

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

2022 年度

【薬学】臨床薬剤疫学分野

漣 航平

論文目録

本論文は以下の論文の内容を総括したものである。なお、報文内容の転載許可は各出版社から取得済みである。

1. 学位論文の基礎となる報文

Kohei Sazanami, Ryo Inose, Tatsuya Yagi, Satoshi Dote, Nozomu Horiuchi, Yuka Kobayashi, Yuichi Muraki. 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, 1723-1728. [第1章, 第2章]

2. 参考論文

Kohei Sazanami, Ryo Inose, Satoshi Dote, Nozomu Horiuchi, Yuka Kobayashi, Yuichi Muraki. Combination therapy of vancomycin and piperacillin/tazobactam in adult febrile neutropenia patients with haematopoietic malignancies increases the risk of acute kidney injury regardless of vancomycin trough concentration. *J. Chemother.* **2021**, 33, 440-442.

目次

序論.....	1
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.....	6
1. 緒言.....	6
2. 方法.....	8
3. 結果.....	14
4. 考察.....	21
5. 結論.....	23
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.....	24
1. 緒言.....	24
2. 方法.....	27
3. 結果.....	37
4. 考察.....	51
5. 結論.....	54
総括.....	55
謝辞.....	57
引用文献.....	58

略語一覽

Absolute neutrophil count	ANC
Angiotensin II receptor blockers	ARB
Angiotensin converting enzyme inhibitor	ACEI
Area under the curve	AUC
Body mass index	BMI
Cockcroft-Gault	CG
Confidence interval	CI
Creatinine clearance	Ccr
Insulin-like growth factor binding protein 7	IGFBP-7
Intensive care unit	ICU
Kidney Disease Improving Global Outcomes	KDIGO
Liposomal amphotericin B	L-AMB
Methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i>	MRSA
Non-steroidal anti-inflammatory drugs	NSAIDs
Odds ratio	OR
Piperacillin Tazobactam	PIPC/TAZ
Proton pump inhibitor	PPI
Serum creatinine	sCre
Sulfamethoxazole/trimethoprim	ST
Teicoplanin	TEIC
Therapeutic drug monitoring	TDM
Tissue inhibitor of metalloproteinase 2	TIMP-2
Vancomycin	VCM

序論

抗菌薬の不適切な使用は、副作用の発現率や死亡率の増加あるいは入院期間の延長と関連する¹。抗菌薬の適正使用を推進する上で、近年、抗菌薬適正使用支援が注目されている。抗菌薬適正使用支援の概念は、抗菌薬を使用する際、抗菌薬の最適化を促すために2015年に世界保健機関により提唱された²。抗菌薬適正使用支援は、主治医が抗菌薬を使用する際、個々の患者に対して最大限の治療効果を導くと同時に、副作用をできるだけ最小限にとどめ、いち早く感染症治療が完遂できるように支援することを目的としている³。

各医療機関では、医師、薬剤師、看護師、臨床検査技師及びその他の事務職員から構成される抗菌薬適正使用支援を実践するチームを設置し、薬剤師には中心的な役割を担うことが求められている (Figure 1)⁴。抗菌薬適正使用支援チームによる活動は、発熱性好中球減少症のような特定の患者や集中治療室 (Intensive care unit, ICU) といった特定の場所に滞在する患者を監視対象とし、抗菌薬の選択や用法用量を提案することで死亡リスクの減少に貢献することが報告されている^{5,6}。また、抗菌薬適正使用支援チームに所属する薬剤師が担う役割には、患者や医療従事者への教育に加え、抗菌薬の選択、選択された抗菌薬の投与計画および投与後における患者の評価など多岐に渡るが、なかでも大きな役割の1つとして、抗菌薬の副作用の発現を防ぐことがあげられる⁷ (Figure 2)。

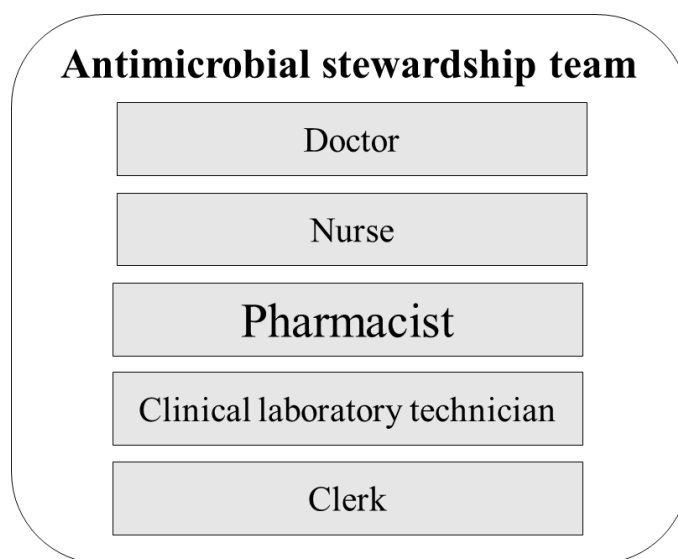


Figure 1. Comprising the antimicrobial stewardship team

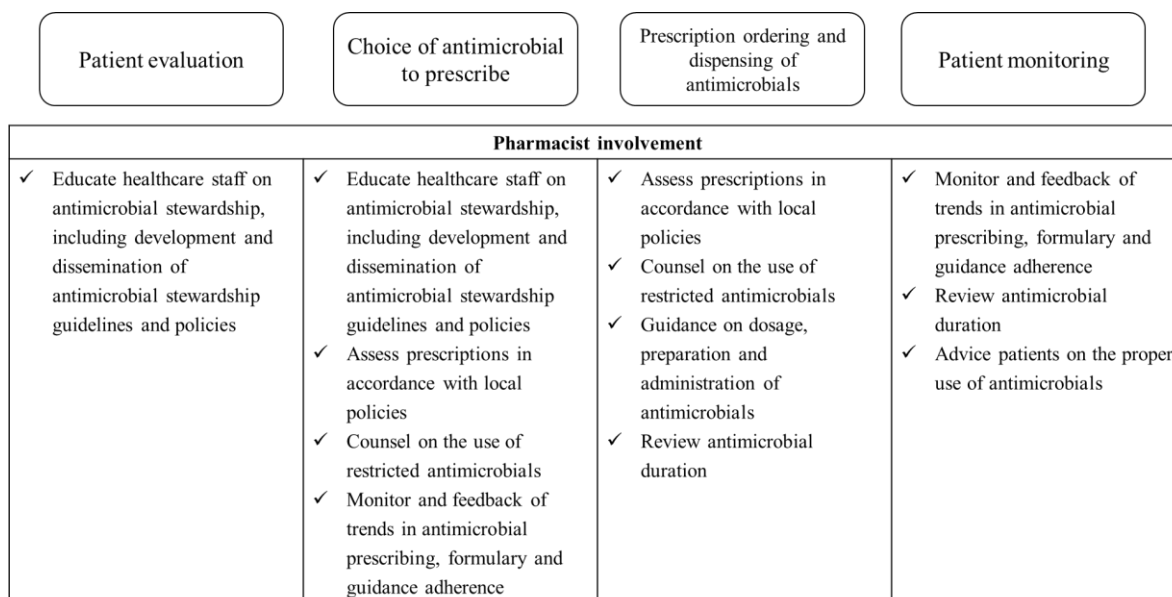


Figure 2. Pharmacist role within a hospital antimicrobial stewardship program.

Garau J et al. *Int J Clin Pharm.* **2018**, *40* (5), 948-952. Figure 1. 一部改変

抗菌薬は、アナフィラキシーショックや痙攣、聴覚障害など様々な副作用を引き起こすが、なかでも急性腎障害は、重篤な副作用の1つであり、急激な腎機能低下と腎組織障害を認める^{8,9}。急性腎障害の発現は死亡率の増加と相関しているため¹⁰、急性腎障害の発現を避けることが生命予後の改善に重要である¹¹。急性腎障害の発現には薬剤が原因となることが報告されており、抗菌薬、利尿薬、非ステロイド性抗炎症薬は急性腎障害の主な原因の薬剤となる¹²。一方、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)¹³ やピペラシリン/タゾバクタム (*Piperacillin / tazobactam*, PIPC/TAZ)¹⁴ などがある。

VCM¹⁵は、ペプチドグリカンモノマーのD-アラニル-D-アラニン部分を認識して結合し、糖転移酵素による糖鎖の形成を阻害することにより、MRSAに活性を有する^{16,17} (Figure 3)。本邦では、6種類の抗MRSA薬が上市されているが、VCMは最も早期に開発され、使用経験が豊富であることから、菌血症や肺炎を含む多くの疾患において適応症を有している。そのため、VCMは各国においてMRSA感染症治療における標準薬として位置付けられている^{18,19}。VCMの臨床効果や安全性の指標には、治療薬物モニタリング (Therapeutic drug monitoring, TDM) による血中投与前濃度や血中濃度-時間曲線下面積 (Area under the curve, AUC) が用いられる²⁰。特に、VCMの血中投与前濃度が高値になると急性腎障害の発現が高率となるため、厳密な投与設計が求められている²¹。

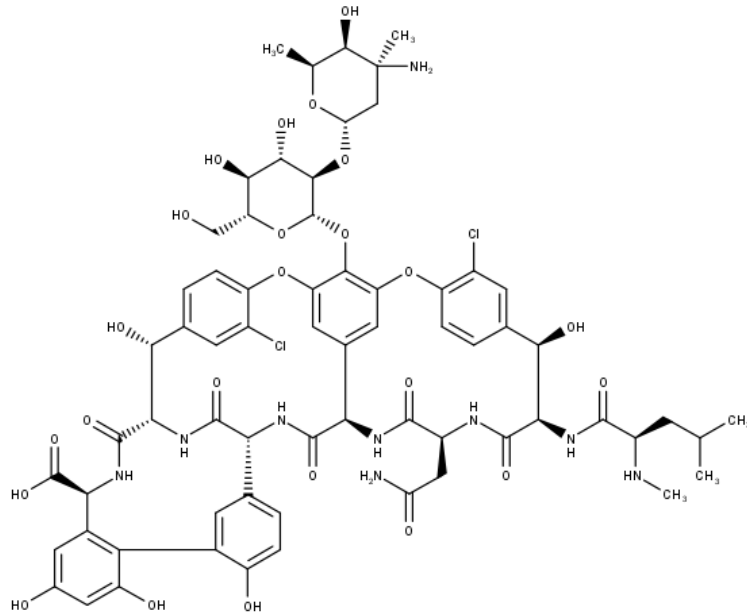


Figure 3. Structure of vancomycin

Vancomycin. chemical formulas and structures. 2012 を参考に筆者が作成

PIPC/TAZ は、 β ラクタム系抗菌薬と β ラクタマーゼ阻害薬の合剤であり、 β ラクタマーゼを産生する多くのグラム陽性およびグラム陰性の好気性細菌と嫌気性細菌に幅広い抗菌活性を有するとともに、抗緑膿菌作用を有する抗菌薬である (Figure 4)^{22, 23}。PIPC/TAZ は、その幅広い抗菌活性から、敗血症や発熱性好中球減少症といった重症感染症を含め、多くの疾患に適応症を有している^{24, 25}。PIPC/TAZ 以外に抗緑膿菌作用を有する抗菌薬には、カルバペネム系抗菌薬があるが、カルバペネム系抗菌薬に耐性を有する緑膿菌などの出現による難治症例の増加が世界的な問題となっていることから、カルバペネム系抗菌薬の濫用を避けることは抗菌薬適正使用支援活動の基本戦略となる²⁶。そのため、PIPC/TAZ はカルバペネム系抗菌薬と同様に臨床現場で重要な抗菌薬の 1 つであり、使用機会も経年的に増加している²⁷。

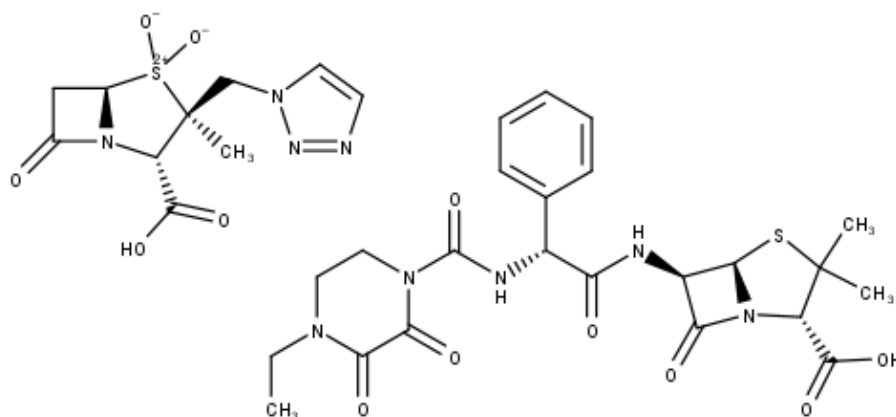


Figure 4. The structure of piperacillin/tazobactam

Penicillins (4th Generation). chemical formulas and structures.2012.を参考に筆者が作成

敗血症や発熱性好中球減少症といった重症な疾患では、MRSA や緑膿菌を起炎菌とする感染症を合併することが知られている²⁸。そのため、抗MRSA薬と抗緑膿菌作用を有する抗菌薬を併用しなければならない状況がある。しかしながら、近年、成人の入院患者などを対象とした研究において、VCMとPIPC/TAZの併用は、VCMあるいはPIPC/TAZを単剤で用いる場合やVCMとPIPC/TAZ以外の抗緑膿菌作用を有する抗菌薬を併用する場合と比較して急性腎障害の発現が高まることが報告されている^{29,30}。そのため、日本では2017年にPIPC/TAZの添付文書が改訂され、VCMと併用注意の旨が追記されている。

一方、発熱性好中球減少症といった重症度の高い患者では、腎血流量が増加することで、抗菌薬など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³¹。そのため、重症な感染症の1つである発熱性好中球減少症を発症した患者では、VCMとPIPC/TAZの併用による急性腎障害の発現状況が異なる可能性が考えられるが、これまでに報告されていない。また、発熱性好中球減少症を発症した患者も含め、VCMとPIPC/TAZの併用が必要な状況に対する代替薬は明らかにされていない。

こうした臨床で生じた疑問を解決するには、日常の臨床から得られる患者データの総称である医療リアルワールドデータを用いて検討することができる。近年、医療の電子化が進み、電子カルテ情報や独立行政法人医薬品医療機器総合機構が提供する医薬品副作用データベース、厚生労働省が提供するレセプト情報・特定健診等情報データベースなど様々な医療リアルワールドデータを用いた研究が盛んに行われている³²。医療リアルワールドデータを用いて薬剤と副作用の関連を検討する場合、それぞれのデータ源により特性が異なるため、それらの違いを理解して、目的に適したデータベースを選択することが求められている。

そこで本研究では、臨床検査値を含めた詳細な情報が入手可能な自施設における電子カルテ情報を用いて、第1章では、特定の疾患である発熱性好中球減少症患者におけるVCMと

