



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
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
DOI	10.14943/doctoral.k14409
Doc URL	http://hdl.handle.net/2115/84558
Type	theses (doctoral)
File Information	Soyoko_Kaburaki.pdf



[Instructions for use](#)

博士学位論文

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

蕪木素代子

北海道大学大学院生命科学院

臨床薬学専攻

薬物動態解析学研究室

2021年3月

目次

序論.....	1
略語表.....	3
第一章 高齢者における腎機能推定式による推測値と実測値の乖離および補正法の確立.....	5
第一節 緒言.....	5
第二節 方法.....	6
第一項 対象患者.....	6
第二項 身体測定、CCr 実測値の測定および血液学的検査.....	6
第三項 腎機能推定式.....	6
第五項 統計解析.....	8
第三節 結果.....	9
第一項 対象患者.....	9
第二項 各腎機能推定式による腎機能予測の正確性の比較.....	12
第三項 フィッティングによる CCr 予測式の補正.....	16
第四項 年齢と Cr 排泄量の関連.....	19
第五項 Cr 排泄量と BMI の関連.....	20
第四節 考察.....	21
第五節 小括.....	23
第二章 補正腎機能推定式の外的妥当性の検証.....	25
第一節 緒言.....	25
第二節 方法.....	26
第一項 対象患者.....	26
第二項 身体測定、実測 CCr 測定および血液検査.....	26
第三項 腎機能推定式.....	27

第四項	腎機能推定式の予測性の比較	28
第五項	補正腎機能推定式に影響を及ぼす因子の解析	28
第六項	補正腎機能推定式に影響を及ぼす因子のカットオフ値の算出	28
第七項	統計解析	28
第三節	結果	29
第一項	対象患者	29
第二項	二施設間の補正前後の腎機能推定式の予測性	30
第三項	補正腎機能推定式に影響を及ぼす因子の抽出	33
第四項	Alb の腎機能予測への影響	36
第五項	腎機能の予測性低下の可能性の高い Alb のカットオフ値算出	38
第四節	考察	39
第五節	小括	40
第三章	高齢者における腎機能評価に及ぼす体組成の影響解析	42
第一節	緒言	42
第二節	方法	43
第一項	対象患者	43
第二項	身体測定、体組成測定、実測 CCr 測定および血液学的検査	43
第三項	腎機能推定式	44
第四項	回帰分析	45
第五項	統計解析	45
第三節	結果	46
第一項	対象患者	46
第二項	単回帰分析	47
第三項	重回帰分析	49

第四項	体組成測定項目の影響を加味した補正腎機能推定式による腎機能予測.....	52
第四節	考察.....	61
第五節	小括.....	64
第四章	高齢者における肝薬物代謝能と体組成の関連.....	66
第一節	緒言.....	66
第二節	実験材料および実験方法.....	67
第一項	プローブ薬物.....	67
第二項	肝薬物代謝能評価.....	67
第三項	対象患者および収集項目.....	67
第四項	体組成の測定および体組成項目.....	68
第五項	プローブ薬物の未変化体および代謝物の血中濃度測定.....	69
第六項	統計解析.....	74
第三節	結果.....	75
第一項	対象患者.....	75
第二項	LPZ 服用患者における CYP2C19 活性と体組成の関連.....	78
第三項	NIF 服用患者における CYP3A4 活性と体組成の関連.....	83
第四節	考察.....	85
第五節	小括.....	87
総括.....		89
引用文献.....		92

序論

公衆衛生の向上や医療の進歩により、本邦の平均寿命は年々延長している。2020年における日本の総人口に占める65歳以上の割合は28.7%であり、そのうち75歳以上の割合は14.9%とされ^[1]、日本は世界トップクラスの長寿国となっている。超高齢社会とされる我が国において、75歳以上の平均服用薬剤数は4.57種類であり、7種類以上の薬剤を服用している患者は23.9%に及び^[2]、多剤併用（polypharmacy）は有害作用の発現頻度増加などの観点から問題視されている。さらに、polypharmacyに加え、高齢者では生理機能の低下に伴う薬物動態の変化等により、若年者と比較して、薬物の有害事象の頻度が多い傾向にある。しかし、医薬品の開発は主に高齢者を除く健常成人を対象として臨床試験が行われるため、高齢者の薬物投与設計の適用に関するデータが乏しいのが現状である。

体内へ投与された薬物は肝臓で代謝を受けず未変化体のまま腎臓から排泄される薬物（腎排泄型薬物）と肝臓での代謝を受けた後に排泄される薬物（肝代謝型薬物）に大別される。薬物の投与量は薬効と副作用や毒性発現を考慮して設定されるが、生理機能が低下している高齢者ではその機能に合わせた投与量調節が必要である。したがって、高齢者の薬物治療を適正に行うためには、薬物動態に大きく関与する腎臓や肝臓の生理機能を正確に評価することが重要である。

高齢者における薬物動態の変化の要因として、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る「サルコペニア」^[3]が近年着目されており、本邦の85歳以上におけるサルコペニアの該当率は60%を占めると報告されている^[4]。また、サルコペニアは筋肉量、脂肪量、水分量等の体組成の変化を伴うため、高齢者の体組成を反映する概念といえる。サルコペニアは高齢者の薬物動態に影響を及ぼすことが指摘されており、薬物動態に大きく関与する腎臓や肝臓の機能への影響を正確に評価することで、より適切な薬物投与設計へつながると考えられる。

