

短 報

高齢者におけるバンコマイシン短期間投与の 薬剤性腎機能障害に関するリスク因子解析

綺田尚久¹, 藤原信二¹, 祖父江伸匡¹, 川崎真太郎¹, 橋本拓郎¹,
若森裕生¹, 伊藤美咲¹, 岡田智子¹, 西嶋 長¹

¹長浜赤十字病院薬剤部

Risk Factor Analysis for Drug-Induced Kidney Injury Resulting from Short-Term Vancomycin Therapy in Elderly Patients

Naohisa Kabata¹, Shinji Fujiwara¹, Nobumasa Sofue¹, Shintaro Kawasaki¹, Takuro Hashimoto¹,
Hiroki Wakamori¹, Misaki Ito¹, Tomoko Okada¹ and Takeshi Nishijima¹

¹Department of Pharmacy, Nagahama Red Cross Hospital

Received April 8, 2020 ; Accepted August 1, 2020

Abstract

Aim: Short-term use of vancomycin may cause kidney injury in elderly patients. We analyzed the risk factors for kidney injury in elderly patients who received vancomycin temporarily.

Methods: We investigated 98 vancomycin-treated (<15 days) elderly patients (≥ 75 years). The treatment caused kidney injury in 13 patients. A multivariate logistic regression analysis identified the risk factors for kidney injury.

Results: The statistical analysis identified three independent risk factors as combined precursors of kidney injury: use of non-steroidal anti-inflammatory drugs (OR: 43.1, 95% CI: 3.9-474.0), elevated trough concentration (OR: 55.2, 95% CI: 3.7-826.0), and a total combination of ≥ 9 drugs (OR: 6.8, 95% CI: 1.2-38.8).

Conclusion: Usage of non-steroidal anti-inflammatory drugs, ≥ 9 drugs in combination, and an elevated trough concentration may induce kidney injury in elderly patients who receive vancomycin temporarily.

Key words : vancomycin, drug-induced kidney injury, non-steroidal anti-inflammatory drugs, trough concentration, multi-drug combination

緒 言

日本は高齢化の進行が著しく、75歳以上の高齢者（以下後期高齢者と略す）は平成30年時点で総人口の14.2%まで増加し、65～74歳人口（総人口の13.9%）を上回っている¹⁾。後期高齢者は医療行為の曝露が増加するとともに、医療機関外の介護施設を行き来することもあり、薬剤耐性菌の定着や感染、感染伝播が問題となっている²⁾。特に、基礎疾患の治療における易感染状態や、繰り返す感染症の治療から薬剤耐性菌の出現がより深刻化している。中でも methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*（以下 MRSA と略す）は代表的な薬剤耐性菌で、医療機関のみならず市中感染としても広がっている。バンコマイシン点滴静注（vancomycin；以下 VCM と略す）は、MRSA に対する抗菌治療薬として重要であり、多岐にわたる MRSA 感染症の治療薬として推奨されている³⁾。その副作用の1つとして、用量依存的に腎機能

障害を誘発することが知られており⁴⁾、抗菌治療の効果および安全性の確保から4日以上VCMを投与する場合に血中濃度（トラフ濃度）を指標とした Therapeutic Drug Monitoring が推奨されている⁵⁾。このVCMに誘発される薬剤性腎機能障害（drug-induced kidney injury；以下DKIと略す）の独立したリスク因子として、15日以上の治療期間、体重100kg以上、VCMのトラフ値20μg/mL以上、年齢52歳以上が報告されている⁶⁾。リスク因子の1つに年齢があることから後期高齢者では常にVCM投与に誘発されるDKIに注意が必要である。しかし、後期高齢者の中でも基礎疾患や感染臓器、臓器障害、使用薬剤には個人差があり、DKIが誘発されるリスク因子が他にも存在する可能性がある。これらを明らかにすることでDKIのリスク回避や、より慎重なVCM投与設計が可能となり、抗菌薬適正使用に貢献できる可能性がある。また、生理機能が低下する後期高齢者では、腎排泄型抗菌薬の投与量調節に難渋す

連絡先：綺田尚久 〒526-8585 滋賀県長浜市宮前町14-7

る⁷⁾ことから、VCMの治療が比較的短期間でもDKIの発現に注意を要する場合がある。そこで、後期高齢者を対象に、VCM短期間投与によって誘発されたDKIのリスク因子を後方視的に解析し、明らかにした。

