

〈原 著〉

Geriatric Nutritional Risk Index を指標としたバンコマイシンによる 腎機能障害発現割合と血中トラフ濃度の比較検討

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

Association between Serum Trough Concentration of Vancomycin and Vancomycin-induced Renal Dysfunction Based on the Geriatric Nutritional Risk Index

Yoshihiko MATSUKI¹⁾, Haruna MATSUMOTO²⁾, Ken-ichi SAKO²⁾,
Miki YAJIMA³⁾, 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

(2020年5月9日受付・2020年7月27日受理)

要 旨

重症感染症では、低蛋白血症や低アルブミン血症を合併していることが多く感染症治療を難治化させる要因とされている。GNRIは、%IBWとAlbを用いた高齢者の栄養評価法で、重症化を判断する指標として有用性が示されているが、VCMによる腎機能障害との関係性については明らかとなっていない。本研究は、GNRIとVCMによる腎機能障害発現割合との関係性について調査し、目標トラフ域設定の個別化にGNRIを活用する方法論を検討した。対象は、VCMの投与を受けた293例とした。解析方法は、腎機能障害非発現群/発現群を分けるGNRI閾値をCART分析、ROC曲線により探索した。得られた閾値を使用しHigh GNRI群とLow GNRI群の2群に分け、トラフ値<20 µg/mL群、20~25 µg/mL群、≥25 µg/mL群で生存時間解析を行った。High GNRI≥68群(163例)は、トラフ値<20群と20~25群では腎機能障害発現率に有意差はなかった(p=0.66)。Low GNRI<68群(130例)では、トラフ値20~25群は、トラフ値<20群と比較して腎機能障害発現率は高かった(p<0.01)。Low GNRI群は、安全性の面からトラフ値>20 µg/mLは推奨できないというガイドラインの結果と一致したが、High GNRI群ではトラフ値の上限を25 µg/mLまで許容できる可能性が示唆された。

Key words : バンコマイシン塩酸塩, Geriatric Nutritional Risk Index, therapeutic drug monitoring, 腎機能障害

序 文

Therapeutic drug monitoring (TDM) 対象抗菌薬の多くは抗菌薬 TDM ガイドラインで目標治療域が設定されているが、患者の状態に応じて柔軟な目標域を検討で

きれば、治療成績の向上が期待される。我々は、これまでにアミカシンの有害事象とトラフ値の関係性を検討し、高用量が必要であるがトラフ値の上昇が懸念される症例に対して新たな評価法を提案し、その治療上の有用性を報告した¹⁾。バンコマイシン (Vancomycin : VCM) の目標トラフ域は、TDM ガイドラインをもとに10~20 µg/mLと設定するのが通例であるが、菌血症、心内膜炎、骨髄炎、髄膜炎、肺炎、重症皮膚軟部組織感染など

¹⁾上尾中央医科グループ柏厚生総合病院薬剤科, ²⁾日本薬科大学実務薬学分野, 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

の複雑性感染症の治療では、トラフ値として15~20 µg/mLを目標に投与量の調整が必要とされる²⁻⁴⁾。しかし、トラフ値20 µg/mL以上では腎機能障害の発現が高率となるため、初回目標トラフ値は10~15 µg/mLとし、最終的目標値を15~20 µg/mLにすることが推奨されている⁵⁾。一方、初期治療の遅れは、感染症の重症化や難治化の原因となる。トラフ上限を25 µg/mL程度まで許容できる患者群を特定し、治療開始時から15~20 µg/mLを目標とした投与設計が可能となれば、VCMによる治療成功率の向上が期待できる。VCMの腎機能障害発現の危険因子の一つに重症感染症がある⁶⁾。重症感染症では、低蛋白血症や低アルブミン血症を合併していることが多く感染症治療を難治化させる要因の一つであることが報告されている⁷⁾。Geriatric Nutritional Risk Index (GNRI)は、理想体重比(ideal body weight : %IBW)と血清アルブミンを用いた高齢者の栄養評価法で、透析患者や心不全患者の重症化を判断する指標として有用性が示されているが、VCMによる腎機能障害との関係性については明らかとなっていない⁸⁻¹⁰⁾。

そこで本研究は、GNRIとVCMによる腎機能障害発現割合との関係性について調査し、目標トラフ域設定の個別化にGNRIを活用する方法論の検討を行った。

材料と方法

1. 対象

柏厚生総合病院において2013年5月から2020年2月に敗血症やカテーテル関連血流感染症、肺炎、皮膚軟部組織感染症、骨髄炎、術後感染症等の治療としてVCMを使用し、血中濃度を測定した293例を対象とした。除外した患者は、血液透析(HD)患者、持続的腎代替療法(CRRT)施行患者、血液検査の測定項目が不十分な患者7例とした。

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)、VCMトラフ血中濃度、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)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(aspartate aminotransferase increased : AST)、アラニンアミノトランスフェラーゼ(alanine aminotransferase increased : ALT)、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)〕とした。また腎機能低下の原因になる併用薬〔TAZ/PIPC(tazobactam/piperacillin)、AGs(aminoglycoside antibiotics)、利尿薬、非ステロイド性抗炎症薬(non-steroidal anti-

inflammatory drugs : NSAIDs)、アセトアミノフェン、アンジオテンシン変換酵素阻害剤(Angiotensin converting enzyme : ACE阻害剤)、アンジオテンシンII受容体拮抗剤(Angiotensin II Receptor Blocker : ARB)、カテコールアミン系薬剤(ドパミン塩酸塩、ドブタミン塩酸塩、アドレナリン、ノルアドレナリン)、免疫抑制薬、抗がん剤、造影剤〕と合併疾患(心疾患、腎疾患、肝疾患、糖尿病、悪性腫瘍、敗血症)の有無に関して確認をした。併用薬の抽出基準は、VCM投与期間中の使用薬剤とし、抗がん剤については、癌化学療法クール内の休薬期間も併用期間とした。