臨床において迅速で簡易的に腎機能を把握するための腎機能推定式として、性別、年齢、体重、血清クレアチニン値（SCr）からクレアチニンクリアランス（CCr）を推測するCockcroft-Gault式（CG式）^[5]が汎用されている。しかし、CG式による腎機能予測は特に高齢者においてCCr実測値との乖離が指摘されており、その原因として式に適用するパラメーターが加齢の影響を受けることが考えられる^{[6],[7]}。SCrは筋肉の代謝産物であり、筋肉量の影響を受け、高齢者や疾患で筋肉量が減少している場合、腎機能を過大評価する可能性が指摘されている。また、加齢に伴い脂肪が蓄積するため、SCrが同じ患者の場合、体重が大きい患者では腎機能を過大評価する可能性がある。したがって、腎機能推定式を使用する際は体重の補正の検討が必要となるが、これだけでは不十分である。筋肉量の減少はSCrの低下につながるが、筋肉量が減少しているにも関わらず、浮腫等で体重の減少があまり見られない患者では、体重変化のみで正確な病態を把握できないと言えない。このように体組成の変化は腎機能予測へ大きな影響を及ぼすことが予測されるため、これらの変化を考慮した腎機能予測が必要である^{[8]-[10]}。

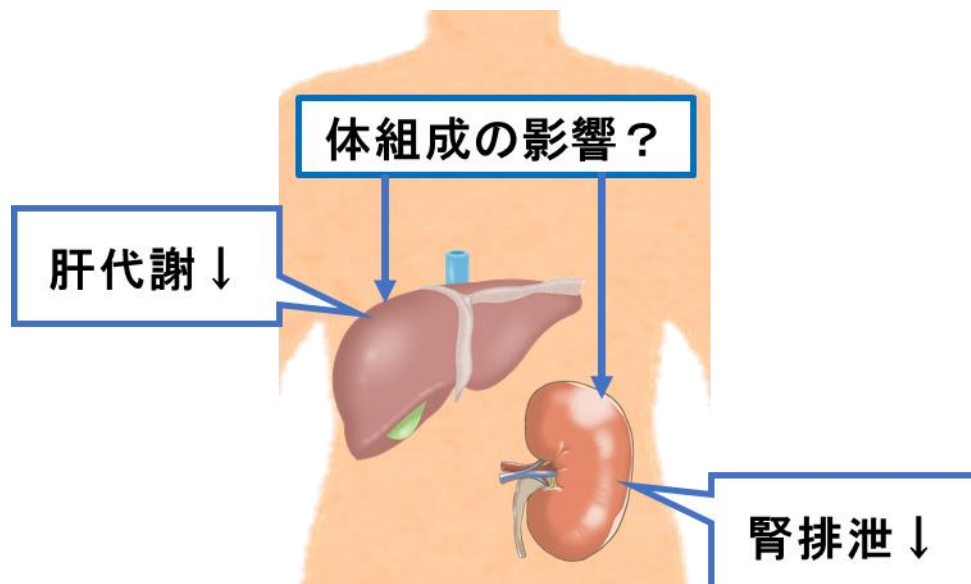
一方、肝臓で代謝を受ける薬物は、代謝により水溶性が高くなり、腎臓からの排泄が促進される。薬物代謝酵素であるcytochrome P450（CYP）は薬物代謝過程に関与する酵素であるが、この酵素には遺伝子多型が認められている^{[11],[12]}。しかしながらCYPによる代謝活性は遺伝子多型が認められなくても、医薬品の併用や食事、嗜好品の影響を受けるため、個人差が大きい。した

がって、個人の薬物代謝能を正確に評価することは肝代謝型薬物の適切な投与設計につながると考えられるが、臨床において肝代謝能を定量的に評価する臨床検査値や推定式は未だ確立されていない^{[13], [14]}。現在までに、肝の薬物代謝能を評価する実験的手法として「カクテル法」^{[15]-[18]}が開発されている。この手法は被検者に薬物代謝酵素の基質となるプローブ薬物を投与し、未変化体に対する代謝物の血中濃度時間曲線下面積（AUC）の比を算出することで肝代謝能を評価する手法である。しかし、この手法は現在臨床で必ずしも一般的に投与されない薬物を使用するため、被検者に不必要な薬物を投与しなければならないことや複数回の採血が必要であり、実際に患者に応用することは難しい。

第一章から第三章では高齢者における正確な腎機能評価のために、高齢者を多く含む母集団の臨床データを用いて、既存の腎機能推定式による予測誤差を評価し、予測性が向上するように推定式の補正を行った。さらに補正を行った腎機能推定式の予測性に関する外的妥当性を検証するとともに、腎機能予測を行う際に予測誤差が大きくなる患者の特徴を検討した。また、腎機能に影響を及ぼす体組成を考慮した腎機能推定式の構築を行った。以上により、高齢者において、より正確な腎機能予測を行うために式の補正や選択方法を提案した。

第四章では、肝代謝能評価のためのプローブ候補薬物を、臨床で既に患者に投与されている薬物の中から抽出し、それら薬物を服用している患者の検査時の残余血を用いて肝薬物代謝能の定量的評価方法を検討した。さらに、高齢者の体組成変化に着目し、その変化と薬物代謝酵素の活性変動との関連を検証することにより、高齢者における肝代謝型薬物の投与設計の一助となることを目指した。

本研究を通して、高齢者における適切な薬物投与設計に必要な生理機能の正確な評価のためのエビデンス構築を試みた。



略語表

本論文では以下の略語を用いた。

ABW (adjusted body weight): 補正後体重

Alb: 血清アルブミン値

ALT: アラニンアミノ基転移酵素

AST: アスパラギン酸アミノ基転移酵素

AUC (area under the curve): 血中濃度時間曲線下面積

AWGS: Asian working group for sarcopenia

BMI: Body mass index

BSA (Body surface area): 体表面積

BUN: 血中尿素窒素

BW: (実測) 体重

CCr: クレアチンクリアランス

CG: Cockcroft-Gault

CKD (Chronic kidney disease): 慢性腎臓病

CKD-EPI: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration

Cr: クレアチニン

CRP: C 反応性タンパク

CW: 補正体重

CYP: cytochrome P450

GFR: 糸球体ろ過速度

HGS (Handgrip strength): 握力

HSI (Hepatic steatosis index): 脂肪肝指標

IBW: 理想体重

LPZ: ランソプラゾール

LSM (Limb skeletal muscle mass): 四肢筋肉量

MAE (Mean absolute prediction error): 平均誤差

MDRD: Modification of Diet in Renal Disease

ME (Mean prediction error): 平均絶対誤差

MR (Multivariable regression): 重回帰式

NIF: ニフェジピン

RE (Relative error): 相対誤差

ROC (Receiver operating characteristic)

