HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	Piperacillin/tazobactamの副作用および相互作用に関する疫学研究［論文内容及び審査の要旨］
Author(s)	門村, 将太
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(臨床薬学)
Dissertation Number	甲第14670号
Issue Date	2021-09-24
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/83419
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Shota_Kadomura_abstract.pdf, 論文内容の要旨

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

学 位 論 文 内 容 の 要 旨

博士の専攻分野の名称　博士（臨床薬学）　氏　名　　門村　将太

学 位 論 文 題 名

Piperacillin/tazobactam の副作用および相互作用に関する疫学研究

【序論】

医薬品の副作用および相互作用は、患者の健康を脅かし、入院期間延長や医療費増大を招く。また、副作用に関する報告は、抗菌薬が抗血栓薬に次いで多い。

Piperacillin/tazobactam（PIPC/TAZ）は、医療関連肺炎、腹腔内感染、発熱性好中球減少症などの診療ガイドラインで推奨され、汎用されている。また、PIPC/TAZ は広域抗菌薬の中で使用量が多い一方、薬剤有害事象の発生率も高い。PIPC/TAZ の薬剤有害事象は、過敏症や好中球減少が広く知られる一方、急性腎障害（AKI）や相互作用について適正使用に必要な情報が不足している。PIPC/TAZ は vancomycin（VCM）との併用により AKI のリスクが高まるが、PIPC/TAZ 単剤の AKI 発症の危険因子や発症時期は明らかでない。また、warfarin 服用患者において、抗菌薬はプロトロンビン時間国際標準比（PT-INR）の延長や出血を増加させるが、PIPC/TAZ に関する報告はほとんどない。さらに、PIPC/TAZ は methotrexate（MTX）投与患者において MTX クリアランスを低下させた症例報告があるが、その相互作用について定量的評価はされていない。

本研究では、PIPC/TAZ の副作用および相互作用の実臨床における検証を目的として、PIPC/TAZ の AKI 発症と warfarin との相互作用について後方視的疫学調査を行った。また、High-dose MTX（HD-MTX）施行患者における PIPC/TAZ との相互作用について、医療データベース（DB）を用いて検証した。

【結果および考察】

1. PIPC/TAZ 投与患者における AKI

本検討では、VCM との併用で AKI が増加しなかったと報告されている cefepime（CFPM）を対照として、AKI の発症を比較した。AKI の評価は、Acute Kidney Injury Network の診断基準を用いた。対象患者は、独立行政法人地域医療機能推進機構札幌北辰病院（当院）において、PIPC/TAZ または CFPM を 2 日間以上投与され腎機能検査が行われた患者で、年齢、性別などに加え、AKI の危険因子となる合併症や併用薬を調査した。

調査患者は PIPC/TAZ 群 163 名、CFPM 群 103 名で、AKI 発症率は PIPC/TAZ 群 8.6%（14 名）で CFPM 群 0.9%（1 名）に対しオッズ比 9.53 と有意に高いことが明らかとなった。また、AKI 発症までの期間は、PIPC/TAZ 群が中央値 4 日間で CFPM 群 12 日間よりも早く、log-rank 検定で 2 群間に有意差がみられた。さらに、多変量ロジスティック回帰分析により、慢性腎臓病（CKD）、糖尿病および PIPC/TAZ が AKI の独立危険因子であることが明らかとなった。

以上の結果より、PIPC/TAZ 投与患者における AKI 発症の危険因子および発症時期が明らかとなり、投与中に腎機能を注意深くモニタリングする必要性が示唆された。

2. PIPC/TAZ と warfarin との相互作用

本検討では、warfarin 服用患者における PIPC/TAZ 投与後の PT-INR 上昇、warfarin の減

量あるいは中止、出血、輸血およびビタミンK投与を調査した。対象患者は、当院において、PIPC/TAZを3日間以上投与され、PIPC/TAZ投与前後にPT-INRが測定されたwarfarin服用患者とし、合併症、併用薬なども合わせて調査した。

調査患者は15名、全例が高齢者で、CKDの罹患が86.7%と高かった。PT-INR上昇は73.3%（11名）で認められ、PIPC/TAZ投与後のPT-INRは中央値2.22と、投与前1.90と比較して有意に上昇していた。そのうち、出血リスクが高まるPT-INR 4.0を超過したPT-INR過延長は20%（3名）に見られた。また、出血、輸血、ビタミンK投与は各6.7%（1名）で見られた。PT-INR過延長を認めた患者は、いずれもCKDを合併し、warfarinと相互作用の報告があるamiodaroneまたはindomethacinを併用していた。

以上の結果より、PIPC/TAZはwarfarin服用患者において抗凝固作用に影響することから、出血リスクが高まる可能性があり、頻回のPT-INR測定の必要性が示唆された。

3. PIPC/TAZとHD-MTXとの相互作用に関するDBを用いた薬剤疫学研究

HD-MTX療法では、MTX投与後の血中濃度を速やかに低下させ毒性の軽減を図るため、利尿のための大量輸液、尿アルカリ化のための重炭酸やacetazolamide、そして、leucovorin（LV）投与が推奨されている。通常、LV投与量および投与期間はプロトコルで定められているが、投与後24、48、72時間のMTX濃度が目標値より高い場合に増量する必要がある。HD-MTX投与患者においてPIPC/TAZ投与によりMTX排泄遅延を生じた報告があるが、この相互作用を単施設で検証することは難しい。

そこで本検討では、医療ビッグデータの一つであるレセプトDBを利用した。レセプトDBは医療施設や入院外来を問わず多数の患者の医学診断名や投薬を含む医療処置を把握できる一方、臨床検査値や血中MTX濃度といったデータが利用できない。そのため、LVをMTX排泄遅延の代替指標とし、相互作用を生じなかった報告があるCFPMとともに症例内比較調査を行った。対象患者は、JMDC株式会社のレセプトDBにおいて、HD-MTX投与day1-3にPIPC/TAZまたはCFPMが投与された併用エピソードと、それらの抗菌薬の併用がない単独エピソードの両方が得られた者とした。主要評価項目はLV投与期間および累積投与量とした。また、主傷病名、抗悪性腫瘍剤、尿アルカリ化薬、腎障害リスク薬、MTXとの相互作用の報告がある薬剤などを調査した。

調査患者はPIPC/TAZ群3名、CFPM群16名で、いずれの群の主傷病名も白血病または悪性リンパ腫であった。PIPC/TAZ群において、併用および非併用エピソードにおけるLV投与期間はいずれも中央値3日間と同等で、累積投与量は中央値288.0 mg対219.0 mgで有意差は無かった。一方、CFPM群において、LV投与期間は中央値3日間対4日間で有意差はなく、累積投与量は中央値169.5 mgおよび258.0 mgで有意ではないが併用エピソードで少ない傾向を示した。

以上の結果より、PIPC/TAZは症例報告の結果と反して、CFPMと同様にLV投与期間および累積投与量の増加を認めなかったことから、HD-MTX患者において必ずしもMTX排泄遅延を生じるわけではないことが示唆された。今後、LVだけでなく、さらなる指標を用いて検討する必要がある。

【結論】

本研究で得られた成果を示す。

1. PIPC/TAZはAKIの独立危険因子であり、CFPMと比較してAKIのリスクが高く、また早期に発症がみられる。
2. PIPC/TAZは、warfarin服用患者における抗凝固作用を増強させ、出血のリスクが高くなる可能性がある。
3. PIPC/TAZは、HD-MTX投与患者においてMTX排泄遅延を必ずしも生じさせない。