

博士論文

バンコマイシン治療における腎機能適正評価に関する
臨床薬学的研究

The clinical pharmaceutical study of the appropriate evaluation on renal function in
vancomycin treatment

2021 年 9 月

木村 博史

目次

緒言	5
第1章 腎機能マーカーの血清シスタチンCを用いたバンコマイシンの初期投与設計に関する検討	
1.緒言	8
2.方法	
2-1 対象患者	10
2-2 倫理的配慮	11
2-3 バンコマイシン血中濃度測定方法	11
2-4 シスタチンCの測定	11
2-5 推定GFR及びクレアチニンクリアランスの算出	11
2-6 腎機能過大評価群の選定	12
2-7 バンコマイシン予測トラフ血中濃度の比較	13
2-8 腎機能評価に影響を及ぼす因子の解析	14
2-9 統計解析	15
3.結果	
3-1 腎機能過大評価群の選定	16
3-2 腎機能過大評価に影響を及ぼす因子の検討	18
4.考察	20

第2章 急性腎不全患者において塩酸バンコマイシン散経口投与により血中濃度が上昇した一症例

1.緒言	22
2.症例	22
3.考察	25

第3章 尿中アルブミン濃度がバンコマイシン初期投与設計へ及ぼす影響の検討

1.緒言	26
2.方法	
2-1 対象患者・調査項目	27
2-2 倫理的配慮	27
2-3 バンコマイシン投与方法、ならびに測定方法	27
2-4 血清バンコマイシン濃度測定方法	28
2-5 尿中アルブミン陽性群の選定	28
2-6 バンコマイシン初期投与設計の精度比較	28
2-7 統計解析	29
3.結果	
3-1 患者背景	30
3-2 バンコマイシン初期投与設計の精度比較	31
4.考察	34

第4章 バンコマイシン塩酸塩による副作用発現と尿中アルブミン濃度との関連性についての検討

1.緒言	35
2.方法	
2-1 対象患者	36
2-2 倫理的配慮	36
2-3 腎機能障害判定方法	37
2-4 尿中アルブミン陽性の判定方法	37
2-5 腎機能障害に影響を及ぼす因子の解析	37
2-6 統計解析	38
3.結果	39
4.考察	43
総括	45
論文目録	48
謝辞	49
参考文献	50

緒言

現在臨床上用いられている抗菌薬の多くは腎排泄型薬剤であり、適正使用のためには患者の腎機能を正確に評価する必要がある。バンコマイシンはグリコペプチド系抗菌薬であり、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (*methicillin-resistant Staphylococcus aureus* : MRSA) による感染症の治療に広く使用されている。バンコマイシンは主に腎臓から排泄され、患者の推定糸球体ろ過量 (estimated glomerular filtration rate : eGFR) に応じた投与量設計が必要となる。またバンコマイシンは有効血中濃度域が狭く、安全かつ適正に使用するためには治療薬物モニタリング (therapeutic drug monitoring : TDM) を行い、投与直前の目標血中濃度 (トラフ値) を $10\sim 20\ \mu\text{g}/\text{mL}$ とすることが推奨されている⁽¹⁻¹⁶⁾。現在、腎機能の評価にはクレアチニンが広く用いられているが、クレアチニンは筋肉量の影響を受けるため、高齢者などではしばしば腎機能を過大評価することが報告されている⁽¹⁷⁾。患者の筋肉量に依存しない新しい腎機能の指標として、シスタチン C が注目されている。シスタチン C はクレアチニンと異なり、体内産生量もほぼ一定で、細胞外に分泌される。また、シスタチン C は血中蛋白と結合することなく糸球体で濾過されるため、その血中濃度は腎糸球体濾過量に依存する。そのため、シスタチン C は血液中の腎機能マーカーとしてクレアチニンより優れていることが明らかになっている⁽¹⁸⁾。腎排泄型薬剤の処方設計に関しても、シスタチン C を用いて腎機能を評価することは、腎排泄型薬剤の投与設計を行なううえで有用であることが報告されている^(19,20)。バンコマイシン初期投与設計時においてシスタチン C を用いて腎機能評価を行うことの有用性が報告されている⁽²¹⁾。しかし現時点では保険算定上、腎機能障害が疑われる場合にのみシスタチン C の測定は保険算定することが出来、その測定間隔も 3 か月に 1 回と間隔が長く、日々の腎機能評価に用いることは難しい事が考えられる。そ

ここで、最初の検討として、第1章ではバンコマイシン初期投与設計においてシスタチンCを用いて腎機能評価を行う患者群を選定すべく、シスタチンCとクレアチニンの特性の評価を行った。その特性を用いてシスタチンCを用いて腎機能評価を行うべき患者の要因検索を行った。

バンコマイシンは注射用製剤としてだけではなく、分子量が非常に大きく、通常は消化管から微量しか吸収されないといった特徴から、高い消化管内濃度が得られるため感染性腸炎や骨髄移植時の消化管内殺菌を目的に内服で使用される^(22,23)。しかし、腸の炎症の度合いによっては腸管粘膜の破綻が進み、通常であれば微量しか吸収されないはずのバンコマイシンが腸管より多く吸収されるといった報告がある⁽²³⁻²⁵⁾。通常であればその吸収量は微量であり臨床上問題となることはないが、愛媛大学医学部附属病院において *Clostridioides difficile* 感染症治療に対し経口バンコマイシンを使用していた患者が急性腎機能障害を合併し、バンコマイシン血中濃度上昇が認められた症例を経験したので第2章で報告する。

尿中アルブミンの排泄は以前より顕性糖尿病腎症の予知マーカーとして、日本においても糖尿病患者において測定がなされてきた。また尿中アルブミンは糖尿病腎症の早期マーカーとして知られている⁽²⁶⁾。しかし、この尿中アルブミンと、腎排泄型薬剤の投与量推定における影響を検討した報告はなく、次の3章で尿中アルブミン検出がバンコマイシン初期投与設計において特に血中濃度予測性能に注目し比較検討を行った。

薬剤性腎障害の原因として、日本腎臓病レジストリーの調査により抗菌薬は17.5%を占めているとされている^(27, 28)。抗菌薬による腎機能障害の発症機序は様々な様式があり、バンコマイシンが近位尿細管細胞に蓄積し、腎毒性のメカニズムとして細胞壊死を引き起こすことが知られている⁽²⁹⁾。発生頻度は10-40%の頻度で起こるといわれており、その原因の一つとして、有効血中濃度が

10～20 $\mu\text{g/mL}$ と範囲が狭いことが指摘されている。第3章では尿中アルブミンにより、バンコマイシン初期投与設計において誤差を生じやすいことを明らかとした。したがって、尿中アルブミン検出患者では想定以上にバンコマイシンの血中濃度上昇が引き起こされ、その結果バンコマイシンによる腎機能障害を発生している可能性が懸念される。しかし、バンコマイシンによる腎機能障害と尿中アルブミンの関係について検討された報告がないため、第4章において検討を行ったので報告する。

第1章 腎機能マーカーの血清シスタチン C を用いたバンコマイシンの初期投与設計に関する検討

【1：緒言】

患者の腎機能を正確に評価することは、腎排泄型薬剤の投与設計を行ううえで非常に重要である。現在腎機能の評価にはクレアチニンが広く用いられているが、クレアチニンは筋肉量の影響を受けるため、筋肉量が少ない高齢者などではしばしば腎機能を過大評価することが報告されている。近年この問題を克服する新しい腎機能の指標として、シスタチン C が注目されている。シスタチン C はクレアチニンと異なり、体内産生量もほぼ一定で、細胞外に分泌される。また、シスタチン C は血中蛋白と結合することなく糸球体で濾過されるため、その血中濃度は腎糸球体濾過量（以下、GFR）に依存する。クレアチニンは糸球体濾過の他に尿細管において一部分泌を受けるがシスタチン C は尿細管に分泌を受けないことが知られている。そのため、シスタチン C は血液中の腎機能マーカーとしてクレアチニンより優れていることが明らかになっている⁽¹⁸⁾。処方設計に関しても、シスタチン C を用いて腎機能の評価することは、腎排泄型薬剤の投与設計を行ううえで有用であることが報告されている^(19,20)。

バンコマイシンは有効血中濃度域が 10~20 $\mu\text{g/mL}$ と狭く、血中濃度を測定し、投与量を測定する必要がある⁽¹⁻¹⁶⁾。また抗菌薬 TDM ガイドラインにおいてはバンコマイシン投与 4-5 回目投与直前(3 日目)に TDM を行うことが推奨されている^(14, 30)。しかし、3 日目に血中濃度を測定した時点ですでに血中濃度が高値であり、腎機能障害を発症する場合や、逆に血中濃度が低く効果が認められない場合がある。そのため近年では、バンコマイシンの投与開始時より患者の年齢や、腎機能などを考慮して投与設計、すなわち初期投与設計を行う必要性

および重要性が指摘されている。

近年、腎排泄型薬剤であるバンコマイシンの初期投与設計において、シスタチン C を用いて GFR を推定することは、クレアチニンから推定されたクレアチニンクリアランス(以下、Ccr)を用いた場合と比較して、その予測精度が高いことが報告されている^(19, 20)。特に、その改善効果は高齢者で大きく、GFR の過大評価が問題となっていると考えられた。従って、シスタチン C の腎排泄型薬剤の投与設計への臨床応用が期待されるが、シスタチン C の測定は腎機能低下疑いの場合に 3 ヶ月に 1 回しか保険上算定できないため、シスタチン C を用いて腎機能を評価する必要性の高い患者を適切に選択することが重要となる。そこで本研究では、バンコマイシンの初期投与設計を行う際に、シスタチン C を用いて腎機能評価を行うべき患者の要因を明らかにすることを目的に臨床薬学的検討を行った。

【2：方法】

2-1 対象患者

シスタチンCとクレアチニンの腎機能マーカーとしての特性を検討する研究は、2004年9月～2005年3月に愛媛大学医学部附属病院(以下、当院)にてバンコマイシンおよびテイコプラニンの血中濃度を測定した患者100名とした(表1)。なお、クレアチニン血中濃度([Cre])が1.3 mg/dL以上の腎機能が明らかに障害されている患者は今回の検討より除外した。

