

報告

2023 年度 Lehmann プログラム成果報告

ANCA 関連血管炎に伴う急性腎不全患者の カテーテル感染症に対する薬剤師の介入

森脇麻希^{1,2}, 細木誠之^{3*}, 今西孝至⁴

¹ 神戸百年記念病院 薬剤部

² 京都薬科大学履修証明プログラム

³ 京都薬科大学 病態生理学分野

⁴ 京都薬科大学 臨床薬学教育研究センター

問題点 (P) : ANCA 関連血管炎に伴う腎障害患者の留置カテーテル関連血流感染の治療においてダプトマイシン (DAP) とメロペネム (MEPM) 併用についての選択の妥当性と投与量が不明である。また透析中の非定型肺炎治療に対するレボフロキサシン (LVFX) の投与と投与間隔についても検討した。

評価 (A) : DAP は蛋白結合率が高く、透析による除去率が約 15% 程度のため、透析条件の違いによるクリアランスへの影響は大きくないと考えられ、また投与量計算がバンコマイシン (VCM) よりも簡便である。一方で、最小血中濃度が 24.3 mg/L 以上の場合、横紋筋融解症による CPK 値上昇のリスクが高まることが知られている。

実施内容 (P) : 留置カテーテル関連血流感染の治療に対して MEPM と DAP の妥当性と腎機能に応じた投与量を提案した。また、DAP の副作用を考慮して定期的な CPK の測定を提案した。標準的な CHDF 実施条件は CCr が 15 ~ 35 mL/min 程度であり、各種ガイドラインの CCr 10 ~ 50 mL/min の投与量としても良いと考えられるため、透析中の非定型肺炎治療に対する LVFX の投与量を提案した。

成果 (O) : ANCA 関連血管炎に伴う腎障害を通じて、透析導入後のカテーテル感染に対して薬剤選択の妥当性と投与量を提案し、さらに効果および副作用評価のために血液検査を提案し、安全かつ良好な結果を得た。

キーワード : ANCA 関連血管炎, カテーテル感染, 抗菌薬, 透析

受付日 : 2024 年 3 月 15 日, 受理日 : 2024 年 3 月 15 日

症例の背景

患者 : 70 代男性

* 連絡先 :

〒607-8414 京都市山科区御陵中内町 5
京都薬科大学 病態生理学分野

現病歴 : 近医クリニックに食欲不振のため受診したところ炎症値、クレアチニン値の高値を認め、当院へ紹介入院となった。

既往歴 : 2 型糖尿病・高血圧・慢性副鼻腔炎・前立腺肥大

入院時身体所見 : 体温 36.9 °C, 血圧 143/78 mmHg, 心拍数 73 bpm, 呼吸数 13/min,

SpO₂ 97%, 身長 157 cm, 体重 56.9 kg

白血球 28500/ μ L, 尿素窒素 85 mg/dL, Cre 6.1 mg/dL, AST 13 U/L, ALT 11 U/L, Na 130 mEq/L, K 4.0 mEq/L, Cl 97 mEq/L, CRP 22.01 mg/dL, eGFR 8 mL/min/1.73 m², CCr 8.68 mL/min, アルブミン 2.0 g/dL, FeNa 7.52%, FeUN 46.8%, 抗好中球細胞質抗体 (P-ANCA) 111 IU/mL

持参薬: シタグリプチンリン酸塩錠 50 mg 1錠/朝食後, アムロジピン錠 5 mg 1錠/朝食後, クラリスロマイシン錠 200 mg 1錠/朝食後, ルパタジンフマル酸塩錠 10 mg 1錠/眠前, モンテルカスト錠 10 mg 1錠/眠前, フルチカゾンフランカルボン酸エステル点鼻液 27.5 μ g 1日1回1回2噴霧, ナフトピジル錠 75 mg 1錠/朝食後, ビベグロン錠 50 mg 1錠/朝食後