方 法

1. 調査期間および調査対象

2012年4月1日～2019年3月31日に、長浜赤十字病院（以下当院と略す）でVCMによる治療が行われた入院患者456例を調査対象とした。このうち、年齢、治療後の転帰、治療期間、VCM投与開始時点の血清クレアチニン（serum creatinine；以下Scrと略し、VCM投与開始時点のScrをScr1と略す）、使用用途、トラフ濃度について図1のとおり除外を行い98例を解析対象とした。また、Rybakらの報告⁸⁾に従い、VCM治療中にScr値が50%以上もしくは0.5mg/dL以上に上昇した症例を薬剤性腎機能障害群（以下DKI群と略す）と定義し、腎機能障害がなかった非薬剤性腎機能障害群（以

下非DKI群と略す）と比較検討した。なお、Scr<1.2mg/dLは重要臓器の障害程度を表すsequential organ failure assessment score（以下SOFA scoreと略す）のうち腎機能障害なしと判定される指標である。また、調査期間内に複数期間以上のVCM投与が確認される症例は、上記条件を満たす最初の投与期間のみを対象とした。

2. 調査項目

①患者背景：年齢、性別、体重、Scr1、VCM治療開始前のSOFA score、基礎疾患、感染臓器

SOFA scoreの呼吸器系を規定する動脈血酸素分圧（partial pressure of arterial oxygen；以下PaO₂と略す）/吸入気酸素分画（inspired oxygen fraction；以下FiO₂と略す）は血液ガス分析が測定されていないために算出できない場合がある。その際はRiceらの報告⁹⁾に従い経皮的に測定された動脈血酸素飽和度（arterial oxygen saturation of pulse oxymetry；以下SpO₂と略す）を利用した換算式（式1）を用いて算出した。

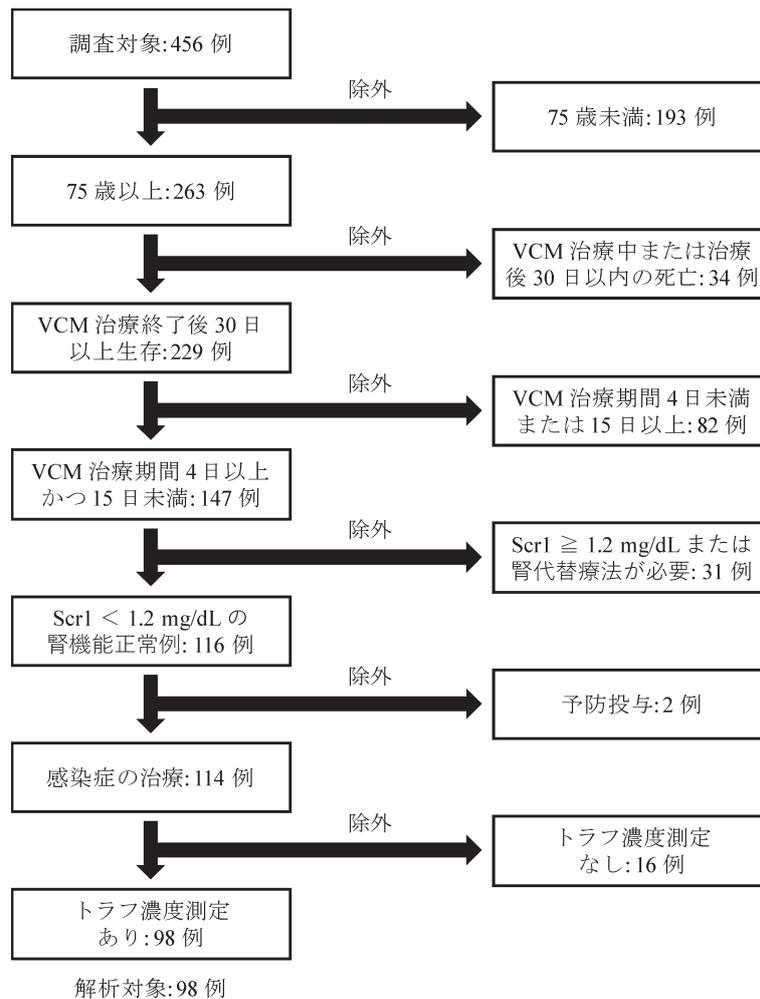


図1 対象患者選定のフローチャート

調査対象（456例）からフローチャートの項目に従い358を除外し解析対象（98例）を選定した。

(式1) $SpO_2/FiO_2 = 64 + 0.84 \times [PaO_2/FiO_2]$

また、SOFA score の項目の1つに腎機能が規定されているが、本研究ではVCM投与開始時の腎機能に関するSOFA score: 0の症例のみを抽出したため、SOFA scoreを腎機能の評価を除いたSOFA score (以下 非腎SOFA score と略す) として取り扱った。

