

タゾバクタム/ピペラシリン・バンコマイシン併用群と メロペネム・バンコマイシン併用群の急性腎障害発症リスクの比較検討

川村ひとみ^{1,5)}・坂本 拓也^{1,5)}・斎藤 寿哉^{2,5)}・諏訪真知子^{2,5)}
服部万里子^{2,5)}・熊澤美紀子^{3,5)}・遠藤 洋子^{3,5)}・戸島 洋一^{4,5)}

Risk of Acute Kidney Injury to Patients on Concomitant Tazobactam/piperacillin and Vancomycin Compared to Those on Meropenem and Vancomycin

Hitomi KAWAMURA^{1,5)}, Takuya SAKAMOTO^{1,5)}, Toshiya SAITO^{2,5)}, Machiko SUWA^{2,5)},
Mariko HATTORI^{2,5)}, Mikiko KUMAZAWA^{3,5)}, Yoko ENDO^{3,5)} and Hirokazu TOJIMA^{4,5)}

¹⁾Department of Pharmacy, Tokyo Rosai Hospital, ²⁾Department of Clinical Laboratory, Tokyo Rosai Hospital,

³⁾Department of Nursing, Tokyo Rosai Hospital, ⁴⁾Department of Respiratory Medicine, Tokyo Rosai Hospital,

⁵⁾Infection Control Team, Tokyo Rosai Hospital

(2018年9月26日受付・2019年1月31日受理)

要 旨

タゾバクタム/ピペラシリン (TAZ/PIPC) とバンコマイシン (VCM) の併用療法が他の広域抗菌薬と VCM の併用療法と比べ、急性腎障害 (AKI) を引き起こすことが海外で報告されている。そこで、AKI 発症リスクについてメロペネム (MEPM) との併用療法と比較検討した。AKI 発症率は TAZ/PIPC+VCM 32.0%、MEPM+VCM 7.9% と有意な差を認めた。多変量解析では AKI 発症のリスク因子として TAZ/PIPC 使用のみ有意な因子 (オッズ比 6.77, 95%CI: 1.43-32.09) となった。TAZ/PIPC+VCM 併用療法では VCM トラフ値に関わらず腎機能を注意深く監視する必要がある。

Key words : タゾバクタム/ピペラシリン, バンコマイシン, メロペネム, 併用療法, 急性腎障害

タゾバクタム/ピペラシリン (TAZ/PIPC) とバンコマイシン (VCM) の併用療法は、VCM 単剤あるいは他のβラクタム系広域抗菌薬と VCM の併用療法と比較し、急性腎障害 (AKI) を発症するリスクが高いことが海外で報告されている¹⁾。TAZ/PIPC+VCM の併用療法はわが国でも広く行われているが、AKI の発症に着目した本邦からの報告は小児を対象とした研究²⁾ のみである。また、海外からの報告の母集団の年齢や体格は、高齢者の多い日本とは異なっている。当院では、同等のスペクトラムを有するカルバペネム系抗菌薬メロペネム (MEPM) と VCM の併用療法がしばしば行われている

ため、TAZ/PIPC+VCM 併用療法と MEPM+VCM 併用療法の AKI 発症リスクについて比較検討した。

2012年9月から2018年3月までの期間に、TAZ/PIPC+VCM 併用療法または MEPM+VCM 併用療法が行われた入院患者を抽出し、それぞれ TPV 群、MV 群とした。電子カルテを用い、年齢、体重、性別、併用療法開始前の血清 Cr 値 (sCr)、VCM トラフ値、30 日以内死亡、腎毒性薬剤使用、糖尿病、心不全、悪性腫瘍、昇圧剤使用、中心静脈栄養 (TPN) 使用、血液培養、併用療法の原因となった推定感染症について後方視的に調査した。腎毒性薬剤は、薬剤性腎障害診療ガイドライン 2016 に薬剤性腎障害原因薬物として記載されているものとした。透析患者、併用療法期間が 48 時間以内、併用療法開始前の sCr が基準値上限以上 (男性 1.2 mg/dL 以上、女性 1.0 mg/dL 以上)、VCM トラフ値が未測定の場合は除外した。AKI の定義は KDIGO による AKI

¹⁾独立行政法人労働者健康安全機構東京労災病院薬剤部, ²⁾独立行政法人労働者健康安全機構東京労災病院中央検査部, ³⁾独立行政法人労働者健康安全機構東京労災病院看護部, ⁴⁾独立行政法人労働者健康安全機構東京労災病院呼吸器内科, ⁵⁾独立行政法人労働者健康安全機構東京労災病院院内感染対策チーム

