



Title	高齢者に対する適切な薬物投与設計のための体組成を考慮した腎および肝機能の評価 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	蕪木, 素代子
Citation	北海道大学. 博士(臨床薬学) 甲第14409号
Issue Date	2021-03-25
Doc URL	http://hdl.handle.net/2115/81518
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	theses (doctoral - abstract and summary of review)
Additional Information	There are other files related to this item in HUSCAP. Check the above URL.
File Information	Soyoko_Kaburaki_abstract.pdf (論文内容の要旨)



[Instructions for use](#)

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 蕪木 素代子

学位論文題名

高齢者に対する適切な薬物投与設計のための体組成を考慮した腎および肝機能の評価

高齢者では若年者と比較して薬物による有害事象の頻度が高い傾向にあり、その要因として多剤併用や生理機能の低下に伴う薬物動態の変化などが挙げられる。体内へ投与された薬物は主に未変化体のまま腎臓から排泄される腎排泄型薬物と、肝臓で代謝を受けた後に排泄される肝代謝型薬物に大別される。したがって、腎および肝機能の正確な評価は薬物投与設計には重要となる。この薬物動態に影響を及ぼす因子として、特に高齢者においてはサルコペニアが近年着目されている。サルコペニアは、加齢、疾患、低栄養、不動等により筋肉量が減少する症候であり、また体組成の変化を伴うとされるため、高齢者の体組成を反映する概念と言える。したがって、体組成変化と腎機能や肝機能の加齢による変化との関連性を考慮することは正確な機能評価につながると考えられる。臨床における腎機能評価には迅速かつ簡易的な腎機能推定式を用いるケースが多い。しかし、推定式を用いた腎機能予測では特に高齢者において実測値との誤差が生じるリスクが懸念されており、高齢者に対する薬物投与設計の課題となっている。一方、肝代謝能を定量的に評価する手法は臨床において確立されておらず、肝代謝型薬物の明確な減量基準は定められていない。以上の現状を踏まえ、高齢者に対する適切な薬物投与設計のためのエビデンスの構築を目的として、体組成を考慮した腎および肝機能の評価を行った。

はじめに高齢者を多く含む母集団を対象に、予測性の向上のために腎機能推定式の係数部分を補正した。本検討では、臨床で腎機能の指標として用いられるクレアチニンクリアランス (CCr) の予測に汎用されている Cockcroft-Gault (CG) 式および日本人を対象に作成された Orita-Horio 式に着目した。式による予測の偏り（正確度）や精度は実測値との誤差の指標である平均誤差 (ME) および平均絶対誤差 (MAE) を用いて評価した。CG 式は欧米人を対象に作成された式であるが、本母集団において元の CG 式による CCr 推測値は実測値に対し過小評価されており、年代の上昇に伴い乖離が大きくなる傾向を示した。式の補正により CG 式の係数部分が元の 140 に対して 160 と算出されたことから、日本人では欧米人と比較して年齢、血清クレアチニン値、体重が同一の場合、CCr 値が高い可能性が示された。また、元の CG 式による推測値は女性では男性の 0.85 倍であるのに対し、式の補正により 0.96 倍と算出されたことから、本検討において加齢に伴い男女の腎機能の差は少なくなる傾向が示された。腎機能予測の際に、誤差の原因の一つとなる体重については、肥満度を考慮した補正体重を用いることで予測性が向上した。式の補正により、40 歳以上の年代別のグループにおいて、元の CG 式と比較して MAE が有意に低下し、CCr の予測性が改善した。また Orita-Horio 式についても式の補正により予測性の改善が認められた。

続いて補正腎機能推定式を別の母集団に適用することで、補正式の外的妥当性を評価した。再検証の母集団において、元の CG 式は 64 歳以下の若年層において予測性が高かったのに対し、65 歳以上の高齢者を含む年代では補正 CG 式において予測性が高い結果が得られた。補正式による相対誤差が 50%以上の群では 10%以内の群と比較して血清アルブミン値 (Alb) が有意に低いことが判明したため、Alb が因子として含まれる腎機能推定式である MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) 式を用いて検討したが、その予測性は低い結果となった。そこで、腎機能の予測性が低くなる可能性の高い Alb のカットオフ値 (<3.10 g/dL) を算出することで、補正式による予測が適合しない患者背景を抽出した。Alb の低下は筋肉量の低下とも関連することが報告されており、補正式の予測誤差が大きくなる原因として、Alb の低下にみられる体組成変化との関連が示唆された。

