

Tazobactam/piperacillin と vancomycin または teicoplanin 併用療法における重症度を加味した急性腎障害発生率の多施設検討

先崎 貴洋^{1,2)}・内田 裕之³⁾・野口 周作¹⁾・関口 愛³⁾・中島 美治³⁾
酒匂川 徹^{1,2)}・成宮 貴宏⁵⁾・森 敬子⁵⁾・丹羽 一貴⁴⁾
小林加寿夫⁵⁾・河井 良智³⁾・笠原 英城¹⁾・小林美奈子²⁾

¹⁾ 日本医科大学武蔵小杉病院薬剤部*

²⁾ 同 感染制御部

³⁾ 関東労災病院薬剤部

⁴⁾ 同 総合内科

⁵⁾ 川崎市立川崎病院薬剤部

受付日：2024年4月15日 受理日：2024年7月22日

Tazobactam/piperacillin (TAZ/PIPC) と vancomycin (VCM) の併用療法は、急性腎障害 (acute kidney injury : AKI) の危険因子であることが報告されており、teicoplanin (TEIC) を代替薬として用いた併用療法は AKI 発生率が有意に低いことが報告されている。しかし、重症度を加味した検討は実施されていないため、われわれは TAZ/PIPC と VCM の併用療法 (以下、VCM 群) と、TAZ/PIPC と TEIC の併用療法 (以下、TEIC 群) の 2 群における重症度を加味した AKI 発生率について比較した。3 施設に入院した 18 歳以上の成人で併用療法を 48 時間以上行った患者 (TEIC 群 80 例、VCM 群 322 例) を対象として除外基準に該当した症例を除き、傾向スコアマッチングにより患者背景が補正された各群 48 例を解析対象とした。AKI 発生率は、TEIC 群 14.6% (7 例/48 例)、VCM 群 35.4% (17 例/48 例) と、TEIC 群で有意に低かった ($p=0.03$)。また、重症度の評価尺度として Sequential Organ Failure Assessment score (SOFA スコア) を用いて 0~1, 2~7, 8~11, 12 以上の 4 段階に分類してカテゴリー別の AKI 発生率を評価したところ、SOFA スコア 0~1 では TEIC 群 6.2% (1 例/16 例)、VCM 群 50.0% (8 例/16 例) と、TEIC 群で有意に低かった ($p=0.02$)。SOFA スコア 2 以上については、いずれにおいても 2 群で有意差は認められなかった。TAZ/PIPC との併用療法において、VCM と比較して TEIC は AKI 発生率が有意に低く、特に SOFA スコアが 2 未満の軽症例では VCM より TEIC を選択することで、AKI の発生リスクを低減させ得る可能性が示唆された。

Key words: TAZ/PIPC, VCM, TEIC, acute kidney injury, severity of illness

はじめに

Tazobactam/piperacillin (TAZ/PIPC) と vancomycin (VCM) の併用療法は、急性腎障害 (acute kidney injury : AKI) の危険因子であることが報告

されており¹⁾、Navalkele ら²⁾は cefepime (CFPM) と VCM の併用療法と比較した場合、AKI 発生率が約 3 倍に増加すると報告している。感染症に対する抗菌薬治療において、TAZ/PIPC と VCM の併用療法は、経験的治療として頻用されるが、これら

*神奈川県川崎市中原区小杉町 1-383

2剤の併用によるAKIの発生は抗菌薬治療の中断や腎代替療法といった追加治療の必要性が生じるなど、単に抗菌薬選択だけの問題ではなく感染症治療の全体に影響を及ぼすことから、AKIを回避するための方策について検討する必要がある。

VCMと同様のグリコペプチド系抗菌薬であるteicoplanin (TEIC)はVCMと比較してAKI発生率が有意に低いことが報告されている³⁾。さらにTEICを代替薬として用いたTAZ/PIPCとの併用療法は、TAZ/PIPCとVCMの併用療法と比較してAKI発生率が有意に低いことが報告されている^{4,5)}。

しかしこれらの報告においては、重症度を加味した検討は実施されていない。一般に抗菌薬による経験的治療を要する重症感染症の進展する病態においてはAKIを併発し易いことに加えて、VCMは重症度が高いほどAKIを引き起こすとの報告⁶⁾がある一方、重症度は関係ないとする報告⁷⁾があり、議論の余地が残されている。TEICにおいては、重症度とAKIの発生についての関連性を明らかにした報告はない。以上から、抗菌薬治療によるAKIへの影響を検討する際に、重症度を加味する必要性が考えられる。

そこで今回、TAZ/PIPCとVCMの併用療法と、TAZ/PIPCとTEICの併用療法の2群における、重症度を加味したAKI発生率や治療完遂率について比較することとし、多施設共同研究で実施した。

1. 材料と方法

1. 研究対象者

2015年1月から2020年12月までに2次救急医療機関1施設、3次救急医療機関2施設に入院した18歳以上の成人患者で、TAZ/PIPCとTEICの併用療法(以下、TEIC群)およびTAZ/PIPCとVCMの併用療法(以下、VCM群)を48時間以上行った患者を対象とした。