PIPC/TAZ の併用が急性腎障害の発現に及ぼす影響を明らかにすることを目的とし、第 2 章では、患者の疾患の範囲を拡大して、急性腎障害の発現に及ぼす影響を検討するとともに、発熱性好中球減少症患者を含めた VCM と PIPC/TAZ の併用が必要な患者に対して代替薬を提案することを目的として検討を行った。

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

1. 緒言

発熱性好中球減少症は、造血器悪性腫瘍患者における致命的な合併症を引き起こす重症疾患である³³。発熱性好中球減少症の定義は、口腔内温が 38.0°C 以上または腋窩温が 37.5°C 以上かつ、好中球数 (Absolute neutrophil count, ANC) が 500/μL 未満または 1000/μL 未満で 500/μL 未満に減少することが予測される状態とされている (Table 1)³⁴。また、発熱性好中球減少症は、黄色ブドウ球菌などのグラム陽性菌や緑膿菌などのグラム陰性菌による感染症を合併することがある^{33,35}。そのため、発熱性好中球減少症を発症した患者には、抗 MRSA 薬に加え、PIPC/TAZ や第 4 世代セファロsporin系抗菌薬あるいはカルバペネム系抗菌薬といった抗菌スペクトルの広い抗緑膿菌作用を有する抗菌薬を併用することが推奨されている^{36,37}。

抗菌薬は、アナフィラキシーショックや痙攣、聴覚障害など様々な副作用を引き起こす。なかでも急性腎障害は、重篤な副作用の 1 つであり、成人の入院患者の 21.6% で発現し、その死亡率は 23.0% とされているため、入院患者において避けられるべきである³⁸。近年、VCM と PIPC/TAZ の併用が他の抗緑膿菌作用を有する抗菌薬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³⁹⁻⁴¹。また、通常の入院患者を中心に急性腎障害の発現率を評価したメタ解析では、VCM と PIPC/TAZ の併用は、VCM 単独 [オッズ比 (Odds ratio, OR) : 3.40, 95% 信頼区間 (95% confidence interval, 95%CI) : 2.57 – 4.50]、VCM とセフェピムまたはカルバペネム系抗菌薬の併用 (OR: 2.68, 95%CI: 1.83 – 3.91) および PIPC/TAZ 単独 (OR: 2.70, 95%CI: 1.97 – 3.69) と比較して有意に高いことが報告されている⁴²。しかしながら、この報告は主に通常の入院患者を対象としており、発熱性好中球減少症の患者のみを対象に検討した報告は確認されていない。

発熱性好中球減少症を発症した患者は、通常の入院患者と比較して、腎血流量が増加することで、抗菌薬など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⁴³。また、発熱性好中球減少症患者を含む腎排泄型薬剤のクリアランスが上昇した患者では、通常患者と比較して、高用量の VCM を投与しても、血中投与前濃度が有意に低かったことが報告されている³¹。そのため、VCM と PIPC/TAZ を併用した患者では、急性腎障害の発現率が、通常の入院患者と異なる可能性がある。また、造血器悪性腫瘍患者は高用量のがん化学療法に曝露され、発熱性好中球減少症の発現率が高く^{44,45}、VCM と PIPC/TAZ が併用される機会が多いが、急性腎障害の発現率は明らかにされていない。

そこで、本研究は、電子カルテ情報を用いて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 VCM と PIPC/TAZ の併用による急性腎障害の発現に及ぼす影響を評価することを目的とした。

Table 1. The definition of febrile neutropenia in Japanese society of medical oncology

1) Oral temperature ≥ 38.0 degrees Celsius or axillary temperature ≥ 37.5 degrees Celsius in a single measurement.

2) ANC < 500 / μ L or an expected decrease in ANC < 500 / μ L within 48 hours.

ANC: absolute neutrophil count

Masaoka. *Clinical infectious diseases*. **2004**, 39 Suppl 1, S49-S52. を参考に筆者が作成

2.方法

2-1. 研究デザイン

本研究は、電子カルテ情報を用いた単施設の後ろ向きコホート研究である。対象期間は、2012年1月から2018年10月とした。対象は、京都桂病院の血液内科に入院していた20歳以上の造血器悪性腫瘍を基礎疾患とする発熱性好中球減少症を発症した患者のうち、VCMと抗緑膿菌作用を有する抗菌薬を併用した患者とした。抗緑膿菌作用を有する抗菌薬は、PIPC/TAZ、メロペネム、セフェピム、ドリペネム、レボフロキサシン、パズフロキサシンおよびイミペネム・シラスタチンと定義した。また、除外患者は、抗菌薬の併用を開始して、7日間以内に併用が終了となった患者、血液透析患者、VCMと抗緑膿菌作用を有する抗菌薬を併用して7日以内に死亡した患者および採血検査が行われなかった患者とした。

本研究は、ヘルシンキ宣言とその改正事項に従って実施し、プロトコルは、京都桂病院の倫理審査委員会（承認番号：639）および京都薬科大学の倫理審査委員会（承認番号: 20-24）の承認を得て実施した。

2-2. 患者背景

患者背景は、年齢、身長、体重、ボディマス指数 (Body mass index, BMI)、併存する造血器悪性腫瘍、VCM の投与開始前の採血検査値 [ANC、収縮期および拡張期血圧、血清クレアチニン (Serum creatinine, sCre) 値、クレアチニンクリアランス (Creatinine clearance, Ccr) および血液培養結果]、併用した抗緑膿菌作用を有する抗菌薬、腎毒性を有する薬剤、VCM の 1 日あたりの投与量、VCM の初回血中投与前濃度 (VCM 投与開始から少なくとも 2 日後に採取) および VCM の血中投与前濃度を調査した。

Ccr は、式 (1) に示すように Cockcroft-Gault 式 (CG 式) を用いて算出した⁴⁶。

$$Ccr = \frac{(140 - \text{Age}) \times BW}{72 \times \text{sCre}} \quad (1)$$

Ccr: Creatinine clearance

BW: Body weight

sCre: Serum creatinine

なお、腎毒性を有する薬剤は、アンギオテンシン II 受容体阻害薬 (Angiotensin II receptor blocker, ARB) / アンギオテンシン変換酵素阻害薬 (Angiotensin converting enzyme inhibitor, ACEI)、利尿薬、非ステロイド性抗炎症薬 (Non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)、プロトンポンプ阻害薬 (Proton pump inhibitor, PPI)、スルファメトキサゾール・トリメトプリム (Sulfamethoxazole/trimethoprim, ST) およびステロイドと定義した¹²。

2-3. 急性腎障害の発現率の比較

対象患者は、VCM と PIPC/TAZ を併用した「PIPC/TAZ 群」と、VCM とその他の抗緑膿菌作用薬を有する抗菌薬を併用した「他の抗緑膿菌作用を有する抗菌薬群」の 2 群に分類した。VCM と抗緑膿菌作用を有する抗菌薬の併用開始日を 1 日目とし、7 日目までの急性腎障害の発現状況を調査し、「PIPC/TAZ 群」と「他の抗緑膿菌作用を有する抗菌薬群」における発現率を比較した。

急性腎障害は、Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) 基準¹¹に基づき、48 時間以内に基準値の sCre 値が 0.3 mg/dL 以上の上昇または 7 日以内に sCre 値が 1.5 倍以上に上昇した場合と定義した (Table 2)。なお、KDIGO 基準では、sCre 値だけでなく、尿量の状況に応じて急性腎障害の発現の有無が定義されるが、本研究では尿量のデータは収集することができなかったため、sCre 値のみを使用した。

Table 2. The definition of AKI in KDIGO

-
1. Increase in sCre by ≥ 0.3 mg/dL within 48 hours
 2. Increase in sCre to ≥ 1.5 times baseline, which is known or presumed to have occurred within the prior 7 days
 3. Urine volume < 0.5 mL/kg/h for 6 hours
-

AKI: acute kidney injury, sCre: serum creatinine

KDIGO: Kidney Disease Improving Global Outcomes

Khawaja A. *Nephron Clin Pract.* **2012**, *120* (4), c179-84. を参考に筆者が作成

2-4. 急性腎障害のリスク因子の評価

急性腎障害のリスク因子を評価するため、変動比マッチングを行った⁴⁷。VCMの血中投与前濃度は急性腎障害の発現に関連する主要な交絡因子となるため、マッチングの変数値として使用した。まず、急性腎障害を発現した患者を「急性腎障害を発現した群」と定義し、VCMの血中投与前濃度の中央値を算出した。急性腎障害を発現しなかった患者は、VCMの血中投与前濃度が急性腎障害を発現した群の中央値より低値の患者と高値の患者を交互かつ無作為に抽出し、抽出した患者を「急性腎障害を発現しなかった群」と定義した。

急性腎障害のリスク因子は、年齢、性別、体重、BMI、VCMの投与開始前の採血検査値(ANC、収縮期100未満、sCre値、CCr)、PIPC/TAZ、腎毒性を有する薬剤、PIPC/TAZの1日あたりの投与量、VCMの1日あたりの投与量、VCMの初回血中投与前濃度およびVCMの血中投与前濃度の中央値として、急性腎障害を発現した群と急性腎障害を発現しなかった群で比較した。

2-5. 統計解析

二項変数の解析は、Fisher の正確確率検定を用い、連続変数の解析は、Mann-Whitney U 検定を用いて行った。すべての p 値は両側で $p < 0.05$ で統計的に有意であるとした。統計解析ソフトは、JMP®14 ソフトウェア (SAS Institute Inc, Cary, NC, USA) を用いた。

3. 結果

3-1. 患者背景

対象患者を選定したフローチャートを Figure 5 に示す。発熱性好中球減少症を発症した造血器悪性腫瘍患者のうち、VCM と抗緑膿菌作用を有する抗菌薬で治療された患者は 73 人であった。これらの患者を PIPC/TAZ 群 (15 人) および他の抗緑膿菌作用を有する抗菌薬群 (58 人) の 2 群に分類した。PIPC/TAZ 群では、除外基準に合致した患者はいなかった。一方、他の抗緑膿菌作用を有する抗菌薬群では、除外基準に合致した患者は 12 人存在し、その内訳は VCM 単剤による投与に変更になった患者 (1 人)、血液透析を実施していた患者 (1 人)、抗菌薬の併用から 7 日以内に死亡した患者 (4 人)、採血が行われなかった患者 (6 人) であった。結果として、PIPC/TAZ 群および他の抗緑膿菌作用を有する抗菌薬群の解析対象は、それぞれ、15 人、46 人となった。

対象患者における患者背景を Table 3 に示す。両群では、年齢、性別、併存疾患、好中球数、血圧、併用前の Ccr、検出菌および併用した腎毒性を有する薬剤は有意な差を認めなかった。一方、他の抗緑膿菌作用を有する抗菌薬群は、PIPC/TAZ 群と比較して体重 ($p = 0.010$) および BMI ($p = 0.0020$) は有意に高かった。他の抗緑膿菌作用を有する抗菌薬群では、メロペネムの併用割合が最も高かった [30 人 (65.2%)]。また、調査期間内の VCM の 1 日あたりの投与量および VCM の初回の血中投与前濃度は両群で有意な差を認めなかった。一方、PIPC/TAZ 群における VCM の血中投与前濃度の中央値は 11.1 $\mu\text{g/mL}$ であり、他の抗緑膿菌作用を有する抗菌薬群の 14.7 $\mu\text{g/mL}$ と比較して有意に低かった ($p = 0.035$)。

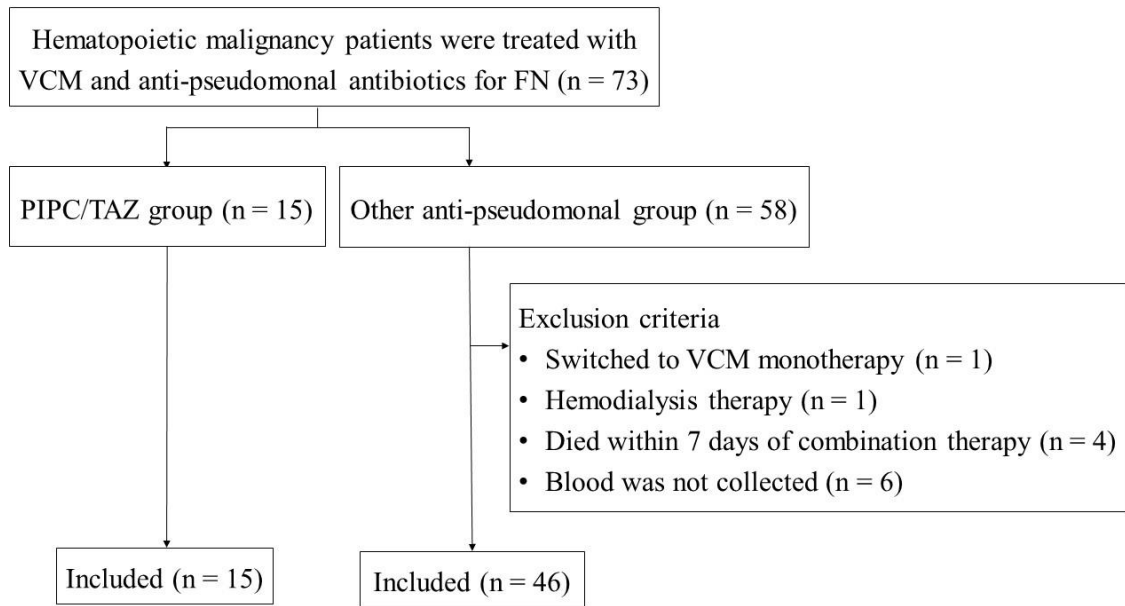


Figure 5. Flow diagram for patient selection

VCM: vancomycin, FN: febrile neutropenia, PIPC/TAZ: piperacillin/tazobactam

Table 3. Patient characteristics

	PIPC/TAZ group (n = 15)	Other anti-pseudomonal group (n = 46)	<i>p</i> value
Age*	71 (20, 90)	68 (23, 88)	0.21 ^{a)}
Female**	5 (33.3)	14 (30.4)	1.00 ^{b)}
Height (cm)*	161 (141, 169)	163 (142, 177)	0.32 ^{a)}
Weight (kg)*	46.8 (28.0, 62.0)	53.6 (29.7, 71.8)	0.010 ^{a)}
Body mass index (kg/m ²)*	18.7 (13.3, 23.2)	20.3 (12.3, 26.4)	0.020 ^{a)}
Comorbidities			
Acute lymphoblastic leukemia**	2 (13.3)	1 (2.20)	0.29 ^{b)}
Acute myelocytic leukemia**	2 (13.3)	16 (34.8)	0.21 ^{b)}
Chronic myelocytic leukemia**	2 (13.3)	2 (4.30)	0.54 ^{b)}
Myelodysplastic syndrome**	5 (33.3)	11 (23.9)	0.94 ^{b)}
Lymphoma**	3 (20.0)	12 (26.1)	0.90 ^{b)}
Multiple myeloma**	1 (6.70)	4 (8.70)	0.77 ^{b)}
Neutrophil (/μL)*	30 (0, 891)	15 (0, 610)	0.28 ^{a)}
SBP (mmHg)*	119 (77, 142)	112 (85, 149)	0.69 ^{a)}
DBP (mmHg)*	63 (47, 86)	65 (33, 88)	0.98 ^{a)}
SBP < 100**	1 (6.70)	9 (19.6)	0.44 ^{b)}
Baseline serum creatinine (mg/dL)*	0.61 (0.31, 2.30)	0.71 (0.35, 1.59)	0.66 ^{a)}
Baseline CCr (mL/min)*	50.8 (9.70, 80.5)	56.7 (14.0, 101)	0.22 ^{a)}
Detected bacteria			
Gram-negative species**	3 (20.0)	3 (6.50)	0.31 ^{b)}
Gram-positive species**	3 (20.0)	10 (21.7)	0.74 ^{b)}
Not detected**	9 (60.0)	33 (71.7)	0.52 ^{b)}
Anti-pseudomonal antibiotic			
Meropenem**		30 (65.2)	
Cefepime**		8 (17.4)	
Doripenem**		5 (10.9)	
Imipenem/cilastatin**		1 (2.20)	
Levofloxacin**		1 (2.20)	
Pazufloxacin**		1 (2.20)	
Concomitant nephrotoxic drugs			
ARB / ACEI**	2 (13.3)	4 (8.70)	0.98 ^{b)}
Diuretic**	3 (20.0)	1 (2.20)	0.070 ^{b)}
NSAIDs**	0 (0)	2 (4.30)	0.99 ^{b)}