SCr: 血清クレアチニン値

SMI (Skeletal muscle mass index): 骨格筋指標

UCr: 尿中クレアチニン値

γ -GTP: γ -グルタミルトランスフェラーゼ

第一章 高齢者における腎機能推定式による推測値と実測値の乖離および補正法の確立

第一節 緒言

加齢に伴い生理機能は低下するため、高齢者の薬物治療にはその機能に応じた投与量の調節が求められる。高齢者では特段腎疾患が無くても腎機能は低下する傾向にあるため、特に腎排泄型薬物の体内動態への影響が懸念されている^{[19],[20]}。腎排泄型薬物の投与量決定には正確な腎機能評価が重要となる。しかし、24時間蓄尿により測定されたCCr^[21]はおおよそ正確ではあるものの、緊急時や特に小児や高齢者など長時間の蓄尿が困難な患者においては測定が難しいケースも多い^[22]。したがって、より迅速で正確な腎機能の把握は薬物の投与量決定のために重要となる。そのため臨床では、簡易的な腎機能評価として性別、年齢、体重、SCr からCCrを予測するCG式^[5]が汎用されている。しかしながらCG式は18-92歳の249名の欧米人を対象として確立された式であり、高齢者におけるデータが少なく、特に後期高齢者の人数は十分とは言えない。また、SCrは筋肉量、運動、栄養状況の影響を受けるため、高齢者におけるCG式による推測値は、実測値と乖離する傾向にあることが報告されている^{[6],[7]}。一般的に高齢者では筋肉量の減少に伴いSCrが低下するため、腎機能推定式にSCrを適用する際、一律0.6(mg/dL)としてラウンドアップする手法が取られることがあるが、科学的な根拠は不十分である。さらに肥満の高齢者において腎機能を予測する際、パラメーターのひとつとして体重の実測値を適用するとCCrを過大評価する可能性もあり、体重を補正する手法も検討されている^{[23],[24]}。

最近の10年間で、腎機能評価や腎排泄型薬物の投与設計はCCrから糸球体ろ過量(GFR)へと変化しつつあるが、医薬品の添付文書における腎機能に応じた投与量の欄には両者が混在しているのが現状である^[25]。GFRの測定は、糸球体で100%ろ過され、尿細管での再吸収や分泌の影響を受けない物質であるイヌリン等のクリアランスを測定することで算出されるが、薬物の投与や測定の煩雑さから臨床における腎機能の実測値の評価はCCrの方が一般的である。また、日本腎臓学会が日本人向けに作成したGFR推測値(eGFR)の算出式には体格が考慮されていないため、体格に応じた投与量の決定の際にはやはり体重の評価が必要となる。

そこで本章では、CCr予測式として臨床で一般的に使用されているCG式や日本人を対象に作成されたOrita-Horio式^[26]に着目し、主に高齢者を対象に腎機能推定式によるCCr推測値と実測値との乖離の程度を検証した。また、CCr予測式によるCCrの予測性が向上するように、式に代入する体重の補正の検討や、式の係数部分をフィッティングにより最適化し、式の補正を行った。さらに、GFR予測式としてModification of Diet in Renal Disease(MDRD)式^[27]、Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration(CKD-EPI)式^[28]、eGFR算出式^[29]に着目し、これら式によるeGFRとCCr実測値との相関を検証することで、高齢者におけるGFR推測式の正確性を検証した。

第二節 方法

第一項 対象患者

2013年1月から2016年6月までに砂川市立病院に入院した20歳以上の患者のうち実測CCr (mL/min) を測定した者(複数回測定した者は初回測定例のみを抜粋) および各種腎機能推定式による腎機能予測に必要な身体検査および血液学的検査(性別、身長、体重、SCr、BUN、Alb、尿量、尿中Cr値(UCr))を受検した者とし、透析(血液透析、腹膜透析ならびに持続的血液ろ過透析)実施例は除外した。また、対象となった患者について、腎機能に影響を及ぼす可能性のある疾患の有無について情報を収集した。

対象となった患者を以下に示す年齢で分類した年代グループごとに解析した。

: 年代Ⅰ(20-39歳)、年代Ⅱ(40-64歳)、年代Ⅲ(65-74歳)、年代Ⅳ(75歳以上)

本研究は「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」を遵守し、北海道大学大学院薬学研究院自主臨床研究審査委員会の承認を得た(承認番号: 2016-004)。また本検討は砂川市立病院の倫理委員会の承認を得て行われた。

第二項 身体測定、CCr実測値の測定および血液学的検査

身長および体重はCCr測定当日に医療スタッフにより測定された。Body mass index (BMI; kg/m²)は体重(kg)を身長(m)の二乗で除することにより算出した^[30]。体表面積(BSA; m²)は以下に示すDu Bois式^[31]により算出し、CCr実測値はBSAにより標準化した。

$$BSA (m^2) = \text{体重 (kg)}^{0.425} \times \text{身長 (cm)}^{0.725} \times 0.007184$$

