

氏名 (生年月日) さぎなみ こうへい  
漣 航平 (1989年4月30日)

学位の種類 博士 (薬学)

学位記番号 博薬 第222号

学位授与の日付 2023年3月18日

学位授与の要件 学位規則第4条第1項該当

学位論文題目 バンコマイシンとピペラシリン/タゾバクタムの併用が急性腎障害に及ぼす影響と代替薬としてのテイコプラニンの提案

論文審査委員 (主査) 教授 村木 優一

(副査) 教授 栄田 敏之

(副査) 教授 西口 工司

## 論文内容の要旨

### 序章 (はじめに)

抗菌薬の適正使用を推進するため、抗菌薬適正使用支援が注目されている。薬剤師が抗菌薬適正使用支援を行う上で担う大きな役割の1つに抗菌薬による副作用の発現を防ぐことがあげられる。抗菌薬における重篤な副作用の1つである急性腎障害は、死亡率の増加と相関するため、発現を避けることは予後の改善につながる。急性腎障害の原因となる抗菌薬には、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (*Methicillin-resistant Staphylococcus aureus*, MRSA) の治療薬であるバンコマイシン (Vancomycin, VCM) や抗緑膿菌作用を有する抗菌薬であるピペラシリン/タゾバクタム (Piperacillin / tazobactam, PIPC/TAZ) があげられる。近年、VCM と PIPC/TAZ の併用は、カルバペネム系抗菌薬の併用と比較して急性腎障害の発現を高めることが報告されている。しかし、発熱性好中球減少症や敗血症といった重症度の高い疾患を治療する際、両薬剤を併用しなければならない場合がある。発熱性好中球減少症の患者では、腎血流量が増加することで、抗菌薬等の腎排泄型薬剤のクリアランスが上昇することが知られているが、これらの患者に対して VCM と PIPC/TAZ の併用が急性腎障害の発現に及ぼす影響を検討した報告はない。さらに、VCM と PIPC/TAZ の併用が必要な場合、カルバペネム系抗菌薬の濫用を避けつつ急性腎障害の発現を抑え治療効果も同等な代替薬は提案されていない。

そこで、本研究では、電子カルテ情報を用いて、VCM と PIPC/TAZ の併用が発熱性好中球減少症を発症した患者の急性腎障害に及ぼす影響を明らかにするとともに、同じグリコペプチド系の抗MRSA薬であるテイコプラニン (Teicoplanin, TEIC) に注目し、代替薬を提案することを目的とした。

### 第1章 発熱性好中球減少症を発症した成人の造血器悪性腫瘍患者におけるバンコマイシンとピペラシリン/タゾバクタムの併用による急性腎障害の発現に関する検討

発熱性好中球減少症は、MRSA や緑膿菌を起炎菌とする感染症を合併することがあり、重症患者に対して VCM と PIPC/TAZ の併用が必要な場合がある。一方、発熱性好中球減少症を発症した患者では腎排泄型薬剤のクリアランスが上昇するが、VCM と PIPC/TAZ の併用による急性腎障害の発現に及ぼす影響は明らかにされていない。本研究では、電子カルテ情報を用いて VCM と PIPC/TAZ の併用

群と PIPC/TAZ 以外の抗緑膿菌作用を有する抗菌薬の併用群における急性腎障害の発現率を比較した。VCM と PIPC/TAZ の併用群における急性腎障害の発現率は、PIPC/TAZ 以外の抗緑膿菌作用を有する抗菌薬の併用群に比べて有意に高かった [オッズ比 (Odds ratio, OR) 22.5, 95%信頼区間 (95% confidence interval, 95%CI) 2.36 - 214,  $p < 0.05$ ]。一方、VCM は血中投与前濃度の値が 20  $\mu\text{g/mL}$  よりも高い場合、急性腎障害の発現率を高めるが、両群における VCM の血中投与前濃度の中央値はいずれも 20  $\mu\text{g/mL}$  未満であった。したがって、発熱性好中球減少症を発症した造血器悪性腫瘍患者においても、VCM の血中投与前濃度の値に関わらず、VCM と PIPC/TAZ の併用は急性腎障害の発現に注意する必要があることが示唆された。

