

バンコマイシン＋ピペラシリン・タゾバクタムと バンコマイシン＋セフェピムでは どちらが腎障害が増えるか

Risk of acute kidney injury in patients on concomitant
vancomycin and piperacillin-tazobactam compared to those
on vancomycin and cefepime

東京ベイ浦安・市川医療センター 総合内科
野田 晃成 堀内 正夫
監修 江原 淳

症例

- 70歳 女性 ADL自立、独居
- 主訴：発熱 右下肢の腫れ
- 現病歴： 15年来の糖尿病で近医に通院、インスリン治療を受けている。糖尿病性網膜症を以前に指摘され、眼科にもかかっている。来院2週前より倦怠感あり、38℃程度の発熱があった。来院12日前近医受診し、フロモックス®を5日間処方されるも改善せず。来院3日前より徐々に右下肢に発赤、腫脹が出現したがあまり痛くはなかった。症状が改善しないため外来受診した
- 既往：糖尿病 慢性腰痛
- 内服中薬剤：なし

- バイタルサイン：体温38.6℃ 血圧120/70mmHg、脈拍数110bpm整 呼吸数24bpm 意識清明
- 身体所見：右2－4足趾に潰瘍形成あり一部黒色壊死を伴う。悪臭を伴う膿の排出あり。足背にかけても発赤、腫脹が広がっていた。足部は圧痛なく、握雪感なし。足関節は腫脹なく可動域制限なし。他特記すべき異常なし
- 血液検査：WBC 18000/ μ L(band 10%) Cre 1.5mg/dL CRP 26mg/dL 肝胆道系酵素上昇なし HbA1c 9.2
- 画像所見：足部CTが撮像され、右2－3末節骨に融解像あり。軟部組織の混濁像はあるが、皮下のairや膿瘍を疑う所見なし

診断：壊死を伴うDM foot infection＋骨髓炎疑い
培養提出、HCU入院 Sepsis初期治療を開始
抗菌薬の選択は？



抗菌薬暴露があってDMで壊死もあるし、
MRSA, 緑膿菌, 嫌気性菌までカバーしな
きゃな PIPC/TAZ + VCMかなあ

最近、PIPC/TAZ + VCMのレジメンはAKI
リスクが高いって論文が出てるんだよ。
この人は腎機能悪いから気をつけた方が
いいよ。CFPM + VCMだとダメかな？



Clinical Question

- **感染症治療において、PIPC/TAZ + VCMレジメンはCFPM + VCMレジメンよりもAKIリスクが高いのか**

EBM 5 Steps

1. 疑問の定式化
2. 論文の検索
3. 論文の批判的吟味
4. 症例への適用
5. Step1-4の見直し

1.疑問の定式化

P:重症感染症の成人

E:バンコマイシン＋ピペラシリン・タゾ
バクタム（VPT）

C:バンコマイシン＋セフェピム（VC）

O:急性腎障害の発生頻度

EBM 5 Steps

1. 疑問の定式化
2. 論文の検索
3. 論文の批判的吟味
4. 症例への適用
5. Step1-4の見直し

2. 論文の検索

- Pubmedで[acute kidney injury] [piperacillin-tazobactam] [cefepime] [vancomycin] [combination therapy]で検索。
- 12件出て、6件目にヒット。(2018/2/20時)

Clinical Infectious Diseases

MAJOR ARTICLE



Risk of Acute Kidney Injury in Patients on Concomitant Vancomycin and Piperacillin–Tazobactam Compared to Those on Vancomycin and Cefepime

Bhagyashri Navalkhele,^{1,2} Jason M. Pogue,^{2,7} Shigehiko Karino,^{1,2} Bakht Nishan,² Madiha Salim,² Shantanu Solanki,² Amina Pervaiz,² Nader Tashtoush,² Hamadullah Shaikh,² Sunitha Koppula,² Jonathan Koons,² Tanveer Hussain,² William Perry,² Richard Evans,³ Emily T. Martin,³ Ryan P. Mynatt,⁴ Kyle P. Murray,⁵ Michael J. Rybak,^{2,4,6} and Keith S. Kaye^{1,2}