体重は肥満度合を考慮して補正した。実測体重(Body weight: BW)および以下に示す式に基づき算出した理想体重(Ideal body weight: IBW)および補正体重(Adjusted body weight: ABW')を算出し、IBWと比較してBWの超過が30%以上100%未満の場合はIBWを、超過が100%を超える場合はABW'、それ以外の場合はBWを採用し、最終的に補正後体重(ABW)として算出した^{[32], [33]}。

$$IBW(\text{Male}) = 50 + 2.3 \times \frac{\text{身長(cm)} - 150}{2.5}$$

$$IBW(\text{Female}) = 45 + 2.3 \times \frac{\text{身長(cm)} - 150}{2.5}$$

$$ABW' = IBW + 0.4 \times (BW - IBW)$$

CCr実測値は24時間蓄尿法により測定した。またSCrおよび尿中Cr濃度は酵素法^[34]により測定した。

体重当たりの尿中Cr排泄量は以下に示す式により算出した。

$$\text{尿中Cr排泄量 (mg/day/kg)} = \frac{UCr (\text{mg/dL})}{100 \times \text{尿量 (mL)} \times BW (\text{kg})}$$

第三項 腎機能推定式

本検討では臨床で一般的に使用されている腎機能推定式として、CCr予測に用いられるCG式、およびOrita-Horio式、GFR予測式であるMDRD式、CKD-EPI式、およびeGFR算出式に着目し

た。CKD-EPI 式および eGFR 算出式は日本人向けに補正され設定された係数を採用した。本検討において、全ての腎機能推定式による推測値は BSA で標準化した。以下に本検討で着目した腎機能推定式を示す。

*Cockcroft-Gault (CG) equation ^[5]

$$\text{Male: CCr (mL/min)} = \frac{(140 - \text{Age}) \times \text{BW (kg)}}{72 \times \text{SCr}}$$

$$\text{Female: CCr (mL/min)} = \frac{(140 - \text{Age}) \times \text{BW (kg)}}{72 \times \text{SCr}} \times 0.85$$

*Orita-Horio equation ^[26]

$$\text{Male: CCr (mL/min)} = \frac{(33 - 0.065 \times \text{Age} - 0.493 \times \text{BMI}) \times \text{BW (kg)}}{\text{sCr} \times 14.4}$$

$$\text{Female: CCr (mL/min)} = \frac{(21 - 0.030 \times \text{Age} - 0.216 \times \text{BMI}) \times \text{BW (kg)}}{\text{sCr} \times 14.4}$$

*MDRD equation ^[27]

$$\text{Male: eGFR (mL/min/m}^2\text{)} = 170 \times \text{SCr}^{-0.999} \times \text{Age}^{-0.176} \times \text{BUN}^{-0.170} \times \text{Alb}^{0.318}$$

$$\text{Female: eGFR (mL/min/m}^2\text{)} = 170 \times \text{SCr}^{-0.999} \times \text{Age}^{-0.176} \times \text{BUN}^{-0.170} \times \text{Alb}^{0.318} \times 0.762$$

*CKD-EPI equation for Japanese people ^[28]

$$\text{Male: eGFR (mL/min/m}^2\text{)} = 144 \times (\text{SCr}/0.9)^{-0.411} \times 0.993^{\text{Age}} \times 0.813 \quad (\text{SCr} \leq 0.9)$$

$$\text{eGFR (mL/min/m}^2\text{)} = 144 \times (\text{SCr}/0.9)^{-1.209} \times 0.993^{\text{Age}} \times 0.813 \quad (\text{SCr} > 0.9)$$

$$\text{Female: eGFR (mL/min/m}^2\text{)} = 144 \times (\text{SCr}/0.9)^{-0.329} \times 0.993^{\text{Age}} \times 0.813 \quad (\text{SCr} \leq 0.7)$$

$$\text{eGFR (mL/min/m}^2\text{)} = 144 \times (\text{SCr}/0.9)^{-1.209} \times 0.993^{\text{Age}} \times 0.813 \quad (\text{SCr} > 0.7)$$

*eGFR equation for Japanese people ^[29]

$$\text{Male: eGFR (mL/min/m}^2\text{)} = 194 \times \text{SCr}^{-1.094} \times \text{Age}^{-0.287}$$

$$\text{Female: eGFR (mL/min/m}^2\text{)} = 194 \times \text{SCr}^{-1.094} \times \text{Age}^{-0.287} \times 0.739$$

第五項 統計解析

統計解析には Origin2017 (OriginLab Corp., Massachusetts, USA) を用いた。患者を年代毎に分け、CCr 実測値を縦軸に、各腎機能推定式により算出した推測値を横軸にプロットし、回帰直線を Deming regression method により算出した。各腎機能推定式により算出した推測値と CCr 実測値との乖離状況を比較する際、以下の式に示す平均誤差 (Mean prediction error: ME) および平均絶対誤差 (Mean absolute prediction error: MAE) をそれぞれ予測の偏り (正確度) や精度の指標として評価に用いた^[35]。

$$\text{ME (\%)} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n \left[\frac{\text{predicted CCr} - \text{CCr}}{\text{CCr}} \times 100 \right]$$
$$\text{MAE (\%)} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n \left[\frac{|\text{predicted CCr} - \text{CCr}|}{\text{CCr}} \times 100 \right]$$

また、CG 式および Orita-Horio 式における係数を今回の母集団に適するように、重み付き最小二乗法に基づくフィッティングを行い、新たに係数を算出し、補正 CG 式および補正 Orita-Horio 式を作成した。さらに、補正 CG 式に適用する体重の項目について、BW および ABW を比較し、MAE (%) が低くなる方を採用した。

各腎機能推定式の補正前後の MAE (%) を対応のある t 検定を用いて比較した。

第三節 結果

第一項 対象患者

本検討の条件に該当した患者のうち、年代Ⅰ(20-39歳)に属する患者数が7名(男性1名、女性6名)であり他の年代グループと比較して少数であったため、本検討は40歳以上の患者を対象に解析することとした。最終的に対象患者として313名(男性167名、女性146名)が該当した。対象となった313名のうち年代Ⅱは88名(男性38名、女性50名)、年代Ⅲは122名(男性69名、女性53名)、年代Ⅳは103名(男性60名、女性43名)であった。対象患者の患者背景および罹患歴をそれぞれTable 1-1 および Table 1-2 に示す。女性のSCr および体重は男性と比較して有意に低かった ($p<0.05$)。また、女性は男性と比較して有意にCCrが高かった ($p<0.05$)。

Table 1-1 Baseline characteristics of the subjects in this study (Sunagawa City Medical Center).