表1 患者背景

	全体	$\Delta CC \geq 0.5$	$\Delta CC < 0.5$
人数(人)	100名 (男:71 女:29)	33名 (男:17 女:16)	67名 (男:54 女:13)
年齢(歳)	64±1.9	73±2.1	59±2.4
BMI(kg/m ²)	21.6±0.4	20.8±0.7	22.1±0.5
Alb(g/dL)	2.95±0.06	2.78±0.09	2.99±0.07
BUN(mg/dL)	17.7±1.8	24±4.7	14.6±0.9
Cre(mg/dL)	0.69±0.02	0.68±0.05	0.7±0.02
CysC(mg/L)	1.20±0.06	1.69±0.14	0.96±0.03

$$\Delta CC = [\text{CysC}] - [\text{Cre}]$$

Mean±SD

2-2 倫理的配慮

本研究は愛媛大学医学部附属病院臨床研究倫理審査委員会にて承認（愛大医病倫 16-47 号）され、倫理的側面に配慮して実施された。

2-3 バンコマイシン血中濃度測定方法

採血はバンコマイシン投与開始 3~7 日後の間に次回投与直前（トラフ）に行った。血液は 1,800×g 10 分で遠心分離し、得られた血清中のバンコマイシン濃度を TDxFLx アナライザー（ダイナボット、米国）にて蛍光偏光免疫測定法により測定した。測定毎に試薬のコントロールが規定内であることを確認した。

2-4 シスタチン C の測定

対象期間中に保険適応でないシスタチン C 濃度 [CysC] を測定するため愛媛大学医学部倫理委員会の承認（愛大医病倫 16-47 号）および患者の同意を得た後、血中薬物濃度測定後の残りの血清を用いて [CysC] を測定した。測定にはデイトベーリング社（ドイツ）の「N ラテックス シスタチン C キット」を用い、N-Latex C Behring BN prospec で測定した。変動係数（CV 値）は 4.1%であった。

2-5 推定 GFR および Ccr の算出

シスタチン C を用いてバンコマイシンの初期投与設計を行う際には、Hoek の式を用いて GFR を推定することが有用であると報告されている⁽³¹⁾。そこで今

回の検討では、[CysC] からの推定 GFR の算出は Hoek の式を用い、体表面積の算出は DuBios-Dubois 式⁽³²⁾を用いた。[Cre] からの Ccr の推定には Cockcroft-Gault 式を用いた⁽³³⁾。

Hoek 式

$$GFR = \left(\frac{80.35}{[CysC]} - 4.32 \right) \times \frac{BSA}{1.73}$$

DuBios-Dubois 式

$$BSA = 0.007184 \times [H]^{0.725} \times [BW]^{0.425}$$

[H] : 身長(cm) [BW] : 体重(kg)

Cockcroft-Gault 式

$$Ccr = \left(\frac{(140 - [Age]) \times [BW]}{72 \times [Cre] (mg/dL)} \right) \times 0.85(\text{女性の場合})$$

[Age] : 年齢 [BW] : 体重(kg)

2-6 腎機能過大評価群の選定

現在、GFR の推定にはクレアチンを組み込んだ様々な GFR 推定式が報告されているが、年齢、性別、身長、体重などの因子を用いて補正を行っても、その精度には限度があることが知られている。[CysC]から推定した GFR と [Cre] から Cockcroft-Gault 式により推定した Ccr を比較した場合、シスタチン C が腎機能を適正に評価することが明らかになっている^(31,34)。従って、腎機能過大評価群を選定するためには腎機能マーカー自身の影響、すなわち [CysC] と [Cre] の差を第一次的な指標とすることが有用と考えられる。当院における [Cre] の正常域は 0.4~1.2 mg/dL、[CysC] は 0.4~0.9 mg/L であり、血清中濃度は [Cre] が約 10 倍高いが、数値としては同程度の値をとる。従って、本研究では、[CysC]

と [Cre] の差 (以下、 $\Delta CC : [CysC] - [Cre]$) を評価し、さらに両群において [CysC] より求めた GFR と [Cre] の相関関係を比較した。なお、平均 ΔCC を算出した結果、その値が約 0.5 となったため、 ΔCC が 0.5 以上を腎機能過大評価群とした。

2-7 バンコマイシン予測トラフ血中濃度の比較

腎機能過大評価群を ΔCC が 0.5 以上と設定したことの影響を検証する目的で、シスタチン C およびクレアチニンを用いてレトロスペクティブにバンコマイシンの初期投与設計を行い、トラフ濃度の予測精度を比較した。対象は 2004 年 9 月～2005 年 3 月にバンコマイシンの血中濃度を測定した患者 65 名とした (表 2)。バンコマイシンの予測トラフ値は population mean 法により算出し、実測値と比較した^(21, 35)。

表 2 患者背景

VCM測定患者	全体	$\Delta CC \geq 0.5$	$\Delta CC < 0.5$
人数(人)	65名 (男:47 女:18)	18名 (男:10 女:8)	47名 (男:37 女:10)
年齢(歳)	61±2.5	73±3.5	57±2.9
BMI(kg/m ²)	21.6±0.5	20.2±0.9	22.5±0.7
Alb(g/dL)	2.93±0.07	2.69±0.11	3.03±0.09
BUN(mg/dL)	16.1±1.2	21±3.1	14.0±1.1
Cre(mg/dL)	0.71±0.02	0.69±0.06	0.7±0.03
CysC(mg/L)	1.14±0.06	1.62±0.14	0.95±0.03

$$\Delta CC = [CysC] - [Cre]$$

Mean±SD

予測精度の評価は、予測の偏りの指標として、mean prediction error (以下、ME:偏り)、予測精度の指標として、mean absolute prediction error (以下、MAE:正確さ)を算出した。^(32, 36)なお、MAE の比較は、各 MAE の差 (以下、 Δ MAE) を求め、95%信頼区間 (以下、95%CI) を算出し、 Δ MAE の 95%CI に 0 が含まれるか確認することにより有意差の有無を評価した。

以下にこれらの算出式を示す。

$$ME = 1/n \sum_{i=1}^n (\text{予測濃度} - \text{実測濃度})$$

$$MAE = 1/n \sum_{i=1}^n |\text{予測濃度} - \text{実測濃度}|$$

2-8 腎機能評価に影響を及ぼす因子の解析

腎機能過大評価の要因を抽出する目的で、単変量解析を行なった。腎機能に影響を及ぼす因子としては、年齢、性別、肥満度 (以下、BMI) および血液検査値から血清アルブミン (以下、Alb) 濃度と尿素窒素 (以下、BUN) 濃度を選択した。さらに、これらの因子の交絡因子を排除するために、同様の因子を用いて多変量ロジスティック回帰分析を行い、オッズ比と 95%CI を求めた。今回の解析では、年齢、性別、Alb 濃度、BUN 濃度、BMI をカテゴリー変数とした。各カテゴリー変数の設定については、年齢は高齢者の基準とされている 65 歳以上、性別は女性を、BMI は痩せ型の基準となっている 18.5 以下、Alb 濃度は低栄養の基準とされている 3.0 g/dL 以下、および BUN 濃度は腎機能の以上と判断される 20 mg/dL 以上を「要因あり」のカテゴリー変数に変換し、解析を行った。

2-9 統計解析

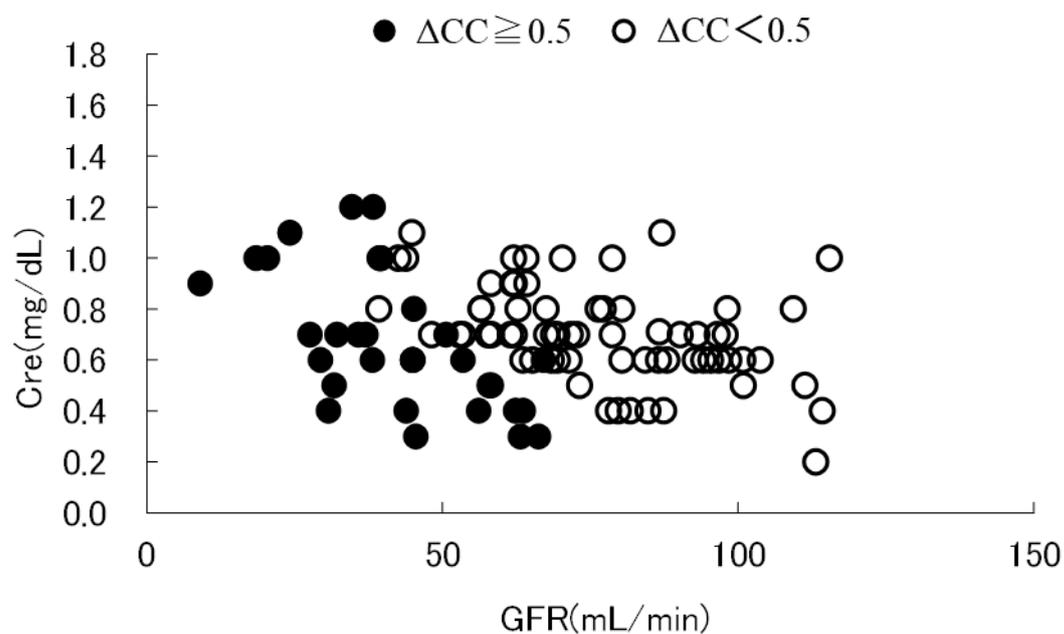
統計解析は、連続変数の場合には Student's *t*-test およびカテゴリー変数ではカイ 2 乗検定を用いた。バンコマイシンのトラフ値の予測精度の検討では、対応のある Student's *t*-test を使用した。P 値が 0.05 未満を統計学的に有意とした。統計処理には、JMP(Ver8.0)を使用した。

【3：結果】

3-1 腎機能過大評価群の選定

シスタチン C と Hoek 式により求めた推定 GFR と [Cre] の関係を検討した結果、腎機能過大評価群の [Cre] は 0.3-1.2 mg/dL と幅広い分布を示したが、GFR はほぼ 70 mL/min 以下に分布した(図 1)。

