

【原著・臨床】

Meropenem 投与症例における肝・腎機能障害発現への高用量投与が及ぼす影響と
発現要因に関する後方視的調査中蔵伊知郎¹⁾・坂倉 広大¹⁾・小川 吉彦²⁾・上野 裕之¹⁾・中多 泉¹⁾¹⁾ 国立病院機構大阪医療センター薬剤科*²⁾ 同 感染症内科

(平成 27 年 3 月 25 日受付・平成 27 年 9 月 3 日受理)

Meropenem (MEPM) は、セフェム系薬などとの比較検討で、その高い忍容性が証明されている薬剤である。しかし、近年、3 g/日を超える高用量での投与における安全性の検討では、特に肝機能障害の発現が多かったと報告されている。今回われわれは、①MEPM の投与量による肝機能、腎機能にかかわる副作用発現頻度の違いについて、②MEPM の投与による肝・腎機能所見の変動要因の 2 つの項目に関して、単施設の後向き観察研究で検討した。

結果は、①3 g/日以上群 (3 g/日:156 症例, 4 g/日:3 症例, 6 g/日:5 症例) と 3 g/日未満群 (1.5 g/日:62 症例, 2 g/日:14 症例) では、肝・腎機能障害の発現頻度に差は認められなかった。②肝・腎機能所見悪化の要因として、ロジスティック回帰分析を行った結果、アルカリホスファターゼの悪化では、「vancomycin (VCM) の使用」が、血清クレアチニンの悪化では、「カテコラミンの使用」がそれぞれの要因として挙げられた。いずれも併用薬という要因であり、MEPM 由来の障害ではないと考えられるものの、これらの薬剤を併用されている症例では、循環不全もしくは併用薬剤による影響で肝・腎機能障害に関与していることが推察された。

以上から、MEPM の高用量投与により副作用の頻度が上昇する可能性は低く、3 g/日以上の高用量 MEPM の安全性は問題ないことが示唆された。また、MEPM による肝・腎機能障害の要因として挙げられた VCM、カテコラミンが併用されている症例では特に注意深く副作用を観察する必要があると考えられた。

Key words: meropenem, adverse effect, drug induced renal dysfunction, drug induced liver dysfunction

Meropenem (MEPM) は単剤での安定性の向上等により、腎関連副作用は合剤タイプの従来型のカルバペネム系薬と比べ少ないとされている¹⁾。また、過去の MEPM と対象薬剤を比較した安全性に関する報告では、高い忍容性が示されている^{2,3)}。このうち、投与量別の安全性に関しては Norrby らの報告³⁾で検討をされているものの、消化器症状、皮疹などの限られたものみの記述であり、臓器障害の発現頻度の違いに関しては述べられていない。一方、近年、日本人を対象にした、3 g/日もしくは 6 g/日の高用量 MEPM を投与した際の有効性および安全性を検討している報告では、忍容性には問題がなかったが、従来の報告に比べ、特に肝トランスアミナーゼ上昇のような肝機能所見にかかわる副作用の発現が多く認められたとの報告がされている⁴⁻⁷⁾。

MEPM は重症感染症などに対する Empirical な治療に使用されることがある。特に菌種の同定されていない重症感染症の際は、菌種により、最小発育阻止濃度および耐性菌の出現

を阻止するための指標となる mutant prevention concentration の値も異なるため⁸⁾、Empirical な使用の際には、十分な Time above MIC を確保できるように、十分な用量で投与することが望ましい。しかし、日本化学療法学会未承認薬検討委員会がアンケート調査を行った報告⁹⁾では、高用量の必要性があると回答している医師が半数以上であった一方、高用量は不要であると回答した医師の 10.8% で、「副作用発現頻度が上がる懸念があるため」と回答している。現在まで、日本人を対象にした MEPM の安全性を確認した報告のうち、患者背景を統一し、MEPM の投与量別に臓器障害の発現を比較した報告や MEPM 投与症例における臓器障害発現にかかわる要因を検討した報告はない。このため、MEPM の投与量による臓器障害の発現頻度の違いや臓器障害の発現要因に関して検討することは非常に有用であると考えられる。