(Continued on next page)

Proton pump inhibitor**	7 (46.7)	30 (65.2)	0.43 ^{b)}
Sulfamethoxazole-Trimethoprim**	6 (40.0)	24 (52.2)	0.55 ^{b)}
Steroids**	3 (20.0)	3 (6.50)	0.31 ^{b)}
VCM daily dose (mg)*	1,500 (500, 2,750)	2,000 (500, 3,000)	0.32 ^{a)}
Initial VCM trough (µg/mL)*	8.7 (0.70, 17.0)	10.7 (3.10, 21.4)	0.43 ^{a)}
Median VCM trough (µg/mL)*	11.1 (1.20, 21.4)	14.7 (7.90, 26.6)	0.035 ^{a)}

PIPC/TAZ: piperacillin tazobactam, SBP: systolic blood pressure, DBP: diastolic blood pressure,
 CCr: creatinine clearance, ARB: angiotensin II receptor blocker,
 ACEI: angiotensin converting enzyme inhibitor, NSAIDs: Non-steroidal anti-inflammatory drugs,
 VCM: vancomycin

*: Median (range), **: n (%), ^{a)} Mann-Whitney U test, ^{b)} Fisher's exact test

Sazanami et al. *J Chemother.* **2021**, 33-(6), 440-442. Table 1. より一部改変

3-2. 急性腎障害の発現率の比較およびリスク因子の評価

PIPC/TAZ 群と他の抗緑膿菌作用を有する抗菌薬群における急性腎障害の発現率を、Figure 6 に示す。PIPC/TAZ 群における急性腎障害の発現率は 33.3% (5/15) であり、他の抗緑膿菌作用を有する抗菌薬群の 2.2% (1/46) よりも有意に高かった (OR: 22.5, 95%CI: 2.36 – 214, $p < 0.05$)。

次に、急性腎障害の発現に関わるリスク因子を評価するために、変動比マッチングを用いて急性腎障害の発現の有無で対象患者を 2 群に分類した。急性腎障害を発現した患者は 6 人であり、急性腎障害を発現した群と定義した。急性腎障害を発現しなかった患者 (55 人) は、VCM の血中投与前濃度が急性腎障害発現した群の中央値 (14.7 $\mu\text{g/mL}$) より高値の患者 (12 人) および低値の患者 (12 人) を無作為に抽出し、急性腎障害を発現しなかった群と定義した (24 人)。変動比マッチング後に急性腎障害のリスク因子を評価した結果を Table 4 に示す。急性腎障害を発現した群において、PIPC/TAZ を投与された患者は急性腎障害を発現しなかった群より有意に多かった (83.3% vs 16.7%, $p < 0.01$)。期間内の VCM の投与量、血中投与前濃度および初回の血中投与前濃度を含むその他の項目は両群で有意な差を認めなかった。

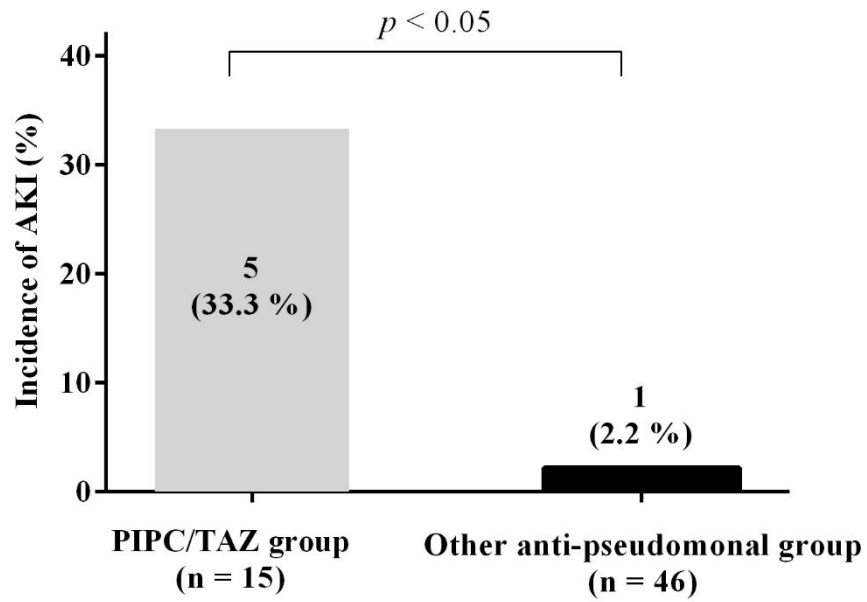


Figure 6. The incidence rate of AKI in each group.

AKI: acute kidney injury, PIPC/TAZ: piperacillin/tazobactam

Table 4. Evaluation of patient AKI risk factors after one-to-many matching

	AKI group (n = 6)	Non-AKI group (n = 24)	p-value
Age*	66 [56, 68]	68 [60, 72]	0.52 ^a
Female**	2 (33.3)	7 (29.2)	0.77 ^b
Weight (kg)*	48.5 [46.4, 49.3]	52.2 [48.7, 54.6]	0.18 ^a
Body mass index (kg/m ²) *	18.0 [17.1, 19.2]	19.7 [18.5, 20.7]	0.070 ^a
Neutrophil (/μL)*	20 [10, 45]	0[0, 860]	0.40 ^a
SBP < 100 mmHg**	1 (16.7)	4 (16.7)	0.54 ^b
Baseline serum creatinine (mg/dL)*	0.64 [0.55, 1.37]	0.65 [0.50, 0.86]	0.35 ^a
Baseline serum Ccr (mL/min)*	55.0 [36.2, 69.3]	59.4 [48.2, 68.4]	0.53 ^a
Piperacillin/tazobactam**	5 (83.3)	4 (16.7)	< 0.01 ^b
Liposomal amphotericin B**	0 (0)	0 (0)	NA
ARB/ACEI**	0 (0)	2 (8.30)	0.85 ^b
Diuretic**	0 (0)	1 (4.20)	0.45 ^b
NSAIDs **	0 (0)	1 (4.20)	0.45 ^b
Sulfamethoxazole - Trimethoprim**	4 (66.7)	10 (41.7)	0.52 ^b
Steroid**	1 (16.7)	3 (12.5)	0.69 ^b
PIPC/TAZ daily dose (mg)*	1,350 [1,350, 1,350]	1,350 [1,350, 1,350]	NA
VCM daily dose (mg)*	1,750 [1,220, 2,750]	2,000 [1,500, 2,000]	0.85 ^a
Initial VCM trough (μg/mL) *	12.8 [8.78, 15.6]	13.0 [9.9, 15.9]	0.92 ^a
VCM trough (μg/mL)*	14.7 [14.2, 20.9]	14.5 [10.7, 17.2]	0.44 ^a

AKI: acute kidney injury, PIPC/TAZ: piperacillin tazobactam, SBP: systolic blood pressure,

Ccr: creatinine clearance, ARB: angiotensin II receptor blocker,

ACEI: angiotensin converting enzyme inhibitor, NSAIDs: non-steroidal anti-inflammatory drugs,

VCM: vancomycin

*Median [interquartile range]; **n (%)

^a Mann–Whitney U-test, ^b Fisher’s exact test.

4. 考察

これまでに VCM と PIPC/TAZ の併用が急性腎障害の発現リスクとなることが報告されている³⁹⁻⁴¹。しかしながら、発熱性好中球減少症を発症した造血器悪性腫瘍患者といった特殊病態に VCM と PIPC/TAZ を併用した際の急性腎障害の発現率は明らかにされていなかった。本研究では、こうした患者を対象としても、VCM と PIPC/TAZ を併用した際には急性腎障害が既報と同程度の割合で発現し、その他の抗緑膿菌作用を有する抗菌薬を併用した場合に比べても高いことを明らかにした。

発熱性好中球減少症の患者では、心拍出量および循環血流量が増加する⁴⁸ため、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⁴⁹。さらに、造血器悪性腫瘍患者は、高用量のがん化学療法や輸液が投与されることで、腎血流量が増加し⁵⁰、腎排泄型薬剤である VCM のクリアランスが高まり、VCM の血中投与前濃度が低値を示す⁵¹ことが報告されている。本研究では、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、VCM と PIPC/TAZ を併用した群における急性腎障害の発現率は、33.3% (5/15) であった。また、成人の入院患者を対象とした同様の研究では、急性腎障害の発現率は 29.0% と報告されており、本研究と同様の結果を示した⁴¹。一方、ICU 患者を対象とした同様の研究では、急性腎障害の発現率は 39.3% と報告されており、本研究より高い結果を示した⁵²。これらの報告はあるが、発熱性好中球減少症を発症した造血器悪性腫瘍患者は、腎排泄型薬剤のクリアランスが高まっている可能性があるものの、VCM と PIPC/TAZ を併用時は成人の入院患者や ICU 患者と同様に急性腎障害の発現に注意する必要性が示唆された。

VCM は急性腎障害の発現リスクを有しているため、VCM を投与する際は、急性腎障害の発現に注意する必要がある⁵³。既報では、VCM の血中投与前濃度が 20 $\mu\text{g/mL}$ より高いことが、急性腎障害の発現率を高めるリスク因子であると報告されているため、厳密な投与設計が求められている⁵⁴。本研究における VCM の 1 日の投与量はガイドライン⁵⁵で示されている投与量に準拠していた。一方、両群の VCM の血中投与前濃度の中央値は PIPC/TAZ 群で 8.7 $\mu\text{g/mL}$ 、他の抗緑膿菌作用を有する抗菌薬群で 10.7 $\mu\text{g/mL}$ であり、両群で投与期間中における VCM の血中投与前濃度は、いずれも 20 $\mu\text{g/mL}$ 未満であった。そのため、発熱性好中球減少症を発症した患者においては、VCM の血中投与前濃度が有効血中濃度域であっても急性腎障害を発現する可能性が示唆された。

急性腎障害の発現に関連する因子を検討した結果、VCM に PIPC/TAZ を併用することは、急性腎障害のリスク因子であることが示唆された。そのため、PIPC/TAZ を別の抗緑膿菌作用を有する抗菌薬に代替する必要があると考えられる。VCM とセフェピムまたはカルバペネム系抗菌薬の併用は VCM と PIPC/TAZ の併用と比較して急性腎障害の発現率は有意に低いことが報告されている⁴²ため、セフェピムやカルバペネム系抗菌薬は、VCM に抗緑膿菌作用を有する抗菌薬の併用が必要な状況で、PIPC/TAZ の代替薬となる可能性がある。しかし、セフェピムは PIPC/TAZ と比較して敗血症患者の死亡率を有意に上昇させ⁵⁶、カルバペネム系抗菌薬は薬剤耐性対策の観点から⁵⁷、PIPC/TAZ の代替薬とすることは避けることが望ましいと考えられる。したがって、VCM と PIPC/TAZ の併用時において、急性腎障害を避けるための代替薬に関するさらなる研究が求められる。また、有意な差を認めなかつ

たが、BMIの低値が急性腎障害のリスク因子となる可能性が示唆された。BMIの低値はBMIの正常値と比較して急性腎障害のリスク因子となることが報告されている⁵⁸。急性腎障害などの臓器障害は、炎症反応の高値を示すため、多くのエネルギーを消費する⁵⁹。そのため、BMIの低値は、低栄養状態であるため、貯蔵するエネルギー量が乏しく、急性腎障害のリスク因子となりうると考えられる。したがって、低栄養状態の是正によるBMIの正常化は、急性腎障害の発現を避けられる可能性がある。

本研究はいくつかの限界がある。1つ目は、本研究は単一施設の後向き研究であった。そのため、得られた結果は、その他の施設などで一般化できない可能性がある。また、サンプルサイズが小さいため、多変量解析を実施することができなかった。しかし、本研究は、ケースごとに複数のコントロールをマッチングさせる変動比マッチングを用いることで、交絡因子によるバイアスを最小化にすることに努めた。一方、交絡因子によるバイアスを排除するためには、前向きな検討が必要になるが、本研究により、VCMとPIPC/TAZの併用が急性腎障害のリスク因子となることが明らかになったため、さらなる症例の集積は患者の安全性を考慮すると困難であると考えられる。今後は、他のリアルワールドデータを用いた大規模なレトロスペクティブ研究により本研究の結果を検証する必要がある。2つ目は、本研究は、急性腎障害のリスク因子である患者の重症度を評価することができなかった。発熱性好中球減少症を発症した患者は、急性腎障害のリスク因子⁶⁰である重篤な敗血症を合併している可能性があるが、敗血症の診断基準の1つであるSequential organ failure assessmentスコア⁶¹などの評価ができておらず、重症度による急性腎障害の発現について評価できなかった。3つ目は、尿量は全患者で測定されておらず、本研究において急性腎障害の定義として含めなかった。KDIGO基準において、尿量の減少も急性腎障害の定義の1つであるため、本研究では、急性腎障害の発現率が過小評価されている可能性がある。4つ目は、抗緑膿菌作用を有する抗菌薬の用法が評価できなかった。抗菌薬は薬物動態と薬力学的に基づき、有効性や安全性を確保するために適切な用法や用量が設定されている⁶²。そのため、本研究では、抗緑膿菌作用を有する抗菌薬が適切に投与されていたかどうか評価できていない可能性がある。

これらの限界はあるが、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、VCMとPIPC/TAZの併用は、VCMと他の抗緑膿菌作用を有する抗菌薬と比較して急性腎障害の発現率が高まることが示唆された。