併用療法によるAKIへの影響を検討するため、併用期間が48時間未満の患者および併用療法開始後48時間以内に発生したAKI患者は除外した。また、単剤療法による影響を排除する目的で併用療法開始前1週間以内にVCM、TAZ/PIPC、TEICのいずれかを投与されていた患者および併用療法開始前にVCMまたはTEICを先行して投与した患者、およびデータ欠損例は除外した。抗菌薬治療開始時に腎

代替療法を施行している患者は腎機能が血液透析等で修飾されているため、除外することとした。

2. 調査項目

診療録(紙面カルテおよび電子カルテシステム)を用いて性別、年齢、身長、体重、併用療法開始時の血清クレアチニン(Scr)値、併用療法開始時のクレアチンクリアランス(Ccr)、併用期間、VCMトラフ値、TEICトラフ値、感染症病名、昇圧薬および変力薬の使用⁸⁾、腎毒性薬物の使用⁴⁾、血液培養結果、Sequential Organ Failure Assessment score (SOFAスコア)⁹⁾について後方視的に調査を行った。

3. 抗菌薬の投与方法

TAZ/PIPCの投与量は腎機能に応じて調節した。VCMとTEICは、ガイドライン^{10,11)}を参考に治療薬物モニタリング(TDM)を実施し、それぞれトラフ値10~20 μg/mLおよび15~30 μg/mLを目標濃度として投与量を調節した。

4. 腎毒性薬物

腎毒性薬物は、レニン・アンジオテンシン(RAS)阻害薬、利尿薬、副腎皮質ステロイド、非ステロイド性抗炎症薬(NSAIDs)、アムホテリシンBリポソーム製剤(L-AMB)とし、いずれかを使用している場合に腎毒性薬物の使用ありと定義した。

5. AKI発生率と治療完遂率

AKIの発生をプライマリーエンドポイントに設定した。KDIGOのScr基準¹²⁾を参考に、併用療法開始時と併用療法中の最大のScr値を比較し0.3 mg/dLもしくは1.5倍以上に増加した場合をAKIと判定し^{13,14)}、発生したAKIについてKDIGOにおける病期分類をもとに区分した。尿量基準は先行研究を参考に、データ収集を行わなかった^{2,4,13,15,16)}。

治療完遂率は、併用療法の終了時点において対象抗菌薬を有害事象で異なる抗菌薬に変更、または中止せずに治療終了した場合を治療完遂と定義し、算出した。

6. 重症度別のAKI発生率

重症度の評価尺度としてSOFAスコアを用いた。先行研究¹⁷⁾を参考にSOFAスコアを0~1, 2~7, 8~11, 12以上の4段階に分類してカテゴリー変数を作成し、カテゴリー別のAKI発生率を算出した。

7. 統計解析

カテゴリー変数はFisherの直接確率法、連続変数はMann-WhitneyのU検定を使用し、危険率

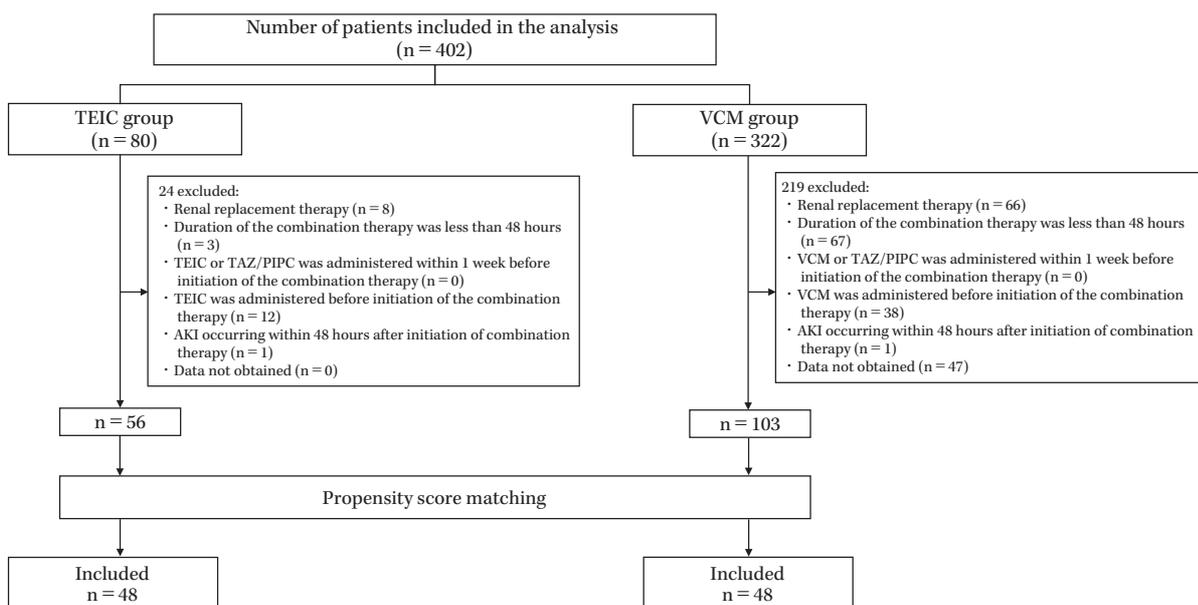


Fig. 1. Flow diagram of patient selection process.