② VCM の治療法：1日投与量，治療日数，総投与量，体重当たりの1日投与量，体重当たりの総投与量，最大トラフ濃度

③ VCM 投与開始後の腎機能：Scr 最大値 (以下 Scr2 と略す)，Scr2-Scr1 値，Scr2/Scr1 値

④ 併用薬：内服薬および注射薬の併用薬剤総数，アセトアミノフェン，cyclooxygenase (以下 COX と略す)-2 選択性の非ステロイド性抗炎症薬 (non-steroidal anti-inflammatory drugs；以下 NSAIDs と略す) を含む腎機能低下が示唆されている薬剤 (以下 DKI リスク薬と

略す) および DKI リスク薬併用数，DKI リスク薬に加えて腎機能に応じて投与量の調節が必要となる薬剤 (以下 腎機能関連薬剤と略す) の併用数

DKI リスク薬は薬剤性腎障害診療ガイドライン 2016 に報告されている「発症機序による薬剤性腎障害の主な臨床病型，病態と原因薬剤 (表1)」¹⁰⁾ に従った。COX 非選択性 NSAIDs と COX-2 選択性 NSAIDs のセレコキシブでは後者の方が腎機能障害を起こしにくいとする報告があり¹¹⁾，異なるカテゴリとした。一方で，COX-2 選択性 NSAIDs による腎機能障害は COX 非選択性 NSAIDs と差がないとする報告もあるため¹²⁾，COX-2 選択性 NSAIDs を DKI リスク薬の1つに含めることとした。

3. 統計解析方法

VCM 短期間投与における DKI 誘発のリスク因子について DKI 群および非 DKI 群に分けて統計解析を行っ

表1 発症機序による薬剤性腎障害の主な臨床病型，病態と原因薬剤

発症機序	主な臨床病型	病態	主要薬剤*
中毒性	急性腎障害，慢性腎不全	尿細管毒性物質による急性尿細管壊死，尿細管萎縮	アミノグリコシド系抗菌薬 ，白金製剤，ヨード造影剤，バンコマイシン，コリスチン，浸透圧製剤
	慢性腎不全	慢性間質性腎炎	NSAIDs ，重金属，アリストロキア酸
	急性腎障害	血栓性微小血管症	カルシニューリン阻害薬，マイトマイシンC
	近位尿細管障害	近位尿細管での各種障害	アミノグリコシド系抗菌薬
アレルギー・免疫学的機序	遠位尿細管障害	集合管での各種障害	リチウム製剤，アムホテリシンB， ST 合剤 ，カルシニューリン阻害薬
	急性腎障害	近位尿細管間質性腎炎	H₂ 遮断薬 ， NSAIDs ，(抗菌薬) など
	ネフローゼ	微小変化型ネフローゼ	金製剤，D-ペニシラミン， NSAIDs ，リチウム製剤，インターフェロンα，トリメタジオン
急性腎障害～慢性腎不全	タンパク尿～ネフローゼ	膜性腎症	金製剤，D-ペニシラミン，プシラミン， NSAIDs ，カプトプリ，インフリキシマブ
	急性腎障害～慢性腎不全	半月体形成性腎炎 ANCA 関連血管炎	D-ペニシラミン，プシラミン プロピルチオウラシル， アロプリノール ，D-ペニシラミン
間接毒性	急性腎障害	腎血流量の低下，脱水・血圧低下に併発する急性尿細管障害	NSAIDs ， ACE 阻害薬 ， ARB ，抗アルドステロン薬
	急性腎障害	腎血流障害の遷延による急性尿細管壊死	
	急性腎障害	横紋筋融解症による尿細管障害	向精神薬 ， スタチン系 ，フィブラート系
	急性腎障害	主に遠位尿細管障害	NSAIDs
尿路閉塞性	電解質異常 (低 Na 血症，低 K 血症)	主に遠位尿細管障害	NSAIDs
	多尿	高 Ca 血症に伴う浸透圧利尿	ビタミン D 製剤 ， カルシウム製剤
	慢性腎不全	慢性低 K 血症による尿細管障害	利尿薬 ，下剤
	急性腎障害，水腎症	過剰なプリン体生成による尿酸結石	抗癌剤に伴う腫瘍崩壊症候群
	急性腎障害	結晶形成性薬剤による尿細管閉塞	溶解度の低い抗ウイルス薬 (アシクロビル) ，一部の抗菌薬，トピラマート

* 本研究の解析対象において VCM との併用があった薬剤を太字体・下線で示す。

た。名義変数の解析は Fisher の正確確立検定、連続変数の解析は Mann-Whitney の *U* 検定を用いた。さらに因子間での交絡因子を排除するために、単変量解析にて有意差を認めた項目について多変量解析（ロジスティック回帰分析、ステップワイズ法）を行い、オッズ比（odds ratio；以下 OR と略す）および 95% 信頼区間（95% confidence interval；以下 95% CI と略す）を求め短期間 VCM 治療による DKI 誘発リスク因子を検討した。なお、連続変数に関してはカットオフ値を receiver-operator characteristics（以下 ROC と略す）曲線によって求めた。多変量解析の結果、得られたリスク因子の個数について VCM 短期間投与に伴う DKI 発現に対する再現性の確認のため Kruskal-Wallis 検定に加えて Bonferroni 法による多重比較を行った。