5. 結論

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、VCM と PIPC/TAZ 併用が必要な場合は、VCM の血中投与前濃度に関わらず、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

1. 緒言

VCM と PIPC/TAZ の併用は、VCM と PIPC/ATZ 以外の抗緑膿菌作用を有する抗菌薬の併用と比較して急性腎障害の発現率を高めることが示唆されている^{41,42,63}。これらの報告を受けて、2017年に日本の PIPC/TAZ の添付文書が改訂され、VCM が併用注意の対象薬剤として追記された。さらに、第1章より、通常と比較して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であっても同様に、VCM と PIPC/TAZ の併用は急性腎障害の発現率を高めることを明らかにした⁶⁴。

このように、様々な病態の患者において、VCM と PIPC/TAZ は急性腎障害のリスクになるが、発熱性好中球減少症や敗血症および重症感染症の患者は、MRSA や緑膿菌を起炎菌とする感染症を合併するため、抗 MRSA 薬と抗緑膿菌作用を有する抗菌薬を併用した治療が必要な場合がある⁶⁵。一方、PIPC/TAZ 以外の抗緑膿菌作用を有する抗菌薬に代替する場合、カルバペネム系抗菌薬が候補として考えられるが、耐性を有する緑膿菌などの出現による難治症例の増加が世界的な問題となっている²⁶。そのため、薬剤耐性対策の観点から、カルバペネム系抗菌薬を PIPC/TAZ の代替薬とすることは避けるべきであり、VCM と PIPC/TAZ を併用する必要がある場合には、急性腎障害の発現を抑えつつ、カルバペネム系抗菌薬の濫用を避けられる代替薬が求められている。

抗 MRSA 薬の1つであるテイコプラニン (Teicoplanin, TEIC) (Figure 7) は、VCM と同じグリオペプチド系抗菌薬に分類され⁶⁶、米国を除き、日本、ヨーロッパおよびアジアなど世界中で使用されている⁶⁷。TEIC は、VCM と同様の抗菌スペクトラム⁶⁸および同等の治療効果を示し⁶⁹、主な副作用として皮疹や肝機能障害が知られている⁷⁰。一方、24 のランダム比較試験を用いたシステマティックレビューにおいて、TEIC は VCM と比較して急性腎障害の発現が有意に低いことが明らかとなっている (リスク比: 0.44, 95%CI :0.32 – 0.61)⁷¹。

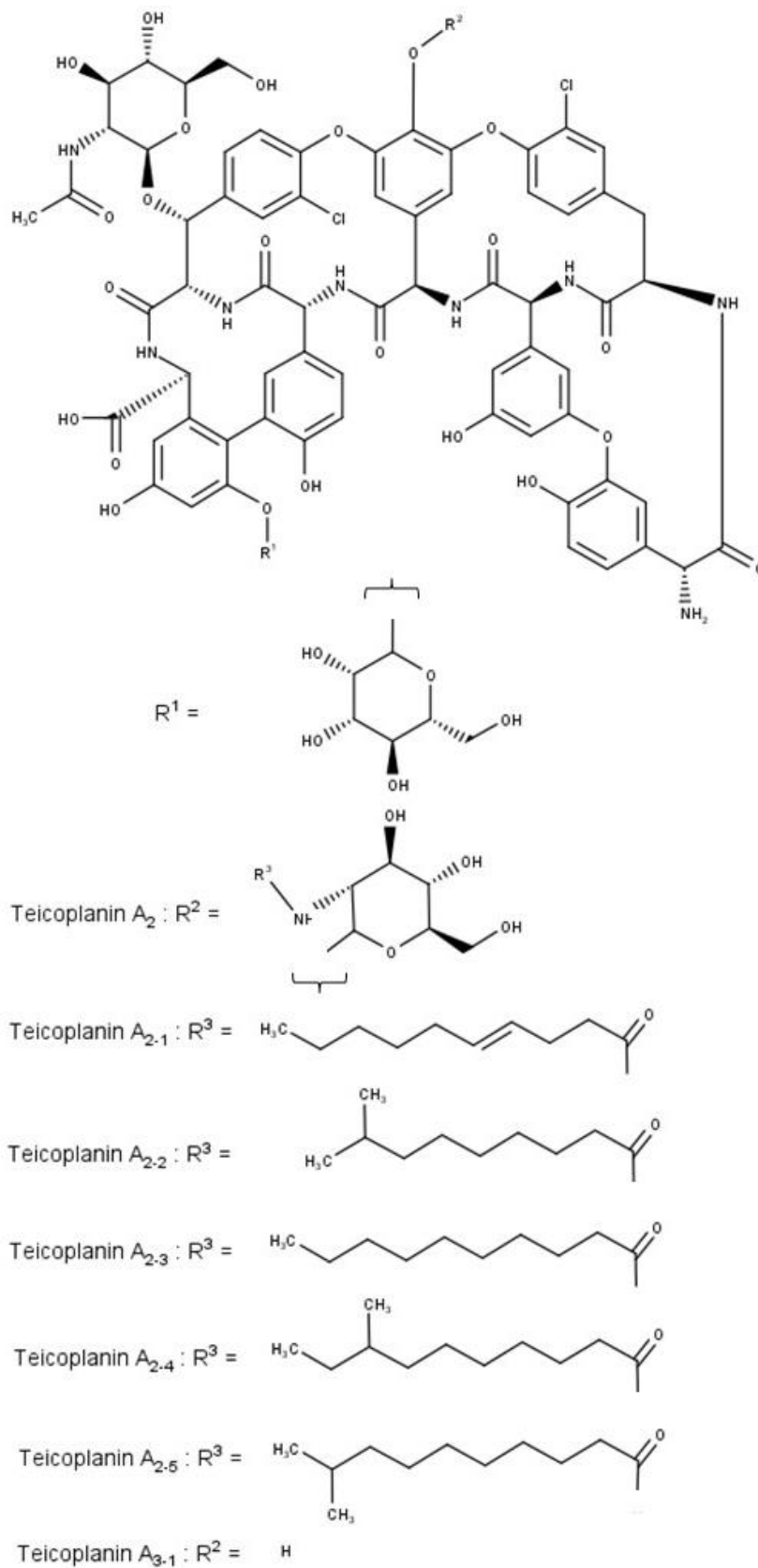


Figure 7. Structure of teicoplanin

サノフィ株式会社.タゴシッド®インタビューフォーム. 2022 を参考に筆者が作成

これらの背景から、VCM と PIPC/TAZ の併用が急性腎障害のリスクとなるため、TEIC と PIPC/TAZ の併用が急性腎障害の発現を避ける代替薬として注目されている。単施設のコホート研究では、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は有意に低く (調整 OR: 3.21, 95%CI 1.36 – 7.57, $p = 0.008$)、7 日および 30 日死亡率に有意な差を認めないことが報告されている⁷²。しかし、本報告では、急性腎障害の重症度は評価されていない。一方、別の単施設のコホート研究では、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は同等であり (12.3% vs 11.4%, ハザード比: 1.25, 95%CI: 0.72 – 2.18, $p = 0.44$)⁷³、急性腎障害の重症度を示す各ステージは、有意な差を認めなかった。このように、TEIC と PIPC/TAZ の併用が VCM と PIPC/TAZ の併用と比較して、急性腎障害の発現率が低いという報告や同等とする報告など一定の見解は得られていない。さらに、TEIC や VCM は血中投与前濃度が、臨床効果や安全性の指標として用いられる^{20, 74}が、これらの報告では評価されていない。

そこで、本研究では、電子カルテ情報を用いて、TEIC および VCM の血中投与前濃度を考慮し、TEIC と PIPC/TAZ の併用と VCM と PIPC/TAZ の併用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 30 日死亡率を評価することを目的とし、TEIC が VCM の代替薬候補として検討可能か調査した。

2. 方法

2-1. 研究デザイン

本研究は、電子カルテ情報を用いた単施設の後ろ向きコホート研究である。対象期間は、2012年1月1日から2019年12月31日とした。対象は、京都桂病院に入院していた20歳以上のTEICとPIPC/TAZを併用した患者あるいはVCMとPIPC/TAZを併用した患者とした。また、除外患者は、TEICあるいはVCMとPIPC/TAZを併用して2日未満に終了となった患者、腎代替療法を必要とした患者、TEICあるいはVCMとPIPC/TAZを併用して7日以内に死亡した患者、TEICあるいはVCMの血中投与前濃度が測定されなかった患者、TEICあるいはVCMとPIPC/TAZを併用する前に急性腎障害を発現していた患者および採血検査が行われなかった患者とした。

本研究は、ヘルシンキ宣言とその改正事項に従って実施し、プロトコルは、京都桂病院の倫理審査委員会(承認番号: 725)および京都薬科大学の倫理審査委員会(承認番号: 20-38)の承認を得て実施した。

2-2. 患者背景

患者背景は、年齢、性別、体重、身長、BMI、TEIC あるいは VCM と PIPC/TAZ の併用前の採血検査値 (sCre 値、Ccr、血圧)、ICU の入室有無、腎毒性を有する薬剤、併存疾患、感染症の種類、血液培養の結果、PIPC/TAZ、TEIC および VCM の初日の投与量、調査期間内の 1 日あたりの平均投与量、TEIC および VCM の血中投与前濃度および TEIC の負荷投与量 (最初の 3 日間) を調査した。Ccr は、式 (1) に示すように CG 式を用いて算出した⁴⁶。腎毒性を有する薬剤は、ARB/ACEI、利尿薬、リポソーマルアムホテリシン B、NSAIDs およびステロイドと定義した¹²。

2-3. 急性腎障害の発現率、各急性腎障害のステージおよび30日死亡率の比較

対象患者は、TEICとPIPC/TAZを併用した「TEIC群」とVCMとPIPC/TAZを併用した「VCM群」の2群に分け、TEICあるいはVCMとPIPC/TAZの併用開始日を1日目とし、7日目までの急性腎障害の発現率、各急性腎障害のステージおよび30日死亡率を比較した。また、急性腎障害のリスク因子であるVCMの初回血中投与前濃度が20 µg/mLを超えた患者を除外して、同様に比較を行った。

2-4. 急性腎障害の定義

急性腎障害の定義は、KDIGO 基準¹¹に基づき、48 時間以内に基準値の sCre 値が 0.3 mg/dL 以上の上昇または 7 日以内に sCre 値が 1.5 倍以上に上昇した場合とした (Table 5)。また、各急性腎障害のステージは、ステージ 1 は、48 時間以内に基準値の sCre 値の 0.3 mg/dL 以上の上昇または、7 日以内に sCre 値が 1.5-1.9 倍の上昇を認めた場合とした。ステージ 2 は、7 日以内に sCre 値が 2.0-2.9 倍の上昇を認めた場合とした。ステージ 3 は、7 日以内に sCre 値が 3 倍以上の上昇、sCre 値が 4.0 mg/dL 以上の上昇または腎代替療法の開始を認めた場合とした。なお、KDIGO 基準では、sCre 値だけでなく、尿量の状況に応じて急性腎障害の発現の有無および重症度が定義されるが、本研究では尿量のデータは収集することができなかつたため、sCre 値のみを使用した。

Table 5. The KDIGO definition and staging of AKI

Stage	Serum creatinine	Urine output
1	1.5 – 1.9 times baseline or ≥ 0.3 mg/dL increase	< 0.5 mL/kg/h for 6 – 12 hours
2	2.0 – 2.9 times baseline	< 0.5 mL/kg/h for ≥ 12 hours
3	3.0 times baseline or ≥ 4.0 mg/dL increase or initiation of renal replacement therapy	< 0.3 mL/kg/h for ≥ 24 hours or anuria ≥ 12 hours

KDIGO: kidney disease improving global outcomes

AKI: acute kidney injury

sCre: serum creatinine

Khwaja A. *Nephron Clin. Pract.* **2012**, 120 (4), c179-84. を参考に筆者が作成

2-5. TEIC と PIPC/TAZ の併用における急性腎障害の発現に関連する因子の評価

TEIC と PIPC/TAZ を併用した患者において、急性腎障害の発現の有無で分類し、急性腎障害の発現に関連する因子を評価した。評価項目は、TEIC と PIPC/TAZ の併用する前の sCre 値、Ccr、初日の TEIC の投与量、初日から 3 日目までの負荷投与量、負荷投与量を含む調査期間内における TEIC の 1 日あたりの平均投与量および TEIC の初回血中投与前濃度とした。なお、日本のガイドラインで推奨されている TEIC の投与設計方法は、Table 6 に示した⁷⁵。

Table 6. TEIC dosage by renal function

eGFR (mL/min/ 1.73 m ²)	Loading dose		Maintenance dose				
	Day 1	Day 2	Day 3	Day 4	Day 5	Day 6	Day 7
≥ 60	6.7 mg/kg twice	6.7 mg/kg twice	6.7 mg/kg once	6.7 mg/kg once	6.7 mg/kg once	6.7 mg/kg once	6.7 mg/kg once
40 – 60	6.7 mg/kg twice	6.7 mg/kg twice	6.7 mg/kg once	3.3 mg/kg once	3.3 mg/kg once	3.3 mg/kg once	3.3 mg/kg once
10 – 40	6.7 mg/kg twice	6.7 mg/kg once or twice	6.7 mg/kg once	—	5.0 mg/kg once	—	5.0 mg/kg once
< 10	6.7 mg/kg twice	6.7 mg/kg once	6.7 mg/kg once	—	3.3 mg/kg once	—	3.3 mg/kg once
HD	6.7 mg/kg twice	6.7 mg/kg twice	6.7 mg/kg once	3.3 – 6.7 mg/kg after HD			
CHDF	6.7 mg/kg twice	6.7 mg/kg twice	6.7 mg/kg once	3.3 mg/kg once	3.3 mg/kg once	3.3 mg/kg once	3.3 mg/kg once

TEIC: teicoplanin, eGFR: estimated glomerular filtration rate, HD: hemodialysis, CHDF: continuous hemodiafiltration

Japanese society of chemotherapy. Revised Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring of Antimicrobials. 2016 を参考に筆者が作成

2-6. VCM と PIPC/TAZ の併用における急性腎障害の発現に関連する因子の探索

VCM 群は、急性腎障害を発現した群と急性腎障害を発現しなかった群に患者を分類し、急性腎障害の発現に関連する因子を評価した。評価項目は、VCM と PIPC/TAZ を併用する前の sCre 値、Ccr、初日の VCM の投与量、調査期間内の VCM の 1 日あたりの平均投与量、VCM の初回血中投与前濃度および VCM の初回血中投与前濃度が 20 µg/mL より高い患者とした。さらに、急性腎障害のリスク因子である VCM の初回血中投与前濃度が 20 µg/mL を超えた患者を除外して、同様に評価した。なお、日本のガイドラインで推奨されている VCM の投与設計方法は、Table 7 に示した⁷⁵。