TAZ/PIPC: tazobactam/piperacillin; TEIC: teicoplanin; VCM: vancomycin

Patients aged ≥ 18 years old who were hospitalized in any of the three participating hospitals and received combined antibiotic therapy with either TAZ/PIPC + VCM (VCM group, $n = 322$) or TAZ/PIPC + TEIC (TEIC group, $n = 80$) for at least 48 hours were included in the study; those meeting the exclusion criteria were excluded. Finally, 48 patients per group adjusted for background variables using propensity score matching were included in the analysis.

$p < 0.05$ を有意差ありとした。

背景因子の補正は年齢、性別、体重、併用療法開始時の Scr 値、SOFA スコア、腎毒性薬物の使用、昇圧薬および変力薬の使用⁸⁾を説明変数とし、ロジスティック回帰分析で傾向スコアを算出し、Caliper を 0.2 に設定して、1:1 の割り付けで傾向スコアマッチングを用いて行った。

統計学的解析は、EZR Version 2.40 (EZR) を用いて行った。EZR は R および R コマンダーの機能を拡張した統計ソフトであり、自治医科大学附属さいたま医療センターのホームページで無料配布されている¹⁸⁾。

8. 倫理的配慮

本研究は、日本医科大学武蔵小杉病院倫理審査委員会の承認（受付番号：593-2-58）を得て実施した。

II. 結果

1. 患者背景

調査期間において TEIC 群 80 例、VCM 群 322 例を調査し、除外基準に該当した症例を除き、TEIC 群 56 例、VCM 群 103 例が傾向スコアマッチングの対象に抽出された。傾向スコアマッチングで、各群 48 例がマッチングされた (Fig. 1)。マッチング

前後の患者背景を Table 1 に示す。マッチング集団において、TEIC 群で皮膚軟部組織感染症が少なく、腹腔内感染症が多く、NSAIDs、副腎皮質ステロイド使用例が少なかった。

2. AKI 発生率と治療完遂率

マッチング集団における AKI 発生率は、TEIC 群で 14.6% (7 例/48 例)、VCM 群で 35.4% (17 例/48 例) と TEIC 群で有意に低かった ($p=0.03$)。KDIGO における病期分類をもとに区分したところ、ステージ 1 は TEIC 群で 8.3% (4 例/48 例)、VCM 群で 22.9% (11 例/48 例) ($p=0.09$)、ステージ 2 は TEIC 群で 2.1% (1 例/48 例)、VCM 群で 10.4% (5 例/48 例) ($p=0.20$)、ステージ 3 は TEIC 群で 4.2% (2 例/48 例)、VCM 群で 2.1% (1 例/48 例) ($p=1.00$) と、AKI は 2 群ともにステージ 1 の占める割合が大きく、いずれの AKI ステージにおける比較においても有意差は認められなかった。

治療完遂率は、2 群とも 75.0% (36 例/48 例) と有意差は認められなかった ($p=1.00$) (Table 2)。

3. 重症度別 AKI 発生率

マッチング集団を SOFA スコアのカテゴリー別に分類したところ、SOFA スコア 0~1 では TEIC

Table 1. Comparison of patient background variables before and after propensity score matching between the TEIC and VCM groups