今回、MEPM を使用された患者における肝・腎機能障害について、投与量別での発現頻度を比較し、また、発現要因を後

方視的に検討したので報告する。

I. 対象と方法

2012年4月から2014年5月の期間に、国立病院機構大阪医療センターにおいてMEPMを使用した患者を対象とした。対象の性別、年齢、体重、身長、集中治療病棟への入室、MEPMの投与日数、MEPMの1日投与回数および1回投与量、MEPM投与開始時および投与終了時の臨床検査値として、血清クレアチニン(Scr)、アラニンアミノトランスフェラーゼ(ALT)およびアルカリホスファターゼ(ALP)、MEPM投与期間中の併用薬剤、MEPMの使用理由(感染症病名)を診療録より後方視的に調査した。このうち、投与期間が5日未満、Cockcroft-Gault式によって算出したクレアチニンクリアランスが50 mL/min未満、体重50 kg未満、18歳未満、血液浄化療法施行のいずれかに該当する患者を除外した。

併用薬剤に関しては、非ステロイド性抗炎症薬(ロキソプロフェンナトリウム、ジクロフェナクナトリウム、セレコキシブ)、経静脈栄養(ネオパレン[®]1号、ネオパレン[®]2号、ハイカリック[®]1号、ハイカリック[®]2号、ハイカリック[®]3号、PN ツイン[®]、ビーフリード[®])、アルブミン製剤、利尿剤(フロセミド、アゾセミド)、カテコラミン製剤(ドパミン塩酸塩、ドブタミン塩酸塩、ノルアドレナリン)、アンギオテンシン変換酵素阻害剤/アンギオテンシンII受容体拮抗薬(エナラプリルマレイン酸塩、オルメサルタンメドキシミル、カンデサルタンシレキセチル)、鎮静薬(プロポフォール、ミダゾラム、デクスメドトミジン塩酸塩)、ステロイド製剤(ヒドロコルチゾン、コハク酸エステルナトリウム、メチルプレドニゾロン、プレドニゾロン、プレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム)、vancomycin(VCM)、ヘパリンナトリウムの併用の有無に関して確認を行った。

腎機能障害の定義は、ScrがCTCAE v4.0-JCOG(有害事象共通用語規準 v4.0 日本語訳 JCOG 版より引用)に基づき、投与開始時に比べ、投与終了時に1段階以上グレードが悪化した場合とした。

肝機能障害の定義は、ALTまたはALPがCTCAE v4.0-JCOGに基づき、投与開始時に比べ、投与終了時に1段階以上グレードが悪化した場合とし、ALT、ALPの各検査値で評価を行った。

なお、各検査値の評価はMEPMの投与開始時および投与終了時の両時点において確認をされていない症例は、各項目の評価対象から除外した。

対象は、上記の項目を確認した後、下記の2つの事項に関して検討を行った。

- ①MEPMの投与が3 g/日以上群と3 g/日未満群に分け、両群間で腎機能障害、肝機能障害の発現頻度に関する群間比較を行った。
- ②各検査値の悪化が認められた群と認められなかった群に分け、各検査値の悪化を引き起こす要因解析を行っ

た。

統計解析は連続変数に関してはF検定にて分散性を確認後、student's t検定を行い、カテゴリー変数に関しては χ^2 検定またはFisherの正確検定により評価を行った。危険率は5%と定義した。要因解析はALT、ALP、Scrの各検査値の悪化があった群と悪化のなかった群に分け、性別、年齢、投与日数、身長、体重、集中治療病棟への入室、1日投与量、併用薬剤を因子として、単変量ロジスティック回帰分析により評価を行い、統計学的有意差を認めた因子が複数認められた場合は、その因子を用いてさらに多変量ロジスティック回帰分析により評価を行い、独立した因子の検討を行った。統計解析はJMP[®]9(SAS Institute Inc., Cary, NC, USA)を用いて行った。

なお、本報告は、「疫学研究に関する倫理指針」に従い調査を行い、当院の倫理委員会に準じる、受託研究審査委員会にて審査後、承認を得て行っている(承認番号:14-087)。