Table 7. VCM dosage by renal function

eGFR (mL/min/1.73 m ²)	Loading dose	Maintenance dose
≥ 120	30 mg/kg	20 mg/kg twice
90 – 120	25 mg/kg	15 mg/kg twice
80 – 90	15 mg/kg	12.5 mg/kg twice
60 – 80	–	20 mg/kg once
50 – 60	–	15 mg/kg once
30 – 50	–	12.5 mg/kg once
< 30	not recommended	not recommended
HD	20 – 25 mg/kg	7.5 – 10 mg/kg after HD
CHDF	20 – 25 mg/kg	7.5 – 10 mg/kg once

VCM: vancomycin, eGFR: estimated glomerular filtration rate, HD: hemodialysis,
CHDF: continuous hemodiafiltration

Japanese society of chemotherapy. Revised Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring of Antimicrobials. 2016 を参考に筆者が作成

2-7. 統計解析

二項変数の比較は、Fisher の正確検定を用い、連続変数は、Mann-Whitney U 検定を用いた。すべての p 値は両側で $p < 0.05$ で統計的に有意であるとした。TEIC と PIPC/TAZ を併用した患者と VCM と PIPC/TAZ を併用した患者は背景因子の違いを調整するため、傾向スコアマッチングを用いた。傾向スコアマッチングは 1:1 で行い、キャリパーは 0.20 に設定した。傾向スコアマッチングに用いた変数は、性別、年齢、BMI、収縮期血圧 (100 mmHg 未満、100 mmHg 以上)、慢性閉塞性肺疾患、慢性心不全、糖尿病、悪性腫瘍の有無、ICU への入室有無、TEIC あるいは VCM と PIPC/TAZ の併用前の sCre 値とした。標準化差は 0.10 未満を許容可能なバランスの判断基準とした。すべての統計解析は、R (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria) のグラフィカルインターフェースである EZR (自治医科大学附属さいたま医療センター) を使用して実行した⁷⁶。

3. 結果

3-1. 患者背景

対象患者を選定したフローチャートを Figure 8 に示す。TEIC あるいは VCM と PIPC/TAZ を併用した患者は 493 人であった。これらの患者は、TEIC 群で 250 人および VCM 群で 243 人の 2 群に分類された。TEIC 群において除外基準に合致した患者は、TEIC と PIPC/TAZ を併用して 2 日未満に終了となった患者 (80 人)、腎代替療法を必要とした患者 (9 人)、TEIC と PIPC/TAZ を併用して 7 日以内に死亡した患者 (15 人)、TEIC の血中投与前濃度が測定されなかった患者 (8 人)、TEIC と PIPC/TAZ を併用する前に急性腎障害を発現していた患者 (2 人)、採血検査が行われなかった患者 (2 人) であった。

一方、VCM 群において除外基準に合致した患者は、VCM と PIPC/TAZ を併用して 2 日未満に終了となった患者 (88 人)、腎代替療法を必要とした患者 (27 人)、VCM と PIPC/TAZ を併用して 7 日以内に死亡した患者 (11 人)、VCM の血中投与前濃度が測定されなかった患者 (1 人)、採血検査が行われなかった患者 (1 人)、20 歳未満の患者 (1 人) であった。結果として、TEIC 群 (134 人) および VCM 群 (114 人) が解析対象となった。

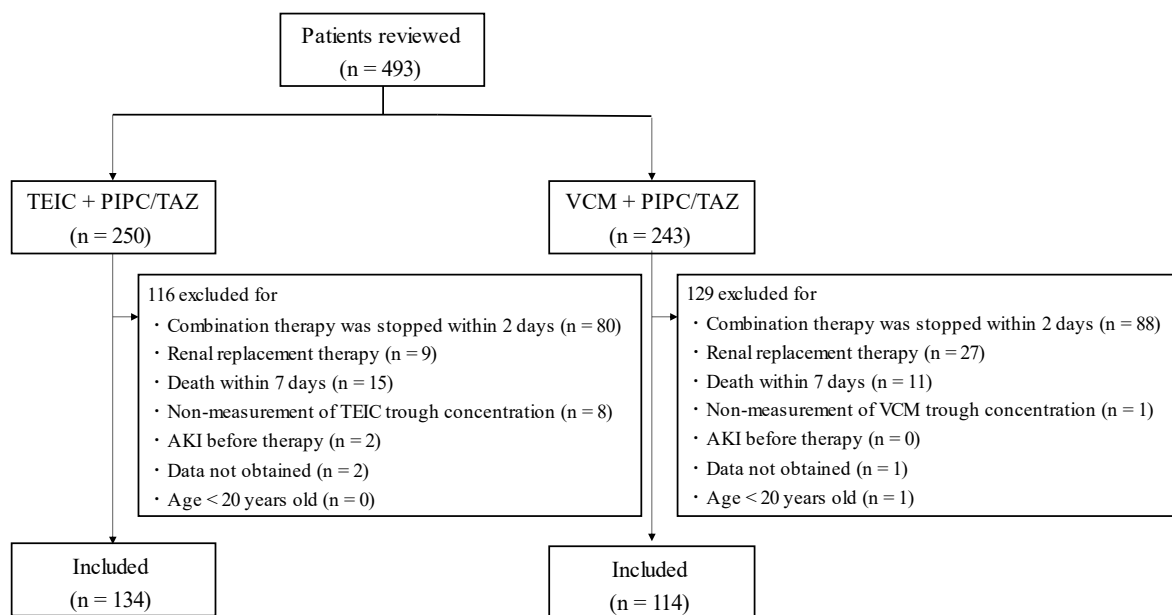


Figure 8. Flow diagram of patient selection process

TEIC: teicoplanin, PIPC/TAZ: piperacillin/tazobactam, AKI: acute kidney injury

Sazanami et al. *J Infect Chemother.* **2021**, 27 (12), 1723-1728. Figure 1.

3-2. 傾向スコアマッチングによる患者背景の調節

傾向スコアマッチングを実施する前の患者背景を Table 8 に示した。傾向スコアマッチングを実施し、両群で 94 人が抽出された後の患者背景を Table 9 に示す。傾向スコアマッチングを実施する前は不均衡であった年齢、身長、併用前の Ccr などの項目が、傾向スコアマッチング後に調整された。なお、傾向スコアマッチング後において、TEIC 群は VCM 群と比較して、グラム陰性菌の検出された患者が多く (35.1% vs 11.7%, $p < 0.01$)、グラム陽性菌の検出された患者は少なかった (33.0% vs 50.0%, $p = 0.03$)。

Table 8. Patient characteristics before propensity score matching

	TEIC group (n = 134)	VCM group (n = 114)	p value	SMD
Age*	77 [69, 83]	80 [73, 84]	0.04 ^{a)}	0.32
Male**	97 (72.9)	81 (71.1)	0.78 ^{b)}	0.04
Body weight (kg)*	51.3 [43.2, 63.4]	49.2 [43.1, 58.7]	0.14 ^{a)}	0.18
Height (cm)*	162 [154, 169]	160 [150, 165]	0.04 ^{a)}	0.26
Body mass index (kg/m ²)*	20.2 [17.1, 22.9]	19.7 [17.0, 23.0]	0.69 ^{a)}	0.04
Baseline serum creatinine level (mg/dL)*	0.96 [0.62, 1.40]	0.70 [0.58, 1.01]	< 0.01 ^{a)}	0.32
Baseline creatinine clearance (mL/min)*	44.1 [32.4, 66.5]	55.5 [40.4, 75.9]	< 0.01 ^{a)}	0.25
SBP (mmHg)*	112 [101, 130]	113 [101, 130]	0.82 ^{a)}	0.01
SBP < 100 mmHg**	30 (22.4)	22 (19.3)	0.64 ^{b)}	0.08
Intensive care unit**	11 (8.2)	10 (8.8)	1.00 ^{b)}	0.02
Concomitant nephrotoxic drugs				
ACEI/ARB**	19 (14.2)	17 (14.9)	1.00 ^{b)}	0.02
Diuretic**	38 (28.4)	28 (24.6)	0.57 ^{b)}	0.09
Liposomal amphotericin B**	1 (0.7)	3 (2.6)	0.90 ^{b)}	0.15
NSAIDs**	23 (17.2)	22 (19.3)	0.74 ^{b)}	0.06
Steroids**	25 (18.7)	26 (22.8)	0.44 ^{b)}	0.10
Comorbidities				
Chronic heart failure**	19 (14.2)	26 (22.8)	0.10 ^{b)}	0.22
Chronic obstructive pulmonary disease**	23 (17.2)	20 (17.5)	1.00 ^{b)}	0.01
Diabetes mellitus**	44 (32.8)	35 (30.7)	0.79 ^{b)}	0.05
Cancer**	92 (68.7)	64 (56.1)	0.048 ^{b)}	0.26
Infection type				
Bacteremia**	34 (25.4)	24 (21.1)	0.45 ^{b)}	0.10
Urinary tract infection**	10 (7.5)	5 (4.4)	0.39 ^{b)}	0.13
Pneumonia**	34 (25.4)	43 (37.7)	0.04 ^{b)}	0.27
Skin and soft tissue infection**	0 (0.0)	4 (3.5)	0.90 ^{b)}	0.27
Intraabdominal infection**	20 (14.9)	21 (18.4)	0.49 ^{b)}	0.09
Unknown infection**	36 (26.9)	17 (14.9)	0.03 ^{b)}	0.30
Detected bacteria				
Gram-negative bacteria**	39 (29.1)	15 (13.2)	<0.01 ^{b)}	0.40
Gram-positive bacteria**	48 (35.8)	59 (51.8)	0.01 ^{b)}	0.33
Not detected**	47 (35.1)	40 (35.1)	1.00 ^{b)}	<0.01
PIPC/TAZ daily dose (mg/day)*	1350 [1200, 1350]	1350 [1350, 1350]	0.08 ^{a)}	0.21

TEIC: teicoplanin ,VCM: vancomycin ,SBP: systolic blood pressure

ACEI: angiotensin-converting enzyme inhibitor ,ARB: angiotensin II receptor blocker

NSAIDs: Non-steroidal anti-inflammatory drugs ,PIPC/TAZ: piperacillin/tazobactam

SMD: standard mean difference

*: Median [interquartile range], **: n (%)

^{a)} Mann–Whitney U test, ^{b)} Fisher’s exact test

Sazanami et al. *J Infect Chemother.* **2021**, 27 (12), 1723-1728. Table 1.を一部改変

Table 9. Patient characteristics after propensity score matching

	TEIC group (n = 94)	VCM group (n = 94)	<i>p</i> value	SMD
Age*	78 [73, 85]	79 [73, 84]	0.68 ^{a)}	0.05
Male**	68 (72.3)	69 (73.4)	1.00 ^{b)}	0.02
Body weight (kg)*	49.9 [41.5, 62.8]	49.7 [43.3, 58.8]	0.77 ^{a)}	0.02
Height (cm)*	162 [153, 168]	161 [152, 165]	0.62 ^{a)}	0.07
Body mass index (kg/m ²)*	20.1 [17.1, 22.9]	19.6 [16.9, 23.0]	0.93 ^{a)}	0.04
Baseline serum creatinine level (mg/dL)*	0.84 [0.58, 1.15]	0.79 [0.60, 1.10]	0.53 ^{a)}	0.06
Baseline creatinine clearance (mL/min)*	48.0 [35.0, 68.7]	52.9 [39.4, 73.5]	0.31 ^{a)}	0.09
SBP (mmHg)*	116 [103, 133]	114 [101, 130]	0.48 ^{a)}	0.15
SBP < 100 mmHg**	15 (16.0)	18 (19.1)	0.70 ^{b)}	0.08
Intensive care unit**	9 (9.6)	9 (9.6)	1.00 ^{b)}	<0.01
Concomitant nephrotoxic drugs				
ACEI/ARB**	17 (18.1)	14 (14.9)	0.70 ^{b)}	0.09
Diuretic**	30 (31.9)	21 (22.3)	0.19 ^{b)}	0.22
Liposomal amphotericin B**	1 (1.1)	3 (3.2)	0.62 ^{b)}	0.15
NSAIDs**	16 (17.0)	21 (22.3)	0.46 ^{b)}	0.13
Steroids**	16 (17.0)	22 (23.4)	0.36 ^{b)}	0.16
Comorbidities				
Chronic heart failure**	16 (17.0)	17 (18.1)	1.00 ^{b)}	0.03
Chronic obstructive pulmonary disease**	15 (16.0)	16 (17.0)	1.00 ^{b)}	0.03
Diabetes mellitus**	30 (31.9)	32 (34.0)	0.88 ^{b)}	0.05
Cancer**	57 (60.6)	60 (63.8)	0.76 ^{b)}	0.07
Infection type				
Bacteremia**	25 (26.6)	21 (22.3)	0.61 ^{b)}	0.10
Urinary tract infection**	7 (7.4)	3 (3.2)	0.33 ^{b)}	0.19
Pneumonia**	26 (27.7)	30 (31.9)	0.63 ^{b)}	0.09
Skin and soft tissue infection**	0 (0.0)	3 (3.2)	0.25 ^{b)}	0.26
Intraabdominal infection**	13 (13.8)	21 (22.3)	0.18 ^{b)}	0.22
Unknown infection**	23 (24.5)	16 (17.0)	0.28 ^{b)}	0.18
Detected bacteria				
Gram-negative bacteria**	33 (35.1)	11 (11.7)	<0.01 ^{b)}	0.58
Gram-positive bacteria**	31 (33.0)	47 (50.0)	0.03 ^{b)}	0.35
Not detected**	30 (31.9)	36 (38.3)	0.45 ^{b)}	0.13
PIPC/TAZ daily dose (mg/day)*	1350 [1350, 1350]	1350 [1088, 1350]	0.12 ^{a)}	0.21

TEIC: teicoplanin ,VCM: vancomycin ,SBP: systolic blood pressure

ACEI: angiotensin-converting enzyme inhibitor ,ARB: angiotensin II receptor blocker

NSAIDs: Non-steroidal anti-inflammatory drugs ,PIPC/TAZ: piperacillin/tazobactam

SMD: standard mean difference

*: Median [interquartile range], **: n (%)

^{a)} Mann–Whitney U test, ^{b)} Fisher’s exact test

Sazanami et al. *J Infect Chemother.* **2021**, 27 (12), 1723-1728. Table 1.を一部改変

3-3. 急性腎障害の発現率の比較

傾向スコアマッチング後における急性腎障害の発現率を比較した結果を Table 10 に示す。急性腎障害の発現率は TEIC と PIPC/TAZ を併用した患者が 10.6%と VCM と PIPC/TAZ を併用した患者の 23.4%に比べて有意に低かった ($p = 0.03$)。一方、急性腎障害の各ステージは、TEIC と PIPC/TAZ を併用した患者と VCM と PIPC/TAZ を併用した患者でそれぞれ、ステージ 1 が 6.4%と 9.6% ($p=0.59$)、ステージ 2 が 2.1%と 9.6% ($p=0.06$) およびステージ 3 が 2.1%と 4.3% ($p=0.68$) であり有意な差を認めなかったが、TEIC と PIPC/TAZ を併用した患者はすべてのステージで低い割合であった。また、30 日死亡率は TEIC と PIPC/TAZ を併用した患者と VCM と PIPC/TAZ を併用した患者で 14.0%と 8.7% ($p=0.36$) であり有意な差を認めなかった。