持参薬は入院時より中止し, 血糖コントロールは点滴内にインスリン (ノボリン®R 注 100 単位 /mL) を混注し治療を行った。

症例の臨床経過

本患者は, 急激な腎機能の悪化と P-ANCA の高値より, ANCA 関連血管炎と診断された。ANCA 関連血管炎とは抗好中球細胞質抗体という抗体を有し, 全身性の小血管の壊死性血管炎を特徴とする自己免疫性疾患である。まず ANCA 関連血管炎の治療は腎機能障害への配慮が必要となり積極的な治療が薦められる。初期治療には副腎皮質ステロイド薬と免疫抑制薬の併用が薦められる^{1,2)}が, 本症例では感染症リスクが高いため, 副腎皮質ステロイド単独療法の選択となった。入院7日目よりステロイドパルス治療 (プレドニゾロン錠を 50 mg/日) を開始された。副作用対策として, ランソプラゾール錠 15 mg と ST 合剤の投与を開始した。ステロイドパルス治療により, P-ANCA の値は入院 39 日目で 6.7 IU/mL と低下した (図 1)。

次に急性腎障害に対する治療として入院 4 日目より血液透析 (HD) を開始したが, 26 日目にカテーテル感染により透析終了となった。32 日目より再開され, 38 日目に持続的血液ろ過透析 (CHDF) へ切り替え 55 日目より腹膜透

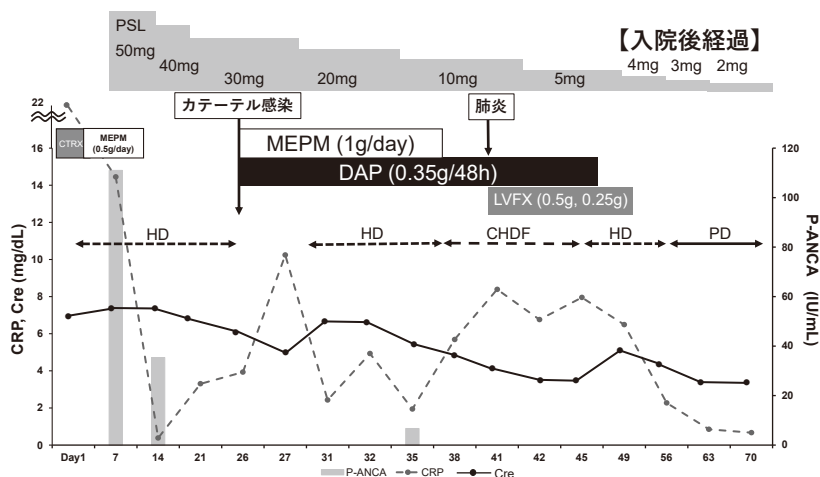


図 1

析 (PD) 導入となった (図 1)。

入院時、尿検査結果より尿路感染を鑑みてセフトリアキソン (CTRX) を投与開始するも炎症値は高値を維持したためメロペネム (MEPM) 0.5 g/日³⁾へ変更された。

入院 26 日目、36.8℃の発熱があり、右正中静脈血・内頸静脈ブラッドアクセスの 2 つのカテーテル先培養検査と血液培養検査を実施し、右正中静脈血から Methicillin-resistant coagulase negative Staphylococci (MRCNS)、内頸静脈ブラッドアクセスカテーテルから Coagulase negative Staphylococci (CNS) の Staphylococcus epidermidis が検出された。主治医より MEPM とダプトマイシン (DAP) が選択されたが投与量や投与間隔について薬剤師に相談があった。ドライウェイト (DW) 58 kg より MEPM は 0.5 g/day³⁾、DAP は 6 mg/kg/48 h⁴⁾ から 350 mg/body として血液透析後の投与を提案した。しかし、トラフ値が 24.3 µg/mL 以上の場合、横紋筋融解症によるクレアチンホスホキナーゼ (CPK) 値上昇のリスクが高まる⁵⁾ことが知られているため、定期的な CPK の測定を提案した。MEPM は主治医より 1 g/day での投与となった。投与開始後 CRP は改善し、一過性の CPK 軽微な上昇は見られた。DAP は入院 26 日目から 46 日目まで、MEPM は 26 日目から 38 日目までの投与となった。

その後、再び炎症値の上昇が見られ、入院 41 日目の画像結果より右肺野陰影が認められ肺炎治療へ切り替えとなった。非定型肺炎も踏まえ主治医よりレボフロキサシン (LVFX) が