3. GNRI (geriatric nutritional risk index)

GNRIは、Bouillanneらが発表した評価法⁸⁾を用いて算出した。なお、理想体重はBMIが22となる体重とし、現体重/理想体重が1以上の場合は、現体重/理想体重を1としてGNRIを算出した。またGNRIをVCMによる腎機能障害発現割合の指標として65歳未満の症例にも使用できるか検証するため、患者を65歳未満と65歳以上に分け、GNRIデータを平滑化関数によるカーネル分布により比較した。

$$\text{GNRI} = 14.89 \times \text{血清アルブミン (g/dL)} + 41.7 \times (\text{現体重/理想体重})$$

$$= 14.89 \times \text{血清アルブミン (g/dL)} + 41.7 \times \text{BMI}/22$$

4. 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)に行った。薬物血中濃度測定法は、血清をアボットジャパン合同会社のバンコマイシンキット アーキテクト[®]・バンコマイシンSTを用いて化学発光免疫測定法(Chemiluminescent Immunoassay)(測定範囲:3.0~100.0 µg/mL)で血中濃度を測定した。

5. 腎機能障害の診断基準

VCM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、連続してCrが投与前の ≥ 0.5 mg/dL、または $\geq 50\%$ 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、日本化学療法学会の抗菌薬による治験症例における副作用、臨床検査値異常の判定基準を用いてCrが施設正常域(上限1.02 mg/dL、下限0.53 mg/dL)であることを確認し採用とした¹¹⁾。

6. データ解析法

腎機能障害非発現群/発現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。腎機能障害の発現割合とGNRIとの関係性についての検討はCART(classification and regression tree)分析、ROC曲線(receiver operating characteristic curve)、ロジスティック回帰分析を使用した。CART分析とROC曲線により腎機能障害非発現群/発

現群を分ける GNRI 閾値の探索を行った。また GNRI を 65 歳未満の症例にも使用できるか検証するため、患者を 65 歳未満と 65 歳以上に分け、CART 分析により GNRI 閾値を比較した。次に ROC 曲線から得られた閾値を使用し High GNRI 群と Low GNRI 群の 2 群に分け、ロジスティック回帰分析により各トラフ値 (15 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ・20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ・25 $\mu\text{g}/\text{mL}$) における腎機能障害の発現割合とその信頼区間を比較した¹⁾。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。

High GNRI 群と Low GNRI 群の腎機能障害発現率の分析は、トラフ値 <20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 群, 20~25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 群, ≥ 25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 群の 3 群に分け、カプラン・マイヤー法 (Kaplan-Meier method) を用いて生存時間曲線を描画し Holm の方法で生存時間解析を行った。また境界内平均生存時間 (restricted mean survival time: RMST) を用いて High GNRI 群と Low GNRI 群の平均時間曲線下面積を比較した^{12,13)}。境界時間 τ は、VCM が使用されることが多い疾患の治療期間 (菌血症: 10~14 日, 髄膜炎: 10~14 日, 肺炎: 14~21 日, 心内膜炎: 28~42 日, 骨髄炎: 42 日) を参考に 14 日, 21 日, 28 日, 35 日, 42 日とした¹⁴⁾。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, JASP ver 0.11.1 を使用した。RMST の解析には R library の survRM2 を使用した。

7. 倫理的配慮

本研究は柏厚生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: 1900-42)

結 果

1. 患者背景と治療開始時の検査値

対象患者 293 例は腎機能障害非発現群 256 例 (87.4%), 腎機能障害発現群 37 例 (12.6%) の 2 群に分類された (表 1)。対象者の身長, 体重, BMI, Cr には, 腎機能障害非発現群と腎機能障害発現群の間に有意差は認められなかったが, 年齢と GNRI で有意差が認められた。血液生化学的検査値では, Alb が腎機能障害非発現群で有意に高値であった。BUN と Cr には, 両群間に有意差は認められなかった (表 1)。腎機能低下の原因になる合併疾患と併用薬については, 悪性腫瘍と敗血症, NSAIDs で有意差が認められた (表 1)。

2. VCM の血中濃度測定結果と投与量・投与日数

VCM のトラフ値は, 腎機能障害非発現群で 13.4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ [3.1-50.4 $\mu\text{g}/\text{mL}$] (中央値 [範囲]), 腎機能障害発

現群で 22.7 $\mu\text{g}/\text{mL}$ [8.7-54.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$] であり, 腎機能障害発現群の方が有意に高値であった (表 1)。投与量 (Dose/day) は, 腎機能障害非発現群で 1000 mg [167-4000 mg], 腎機能障害発現群で 1000 mg [375-4000 mg] であり, 両群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現群で 13 日 [3-56 日], 腎機能障害発現群で 11 日 [4-56 日] であり, 両群間に有意差は認められなかった (表 1)。

3. 腎機能障害に関するリスク因子の解析結果

腎機能障害非発現群と腎機能障害発現群を比較し有意差の認められた項目からステップワイズ法を用いて説明変数の選択を行った。その結果, 年齢, GNRI, トラフ値, 悪性腫瘍, 敗血症, NSAIDs がリスク因子として選択された。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, GNRI, トラフ値, 悪性腫瘍, 敗血症, NSAIDs が腎機能障害の独立した因子となった (表 2)。

4. CART 分析と ROC 曲線による GNRI 閾値の決定

腎機能障害非発現群と腎機能障害発現群の GNRI から閾値の探索を行った。CART 分析では, ルートノード (ノード 0) は腎機能障害非発現群/腎機能障害発現群の 2 クラスで構成し, GNRI を変数とした決定木を構築した。その結果ルートノードを分割する閾値は 82.1 [GNRI ≥ 82.1 (腎機能障害非発現群 36 例・腎機能障害発現群 0 例), GNRI < 82.1 (腎機能障害非発現群 220 例・腎機能障害発現群 37 例)] であった。また 82.1 以下のノード (ノード 1) を分割する閾値は 67.8 [GNRI ≥ 67.8 (腎機能障害非発現群 150 例・腎機能障害発現群 14 例), GNRI < 67.8 (腎機能障害非発現群 106 例・腎機能障害発現群 23 例)] となった。次に ROC 曲線を用いて腎機能障害非発現群と腎機能障害発現群を分ける閾値を探索した。その結果, 閾値は 67.8, AUC 0.61 となった。これらの結果から GNRI を High GNRI ≥ 68 群 (163 例) と Low GNRI < 68 群 (130 例) の 2 群に分別した。