II. 結果

対象となった患者は240症例であった。

1. 投与量別の各検査値悪化の群間比較

今回の対象症例のうち、3 g/日以上群:164症例(3 g/日:156症例、4 g/日:3症例、6 g/日:5症例)、3 g/日未満群:76症例(1.5 g/日:62症例、2 g/日:14症例)であった。各群の患者背景はTable 1に示した。

対象症例のうち、各検査値のグレードが悪化した症例は、ALTは3 g/日以上群:35/164症例(21.3%)、3 g/日未満群:10/76症例(13.2%)、ALPは3 g/以上群:29/138症例(21.0%)、3 g/日未満群:15/70症例(21.4%)、Scrは、3 g/日以上群:4/164症例(2.4%)、3 g/日未満群:2/76症例(2.6%)であった。いずれの項目においても群間での統計学的有意差は認められなかった(Table 2)。なお、3 g/日以上群のうち、6 g/日で投与された5症例に関しては、全症例でALPの確認がされていなかったため評価はできなかったが、ALT、Scrに関しては全例で悪化を認めなかった。

2. 各検査値悪化の要因解析

ALT悪化の要因を単変量ロジスティック回帰分析により解析を行い、「集中治療病棟への入室」(P=0.035)および「鎮静薬の使用」(P=0.021)が見出された。さらに、「集中治療病棟への入室」および「鎮静薬の使用」の2つの因子を用い、多変量ロジスティック回帰分析により解析を行ったが、両因子とも独立した因子とはならなかった(Table 3)。

ALP悪化の要因を、単変量ロジスティック回帰分析により解析を行い、「集中治療病棟への入室」(P=0.014)、「鎮静薬の使用」(P=0.0027)および「VCMの使用」(P=0.0014)が見出された。さらに、「集中治療病棟への入室」、「鎮静薬の使用」および「VCMの使用」の3つの因子を

Table 1. Characteristics of patients

	≥3 g/day	<3 g/day	P-value**
Number of patients	164	76	—
Male : Female	121 : 43	49 : 27	0.136
Age (year) *	60.0 ± 14.3	60.4 ± 15.9	0.827
Dosing days*	9.8 ± 5.9	10.1 ± 7.0	0.636
Body height (cm)* ^{a)}	164.6 ± 8.3	162.8 ± 9.3	0.145
Body weight (kg)* ^{a)}	65.6 ± 13.0	61.4 ± 9.7	0.014
SCr (mL/min)* ^{a)}	0.76 ± 0.25	0.69 ± 0.24	0.028
ALT (IU/L)* ^{a)}	45.7 ± 58.1	42.6 ± 51.0	0.691
ALP (IU/L)* ^{a)}	395.2 ± 323.5	503.0 ± 483.5	0.053
Intensive care unit stay	31	20	0.235
Diagnosis (infectious disease)			
Abdominal infection	44	12	0.052
Pneumonia	30	22	0.067
Bacteremia/Sepsis	20	13	0.307
Febrile neutropenia	19	4	0.159
Unknown	13	4	0.593
Skin and soft tissue infection	7	7	0.145
Pancreatitis	15	1	0.025
Other	16	13	0.135
Combination drug			
Sedative drug	21	19	0.017
Heparin sodium	10	11	0.047

SCr: serum creatinine, ALT: alanine aminotransferase, ALP: alkaline phosphatase, —: Not Evaluated

Abdominal infection: intraabdominal abscess, diffuse peritonitis, cholecystitis and cholangitis

Pneumonia: community-acquired pneumonia, ventilator-associated pneumonia and aspiration pneumonia

Skin and soft tissue infection: surgical site infection and cellulitis

Other: neck abscess, perimaxillary inflammation and pleuritis, urinary-tract infection, fever of undetermined origin, lung abscess, pyothorax, meningitis, brain abscess

* mean ± SD, ** P-value calculated with the student's t-test, Fisher's exact test or chi-square test

^{a)} Before administration of the meropenem.