Sunagawa City Medical Center	All (n=313)	Males (n=167)	Females (n=146)	Range
Age (y)	71 [13.3]	71 [11.5]	68.47±10.5	40-89
Height (m)	1.58±0.09	1.64±0.064	1.54±0.061	1.4-1.8
BW (kg)	57.6 [15.0]	61.1 [13.23]	52.15 [13.83]	31.4-132.8
ABW (kg)	55.0 [12.5]	60.8 [11.68]	48.15 [10.88]	31.4-95.8
BSA (m ²)	1.58 [0.24]	1.65 [0.2]	1.47 [0.19]	1.13-2.31
BMI (kg/m ²)	23.19 [5.1]	23.22 [4.5]	23.16 [5.9]	14.81-50.0
Measured CCr (mL/min/1.73m ²)	82.18±35.35	77.72±34.28	87.29±35.97	3.9-197.2
Urinary volume (mL/day)	1800 [1100]	1900 [1100]	1700 [888]	400-6700
Urinary creatinine conc. (mg/mL)	50.4 [30.7]	56.1 [31.6]	44.5 [25.1]	11.7-253.5
SCr (mg/dL)	0.85 [0.45]	1.01 [0.53]	0.67 [7.4]	0.33-11.6
BUN (mg/dL)	15.3 [7.7]	16.0 [8.4]	14.5 [7.4]	5.9-109
Serum albumin (g/dL)	3.3 [0.8]	3.3 [0.7]	3.4 [0.7]	0.7-4.6

The data are presented as the mean and standard deviation (mean± S.D.) for normally distributed variables and as the median and interquartile range for non-normally distributed variables.

ABW, adjusted body weight; BMI, body mass index; CCr, creatinine clearance; SCr, serum creatinine; BUN, blood urea nitrogen.

Table 1-2 Clinical histories of subjects.

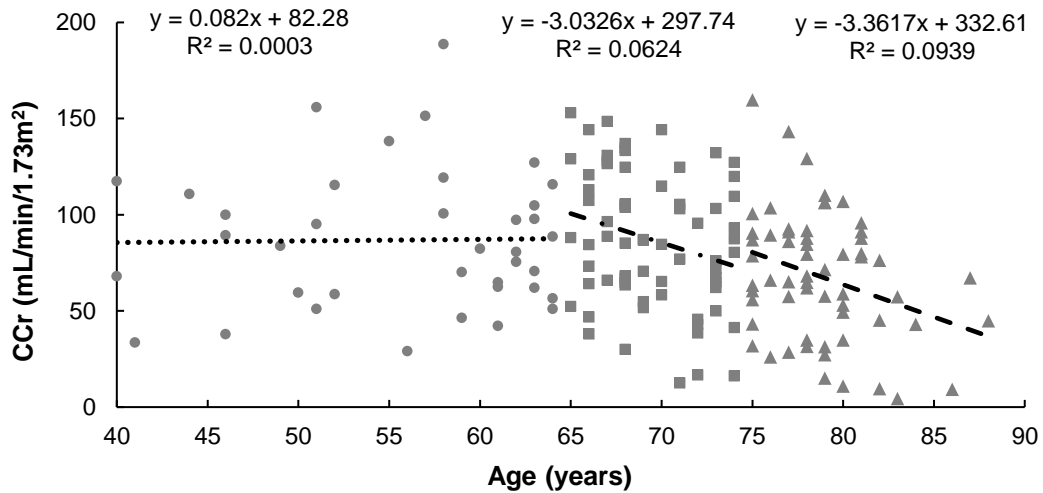
	Generation			All
	II (n=88)	III (n=122)	IV (n=103)	
Kidney disease				
Nephrotic syndrome	0 (0)	3 (2.46)	1 (0.97)	4 (1.28)
IgA nephropathy	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Diabetic nephropathy	2 (2.27)	0 (0)	3 (2.91)	5 (1.60)

Cystitis	0 (0)	1 (0.82)	0 (0)	1 (0.32)
Overactive Bladder	0 (0)	1 (0.82)	5 (4.85)	6 (1.92)
Hydronephrosis	1 (1.14)	3 (2.46)	4 (3.88)	8 (2.56)
Kidney failure	5 (5.68)	10 (8.20)	5 (4.85)	20 (6.39)
Others	8 (9.09)	9 (7.38)	12 (11.65)	29 (9.27)
Genital Disease				
Prostatic hypertrophy	1 (1.14)	9 (7.38)	14 (13.59)	24 (7.67)
Heart failure				
Heart failure	4 (4.55)	9 (7.38)	15 (14.56)	28 (8.95)
Myocardial infraction	0 (0)	1 (0.82)	3 (2.91)	4 (1.28)
Arrhythmia	1 (1.14)	0 (0)	2 (1.94)	3 (0.96)
Liver disease				
Hepatic cirrhosis	1 (1.14)	0 (0)	1 (0.97)	2 (0.64)
Hepatitis	7 (7.95)	5 (4.10)	4 (3.88)	16 (5.11)
Hyperammonemia	2 (2.27)	1 (0.82)	4 (3.88)	7 (2.24)
Cancer				
Kidney				
Kidney	10 (11.36)	14 (11.48)	10 (9.71)	34 (10.86)
Nephrocyte	1 (1.14)	0 (0)	1 (0.97)	2 (0.64)
Pelvis renalis	2 (2.27)	4 (3.28)	9 (8.74)	15 (4.79)
Bladder	4 (4.55)	17 (13.93)	5 (4.85)	26 (8.31)
Ureter, Urethra	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Genitalia				
Prostate	0 (0)	6 (4.92)	8 (7.77)	14 (4.47)
Tumor				
Kidney	3 (3.41)	0 (0)	0 (0)	3 (0.96)
Adrenal gland	0 (0)	0 (0)	3 (2.91)	3 (0.96)
Lifestyle-related disease				
Hypertension	18 (20.45)	23 (18.85)	27 (26.21)	68 (21.73)
Hyperlipidemia	4 (4.55)	13 (10.66)	14 (13.59)	31 (9.90)
Diabetes mellitus	13 (14.77)	18 (14.75)	11 (10.68)	36 (11.50)