	Before matching			After matching		
	TEIC group	VCM group	p value	TEIC group	VCM group	p value
	(n = 56)	(n = 103)		(n = 48)	(n = 48)	
Sex (male) **	39 (69.6)	66 (64.1)	0.60 ^{b)}	33 (68.8)	34 (70.8)	1.00 ^{b)}
Age (years) *	72 (27-94)	72 (20-92)	0.85 ^{a)}	73 (27-94)	70.5 (28-92)	0.56 ^{a)}
Body weight (kg) *	58 (40-91)	53 (25-86)	<0.01 ^{a)}	58 (40-90)	61.5 (25-86)	0.48 ^{a)}
Height (cm) *	163.5 (145-175)	160 (135-184)	0.16 ^{a)}	161.5 (145-175)	161.5 (135-184)	0.92 ^{a)}
Baseline Scr (mg/dL) *	0.92 (0.33-6.96)	0.80 (0.30-2.99)	0.04 ^{a)}	0.88 (0.33-3.50)	0.88 (0.31-2.99)	0.73 ^{a)}
Baseline Ccr (mL/min) *	51.8 (7.7-176.7)	60.5 (10.6-260.7)	0.70 ^{a)}	53.1 (9.5-176.7)	66.2 (10.6-260.7)	0.64 ^{a)}
Initial trough concentration ($\mu\text{g/mL}$) *	15.0 (6.3-24.5)	13.5 (2.0-29.5)	0.37 ^{a)}	15.0 (6.3-22.1)	13.2 (2.4-20.0)	0.05 ^{a)}
Combination therapy (days) *	7 (3-19)	5 (2-46)	0.04 ^{a)}	7 (3-19)	5.5 (2-28)	0.14 ^{a)}
SOFA score *	3 (0-18)	3 (0-16)	0.51 ^{a)}	3 (0-14)	2 (0-16)	0.47 ^{a)}
Blood culture positive **	13 (23.2)	33 (32.0)	0.28 ^{b)}	36 (75.0)	36 (75.0)	1.00 ^{b)}
Vasopressors and inotropic drugs **	7 (12.5)	24 (23.3)	0.14 ^{b)}	5 (10.4)	5 (10.4)	1.00 ^{b)}
Infection type						
Febrile neutropenia **	0 (0)	7 (6.8)	0.05 ^{b)}	0 (0)	2 (4.2)	0.50 ^{b)}
Urinary tract infection **	1 (1.8)	4 (3.9)	0.66 ^{b)}	1 (2.1)	2 (4.2)	1.00 ^{b)}
Skin and soft tissue infection **	1 (1.8)	14 (13.6)	0.02 ^{b)}	1 (2.1)	12 (25.0)	<0.01 ^{b)}
CRBSI **	5 (8.9)	14 (13.6)	0.45 ^{b)}	3 (6.2)	7 (14.6)	0.32 ^{b)}
Osteomyelitis **	0 (0.0)	4 (3.9)	0.30 ^{b)}	3 (6.2)	5 (10.4)	0.71 ^{b)}
Biliary tract infection **	3 (5.4)	8 (7.8)	0.75 ^{b)}	0 (0)	2 (4.2)	0.50 ^{b)}
Intraabdominal infection **	22 (39.3)	9 (8.7)	<0.01 ^{b)}	19 (39.6)	4 (8.3)	<0.01 ^{b)}
Others **	7 (12.5)	5 (4.9)	0.12 ^{b)}	7 (14.6)	4 (8.3)	0.52 ^{b)}
Concomitant nephrotoxic drugs						
RAS inhibitor **	10 (17.9)	12 (11.7)	0.34 ^{b)}	9 (18.8)	7 (14.6)	0.79 ^{b)}
Liposomal amphotericin B **	0 (0)	1 (1.0)	0.34 ^{b)}	0 (0)	0 (0)	NA
NSAIDs **	2 (3.6)	22 (21.4)	<0.01 ^{b)}	2 (4.2)	13 (27.1)	<0.01 ^{b)}
Steroids **	0 (0)	11 (10.7)	<0.01 ^{b)}	0 (0)	6 (12.5)	0.03 ^{b)}
Diuretic **	22 (39.3)	35 (34.0)	0.60 ^{b)}	20 (41.7)	12 (25.0)	0.13 ^{b)}

TEIC: teicoplanin; VCM: vancomycin; Scr: serum creatinine; Ccr: creatinine clearance; SOFA: Sequential Organ Failure Assessment; CRBSI: catheter-related blood stream infection; RAS: renin-angiotensin system; NSAIDs: nonsteroidal anti-inflammatory drugs

*: median (min-max) **: n (%)

a) Mann-Whitney's U test. b) Fisher's exact test.

Table 2. Comparison of the AKI incidence rates before and after propensity score matching between the TEIC and VCM groups

	Before matching			After matching		
	TEIC group	VCM group	p value	TEIC group	VCM group	p value
	(n = 56)	(n = 103)		(n = 48)	(n = 48)	
AKI any stage **	10 (17.9)	36 (35.0)	0.03 ^{b)}	7 (14.6)	17 (35.4)	0.03 ^{b)}
Stage 1 **	7 (12.5)	23 (22.3)	0.14 ^{b)}	4 (8.3)	11 (22.9)	0.09 ^{b)}
Stage 2 **	1 (1.8)	8 (7.8)	0.16 ^{b)}	1 (2.1)	5 (10.4)	0.20 ^{b)}
Stage 3 **	2 (3.6)	5 (4.9)	1.00 ^{b)}	2 (4.2)	1 (2.1)	1.00 ^{b)}
Time to AKI (days) *	6 (3-18)	4.5 (3-18)	0.16 ^{a)}	7 (4-18)	5 (3-15)	0.12 ^{a)}
Treatment completion **	40 (71.4)	79 (76.7)	0.57 ^{b)}	36 (75.0)	36 (75.0)	1.00 ^{b)}

TEIC: teicoplanin; VCM: vancomycin; AKI: acute kidney injury

*: median (min-max) **: n (%)

a) Mann-Whitney's U test. b) Fisher's exact test.