¹Department of Medicine, Detroit Medical Center, and ²Wayne State University School of Medicine, Detroit; ³Department of Epidemiology, University of Michigan School of Public Health, Ann Arbor; ⁴Department of Pharmacy Services, Detroit Receiving Hospital, ⁵Department of Pharmacy Services, Huron Valley Sinai Hospital, ⁶Anti-Infective Research Laboratory, Department of Pharmacy Practice, Wayne State University Eugene Applebaum College of Pharmacy and Health Sciences, and ⁷Department of Pharmacy Services, Sinai-Grace Hospital, Detroit, Michigan

EBM 5 Steps

1. 疑問の定式化
2. 論文の検索
3. 論文の批判的吟味
4. 症例への適用
5. Step1-4の見直し

Background

- 医療関連感染のempirical therapyにおいては「バンコマイシン(VCM) + 抗緑膿菌作用のある β ラクタム系」が用いられることが多い

JAMA 2014; 312: 1438-46

- この際にピペラシリン・タゾバクタム(PIPC/TAZ)やセフェピム(CFPM)が用いられることが多く、各施設のアンチバイオグラムや経済的コストなど考慮して選択される
- 薬剤の腎毒性はその判断材料の1つとして関心を集めている。

Background

- VCM単剤よりもVCM+PIPC/TAZ併用のほうが急性腎障害が多い
Pharmacotherapy 2014; 34:670-6
- VCM+CFPMよりもVCM+PIPC/TAZ併用のほうが急性腎障害が多い、というものとかわらなかったという相反する2つの研究がある
Pharmacotherapy 2014; 34:662-9
Pharmacotherapy 2016; 36:463-71
- 先行研究は症例数が十分でなく、デザインも理想的ではない

VCM+CFPMよりもVCM+PIPC/TAZのほうが腎障害は本当に多いのか？

概要

- 感染症治療においてVCM+PIPC/TAZを使用した群（VPT群）、とVCM+CFPM（VC）群において、AKIの発症率を後方視的に比較した
- VC群はVPT群と急性腎障害の増悪に関連した5つの変数(後述)に基づきマッチさせ最終的に同数の患者で比較
- 結果、急性腎障害の割合はVPT群29%、VC群11%とVPT群で多くみられた.多変量解析後、VPTのハザード比4.27(95%CI:2.73-6.68)
- 急性腎障害が発症するまでの期間も短かった(3vs5日)

Inclusion criteria

- 18歳以上
- Detroit Medical Center系列の5つの急性期3次医療機関を2011年～2013年の間に受診した患者
- VCやVPTを48時間以上使用しており、また2つの薬剤は24時間以内に併用開始している
- 同様の薬剤を複数回使用している場合は最初の使用エピソードを抜粋

Exclusion criteria

- ベースラインの血清クレアチニン $> 1.2 \text{ mg/dL}$ 、あるいは抗生剤開始時に腎代替療法が必要な患者

コホート研究における批判的吟味

- JAMA reader's guide 3rd editionには10章に害（観察研究）という項目があるが、コホート研究一般についての批判的吟味の方法は記載なし。
- BMJ reader's guide to critical appraisal of cohort study1-3を参考にした。

研究デザインの確認

- ・後方視的コホート研究である。

	コホート研究	無作為割付比較試験
対象患者	多彩な患者	極めて限定された患者
治療割り付け	医療者あるいは患者が決定	無作為に割り付け
治療(介入)結果の評価	治療後に決定することも可能 (希少な出来事も対象にできる)	治療開始前に決定される
観察期間	多くは既存のデータに基づく (後方視的研究) 長期観察が可能なことが多い	概して観察期間は短い
解析	交絡因子に対処するために多変量解析が必要	比較的シンプル