図 1 腎機能過大評価群ならびに適正評価群における GFR の分布



$$\Delta ACC = [\text{CysC}] - [\text{Cre}]$$

次に、 $\Delta CC \geq 0.5$ 以上の腎機能過大評価群と $\Delta CC < 0.5$ 未満の適正評価群におけるバンコマイシンのトラフ値の予測精度を、クレアチニンとシスタチン C を用いた場合で比較した。過大評価群において [Cre] を用いた場合の予測値と実測値の差 (ME) には「平均 -4.25 」 $\mu\text{g/mL}$ の乖離が認められ、[CysC] を用いた場合と比較して ΔME および ΔMAE においても有意な差が認められた。一方、適正評価群では [Cre] 並びに [CysC] による予測精度に差はみられなかった(表 3)。以上の結果より、 $\Delta CC \geq 0.5$ 以上の過大評価群ではバンコマイシンの血中濃度を予測するうえで大きな誤差が生じることが確認され、 $\Delta CC \geq 0.5$ の群を腎機能過大評価群とすることの臨床上的有用性が示唆された

表 3 腎機能過大評価群ならびに適正評価群におけるバンコマイシン予測トラフ血中濃度の比較

$\Delta CC \geq 0.5$	ME (95% CI)	MAE (95% CI)	ΔME (95% CI)	ΔMAE (95% CI)
Creによる予測	-4.25 (-2.96,-5.53)	4.50 (5.57,3.42)	-4.65 (-2.34,-6.97)	2.40 (3.40,1.41)
CysCによる予測	0.41 (1.75,-0.94)	2.09 (3.02,1.17)		
$\Delta CC < 0.5$				
Creによる予測	0.31 (1.49,-0.87)	2.97 (3.79,2.15)	-0.30 (1.59,-2.20)	0.55 (1.32,-0.23)
CysCによる予測	0.61 (1.59,-0.36)	2.42 (3.12,1.72)		

Mean \pm SD

$\Delta CC = [\text{CysC}] - [\text{Cre}]$

3-2 腎機能過大評価に影響を及ぼす因子の検討

腎機能過大評価に影響を及ぼす因子を解析する目的で、年齢、性別、Alb 値、BUN 値、BMI を調査項目として、カイ 2 乗検定を用いて単変量解析を行った。その結果、今回検討を行ったすべての因子において 95%CI が 1 をまたがない因子として抽出された。(表 4)。

表 4 腎機能過大評価に影響を及ぼす因子の解析・単変量解析

項目	OR	95% CI	P value
年齢	5.23	1.91-14.30	0.00
性別	3.91	1.57-9.74	0.01
Alb 3.0 g/dL 以下	2.69	1.06-6.82	0.06
BUN 20 mg/dL 以上	2.70	1.07-6.80	0.06
BMI 18.5 kg/m ² 以下	2.70	1.07-6.80	0.06

年齢：65 歳以上、性別：女性、BMI：18.5 以下、Alb 濃度：3.0 g/dL 以下、および BUN：20 mg/dL 以上を「要因あり」として解析を行った

単変量解析により腎機能評価に関連性が認められた因子に関して、ロジスティック回帰分析を用いて多変量解析を行った（表 5）。その結果、65 歳以上、女性および BMI が 18.5 以下の要因に、腎機能評価に影響を与える有意な関連性 ($P < 0.05$) が認められた。

表 5 腎機能過大評価に影響を及ぼす因子の解析・多変量解析

項目	OR	95% CI	P value
年齢	4.97	1.72-16.23	0.01
性別	3.61	1.29-10.61	0.02
Alb 3.0 g/dL 以下	2.09	0.73-6.22	0.18
BUN 20 mg/dL 以上	2.76	0.95-8.35	0.06
BMI 18.5 kg/m ² 以下	3.43	1.15-10.85	0.03

年齢：65 歳以上、性別：女性、BMI：18.5 以下、Alb 濃度：3.0 g/dL 以下、および BUN：20 mg/dL 以上を「要因あり」として解析を行った

【4：考察】

クレアチニンを用いた腎機能評価は筋肉量の影響を受けるため、性別、年齢、肥満、栄養状態などの要因により大きく変化する。今回の検討においても、 Δ CCが0.5以上の腎機能過大評価群は推定GFRが70 mL/min以下の範囲に分布し、クレアチニンブラインドエリア (GFR;40-70 mL/min)とほぼ一致することが確認された⁽³⁷⁾。また本研究では、腎機能過大評価群を Δ CC \geq 0.5以上と規定したが、その臨床上への影響を検証する目的で、バンコマイシン血中トラフ値予測濃度と実測値との比較を行った。その結果、腎機能過大評価群では、[Cre]を用いた場合、その予測濃度は実測値との間に大きな差が認められたが、[CysC]ではほぼ同程度の値を示した。一方、適正評価群では[CysC]および[Cre]による予測精度に大きな差はみられなかった。以上の結果より Δ CC \geq 0.5であることはバンコマイシン濃度予測精度に大きな影響を与えていることが明らかとなった。

そこで、次に腎機能過大評価に関連する患者の要因を明らかにする目的で、多変量解析を行った。その結果、65歳以上、女性およびBMIが18.5以下の3因子に有意な関連性があることが確認された。今回の検討により抽出された3因子はいずれも筋肉量と関係する因子である。従って、高齢者のみならず女性や痩せ型など、筋肉量の低下が疑われる患者においてクレアチニンが腎機能を過大評価している可能性が示唆された。

以上、本研究の結果より、65歳以上、女性およびBMIが18.5以下の条件を有するなど筋肉量の低下が疑われる患者では、クレアチニンによって腎機能が過大に評価されている可能性が高いことが確認された。従って、これらの因子を多く有する患者ではシスタチンCを用いて腎機能进行评估することが有用であること、並びにクレアチニンを用いて初期投与設計を行った場合には、腎機能

を過大評価している可能性を考慮して TDM を実施しなければならないことが示唆された。

第2章 急性腎不全患者において塩酸バンコマイシン散経口投与により血中濃度が上昇した一症例

【1：緒言】

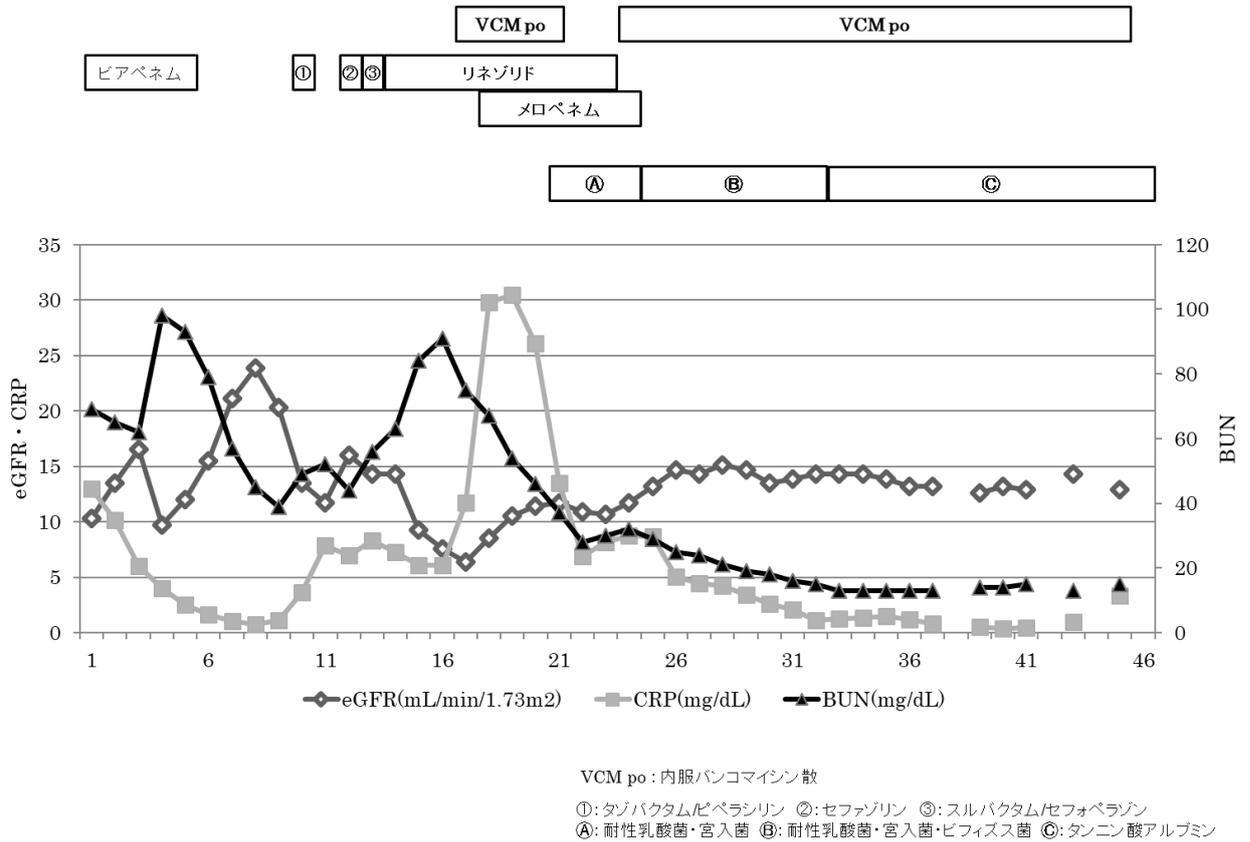
第1章では注射薬としてのバンコマイシンに注目し検討をしていた。バンコマイシンは注射製剤のみでなく、経口投与製剤が上市されている。内服製剤であるバンコマイシン散は感染性腸炎や骨髄移植時の消化管内殺菌の適応を持つグリコペプチド系抗生物質である。一般的にはバンコマイシン散は経口投与ではほとんど吸収されず高い消化管内濃度が得られ、血中には認められないとされている。そのため消化管に限局して作用することで感染性腸炎などの治療に用いられている⁽²²⁾。しかし、腸管に病変のある患者では経口投与により血中濃度の上昇、尿中からの排泄が確認されたとの報告⁽²³⁻²⁵⁾があり、また血中バンコマイシン濃度高値により頭痛や、意識障害、皮疹などの副作用症状が引き起こされたとの報告もある^(38, 39)。バンコマイシン散の投与により血中濃度が変動するのかは不明瞭なままである。当院において急性腎不全患者へのバンコマイシン散経口投与により、血中濃度の上昇が認められた症例を経験したので報告する。