Table 2. Variation of grade after administration of meropenem (Grade classification is on the basis of CTCAE v4.0-JCOG)

Item	Group	Number of patients	Variation of grade							P-value*	Total**
			Increased cases of CTCAE grade (-)				Increased cases of CTCAE grade (+)				
			-3	-2	-1	±0	+1	+2	+3		
ALT	≥3 g/day	164	0	5	21	103	30	4	1	0.131	35
	<3 g/day	76	1	1	12	52	10	0	0		
ALP	≥3 g/day	138	0	0	16	93	26	3	0	0.868	29
	<3 g/day	70	1	1	11	42	15	0	0		
SCr	≥3 g/day	164	0	1	18	141	4	0	0	0.929	4
	<3 g/day	76	0	1	4	69	2	0	0		

ALT: alanine aminotransferase, ALP: alkaline phosphatase, SCr: serum creatinine

* chi-square test, ** Increased case of grade

用い、多変量ロジスティック回帰分析により解析を行ったところ、「VCMの使用」(P=0.009)がMEPM投与によるALP悪化の独立した因子となることが推察された(Table 4)。

SCr悪化の要因を、単変量ロジスティック回帰分析に

より解析を行い、「利尿剤の使用」(P=0.021)および「カテコラミンの使用」(P<0.001)が見出された。この結果から、「利尿剤の使用」および「カテコラミンの使用」の2つの因子を用い、多変量ロジスティック回帰分析により解析を行ったところ、「カテコラミンの使用」(P=0.0005)

Table 3. Univariate logistic regression analysis and multivariate logistic regression analysis to identify the risk factors for increase of ALT induced by meropenem

Factor	Increased ALT grade (+)	Increased ALT grade (-)	Univariate logistic regression analysis			Multivariate logistic regression analysis		
			Odds ratio	95% CI	P-value	Odds ratio	95% CI	P-value
Number of patients	45	195	—	—	—	—	—	—
Male : Female	35 : 10	135 : 60	1.55	0.746-3.501	0.246	—	—	—
			(Male)					
Age (year) **	60.0 ± 15.5	60.1 ± 14.7	1.00	0.978-1.022	0.970	—	—	—
Dosing days **	9.0 ± 3.6	10.0 ± 6.6	0.97	0.898-1.024	0.282	—	—	—
Body Height (cm) **	164.6 ± 8.6	163.8 ± 8.7	1.01	0.973-1.050	0.586	—	—	—
Body Weight (kg) **	65.4 ± 1.8	63.7 ± 0.8	1.01	0.984-1.038	0.393	—	—	—
ICU stay	15	36	2.21	1.059-4.488	0.035*	1.583	0.644-3.720	0.309
Administration Dose (mg/kg/day) **	43.0 ± 2.2	41.7 ± 1.1	1.01	0.984-1.027	0.599	—	—	—
Combination drug								
NSAIDs	19	81	1.02	0.528-1.976	0.933	—	—	—
TPN/PPN	20	76	1.25	0.646-2.407	0.501	—	—	—
Albumin preparation	5	34	0.59	0.193-1.490	0.281	—	—	—
Diuretic	10	45	0.95	0.419-2.014	0.902	—	—	—
Catecholamine	6	24	1.10	0.385-2.712	0.852	—	—	—
ACE-I/ARB	9	31	1.32	0.553-2.928	0.514	—	—	—
Sedative drug	13	27	2.53	1.155-5.359	0.021*	1.931	0.755-4.818	0.167
Steroid	7	20	1.61	0.597-3.933	0.328	—	—	—
Vancomycin	8	26	1.41	0.558-3.236	0.452	—	—	—
Heparin sodium	5	16	1.40	0.437-3.811	0.545	—	—	—

ALT: alanine aminotransferase, —: Not Evaluated, ICU stay: Intensive care unit stay, NSAIDs: nonsteroidal antiinflammatory drug, TPN: total parenteral nutrition, PPN: peripheral parenteral nutrition, ACE-I: angiotensin-converting enzyme inhibitor, ARB: angiotensin receptor blocker
*P<0.05, ** mean ± SD

Table 4. Univariate logistic regression analysis and multivariate logistic regression analysis to identify the risk factors for increase of ALP induced by meropenem