群で 33.3% (16 例), VCM 群で 33.3% (16 例), SOFA スコア 2~7 では TEIC 群で 43.7% (21 例), VCM 群で 56.2% (27 例), SOFA スコア 8~11 では TEIC 群で 18.8% (9 例), VCM 群で 4.2% (2 例), SOFA

スコア 12 以上では TEIC 群で 4.2% (2 例), VCM 群で 6.3% (3 例) であった。

SOFA スコア 0~1 における AKI 発生率は TEIC 群で 6.2% (1 例/16 例), VCM 群で 50.0% (8 例/16

Table 3. Comparison of the incidence rates of each severity grade of AKI before and after propensity score matching between the TEIC and VCM groups

	Before matching			After matching		
	TEIC group	VCM group	p value	TEIC group	VCM group	p value
	(n = 56)	(n = 103)		(n = 48)	(n = 48)	
All **	10/56 (17.9)	36/103 (35.0)	0.03 ^{a)}	7/48 (14.6)	17/48 (35.4)	0.03 ^{a)}
SOFA score 0-1 **	1/18 (5.6)	11/22 (50.0)	<0.01 ^{a)}	1/16 (6.2)	8/16 (50.0)	0.02 ^{a)}
SOFA score 2-7 **	3/23 (13.0)	11/58 (19.0)	0.75 ^{a)}	3/21 (14.3)	6/27 (22.2)	0.71 ^{a)}
SOFA score 8-11 **	5/11 (45.5)	10/15 (66.7)	0.43 ^{a)}	3/9 (33.3)	2/2 (100.0)	0.18 ^{a)}
SOFA score 12 ≤ **	1/4 (25.0)	4/8 (50.0)	0.22 ^{a)}	0/2 (0.0)	1/3 (33.3)	1.00 ^{a)}

TEIC: teicoplanin; VCM: vancomycin; SOFA: Sequential Organ Failure Assessment

** : n (%)

a) Fisher's exact test.

例)と、TEIC群で有意に低かった(p=0.02)。SOFAスコア2~7においてはTEIC群で14.3% (3例/21例)、VCM群で22.2%(6例/27例) (p=0.71)、SOFAスコア8~11ではTEIC群で33.3% (3例/9例)、VCM群で100% (2例/2例) (p=0.18)、SOFAスコア12以上ではTEIC群で0% (0例/2例)、VCM群で33.3% (1例/3例) (p=1.00)とSOFAスコア2以上のいずれのカテゴリにおいても、2群でAKI発生率に有意差は認められなかった (Table 3)。

III. 考察

今回、われわれはTAZ/PIPCとVCMの併用療法におけるAKIを回避するための方策の一つとして、TEICをVCMの代替薬とする方法について、先行研究では実施されていない重症度を加味した検討を多施設での調査へ拡大して行った。

その結果、VCM群と比較してTEIC群でAKI発生率が有意に低く、さらにSOFAスコアを用いた重症度別のAKI発生率においては、SOFAスコア2未満ではTEIC群でAKI発生率が有意に低かった。SOFAスコア2以上では2群に有意差は認められなかったことから、軽症例に限り、VCM群よりTEIC群でAKI発生率が低いことが明らかとなった。

TAZ/PIPCとの併用療法におけるVCMとTEICの比較については、これまでもいくつか報告されており、Shaoら³⁾は、TEIC群で12.3%、VCM群で11.4% (p=0.76)と有意差は認められなかったとしている。一方、Sazanamiら⁴⁾、Aslanら⁵⁾はそれぞれTEIC群10.6%、VCM群23.4% (p=0.03)、TEIC群16.0%、VCM群40.0% (p=0.01)とVCMと比較してTEICでAKI発生率が有意に低いことを報告

しており、本研究と同様の結果となっている。TEICとVCMの単剤療法を比較したシステムティックレビューおよびメタアナリシス³⁾において、TEICはAKI発生率が有意に低いことを報告していることから、TEIC群でAKI発生率が低いことは妥当であると考えられる。

TAZ/PIPCとの併用療法における重症度とAKI発生率の関連については、TAZ/PIPCとVCMの併用療法と、meropenemとVCMの併用療法を比較したシステムティックレビューおよびメタアナリシスにおけるサブグループ解析で報告されており¹⁹⁾、ICU入室患者のAKI発生率に有意差は認められなかったとしている。一般にICU入室患者は重症度が高く、SOFAスコアも高いことから、本研究でSOFAスコア2以上では2群に有意差は認められなかった結果と矛盾しない。その要因として、一般に重症度の高い患者は全身状態が不良で血管内皮障害、多臓器障害等潜在的にAKI発生リスクをもつことなどから、抗菌薬によるAKI発生以外が関与している可能性があると考えられる。

VCMおよびTEIC単剤療法における重症度とAKI発生率の関連については、VCMは重症度が高いほどAKIを引き起こすとの報告⁶⁾や、重症度は関係ないとする報告⁷⁾があり、議論の余地が残されている。一方、TEICにおいて、重症度とAKIの発生についての関連性を明らかにした報告はない。

本研究は後方視的観察研究であるが、併用療法におけるAKIについて検討するうえで必要な除外を可及的に実施し、傾向スコアマッチングで背景因子を可能な限り補正した。そのうえで軽症例においてのみ有意差が認められたことは、TAZ/PIPCとの

併用療法における AKI 発生率の差を検討する際に、重症度を考慮する必要性について一定の示唆を与えるものと考えられる。

VCM による AKI 発生は腎近位尿細管に VCM が蓄積し、炎症誘発性酸化ストレス等が関与していると考えられている²⁰⁾。また、TAZ/PIPC はアレルギー反応による腎尿細管間質の損傷をもたらすことや²¹⁾、 β -ラクタム系抗菌薬における AKI 発生後の腎機能回復率に関する研究において、他の β -ラクタム系抗菌薬と比較して AKI 発生後の腎機能改善期間の遅延と関連していたなどの報告がある²²⁾。