コホート研究チェックリスト

1)どのような比較がなされているか？

2)比較は臨床的な意義があるか？

3)選択バイアスと成り得る因子は何か？

4)交絡を同定する努力はされているか？

5)比較対照群における交絡の分布に関する情報はあるか？

6)解析方法は明確に記載されているか？

7)結果は妥当か？

1)どのような比較がなされているか？

- 感染症治療においてVCM+PIPC/TAZを使用した群（VPT群）とVCM+CFPM（VC）群で、AKIに関連した5項目をマッチさせた
- 5項目：抗生剤開始時点での敗血症の重症度、抗生剤開始時点でのICU入室、抗生剤の投与期間、バンコマイシンの一日投与量、腎毒性のある薬剤を併用している数
- 主要アウトカムはAKIの発症
- 多変量解析を用いてリスク因子を調整している

副次的評価項目

- VCMトラフ AKI発症までの日数

2：臨床的に意味のある比較か？

- 死亡率といったハードエンドポイントではないが、臨床的には抗菌薬選択をするうえで重要なアウトカムではある
- 副次的評価としてAKIまでの期間も吟味されており、またVCMトラフによる影響についても評価されている。

3：選択バイアスと成り得る因子は何か？

後方視的研究であり、選択バイアスは避けられない
どちらの抗菌薬を選択するかは主治医の方針による

このため、両群を前述の5つの因子で調整している

またアウトカムについては多変量解析を用いて他のリスク因子の
調整を行なっている

4：交絡となり得る因子を同定する努力はされているか？

- AKIと特に関連していそうな5項目（抗生剤開始時点での敗血症の重症度、抗生剤開始時点でのICU入室、抗生剤の投与期間、バンコマイシンの一日投与量、腎毒性のある薬剤を併用している数）については、事前に両群でマッチしている
- その他の因子について、基礎疾患、クレアチニンや白血球値、起因微生物、人工呼吸の有無、感染臓器、昇圧薬の有無、VCMトラフなどが収集されTable 1にまとめられている

5：両群の交絡の分布に関する情報はあるか？

- Table 1 にまとめられている
- 年齢、ICU滞在期間、Charlson comorbidity index, クレアチニンの基礎値、併用している腎毒性薬剤において同様のベースラインを示した。
- 結合組織病や高血圧がVC群では多い傾向があった。
- VPT群の方が敗血症性ショック、皮膚組織感染が多い傾向を示した
- バンコマイシンを初期投与量で投与されている患者の数、ローディングや維持量の中央値、バンコマイシントラフの中央値は両群で差はなかった

Table 1. Baseline Characteristics of Cohort Comparing Patients Receiving Vancomycin and piperacillin-Tazobactam Combination to Patients Receiving Vancomycin-Cefepime Combination