【2：症例】

40歳代男性、約10年前に痛風があり入院加療した既往があるが、それ以降特記すべき既往歴はない。2～3日前より呼吸苦があり、38度台の発熱を認めていた。Day 1にA病院を受診、その際にレントゲン、CT上にて肺水腫が疑われ採血にてCRP上昇、腎機能異常を認め精査加療目的にて当院へ緊急搬送となつ

た。腎不全が急速に悪化したと考えられたため持続的血液濾過透析（CHDF）の導入、また呼吸不全の合併もあったため、人工呼吸器での管理が開始された。熱発に対してはピアペネムの投与が開始された。その後、解熱し呼吸状態も改善したためDay10 に抜管した。同日 38 度台の熱発をきたし、尿中よりグラム陰性桿菌が検出され、タゾバクタム・ピペラシリンを 2.5 g/日で開始した。Day 11 に肝酵素の上昇、アレルギー反応を認め Day 12 にセファゾリン 1 g/日へ変更となった、この日より水様便を認めていた。Day 13 に血液培養の結果よりスルバクタム・セフォペラゾン 0.5 g/日へ変更するも皮疹の出現などのアレルギー反応を認め中止となり、さらに水様便が継続していたため便培養の提出を行った。CRP の低下は見られず、CHDF 回路内に凝固血が認められたため、Day 14 にブラッドアクセスを抜去の上リネゾリド 1200 mg/日の投与へと変更となった。Day 17 に提出していた便検査の結果が *Clostridioides difficile* (CD)(+)、ToxinA,B(+)と判明したため、同日よりバンコマイシン散 1 回 0.5 g、6 時間おきでの投与が開始された。Day 18 に CRP の低下がみられないためメロペネム 0.5 g/日の投与を追加した。Day 21 に最新の便培養において CD(-)となりバンコマイシン散の投与を中止、耐性乳酸菌製剤 3 錠/日、宮入菌 3 g/日の投与が開始となった。しかし下痢の症状が改善せず、また Day 24 の便培養より CD(+)となったためバンコマイシン散の投与を再開し、さらにビフィズス菌 3 g/日の投与が開始となった。この時点では 1 日当たり 10 L 近くの水様便を認めていた。Day 33 において強い下痢が続くため整腸剤がタンニン酸アルブミン 3 g へと変更となった。Day 39 においてバンコマイシン血中濃度の測定を行ったところ 4.48 μ g/mL と血中濃度の上昇を確認した。バンコマイシン散経口投与を Day 45 まで継続することにより、便量の低下がみられバンコマイシン散中止となった。(図 2)

図2 臨床経過図



【3:考察】

バンコマイシンは経口投与においては消化管においてほとんど吸収されず、血中には認められないとされている⁽²²⁾。一方でバンコマイシンの経口投与により血中濃度の上昇がみられた症例報告もあり⁽²³⁻²⁵⁾、今回の症例においても 4.48 $\mu\text{g/mL}$ の血中濃度の上昇が確認された。偽膜性大腸炎は抗菌薬の使用により腸管内の細菌叢が破壊され、原因菌が増殖することにより発症すると考えられている。CD による偽膜性大腸炎では腸管内で増殖した菌が産生する ToxinA・B により腸管に障害を与え下痢などの症状を発生させる^(40, 41)。今回の症例においても ToxinA・B が検出されたことから、腸管粘膜に障害があったと考えられる。またバンコマイシンは体内では腎臓において排泄されることが知られており、静脈内へ投与される際には腎機能に基づいた投与設計や TDM が実施され慎重な用量調節が必要な薬剤である⁽¹¹⁻¹⁶⁾。今回の症例では偽膜性大腸炎により腸病変が生じ、経口投与されたバンコマイシンが血中へ吸収され、さらに腎不全があったことによりバンコマイシンが血中に蓄積しバンコマイシン血中濃度の上昇を引き起こしたと考える。しかし、血中濃度は 4.48 $\mu\text{g/mL}$ と低く、本症例では血中濃度上昇による副作用は観察されなかった。過去の報告では、偽膜性大腸炎におけるバンコマイシン散のバイオアベイラビリティは 16.8~33%であることが報告されている⁽⁴²⁾。腸管に病変がある患者で、さらに高度腎機能患者に対してバンコマイシン散を経口投与する場合には、定期的なバンコマイシン血中濃度の測定を行っていくことが必要であると思われる。

第3章 尿中アルブミン濃度がバンコマイシン初期投与設計へ及ぼす影響の検討

【1：緒言】

第1章では、正確な腎機能評価を目的に新規腎機能マーカーであるシスタチンCに注目し、シスタチンCによって腎機能評価を行うべき患者の選定、ならびに腎機能過大評価に関連する因子の検索を行った。その結果、[CysC]と[Cre]に0.5以上の差があるとクレアチニンによる腎機能評価では腎機能を過大評価する可能性について明らかにした⁽⁴³⁾。一方腎機能障害を引き起こす病態として、糖尿病性腎症が知られており、糖尿病性腎症は現在透析導入疾患の原因の第1位となっている。糖尿病における慢性腎臓病(以下、CKD)のグレード分類においてはeGFR以外に尿中アルブミンの検出がグレード分類において重要とされている。腎臓には、ネフロンと呼ばれる尿を産生する機能構成単位があり、腎臓1つに約100万個のネフロンが存在している。さらにネフロンは糸球体と尿細管から構成され、糸球体は篩のような網目状構造を持ち、血液中の血球や分子量の大きい蛋白を除く成分がろ過され、尿の元となる原尿が産生される。尿細管では水分やNa⁺、K⁺、Cl⁻など分子量の小さい身体に必要な成分が再吸収され尿となる。健常人においても、一日当たり30 mg/day未満のアルブミンが尿中に排泄されているが、糸球体のろ過サイズバリアが損傷されると尿中に蛋白(アルブミン)がさらに漏れ出す。糖尿病性腎症の早期においてはその排泄量が微増し、いわゆる微量アルブミン尿と言われる状態になる。早期に腎症の治療を始めれば、顕性腎症や腎不全への進行を遅らせることができるため、早期腎症の発見・経過観察マーカーとして尿中微量アルブミン測定が行われている^(26, 44-47)。そこで本章では、アルブミン尿の有無による糖尿病患者におけるバン

コマイシンの初期用量を決定するために、バンコマイシントラフ濃度を予測する際の集団薬物動態モデルの性能をレトロスペクティブに評価した。

【2：方法】

2-1 対象患者・調査項目

対象患者は当院にて2010年4月から2015年3月の間にMRSA感染症として、バンコマイシンが投与された52名を対象とした。また52名は、すべて糖尿病患者であった。除外基準は以下の通りとした。1) 播種性血管内凝固および/または 2) 多臓器不全の患者、および3) 血液透析を受けた患者とした。

調査項目は、性別、年齢、BMI、[Cre]、推定GFR、尿中アルブミン濃度、およびバンコマイシン初回トラフ値を対象とした。これらのデータは電子カルテを用いてレトロスペクティブに収集した。

2-2 倫理的配慮

本研究は愛媛大学医学部附属病院臨床研究倫理審査委員会にて承認（愛大病倫 1602012号）され、倫理的側面に配慮して実施された。

2-3 バンコマイシン投与方法、ならびに測定方法

バンコマイシンの初期投与量は、母集団平均法を用いて算出した。バンコマイシンは1回500～1000mgにて投与され、1時間かけて静脈内投与され、投与間隔は12時間から48時間であった。

2-4 血清バンコマイシン濃度測定方法

採血はバンコマイシン投与開始後 3~7 回投与の間に次回投与の直前（トラフ）に行った。血液は 1800×g 10 分で遠心分離し、得られた血清中のバンコマイシン濃度を当院検査部にて、化学発光イムノアッセイ (ARCHITECT、アボット、東京、日本) を用いて測定された。相関は 1.0 ± 0.15 の傾きと 0.93 以上の相関係数を持っており、CV 値は 10% 以下、定量限界は $3 \mu\text{g} / \text{mL}$ 以下であった。

2-5 尿中アルブミン陽性群の選定

アルブミン:クレアチニン比 (ACR) が $30(\text{mg} / \text{g} [\text{Cre}])$ 以上の患者を尿中アルブミン陽性群と定義した⁽⁴⁶⁾。バンコマイシン投与前 6 ヶ月以内に ACR の測定が行われなかった患者は、ACR 値を正確に評価できないと考え、除外した。ACR は、当院検査部にて測定を行った。

2-6 バンコマイシン初期投与設計の精度比較

血清バンコマイシントラフ濃度は、安原らによって推定された日本人集団の薬物動態パラメータに基づいて、バンコマイシン治療薬モニタリング (バンコマイシン-TDM、S 版、v1.0; 塩野義製薬株式会社、大阪) を用いて予測を行った⁽³⁵⁾。GFR の推定は、Cockcroft-Gault 式を用いて算出した⁽³³⁾。次に 2-5 に示した方法に従って、患者を尿中アルブミン陽性群と対照群に分類し、それぞれの群においてバンコマイシン初期投与設計の精度をバンコマイシン実測トラフ値との差を求めることにより算出した。さらにその結果を、次式に示す平均予測誤差 (ME) と平均絶対誤差 (MAE) を用いて評価した。

$$ME = 1/n \sum_{i=1}^n (C_{mea} - C_{pre})$$

$$MAE = 1/n \sum_{i=1}^n |C_{mea} - C_{pre}|$$

ここで、 C_{pre} は初期投与設計にて予測バンコマイシン濃度であり、 C_{mea} は各患者で実際に測定された血清バンコマイシン濃度とする。 ME と MAE が小さいほど、バイアスが少なくなり、結果がより正確となる。これらの予測のバイアスの程度を判断するために、スチューデントの t 分布を使用して信頼区間 (CI) を計算した。 ME の 95%CI に 0 が含まれている場合、予測は実際の値と有意に異なるものとみなした。Bland-Altman プロットは、バイアスと精度を確認するために行った。

2-7 統計解析

統計測定は、Mac 統計分析ソフトウェア (v2.0; Esumi Co., Ltd、東京、日本) を用いて施行した。有意水準は 5% とした。

【3：結果】

3-1 患者背景

2010年4月から2015年3月の間にMRSA感染症として、バンコマイシンが投与された52名のうち、尿中アルブミン陽性群が25名、対照群が27名であった。治療開始時の[Cre]では両群において差を認めなかった。(表6)

表6 患者背景

	対照群	尿中アルブミン陽性群
人数(人)	25名 (男：16 女：9)	27名 (男：20 女：7)
糖尿病患者	25	27
年齢(年)	65 (26-86)	68 (33-88)
BMI	20.7 (13-29)	22.3 (17-35)
[Cre] (mg/dL)	0.87 (0.46-1.33)	0.95 (0.28-1.76)
推定GFR (mL/min)	71.3 (26-131)	74.7 (22.4-234)
バンコマイシントラフ値 (μg/mL)	14.0 (2.3-33.5)	16.9 (3.1-33.5)

No statistical differences were observed between the two patient groups.