高齢者では筋肉量の減少や脂肪の蓄積等により体組成変化が起こりやすいが報告されており、上記の検討において補正式による予測性が低下する原因として体組成の影響が示唆された。そこで、補正式による予測性のさらなる向上を目的とし、CCr 実測値および体組成が測定された患者を対象に、体組成の影響を考慮した腎機能推定式の再構築を行った。腎機能予測に影響を及ぼす体組成項目を推定するため、CCr 実測値を従属変数、体組成項目を独立変数として単回帰分析を行ったところ、体脂肪率 (%) および浮腫の指標である細胞外液/体水分量比 (ECW/TBW) が有意な ($p < 0.05$) 独立変数として抽出された。そこでこれら体組成項目および補正式による予測値を独立変数、CCr 実測値を従属変数として男女別に重回帰式を作成した。CG 式あるいは Orita-Horio 式について、元の腎機能推定式 (control)、先の検討により導出した補正式、補正式にさらに ECW/TBW を考慮した重回帰式 (i)、ECW/TBW に加えて体脂肪率を考慮した重回帰式 (ii) の4種の式について、CCr 実測値の予測性を評価した。男性において元の CG 式に対し、補正 CG 式、重回帰式 (i)、(ii) の順に MAE が低下する傾向が認められた。また 65 歳以上の高齢男性において、補正 CG 式および体組成を考慮した重回帰式は元の CG 式 (control) と比較して相対誤差が 30% 以内に含まれる人数が有意に増加した。一方、女性では体組成を考慮することで、元の式と比較して予測性が改善する傾向が見られたが有意差は認められなかった。今回対象となった女性の被検者の年齢が比較的若年であったことから、体組成を考慮した腎機能予測を行わなくても予測性が比較的高い可能性が考えられた。

肝代謝能の評価については、薬物代謝能の定量的評価方法の検討および高齢者で起こりうる体組成変化や握力の低下等を伴うサルコペニアに着目し、薬物代謝酵素の活性変動との関連を検討した。本検討で着目した体組成項目は、サルコペニアの診断基準として用いられる骨格筋指標 (SMI) や握力 (HGS) の他に体脂肪率や脂肪肝指標 (HSI) を選択した。また本検討では主要な薬物代謝酵素のうち cytochrome P450 (CYP) 2C19 および 3A4 に着目し、それぞれの活性を評価するためのプローブ薬物としてランソプラゾール (LPZ) およびニフェジピン (NIF) を設定した。本検討では患者への侵襲性が低い検査時の残余血を使用する手法を採用した。CYP2C19 のプローブ薬物の LPZ 服用男性で、サルコペニア群 (SMI, HGS いずれも低下) や SMI, HGS いずれか一方が低下している群は正常群と比較して有意に CYP2C19 活性が低下していた。この活性低下は男性のみで認められた。また、LPZ 服用患者では HSI が高い群において正常群と比較して CYP2C19 活性が有意に低下していた。CYP3A4 のプローブ薬物である NIF 服用の患者において、SMI がサルコペニア該当基準まで低下している群では、正常群と比較して CYP3A4 活性が有意に低下していた。以上の結果から、加齢に伴う体組成の変化による CYP 活性への影響は性別や分子種の差により異なる可能性が示された。

本研究により、高齢者を対象とした腎機能推定式の補正を行うことで予測性が向上した。さらに補正腎機能推定式による予測誤差が大きくなる原因として体組成の影響が示唆され、体組成の影響を加味した補正腎機能推定式を構築した。また、主要な肝薬物代謝酵素である CYP 2C19 および 3A4 の活性変動と骨格筋指標の関連が示された。これらの結果は高齢者に対する薬物投与設計において有用であることが期待できる。