VCM と TAZ/PIPC の併用療法における AKI 発生のメカニズムは完全には解明されていないが、TAZ/PIPC が VCM のクリアランスを低下させ、腎臓に蓄積することで発生し、それぞれの直接的腎毒性に加え相乗的な腎毒性が起こる可能性があると考えられている²³⁾。

しかし、TAZ/PIPC と VCM の併用療法は偽性腎毒性であるとの仮説も存在する²⁰⁾。クレアチニンは腎近位尿細管の有機アニオントランスポーターで尿細管腔に分泌されるが、PIPC、VCM が阻害する可能性があり、Miano ら¹⁶⁾は AKI の定義として Cystatin C と Scr の上昇を両方で判定し、TAZ/PIPC と VCM の併用療法と、CFPM と VCM の併用療法で AKI 発生率の比較を行った結果、Cystatin C で判定した際に有意差は認められなかった。この結果から Scr 値の上昇で定義された TAZ/PIPC と VCM の併用療法における AKI 発生のリスク上昇との関連は偽性腎毒性であることを示唆している。一方、Kane-Gill ら²⁴⁾は、VCM 単剤療法と比較して TAZ/PIPC と VCM の併用療法を受けた群で腎組織傷害マーカーである尿中の TIMP-2 および IGFBP7 が有意に上昇していたことを示し、真の腎毒性であると結論づけている。このように TAZ/PIPC と VCM の併用療法においては、偽性の腎毒性、真の腎毒性両者が関与している可能性が想定されており、今後のさらなる検証が必要である。TEIC は前述のとおり、AKI の頻度が低いことが報告されている³⁾ことや、明確な AKI 発生メカニズムについて明らかになっているものはなく、上記のような相乗的腎毒性は起こりにくいとの仮説が立てられている¹⁴⁾。

VCM 群と TEIC 群の比較において、発生した

AKI について病期分類をもとに区分するとステージ 1 の軽症の AKI が多い傾向であり、Aslan ら⁵⁾、Shao ら⁸⁾の報告と同様であった。

また、VCM 群と TEIC 群において、AKI 発生率は 2 群で有意差が認められたが治療完遂率では有意差は認められなかった。VCM による AKI は軽症、かつ可逆的であることが多いと報告されていることから²⁵⁾、AKI を発症した場合であっても臨床判断で治療継続されていた状況が考えられた。

VCM による AKI は高い血中濃度との関連が知られている^{10,11)}。本研究では TAZ/PIPC との併用療法における VCM と TEIC の比較が目的であり、VCM の血中濃度に関する解析は実施していない。VCM、TEIC とともに全例で TDM を実施して投与していたこと、マッチング後の初回 VCM トラフ濃度は明らかな中毒域ではないことなどから、結果へ大きく影響していないと考えられる。

傾向スコアマッチング時の説明変数の選択について既報を参考にするとさまざまな検討が行われているが、われわれは本研究において重症度を重要な因子と考えており、SOFA スコアが組み込まれている Shao ら⁸⁾の報告を参考に研究を実施した。

本研究ではいくつかの限界があった。AKI に関連する因子について傾向スコアマッチングで補正できなかったさまざまな併存疾患が AKI と関連する報告がある²⁶⁻²⁹⁾。関連して、マッチング後においても皮膚軟部組織感染症、腹腔内感染症、NSAIDs、副腎皮質ステロイドの使用割合で偏りを認めていることから、結果の解釈には注意が必要である。

以上より、TAZ/PIPC と併用するグリコペプチド系抗菌薬の抗 MRSA 薬としては、SOFA スコア 2 以上の重症例においては、救命を最優先に確実な治療効果を期待し、各種感染症に対する臨床成績のエビデンス³⁰⁾を重視する観点から、VCM を選択することが理論的な治療戦略の一つとなる一方、SOFA スコア 2 未満の軽症例では AKI 発生のリスクを回避することを重視する観点から TEIC を選択することは、より患者個別に合った薬物治療の提供に繋がるのではないかと考える。

結論として、TAZ/PIPC との併用療法において、VCM と比較して TEIC は AKI 発生率が有意に低く、特に SOFA スコアが 2 未満の軽症例では、VCM より TEIC を選択することで AKI の発生リスクを