## 第2章 バンコマイシンとピペラシリン/タゾバクタムの併用が必要な患者に対する代替薬の提案

VCM と同じグリコペプチド系の抗 MRSA 薬である TEIC は、VCM と同等の臨床効果を有しているが、急性腎障害の発現が VCM と比べて少ないことが報告されている。そのため、TEIC と PIPC/TAZ の併用は、VCM と PIPC/TAZ の併用による急性腎障害の発現を避けるための代替薬となる可能性がある。しかし、TEIC と PIPC/TAZ の併用は VCM との併用より急性腎障害の発現率が低いという報告や同程度とする報告など、一定の見解は得られておらず、重症度や臨床効果に及ぼす影響も明確ではない。そこで本研究では、電子カルテ情報を用いて TEIC と PIPC/TAZ の併用群と VCM と PIPC/TAZ の併用群における急性腎障害の発現率、急性腎障害の各ステージおよび臨床効果 (30 日死亡率) を傾向スコアマッチングにより背景を調整した上で比較した。

TEIC と PIPC/TAZ の併用群における急性腎障害の発現率は、VCM と PIPC/TAZ の併用群と比較して有意に低かった [10.6% vs 23.4%, OR (95%CI) 0.39 (0.17 - 0.88),  $p = 0.03$ ]。また、急性腎障害の各ステージに占める患者の割合は両群で有意な差を認めなかったものの、TEIC と PIPC/TAZ の併用群ではいずれも低い傾向であった [ステージ 1 {6.4% vs 9.6%, OR (95%CI) 0.64 (0.22 - 1.89),  $p = 0.59$ }、ステージ 2 {2.1% vs 9.6%, OR (95%CI) 0.21 (0.04 - 0.98),  $p = 0.06$ } およびステージ 3 {2.1% vs 4.3%, OR (95%CI) 0.49 (0.87 - 2.74),  $p = 0.68$ ]。さらに、30 日死亡率においても、両群間で有意な差を認めなかった [14.0% vs 8.7%, OR (95%CI) 1.69 (0.66 - 4.28),  $p = 0.36$ ]。そのため、TEIC と PIPC/TAZ の併用は急性腎障害の発現や重症度に及ぼす影響が VCM と PIPC/TAZ の併用よりも低く、臨床効果についても悪影響を及ぼさないことが推察された。

急性腎障害のリスク因子を探索するため、TEIC あるいは VCM と PIPC/TAZ を併用した患者に対して急性腎障害の発現の有無で分類し、交絡因子の影響を調査した。交絡因子として影響する可能性が高い血中投与前濃度において、TEIC は急性腎障害の発現の有無に影響しなかった。一方、VCM では、急性腎障害を発現した患者において初回の血中投与前濃度は発現しなかった患者よりも有意に高値であったものの、両群共にその中央値は有効血中濃度域内であった。また、急性腎障害の危険因子として報告されている血中投与前濃度が 20  $\mu\text{g/mL}$  以上の患者を除外しても得られる結果は同じであった。以上のことから、VCM と PIPC/TAZ の併用は VCM の血中投与前濃度に関わらず、急性腎障害のリスク因子となるが、TEIC では明らかな影響因子は認められないことが推察された。したがって、TEIC は VCM と PIPC/TAZ の併用が必要な患者に対する代替薬として使用可能であると考えられた。

## 総括 (結論)

本研究では、電子カルテ情報を用いて、VCM と PIPC/TAZ の併用は、通常と腎排泄型薬剤のクリアランスが異なる発熱性好中球減少症を発症した患者においても、急性腎障害の発現率を高めることを明らかにした。また、TEIC と PIPC/TAZ の併用は VCM と PIPC/TAZ の併用と比較して、急性腎障害の発現率が低く、重症度や 30 日死亡率も差を認めないことを明らかにしたため、TEIC が VCM の代

替薬として提案できることが示唆された。本研究の成果は、臨床薬剤師が抗菌薬適正使用支援を行う上で、VCM と PIPC/TAZ の併用を必要とする患者に介入する場合に有益な情報の1つを提供するものと考えられる。今後、今回明らかにした知見を大規模なデータベースを用いて検証し、より強固なエビデンスを創出して普及させることが求められる。