5. 65 歳未満と 65 歳以上の GNRI データの比較

65 歳未満 (男性 29 例, 女性 8 例) と 65 歳以上 (男性 117 例, 女性 139 例) に分け, GNRI データを平滑化関数によるカーネル分布により比較した (図 1)。その結果, 男性では 65 歳以上でやや下方に移動しているものの 65 歳未満と交差する領域は大きかった。女性では, 65 歳未満と 65 歳以上でほぼ同等であった。GNRI を VCM による腎機能障害の指標とした場合には, 65 歳未満と 65 歳以上の患者で大きな乖離は認められなかった。次に 65 歳未満の症例でも GNRI が腎機能障害に関するリスク因子となるか検証するためロジスティック回帰分析を行った。その結果, オッズ比 (95% 信頼区間) は 65 歳未満 0.89 (0.8-0.99), 65 歳以上 0.96 (0.92-0.99) であり, とともに腎機能障害のリスク因子となった ($p < 0.05$)。

表 1 腎機能障害非発現群/発現群の患者背景

	腎機能障害非発現群 (n=256)	腎機能障害発現群 (n=37)	p 値
年齢 (歳)	82 [18-101]	78 [18-96]	0.034 ^{†)}
性別 (M/F)	126/130	20/17	—
身長 (cm)	155 [131-182]	158 [132-183]	0.863 ^{†)}
体重 (kg)	46.0 [25-90]	43.2 [26.7-80.6]	0.463 ^{†)}
BMI	18.9 [10.9-32.3]	18.30 [13.4-30.0]	0.267 ^{†)}
GNRI	70.0 [42.4-104.2]	66.6 [38.1-81.9]	0.028 ^{†)}
Ccr (mL/min)	55.4 [7.6-120]	71.8 [8.5-120]	0.176 ^{†)}
血液一般検査値			
WBC×10 ³ (/μL)	89.5 [9-423]	124.0 [8-479]	0.008 ^{†)}
RBC×10 ⁶ (/μL)	333.5 [196-543]	311.0 [211-422]	0.111 ^{†)}
Hb (g/dL)	10.0 [5.5-22.5]	9.0 [6.1-12.7]	0.074 ^{†)}
Plt×10 ⁴ (/μL)	22.0 [3.4-70.2]	22.0 [2.2-61.2]	0.328 ^{†)}
血液生化学的検査値			
Alb (g/dL)	2.2 [0.8-4.3]	2.1 [0.8-3.2]	0.037 ^{†)}
AST (IU/L)	28 [7-1121]	28 [9-259]	0.707 ^{†)}
ALT (IU/L)	21 [2.0-943]	25 [5.0-348]	0.371 ^{†)}
BUN (mg/dL)	18.4 [1.2-89.2]	16.8 [5.7-88.7]	0.873 ^{†)}
Cr (mg/dL)	0.68 [0.26-4.1]	0.61 [0.21-4.0]	0.222 ^{†)}
CRP (mg/dL)	7.2 [0.1-37.8]	9.5 [0.4-33.8]	0.086 ^{†)}
Dose/day (mg)	1000 [167-4000]	1000 [375-4000]	0.198 ^{†)}
トラフ値 (μg/mL)	13.4 [3.1-50.4]	22.7 [8.7-54.5]	<0.0001 ^{†)}
投与日数	13 [3-56]	11 [4-56]	0.825 ^{†)}
トラフ濃度測定日 ^{§)}	4.5 [3-45]	5.0 [3-30]	—
VCM 開始前 Cr 測定日 ^{§)}	1.0 [−7-38]	1.0 [−3-26]	—
VCM 終了後 Cr 測定日 ^{§)}	11.0 [3-59]	12.0 [4-33]	—
合併症			
心疾患	151 (59.0%)	18 (48.6%)	0.312 ^{†)}
腎疾患	36 (14.1%)	5 (13.5%)	1.0 ^{†)}
肝疾患	23 (9.0%)	4 (10.8%)	0.956 ^{†)}
糖尿病	58 (22.7%)	12 (32.4%)	0.273 ^{†)}
悪性腫瘍	54 (21.1%)	17 (45.9%)	0.002 ^{†)}
敗血症	13 (5.1%)	7 (18.9%)	0.006 ^{†)}
併用薬			
TAZ/PIPC	22 (8.6%)	4 (10.8%)	0.893 ^{†)}
Aminoglycosids	7 (2.7%)	3 (8.1%)	0.231 ^{†)}
利尿薬	97 (37.9%)	17 (45.9%)	0.448 ^{†)}
NSAIDs [定期使用/頓用]	42 [28/14] (16.4%)	13 [7/6] (35.1%)	0.012 ^{†)}
アセトアミノフェン	51 (19.9%)	6 (16.2%)	0.756 ^{†)}
ACE 阻害剤	5 (2.0%)	2 (5.4%)	0.217 ^{†)}
ARB	35 (13.7%)	5 (13.5%)	1.0 ^{†)}
ST	6 (2.3%)	0 (0%)	0.749 ^{†)}
カテコラミン	32 (12.5%)	7 (18.9%)	0.415 ^{†)}
免疫抑制剤	4 (1.6%)	0 (0%)	0.994 ^{†)}
抗がん剤 ^{¶)}	14 (5.5%)	2 (5.4%)	1.0 ^{†)}
造影剤	20 (7.8%)	5 (13.5%)	0.398 ^{†)}

Median [range] ^{†)} Mann-Whitney の U 検定 ^{‡)} χ^2 検定 ^{§)} 投与開始日を day1 とした.

^{¶)} アルキル化薬+抗がん性抗生物質：4 件, 代謝拮抗薬：4 件, ホルモン療法薬：3 件, 白金製剤+代謝拮抗薬：2 件, 微小管阻害薬：2 件, 微小管阻害薬+抗体療法薬：1 件

CART 分析によるルートノードを分割する閾値は 65 歳未満 82.4, 65 歳以上 81.9 であった. ノード 1 を分割する閾値は 65 歳未満 67.6, 65 歳以上 67.8 と同様な結果が得られた.