Factor	Increased ALP grade (+)	Increased ALP grade (-)	Univariate logistic regression analysis			Multivariate logistic regression analysis		
			Odds ratio	95% CI	P-value	Odds ratio	95% CI	P-value
Number of patients	44	164	—	—	—	—	—	—
Male : Female	30 : 13	120 : 44	0.85	0.411-1.813	0.659	—	—	—
			(Male)					
Age (year) **	63.0 ± 12.8	60.2 ± 14.6	0.99	0.960-1.009	0.236	—	—	—
Dosing days **	10.7 ± 6.8	9.6 ± 5.8	0.97	0.925-1.025	0.280	—	—	—
Body Height (cm) **	162.6 ± 8.9	164.4 ± 8.7	1.02	0.986-1.065	0.214	—	—	—
Body Weight (kg) **	63.8 ± 11.8	64.1 ± 11.5	1.00	0.974-1.034	0.883	—	—	—
ICU stay	14	25	2.684	1.228-5.747	0.014*	1.37	0.490-3.596	0.540
Administration Dose (mg/kg/day) **	40.3 ± 12.5	40.3 ± 11.8	1.00	0.972-1.000	0.989	—	—	—
Combination drug								
NSAIDs	16	72	0.76	0.379-1.511	0.427	—	—	—
TPN/PPN	20	69	1.20	0.610-2.351	0.602	—	—	—
Albumin preparation	8	27	1.16	0.485-2.774	0.741	—	—	—
Diuretic	14	37	1.66	0.794-3.457	0.186	—	—	—
Catecholamine	5	20	0.95	0.334-2.689	0.919	—	—	—
ACE-I/ARB	10	26	1.61	0.707-3.660	0.268	—	—	—
Sedative drug	14	20	3.48	1.576-7.666	0.0027*	2.39	0.867-6.610	0.092
Steroid	6	19	1.24	0.462-3.318	0.676	—	—	—
Vancomycin	13	16	4.01	1.747-9.200	0.0014*	3.25	1.352-7.687	0.009*
Heparin sodium	6	13	1.88	0.671-5.287	0.245	—	—	—

ALP: alkaline phosphatase, —: Not Evaluated, ICU stay: Intensive care unit stay, NSAIDs: nonsteroidal antiinflammatory drug, TPN: total parenteral nutrition, PPN: peripheral parenteral nutrition, ACE-I: angiotensin-converting enzyme inhibitor, ARB: angiotensin receptor blocker
*P<0.05, ** mean ± SD

Table 5. Univariate logistic regression analysis and multivariate logistic regression analysis to identify the risk factors for increase of SCr induced by meropenem

Factor	Increased SCr grade (+)	Increased SCr grade (-)	Univariate logistic regression analysis			Multivariate logistic regression analysis		
			Odds ratio	95% CI	P-value	Odds ratio	95% CI	P-value
Number of patients	6	234	—	—	—	—	—	—
Male : Female	3 : 3	167 : 67	0.40	0.452-13.761	0.278	—	—	—
			(Male)					
Age (year) **	54.0 ± 14.1	60.2 ± 14.9	1.03	0.973-1.081	0.322	—	—	—
Dosing days **	9.5 ± 3.8	9.8 ± 6.2	0.99	0.809-1.096	0.897	—	—	—
Body Height (cm) **	158.5 ± 10.8	164.1 ± 8.6	0.93	0.840-1.019	0.116	—	—	—
Body Weight (kg) **	67.8 ± 24.2	64.0 ± 11.4	1.02	0.956-1.078	0.462	—	—	—
ICU stay	2	49	1.89	0.256-9.965	0.488	—	—	—
Administration								
Dose (mg/kg/day) **	41.6 ± 16.9	41.9 ± 14.6	1.00	0.938-1.047	0.957	—	—	—
Combination drug								
NSAIDs	2	98	0.69	0.095-3.627	0.671	—	—	—
TPN/PPN	4	92	3.087	0.590-22.585	0.182	—	—	—
Albumin preparation	3	36	5.5	0.985-30.748	0.052	—	—	—
Diuretic	4	51	7.18	1.362-52.813	0.021*	2.68	0.434-21.902	0.291
Catecholamine	5	25	41.8	6.413-817.657	<0.001*	29.90	4.114-612.868	0.0005*
ACE-I/ARB	0	40	<0.001	0-1.876	0.136	—	—	—
Sedative drug	2	38	2.58	0.349-13.704	0.313	—	—	—
Steroid	1	26	1.60	0.082-10.438	0.688	—	—	—
Vancomycin	2	32	3.16	0.425-16.867	0.229	—	—	—
Heparin sodium	2	19	5.66	0.750-31.012	0.086	—	—	—