すべての統計解析には EZR (Easy R) ver 1.4 を使用し、いずれも $P < 0.05$ を有意水準とした。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ウェアであり、自治医科大学付属病院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¹³⁾。

4. 倫理的配慮

本調査で収集した患者情報の取り扱いについては、個人情報保護に十分配慮して行った。本研究は文部科学省と厚生労働省の「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に従って当院の倫理審査委員会の承認を得た（承認番号 2019-003）。

結 果

1. 患者背景

図 1 より解析対象となった症例は 98 例（男性 56 例、女性 42 例）であった。患者背景の中央値は体重：44.1 kg で、Scr1: 0.59 mg/dL、VCM の 1 日投与量：1.0 g、治療日数：8.0 日、最大トラフ濃度：13.0 μ g/mL であった。なお、体重 100 kg 以上の症例はなかった。その他、患者背景の詳細に関して表 2 に示す。

2. DKI 発現の有無による比較（表 3）

解析対象 98 例のうち、非 DKI 群は 85 例、DKI 群は

表 2 患者背景

		全症例 (n=98)
年齢 (歳)		84.0 [79.3-88]
性別	男性/女性	56/42
体重 (kg)		44.1 [39.0-55.0]
Scr1 (mg/dL)		0.59 [0.45-0.84]
Scr2 (mg/dL)		0.69 [0.51-0.99]
Scr2-Scr1 (mg/dL)		0.04 [0.00-0.13]
Scr2/Scr1		1.06 [1.00-1.23]
SOPA score		3.0 [2.0-5.0]
VCM 治療法	1 日投与量 (g)	1.0 [0.8-1.5]
	治療日数 (日)	8.0 [6.0-10.0]
	総投与量 (g)	8.0 [6.0-10.0]
	体重当たりの 1 日投与量 (mg/kg)	24.4 [18.8-28.2]
	体重当たりの総投与量 (mg/kg)	173.2 [125.4-266.5]
	最大トラフ値 (μ g/mL)	13.0 [9.0-17.2]
DKI リスク薬併用数 (剤)		1.0 [0.0-2.0]
腎機能関連薬併用数 (剤)		2.0 [1.0-3.8]
併用薬剤総数 (剤)		5.5 [3.0-10.0]
基礎疾患	心疾患 (例)	30
	糖尿病 (例)	19
	悪性腫瘍 (例)	22
	免疫疾患 (例)	9
	脳血管疾患 (例)	19
感染臓器	血流感染 (例)	35
	肺炎 (例)	27
	尿路感染 (例)	6
	皮膚軟部組織感染 (例)	15
	化膿性関節炎 (例)	6
	肝胆道感染 (例)	3
	腹膜炎 (例)	5
	不明熱 (例)	1