低減させ得る可能性が示唆された。

なお、本研究は第 71 回日本化学療法学会学術集会で一般演題として発表し、日本化学療法学会雑誌編集委員会より執筆推薦を受けたものである。

利益相反自己申告：申告すべきものなし。

文献

- 1) Filippone E J, Kraft W K, Farber J L: The Nephrotoxicity of Vancomycin. *Clin Pharmacol Ther* 2017; 102: 459-69
- 2) Navalkhele B, Pogue J M, Karino S, Nishan B, Salim M, Solanki S, et al: Risk of Acute Kidney Injury in Patients on Concomitant Vancomycin and Piperacillin-Tazobactam Compared to Those on Vancomycin and Cefepime. *Clin Infect Dis* 2017; 64: 116-23
- 3) Svetitsky S, Leibovici L, Paul M: Comparative efficacy and safety of vancomycin versus teicoplanin: systematic review and meta-analysis. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53: 4069-79
- 4) Sazanami K, Inose R, Yagi T, Dote S, Horiuchi N, Kobayashi Y, et al: Incidence of acute kidney injury after teicoplanin- or vancomycin- and piperacillin/tazobactam combination therapy: A comparative study using propensity score matching analysis. *J Infect Chemother* 2021; 27: 1723-8
- 5) Aslan A T, Pashayev T, Dağ O, Akova M: Comparison of teicoplanin versus vancomycin in combination with piperacillin-tazobactam or meropenem for the risk of acute kidney injury. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2021; 40: 1953-61
- 6) Hanrahan T P, Harlow G, Hutchinson J, Dulhunty J M, Lipman J, Whitehouse T, et al: Vancomycin-associated nephrotoxicity in the critically ill: a retrospective multivariate regression analysis*. *Crit Care Med* 2014; 42: 2527-36
- 7) Meaney C J, Hynicka L M, Tsoukleris M G: Vancomycin-associated nephrotoxicity in adult medicine patients: incidence, outcomes, and risk factors. *Pharmacotherapy* 2014; 34: 653-61
- 8) Shao C H, Tai C H, Lin F J, Wu C C, Wang J T, Wang C C: Comparison of risk of acute kidney injury between patients receiving the combination of teicoplanin and piperacillin/tazobactam versus vancomycin and piperacillin/tazobactam. *J Formos Med Assoc* 2022; 121: 117-25
- 9) Singer M, Deutschman C S, Seymour C W, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al: The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016; 315: 801-10
- 10) Rybak M J, Lomaestro B M, Rotschafer J C, Moellering R C, Craig W A, Billeter M, et al: Vancomycin therapeutic guidelines: a summary of consensus recommendations from the infectious diseases Society of America, the American Society of Health-System Pharmacists, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Clin Infect Dis* 2009; 49: 325-7
- 11) 日本化学療法学会・日本 TDM 学会 抗菌薬 TDM ガイドライン作成委員会 編：抗菌薬 TDM ガイドライン 2016。日治療雑誌 2016; 64: 387-477
- 12) Khwaja A: KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. *Nephron Clin Pract* 2012; 120: c179-84
- 13) Blevins A M, Lashinsky J N, McCammon C, Kollef M, Micek S, Juang P: Incidence of Acute Kidney Injury in Critically Ill Patients Receiving Vancomycin with Concomitant Piperacillin-Tazobactam, Cefepime, or Meropenem. *Antimicrob Agents Chemother* 2019; 63: e02658-18
- 14) Tai C H, Shao C H, Wang C C, Lin F J, Wang J T, Wu C C: Nephrotoxicity of teicoplanin-based combination therapy: focus on piperacillin/tazobactam and other anti-pseudomonal β -lactams. *J Antimicrob Chemother* 2021; 76: 499-506
- 15) Workum J D, Kramers C, Kolwijck E, Schouten J A, de Wildt S N, Brüggemann R J: Nephrotoxicity of concomitant piperacillin/tazobactam and teicoplanin compared with monotherapy. *J Antimicrob Chemother* 2021; 76: 212-9
- 16) Miano T A, Hennessy S, Yang W, Dunn T G, Weisman A R, Oniyide O, et al: Association of vancomycin plus piperacillin-tazobactam with early changes in creatinine versus cystatin C in critically ill adults: a prospective cohort study. *Intensive Care Med* 2022; 48: 1144-55
- 17) Ferreira F L, Bota D P, Bross A, Mélot C, Vincent J L: Serial evaluation of the SOFA score to predict outcome in critically ill patients. *JAMA* 2001; 286: 1754-8
- 18) Kanda Y: Investigation of the freely available easy-to-use software 'EZ' for medical statistics. *Bone Marrow Transplant* 2013; 48: 452-8
- 19) Alshehri A M, Alzahrani M Y, Abujamal M A, Abdalla M H, Alowais S A, Alfayez O M, et al: Comparative risk of acute kidney injury following concurrent administration of vancomycin with piperacillin/tazobactam or meropenem: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Antibiotics* 2022; 11: 526
- 20) Blair M, Côté J M, Cotter A, Lynch B, Redahan L, Murray P T: Nephrotoxicity from vancomycin combined with piperacillin-tazobactam: A comprehensive review. *Am J Nephrol* 2021; 52: 85-97
- 21) Raghavan R, Shawar S: Mechanisms of drug-induced interstitial nephritis. *Adv Chronic Kidney Dis* 2017; 24: 64-71
- 22) Jensen J U, Hein L, Lundgren B, Bestle M H, Mohr T, Andersen M H, et al: Kidney failure related to broad-spectrum antibiotics in critically ill patients: secondary end point results from a 1200 patient randomised trial. *BMJ Open* 2012; 2: e000635
- 23) Burgess L D, Drew R H: Comparison of the incidence of vancomycin-induced nephrotoxicity in hospitalized patients with and without concomitant piperacillin-tazobactam. *Pharmacotherapy* 2014; 34: 670-6
- 24) Kane-Gill S L, Ostermann M, Shi J, Joyce E L,