さらに、VCM の初回血中投与前濃度が 20 $\mu\text{g/mL}$ を超えた患者を除外し、同様の解析を行った (Table 11)。急性腎障害の発現率は TEIC 群が 10.6%であり、VCM 群の 20.7%と比較して低かったが、有意な差は認められなかった ($p=0.07$)。また、急性腎障害の各ステージおよび 30 日死亡率においても同様に有意な差は認められなかった。

Table 10. Comparison for AKI incidence in the TEIC and VCM groups after propensity score matching

	TEIC group (n = 94)	VCM group (n = 94)	Odds ratio [95% CI]	p value
KDIGO criteria				
AKI any stage**	10 (10.6)	22 (23.4)	0.39 [0.17, 0.88]	0.03 ^{b)}
Stage 1**	6 (6.4)	9 (9.6)	0.64 [0.22, 1.89]	0.59 ^{b)}
Stage 2**	2 (2.1)	9 (9.6)	0.21 [0.04, 0.98]	0.06 ^{b)}
Stage 3**	2 (2.1)	4 (4.3)	0.49 [0.87, 2.74]	0.68 ^{b)}
Thirty-day mortality**	13 (14.0)	8 (8.7)	1.69 [0.66, 4.28]	0.36 ^{b)}

TEIC: teicoplanin, VCM: vancomycin, CI: confidence interval

KDIGO: Kidney Disease Improving Global Outcomes

AKI: acute kidney injury

*: Median [interquartile range], **: n (%)

^{a)} Mann–Whitney U test, ^{b)} Fisher’s exact test

Sazanami et al. *J Infect Chemother.* 2021, 27 (12), 1723-1728. Table 2. 一部改変

Table 11. Comparison for AKI incidence in the TEIC and VCM groups after propensity score matching (excluding patients with a VCM initial trough concentration > 20 µg/mL)

	TEIC group (n = 94)	VCM group (n = 87)	Odds ratio [95% CI]	p value
KDIGO criteria				
AKI any stage**	10 (10.6)	18 (20.7)	0.46 [0.20, 1.05]	0.07 ^{b)}
Stage 1**	6 (6.4)	9 (10.3)	0.59 [0.20, 1.73]	0.42 ^{b)}
Stage 2**	2 (2.1)	7 (8.0)	0.25 [0.05, 1.23]	0.09 ^{b)}
Stage 3**	2 (2.1)	2 (2.3)	0.92 [0.13, 6.71]	1.00 ^{b)}
Thirty-day mortality**	13 (13.8)	7 (8.2)	1.79 [0.68, 4.72]	0.34 ^{b)}

TEIC: teicoplanin

VCM: vancomycin

CI: confidence interval

KDIGO: Kidney Disease Improving Global Outcomes

AKI: acute kidney injury

*: Median [interquartile range], **: n (%)

^{a)} Mann–Whitney U test, ^{b)} Fisher’s exact test

Sazanami et al. *J Infect Chemother.* **2021**, 27 (12), 1723-1728. Supplemental Table 1.

一部改変

3-4. 急性腎障害の発現に関連する因子の探索

急性腎障害の発現に関連する因子を明らかにするため、TEIC あるいは VCM と PIPC/TAZ を併用した患者をそれぞれ、急性腎障害の発現の有無で分類し、関連すると考えられる因子で比較した。TEIC 群では、いずれの因子も急性腎障害を発現した患者と発現しなかった患者との間で有意な差を認めなかった (Table 12)。一方、VCM 群では、急性腎障害を発現した患者は急性腎障害を発現しなかった患者と比較して、抗菌薬を併用する前の Ccr (68.8 mL/min vs 49.8 mL/min, $p = 0.04$)、初日における VCM の 1 日あたりの投与量 (29.1 mg/kg/day vs 21.1 mg/kg/day, $p = 0.01$) および初回の血中投与前濃度 (15.1 $\mu\text{g/mL}$ vs 8.8 $\mu\text{g/mL}$, $p < 0.01$) が有意に高かった (Table 13)。また、VCM の初回血中投与前濃度が 20 $\mu\text{g/mL}$ より高かった患者を除いて同様の解析を行ったが、該当患者を除外する前と同様の結果を示した (Table 14)。

Table 12. Factors associated with AKI development in TEIC group

	AKI (n = 10)	Non-AKI (n = 84)	<i>p</i> value
Baseline serum creatinine level (mg/dL)*	1.02 [0.59, 1.23]	0.83 [0.59, 1.13]	0.60 ^{a)}
Baseline creatinine clearance (mL/min)*	43.1 [28.5, 101]	48.2 [36.3, 68.3]	0.88 ^{a)}
Daily dose of the initial day (mg/kg/day)*	12.0 [8.25, 17.5]	12.0 [9.00, 18.0]	0.78 ^{a)}
Loading dose of TEIC (mg/kg/day)	11.2 [10.5, 12.4]	12.5 [9.56, 14.8]	0.43 ^{a)}
Daily dose (mg/kg/day)*	9.00 [7.25, 10.5]	9.00 [7.75, 11.0]	0.75 ^{a)}
Duration of measurement of initial trough concentration (day)*	4 [3,4]	4 [3, 4]	0.82 ^{a)}
Initial trough concentration (µg/mL)*	18.9 [16.9, 23.1]	16.2 [12.2, 21.2]	0.07 ^{a)}

TEIC: teicoplanin, AKI: acute kidney injury

*: Median [interquartile range], **: n (%)

^{a)} Mann–Whitney U test, ^{b)} Fisher’s exact test

Sazanami et al. *J Infect Chemother.* 2021, 27 (12), 1723-1728. Table 3. 一部改変

Table 13. Factors associated with AKI development in VCM group

	AKI (n = 22)	Non-AKI (n = 72)	p value
Baseline serum creatinine level (mg/dL)*	0.76 [0.52, 1.12]	0.79 [0.61, 1.10]	0.86 ^{a)}
Baseline creatinine clearance (mL/min)*	68.8 [50.9, 80.5]	49.8 [39.0, 62.9]	0.04 ^{a)}
Daily dose of the initial day (mg/kg/day)*	29.1 [21.1, 33.8]	21.1 [13.9, 27.9]	0.01 ^{a)}
Daily dose (mg/kg/day)*	28.5 [20.6, 37.5]	25.2 [20.5, 29.4]	0.17 ^{a)}
Duration of measurement of initial trough concentration (day)*	3 [3,4]	3 [3, 4]	0.20 ^{a)}
Initial trough concentration (µg/mL)*	15.1 [12.1, 18.7]	8.8 [6.7, 11.7]	< 0.01 ^{a)}
VCM initial trough concentration >20**	4 (18.2)	3 (4.2)	0.052 ^{b)}

VCM: vancomycin, AKI: acute kidney injury

*: Median [interquartile range], **: n (%)

^{a)} Mann–Whitney U test, ^{b)} Fisher’s exact test

Sazanami et al. *J Infect Chemother.* 2021, 27 (12), 1723-1728. Table 3. 一部改変

Table 14. Factors associated with AKI development in the VCM group (excluding patients with a VCM initial trough concentration > 20 µg/mL)

	AKI (n = 18)	Non-AKI (n = 69)	<i>p</i> value
Baseline serum creatinine level (mg/dL) *	0.76 [0.52, 0.94]	0.80 [0.62, 1.10]	0.70 ^{a)}
Baseline creatinine clearance (mL/min) *	72.7 [52.5, 80.5]	47.3 [38.8, 61.1]	0.03 ^{a)}
Daily dose of the initial day (mg/kg/day) *	30.6 [22.4, 34.0]	20.8 [13.6, 27.5]	< 0.01 ^{a)}
Daily dose (mg/kg/day) *	31.9 [20.9, 39.0]	24.9 [20.4, 28.8]	0.06 ^{a)}
Duration of measurement of initial trough concentration (day) *	3 [3, 4]	3 [3, 4]	0.39 ^{a)}
Initial trough concentration (µg/mL) *	13.4 [10.8, 16.8]	8.70 [6.6, 11.4]	< 0.01 ^{a)}

VCM: vancomycin

AKI: acute kidney injury

*: Median [interquartile range], **: n (%)

^{a)} Mann–Whitney U test

Sazanami et al. *J Infect Chemother.* **2021**, 27 (12), 1723-1728. Supplemental Table.

4. 考察

VCM と PIPC/TAZ の併用は急性腎障害の発現リスクとなるため、TEIC が急性腎障害の発現を避ける代替薬として注目されている。しかしながら、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、急性腎障害の重症度および 30 日死亡率などの臨床効果について一定の見解が得られていない^{73,77}。さらに、過去の報告では、TEIC および VCM の血中投与前濃度は評価されていない。本研究では、急性腎障害の発現リスク因子である TEIC および VCM の血中投与前濃度も考慮し、TEIC と PIPC/TAZ の併用が VCM と PIPC/TAZ の併用と比較して、急性腎障害の発現率が低いことに加え、急性腎障害の重症度および 30 日死亡率に影響を及ぼすことが低い可能性が示唆された。

本研究において、TEIC と PIPC/TAZ を併用した群における急性腎障害の発現率は、VCM と PIPC/TAZ を併用した群と比較して有意に低かった (10.6% vs 23.4%, OR:0.39, 95%CI: 0.17–0.88, $p = 0.03$)。また、VCM の血中投与前濃度が 20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ より高い患者を除いた比較でも同様の傾向を示した。アジア人を対象にした TEIC と PIPC/TAZ の併用による急性腎障害の発現率は、14.8%であったと報告されている⁷⁸。本研究と既報では、サンプルサイズや研究デザインが異なるため直接の比較は困難であるが、同様の結果を示しており、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が低いことが示唆された。

重篤な急性腎障害の発現は腎代替療法が必要となるため避けられるべきである⁷⁹。本研究における急性腎障害の重症度は、両群で有意な差を認めなかったが、TEIC と PIPC/TAZ の併用は、VCM と PIPC/TAZ の併用と比較してすべてのステージで低い傾向であった。そのため、TEIC と PIPC/TAZ の併用は VCM と PIPC/TAZ の併用と比較して、重篤な急性腎障害が発現しにくい可能性が示唆された。

VCM と PIPC/TAZ の併用における代替薬を検討するにあたり、急性腎障害の発現を減らすとともに有効性を担保することが重要である。本研究において、30 日死亡率は両群で有意な差を認めなかった。また、既報において、TEIC は VCM と比較して、死亡率や有効性に有意な差を認めなかったことが報告されている⁷¹。そのため、TEIC と PIPC/TAZ の併用は VCM と PIPC/TAZ の併用と比較して有効性に違いがない可能性が推察された。しかしながら、本研究における有効性の評価は 30 日死亡率のみであるため、今後、病状の改善や入院期間の短縮などのさらなる検討が求められる。

TEIC と PIPC/TAZ の併用における急性腎障害の発現に関連する因子を調査した結果、急性腎障害の発現の有無で TEIC の血中投与前濃度は有意な差を認めなかった。TEIC の血中投与前濃度が 60 $\mu\text{g}/\text{mL}$ を超える場合、sCre 値が上昇する⁸⁰とされており、ガイドラインでは、TEIC の血中投与前濃度を 15–30 $\mu\text{g}/\text{mL}$ に維持することが推奨されている⁸¹。本研究では、TEIC の初日の投与量および負荷投与量は、急性腎障害の発現に有意な差を認めなかった。また、TEIC の初回の血中投与前濃度の中央値は両群共に有効血中濃度域であり、60 $\mu\text{g}/\text{mL}$ を超える患者もいなかった。そのため、TEIC と PIPC/TAZ を併用する場合、初回の血中投与前濃度を有効血中濃度域に維持することで、急性腎障害の発現のリスクを避けられることが示唆された。

VCM と PIPC/TAZ の併用における急性腎障害の発現に関連する因子については、急性腎障害を発現した群は急性腎障害を発現しなかった群と比較して抗菌薬を併用する前の Ccr、

VCM の 1 日あたりの投与量および VCM の初回血中投与前濃度は有意に高かった。急性腎障害を発現した群では、VCM を投与する前の腎機能が良好で、より多くの投与量が投与されたため、初回血中投与前濃度が高かったと考えられる。しかしながら、急性腎障害を発現した群における初回血中投与前濃度の中央値は有効血中濃度域 (10–20 µg/mL) 内であった。さらに、急性腎障害の発現は、VCM の 1 日あたりの投与量を減量することで、避けられるかもしれないが、有効血中濃度域に維持することは困難かもしれない。また、急性腎障害の発現を高めるリスク因子である VCM の初回の血中投与前濃度が 20 µg/mL 以上であった患者を除き、同様の解析を行っても結果は変わらなかった。以上のことから、VCM と PIPC/TAZ を併用する場合、VCM の血中投与前濃度が有効血中濃度域であっても、急性腎障害の発現に注意が必要であることが示唆された。

VCM と PIPC/TAZ の併用による急性腎障害の発現に関して詳細な作用機序は明らかになっていない。個々の薬剤に注目すると、VCM による急性腎障害の発現は、糸球体の破壊と近位尿細管への蓄積による細胞壊死によるといわれている^{39,82,83}。PIPC/TAZ は、急性腎障害の原因となる薬剤誘発性急性間質性腎炎を引き起こすことが知られている⁸⁴。急性間質性腎炎は、IV 型アレルギーが原因であることが知られている^{85,86}。このように、VCM と PIPC/TAZ が急性腎障害を発現する作用機序は異なっており、それらが相加的に影響して、急性腎障害を引き起こす可能性がある。今回の検討においても、VCM の血中投与前濃度が有効濃度域内であっても、腎機能が良好でより多くの投与量を投与した患者において急性腎障害を発現していた。そのため、今後、こうした作用機序との関連性を明らかにしていく必要がある。

最近、VCM と PIPC/TAZ の併用による急性腎障害を予測するために、バイオマーカーに関する研究が行われている⁹。尿中の Insulin-like growth factor binding protein 7 (IGFBP-7) と Tissue inhibitor of metalloproteinase 2 (TIMP-2) は、急性腎障害のバイオマーカーの 1 つである⁸⁷。IGFBP-7 と TIMP-2 は、急性腎障害の発現によって、細胞が障害を受けた時に分泌され、障害を受けた細胞の細胞周期を止めることによって、腎保護作用を発揮する⁸⁸。IGFBP-7 と TIMP-2 は、急性腎障害の発現とともに増加する。VCM または PIPC/TAZ を投与した後に急性腎障害を発現した患者において、IGFBP-7 と TIMP-2 が上昇したとの報告がある⁸⁹。この所見は、VCM や PIPC/TAZ が急性腎障害の発現に関連していることを示唆しているため、急性腎障害を予測するための有用な指標となるかもしれない。