Variable	Vancomycin-Cefepime n = 279 (%)	Vancomycin and Piperacillin-Tazobactam n = 279 (%)	Odds Ratio (95% Confidence Interval)	PValue
Age, y ^a	56.5 ± 16.4	55.3 ± 16.8		.39
Female	153 (55)	128 (46)	0.69 (0.50-0.97)	.034
Race				<.0001
White	56 (20)	93 (33)		.0005
Black	191 (68)	175 (63)		
Others	32 (11)	11 (4)	1.98 (1.35-2.92)	
Admission source	226 (81)	242 (87)	1.53 (0.97-2.42)	.005
Home	30 (11)	31 (11)		.07
Nursing home	23 (8)	6 (2)		
Other hospital	226 (81)	242 (87)		
Height, cm ^a	170 ± 10	171 ± 11		.34
Median weight, kg	74 (63.8-90)	78.4 (66-95)		.42
Median body mass index, kg/m ²	25 (21.4-30.3)	26.5 (22.5-31.7)		.55
Comorbid conditions				
Myocardial infarction	24 (9)	13 (5)	0.52 (0.25-1.04)	.06
Congestive heart failure	36 (13)	34 (12)	0.94 (0.56-1.55)	.79
Peripheral vascular disease	26 (9)	30 (11)	1.17 (0.67-2.04)	.57
Dementia	32 (11)	23 (8)	0.69 (0.39-1.22)	.20
Chronic pulmonary disease	79 (28)	82 (29)	1.05 (0.73-1.52)	.78
Connective tissue disease	22 (8)	10 (4)	0.43 (0.20-0.94)	.03
Chronic kidney disease	10 (4)	5 (2)	0.49 (0.16-1.45)	.19
Malignant solid tumor	51 (18)	40 (14)	0.75 (0.47-1.17)	.20
Cerebrovascular disease	42 (15)	29 (10)	0.65 (0.39-1.08)	.10
Liver disease	9 (3)	15 (5)	1.70 (0.73-3.96)	.21
Diabetes mellitus	62 (22)	69 (24)	1.15 (0.77-1.70)	.48
Hypertension	177 (63)	149 (53)	0.66 (0.47-0.93)	.02
Median Charlson comorbidity index (IQR)	1 (0-3)	1 (0-3)		.21
Hospital and infection-related variables				
Systemic inflammatory response syndrome criteria ^b				
No sepsis	44 (16)	52 (19)		
Sepsis	166 (60)	159 (57)		
Severe sepsis	62 (22)	48 (17)		
Septic shock	7 (3)	20 (7)		
Any sepsis	235 (84)	227 (81)	0.82 (0.53-1.27)	.37
Severe sepsis/septic shock	69 (25)	68 (24)	0.98 (0.66-1.44)	.92
Intensive care unit stay ^b	63 (23)	58 (21)	0.90 (0.60-1.35)	.61
Mechanical ventilation ^b	43 (15)	44 (16)	1.03 (0.65-1.62)	.91
Median white blood cell count ^b	11.3 (7.7-15.5)	10.5 (7.4-14.4)	0.74 (0.53-1.04)	.08
>10	166 (60)	146 (52)		.08
Mean baseline creatinine ^c	0.86 ± 0.20	0.86 ± 0.21		.64
Median length of stay before combination therapy (IQR)	0 (0.0-3.0)	0 (0.0-2.0)		.63
Infection type and diagnosis				
Physician-diagnosis with positive culture	86 (31)	91 (33)	1.08 (0.76-1.55)	.65
Pneumonia	12 (4)	14 (5)	1.17 (0.53-2.59)	.68
Endocarditis	4 (1)	2 (1)	0.49 (0.09-2.73)	.42
Intraabdominal infection	5 (2)	9 (3)	1.82 (0.60-6.51)	.28
Skin/soft tissue infection	21 (8)	37 (13)	1.88 (1.07-3.29)	.02
Bone/joint infection	19 (7)	16 (6)	0.83 (0.42-1.65)	.60
Urinary tract infection	11 (4)	8 (3)	0.72 (0.28-1.82)	.48
Bacteremia	22 (8)	25 (9)	1.15 (0.63-2.09)	.65
Catheter-associated bloodstream infection	6 (2)	2 (1)	0.33 (0.06-1.64)	.17
Other/unknown	4 (1)	3 (1)	0.75 (0.16-3.37)	.70
Invasive infection ^d	35 (13)	32 (12)	0.90 (0.54-1.50)	.69