6. ロジスティック回帰分析による解析結果

High GNRI 群の回帰モデルのパラメータ推定値 (標準誤差) は, 切片が[§] -4.464 (0.715), 偏回帰係数が[§] 0.113 (0.031) であり, とともに 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-6.539~-3.138, 偏回帰係数が0.048~0.206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2)。

Low GNRI群の回帰モデルのパラメータ推定値(標準誤差)は, 切片が-3.476 (0.617), 偏回帰係数が0.107 (0.030)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-5.310~-2.365, 偏回帰係数が0.050~0.210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2)。

High GNRI群とLow GNRI群のロジスティック回帰分析により得られた回帰曲線に各トラフ値(15 $\mu\text{g/mL}$ ・20 $\mu\text{g/mL}$ ・25 $\mu\text{g/mL}$)をあてはめた。その結果, 腎機能障害発現割合の平均値(95%信頼区間)は, それぞ

れHigh GNRI群5.9% (2.9-11.4), 9.9% (5.4-17.4), 16.1% (8.5-28.4), Low GNRI群13.3% (8.3-20.7), 20.8% (14.0-29.8), 31.0% (19.8-44.9)であった(図2)。

7. High GNRI群とLow GNRI群の腎機能障害発現率と発現期間の分析

High GNRI群とLow GNRI群に分け, トラフ値 $< 20 \mu\text{g/mL}$ 群, $20 \sim 25 \mu\text{g/mL}$ 群, $\geq 25 \mu\text{g/mL}$ 群の3群に分け, カプラン・マイヤー法(Kaplan-Meier method)を用いて生存時間曲線を描画しHolmの方法で腎機能障害発現率を比較した。High GNRI群では, トラフ値 $< 20 \mu\text{g/mL}$ 群と $20 \sim 25 \mu\text{g/mL}$ 群では腎機能障害非発現率に有意差は認められなかった($p = 0.66$)。トラフ値 $\geq 25 \mu\text{g/mL}$ 群は, トラフ値 $< 20 \mu\text{g/mL}$ 群と $20 \sim 25 \mu\text{g/mL}$ 群を比較し腎機能障害非発現率は有意に低かった($p < 0.05$)(図3)。一方, Low GNRI群では, トラフ値 $20 \sim 25 \mu\text{g/mL}$ 群と $\geq 25 \mu\text{g/mL}$ 群は, トラフ値 $< 20 \mu\text{g/mL}$ 群と比較して有意に腎機能障害非発現率は低かった($p < 0.01$)。トラフ値 $20 \sim 25 \mu\text{g/mL}$ 群と $\geq 25 \mu\text{g/mL}$ 群では, 腎機能障害非発現率に有意差は認められなかった($p = 0.77$)(図3)。次にHigh GNRI群とLow GNRI群でトラフ値 $20 \sim 25 \mu\text{g/mL}$ 群に腎機能障害非発現割合に差があるかRMSTを用いて比較した(図4)。その結果, 平均時間曲線下面積は, 14日(Low GNRI群: 11.74日, High GNRI群: 13.79日, Low GNRI群/High GNRI群: 0.851), 21日(15.62日, 20.26日, 0.771), 28日(19.39日, 26.1日, 0.743), 35日(22.44日, 31.87日, 0.704), 42日(24.96日, 37.63日, 0.663)と, すべての期間で

表2 腎機能障害に関連する危険因子

危険因子	Multivariate logistic regression analyses		
	Odds Ratio	95%CI	p 値
年齢	0.97	0.94-1.00	0.052
GNRI	0.96	0.92-0.99	0.039
トラフ値	1.12	1.07-1.17	< 0.01
悪性腫瘍	3.90	1.66-9.32	< 0.01
敗血症	7.98	2.15-28.78	< 0.01
NSAIDs	2.94	1.10-7.71	0.028

GNRI : Geriatric Nutritional Risk Index, NSAIDs : non-steroidal anti-inflammatory drugs

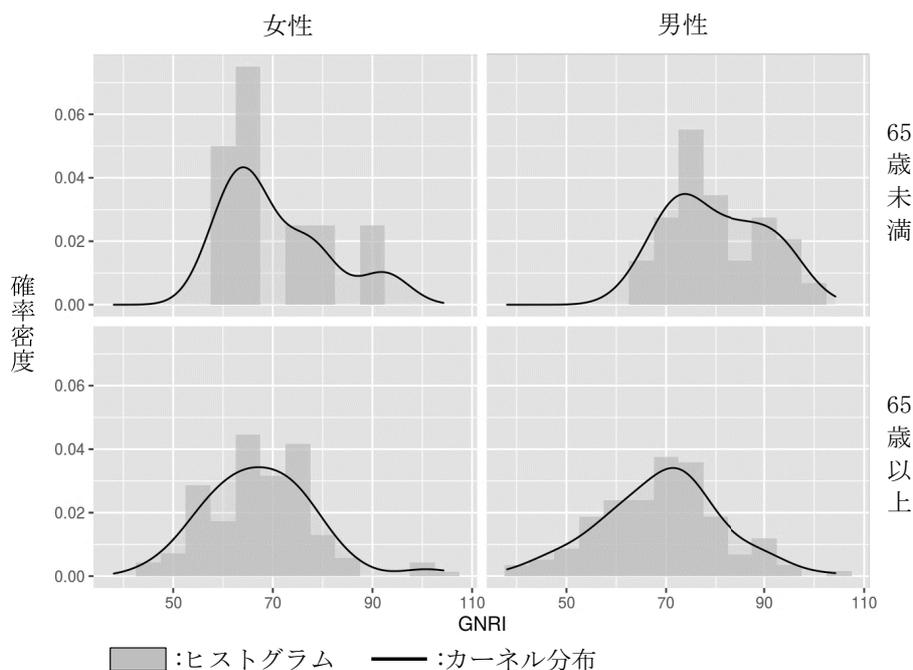
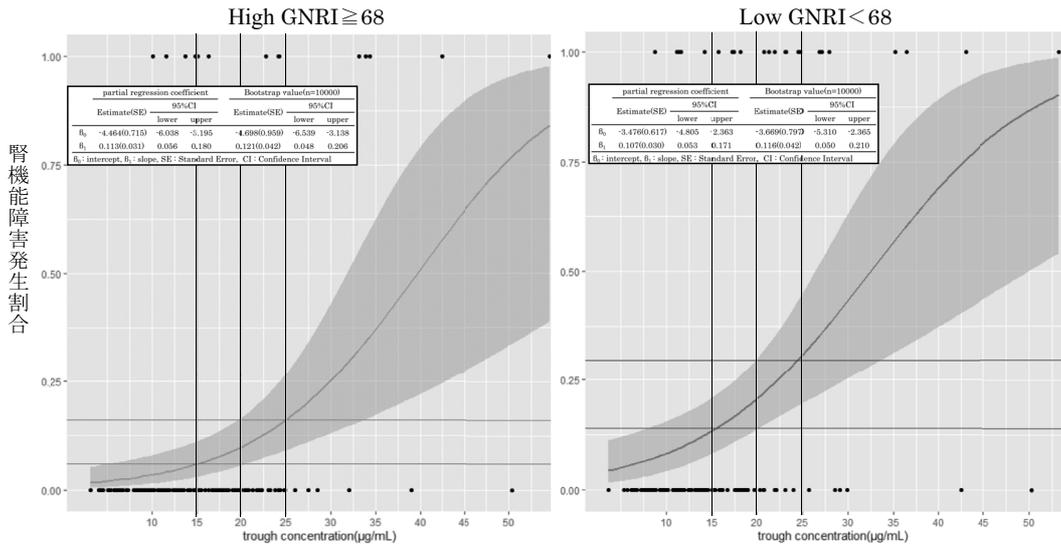