本研究は、いくつかの限界がある。1 つ目は、本研究は日本における単施設の後向き研究であったことである。単施設による後向き研究は、患者背景や薬剤の投与条件などが統一されていない。この限界を解消するために、本研究は傾向スコアマッチングを用いることで、交絡因子によるバイアスを最小化することに努めた。一方、交絡因子によるバイアスを排除するためには、前向きな検討が必要になるが、本研究により、VCM と PIPC/TAZ の併用が急性腎障害のリスク因子となることが明らかになったため、さらなる症例の集積は患者の安全性を考慮すると困難であると考えられる。今後は、他のリアルワールドデータを用いた大規模なレトロスペクティブ研究により本研究の結果を検証する必要がある。2 つ目は、抗菌薬 TDM ガイドラインは、調査期間内で改訂されていることである。TEIC または VCM の投与量やスケジュールは、その時のガイドラインで推奨されている投与量や臨床での患者の状

態に応じて選択されている可能性がある。そのため、TEIC または VCM の投与量やスケジュールのガイドラインの遵守状況を評価することは困難であった。3 つ目は、後ろ向き研究であるため、患者における採血のタイミングを統一することが困難であった。さらに、尿量の測定は、通常の検査項目でないため、評価することができなかった。KDIGO 基準は、急性腎障害の発現の条件として、尿量の減量も評価に含まれているため、本研究結果は、急性腎障害の発現を過小評価している可能性がある。4 つ目は、抗緑膿菌作用を有する抗菌薬の用法が評価できなかった。抗菌薬は薬物動態と薬力学的に基づき、有効性や安全性を確保するために適切な用法や用量が設定されている⁶²。そのため、本研究では、抗緑膿菌作用を有する抗菌薬が適切に投与されていたかどうか評価できていない可能性がある。これらの限界があるが、本研究は、TEIC と PIPC/TAZ の併用は VCM と PIPC/TAZ の併用と比較して、急性腎障害の発現が低いことを明らかにするとともに、急性腎障害の重症度および 30 日死亡率に有意な差を認めないことを明らかにした。

5. 結論

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いことに加えて、急性腎障害の重症度及び 30 日死亡率に影響を及ぼす可能性が低いことが示唆された。そのため、TEIC は VCM と PIPC/TAZ の併用が必要な患者に対して急性腎障害の発現を避けるための代替薬として使用することが可能であると考えられた。

総括

本研究は、医療リアルワールドデータの1つである電子カルテ情報を用いて、VCMとPIPC/TAZの併用が、通常と体内動態が異なる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ける急性腎障害に及ぼす影響を明らかにするとともに、VCMと同じグリコペプチド系の抗MRSA薬であるTEICに注目し、VCMとPIPC/TAZの併用が必要な患者に対する急性腎障害の発現を避けるための代替薬を提案することを目的とした。

第1章では、発熱性好中球減少症を発症した造血器悪性腫瘍患者に対してVCMとPIPC/TAZを併用して投与することは、VCMの血中投与前濃度にかかわらず、VCMと他の抗緑膿菌作用を有する抗菌薬と比較して急性腎障害の発現に注意する必要があることを示した。発熱性好中球減少症は、生命を脅かす疾患の1つであり、造血器悪性腫瘍患者では高用量のがん化学療法に曝露されるため、頻度の高い感染症である。そのため、発熱性好中球減少症の患者には、幅広い原因微生物を想定し、抗MRSA薬であるVCMと抗緑膿菌作用を有するPIPC/TAZが併用される。VCMとPIPC/TAZの併用は成人の入院患者ではVCMと他の抗緑膿菌作用を有する抗菌薬を併用した場合と比較して急性腎障害の発現が高まることが明らかとなっている³⁹⁻⁴¹。しかしながら、発熱性好中球減少症の患者では腎排泄型薬剤のクリアランスが上昇することが報告されており⁴³、VCMとPIPC/TAZを併用した場合における急性腎障害の発現に及ぼす影響は異なる可能性があるが明らかとなっていなかった。本研究で明らかとした成果は、発熱性好中球減少症の患者を対象としても、血中投与前濃度にかかわらず、急性腎障害の発現に注意する必要があることを示しており、これらの患者の治療を行う上で有益な知見の1つを提供することができた。一方、自施設の電子カルテ情報を用いた調査であったため、サンプルサイズが少なく、多変量解析などを用いた詳細な分析が実施できなかった。最近では、大規模保険請求情報などを用いた疫学研究も報告されていることから、今後、こうした情報源を利用し、更なる分析や検証を行いたい。

第2章では、急性腎障害の発現リスク因子であるTEICおよびVCMの血中投与前濃度も考慮し、TEICとPIPC/TAZの併用がVCMとPIPC/TAZの併用と比較して、急性腎障害の発現率が低いことに加え、急性腎障害の重症度および30日死亡率に影響を及ぼすことが低いことを明らかにし、VCMとPIPC/TAZの併用が必要な患者に対してTEICが急性腎障害の発現を避けるための代替薬として使用することが可能であることを示した。VCMとPIPC/TAZの併用は急性腎障害を発現させる可能性があるため、可能な限り避けることが望ましい。そのため、代替案を検討する必要があるが、PIPC/TAZ以外の抗緑膿菌作用を有する抗菌薬に代替する場合、カルバペネム系抗菌薬は多剤耐性菌の出現や難治症例の増加が世界的な問題となっており²⁶、薬剤耐性対策の観点から避ける必要がある。そこで、本研究ではVCMの代替薬として同じグリコペプチド系抗菌薬であるTEICに注目した。本研究で明らかとした成果は、30日死亡率や急性腎障害の重症度に悪影響を及ぼさず、急性腎障害の発現リスクを抑えた治療法となるため、VCMとPIPC/TAZの併用が必要な患者に対して有益な情報を提供することができた。また、TEICあるいはVCMとPIPC/TAZを併用した患者において、急性腎障害の発現に血中投与前濃度が影響する可能性が低いことを見出した。本成果は、TDMを行いガイドラインに従った投与計画を行っても急性腎障害の発現を避けることはで

きない可能性を示しており、患者の抗菌薬適正使用支援に関わる薬剤師や主治医に対して有益な情報である。

近年、薬剤耐性菌が世界的に増加しており、サイレントパンデミックとして恐れられている。こうした状況に対して各医療機関では現存する抗菌薬をできるだけ長く使用可能な状況に留める必要がある。そのため、主治医の抗菌薬治療を支援する抗菌薬適正使用支援チームを構成し、薬剤師が中心的な役割を担い活動するなか、抗菌薬の副作用を最小限にとどめることも重要な責務の1つである。本研究で得られた成果は、耐性菌や緑膿菌といった重篤な感染症に併用される頻度の高いVCMとPIPC/TAZを投与する患者に対して薬剤師が介入する場合、有益な情報の1つを提供するものと考えられる。今後は、今回明らかにした知見の普及や大規模保険請求情報といったより多くの医療リアルワールドデータが集積されるデータベースを用いて検証し、より強固なエビデンスの創出に努めたい。

謝辞

本論文を発表する機会を与えて頂き、また論文の作成にあたり終始、ご懇切なるご指導とご鞭撻を賜りました、京都薬科大学 臨床薬剤疫学分野 村木優一教授ならびに冢瀬諒助教に深く感謝致します。

また、本論文の作成にあたり、ご助言とご高閲を賜りました京都薬科大学 薬物動態学分野 栄田敏之教授ならびに臨床薬学分野 西口工司教授に厚く御礼申し上げます。

本研究を遂行するにあたり、貴重な御指導、ご助言を賜りました京都桂病院 薬剤科 小林由佳科長、土手賢史係長、堀内望主任、浜松医科大学医学部附属病院 薬剤部 八木達也先生に深く感謝致します。

さらに、本研究を実施するにあたり、多大なるご協力を頂きました京都桂病院 薬剤科の諸先生をはじめ、全ての共同研究者および論文共著者の皆様に感謝致します。

最後に、本研究を行うにあたり終始支えてくれた家族に感謝致します。

引用文献

- 1) Garau J, Bassetti M. Role of pharmacists in antimicrobial stewardship programmes. *Int J Clin Pharm.* **2018**, *40* (5), 948-952.
- 2) 学会合同抗微生物薬適正使用推進検討委員会. 抗菌薬適正使用支援プログラム実践のためのガイドンス. *感染症学雑誌.* **2017**, *91* (5), 709-746.
- 3) Dellit T H, Owens R C, McGowan J E, Gerding D N, Weinstein R A, Burke J P, Huskins W C, Paterson D L, Fishman N O, Carpenter C F, Brennan P J, Billeter M, Hooton T M. Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America Guidelines for Developing an Institutional Program to Enhance Antimicrobial Stewardship. *Clin Infect Dis.* **2007**, *44* (2), 159-177.
- 4) 前田 真之. 抗菌薬適正使用支援チーム (AST) の取り組み. *ファルマシア.* **2019**, *55* (2), 134-136.
- 5) Cao H, Phe K, Laine G A, Russo H R, Putney K S, Tam V H. An institutional review of antimicrobial stewardship interventions. *J Glob Antimicrob Resist.* **2016**, *6*, 75-77.
- 6) Schuts E C, Hulscher M, Mouton J W, Verduin C M, Stuart J, Overdiek H, van der Linden P D, Natsch S, Hertogh C, Wolfs T F W, Schouten J A, Kullberg B J, Prins J M. Current evidence on hospital antimicrobial stewardship objectives: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* **2016**, *16* (7), 847-856.
- 7) Parente D M, Morton J. Role of the Pharmacist in Antimicrobial Stewardship. *Med Clin.North Am.* **2018**, *102* (5), 929-936.
- 8) Cunha B A. Antibiotic side effects. *Med Clin North Am.* **2001**, *85* (1), 149-85.
- 9) Ronco C, Bellomo R, Kellum J A. Acute kidney injury. *Lancet.* **2019**, *394* (10212), 1949-1964.
- 10) Bagshaw S M, George C, Bellomo R. Early acute kidney injury and sepsis: a multicentre evaluation. *Crit Care.* **2008**, *12* (2), R47.
- 11) Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. *Nephron Clin Pract.* **2012**, *120* (4), c179-84.
- 12) 厚生労働省科学研究費補助金平成 27 年度日本医療開発機構腎疾患実用化研究事業「慢性腎臓病の進行を促進する薬剤等による腎障害の早期診断法と治療法の開発」薬剤性腎障害の診療ガイドライン作成委員会. 薬剤性腎障害診療ガイドライン 2016. *The Japanese journal of nephrology.* **2016**, *58* (4), 477-555.
- 13) Kim J Y, Yee J, Yoon H Y, Han J M, Gwak H S. Risk factors for vancomycin-associated acute kidney injury: A systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol.* **2022**, *88* (9), 3977-3989.
- 14) Khan F Y, Abdalhadi A M, Kazman R, Mudawi D S, Shariff K, Suliman A, Chaudhry H S, Sharma R, Elballat A, Yousif A B, Alshurafa A, Ata F. Frequency of Acute Kidney Injury in Patient Receiving Piperacillin - Tazobactam: A Hospital-based Study from Qatar. *Acta Med Indones.* **2021**, *53* (2), 156-163.
- 15) Wilhelm M P. Vancomycin. *Mayo Clin Proc.* **1991**, *66* (11), 1165-1170.

- 16) Vancomycin. In *LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury*. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases: Bethesda (MD). 2012.
- 17) 高柳 大. バンコマイシンの全合成研究 K.C.Nicolaou 研究室に留学して. *有機合成化学協会誌*. **2002**, 60 (3), 240-249.
- 18) Liu C, Bayer A, Cosgrove S E, Daum R S, Fridkin S K, Gorwitz R J, Kaplan S L, Karchmer A W, Levine D P, Murray B E, J Rybak M, Talan D A, Chambers H F. Infectious Diseases Society of A Clinical practice guidelines by the infectious diseases society of america for the treatment of methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections in adults and children. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. **2011**, 52 (3), e18-e55.
- 19) Brown N M, Goodman A L, Horner C, Jenkins A, Brown E M. Treatment of methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA): updated guidelines from the UK. *JAC-antimicrobial resistance*. **2021**, 3 (1), dlaa114.
- 20) Pai M P, Neely M, Rodvold K A, Lodise T P. Innovative approaches to optimizing the delivery of vancomycin in individual patients. *Advanced drug delivery reviews*. **2014**, 77, 50-7.
- 21) Bellos I, Daskalakis G, Pergialiotis V. Relationship of vancomycin trough levels with acute kidney injury risk: an exposure-toxicity meta-analysis. *J Antimicrob Chemother*. **2020**, 75 (10), 2725-2734.
- 22) Penicillins (4th Generation). In *LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury*. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases: Bethesda (MD). 2012.
- 23) Perry C M, Markham A. Piperacillin/Tazobactam. *Drugs*. **1999**, 57 (5), 805-843.
- 24) Gage-Brown A, George C, Maleki J, Singh K P, Muhi S. Is Piperacillin-Tazobactam an Appropriate Empirical Agent for Hospital-Acquired Sepsis and Community-Acquired Septic Shock of Unknown Origin in Australia?. *Healthcare (Basel, Switzerland)*. **2022**, 10 (5).
- 25) Horita N, Shibata Y, Watanabe H, Namkoong H, Kaneko T. Comparison of antipseudomonal β -lactams for febrile neutropenia empiric therapy: systematic review and network meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*. **2017**, 23 (10), 723-729.
- 26) Giske C G, Monnet D L, Cars O, Carmeli Y. Clinical and economic impact of common multidrug-resistant gram-negative bacilli. *Antimicrob Agents Chemother*. **2008**, 52 (3), 813-21.
- 27) Ebisui A, Inose R, Kusama Y, Koizumi R, Kawabe A, Ishii S, Goto R, Ishikane M, Yagi T, Ohmagari N, Muraki Y. Trends in Antipseudomonal Agent Use Based on the 2006 to 2015 Sales Data in Japan. *Biol Pharm Bull*. **2021**, 44 (6), 816-821.
- 28) 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 (1), 63-67.
- 29) Carreno J, Smiraglia T, Hunter C, Tobin E, Lomaestro B. Comparative incidence and excess risk of acute kidney injury in hospitalised patients receiving vancomycin and piperacillin/tazobactam