表1 両群の患者背景とAKI発症例数

	TPV群 n=25 (%)	MV群 n=63 (%)	p値
年齢 (歳)	78.3±10.6	72.9±13.7	0.11
体重 (kg)	49.6±11.9	53.3±14.7	0.34
男性/女性 (人)	21/4	36/27	<0.05
sCr値 (mg/dL)	0.71±0.24	0.62±0.19	0.12
VCMトラフ値 (µg/mL)	15.7±8.2	14.5±6.4	0.75
30日以内死亡 (人)	2 (8.0)	6 (9.5)	0.82
腎毒性薬剤使用 (人)	12 (48.0)	33 (52.4)	0.71
糖尿病 (人)	6 (24.0)	10 (15.9)	0.37
心不全 (人)	6 (24.0)	5 (8.0)	<0.05
悪性腫瘍 (人)	8 (32.0)	11 (17.5)	0.13
昇圧剤使用 (人)	3 (12.0)	2 (3.2)	0.14
TPN使用 (人)	15 (60.0)	26 (41.3)	0.16
血液培養陽性例 (人)	10 (40.0)	20 (31.7)	0.46
推定感染症 (混合感染による重複あり)			
カテーテル感染症 (人)	1 (4.0)	8 (12.7)	0.22
呼吸器感染症 (人)	15 (60.0)	16 (25.4)	<0.01
消化器感染症 (人)	4 (16.0)	11 (17.5)	0.87
中枢神経感染症 (人)	0	13 (20.6)	<0.05
尿路感染症 (人)	0	3 (4.8)	0.55
皮膚軟部組織感染症 (人)	1 (4.0)	7 (11.1)	0.29
骨・関節感染症 (人)	2 (8.0)	3 (4.8)	0.55
発熱性好中球減少症 (人)	1 (4.0)	0	0.11
フォーカス不明 (人)	2 (8.0)	8 (12.7)	0.53
AKI発症者数 (人)	8 (32.0)	5 (7.9)	<0.01

Mean±S.D

表2 AKI発症群と非発症群の比較

(1) 単変量解析			
	AKIあり n=13 (%)	AKIなし n=75 (%)	p値
年齢 (歳)	80.0±10.4	73.5±13.3	0.08
体重 (kg)	52.2±11.6	52.2±14.5	0.84
男性/女性 (人)	9/4	48/27	0.98
sCr (mg/dL)	0.69±0.26	0.63±0.20	0.63
VCMトラフ値 (µg/mL)	14.8±7.9	14.8±6.8	0.72
腎毒性薬剤使用 (人)	9 (69.2)	36 (48.0)	0.16
糖尿病 (人)	2 (15.4)	14 (18.7)	0.78
心不全 (人)	3 (23.1)	8 (10.7)	0.21
悪性腫瘍 (人)	3 (23.1)	16 (21.3)	0.89
昇圧剤使用 (人)	2 (15.4)	3 (4.0)	0.10
TPN使用 (人)	8 (61.5)	33 (44.0)	0.24
TAZ/PIPC使用 (人)	8 (61.5)	17 (22.7)	<0.01
(2) 二項ロジスティック回帰分析 (AKI発症)			
	オッズ比	95%CI	p値
年齢	1.08	0.99-1.16	0.06
体重	1.05	0.99-1.12	0.13
腎毒性薬剤使用	3.89	0.86-17.60	0.08
糖尿病	0.19	0.02-2.05	0.17
昇圧剤使用	9.92	0.64-152.84	0.10
TAZ/PIPC使用	6.77	1.43-32.09	0.02

Mean±S.D

診断基準³⁾を用い、sCrが48時間以内に0.3 mg/dL以上上昇した場合もしくはsCrが7日以内に1.5倍以上上昇した場合とした。VCMトラフ値は、AKI発症例では発症直前の値、非発症例では併用期間中の最大値とした。群間の男女比、AKI発症の有無はFisherの直接確率検定、その他の比較はMann-WhitneyのU検定を行った。また、AKI発症のリスク因子を検討するため、目的変数をAKI発症として二項ロジスティック回帰分析(変数減少法、除去基準p値0.2)を行った。なお、本研究は東京労災病院倫理委員会の審査を受けている(承認番号30-2)。

TPV群25例、MV群63例が抽出された(表1)。両群間でVCMトラフ値に有意差はなかったが、AKIを発症した患者はTPV群8例(32.0%)、MV群5例(7.9%)で、有意にTPV群で多かった。AKI発症群と非発症群との比較ではTAZ/PIPC使用のみが有意な因子であり、二項ロジスティック回帰分析においてもTAZ/PIPCのみがAKI発症のリスク因子となった(表2)。