図1 年齢と性別の層別化によるGNRIのデータ分布



GNRI ≥ 68 と GNRI < 68 のトラフ血中濃度と腎機能障害発現率(95%信頼区間)

- | | |
|-------------------------------------|--------------------------------------|
| ① 15 µg/mL : 5.9% (95%CI:2.9~11.4) | ① 15 µg/mL : 13.3% (95%CI:8.3~20.7) |
| ② 20 µg/mL : 9.9% (95%CI:5.4~17.4) | ② 20 µg/mL : 20.8% (95%CI:14.0~29.8) |
| ③ 25 µg/mL : 16.1% (95%CI:8.5~28.4) | ③ 25 µg/mL : 31.0% (95%CI:19.8~44.9) |

図2 High GNRI 群と Low GNRI 群を比較したロジスティック回帰分析のグラフ

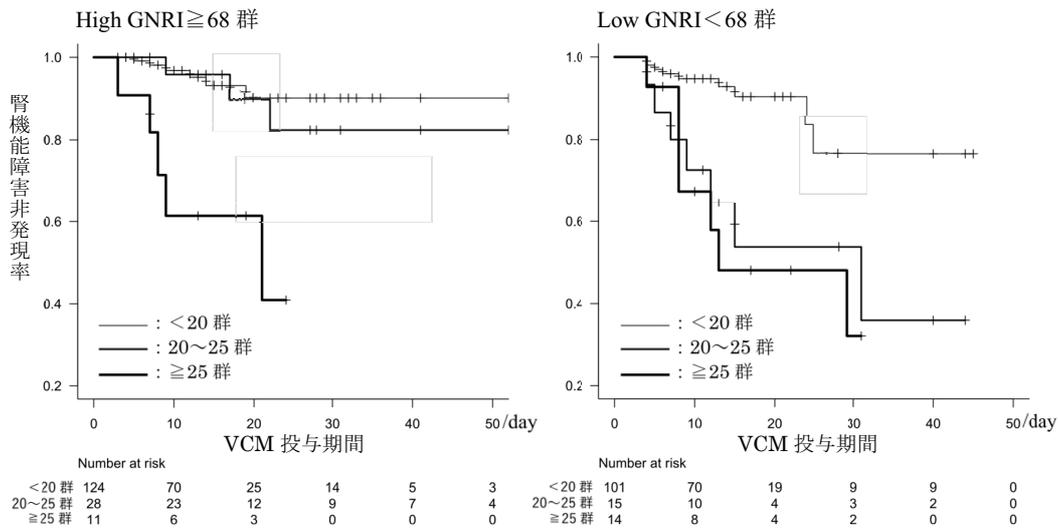


図3 High GNRI 群と Low GNRI 群を比較した Kaplan-Meier 生存プロット

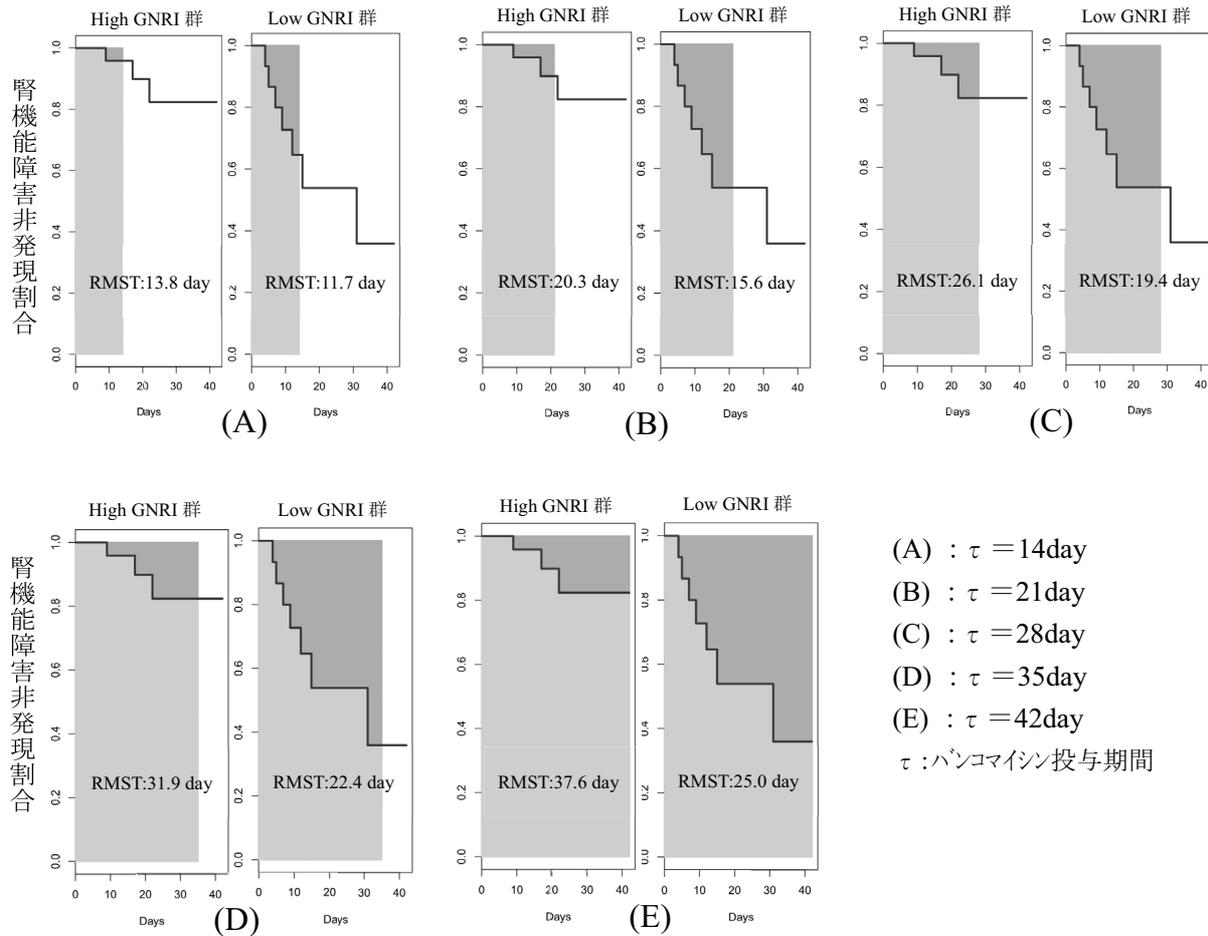
有意差が認められた (p<0.05) (表3)。

考 察

MRSA 感染症に対して使用される注射用抗菌薬は、VCM、アルベカシン、テイコプラニン、リネゾリド、ダプトマイシンがある。VCMは、使用経験の豊富さとTDMにより治療効果や副作用をモニタリングすることが可能なため、多くの疾患でMRSA感染症の第一選択薬となっている¹⁵⁾。一方で、VCM耐性黄色ブドウ球菌の出現や最小発育阻止濃度(MIC)が徐々に上がるMIC

creep、重症感染症に対する目標トラフ値の高濃度化といった問題があり、適正な投与管理が求められている¹⁶⁾。今回の調査は、治療開始時からトラフ値15~20 µg/mLを目標とした投与設計を可能とするため、GNRIを用いてトラフ上限を25 µg/mL程度まで許容できる患者群を検討した。

CART分析から得られたGNRIの閾値は、82.1または67.8を基準値とすることが考えられた。Bouillanneより定義された低栄養のリスクを評価する指標では、82未満を高度危険因子としているため今回のCART分析



(A) : $\tau = 14$ day
 (B) : $\tau = 21$ day
 (C) : $\tau = 28$ day
 (D) : $\tau = 35$ day
 (E) : $\tau = 42$ day
 τ : バンコマイシン投与期間

図4 限界時間を14, 21, 28, 35, 42日とした場合のRMSTにおけるHigh GNRI群とLow GNRI群の比較

表3 各種疾患の治療期間を限界時間としたRMSTのHigh GNRI群とLow GNRI群における比較

τ	High GNRI ≥ 68 群				Low GNRI < 68 群			Low GNRI < 68 / High GNRI ≥ 68		
	Estimate (SE)	95%CI		Estimate (SE)	95%CI		Estimate (SE)	95%CI		p value
		lower	upper		lower	upper		lower	upper	
14 day	13.79 (0.20)	13.392	14.191	11.74 (0.92)	9.947	13.536	0.851	0.729	0.995	0.043
21 day	20.26 (0.53)	19.217	21.304	15.62 (1.73)	12.228	19.013	0.771	0.617	0.964	0.022
28 day	26.10 (1.04)	24.058	28.142	19.39 (2.68)	14.138	24.645	0.743	0.560	0.985	0.039