ALP: alkaline phosphatase, —: Not Evaluated, ICU stay: Intensive care unit stay, NSAIDs: nonsteroidal antiinflammatory drug, TPN: total parenteral nutrition, PPN: peripheral parenteral nutrition, ACE-I: angiotensin-converting enzyme inhibitor, ARB: angiotensin receptor blocker

*P<0.05, **mean ± SD

がMEPMの投与によるSCr悪化の独立した因子となることが推察された (Table 5)。ALT, ALPおよびSCrのグレード悪化の要因として、いずれにおいてもMEPMの1日投与量は因子として見出されなかった。

III. 考 察

今回われわれが行った検討では、肝機能・腎機能所見にかかわる各臨床検査値悪化の発現割合に関して、ALPにおいて3g/日以上群では21.3%と3g/日未満群の13.2%と比べ高かった。しかし、いずれの臨床検査値においても、3g/日以上群と3g/日未満群の間で統計学的な有意差は認められなかった。また、6g/日の症例において、ALTおよびSCrの上昇は認められなかった。

カルバペネム系薬の一つであるイミペネムの腎機能障害発現の機序は、近位尿細管刷子縁膜に存在するデヒドロペプチダーゼIにより分解され、その代謝産物が尿細管を強く障害するといわれている¹⁰⁾。一方、MEPMにおいては、側鎖の変更をすることで単剤での安定性が向上し、腎関連副作用は他のカルバペネム系薬と比べ少ないとされている¹⁾。

ペニシリン系薬やセフェム系薬などのβ-ラクタム系薬の肝機能障害の機序に関して、一般的にはアレルギー性の機序で引き起こされるといわれている¹¹⁾。MEPMによる薬剤性腎機能障害および薬剤性肝障害の機序に関

して明確に示されているものは現在までない。Norrbyらの報告³⁾において、投与量別に安全性を比較しており、46件の臨床試験に参加した重症感染症症例4,872例のデータに基づき、安全性プロファイルを評価している。この報告において、MEPM投与症例におけるALT上昇は4.3%、ALP上昇は1.5%、SCr上昇は0.1%であり、さらに、体重あたりの投与量別で3群に群分けし、副作用の発現割合を検討しているが、高用量投与(50mg/kg/日以上)の場合に口腔内カンジダ症の発生が他の投与量群と比べ多かったと述べているのみで、臨床検査値悪化の頻度の違いに関しては記述されていない。その他に投与量別で安全性を比較している報告は認められないが、国内での3g/日以上の投与症例における安全性の報告がされている⁴⁻⁷⁾。このうち、発熱性好中球減少症や肺炎を対象に3g/日で検討している報告では、肝機能障害は4.0~20.8%、腎機能障害は1.0~4.2%と報告されている^{4,7)}。髄膜炎を対象とした6g/日の報告では、腎機能障害の有無に関しては述べられていないものの、肝機能障害は33.3~80%と報告されている^{5,6)}。このように、従来の報告よりも臓器障害の頻度は多いものの、忍容性は問題ないといずれの報告でも記されている⁴⁻⁷⁾。

今回の検討では、6g/日の症例を含む3g/日以上群において、Norrbyらの報告³⁾に比べ各検査値の悪化の頻度

は多かったものの、近年の国内における報告と比べ大きな差はなく、3g/日未満群と比べ統計学的有意差が認められず、6g/日の症例においても今回の検討では明らかな臓器障害は認められなかった。さらに、肝・腎機能障害の発現要因の検討でも、MEPMの1日投与量は独立した因子として見出されなかった。以上のことから、MEPMの投与による、肝・腎機能所見の変動は、用量に依存していないものと考えられ、3g/日以上の高用量投与の忍容性は問題ないと考えられた。