数値は中央値 [第 1 四分位点-第 3 四分位点] で表記した。
性別、基礎疾患、感染臓器は症例数を表記した。

表3 単変量解析によるDKIリスク因子の検討

	非DKI群 (n=85)	DKI群 (n=13)	P値
年齢 (歳)	84 [79-88]	86 [84-87]	0.428 ^{b)}
性別	男性/女性	8/5	0.774 ^{a)}
体重 (kg)	43.8 [37.9-54.0]	49.6 [41.0-55.5]	0.185 ^{b)}
Scr1 (mg/dL)	0.59 [0.45-0.84]	0.57 [0.43-0.90]	0.929 ^{b)}
非腎 SOFA score	3 [2-5]	5 [3-6]	0.098 ^{b)}
基礎疾患			
心疾患 (例)	29 [34.1]	1 [7.7]	0.06 ^{a)}
糖尿病 (例)	14 [16.5]	5 [38.5]	0.123 ^{a)}
悪性腫瘍 (例)	20 [23.5]	2 [15.4]	0.726 ^{a)}
免疫疾患 (例)	8 [9.4]	1 [7.7]	1 ^{a)}
脳血管疾患 (例)	18 [21.2]	1 [7.7]	0.453 ^{a)}
感染臓器			
血流感染 (例)	32 [37.6]	3 [23.1]	0.368 ^{a)}
肺炎 (例)	22 [25.9]	5 [38.5]	0.338 ^{a)}
尿路感染 (例)	6 [7.1]	0 [0]	1 ^{a)}
皮膚軟部組織感染 (例)	14 [16.5]	1 [7.7]	1 ^{a)}
化膿性関節炎 (例)	4 [4.7]	2 [15.4]	0.179 ^{a)}
肝胆道感染 (例)	3 [3.5]	0 [0]	1 ^{a)}
腹膜炎 (例)	3 [3.5]	2 [15.4]	0.129 ^{a)}
不明熱 (例)	1 [1.2]	0 [0]	1 ^{a)}
VCM 治療法			
1日投与量 (g)	1.0 [1.0-1.5]	1.0 [0.75-1.5]	0.824 ^{b)}
治療日数 (日)	8.0 [6.0-10.0]	9 [7.0-10.0]	0.376 ^{b)}
総投与量 (g)	8.0 [6.0-11.0]	8.0 [7.0-10.5]	0.469 ^{b)}
体重当たりの1日投与量 (mg/kg)	24.4 [19.2-28.4]	26.3 [16.5-27.0]	0.597 ^{b)}
体重当たりの総投与量 (mg/kg)	171.9 [124.5-270.8]	185.7 [144.1-262.5]	0.855 ^{b)}
最大トラフ濃度 ($\mu\text{g/mL}$)	12.0 [8.4-16.0]	16.0 [14.0-21.0]	0.006 ^{*b)}
DKI リスク薬			
アミノグリコシド系抗菌薬 (例)	2 [2.4]	2 [15.4]	0.084 ^{a)}
COX 非選択性 NSAIDs (例)	8 [9.4]	7 [53.8]	<0.001 ^{*a)}
H ₂ 遮断薬 (例)	10 [11.8]	2 [15.4]	0.659 ^{a)}
ACEI (例)	3 [3.5]	1 [7.7]	0.439 ^{a)}
ARB (例)	8 [9.4]	1 [7.7]	1 ^{a)}
ループ利尿薬 (例)	22 [25.9]	3 [23.1]	1 ^{a)}
ST 合剤 (例)	2 [2.4]	0 [0]	1 ^{a)}
アロプリノール (例)	5 [5.9]	0 [0]	1 ^{a)}
向精神薬 (例)	14 [16.5]	7 [53.8]	0.006 ^{*a)}
スタチン系薬 (例)	3 [3.5]	0 [0]	1 ^{a)}
ビタミンD 製剤 (例)	1 [1.2]	0 [0]	1 ^{a)}
カルシウム製剤 (例)	0 [0]	1 [7.7]	0.133 ^{a)}
アシクロビル (例)	0 [0]	1 [7.7]	0.133 ^{a)}
COX-2 選択性 NSAIDs (例)	7 [8.2]	2 [15.4]	0.341 ^{a)}
アセトアミノフェン (例)	19 [22.4]	2 [15.4]	0.728 ^{a)}
DKI リスク薬併用数 (剤)	1 [0-2]	2 [1-3]	0.002 ^{*b)}
腎機能関連薬併用数 (剤)	2 [1-3]	4 [2-5]	0.011 ^{*b)}
併用薬剤総数 (剤)	5 [3-9]	11 [7-12]	0.023 ^{*b)}

数値は曝露例数 [割合] および、中央値 [第1四分位点-第3四分位点] で表記した。性別は症例数で表記した。

^{a)} Fisher の正確確立検定。 ^{b)} Mann-Whitney の U 検定。

* $P < 0.05$ 。

13例であった。この2群間の比較検討では、DKI群の最大トラフ濃度が非DKI群より高値 ($P < 0.05$) であった。また、COX 非選択性 NSAIDs、向精神薬の併用例の割合がDKI群で多かった ($P < 0.05$)。さらに、DKI リスク薬併用数、腎機能関連薬併用数、併用薬剤総数もDKI群で多かった ($P < 0.05$)。その他の年齢や性別、体重、Scr1、基礎疾患、感染臓器、VCMの投与量・治

療日数などの患者背景と、COX-2 選択性 NSAIDs、アセトアミノフェンなどの併用薬では有意な差はなかった。

3. DKI に影響を及ぼす因子の解析 (表4)

単変量解析で $P < 0.05$ を示した COX 非選択性 NSAIDs、向精神薬、DKI リスク薬併用数、腎機能関連薬併用数、併用薬剤総数に加え最大トラフ濃度の6項目に対してロジスティック解析を行った。ROC 曲線か

表4 多変量ロジスティック解析によるDKIリスク因子の検討

因子	オッズ比	95% 信頼区間	P 値
COX 非選択性 NSAIDs 併用	43.1	3.9-474.0	<0.002*
最大トラフ濃度 (≥14 μg/mL)	55.2	3.7-826.0	<0.004*
併用薬総数 (≥9 剤)	6.8	1.2-38.8	0.030*