## 審査の結果の要旨

### 《緒言》

抗菌薬の適正使用を推進するため、薬剤師には抗菌薬による副作用の発現を防ぐことが大きな役割の1つである。抗菌薬の重篤な副作用である急性腎障害は、死亡率の増加と相関するため、発現を避けることが望まれる。急性腎障害の原因となる抗菌薬には、バンコマイシン (Vancomycin, VCM) やピペラシリン/タゾバクタム (Piperacillin / tazobactam, PIPC/TAZ) などがある。近年、VCM と PIPC/TAZ の併用は、カルバペネム系抗菌薬の併用と比較して急性腎障害の発現を高めることが報告されている。しかし、発熱性好中球減少症を治療する際、両薬剤の併用が必要な場合がある。また、発熱性好中球減少症患者は、腎排泄型薬剤のクリアランスが上昇するが、VCM と PIPC/TAZ の併用が急性腎障害の発現に及ぼす影響を検討した報告はない。さらに、VCM と PIPC/TAZ の併用が必要な場合、急性腎障害の発現を抑え、重症度や治療効果も同等な代替薬は提案されていない。申請者は、電子カルテ情報を用いて、VCM と PIPC/TAZ の併用が発熱性好中球減少症を発症した患者の急性腎障害に及ぼす影響を明らかにするとともに、同じグリコペプチド系薬であるテイコプラニン (Teicoplanin, TEIC) に注目し、代替薬を提案することを目的とした。

### 《審査結果》

#### 1. 発熱性好中球減少症を発症した成人の造血器悪性腫瘍患者におけるバンコマイシンとピペラシリン/タゾバクタムの併用による急性腎障害の発現に関する検討

発熱性好中球減少症患者では腎排泄型薬剤のクリアランスが上昇するため、抗菌薬の血中濃度が低下することによって、急性腎障害の発現に影響を及ぼす可能性がある。そのため、申請者は、発熱性好中球減少症患者において VCM と PIPC/TAZ の併用による急性腎障害の発現に影響を及ぼすか評価した。その結果、VCM と PIPC/TAZ を併用した患者における急性腎障害の発現率は、PIPC/TAZ 以外の抗緑膿菌作用を有する抗菌薬を併用した患者に比べて有意に高いことを明らかにした。さらに、VCM は血中投与前濃度の高値が急性腎障害の発現率を高めるが、VCM の血中投与前濃度は影響しないことを明らかにした。これらの結果により申請者は、腎排泄型薬剤のクリアランスが上昇する発熱性好中球減少症患者であっても、VCM と PIPC/TAZ の併用は急性腎障害の発現に注意する必要があることを明らかにし、これらの患者における治療を行う上で有益な知見である。

#### 2. バンコマイシンとピペラシリン/タゾバクタムの併用が必要な患者に対する代替薬の提案

TEIC は、VCM と同等の臨床効果を有しているが、急性腎障害の発現が VCM と比べて少ないため、VCM と PIPC/TAZ の併用が必要な患者への代替薬となる可能性がある。そのため、申請者は TEIC と PIPC/TAZ の併用が VCM と PIPC/TAZ の併用に比べて急性腎障害の発現や重症度および臨床効果 (30 日死亡率) に与える影響を評価した。その結果、TEIC と PIPC/TAZ を併用した患者における急性腎障害の発現率は、VCM と PIPC/TAZ を併用した患者と比較して有意に低く、急性腎障害の重症度や 30

日死亡率は、両群間で有意な差を認めないことを明らかにした。また、TEIC と PIPC/TAZ の併用は急性腎障害のリスク因子とならないことも明らかにした。これらの結果により申請者は、急性腎障害の発現や重症度に及ぼす影響が低く、臨床効果についても悪影響を及ぼさない代替薬として TEIC が使用可能なことを明らかにし、VCM と PIPC/TAZ を併用しなければならない患者に対する有益な知見の 1 つを提供した。

#### 《審査の結論》

申請者は、医療現場における薬剤師の介入のなかで生じた臨床的な疑問に対して自施設の電子カルテ情報を用いて解決を試み、特殊病態である発熱性好中球減少症患者における VCM と PIPC/TAZ の併用が他の患者と同様に急性腎障害に影響を及ぼすことを明らかにした。また、VCM と PIPC/TAZ の併用が必要な患者に対して広域抗菌薬である PIPC/TAZ の代替薬ではなく、VCM の代替薬として TEIC が候補となることを見出した。本研究の成果は、臨床現場の薬剤師が抗菌薬の適正使用を支援する上で有益な情報であり、世界的に問題となっている薬剤耐性対策にも繋がるものである。

学位論文とその基礎となる報文の内容を審査した結果、本論文は博士（薬学）の学位論文としての価値を有するものと判断する。