選択され、投与量と投与間隔の提案を行った。DW 53 kg、Cre 3.99 mg/dL より Ccr 12.36 mL/min と計算し、CHDF を行っていることも踏まえ投与量は初回 500 mg、以降 24 hr 毎に 250 mg 投与^{6,7)}を提案した。その後、炎症値は低下が見られ入院 49 日目に抗菌薬の投与は終了となった (図 1)。

考察

本症例は、ANCA 関連血管炎に伴う急性腎不全に対し透析導入された患者におけるカテーテル感染に対しての抗菌薬 (MEPM と DAP) の妥当性と腎機能に応じた投与量を提案した。さらに維持透析中の非定型肺炎治療として LVFX の投与量を提案した。

急性腎不全時の腎機能の評価においては、透析導入前の腎機能に加えて条件に応じた腎機能の推測が必要となる。また、HD による除去効果は薬物のタンパク結合率や分布容積について考察する必要がある。HD で除去されにくい薬物の特徴として、以下のいずれかが該当する。蛋白結合率が高い (90% 以上)、分布容積が 2 L/kg 以上、蛋白結合率が 80% ~ 90% かつ分布容積が 1 ~ 2 L/kg 以上、分子量が数千 ~ 20000 Dalton 以上 (透析条件によって異なる) である⁸⁾。これより、投与する薬剤が HD 後に投与すべきか検討することができる (表 1)。一般的な HD は平均すると概ね CCr 10 mL/min 相当の除去能力と考えられており⁹⁾、また標準

表 1

薬剤名	分子量	Vd (L/kg) 分布容積	PBR (%) 蛋白結合率	fe (%) 尿中未変化体排泄率
メロペネム	383.5	0.3 ~ 0.4	2.4	60 ~ 70
ダプトマイシン	1620.7	0.11 ~ 0.12	90 ~ 93	52
レボフロキサシン	361.4	1.1 ~ 1.5	24 ~ 38	87

的な CHDF 実施条件は CCr 15 ~ 35 mL/min 程度であるため, 各種ガイドラインの CCr 10 ~ 50 mL/min の投与量としても良い⁷⁾と考えられ, 残存腎機能が無視できない場合は増量が必要である. CHDF は限外ろ過と透析 (拡散) のみで物質除去が行われるが, 生体腎では糸球体ろ過に加えて尿細管分泌や再吸収が行われるため残存腎機能を考慮し, 投与量を検討することが必要となる. つまり, 腎排泄型薬物の中でも尿細管分泌や再吸収の影響が強い薬物では単純な CCr 換算での投与設計では上手くいかない可能性があることに注意が必要である⁷⁾.

Empiric therapy の第一選択として, DAP 点滴静注 6 mg/kg 1 日 1 回またはバンコマイシン (VCM) 点滴静注 1 回 1 g (または 15 mg/kg) 1 日 2 回と, 第 4 世代セフェム系薬点滴静注またはカルバペネム系薬点滴静注, タゾバクタム・ピペラシリン (TAZ/PIPC) 点滴静注が推奨される¹⁰⁾. DAP は蛋白結合率が高く, 透析による除去率が約 15% 程度のため, 透析条件の違いによるクリアランスへの影響は大きくないと考えられ¹²⁾, また投与量計算が VCM よりも簡便であることより DAP での治療を推奨し投与量を提案した. 一方で, 最小血中濃度が 24.3 mg/L 以上の場合, 横紋筋融解症による CPK 値上昇のリスクが高まることが知られている⁵⁾. 当院では TDM を行うことができなかったが, CPK の過度な上昇は見られなかったため, 今回の投与は妥当と考えられた. また, 非定型肺炎治療として LVFX の投与を行った. CCr 12.36 mL/min と計算されたが, CHDF 実施条件下であるため, CCr 30 mL/min 程度と推定され投与量を決定した. 非定型性肺炎では Empiric therapy としてマクロライド系抗菌薬やテトラサイクリン系抗菌薬が第一選択となり¹³⁾, 本処方以外にミノマイシンも使用可能である. 当院ではマクロライド系としてクラリスロマイシン錠, テトラサイクリン系としてミノサイクリン

注があり, 肝代謝・薬物相互作用を考慮すると, より投与量計算が簡便であったミノマイシン注も治療選択として提案できたと考えられた. DAP に関しては, 週 3 回 HD に対して次の投与まで 72 時間の間隔がある週末は通常の 1.5 倍量 1 回の投与方法が最適である¹²⁾との文献があることや, 透析方法の変更により除水が進み DAP 投与中にも体重の変動があった. 投与量と投与期間の妥当性は症例の病態に応じて検討しなければならないと考える.