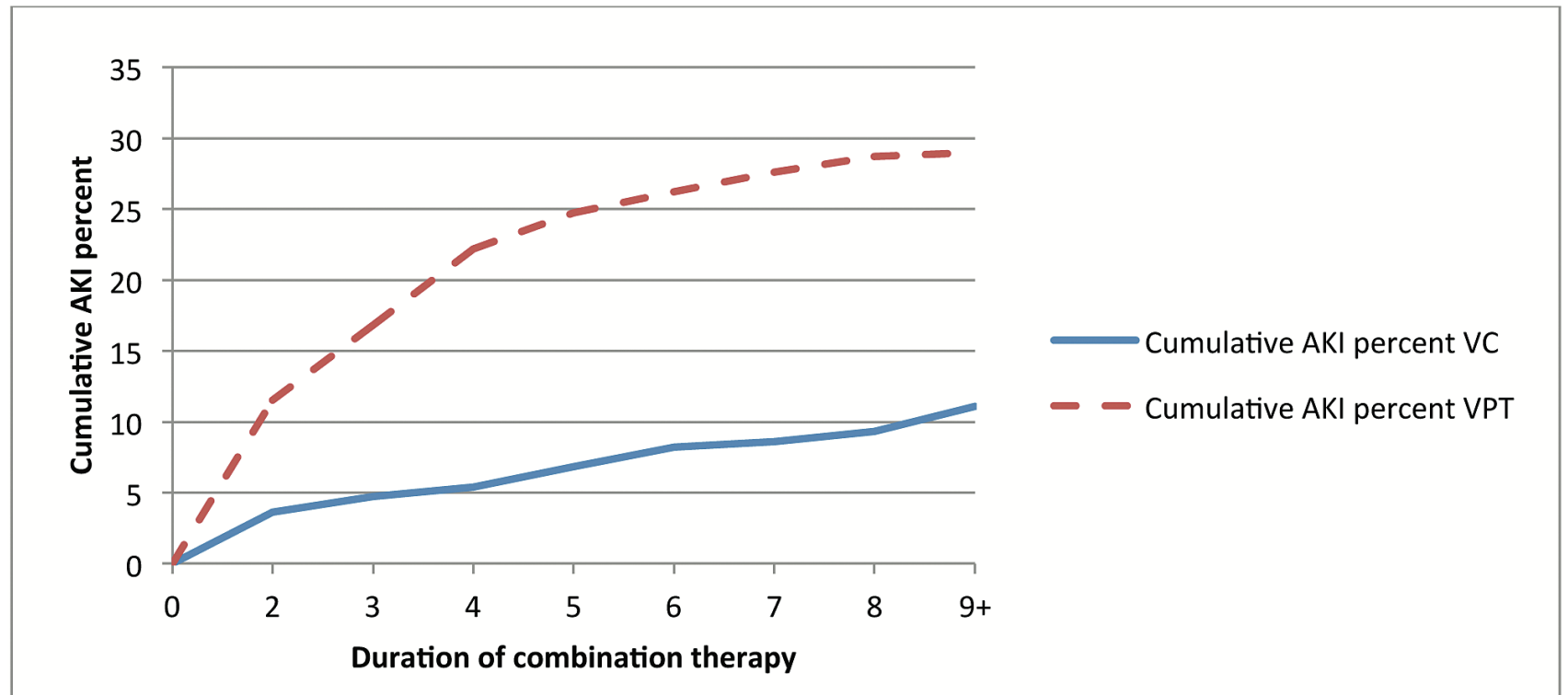
6)解析方法は明確に記載されているか？

- 記載されている
- 2群をマッチさせた上で多変量解析（ロジスティック回帰モデル）による解析がされている
- 2変量解析を行なった上で、 $p < 0.1$ のものを選択し多変量解析を行なった
- VPT群のVC群に対するリスクを算出するためにCoxの比例ハザードモデルを用いて解析した

7：結果は妥当か？

RIFLE criteriaによると81人のVPT群患者、31人のVC群患者がAKIを発症した(29.0% vs. 11.1% $p < 0.001$)

