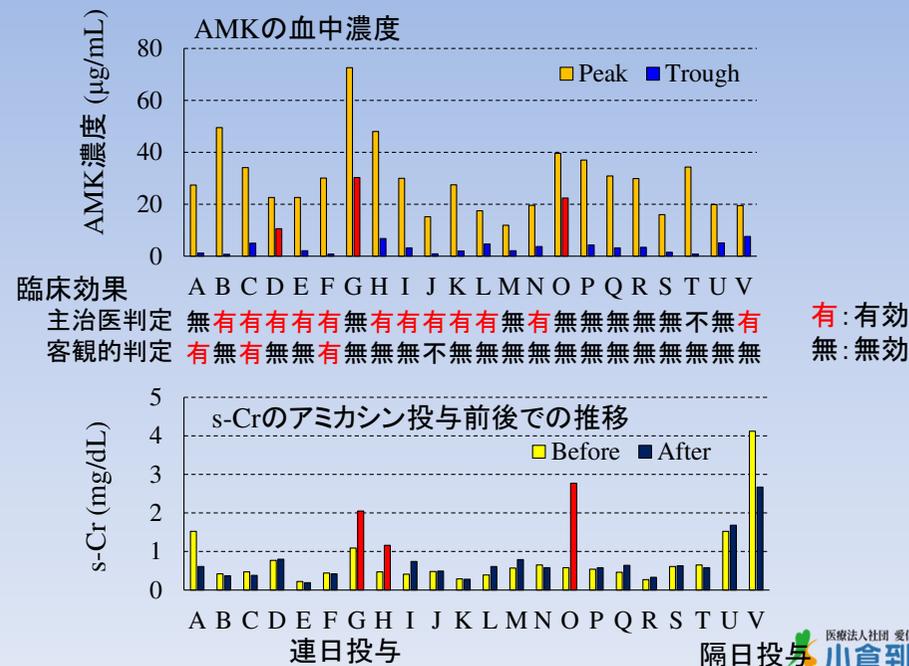
TDMは、次回投与直前の採血をtroughとし、点滴時間を30分とし、点滴終了30分後の採血をpeakとした。

採用した22例は、すべて400 mg単回投与であり、連日投与19例、隔日投与3例であった。

起炎菌および感染源は明確でない症例を含め、肺炎疑いであり、臨床効果判定は、日本化学療法学会の呼吸器感染症における新規抗微生物薬の臨床評価法に準じた客観的評価と主治医判定の2つを用いた。

安全性評価は、AMK投与前および投与後のs-Crの値で評価した。投与前の1.5倍以上上昇し、上昇した投与後の値が正常範囲を超えている場合を腎障害発現とした。

AMKのTDMと血清クレアチニンの推移



推奨投与量と22例の平均値の比較

22症例の平均

体重(kg)	400mg投与 (mg/kg)	peak ($\mu\text{g/mL}$)	Trough ($\mu\text{g/mL}$)
38.0 \pm 5.3	10.7 \pm 1.2	29.8 \pm 13.9	5.6 \pm 7.3

体重(kg)	400mg 投与 (mg/kg)	MIC = 4 推奨投与量 15 mg/kg 41~49 $\mu\text{g/mL}$	MIC = 8 推奨投与量 20 mg/kg 50~60 $\mu\text{g/mL}$
35	11.4	525 mg	700 mg
40	10	600 mg	800 mg
45	8.9	675 mg	900 mg
50	8.0	750 mg	1000 mg

腸内細菌目に対するAMKのMIC分布

	n	累積100分率 (%)								
		MIC ($\mu\text{g/mL}$)								
		\leq 0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	>32
<i>C. freundii</i>	52		1.9	63.5	94.2	100				
<i>C. koseri</i>	93	2.2	30.1	90.3	98.9	98.9	98.9	100		
<i>E. coli</i>	841	0.12	3.3	36.4	87.9	97.4	99.3	99.8	99.9	100
<i>E. cloacae</i>	100		2.0	71.0	99.0	100				
<i>K. aerogenes</i>	58		3.4	84.5	100					
<i>K. oxytoca</i>	82		1.2	15.9	97.6	100				
<i>K. pneumoniae</i>	345		11.0	87.1	98.6	99.7	100			
<i>M. morgani</i>	97		2.1	61.9	96.9	99.0	99.0	100		
<i>P. mirabilis</i>	246	1.6	17.5	65.9	87.8	94.3	96.3	97.6	98.8	100
<i>P. vulgaris</i>	26	7.7	76.9	92.3	100					
<i>P. stuartii</i>	76	11.8	53.9	85.5	96.1	97.4	98.7	98.7	98.7	100
<i>S. marcescens</i>	143			7.7	72.7	86.7	99.3	99.3	100	100

考察

TDM実施タイミングについて

3または4日目の投与前後で実施したのが22例中18例であり、5日目3例、12日目1例であった。臨床経過をみてTDM実施を決めている場合があると思われるが、投与設計に生かすためにも2日目に実施することとしたい。

Peakが目標値40 $\mu\text{g/mL}$ まで上がらなかった点について

TDMガイドラインでは、15 mg/kgで41~49 $\mu\text{g/mL}$ と記載している。今回の投与量は10.7 \pm 1.2 mg/kgであり、平均peak 29.8 \pm 13.9 $\mu\text{g/mL}$ は低い値となった。投与量増量の検討も必要であるが、点滴時間、血液採取時間が特にpeakの採血タイミングについても今一度徹底を図る必要がある。

s-Crが2倍以上上昇した2例について

投与前後で1.9倍上昇した症例は投与前のs-Cr 1.09 (eGFR 35.6)であり、隔日投与を選択すべきであったと考える。4.8倍上昇した症例は投与前のs-Cr 0.58 (eGFR 98)であり、投与方法に関しては問題なく、AMKの影響ではなく上昇したと考える。

考察 2

目標peak濃度について

AMKの投与量は添付文書上400mgまでとなっているが、TDMガイドラインではMIC = 4 $\mu\text{g/mL}$ に対して、15 mg/kgとされており、体重40 kgで600 mgの投与が必要である。

腸内細菌目の菌種に対するAMKのMIC分布は2 $\mu\text{g/mL}$ 以下で90%以上を占めており、15 mg/kgでのpeak 41~49 $\mu\text{g/mL}$ を下回っても有効である可能性がある。

しかしながら、通常の薬剤感受性試験ではAMKのMIC 4 $\mu\text{g/mL}$ 未満は測定されないことが問題である。

臨床評価について

体温以外の臨床評価に必要な検査が投与前後で行われていない症例もあり、十分な評価は出来なかった。

当院の入院患者において、AMK 400 mg単回投与は安全に使用できると考えられる。しかしながら、peak濃度はTDMガイドラインの目標値よりも低く、増量を考える必要がある。15 mg/kgを投与するためには600~750 mgが必要であり、その場合のtroughを含め、慎重に検討したい。