- Kellum J A: Evaluating renal stress using pharmacokinetic urinary biomarker data in critically ill patients receiving vancomycin and/or piperacillin-tazobactam: A secondary analysis of the multicenter sapphire study. *Drug Saf* 2019; 42: 1149-55
- 25) Bamgbola O: Review of vancomycin-induced renal toxicity: an update. *Ther Adv Endocrinol Metab* 2016; 7: 136-47
- 26) Jeon N, Staley B, Klinker K P, Hincapie Castillo J, Winterstein A G: Acute kidney injury risk associated with piperacillin/tazobactam compared with cefepime during vancomycin therapy in hospitalised patients: a cohort study stratified by baseline kidney function. *Int J Antimicrob Agents* 2017; 50: 63-7
- 27) Gomes D M, Smotherman C, Birch A, Dupree L, Della Vecchia B J, Kraemer D F, et al: Comparison of acute kidney injury during treatment with vancomycin in combination with piperacillin-tazobactam or cefepime. *Pharmacotherapy* 2014; 34: 662-9
- 28) Buckley M S, Hartsock N C, Berry A J, Bikin D S, Richards E C, Yerondopoulos M J, et al: Comparison of acute kidney injury risk associated with vancomycin and concomitant piperacillin/tazobactam or cefepime in the intensive care unit. *J Crit Care* 2018; 48: 32-8
- 29) Elyasi S, Khalili H, Dashti-Khavidaki S, Mohammadpour A: Vancomycin-induced nephrotoxicity: mechanism, incidence, risk factors and special populations. A literature review. *Eur J Clin Pharmacol* 2012; 68: 1243-55
- 30) 日本化学療法学会/日本感染症学会 MRSA 感染症の治療ガイドライン作成委員会 編: MRSA 感染症の治療ガイドライン改訂版 2019, 日本化学療法学会, 日本感染症学会, 東京, 2019; 21-6

A multicenter study on the incidence of acute kidney injury according to the severity during combined therapy with vancomycin or teicoplanin and tazobactam/piperacillin

Takahiro Senzaki^{1,2)}, Hiroyuki Uchida³⁾, Shusaku Noguchi¹⁾, Mana Sekiguchi³⁾,
Miharu Nakajima³⁾, Toru Sakawagawa^{1,2)}, Takahiro Narimiya⁵⁾,
Akiko Mori⁵⁾, Kazuki Niwa⁴⁾, Kazuo Kobayashi⁵⁾,
Yoshitomo Kawai³⁾, Eijo Kasahara¹⁾ and Minako Kobayashi²⁾

¹⁾ Department of Pharmacy, Nippon Medical School Musashikosugi Hospital, 1-383 Kosugi-machi, Nakahara-ku, Kawasaki, Kanagawa, Japan

²⁾ Department of Infection Control, Nippon Medical School Musashikosugi Hospital

³⁾ Department of Pharmacy, Kanto Rosai Hospital

⁴⁾ Department of General Internal Medicine, Kanto Rosai Hospital

⁵⁾ Department of Pharmacy, Kawasaki Municipal Hospital

Combined tazobactam/piperacillin (TAZ/PIPC) plus vancomycin (VCM) therapy has been identified as a risk factor for acute kidney injury (AKI), and use of teicoplanin (TEIC) in place of VCM is reported as being associated with a significantly lower incidence of AKI. However, there are no reports on the incidence of AKI according to the severity in either patients receiving TAZ/PIPC + VCM or those receiving TAZ/PIPC + TEIC. Herein, we compared the incidence of AKI of various grades of severity in patients treated with TAZ/PIPC + VCM therapy (VCM group) and those treated with TAZ/PIPC + TEIC therapy (TEIC group). Patients aged ≥ 18 years old who were hospitalized in any of the three participating hospitals and received either of the two aforementioned antibiotic combinations for at least 48 hours were included in the study (VCM group, $n=322$; TEIC group, $n=80$); those meeting the exclusion criteria were excluded. Finally, 48 patients per group adjusted for background variables using propensity score matching were included in the analysis. The overall incidence of AKI in the TEIC group was 14.6% (7/48 patients), which was significantly lower than that of 35.4% (17/48 patients) in the VCM group ($p=0.03$). The severity of the AKI was classified into four categories according to the Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) scores, as follows: 0-1, 2-7, 8-11, and ≥ 12 . Then, the incidence of AKI of each grade of severity were evaluated in the two treatment groups. The incidence of AKI with a SOFA score of 0-1 in the TEIC group was significantly lower than that in the VCM group [6.2% (1/16 patients) versus 50.0% (8/16 patients); $p=0.02$]. However, the incidence of AKI with SOFA scores of ≥ 2 did not differ significantly between the two groups. Overall, the incidence of AKI was significantly lower in the TEIC group than in the VCM group. The severity of illness classification data suggest that in particular, the incidence of mild AKI (SOFA score < 2) was significantly lower in the TEIC group as compared with the VCM group.