2014年以降欧米よりTAZ/PIPC+VCM併用療法によるAKIリスクについての報告が相次いでおり、メタアナリシスによってもそのリスクがVCM単独治療やセフェピムあるいはMEPMとの併用に比べて高いとされている⁴⁾。今回の検討では、VCMの血中濃度に関わらず、TPV群のAKI発症率は、MV群に比べ約4倍であった。TAZ/PIPC+VCM併用療法を選択する際には、AKI発症リスクを含めた検討が必要であり、VCMトラフ値に関わらず3日に1度程度の採血を行う等、医師と薬剤師双方から腎機能を注意深く監視する必要がある。

本研究は後方視的なものであり薬剤を選択する段階でバイアスが加わった可能性は否定できないが、多変量解析においてもTAZ/PIPCのみが有意なAKI発症のリス

ク因子となった。今回抽出された集団の年齢、体重は既報¹⁾(50歳代、70 kg台)よりも高齢低体重と日本の高齢社会を反映したものであったが、TAZ/PIPC+VCMによるAKI発症率は32%であり既報(29%)とほぼ同等であった。腎障害発症は、全身管理をより困難なものにするため、重症感染症などにおいて抗菌薬選択の一助になると考える。本検討は、単施設での後方視的な実態調査のため、両群間で心不全の症例数や推定感染症に差があり、検討症例数も少なかった。今後、症例数を蓄積してさらに検討を行う必要がある。

利益相反自己申告：申告すべきものなし。

文 献

- 1) Navalkele B, Pogue JM, Karino S, Nishan B, Salim M, Solanki S, *et al.*: Risk of acute kidney injury to patients on concomitant vancomycin and piperacillin-tazobactam compared to those on vancomycin and cefepime. *Clin Infect Dis* 2017; 64: 116-23.
- 2) 齊藤順平, 小村 誠, 寺門浩之, 石川洋一: 小児におけるバンコマイシンとタゾバクタム/ピペラシリンの単独および併用投与時における腎機能への影響評価—単施設後方視的研究—. *医療薬学* 2015; 41(9): 612-23.
- 3) AKI(急性腎障害)診療ガイドライン作成委員会: 急性腎障害(AKI)診療ガイドライン2016. *日腎会誌* 2017; 59(4): 419-533.
- 4) Hammond DA, Smith MN, Li C, Hayes SM, Lusardi K, Bookstaver PB: Systematic review and metaanalysis of acute kidney injury associated with concomitant vancomycin and piperacillin/tazobactam. *Clin Infect Dis* 2017; 64: 666-74.

[連絡先：〒143-0013 東京都大田区大森南 4-13-21
独立行政法人労働者健康安全機構東京労災病院薬剤部
川村ひとみ
E-mail: hitomikawamura1113@gmail.com]

Risk of Acute Kidney Injury to Patients on Concomitant Tazobactam/piperacillin and Vancomycin Compared to Those on Meropenem and Vancomycin

Hitomi KAWAMURA^{1,5)}, Takuya SAKAMOTO^{1,5)}, Toshiya SAITO^{2,5)}, Machiko SUWA^{2,5)},
Mariko HATTORI^{2,5)}, Mikiko KUMAZAWA^{3,5)}, Yoko ENDO^{3,5)} and Hirokazu TOJIMA^{4,5)}

¹⁾*Department of Pharmacy, Tokyo Rosai Hospital,* ²⁾*Department of Clinical Laboratory, Tokyo Rosai Hospital,*

³⁾*Department of Nursing, Tokyo Rosai Hospital,* ⁴⁾*Department of Respiratory Medicine, Tokyo Rosai Hospital,*

⁵⁾*Infection Control Team, Tokyo Rosai Hospital*

Abstract

Overseas reports indicate that combination therapy with tazobactam/piperacillin (T/P) and vancomycin (VCM) frequently causes acute kidney injury (AKI). In this study, we retrospectively compared AKI frequency in cases receiving T/P + VCM and those receiving meropenem (MEPM) and VCM, another combination used in our hospital for empiric similar coverage. AKI incidence in the T/P + VCM (Eight of 25 cases; 32.0%) was significantly higher than that in the MEPM + VCM (five of 63 cases; 7.9%). A multivariate analysis identified T/P use as the only independent risk factor for AKI (odds ratio 6.77, 95%CI 1.43-32.09). Kidney function should be monitored carefully when T/P + VCM is used regardless of VCM trough values.

Key words: tazobactam/piperacillin, vancomycin, meropenem, combination therapy, acute kidney injury