- in combination or as monotherapy. *Int J Antimicrob Agents*. **2018**, 52 (5), 643-650.
- 30) Mullins B P, Kramer C J, Bartel B J, Catlin J S, Gilder R E. Comparison of the Nephrotoxicity of Vancomycin in Combination With Cefepime, Meropenem or Piperacillin/Tazobactam: A Prospective Multicenter Study. *Ann Pharmacother*. **2018**, 52 (7), 639-644.
 - 31) Hirai K, Ishii H, Shimoshikiryo T, Shimomura T, Tsuji D, Inoue K, Kadoiri T, Itoh K. Augmented Renal Clearance in Patients With Febrile Neutropenia is Associated With Increased Risk for Subtherapeutic Concentrations of Vancomycin. *Ther Drug Monit*. **2016**, 38 (6), 706-710.
 - 32) Blonde L, Khunti K, Harris S B, Meizinger C, Skolnik N S. Interpretation and Impact of Real-World Clinical Data for the Practicing Clinician. *Adv Ther*. **2018**, 35 (11), 1763-1774.
 - 33) Freifeld A G, Bow E J, Sepkowitz K A, Boeckh M J, Ito J I, Mullen C A, Raad I I, Rolston K V, Young J-A H, Wingard J R. Infectious Diseases Society of A Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the infectious diseases society of america. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. **2011**, 52 (4), e56-e93.
 - 34) Masaoka T. Evidence-based recommendations for antimicrobial use in febrile neutropenia in Japan: executive summary. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. **2004**, 39 Suppl 1, S49-S52.
 - 35) Furuya Y. Early neutropenia on day 8 treated with adjuvant Docetaxel-based chemotherapy in early breast cancer patients: Putative mechanisms within the neutrophil pool system. *PLoS One*. **2019**, 14 (4), e0215576.
 - 36) Lewis M A, Hendrickson A W, Moynihan T J. Oncologic emergencies: Pathophysiology, presentation, diagnosis, and treatment. *CA Cancer J Clin*. **2011**, 61 (5), 287-314.
 - 37) Rhodes A, Evans L E, Alhazzani W, Levy M M, Antonelli M, Ferrer R, Kumar A, Sevransky J E, Sprung C L, Nunnally M E, Rochwerf B, Rubenfeld G D, Angus D C, Annane D, Beale R J, Bellinghan G J, Bernard G R, Chiche J D, Coopersmith C, De Backer D P, French C J, Fujishima S, Gerlach H, Hidalgo J L, Hollenberg S M, Jones A E, Karnad D R, Kleinpell R M, Koh Y, Lisboa T C, Machado F R, Marini J J, Marshall J C, Mazuski J E, McIntyre L A, McLean A S, Mehta S, Moreno R P, Myburgh J, Navalesi P, Nishida O, Osborn T M, Perner A, Plunkett C M, Ranieri M, Schorr C A, Seckel M A, Seymour C W, Shieh L, Shukri K A, Simpson S Q, Singer M, Thompson B T, Townsend S R, Van der Poll T, Vincent J L, Wiersinga W J, Zimmerman J L, Dellinger R P. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2016. *Crit Care Med*. **2017**, 45 (3), 486-552.
 - 38) Susantitaphong P, Cruz D N, Cerda J, Abulfaraj M, Alqahtani F, Koulouridis I, Jaber B L. World incidence of AKI: a meta-analysis. *Clin. J Am Soc Nephrol*. **2013**, 8 (9), 1482-93.
 - 39) 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 (2), 85-97.
 - 40) Rutter W C, Cox J N, Martin C A, Burgess D R, Burgess D S. Nephrotoxicity during Vancomycin Therapy in Combination with Piperacillin-Tazobactam or Cefepime. *Antimicrob Agents*

- Chemother.* **2017**, *61* (2).
- 41) Navalkele B, Pogue J M, Karino S, Nishan B, Salim M, Solanki S, Pervaiz A, Tashtoush N, Shaikh H, Koppula S, Koons J, Hussain T, Perry W, Evans R, Martin E T, Mynatt R P, Murray K P, Rybak M J, Kaye K S. 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* (2), 116-123.
 - 42) Luther M K, Timbrook T T, Caffrey A R, Dosa D, Lodise T P, LaPlante K L. Vancomycin Plus Piperacillin-Tazobactam and Acute Kidney Injury in Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Crit Care Med.* **2018**, *46* (1), 12-20.
 - 43) Alzahrani A M, Hakami A Y, AlAzmi A, Karim S, Ali A S, Burzangi A S, Alkreathy H M, Khan M A, Alzhrani R M, Basudan S S, Alzahrani Y A. Augmented Renal Clearance and Hypoalbuminemia-Induced Low Vancomycin Trough Concentrations in Febrile Neutropenic Patients With Hematological Malignancies. *Cureus.* **2022**, *14* (9), e29568.
 - 44) Maxwell R R, Egan-Sherry D, Gill J B, Roth M E. Management of chemotherapy-induced febrile neutropenia in pediatric oncology patients: A North American survey of pediatric hematology/oncology and pediatric infectious disease physicians. *Pediatr Blood Cancer.* **2017**, *64* (12).
 - 45) Bridoux F, Cockwell P, Glezerman I, Gutgarts V, Hogan J J, Jhaveri K D, Joly F, Nasr S H, Sawinski D, Leung N. Kidney injury and disease in patients with haematological malignancies. *Nature reviews Nephrology.* **2021**, *17* (6), 386-401.
 - 46) Cockcroft D W, Gault M H. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron.* **1976**, *16* (1), 31-41.
 - 47) Rassen J A, Shelat A A, Myers J, Glynn R J, Rothman K J, Schneeweiss S. One-to-many propensity score matching in cohort studies. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* **2012**, *21* Suppl 2, 69-80.
 - 48) Udy A A, Putt M T, Shanmugathan S, Roberts J A, Lipman J. Augmented renal clearance in the Intensive Care Unit: an illustrative case series. *Int J Antimicrob Agents.* **2010**, *35* (6), 606-8.
 - 49) Hirai K, Ishii H, Shimoshikiryo T, Shimomura T, Tsuji D, Inoue K, Kadoiri T, Itoh K. Augmented Renal Clearance in Patients With Febrile Neutropenia is Associated With Increased Risk for Subtherapeutic Concentrations of Vancomycin. *Ther Drug Monit.* **2016**, *38* (6), 706-710.
 - 50) Chen I H, Nicolau D P. Augmented Renal Clearance and How to Augment Antibiotic Dosing. *Antibiotics (Basel, Switzerland).* **2020**, *9* (7).
 - 51) Haeseker M B, Croes S, Neef C, Bruggeman C A, Stolk L M, Verbon A. Vancomycin dosing in neutropenic patients. *PLoS One.* **2014**, *9* (11), e112008.
 - 52) 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* (5).
 - 53) Sinha Ray A, Haikal A, Hammoud K A, Yu A S. Vancomycin and the Risk of AKI: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin J Am Soc Nephrol.* **2016**, *11* (12), 2132-2140.

- 54) Filippone E J, Kraft W K, Farber J L. The Nephrotoxicity of Vancomycin. *Clin Pharmacol Ther.* **2017**, *102* (3), 459-469.
- 55) Rybak M J, Lomaestro B M, Rotschafer J C, Moellering R C, Craig W A, Billeter M, Dalovisio J R, Levine D P. 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* (3), 325-7.
- 56) Ross R C, Rosen A N, Tran K K, Smith K L, Franck A J. A Comparison Between Cefepime and Piperacillin-Tazobactam in the Management of Septic Shock. *Cureus.* **2021**, *13* (10), e18742.
- 57) Baldwin C M, Lyseng-Williamson K A, Kean S J. Meropenem: a review of its use in the treatment of serious bacterial infections. *Drugs.* **2008**, *68* (6), 803-38.
- 58) Rostoker G, Goualt-Heilmann M, Levent M, Robeva R, Lang P, Lagrue G. High level of protein C and protein S in nephrotic syndrome. *Nephron.* **1987**, *46* (2), 220-1.
- 59) Fiaccadori E, Maggiore U, Cabassi A, Morabito S, Castellano G, Regolisti G. Nutritional evaluation and management of AKI patients. *J. Ren. Nutr.* **2013**, *23* (3), 255-8.
- 60) Poston J T, Koyner J L. Sepsis associated acute kidney injury. *BMJ.* **2019**, *364*, k4891.
- 61) Lambden S, Laterre P F, Levy M M, Francois B. The SOFA score-development, utility and challenges of accurate assessment in clinical trials. *Crit Care.* **2019**, *23* (1), 374.
- 62) Reed M D. Optimal antibiotic dosing. The pharmacokinetic-pharmacodynamic interface. *Postgrad. Med.* **2000**, *108* (7 Suppl Contemporary), 17-24.
- 63) Hammond D A, Smith M N, Li C, Hayes S M, Lusardi K, Bookstaver P B. Systematic Review and Meta-Analysis of Acute Kidney Injury Associated with Concomitant Vancomycin and Piperacillin/tazobactam. *Clin Infect Dis.* **2017**, *64* (5), 666-674.
- 64) Sazanami K, Inose R, Dote S, Horiuchi N, Kobayashi Y, Muraki Y. Combination therapy of vancomycin and piperacillin/tazobactam in adult febrile neutropenia patients with haematopoietic malignancies increases the risk of acute kidney injury regardless of vancomycin trough concentration. *J Chemother.* **2021**, *33* (6), 440-442.
- 65) Bellos I, Karageorgiou V, Pergialiotis V, Perrea D N. Acute kidney injury following the concurrent administration of antipseudomonal β -lactams and vancomycin: a network meta-analysis. *Clin Microbiol Infect.* **2020**, *26* (6), 696-705.
- 66) サノフィ株式会社. タゴシッド® インタビューフォーム. 2022.
- 67) Butler M S, Hansford K A, Blaskovich M A, Halai R, Cooper M A. Glycopeptide antibiotics: back to the future. *J Antibiot.* **2014**, *67* (9), 631-44.
- 68) Peng Y, Ye X, Li Y, Bu T, Chen X, Bi J, Zhou J, Yao Z. Teicoplanin as an effective alternative to vancomycin for treatment of MRSA infection in Chinese population: a meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One.* **2013**, *8* (11), e79782.
- 69) Wood M J. The comparative efficacy and safety of teicoplanin and vancomycin. *J Antimicrob Chemother.* **1996**, *37* (2), 209-222.
- 70) Lewis P, Garaud J J, Parenti F. A multicentre open clinical trial of teicoplanin in infections caused

- by gram-positive bacteria. *J Antimicrob Chemother.* **1988**, *21 Suppl A*, 61-7.
- 71) Svetitsky S, Leibovici L, Paul M. Comparative efficacy and safety of vancomycin versus teicoplanin: systematic review and meta-analysis. *Antimicrob Agents Chemother.* **2009**, *53* (10), 4069-79.
 - 72) 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* (9), 1953-1961.
 - 73) 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* (1 Pt 1), 117-125.
 - 74) Ueda T, Takesue Y, Nakajima K, Ichiki K, Ishikawa K, Takai Y, Yamada K, Tsuchida T, Otani N, Takahashi Y, Ishihara M, Takubo S, Ikeuchi H, Uchino M, Kimura T. Clinical efficacy and safety in patients treated with teicoplanin with a target trough concentration of 20µg/mL using a regimen of 12mg/kg for five doses within the initial 3days. *BMC pharmacology & toxicology.* **2020**, *21* (1), 50.
 - 75) Committee of practice guidelines for TDM of antimicrobial agents, Japanese society of chemotherapy. sectional committee of practice guidelines for TDM. antimicrobial agents, the Japanese society of therapeutic drug monitoring. Revised Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring of Antimicrobials. 2016.
 - 76) Kanda Y. Investigation of the freely available easy-to-use software 'EZ' for medical statistics. *Bone Marrow Transplant.* **2013**, *48* (3), 452-8.
 - 77) 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**.
 - 78) 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* (2), 499-506.
 - 79) Uchino S, Bellomo R, Morimatsu H, Morgera S, Schetz M, Tan I, Bouman C, Macedo E, Gibney N, Tolwani A, Oudemans-van Straaten H, Ronco C, Kellum J A. Continuous renal replacement therapy: a worldwide practice survey. The beginning and ending supportive therapy for the kidney (B.E.S.T. kidney) investigators. *Intensive Care Med.* **2007**, *33* (9), 1563-70.
 - 80) Wilson A P. Comparative safety of teicoplanin and vancomycin. *Int J Antimicrob Agents* **1998**, *10* (2), 143-52.
 - 81) Ueda T, Takesue Y, Nakajima K, Ichki K, Wada Y, Komatsu M, Tsuchida T, Takahashi Y, Ishihara M, Kimura T, Uchino M, Ikeuchi H. High-dose regimen to achieve novel target trough concentration in teicoplanin. *J Infect Chemother.* **2014**, *20* (1), 43-7.
 - 82) Gomes D M, Smotherman C, Birch A, Dupree L, Della Vecchia B J, Kraemer D F, Jankowski C A. Comparison of acute kidney injury during treatment with vancomycin in combination with

- piperacillin-tazobactam or cefepime. *Pharmacotherapy*. **2014**, *34* (7), 662-9.
- 83) Bamgbola O. Review of vancomycin-induced renal toxicity: an update. *Ther Adv Endocrinol Metab*. **2016**, *7* (3), 136-47.
- 84) Pratt J A, Stricherz M K, Verghese P S, Burke M. J. Suspected piperacillin-tazobactam induced nephrotoxicity in the pediatric oncology population. *Pediatr Blood Cancer*. **2014**, *61* (2), 366-8.
- 85) Kwiatkowska E, Domański L, Dziedziejko V, Kajdy A, Stefańska K, Kwiatkowski S. The Mechanism of Drug Nephrotoxicity and the Methods for Preventing Kidney Damage. *Int J Mol Sci*. **2021**, *22* (11).
- 86) Soto J, Bosch J M, Alsar Ortiz M J, Moreno M J, Gonzalez J D, Diaz J M. Piperacillin-induced acute interstitial nephritis. *Nephron*. **1993**, *65* (1), 154-5.
- 87) Vijayan A, Faubel S, Askenazi D J, Cerda J, Fissell W H, Heung M, Humphreys B D, Koyner J L, Liu K D, Mour G, Nolin T D, Bihorac A. Clinical Use of the Urine Biomarker [TIMP-2] × [IGFBP7] for Acute Kidney Injury Risk Assessment. *Am J Kidney Dis*. **2016**, *68* (1), 19-28.
- 88) Kashani K, Al-Khafaji A, Ardiles T, Artigas A, Bagshaw S M, Bell M, Bihorac A, Birkhahn R, Cely C M, Chawla L S, Davison D L, Feldkamp T, Forni L G, Gong M N, Gunnerson K J, Haase M, Hackett J, Honore P M, Hoste E A, Joannes-Boyau O, Joannidis M, Kim P, Koyner J L, Laskowitz D T, Lissauer M E, Marx G, McCullough P A, Mullaney S, Ostermann M, Rimmelé T, Shapiro N I, Shaw A D, Shi J, Sprague A M, Vincent J L, Vinsonneau C, Wagner L, Walker M G, Wilkerson R G, Zacharowski K, Kellum J A. Discovery and validation of cell cycle arrest biomarkers in human acute kidney injury. *Crit Care*. **2013**, *17* (1), R25.
- 89) Ostermann M, McCullough P A, Forni L G, Bagshaw S M, Joannidis M, Shi J, Kashani K, Honore P M, Chawla L S, Kellum J A. Kinetics of Urinary Cell Cycle Arrest Markers for Acute Kidney Injury Following Exposure to Potential Renal Insults. *Crit Care Med*. **2018**, *46* (3), 375-383.