多変量ロジスティック解析はステップワイズ法を用いて最終モデルの結果のみ記載した。* P<0.05。

ら算出したカットオフ値 (ROC 曲線下面積) は, DKI リスク薬総数=2 剤 (0.757), 腎機能関連薬剤の薬剤数=3 剤 (0.715), 併用薬剤総数=9 剤 (0.696), 最大トラフ濃度=14 μg/mL (0.736) であった。これらの因子における多変量解析の結果, COX 非選択性 NSAIDs 併用 (OR: 43.1, 95% CI: 3.9-474.0), 最大トラフ濃度≥14 μg/mL (OR: 55.2, 95% CI: 3.7-826.0) および併用薬総数≥9 剤 (OR: 6.8, 95% CI: 1.2-38.8) が DKI 誘発に対する独立した因子であった。

4. VCM による DKI 発現率とリスク因子保有数の関連 (図2)

多変量解析の結果で得られた COX 非選択性 NSAIDs 併用, 最大トラフ濃度≥14 μg/mL および併用薬総数≥9 剤について, リスク因子を保有する数 (0, 1, 2, 3 個) が VCM 短期間投与に伴う DKI を発現する再現性について解析を行った。リスク因子保有数 0, 1, 2, 3 個に対し DKI の発現率はそれぞれ 0.0, 5.6, 36.6, 100.0% となり, Kruskal-Wallis 検定で P<0.05 を示した。さらに Bonferroni 法による多重比較を行ったところ, リスク因子保有数間 (0-2 個, 0-3 個, 1-2 個, 1-3 個) でそれぞれ P 値が (<0.01, <0.01, 0.018, <0.01) となり, リスク因子保有数 0 個, 1 個の群に比較して 2 個, 3 個で DKI 発症率が高かった。

考 察

本研究から, 後期高齢者における COX 非選択性 NSAIDs 併用, 最大トラフ濃度≥14 μg/mL および併用薬総数≥9 剤は VCM 短期間投与によって誘発される DKI の独立した因子であることが示唆された。したがって, これら 3 種類の因子を持つ症例では VCM の投与設計や抗 MRSA 薬の薬剤選択を行う際に DKI に対する注意が必要と考える。また, リスク因子保有数が増えるほど VCM 投与時の DKI 発現率が上昇することから, 特にリスク因子の保有数が多い症例では VCM に伴う DKI の誘発を念頭に置き VCM の投与量調節を行う必要があると考える。

VCM の DKI は, VCM が用量依存的に腎尿細管細胞へ蓄積し, ミトコンドリアからスーパーオキシド産生を促進することで細胞のアポトーシスを誘導するとされている¹⁴⁾。また, COX 非選択性 NSAIDs による DKI の主な発症機序の 1 つは, COX 阻害作用に伴い血管拡張作

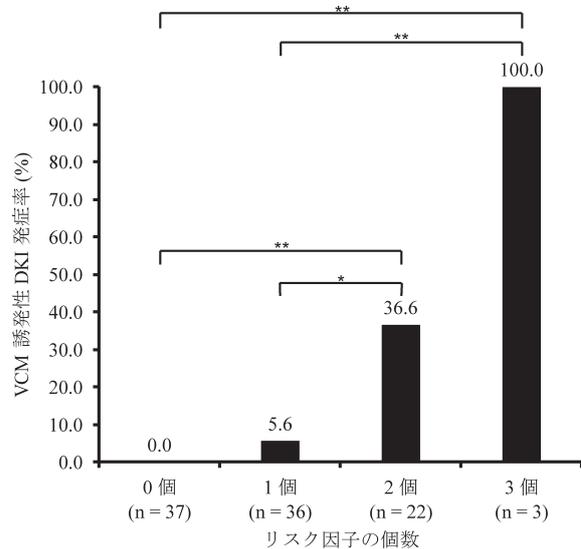


図2 リスク因子の保有数および VCM 誘発性 DKI 発症率の関係 Kruskal-Wallis 検定において P<0.05 を認めた場合に Bonferroni 法による多重比較検定を行った。
* P<0.05. ** P<0.01.