The number in () indicates an incidence of the disease based on the total number of subjects (n) of each generation (%).

加齢に伴う CCr 実測値の変化を Figure 1-1 に示す。これより CCr は 40 歳以降で 1 年に 1.17 mL/min/1.73m² ずつ減少することが示され、特に 75 歳以上の患者が含まれる年代 IV ではその減少の速度が高かった (Figure 1-1)。

(a)



(b)

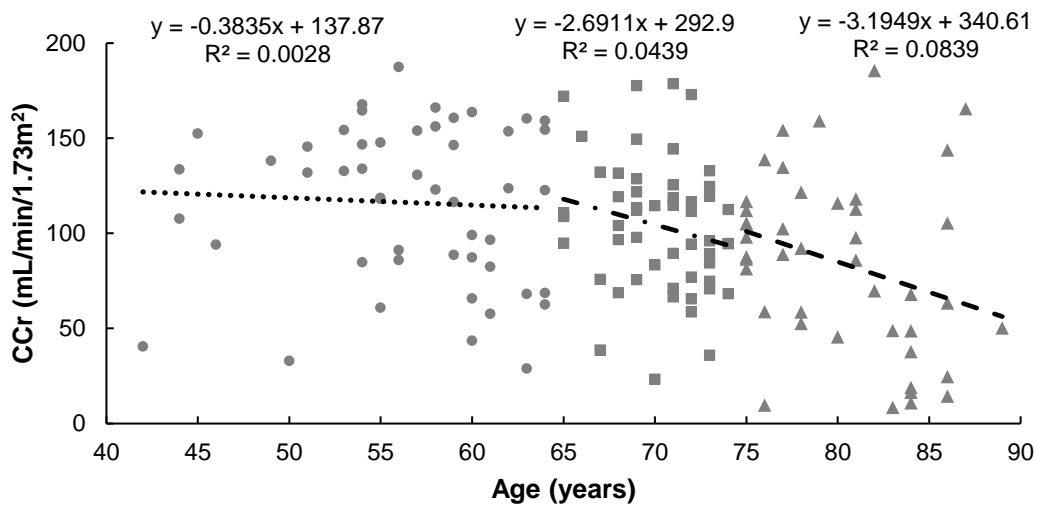


Figure 1-1 Changes in creatinine clearance with age. (a) Males. (b) Females.

第二項 各腎機能推定式による腎機能予測の正確性の比較

対象患者の CCr 実測値の平均値 (\pm S.D.) は 82.18 ± 35.35 mL/min/1.73m² であった。また、CCr 予測式による推測値の平均値 (\pm S.D.) は、CG 式が 64.25 ± 26.99 mL/min/1.73m²、Orita-Horio 式が 78.33 ± 29.33 mL/min/1.73m² であった。さらに、GFR 推測式による推測値の平均値 (\pm S.D.) は、MDRD 式が 77.30 ± 31.92 mL/min/1.73m²、CKD-EPI 式が 65.55 ± 23.05 mL/min/1.73m²、eGFR 算出式が 59.72 ± 23.95 mL/min/1.73m² であった。

年代グループ別の CCr 実測値 (縦軸) に対する CG 式あるいは Orita-Horio 式による推測値 (横軸) のプロットおよび回帰直線を Figure 1-2 に示す。これより、今回の対象患者において CG 式および Orita-Horio 式は CCr 実測値に対し過小評価していることが示された。