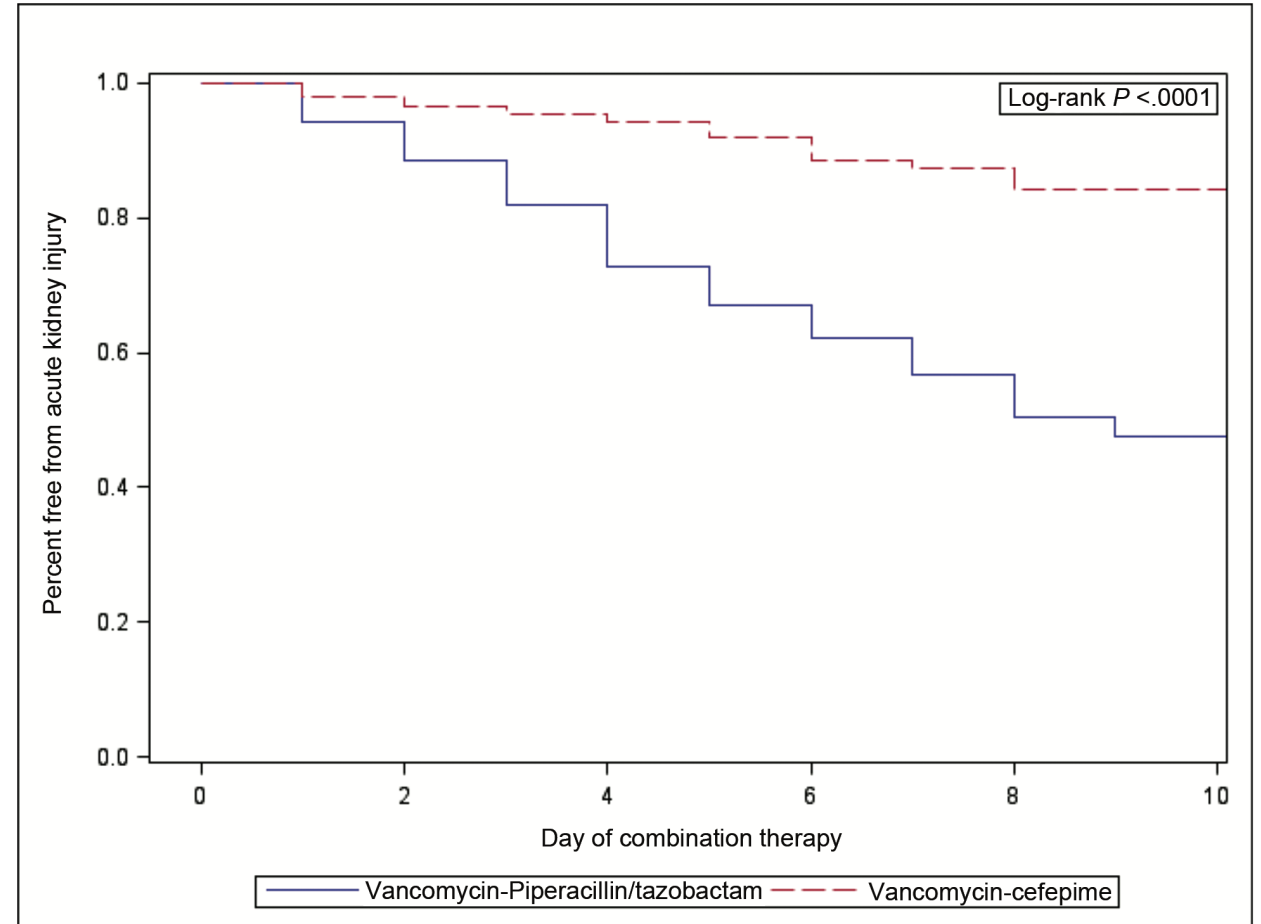
多変量解析後ではVPT群はVC群と比べハザード比4.27(95%CI:2.73-6.68 $p < 0.001$)と約4倍のAKIリスクであった