Mean value (range)

BMI : Body mass index

推定GFR: glomerular filtration rate (Cockcroft-Gault 式を用いて推定^[16])

3-2 バンコマイシン初期投与設計の精度比較

図3に尿中アルブミン陽性群、対照群の Bland-Altman プロットを示す。対照群では、[Cre] を使用したバンコマイシンの予測濃度と実際の濃度間に有意な差は確認されなかった (95%CI -2.48~3.14)。尿中アルブミン陽性群では、予測されたバンコマイシン濃度と実際のバンコマイシン濃度間に有意な差が確認された (95%CI 1.82~7.47。) (図 3)

図3 Bland-Altman プロット

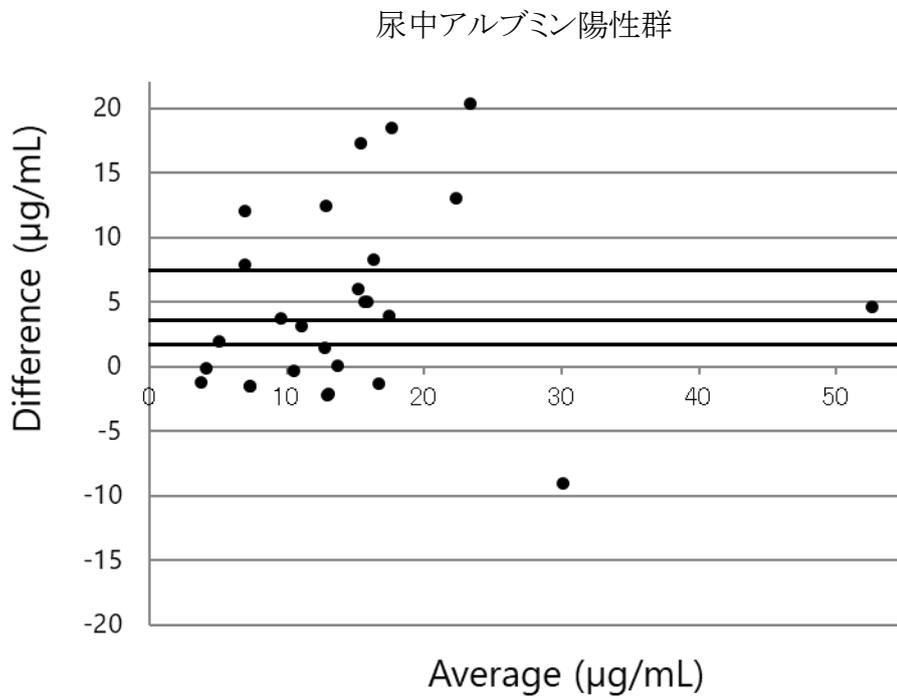
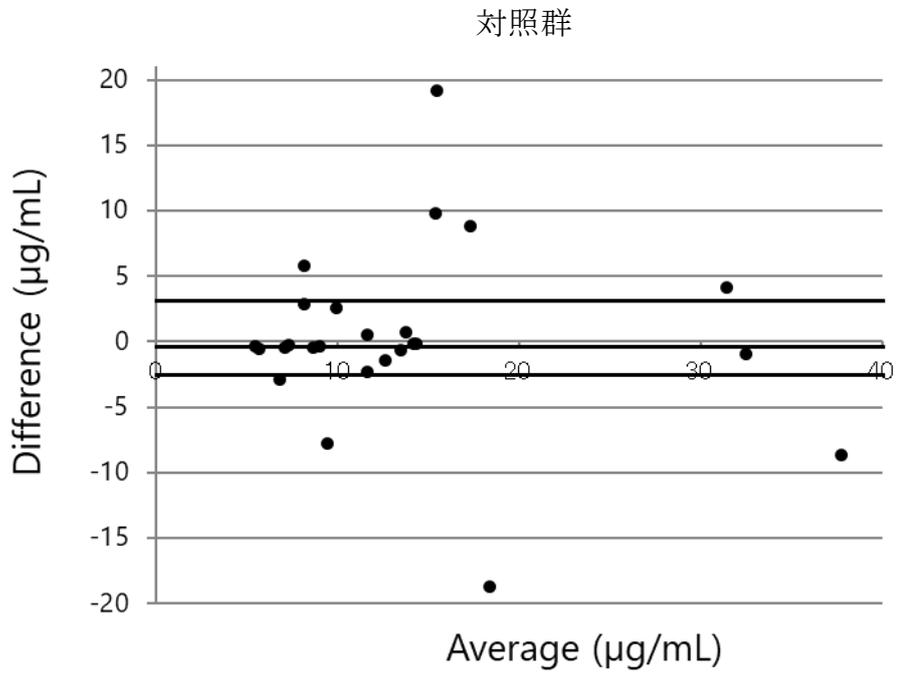


表7にてバンコマイシン初期投与設計の精度比較についてME、MAE、および95% CIを示す。尿中アルブミン陽性群のMEの95%CI間隔には0が含まれておらず、尿中アルブミン陽性群の予測精度が有意に低かった ($p < 0.05$)。対照群のMAEは、尿中アルブミン陽性群のMAEより統計的に有意な差をもって正確であった ($p < 0.05$ 、表7)。

表7 バンコマイシン初期投与設計の精度比較

	ME (95% CI)	MAE (95% CI)
尿中アルブミン陽性群($\mu\text{g/mL}$)	4.65 (4.13 , 5.17)	6.1 (5.65 , 6.35)
対照群($\mu\text{g/mL}$)	0.33 (-0.2 , 0.86)	4.02 (3.59 , 4.45)

ME: mean prediction error; MAE: mean absolute error; CI: confidence interval

【4：考察】

現在腎機能を推定する方法として、クレアチニンを用いた Cockcroft-Gault 式を用いて推定されている⁽³³⁾。しかし、この方法は糖尿病患者においては微量アルブミン尿などの影響を十分反映できていない可能性がある。微量アルブミン尿症は、1 型および 2 型糖尿病患者の、特に初期における腎機能障害のマーカーとして知られている。そこで本研究では、尿中アルブミンの検出の有無を指標として、バンコマイシン初期投与設計への影響を検討することを目的として種々の検討を行った。

予測血中濃度と実測バンコマイシン濃度の差では、尿中アルブミン陽性群においては予測血中濃度を実測値と比較して低く推定し、その差は対象群と比較して有意に差が大きく、血中濃度予測精度が低いことが明らかになった。しかし両群において [Cre] には差を認めなかった。糖尿病患者においては [Cre] を用いて GFR を推定する方法は誤差が大きいことが知られている⁽⁴⁸⁻⁵⁰⁾。そのため、正確に腎機能を推定できなかったことが、血中濃度と実測バンコマイシン濃度の差を生み出していると考えられる。現時点では、この尿中アルブミン値を含んだ腎機能を推定する式は無く、正確に腎機能を評価することは困難である。したがって尿中アルブミンが検出された患者の初期投与設計を行う場合は、腎機能を過大評価している可能性を考慮し、細心の注意をもって設計する必要があると思われる。このことにより、過剰なバンコマイシン投与による血中濃度の上昇を防ぐことが出来、副作用発現を抑えることが出来ると考える。

しかし、今回の検討では患者群がランダム化されておらず、また単独施設のみのデータでありバイアスが存在する可能性がある。

第4章 バンコマイシン塩酸塩による副作用発現と尿中アルブミン濃度との関連性についての検討

【1:緒言】

患者の腎機能を正確に評価することは、腎排泄型薬剤の投与設計を行ううえで非常に重要である。バンコマイシンはグリコペプチド系抗菌薬であり、MRSA治療に広く用いられている。バンコマイシンは主に腎臓から排泄され、患者のGFRに基づいて投与量を調節する必要がある⁽¹⁻¹⁶⁾。またバンコマイシンは有効血中濃度域が狭いため、血中濃度の確認を行い、投与量を調節することが推奨されている^(34,51)。

バンコマイシンは、1958年に最初に承認された三環式糖ペプチド抗生物質である。開発初期の製剤はピクリン酸沈殿を使用して抽出されておりその純度は約70%であった。このことが主に1950年から1980年の間に報告された、腎毒性の頻度と関連している可能性が指摘されている⁽⁵²⁾。HPLCで定量し、精製された現在の調製品は、90%~95%の純度であるため、現代の非経口バンコマイシン製剤が腎臓障害を引き起こす程度は不明であった⁽⁵³⁾。しかしながら、近年のメタ解析によりバンコマイシンの投与は、急性腎障害発現の高リスクに関連していることが報告されており、バンコマイシン投与中は腎機能障害の発現について注意が必要である⁽⁵⁴⁾。