35 day	31.87 (1.67)	28.598	35.132	22.44 (3.53)	15.531	29.357	0.704	0.509	0.974	0.034
42 day	37.63 (2.32)	33.088	42.173	24.96 (4.45)	16.245	33.671	0.663	0.458	0.960	0.029

SE : Standard Error, CI : Confidence Interval

の結果とも一致していた。しかし、MRSA感染症を起こす患者の多くは低栄養状態であり、今回の症例のAlbとBMIの中央値は、それぞれ2.2と18.4と低値を示し、GNRI ≥ 82 の症例は36例と12.3%しか達成できなかった。そこでROC曲線を用いて腎機能障害非発現群と腎機能障害発現群を分ける閾値を探索した。その結果、閾値は67.8、AUC0.61とCART分析の82.1以下のノードを分割する閾値と一致していたため閾値を68としてHigh GNRI群とLow GNRI群の2群に分別した。低栄

養リスク評価では閾値として82が用いられているが、VCMによる腎機能障害発現を評価する場合は68が最適値と判断した。

ロジスティック回帰分析を用いてHigh GNRI群とLow GNRI群の各トラフ値における平均腎機能障害発現割合と95%信頼区間を比較した。その結果、High GNRI群では、トラフ値20 $\mu\text{g/mL}$ では9.9% (5.4-17.4)、トラフ値25 $\mu\text{g/mL}$ では16.1% (8.5-28.4)であったが、Low GNRI群ではトラフ値20 $\mu\text{g/mL}$ では20.8% (14.0-

29.8), トラフ値 25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ では 31.0% (19.8-44.9) と High GNRI 群は Low GNRI 群に対して腎機能障害発現割合が低いことが示された。Lodise らは, VCM による腎機能障害発現率は, トラフ値 20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上では 33% であったと報告しているが, 今回の結果から High GNRI 群では, トラフ値 20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ では 9.9% (5.4-17.4), トラフ値 25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ では 16.1% (8.5-28.4) と安全性が高いことが示された¹⁷⁾。次に生存期間解析を用いて各トラフ域の腎機能障害非発現率を比較した。Low GNRI 群のトラフ値 20~25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 群は, <20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 群に対して有意に腎機能障害発現率は高く, 安全性の面からトラフ値 >20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ は推奨できないというガイドラインの結果と一致した⁵⁾。一方, High GNRI 群のトラフ値 20~25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 群は, <20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 群と腎機能障害発現率に差を認めなかったため, High GNRI 群ではトラフ値の上限を 25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ まで許容できる可能性が示唆された。