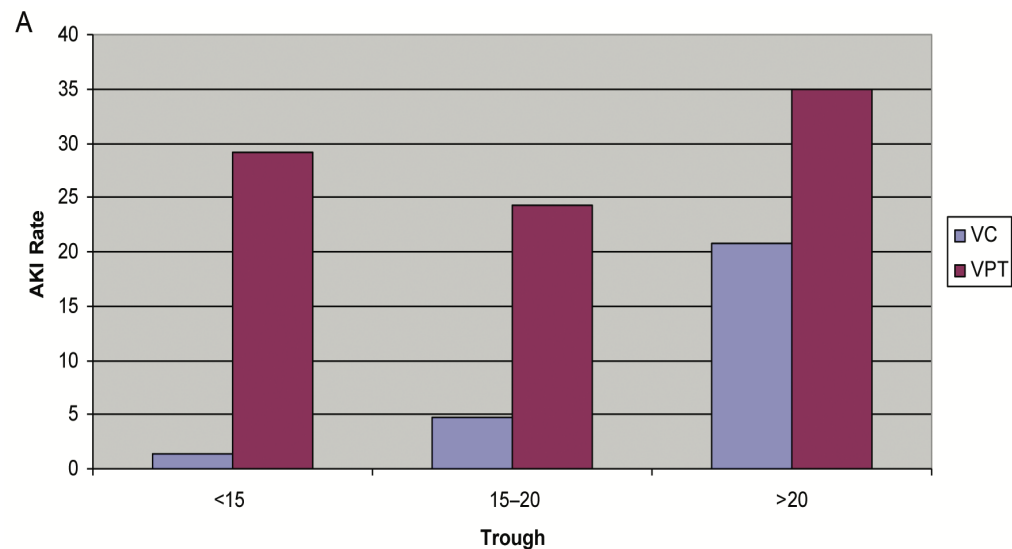


7：結果は妥当か？

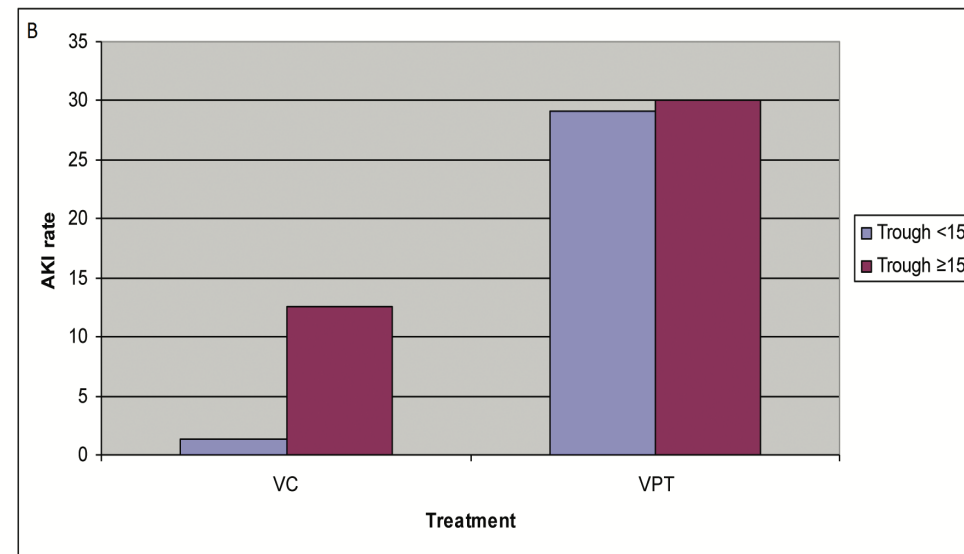
AKIを発症した患者のうちVPT群の方がより早期にAKIを発症した。その中央値はVC群で5日、VPT群で3日だった。 $(P<0.001)$

AKI発症までの時間を描出した曲線やKaplan-Meier曲線で一定してVPT群の方がVC群よりも高い発症率、より急速な発症を示した。





Median trough value	Toxicity rates	<i>P</i> value vs 15-20 mg/L	<i>P</i> value vs >20 mg/L
Vancomycin/cefepime			
<15 mg/L	1/76 (1)	0.37	0.0001
15 – 20 mg/L	4/83 (5)	NA	0.0003
>20 mg/L	16/77 (21)	0.0003	NA
Vancomycin/piperacillin-tazobactam			
<15 mg/L	23/79 (29)	0.57	0.5
15 – 20 mg/L	16/66 (24)	NA	0.2
>20 mg/L	28/80 (35)	0.2	NA



	<15 mg/L	≥15 mg/L	<i>P</i>
Vancomycin/cefepime	1/76 (1)	20/160 (13)	0.003
Vancomycin/piperacillin-tazobactam	23/79 (29)	44/146 (30)	1.0