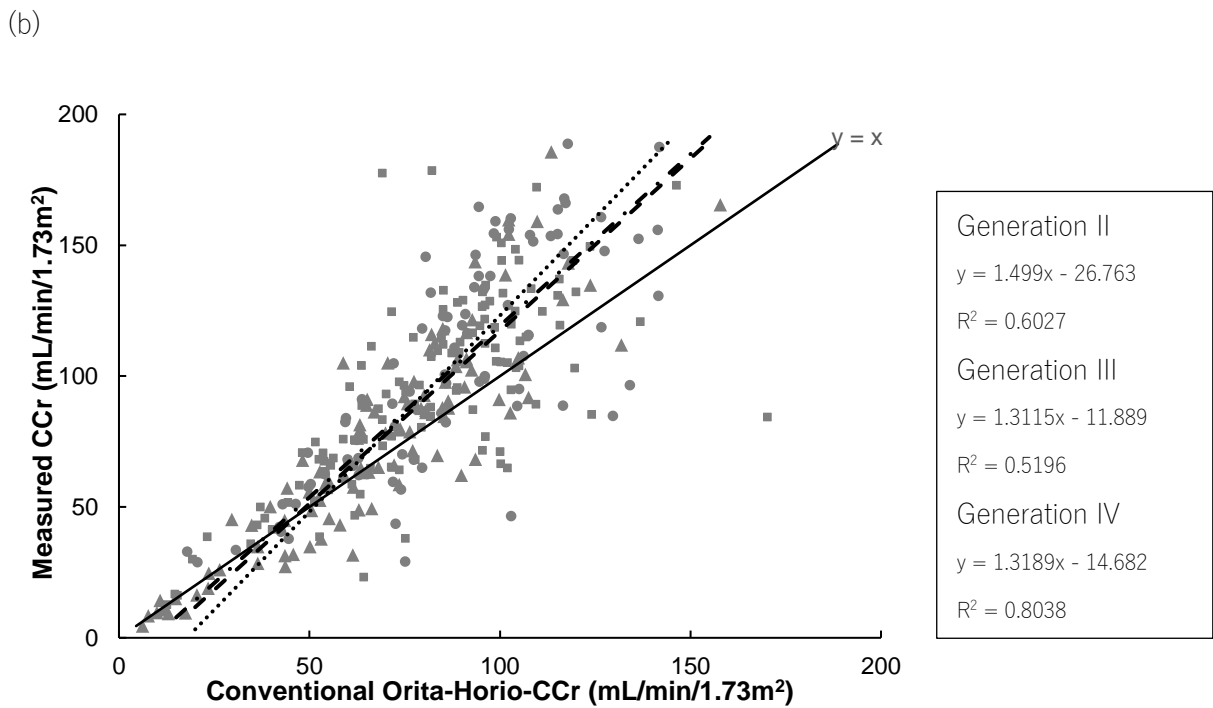
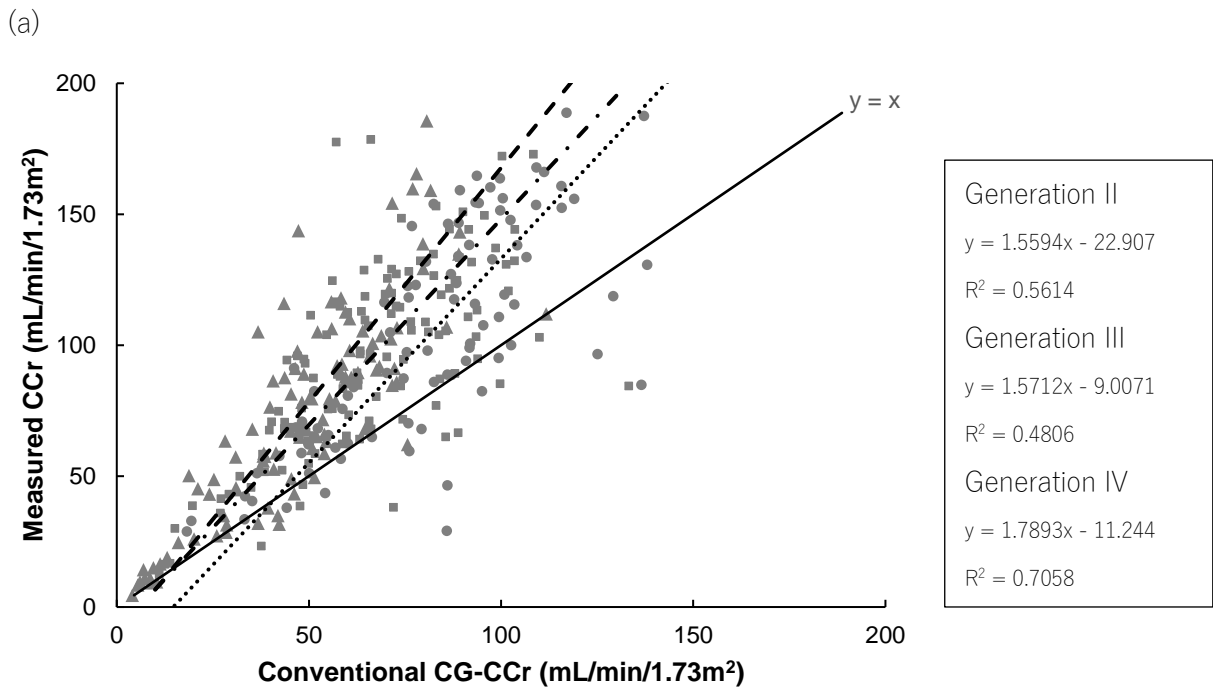


Figure 1-2 Relationship between measured CCr and estimated CCr by (a) conventional CG equation and (b) conventional Orita-Horio equation. If the plot falls on the ideal line ($y=x$), the estimated value coincides with the measured value. The formula results in underestimation or overestimation when the slope of the regression line is greater or smaller than one, respectively.

CG 式および Orita-Horio 式による推測値に対する CCr 実測値との ME (%) および MAE (%) を Table 1-3 に示す。CG 式の ME (%) および MAE (%) は全ての年代グループで Orita-Horio 式よりも高く、また年齢が高いグループになるにしたがい上昇する傾向が見られた。

Table 1-3 ME (%) and MAE (%) values for overall subjects and subjects in generation II-IV in reference to the conventional CG equation and the Orita-Horio equation.

	CG		Orita-Horio	
	ME (%)	MAE (%)	ME (%)	MAE (%)
All (n=313)	-24.60	30.73	-6.64	22.01
Generation II (n=88)	-15.48	27.03	-9.49	24.07
Generation III (n=122)	-26.15	31.66	-9.11	22.66
Generation IV (n=103)	-30.55	32.78	-1.27	19.48

CCr 実測値（縦軸）に対する GFR 予測式による推測値（横軸）のプロットを Figure 1-3 に示す。CCr 実測値が 100 mL/min/1.73m² の時の各 GFR 予測式による GFR 推測値は MDRD 式が 79.41 mL/min/1.73m²、CKD-EPI 式が 71.09 mL/min/1.73m²、eGFR 推測式が 65.36 mL/min/1.73m² であった。CCr は GFR に加え糸球体分泌量が含まれるため、GFR は CCr よりも低値を示す。本検討において、CCr に対する GFR の減少量は CKD-EPI 式では 30%と算出された。