平均生存時間による 2 群間の生存率の比較は, 観察期間すべての情報を比較して解釈しているため, ある特定の期間内における生存率を比較することには適さない。また副作用をイベントとした場合, 最長の生存時間データが打ち切りとなり, 生存関数が閉じないために公平な群間比較が行えないといった問題があった。感染症治療は, 疾患により抗菌薬の治療期間が定められているため, RMST を評価指標として利用することで, VCM による治療期間ごとの安全性を提示することができる。そこで High GNRI 群と Low GNRI 群のトラフ値 20~25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の安全性を比較するため, RMST を用いて腎機能障害非発現割合を確認した。その結果, Low GNRI 群では, 投与期間に応じて腎機能障害発現割合が高くなり, すべての投与期間で High GNRI 群の方が, 安全性が高いことが示された。

GNRI は, 栄養障害に関連した術後合併症の発生を推定する Nutritional Risk Index を高齢者にも活用できるように変更した指標で, 65 歳未満の症例については検討されていない^{18,19)}。そこで VCM による腎機能障害発現の指標として 65 歳未満にも使用できるか検証した。GNRI データを平滑化関数によるカーネル分布により比較したところ, 65 歳未満と 65 歳以上で大きな乖離はなかった。ロジスティック回帰分析では, GNRI は 65 歳未満も 65 歳以上も腎機能障害に関するリスク因子として見出され, CART 分析による閾値も同様な結果が得られた。感染症時の Alb の変化は, 年齢に応じて相対的な減少率は異なるものの低下傾向に向かうのは同様であるため 65 歳未満についても 65 歳以上と同様な結果が得られたと考えられる。GNRI を VCM による腎機能障害発現の指標として用いる場合には, 65 歳以上という制約条件を外した使用が可能であることが示唆された。

VCM による腎機能障害の危険因子は, 高トラフ値や

VCM の長期投与, 腎毒性のある薬剤との併用, 脱水, 重症感染症などが報告されている⁵⁾。今回の対象者も腎機能に影響を及ぼす危険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, 悪性腫瘍, 敗血症, NSAIDs が抽出された。悪性腫瘍の患者では, 腫瘍の浸潤・転移や抗がん剤, 腫瘍細胞から産生されるサイトカインや腫瘍特異的抗原物質によって腎機能障害が発現するとされる²⁰⁾。今回の調査では, 抗がん剤を使用している患者の割合は, 腎機能障害非発現群と腎機能障害発現群で差は認められなかった。そのため腎機能障害の原因は, 病態から生じる生理機能障害の影響が考えられた。敗血症の病態の中心は過剰な炎症反応であり, 高サイトカイン血症, 過剰な炎症性メディエーターに起因する臓器障害が生じるとされている。重症敗血症および敗血症性ショックを来たした場合には, 腎臓における血液灌流圧が減少し虚血性障害から急性腎障害を起こすとされる²¹⁾。悪性腫瘍や敗血症の患者では, MRSA 感染症に罹患する可能性が高いため, VCM を使用する場合には, Cr の変動に注意しながら使用することが望ましいと考えられた。NSAIDs による腎機能障害は, シクロオキシゲナーゼを阻害することで血管拡張作用のあるプロスタグランジン (prostaglandin : PG) の生合成を抑制することで虚血性腎障害を発症するとされる。PG は, 腎血流の保持に関与しているため, 循環血液量の減少を呈する患者では, NSAIDs がより強い虚血性腎障害を誘発すると考えられている。一方でアセトアミノフェンは, National Kidney Foundation が CKD 患者に使用する鎮痛薬として選択することを推奨している。そのため腎機能障害を有する患者の鎮痛薬としては, NSAIDs を避けアセトアミノフェンを使用することが一般的となっている。感染症患者は, NSAIDs の投与対象者となりやすい高齢者が多く, 今回も 55 例 (18.8%) で NSAIDs が投与されていた。感染症患者は, 循環血液量の減少を起こしている場合も多くあるため VCM を使用する場合には, 可能であれば NSAIDs からアセトアミノフェンに変更するなどの対応が必要と考えられた。

今回の解析結果は, 感染症治療における VCM 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, トラフ値 20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上では腎毒性の発現が高率となるため安全性の面から初回目標トラフ値を 15~20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ に設計することができなかった。しかし, 本研究から GNRI を利用することでトラフ値の上限を 25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ まで許容できる患者群では, 初回目標トラフ値を 15~20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ に設計することが可能となり VCM による治療成功率の向上が期待できる。また, 効果の面から増量が望ましいものの安全性の面から増量が躊躇されてきた症例に対して, より積極的な治療を行な

うためのエビデンスが創出できる知見と考える。感染症時は、炎症性蛋白質の産生や炎症による血管透過性の亢進により Alb は低下する。蛋白結合率の高い薬物では、低アルブミン血症により遊離型分率が上昇し、総血中濃度は見かけ上低下するが、効果を示す遊離型薬物濃度は一定に保たれている。その結果、血中濃度測定値を有効濃度域内に維持することで、遊離型薬物濃度は高値となり副作用の原因になっている可能性がある。また GNRI の低い患者では、感染症の重症化のリスクがある。感染症が重症化すると臓器不全から腎機能障害が起き、VCM クリアランスが低下することでトラフ濃度が上昇し腎機能障害の原因になる可能性が考えられる。VCM の遊離型分率は 45% と高くないため Alb による影響をあまり受けないことが考えられるが、臨床では遊離型薬物濃度を測定することはできないため GNRI が遊離型薬物濃度変化を反映しているのか、それとも臓器不全による VCM クリアランスの低下を反映しているのか調査することはできなかった。GNRI と VCM による腎機能障害との関係を明らかにすることが、今後の検討課題である。

以上より、今回の結果は用法用量の個別化だけでなく、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。今後 GNRI \geq 68 の患者で目標トラフ値を 15~20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ にした群と 20~25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ にした群で治療成績の追跡をしていくことで本法の妥当性を検証していきたい。

謝辞：survRM2 (R library) の作者である Dana-Farber がん研究所の宇野一先生には解析補助プログラムを御提供いただきましたことを感謝申し上げます。