B:VCMのトラフの中央値<15mg/Lと
 ≥15mg/LでのAKIの発症率

A:VCMのトラフとAKIの発症率

Impact of Vancomycin trough on AKI

- バンコマイシントラフの中央値や、トラフの値が15あるいは20mg/Lを超えた患者の数は両群で差がなかった。
- 興味深いことにVPT群ではバンコマイシンのトラフとAKIの間には関連が見られなかった。
- 逆にVC群ではバンコマイシンのトラフとAKIの間に直接の関連がみられた。
- $<15\text{mg/L}$ では1%、 $>15\text{mg/L}$ では13%でAKIを発症した (P=0.003)

Limitation

- 単一機関の後ろ向きコホート研究であり、両群が完全に同等のベースラインといえない 交絡についても可能な範囲で調整したがバイアスが残存している可能性がある
- CFPMよりPIPC/TAZが選択される背景として、嫌気性菌感染が疑われる、または外せないような状況があるのかもしれない
- ICU患者が全体の20%しかいないため、ICU患者にそのまま適応できないこと
- 腎障害のある患者を最初から除外していること（腎障害のある患者は重要なAKIの発症リスク群である）

EBMの実践 5 steps

Step1 疑問の定式化 (PICO)

Step2 論文の検索

Step3 論文の批判的吟味

Step4 症例への適用

Step5 Step1-4の見直し

研究患者は自身の診療における患者と似ていたか？

- ・感染症でPIPC/TAZ + VCMを使用している点
- ・異なる点：もともと腎機能障害がある（ここは重要）

患者にとって重要なアウトカムはすべて考慮されたか？

- ・ AKIは重要なアウトカムであるが、感染症を乗り切ってSurviveできるかがもっとも重要である
 - ・ そういう意味で、AKIのリスクがあるとしても嫌気性菌カバーが必要ならせねばならない（外すことで死亡率↑）

見込まれる治療の利益は、考えられる害やコストに見合うか？

- ・本研究では、利益はAKIリスクを減らすことだが、潜在的な害としては嫌気性菌カバーが弱くなることである。
- ・ゾシン[®] 4.5g 1日4回 の薬価 7732円 vs
- ・マキシピーム[®] 2g 1日2回（本邦の保険最大容量） 3216円

本症例は壊死を伴うDM foot infectionでMRSA, 緑膿菌に加え嫌気性菌カバーが必要と考えPIPC/TAZ+VCMを選択した

AKIのリスクを念頭に置き、連日薬剤のdoseを腎機能で調整、また腎毒性のある薬剤を使用しないことを徹底し加療することとした

本研究の臨床への一般的適応

- PIPC/TAZ+VCMは重症例にはしばしば選択されるレジメンだが、AKIのリスクが高いことが示された。
- 培養の結果が分かり次第適切な時期にde-escalationや中止を行うことをより積極的に考えたい
- VCMを使用するときはPIPC/TAZ以外の薬剤を選択することも考慮されるかもしれない
- 特に嫌気性菌カバーが不要の場合でかつ緑膿菌カバーの場合はPIPC/TAZよりもCFPMの方がよいかもしれない

EBMの実践 5 steps

Step1 疑問の定式化 (PICO)

Step2 論文の検索

Step3 論文の批判的吟味

Step4 症例への適用

Step5 Step1-4の見直し

STEP 1-4の見直し

STEP1 疑問の定式化

PIPC/TAZ+VCMは他のレジメンよりAKIリスクが高いか

STEP2 論文の検索

Pubmedを用いて短時間で見つけることが出来た。

STEP3 論文の批判的吟味

後ろ向きコホート研究であるが、背景因子の調整、多変量解析による調整がなされており、また結果の度合いが大きく(ハザード比4.27) 臨床的に意義の大きい研究である

STEP4 情報の患者への適応

もともとCKDがある点が論文と異なる。AKIリスクがあることを認識しつつ PIPC/TAZ+VCMを使用することとした

まとめ

- PIPC/TAZ+VCMのレジメンはCFPM+VCMと比較して約4倍AKIリスクが高い
- 同レジメンを選択する際はその点に留意して使用する、また嫌気性菌カバーが不要な場合CFPM+VCMを代替レジメンとして考慮する