バンコマイシンによる腎機能障害のリスクファクターとして、トラフ濃度20 µg/mL以上のほか⁽¹⁻¹⁶⁾、腎毒性のある薬剤(アミノグリコシド系抗菌薬、アムホテリシンB、フロセミド、非ステロイド性消炎鎮痛剤、造影剤)の併用⁽⁵⁵⁻⁵⁷⁾、バンコマイシンの長期投与^(10,55)、腎機能の低下した患者^(10,55,58)、ICU入室患者⁽⁵⁹⁾、昇圧剤の使用⁽¹⁰⁾、脱水^(10,16)等が報告されている。

一方で尿中アルブミンは糖尿病患者において eGFR と併せて測定することが推奨されている。微量アルブミン尿は糖尿病患者において早期腎機能障害のマーカーとして報告されている。第3章では尿中アルブミンが検出された患者では、バンコマイシン初期投与設計において非検出患者と比較して血中濃度を低く推察することを明らかにしている⁽⁶⁰⁾。したがって、尿中アルブミンが検出されている患者では、想定以上に血中濃度が上昇し腎機能障害の副作用が生じている可能性が懸念される。しかし、尿中アルブミンが検出される患者において腎機能障害が生じるかどうかはこれまでに報告がない。そこで本章ではバンコマイシンによる腎機能障害の要因を尿中アルブミンに注目して臨床薬学的検討を行なった。

【2：方法】

2-1 対象患者

当院において2010年4月から2015年3月までの期間にバンコマイシンが投与され、血中濃度測定及び尿中アルブミン測定を行っている患者52名とした。バンコマイシンは経静脈的に1時間以上かけて投与され、投与間隔は12時間～48時間間隔であった。[Cre]が $2.0 \mu\text{g/mL}$ を超える、明らかな腎機能異常が認められる患者、および血液透析を行っている患者を除外した。

2-2 倫理的配慮

本研究は愛媛大学医学部附属病院臨床研究倫理審査委員会の承認(承認番号: 1602012)を受け行った。

2-3 腎機能障害判定方法

腎機能障害の判定には有害事象共通用語規準 v5.0 (CTCAE v5.0)を用いて、Grade1 が施設基準値以上から施設基準値 1.5 倍までを、Grade2 を施設基準値 1.5 倍から施設基準値 3.0 倍までを、Grade3 が施設基準値 3.0 倍から施設基準値 6.0 倍までを、Grade4 を施設基準値 6.0 倍以上として評価を行った。急性腎不全における項目に従い投与前直近の [Cre] と投与中の [Cre] を比較し、Grade で 1 段階以上の変化がある患者を腎機能障害有として群分けを行った。

2-4 尿中アルブミン陽性の判定方法

アルブミン:クレアチニン比 (ACR) が 30(mg/ g [Cre])以上の患者を尿中アルブミン検出群として処理を行った⁽⁴⁶⁾。

2-5 腎機能障害に影響を及ぼす因子の解析

腎機能障害の要因を抽出する目的で、単変量ロジスティック回帰分析を行なった。腎機能に影響を及ぼす因子としては、年齢、性別、バンコマイシン開始時の [Cre] 異常、尿中アルブミン、併用薬の有無および ICU への入室の有無を選択した。次に、これらの因子の交絡因子を排除するために、多変量ロジスティック回帰分析を行い、オッズ比と 95%信頼区間 (95%CI) を求めた。その際に、サンプル数に合わせて要因を年齢、性別、バンコマイシン開始時の [Cre] 異常、尿中アルブミンの 4 項目に絞って解析を行った。

今回の解析では、年齢、性別、BMI、バンコマイシン開始時の [Cre] 異常、尿中アルブミン、併用薬の有無および ICU への入室の有無をカテゴリー変数とし

た。各カテゴリー変数の設定については、年齢は高齢者の基準とされている 65 歳以上、性別は女性を、バンコマイシン開始時の [Cre] 異常としては当院の基準値上限である男性 1.2 mg/dL 以上、女性 1.0 mg/dL 以上、併用薬はバンコマイシン投与 1 週間前およびバンコマイシン投与中にアミノグリコシド系、NSAIDs、ループ系利尿薬、造影剤、シスプラチンの投与があった患者を、ICU 入室はバンコマイシン投与期間中に ICU 入室のあった患者を「要因あり」のカテゴリー変数に変換し、解析を行なった。

2-6 統計解析

統計解析は、連続変数の場合には Student's t-test およびカテゴリー変数ではロジスティック回帰分析を用いた。有意水準は 5%とし、P 値が 0.05 未満を統計学的に有意とした。統計処理には、EXCEL 統計 2012(Ver1.16)を使用した。

【3：結果】

対象患者 52 名のうち、Grade1 以上の腎機能障害が認められた患者は 13 名 (25%) であった。患者背景を表 8 に示す。(表 8)

表 8 患者背景

	Grade(+)群	Grade(-)群	P 値
人数(人)	13 名 (男：10 女：3)	39 名 (男：26 女：13)	
年齢(年)	66 ± 4.1	66 ± 3.3	0.95
開始時 [Cre] (mg/dL)	1.13 ± 1.26	0.85 ± 0.1	0.01
尿中アルブミン (mg/g)	984.7 ± 640.5	49.7 ± 16.8	0.01
バンコマイシント ラフ値 (µg/mL)	14.9 ± 2.1	15.8 ± 16.8	0.97
バンコマイシン投 与量(mg/kg/日)	17.54 ± 4.04	27.49 ± 3.6	0.02

Mean ± SD

P-values : Student's *t*-test.

年齢は Grade(+)群、Grade(-)群ともに 66 歳と両群に差はなかった。バンコマイシン濃度は Grade(+)群で 14.9 µg/mL、Grade(-)群で 15.8 µg/mL と両群にお

いて検出されたバンコマイシン濃度に差はなかった。しかし、尿中アルブミンは Grade(+)群では 984.7 mg/g [Cre]、Grade(-)群では 49.7 mg/g [Cre] と Grade(+)群で有意に高かった。開始時 [Cre] も Grade(+)群では 1.13 mg/dL と Grade(-)群では 0.85 mg/dL と Grade(+)群で有意に高く、それに伴い開始時のバンコマイシン投与量に関しても Grade(+)群で 1115.4 mg/day と Grade(-)群で 1487 mg/day と Grade(-)群が有意に高い結果となった。

そこで、腎機能障害の要因を抽出する目的で、単変量解析を行なった結果を表 9 に示す。単変量解析では尿中アルブミン(OR:19.2, 95%CI 2.26-163.12)が有意な因子として抽出された。(表 9)

表 9 単変量解析

項目	OR	95% CI	P value
性別	0.36	0.07-1.89	0.23
年齢	0.71	0.19-2.63	0.61
尿中アルブミン	19.20	2.26-163.12	0.01
併用薬	0.48	0.13-1.84	0.28
ICU 入室	2.63	0.50-13.72	0.26
バンコマイシン開始時の [Cre] 異常	3.44	0.83-14.16	0.09

年齢:65歳以上、性別:女性、尿中アルブミン:30 mg/ g [Cre]、併用薬:バンコマイシン投与 1 週間前およびバンコマイシン投与中にアミノグリコシド系、NSAIDs、ループ系利尿薬、造影剤、シスプラチンの投与があった場合、ICU 入室:バンコマイシン投与期間中に ICU 入室があった場合、バンコマイシン開始時の [Cre] 異常:男性 1.2 mg/dL 以上、女性 1.0 mg/dL 以上、上記の場合に要因ありとして解析

次に多変量解析を行った、その結果を表 10 に示す。多変量解析においても尿中アルブミン(OR:18.03, 95%CI 1.97-164.89)のみが有意な因子として抽出された(表 10)。

表 10 多変量解析

項目	Adjusted OR	95% CI	P value
Sex	0.27	0.04-1.95	0.19
年齢	0.31	0.05-1.79	0.19
尿中アルブミン	18.03	1.97-164.89	0.01
バンコマイシン開始時の [Cre] 異常	4.47	0.69-29.06	0.12

年齢:65歳以上、性別:女性、尿中アルブミン:mg/ g [Cre] 以上、併用薬:バンコマイシン投与 1 週間前およびバンコマイシン投与中にアミノグリコシド系、NSAIDs、ループ系利尿薬、造影剤、シスプラチンの投与があった場合、ICU 入室 :バンコマイシン投与期間中に ICU 入室があった場合、バンコマイシン開始時の [Cre] 異常:男性 1.2 mg/dL 以上、女性 1.0 mg/dL 以上、上記の場合に要因ありとして解析

【4：考察】

バンコマイシンによる腎機能障害を引き起こす因子の検討を尿中アルブミンに着目して解析を行った結果、尿中アルブミンがリスク因子である可能性が明らかとなった。バンコマイシン血中濃度が高いと腎機能障害のリスクが上がるということが知られているが、今回の検討では両群においてバンコマイシン血中濃度に差はなく、至適濃度であった。また、薬剤以外にも腎機能障害を起こすことが知られている因子については、ICU入室の有無といった観点で関連を検討したが差は認められなかった。本研究における腎毒性の発生率は25%であった。腎毒性の発生率は、さまざまな研究の間で5～35%の範囲で幅広い変動を示しており^(9,16)、本研究で腎毒性の発生頻度が高いということとはなかった。

Dieterichらは、バンコマイシンが近位尿細管細胞に蓄積し、腎毒性のメカニズムとして細胞壊死を引き起こすことを報告している⁽²⁹⁾。また、Nishinoら⁽⁶¹⁾およびOktemら⁽⁶²⁾は、酸化ストレスおよびミトコンドリア損傷がバンコマイシン関連腎障害の一因となる可能性があることを報告している。尿中アルブミンが検出される患者の多くは糖尿病腎症である。糖尿病腎症においては、腎において長期間の高血糖状態が続くことにより、腎血管内皮細胞では過剰の活性酸素(Superoxide)が産生され、酸化ストレスが発生していることが報告されている。⁽⁶³⁾バンコマイシンの投与により、酸化ストレスがさらに強まることにより近位尿細管細胞が細胞壊死を引き起こされている可能性が考えられる。

さらに、第3章において尿中アルブミンを検出している患者では、初期投与設計において血中濃度が高値となりやすいことを明らかとしている。そのような患者では腎機能評価においてクレアチニンではなくシスタチンCを用いることでより正確な腎機能評価が行え、初期投与設計の精度が高まることが予想される^(21,34)。