利益相反自己申告：申告すべきものなし。

文 献

- 1) 松木祥彦, 佐古兼一, 矢嶋美樹, 松田佳和, 渡部多真紀, 渡辺茂和: アミカシン投与時における急性腎障害の発生割合と血中トラフ濃度に関する回帰分析. 環境感染誌 2020; 35 (1): 22-30.
- 2) Rybak M, Lomaestro B, Rotschafer JC, Moellering R Jr, Craig W, Billeter M, *et al.*: Therapeutic monitoring of vancomycin in adult patients: a consensus review of the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. Am J Health Syst Pharm 2009; 66: 82-98.
- 3) Kullar R, Davis S L, Levine D P, Rybak M J: Impact of vancomycin exposure on outcomes in patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia: support for consensus guidelines suggested targets. Clin Infect Dis 2011; 52: 975-81.
- 4) Liu C, Bayer A, Cosgrove S E, Daum R S, Fridkin S K, Gorwitz R J, *et al.*: Infectious Diseases Society of America. Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children. Clin Infect Dis 2011; 52: e18-55.
- 5) 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.
- 6) Vandecasteele SJ, De Vriese AS: Recent changes in vancomycin use in renal failure. Kidney Int 2010; 77: 760-4.
- 7) 小西 満, 三笠桂一: 低栄養と感染. Geriatr Med 2005; 43: 1721-6.
- 8) Bouillanne O, Morineau G, Dupont C, Coulibert I, Vincent J, Nicolis I, *et al.*: Geriatric nutritional risk index: a new index for evaluating at-risk elderly medical patients. Am J Clin Nutr 2005; 82: 777-83.
- 9) Kinugasa Y, Kato M, Sugihara S, Hirai M, Yamada K, Yanagihara K, *et al.*: Geriatric Nutritional Risk Index Predicts Functional Dependency and Mortality in Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. Circulation Journal 2013; 77: 705-11.
- 10) Yamada K, Furuya R, Takita T, Maruyama Y, Yamaguchi Y, Ohkawa S, *et al.*: Simplified Nutritional Screening Tools for patients on Maintenance Hemodialysis. Am J Clin Nutr 2008; 87(1): 106-13.
- 11) 抗菌薬による治験症例における副作用, 臨床検査値異常の判定基準. CHEMOTHERAPY 1991; 39(7): 687-9.
- 12) 井上永介: 生存時間型変数の要約指標と平均値の推定—Restricted Mean Survival Time—. 聖マリアンナ医科大学雑誌 2018; 46: 57-61.
- 13) 堀口みき, 吉山友二: がん臨床試験の統計解析手法に関する最近の話題と医療薬学への応用: ハザード比の問題およびそれに代わる要約指標の紹介. 医療薬学 2018; 44(12): 589-98.
- 14) 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 2018, 第 48 版, ライフサイエンス出版, 東京, 2018. p. 12-115. p. 123-5.
- 15) MRSA 感染症の治療ガイドライン作成委員会: MRSA 感染症の治療ガイドライン改訂版 2019. p. 21-6.
- 16) Steinkraus G, White R, Friedrich L: Vancomycin MIC creep in non-vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus* (VISA), vancomycin-susceptible clinical methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) blood isolates from 2001-05. J Antimicrob Chemother 2007; 60: 788-94.
- 17) Lodise TP, Patel N, Lomaestro BM, Rodvold KA, Drusano GL: Relationship between initial vancomycin concentration-time profile and nephrotoxicity among hospitalized patients. Clin Infect Dis 2009; 49: 507-14.
- 18) Buzby GP, Williford WO, Peterson OL, Crosby LO, Page CP, Reinhardt GF, *et al.*: A randomized clinical trial of total parenteral nutrition in malnourished surgical patients: the rationale and impact of previous clinical trials and pilot study on protocol design. Am J Clin Nutr 1988; 47: 357-65.
- 19) Buzby GP, Knox LS, Crosby LO, Eisenberg JM, Haakenson CM, McNeal GE, *et al.*: Study protocol: a randomized clinical trial of total parenteral nutrition in malnourished surgical patients. Am J Clin Nutr 1988; 47: 366-81.
- 20) 新田孝作: 腎障害をきたす全身性疾患—最近の進歩: 悪性腫瘍と腎障害. 日本内科学会雑誌 2011; 100(5): 1330-5.
- 21) 土井研人, 矢作直樹, 南学正臣, 野入英世: 急性腎障害: 診断と治療の進歩. 特殊な病態と治療法 ICU における急性腎障害. 日本内科学会雑誌 2014; 103(5): 1081-7.

[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]

Association between Serum Trough Concentration of Vancomycin and Vancomycin-induced Renal Dysfunction Based on the Geriatric Nutritional Risk Index

Yoshihiko MATSUKI¹⁾, Haruna MATSUMOTO²⁾, Ken-ichi SAKO²⁾,
Miki YAJIMA³⁾, 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 Geriatric Nutritional Risk Index (GNRI) is used to assess nutritional risk in the elderly population based on the percent ideal body weight (IBW) and albumin (Alb) level, while severe infections are associated with hypoproteinemia and hypoalbuminemia, which can make the treatment of infections challenging. Although GNRI is an effective index to assess disease severity, its association with vancomycin (VCM)-induced renal dysfunction has not yet been clarified. In the present study, classification and regression tree (CART) analysis and receiver operating characteristic (ROC) curve were used to determine the GNRI threshold level that discriminates patients with and without renal dysfunction, with a total of 293 patients who were administered VCM being included. We examined the association between GNRI and the incidence of VCM-induced renal dysfunction to explore ways in which GNRI may be used to determine the target VCM trough levels for individual patients. Based on the threshold level, patients were further divided into high and low GNRI groups, and survival analysis was performed based on trough levels (<20, 20-25, ≥25 μg/mL). Bearing in mind that, due to safety concerns, guidelines do not recommend the trough level of >20 μg/mL, in the high GNRI group (≥68, n = 163), there was no significant difference in the rate of renal dysfunction between those with trough levels of <20 and 20-25 μg/mL ($p = 0.66$), while in the low GNRI group (<68, n = 130), patients with the trough level of 20-25 μg/mL were at a higher risk of developing renal dysfunction than those with trough level of <20 μg/mL ($p < 0.01$). While this was in agreement with our low GNRI group, our findings suggest that the trough level may be increased to 25 μg/mL in patients who are in the high GNRI group.

Key words: vancomycin hydrochloride, Geriatric Nutritional Risk Index, therapeutic drug monitoring, renal dysfunction