用を持つプロスタグランジンの産生が抑制され, 腎血流量が低下することで糸球体濾過量が減少し, 虚血性腎障害を呈する¹⁰⁾ものが代表的である。さらに, Kojima らは 6 種類以上の多剤併用がある高齢入院患者で薬物有害事象のリスクが増加すると報告している¹⁵⁾。VCM は一般的にトラフ濃度>20 μg/mL で DKI の発現が高率となるが⁵⁾, 本研究で抽出された DKI リスク因子の 1 つは VCM のトラフ濃度≥14 μg/mL と既報よりやや低い水準となった。この理由として COX 非選択性 NSAIDs の併用や多剤併用といった複数の因子が腎機能に影響を与え, トラフ濃度が 20 μg/mL に満たない症例でも DKI の誘発を助長した可能性があると考え。しかし, 菌血症や感染性心内膜炎, 骨髄炎, 髄膜炎などの重症感染症では, VCM トラフ濃度: 15~20 μg/mL 程度の十分な血中濃度が必要とされており⁵⁾, 本報告の VCM トラフ濃度: 14 μg/mL を超過しての抗菌治療が必要である。このような高用量投与を行う場合は, トラフ値以外のリスク因子である COX 非選択性 NSAIDs 併用や併用薬総数≥9 剤の回避を行うことが重要であると考え。

腎機能障害時の鎮痛薬として, NSAIDs を避けてアセトアミノフェンを使用することが推奨されており¹⁶⁾, VCM による DKI のリスク回避の方法としても, アセ

トアミノフェンの使用が望ましい可能性がある。また、COX-2 選択性 NSAIDs が作用する COX-2 は腎臓に恒常的に発現しており COX 非選択性 NSAIDs と同様に腎機能障害に注意が必要である¹²⁾。しかし、セレコキシブでは DKI を発症しにくいとする報告もあり¹¹⁾、他の COX-2 選択性 NSAIDs との DKI の影響については、さらなる検討が必要とされている¹⁰⁾。本研究では COX-2 選択性 NSAIDs の使用症例は 9 例であり、その内訳としてセレコキシブが 8 例、エトドラクが 1 例であったため、セレコキシブの影響を強く反映していると考えられる。これらのことから、COX-2 選択性 NSAIDs も COX 非選択性 NSAIDs と同様に DKI の誘発に注意が必要となるものの、セレコキシブでは VCM による DKI 誘発を助長させない可能性が考えられる。

Scr に対する薬剤の影響として、スルファメトキサゾール/トリメトプリム (sulfamethoxazole/trimethoprim ; 以下 ST 合剤と略す) 中のトリメトプリムやシメチジンは有機カチオントランスポーターを阻害することで腎機能が正常にもかかわらず Scr を軽度上昇させる報告がある¹⁷⁾。本研究の解析対象例のうち ST 合剤併用例 2 例で H₂ 受容体遮断薬はファモチジンのみの併用例 12 例であり、両剤の重複例はなかった。このうち、DKI と判断した症例はファモチジン併用例 2 例で確認されたものの、ST 合剤・ファモチジン併用例ともに Scr1 の測定時点より以前から投与継続されており Scr1-Scr2 間での併用開始例や増量例、中止例は確認されなかった。したがって、本研究で DKI の判断基準として使用した Scr1 と Scr2 の比較に対し、ST 合剤・ファモチジン併用による Scr 上昇の影響は考えにくい。

本研究の限界として、単施設の後方視的な解析に加えて、調査対象に複数の除外基準を設けたことから解析対象を小規模とせざるを得なかった。その影響からか、非腎 SOFA score やアミノグリコシド系抗菌薬の併用は単変量解析で有意差を示さなかった。しかし、Dinna らは腎機能の評価を除いた非腎 SOFA score が Scr の上昇と関連すると結論付けており¹⁸⁾、また、用量依存的なアミノグリコシド系抗菌薬の投与が DKI に関連する報告もある¹⁹⁾。このような既報と異なる結果の原因として、十分な検出力をもって解析ができなかった可能性が考えられる。さらに、トラフ濃度の測定時期が一定しておらず、同一時点のトラフ濃度で解析することができなかった。加えて、高齢入院患者には血清アルブミン値の低い低栄養患者や Body Mass Index (以下 BMI と略す) ≤ 18.5 の痩せなどが多く指摘されており、これらはサルコペニアのリスク因子でもある²⁰⁾。また、BMI は高値であるものの筋肉量の少ないサルコペニア肥満も存在する。Scr は筋肉量に影響するため、このような患者背景をもつ症例では腎機能が低下しているにもかかわらず

Scr が低値となることが予想される¹⁷⁾。本研究の解析対象にもサルコペニアやサルコペニア肥満の症例が存在する可能性がある。しかし、後方視的な解析であることから血清アルブミン値や BMI の算出に必要な身長が明らかとなっていない症例や、筋量・筋力が評価されていない症例が一定数存在した。さらに、筋肉量に依存しないシスタチン C が測定されている症例がなく、サルコペニアやサルコペニア肥満の症例を分別して評価することや、代替となる評価法を利用することが困難であった。したがって、後期高齢者に対し Scr のみでの腎機能評価には限界があることに注意が必要である。また、このような症例ではシスタチン C での評価法も有用で¹⁷⁾、複数の指標で総合的に腎機能の評価することが重要と考える。これらのことから、本研究結果を一般化するには多施設での前方視的な研究が必要であると考えられる。