症例の成果

ANCA 関連血管炎に伴う腎障害を通じて, 透析導入後のカテーテル感染に対して薬剤の妥当性を検討し投与量の提案を行った. 効果および副作用評価のために血液検査を提案し, 安全かつ良好な結果を得た. 透析患者に対する投与量などは確立していない薬剤が多く, 論文や書籍等を参考に投与量を提案した. 経験の少ない薬剤師にとっては提案が難しい症例ではあったが, この症例を通じて透析患者における抗菌薬の選択や投与量について知識を深める事ができた.

Lehmann プログラムを振り返って

今後後輩の指導をどのように行っていけばよいか分からない中, 大学で 1 年間じっくりと指導を受けられるというのはとても魅力的であった.

症例報告書を作成するだけでなく, 普段の臨床現場において, 根拠となる論文やガイドラインの検索方法や提示の仕方は普段の臨床の現場でも大いに発揮できると思った. 本プログラムで学んだ知識を後輩へ指導できるようにしたい.

また、今後管理職に昇進するために、リーダーシップ論を学ぶ事もとても参考になった。このプログラムを通じて他施設の薬剤師や大学の先生方とのつながりを持てたことは、モチベーションの維持にもなり、経験豊富な先輩薬剤師からのアドバイスは日々の業務にとっても参考になった。

【引用文献】

- 1) 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）難治性腎障害に関する調査研究班。エビデンスに基づく急速進行性腎炎症候群（RPGN）診療ガイドライン 2020。2020，東京医学社，東京。
- 2) 針谷正祥，成田一衛，須田隆文。ANCA 関連血管炎診療ガイドライン 2023。2023，診断と治療社，東京。
- 3) David N. Gilbert, Henry F. Chambers, Michael S. Saag, Andrew T. Pavia, Helen W. Boucher. 日本語版 Sanford 感染症治療ガイド 2022（第 52 版）。2022，ライフサイエンス出版，東京，424。
- 4) MSD 株式会社。キュビシン®静注用 350 mg 添付文書（2024 年 2 月改訂，第 4 版）。
- 5) 尾上知佳，辻 泰弘，山本善裕。ダブトマイシンの治療薬物モニタリング（TDM）の必要性。日本化学療法学会雑誌。2019，67(2)，149-154。
- 6) 第一三共エスファ株式会社。レボフロキサシン点滴静注 500 mg/20 mL「DSEP」添付文書（2020 年 9 月改訂，第 1 版）。
- 7) 山本武人，樋坂章博，鈴木洋史。クリアランス理論に基づく持続的腎代替療法（CRRT）施行時の薬物療法設計の考え方。日本腎臓薬物療法学会誌。2014，3(1)，3-19。
- 8) 平田純生，古久保拓。透析患者への投薬ガイドブック改訂 3 版。2017，じほう，東京。
- 9) 平田純生。透析患者への投薬ガイドブック改訂 2 版。2009，じほう，東京，89-140。
- 10) JAID/JSC 感染症治療ガイド・ガイドライン作成委員会。JAID/JSC 感染症治療ガイド 2019。2019，ライフサイエンス出版，376。
- 11) 一般社団法人日本腎臓病薬物療法学会。日本腎臓病薬物療法学会誌特別号改訂 4 版。2022，一般社団法人日本腎臓病薬物療法学会，東京，486。
- 12) 安部順子，山田康一，吉井直子，柴多 渉，大島一浩，掛屋 弘。週 3 回透析患者に対する抗 MRSA 薬ダブトマイシン投与のシミュレーション—週 3 回透析後投与において週末に 1.5 倍量投与は妥当か？—。臨床薬理。2020，51(6)，325-330。
- 13) 日本感染症学会。非定型肺炎。https://www.kansensho.or.jp/ref/d60.html（閲覧日 2024 年 2 月 9 日）。