今回、ALT、ALP、SCrの各臨床検査値のグレード悪化の発現要因について検討を行い、ALTグレードの悪化の独立した因子は見出されなかったものの、ALP悪化の独立した因子として「VCMの使用」が、SCrグレードの悪化の独立した因子として「カテコラミンの使用」が見出された。

ALP悪化の要因として、「VCMの使用」が推定されたが、現在まで、VCMとMEPMの併用がALP上昇を引き起こすという明らかな報告はない。中村らの報告では⁶⁾、6g/日のMEPMの投与した症例5例のうち、3症例で肝機能障害が認められ、VCMやlinezolid(LZD)との併用をしている症例が各1例ずつであったことから、VCMやLZDが原因の可能性もあると述べている。炭らは、グリコペプチド系薬の副作用と血中濃度の関係について検討を行っているが、VCMの投与症例における肝機能障害の発現率は6.6%であったと報告している¹²⁾。今回の検討では、6g/日の症例においては、VCMの併用症例は1例のみで、ALPの評価をされておらず中村らの報告とは比較はできないものの、ALTの上昇は認められなかった。以上のことから、ALP悪化はMEPMの投与量には依存せず、VCMの併用により引き起こされた可能性が考えられた。

一方、SCr悪化の要因として、「カテコラミンの使用」が挙げられたが、カテコラミンは循環不全の症例に対して一般的に使用される。循環不全は、肝機能障害や腎機能障害を引き起こす要因となる^{13,14)}。カテコラミンを使用せざるをえない状況では、血行動態が不安定なため、腎血流量の低下に伴いSCrが上昇した可能性も否定できない。しかし、今回の検討で、本来は、APACHE IIスコア¹⁵⁾などで患者の重症度を確認し、循環不全の有無も含め患者の重症度や併存疾患の評価をするべきところであるが、後方視的調査のためデータの欠損が多く、対象症例全例において一律に評価や比較を行うことができなかった。今回は、代替指標として、「集中治療病棟への入室」という因子で検討を行ったが、独立した要因とはならなかった。このため、カテコラミンの使用をされている患者の詳細までを評価することができなかったものの、MEPMを使用している症例でカテコラミンを併用する場合は、SCrの変動に注意をしながら使用することが望ましいと考えられた。

なお、本報告で得られた結果は、単施設における後ろ向き観察研究のため、先にも述べたとおり、詳細な評価が行えていない事項がある。このため、今後、多施設による前向き研究で、投与量別による副作用頻度の違いおよびその要因に関してさらに詳細に検討することが望まれる。

以上、今回の検討では、MEPMの投与量の違いで臓器障害の発現頻度に統計学的な差は認められず、臓器障害の発現要因として、投与量に関する要因は見出されなかった。これらから、MEPMによる臓器障害発現は添付文書上に記載の投与量であれば、投与量依存的ではないことが推察された。

利益相反自己申告：申告すべきものなし。

文 献

- 1) Nouda H, Matsumura H, Tanio T, Sunagawa M: Structural features of carbapenem compounds for nephrotoxicity: effect of C-2 side chain. *J Antibiot (Tokyo)* 1996; 49: 603-6
- 2) Norrby S R, Newell P A, Faulkner K L, Lesky W: Safety profile of meropenem: international clinical experience based on the first 3125 patients treated with meropenem. *J Antimicrob Chemother* 1995; 36: 207-23
- 3) Norrby S R, Gildon K M: Safety profile of meropenem: a review of nearly 5,000 patients treated with meropenem. *Scand J Infect Dis* 1999; 31: 3-10
- 4) 今城健二, 河野文夫, 上村智彦, 麥谷安津子, 鶴池直邦, 白杵憲祐, 他: 発熱性好中球減少症に対するMEPMの有効性および安全性を検討した第III相臨床試験. *Jpn J Antibiot* 2012; 65: 271-87
- 5) Morita A, Kamei S, Minami M, Yoshida K, Kawabata S, Kuroda H, et al: Open-label study to evaluate the pharmacodynamics, clinical efficacy, and safety of meropenem for adult bacterial meningitis in Japan. *J Infect Chemother* 2014; 20: 535-40
- 6) 中村正樹, 高山陽子, 近藤留美子, 中崎信彦, 二本柳伸, 佐藤千恵, 他: 当院におけるメロペネム大量投与の有効性と安全性に関する症例集積. *日治療会誌* 2013; 61: 435-8
- 7) Kawanami T, Mukae H, Noguchi S, Yamasaki K, Akata K, Ishimoto H, et al: Efficacy and safety of meropenem (3 g daily) in Japanese patients with refractory respiratory infections. *J Infect Chemother* 2014; 20: 768-73
- 8) Credito K, Kosowska-Shick K, Appelbaum P C: Mutant prevention concentrations of four carbapenems against gram-negative rods. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54: 2692-5
- 9) 日本化学療法学会未承認薬検討委員会 高用量メロペネム検討部会: メロペネムの1日用量に関するアンケート調査結果. *日治療会誌* 2012; 60: 198-209
- 10) 玄番宗一: 薬物による腎機能障害の病態と発症機序. *日薬理誌* 2006; 127: 433-40
- 11) 岡上 武, 足立幸彦, 石川哲也, 神城龍吉, 滝川 一, 松崎靖司, 他: 薬剤性肝障害. 重篤副作用疾患別対応マニュアル 第2集, 日本医薬情報センター, 東京, 2008; 77-140