しかしながら本研究では単独施設による研究結果報告であり、症例数が十分に確保できておらず、各要因について十分に検討できていない可能性がある。本研究で明らかにした要因以外にも腎機能障害に影響を及ぼしている因子が存在している可能性は十分にある。したがって、少なくとも尿中アルブミンが検出されている患者では腎機能障害が起こりやすいことを念頭におき、バンコマイシン初期投与設計や TDM を行っていく必要があると思われる。

総括

腎排泄型薬剤の適正使用を目的として、クレアチニン以外の腎機能マーカーとして、シスタチン C や尿中アルブミンを用いて特にバンコマイシン初期投与设计に与える影響について検討を行った。

1 腎機能マーカーの血清シスタチン C を用いたバンコマイシンの初期投与设计に関する検討

[Cre] と [CysC] の差に注目し、クレアチニンでの腎機能評価の過大群を $\Delta CC \geq 0.5$ と定義し、臨床上への影響を検証した。まずバンコマイシン血中トラフ値予測濃度と実測値との比較では、腎機能過大評価群では有意に予測値と時速値の差が大きく、その差は予測値の方が低く、実測値の方が高いものであった。また腎機能過大評価に関連する因子の検定も行い、その結果 65 歳以上、女性および BMI が 18.5 以下の 3 因子に有意な関連性があることが確認された。この 3 因子はいずれも患者の筋肉量と関連のある項目であり、高齢者だけでなく、女性や BMI 18.5 以下などの筋肉量の低下が疑われるような患者ではクレアチニンによる腎機能評価では、腎機能評価を過大評価していることを念頭に置き、注意深く TDM を実施する必要性が示唆された。

2 急性腎不全患者において塩酸バンコマイシン散経口投与により血中濃度が上昇した一症例

経口バンコマイシンは通常消化管から吸収されず、そのまま排泄されるといわれている。しかし高度の腸管粘膜障害を有する場合には、血中に吸収されることも報告している。当院において CD 感染症を経口バンコマイシン散にて加療中、急性腎不全を発症し、その結果吸収されたバンコマイシンが血中に蓄積

し、バンコマイシン血中濃度上昇がみられた症例を経験した。静注バンコマイシン使用時のみだけでなく、経口バンコマイシン散を腎不全患者に用いる際には、バンコマイシン血中濃度が上昇する可能性を念頭に適宜血中濃度の測定を行う必要性があることが示唆された。

3 尿中アルブミン濃度がバンコマイシン初期投与設計へ及ぼす影響の検討

尿中アルブミンは早期糖尿病腎症のマーカーとして注目されている。しかしこの尿中アルブミンが腎排泄型薬剤の投与設計に与える影響は検討されていない。そこでバンコマイシン初期投与設計における尿中アルブミンの影響について検討した。バンコマイシン初期投与設計における予測濃度と実測値の差を尿中アルブミン陽性群と対照群で比較を行ったところ、尿中アルブミン陽性群において有意に予測濃度と実測値の差が大きいことが判明した。したがって尿中アルブミン陽性患者においてバンコマイシン初期投与設計を行う場合は予測精度が低く、予測よりバンコマイシン濃度が高くなることを想定し投与設計を行う必要があることが示唆された。

4 尿中アルブミンがバンコマイシン塩酸塩による副作用発現に及ぼす影響の検討

次に尿中アルブミン濃度上昇によりバンコマイシン濃度が予想外に高値となることへの臨床上的影響を検討した。バンコマイシン血中濃度の高値は腎機能障害のリスクファクターとして知られており、予想外の血中濃度上昇は副作用として腎機能障害を発症している可能性がある。そこで [Cre] が CTCAE におけるグレード変化が 1 以上あった患者群を Grade(+)群として、その要因解析を行った。その結果、単変量解析では尿中アルブミン(OR:19.2, 95%CI 2.26-163.12)が有意な因子として抽出された。次に多変量解析を行った結果でも、尿中アル

ブミン(OR:18.03, 95%CI 1.97-164.89)のみが有意な因子として抽出された。

以上、本研究を通してバンコマイシン初期投与設計を行う際に、女性やBMI18.5 以下などの筋肉量の低下が疑われるような患者ではクレアチニンによる腎機能評価では、腎機能評価を過大評価していることを念頭に置き、注意深く TDM を実施する必要性が示唆された。さらに、尿中アルブミン陽性群においては初期投与設計の精度が低下することが明らかとなった。上記の患者ではより慎重に TDM や投与設計を行う事でより適切な投与量を提案できると考える。

論文目録

本研究の内容は、以下の論文に発表した。

Impact of urinary albumin excretion on the onset of adverse reactions to vancomycin hydrochloride.

Hiroshi Kimura, Akihiro Tanaka, Shinichi Watanabe, Noriaki Hidaka, Mamoru Tanaka.
International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics. 2021 Jun; 59(6): 428-432

Predictive Performance of Vancomycin Trough Concentrations in Patients With Diabetes With Microalbuminuria.

Kimura H, Shigematsu M, Tanaka A, Watanabe S, Takatori S, Tanaka M, Mizuma T, Araki H.
Therapeutic Drug Monitoring. 2017 Dec; 39(6):614-616

急性腎不全患者において塩酸バンコマイシン散経口投与により血中濃度が上昇した一症例

木村博史,

渡邊真一, 田中亮裕, 荒木博陽

愛媛県病薬会誌 113,17-19 (2013)

腎機能過大評価に影響を及ぼす因子の解析

-血清腎機能マーカーとしてのクレアチニンとシスタチンCの比較-

木村博史, 田中亮裕, 田中 守, 末丸克矢, 荒木博陽,

日本病院薬剤師会雑誌 47-7 : 853-856(2011)

参考文献

1. Charles PG, Ward PB, Johnson PD, Howden BP, Grayson ML. Clinical features associated with bacteremia due to heterogeneous vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis*. 2004;38(3):448-51.
2. Ye ZK, Tang HL, Zhai SD. Benefits of therapeutic drug monitoring of vancomycin: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2013;8(10):e77169.
3. Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, Daum RS, Fridkin SK, Gorwitz RJ, et al. Clinical practice guidelines by the infectious diseases society of america for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children: executive summary. *Clin Infect Dis*. 2011;52(3):285-92.
4. Sakoulas G, Gold HS, Cohen RA, Venkataraman L, Moellering RC, Eliopoulos GM. Effects of prolonged vancomycin administration on methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in a patient with recurrent bacteraemia. *J Antimicrob Chemother*. 2006;57(4):699-704.
5. Kullar R, Davis SL, Levine DP, Rybak MJ. Impact of vancomycin exposure on outcomes in patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia: support for consensus guidelines suggested targets. *Clin Infect Dis*. 2011;52(8):975-81.
6. Fujii S, Takahashi S, Makino S, Kunimoto Y, Nakata H, Noda N, et al. Impact of vancomycin or linezolid therapy on development of renal dysfunction and thrombocytopenia in Japanese patients. *Chemotherapy*.

2013;59(5):319-24.

7. Pritchard L, Baker C, Leggett J, Sehdev P, Brown A, Bayley KB. Increasing vancomycin serum trough concentrations and incidence of nephrotoxicity. *Am J Med.* 2010;123(12):1143-9.

8. Wunderink RG, Niederman MS, Kollef MH, Shorr AF, Kunkel MJ, Baruch A, et al. Linezolid in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nosocomial pneumonia: a randomized, controlled study. *Clin Infect Dis.* 2012;54(5):621-9.

9. Lodise TP, Patel N, Lomaestro BM, Rodvold KA, Drusano GL. Relationship between initial vancomycin concentration-time profile and nephrotoxicity among hospitalized patients. *Clin Infect Dis.* 2009;49(4):507-14.

10. Jeffres MN, Isakow W, Doherty JA, Micek ST, Kollef MH. A retrospective analysis of possible renal toxicity associated with vancomycin in patients with health care-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* pneumonia. *Clin Ther.* 2007;29(6):1107-15.

11. van Hal SJ, Paterson DL, Lodise TP. Systematic review and meta-analysis of vancomycin-induced nephrotoxicity associated with dosing schedules that maintain troughs between 15 and 20 milligrams per liter. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013;57(2):734-44.

12. Masahiro Kobayashi YT, Yusuke Tanigawara, Hiroshige Mikamo,, Toshimi Kimura SH, Tadashi Shiraishi, Toshiyuki Sakaeda and, Takakura S. Therapeutic drug monitoring survey of anti-MRSA agents in Japan. 2010;58:119-24.

13. Christiansen K CB, Ferguson J, Franks G, Garland S, Grayson L, et

al. Therapeutic guidelines: antibiotic, 14th ed., Therapeutic Guidelines Limited, Melbourne. 2010.

14. Rybak M, Lomaestro B, Rotschafer JC, Moellering R, Craig W, Billeter M, et al. Therapeutic monitoring of vancomycin in adult patients: a consensus review of 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;66(1):82-98.

15. Howden BP, Ward PB, Charles PG, Korman TM, Fuller A, du Cros P, et al. Treatment outcomes for serious infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with reduced vancomycin susceptibility. *Clin Infect Dis.* 2004;38(4):521-8.

16. Wong-Beringer A, Joo J, Tse E, Beringer P. Vancomycin-associated nephrotoxicity: a critical appraisal of risk with high-dose therapy. *Int J Antimicrob Agents.* 2011;37(2):95-101.

17. Levey AS, Berg RL, Gassman JJ, Hall PM, Walker WG. Creatinine filtration, secretion and excretion during progressive renal disease. Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study Group. *Kidney Int Suppl.* 1989;27:S73-80.

18. Coll E, Botey A, Alvarez L, Poch E, Quintó L, Saurina A, et al. Serum cystatin C as a new marker for noninvasive estimation of glomerular filtration rate and as a marker for early renal impairment. *Am J Kidney Dis.* 2000;36(1):29-34.

19. Okamoto G, Sakamoto T, Kimura M, Ukishima Y, Sonoda A, Mori N, et al. Serum cystatin C as a better marker of vancomycin clearance than serum creatinine in elderly patients. *Clin Biochem.* 2007;40(7):485-90.

