

第9回日本化学療法学会西日本支部支部長賞受賞論文概要

タイトル：Vancomycin (VCM) 治療症例における異常高トラフ値と腎機能障害発現のリスク因子

著者名：辰己純代，竹末芳生，土田敏恵，高橋佳子，植田貴史，石原美佳，田久保慎吾，木村健

筆頭著者所属：兵庫医科大学病院薬剤部

発表年月日：2014年10月23日（第62回日本化学療法学会西日本支部総会）

掲載雑誌名・巻号：The Japanese Journal of Antibiotics 2017; 70(3): 1-12（英文）

概要：

【背景と目的】バンコマイシン（VCM）治療中において、トラフ値 $\geq 20 \mu\text{g/mL}$ が腎機能障害発現のリスク因子とされている。しかし、逆に腎機能障害発現が先行し、VCMのクリアランスが低下した結果、トラフ値 $\geq 20 \mu\text{g/mL}$ となった可能性も否定できない。また、VCM治療中における腎機能障害発現のリスク因子についての報告は散見されるが、トラフ値 $\geq 20 \mu\text{g/mL}$ となるリスク因子の報告はほとんどない。今回、VCM治療中における腎機能障害発現のリスク因子に加えトラフ値 $\geq 20 \mu\text{g/mL}$ のリスク因子の多変量解析を行い、VCMの適応除外症例について検討した。

【方法】調査期間は、2011年1月から12月である。対象患者は、耐性グラム陽性球菌感染に対しVCM治療を感染制御部が行った症例であり、この時の目標トラフ値は $10\sim 15 \mu\text{g/mL}$ であった。除外基準は、18歳未満、透析実施症例、腎毒性を有する薬剤（アミノグリコシド系薬・アムホテリシンB脂質製剤）の併用症例とした。腎機能障害発現の定義は、VCM開始時と比較して投与中に血清クレアチニン（Scr）値が 0.5 mg/dL 以上または50%以上の増加を認めたものとした。

【結果】対象症例は、197例であった。トラフ値 $\geq 20 \mu\text{g/mL}$ は17.8%であった（ $20\sim 25 \mu\text{g/mL}$ 9.1%， $\geq 25 \mu\text{g/mL}$ 8.7%）。腎機能障害発現症例は16.8%であり、そのうち透析実施症例が5例であった。腎機能障害発現率は、トラフ値 $< 20 \mu\text{g/mL}$ は7.4%， $20\sim 25 \mu\text{g/mL}$ は44.4%， $\geq 25 \mu\text{g/mL}$ は76.5%であり、トラフ値と腎機能障害発現率に相関傾向が認められた。

トラフ値 $\geq 20 \mu\text{g/mL}$ 群と $< 20 \mu\text{g/mL}$ 群で、治療開始時のScr値、投与日数に有意差は認めなかった。また $\geq 20 \mu\text{g/mL}$ 群では $\geq 20 \mu\text{g/mL}$ となった直近のTDM時におけるScr値は $0.60 \pm 0.28 \text{ mg/dL}$ と正常範囲であり、1日投与量は $1.72 \pm 0.56 \text{ g/日}$ でシミュレーションソフト（塩野義）による予測トラフ値は $10.82 \pm 4.52 \mu\text{g/mL}$ に留まっていた。しかし実測トラフ値は 29.1 mg/dL と予測を大きく上回った。以上のことから、トラフ値 $\geq 20 \mu\text{g/mL}$ 群で無理な投与設計は行っておらず、投与設計以外の因子が異常高トラフ値の原因であることが推察された。

多変量解析による、トラフ値 $\geq 20 \mu\text{g/mL}$ の独立したリスク因子は、利尿剤併用 [オッズ比 (OR) 3.21, 95% 信頼区間 (CI) 1.30~7.91]、治療中における腎機能障害発現 (OR 16.39, 95% CI 6.24~43.07) であった。また腎機能障害発現の独立したリスク因子は、非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs) 併用 (OR 3.22, 95% CI 1.09~9.57)、完全中心静脈栄養管理 (TPN) (OR 3.64, 95% CI 1.33~10.00)、トラフ $\geq 20 \mu\text{g/mL}$ (OR 17.95, 95% CI 6.67~48.34) であった。

【考察】腎機能低下症例においてVCM投与時にさらなる腎機能悪化を来すとの報告もあるが、Hidayat¹⁾らは腎機能悪化の有無でVCM治療前のScr値に差はなかったと報告しており、本研究の結果と同様であった。

副作用に腎機能障害を有する薬剤の併用は、VCM関連性腎障害発現のリスクを35%まで上昇させる²⁾といわれている。今回の研究では、明らかな腎毒性のリスク因子の影響を考慮し、血液透析患者、血管作動薬、アミノグリコシド系またはアンホテリシンB脂質製剤の併用や造影剤投与患者を除外して検討した。しかし、NSAIDsに関しては多くの症例で使用されていたため検討に含めたがやはりVCMとの併用によりNSAIDs使用は腎機能障害発現のリスクとなった。

敗血症患者における経口や経腸栄養投与は、腸管運動の改善や腸管透過性の防止、炎症反応の低下を来す³⁾ことが知られている。TPN患者では、経腸栄養など実施困難な患者が適応となり、このことから腎機能低下などの臓器障害に関与したことが推察される。また、Mckamy⁴⁾らは、VCM使用時にはICU入室やフロセミド投与患者において腎機能障害発現が高率になったとの報告をしている。フロセミドは直接的に腎毒性を示さないが脱水の原因となり、本研究ではVCMのクリアランス低下の原因となったと推察した。

【結論】VCM治療において、腎機能正常患者に対する適切な投与設計によっても、患者の病態の変化により、トラフ値異常高値や腎機能悪化が認められた。VCM治療を行う際、利尿剤使用は異常高トラフ値発現の、NSAIDs使用や中心静脈栄養管理症例では腎機能障害発現のリスク因子であり、これらを有する症例ではVCMの適応を慎重に判

断することが必要と考えた。

- 1) Hidayat LK, Hsu DI, Quist R, et al: High-dose vancomycin therapy for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: efficacy and toxicity. *Arch Intern Med.* 2006; 166: 2138-44.
- 2) Hodoshima N, Masuda S, Inui K: Decreased renal accumulation and toxicity of a new VCM formulation in rats with chronic renal failure. *Drug Metab Pharmacokinet.* 2007; 22: 419-27.
- 3) McClave SA, Heyland DK: The physiologic response and associated clinical benefits from provision of early enteral nutrition. *Nutr Clin Pract.* 2009; 305-15.
- 4) McKamy S, Hernandez E, Jahng M, et al: Incidence and risk factors influencing the development of vancomycin nephrotoxicity in children. *J Pediatr* 2011; 158: 422-6.

【利益相反自己申告】

竹末芳生：企業や営利を目的とした団体が提供する奨学寄付金として、塩野義製薬株式会社、Meiji Seika ファルマ株式会社。企業や営利を目的とした団体より会議の出席（発表）に対し、研究者を拘束した時間・労力に対して、ファイザー株式会社、MSD 株式会社、アステラス製薬株式会社、大日本住友株式会社、Meiji Seika ファルマ株式会社、大正富山医薬品株式会社。

その他の著者：なし。