- 12) 炭 昌樹, 小西廣己, 星野伸夫, 磯野哲一郎, 蓑内徳藏, 山路 昭: グリコペプチド系抗菌薬による副作用と血中濃度の関係。TDM 研究 2010; 27: 10-5
- 13) 玄田拓哉, 市田隆文: 循環不全による急性肝障害の病態と病像。肝胆膵 2009; 59: 407-12
- 14) Uchino S, Kellum J A, Bellomo R, Doig G S, Morimatsu H, Morgera S, et al; Beginning and Ending Supportive Therapy for the Kidney (BEST Kidney) Investigators: Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. JAMA 2005; 294: 813-8
- 15) Knaus W A, Draper E A, Wagner D P, Zimmerman J E: APACHE II: a severity of disease classification system. Crit Care Med 1985; 13: 818-29

In the case of the administration of meropenem hydrate, the influence of high doses on hepatic and renal function and a retrospective study on the risk factors of hepatic and renal dysfunction

Ichiro Nakakura¹⁾, Kota Sakakura¹⁾, Yoshihiko Ogawa²⁾,
Hiroyuki Ueno¹⁾ and Izumi Nakata¹⁾

¹⁾ Department of Pharmacy, National Hospital Organizer Osaka National Hospital, 2-1-14 Hoenzaka, Chuo-ku, Osaka, Japan

²⁾ Department of Infectious Diseases, National Hospital Organizer Osaka National Hospital

Meropenem (MEPM) is an antibiotic with proven tolerability by a comparative investigation of cephem, and so on. In recently years, however, as to the investigation for the safety of administration of high-dose MEPM (≥ 3 g/day), it has been reported that in particular hepatic dysfunction occurs much more under high dosage.

In this study, we investigated 2 items in a single center retrospective observational study: 1. The frequency of any side effect involving hepatic and renal function due to the dosage of MEPM. 2. The variation factor of the hepatic and renal function findings due to the administration of MEPM.

1. The frequency of hepatic or renal dysfunction did not differ between ≥ 3 g/day group (3 g/day in 156 patients, 4 g/day in 3 patients or 6 g/day in 5 patients) and < 3 g/day group (1.5 g/day in 62 patients or 2 g/day in 14 patients).

2. The following are the reasons of hepatic dysfunction and renal dysfunction identified with a using logistic regression analysis: Alkaline phosphatase levels were increased with administration of vancomycin (VCM) and serum creatinine levels increased with administration of catecholamine. Although these results provide an insight into concomitant drugs-induced dysfunction rather than MEPM, it was surmised that the impact of circulatory failure or concomitant drug are related to the hepatic and renal function in those cases in which these drugs are combined.

From the above, this study indicated that the possibility of the frequency of elevated side effects is lower depending on the dosage of MEPM and there are no safety problems related with high-dose MEPM. We further considered that it is necessary in the case of a combination of VCM and catecholamine to observe the patient's course carefully.