20. Hoppe A, Séronie-Vivien S, Thomas F, Delord JP, Malard L, Canal P, et al. Serum cystatin C is a better marker of topotecan clearance than serum creatinine. *Clin Cancer Res.* 2005;11(8):3038-44.
21. Tanaka A, Suemaru K, Otsuka T, Ido K, Nishimiya T, Sakai I, et al. Estimation of the initial dose setting of vancomycin therapy with use of cystatin C as a new marker of renal function. *Ther Drug Monit.* 2007;29(2):261-4.
22. 舟田久, 丹羽和夫, 藤田信一, 服部絢一. 無菌室治療のための重症血液疾患患者の無菌化処置. *感染症学雑誌.* 1979; 53(4):182-204.
23. Matzke GR, Halstenson CE, Olson PL, Collins AJ, Abraham PA. Systemic absorption of oral vancomycin in patients with renal insufficiency and antibiotic-associated colitis. *Am J Kidney Dis.* 1987;9(5):422-5.
24. Sumio HIRATA, Mami MATOBA, Satoshi IZUMI, Taku FURUKUBO, Miyuki OTA, Minoru FUJITA, et al. Elevated Serum Vancomycin Concentrations After Oral Administration in a Hemodialysis Patient with Pseudomembranous Colitis. 2003. p. 87-90.
25. Thompson CM, Long SS, Gilligan PH, Prebis JW. Absorption of oral vancomycin - possible associated toxicity. *Int J Pediatr Nephrol.* 1983;4(1):1-4.
26. Levey AS, de Jong PE, Coresh J, El Nahas M, Astor BC, Matsushita K, et al. The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report. *Kidney Int.* 2011;80(1):17-28.
27. 横山 仁 他. 疫学調査 (日本腎臓学会レジストリー) 報告. 厚生労働省 科学研究費補助金 難治性疾患等克服事業 (難治性疾患等実用化研究事業)

(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 (H25 難治等(腎) 一般 001)」. 平成 25 年度総括・分担研究報告書. 2014:9-12, 141-8.

28. Usui J, Yamagata K, Imai E, Okuyama H, Kajiyama H, Kanamori H, et al. Clinical practice guideline for drug-induced kidney injury in Japan 2016: digest version. *Clin Exp Nephrol*. 2016;20(6):827-31.

29. Dieterich C, Puey A, Lin S, Lyn S, Swezey R, Furimsky A, et al. Gene expression analysis reveals new possible mechanisms of vancomycin-induced nephrotoxicity and identifies gene markers candidates. *Toxicol Sci*. 2009;107(1):258-69.

30. E WM. *Basic Clinical Pharmacokinetics 5TH EDITION*. 5th ed 2010.

31. Tanaka A, Suemaru K, Otsuka T, Ido K, Nishimiya T, Sakai I, et al. Hoek's formula, a cystatin C-based prediction formula for determining the glomerular filtration rate, is the most effective method for original adjusting the dosage of vancomycin. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2007;45(11):592-7.

32. Du Bois D, Du Bois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. 1916. *Nutrition*. 1989;5(5):303-11; discussion 12-3.

33. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*. 1976;16(1):31-41.

34. Tanaka A, Aiba T, Otsuka T, Suemaru K, Nishimiya T, Inoue T, et al. Population pharmacokinetic analysis of vancomycin using serum cystatin C as a marker of renal function. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010;54(2):778-82.

35. Yasuhara M, Iga T, Zenda H, Okumura K, Oguma T, Yano Y, et al.

Population pharmacokinetics of vancomycin in Japanese adult patients. *Ther Drug Monit.* 1998;20(2):139-48.

36. Ducharme MP, Slaughter RL, Edwards DJ. Vancomycin pharmacokinetics in a patient population: effect of age, gender, and body weight. *Ther Drug Monit.* 1994;16(5):513-8.

37. Shemesh O, Golbetz H, Kriss JP, Myers BD. Limitations of creatinine as a filtration marker in glomerulopathic patients. *Kidney Int.* 1985;28(5):830-8.

38. McCullough JM, Dielman DG, Peery D. Oral vancomycin-induced rash: case report and review of the literature. *DICP.* 1991;25(12):1326-8.

39. Almohammadi A, Shahada O, Almadani AZ, Alqayidi M. Uncommon Case of Oral Vancomycin Neurotoxicity With Sexual Dysfunction. *Cureus.* 2020;12(12):e12396.

40. Rupnik M, Wilcox MH, Gerding DN. *Clostridium difficile* infection: new developments in epidemiology and pathogenesis. *Nat Rev Microbiol.* 2009;7(7):526-36.

41. Mullish BH, Williams HR. infection and antibiotic-associated diarrhoea. *Clin Med (Lond).* 2018;18(3):237-41.

42. Yamazaki S, Nakamura H, Yamagata S, Miura G, Hattori N, Shinozaki K, et al. Unexpected serum level of vancomycin after oral administration in a patient with severe colitis and renal insufficiency. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2009;47(11):701-6.

43. 木村 博史, 田中 亮裕, 田中 守, 末丸 克矢, 荒木 博陽. 腎機能過大評価に影響を及ぼす因子の解析 血清腎機能マーカーとしてのクレアチニンとシスタチン C の比較. *日本病院薬剤師会雑誌.* 2011;47(7):853-6.

44. Katayama S, Moriya T, Tanaka S, Yajima Y, Sone H, Iimuro S, et al. Low transition rate from normo- and low microalbuminuria to proteinuria in Japanese type 2 diabetic individuals: the Japan Diabetes Complications Study (JDACS). *Diabetologia*. 2011;54(5):1025-31.
45. Moriya T, Suzuki Y, Inomata S, Iwano M, Kanauchi M, Haneda M. Renal histological heterogeneity and functional progress in normoalbuminuric and microalbuminuric Japanese patients with type 2 diabetes. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2014;2(1):e000029.
46. Wada T, Haneda M, Furuichi K, Babazono T, Yokoyama H, Iseki K, et al. Clinical impact of albuminuria and glomerular filtration rate on renal and cardiovascular events, and all-cause mortality in Japanese patients with type 2 diabetes. *Clin Exp Nephrol*. 2014;18(4):613-20.
47. Tanaka N, Babazono T, Takagi M, Yoshida N, Toya K, Nyumura I, et al. Albuminuria and reduced glomerular filtration rate for predicting the renal outcomes in type 2 diabetic patients. *Nephrology (Carlton)*. 2015;20(8):531-8.
48. Camargo EG, Soares AA, Detanico AB, Weinert LS, Veronese FV, Gomes EC, et al. The Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) equation is less accurate in patients with Type 2 diabetes when compared with healthy individuals. *Diabet Med*. 2011;28(1):90-5.
49. Rognant N, Lemoine S, Laville M, Hadj-Aïssa A, Dubourg L. Performance of the chronic kidney disease epidemiology collaboration equation to estimate glomerular filtration rate in diabetic patients. *Diabetes Care*. 2011;34(6):1320-2.
50. Silveiro SP, Araújo GN, Ferreira MN, Souza FD, Yamaguchi HM,

Camargo EG. Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) equation pronouncedly underestimates glomerular filtration rate in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2011;34(11):2353-5.

51. Laterza OF, Price CP, Scott MG. Cystatin C: an improved estimator of glomerular filtration rate? *Clin Chem*. 2002;48(5):699-707.

52. Bailie GR, Neal D. Vancomycin ototoxicity and nephrotoxicity. A review. *Med Toxicol Adverse Drug Exp*. 1988;3(5):376-86.

53. Nambiar S, Madurawe RD, Zuk SM, Khan SR, Ellison CD, Faustino PJ, et al. Product quality of parenteral vancomycin products in the United States. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012;56(6):2819-23.

54. Sinha Ray A, Haikal A, Hammoud KA, Yu AS. Vancomycin and the Risk of AKI: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016;11(12):2132-40.

55. Vandecasteele SJ, De Vriese AS. Recent changes in vancomycin use in renal failure. *Kidney Int*. 2010;77(9):760-4.

56. Rybak MJ, Abate BJ, Kang SL, Ruffing MJ, Lerner SA, Drusano GL. Prospective evaluation of the effect of an aminoglycoside dosing regimen on rates of observed nephrotoxicity and ototoxicity. *Antimicrob Agents Chemother*. 1999;43(7):1549-55.

57. Ingram PR, Lye DC, Tambyah PA, Goh WP, Tam VH, Fisher DA. Risk factors for nephrotoxicity associated with continuous vancomycin infusion in outpatient parenteral antibiotic therapy. *J Antimicrob Chemother*. 2008;62(1):168-71.

58. Lodise TP, Lomaestro B, Graves J, Drusano GL. Larger vancomycin doses (at least four grams per day) are associated with an increased

incidence of nephrotoxicity. *Antimicrob Agents Chemother.* 2008;52(4):1330-6.

59. Patel N, Pai MP, Rodvold KA, Lomaestro B, Drusano GL, Lodise TP. Vancomycin: we can't get there from here. *Clin Infect Dis.* 2011;52(8):969-74.

60. Kimura H, Shigematsu M, Tanaka A, Watanabe S, Takatori S, Tanaka M, et al. Predictive Performance of Vancomycin Trough Concentrations in Patients With Diabetes With Microalbuminuria. *Ther Drug Monit.* 2017;39(6):614-6.

61. Nishino Y, Takemura S, Minamiyama Y, Hirohashi K, Ogino T, Inoue M, et al. Targeting superoxide dismutase to renal proximal tubule cells attenuates vancomycin-induced nephrotoxicity in rats. *Free Radic Res.* 2003;37(4):373-9.

62. Oktem F, Arslan MK, Ozguner F, Candir O, Yilmaz HR, Ciris M, et al. In vivo evidences suggesting the role of oxidative stress in pathogenesis of vancomycin-induced nephrotoxicity: protection by erdosteine. *Toxicology.* 2005;215(3):227-33.

63. Satoh M, Fujimoto S, Haruna Y, Arakawa S, Horike H, Komai N, et al. NAD(P)H oxidase and uncoupled nitric oxide synthase are major sources of glomerular superoxide in rats with experimental diabetic nephropathy. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2005;288(6):F1144-52.