利益相反

本論文に関して、開示すべき利益相反はない。

引用文献

- 1) 内閣府、「令和元年版高齢社会白書」(令和元年 6 月 18 日閣議決定)、https://www8.cao.go.jp/kourei/whitepaper/w-2019/zenbun/pdf/1s1s_01.pdf. cited 16 February, 2020.
- 2) 浅野和典, 多剤耐性菌感染症, 日本臨牀, 2018, 76 (増刊号 7), 562-566.
- 3) 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 2017, 杏林舎, 東京, 2017, 20-24.
- 4) Stefaan JV, An SDV, Recent changes in vancomycin use in renal failure, *Kidney Int*, 2010, 77, 760-764.
- 5) 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 ガイドライン改訂版, 杏林舎, 東京, 2016, 35-58.
- 6) Ronald GH 2nd, Kathleen AH, Sara DB, Christopher AG, Krystal KH, Chistopher RF, et al., Empiric guideline-recommended weight-based vancomycin dosing and nephrotoxicity rates in patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia: a retrospective cohort study, *BMC Pharmacol Toxicol*, 2013, 14, 12.
- 7) Ljungberg B, Nilsson-Ehle I, Pharmacokinetics of antimicrobial agents in the elderly, *Rev Infect Dis*, 1987, 9, 250-264.
- 8) Rybak MJ, Lomaestro BM, Rotschafer JC, Moellering RC Jr, Craig WA, Billeter M, et al., Therapeutic monitoring of vancomycin in adults summary of consensus recommendations from the American Society of Health-System pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists, *Am J Health Syst Pharm*, 2009, 29, 1275-1279.
- 9) Rice TW, Wheeler AP, Bernard GR, Hayden DL, Schoenfeld DA, Ware LB, Comparison of the SpO₂/FiO₂ ratio and the PaO₂/FiO₂ ratio in patients with acute lung injury or ARDS, *Chest*, 2007, 132, 410-417.
- 10) 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 編: 薬剤性腎障害診療ガイドライン 2016, 日腎会誌, 2016, 58, 477-555.
- 11) Whelton A, Schulman G, Wallemark C, Drower EJ, Isakson PC, Verburg KM, et al., Effects of celecoxib and naproxen on renal function in the elderly, *Arch Intern Med*, 2000, 160, 1465-1470.
 - 12) Schwartz JI, Vandormael K, Malice MP, Kalyani RN, Lasseter KC, Holmes GB, et al., Comparison of rofecoxib, celecoxib, and naproxen on renal function in elderly subjects receiving a normal-salt diet, *Clin Pharmacol Ther*, 2002, 72, 50-61.
 - 13) Kanda Y, Investigation of the freely available easy-to-use software 'EZR' for medical statistics, *Bone Marrow Transplant*, 2013, 48, 452-458.
 - 14) Arimura Y, Yano T, Hirano M, Sakamoto Y, Egashira N, Oishi R, Mitochondrial superoxide production contributes to vancomycin-induced renal tubular cell apoptosis, *Free Radic Biol Med*, 2012, 52, 1865-1873.
 - 15) Kojima T, Akishita M, Kameyama Y, Yamaguchi K, Yamamoto H, Eto M, et al., High risk of adverse drug reactions in elderly patients taking six or more drugs: analysis of inpatient database, *Geriatr Gerontol Int*, 2012, 12, 761-762.
 - 16) Henrich WL, Agodoa LE, Barrett B, Bennett WM, Blantz RC, Buckalew VM Jr., et al., Analgesics and the kidney: summary and recommendations to the Scientific Advisory Board of the National Kidney Foundation from an Ad Hoc Committee of the National Kidney Foundation, *Am J Kidney Dis*, 1996, 27, 162-165.
 - 17) 平田純生, 柴田啓智, 宮村重幸, 門脇大介, 患者腎機能の正確な評価の理論と実践, *日腎薬誌*, 2016, 5, 3-18.
 - 18) Dinna NC, Asuncion FN, Pasquale P, Stuart LG, Lakhmir SC, Elisa A, et al., Utilization of small changes in serum creatinine with clinical risk factors to assess the risk of AKI in critically ill Adults, *Clin J Am Soc Nephrol*, 2014, 9, 633-672.
 - 19) James GD, Elizabeth TA, William LH, Gentamicin blood levels: a guide to nephrotoxicity, *Antimicrob Agents Chemother*, 1975, 8, 58-62.
 - 20) 金憲経, 青木登紀子, サルコペニアの診断基準, *疫学, 老年医学*, 2017, 55, 11-17.