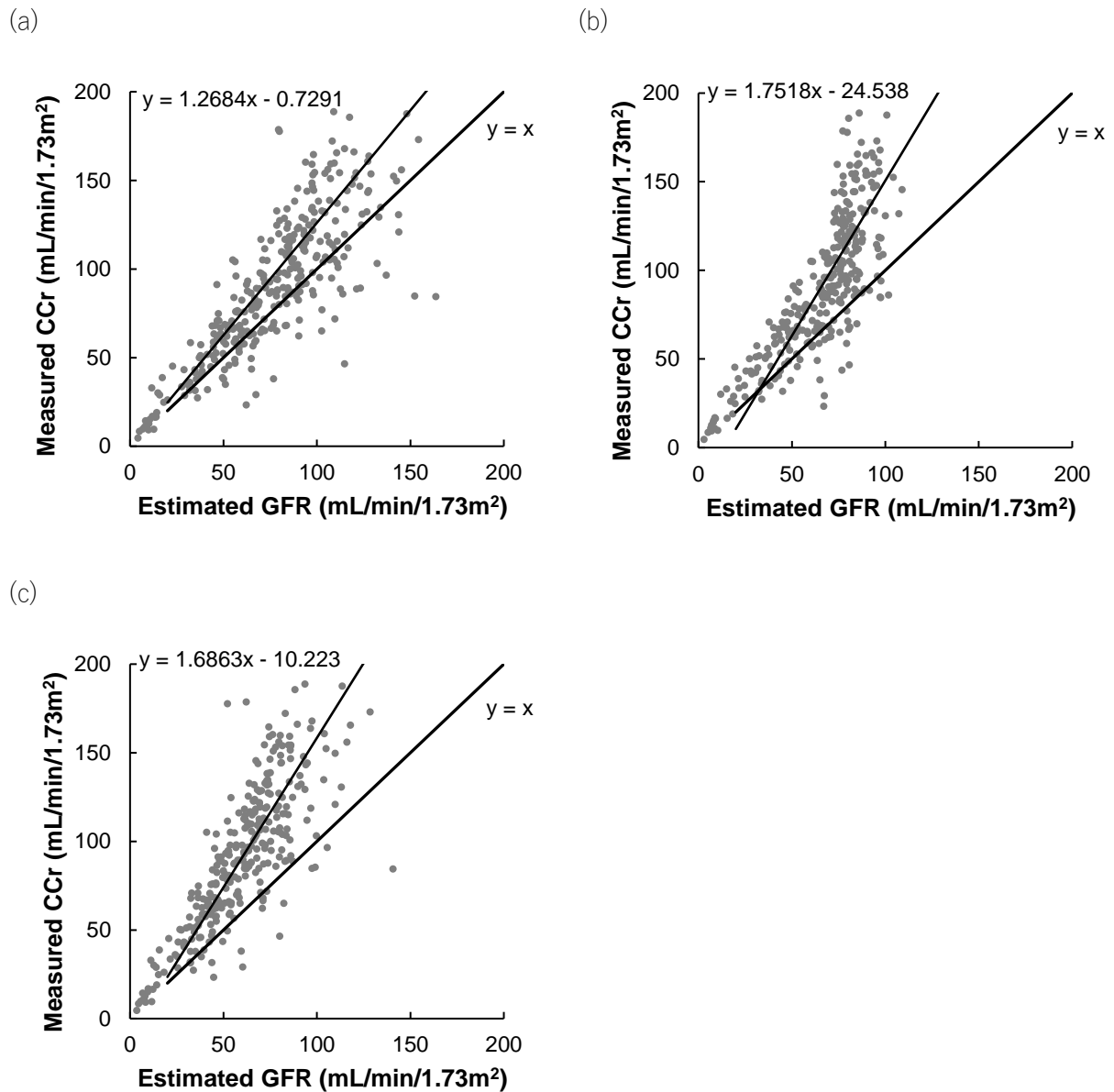


Figure 1-3 Relationship between measured CCr and GFR estimated by GFR estimation equations. (a) MDRD equation. (b) CKD-EPI equation. (c) GFR estimation equation for Japanese people.

第三項 フィットティングによる CCr 予測式の補正

本検討に該当した患者は 75 歳以上の後期高齢者を多く含む。そこで、本検討の母集団において CCr 予測式の予測性が向上するように、CCr 予測式である CG 式および Orita-Horio 式について、係数部分のフィッティングを行った。また、CG 式に適用する体重の項目は BW よりも ABW を適用した方が MAE (%) が低く、予測性が高かった。したがって補正 CG 式の体重部分に適用するパラメーターは ABW を採用した。最適化を行い補正した CCr 予測式 (fitted CG equation, fitted Orita-Horio equation) を以下に示す。

*Fitted CG equation

$$\text{Male: CCr (mL/min)} = \frac{(160 - \text{Age}) \times \text{ABW (kg)}}{72 \times \text{SCr}}$$

$$\text{Female: CCr (mL/min)} = \frac{(155 - \text{Age}) \times \text{ABW (kg)}}{72 \times \text{SCr}} = \frac{(160 - \text{Age}) \times \text{ABW (kg)}}{72 \times \text{SCr}} \times \mathbf{0.96}$$

*Fitted Orita-Horio equation

$$\text{Male: CCr (mL/min)} = \frac{(38 - 0.112 \times \text{Age} - 0.509 \times \text{BMI}) \times \text{BW (kg)}}{\text{SCr} \times 14.4}$$

$$\text{Female: CCr (mL/min)} = \frac{(32 - 0.086 \times \text{Age} - 0.418 \times \text{BMI}) \times \text{BW (kg)}}{\text{SCr} \times 14.4}$$

また、年代グループ別の CCr 実測値 (縦軸) に対する補正後の CG 式あるいは Orita-Horio 式による推測値 (横軸) のプロットおよび回帰直線を Figure 1-4 に示す。

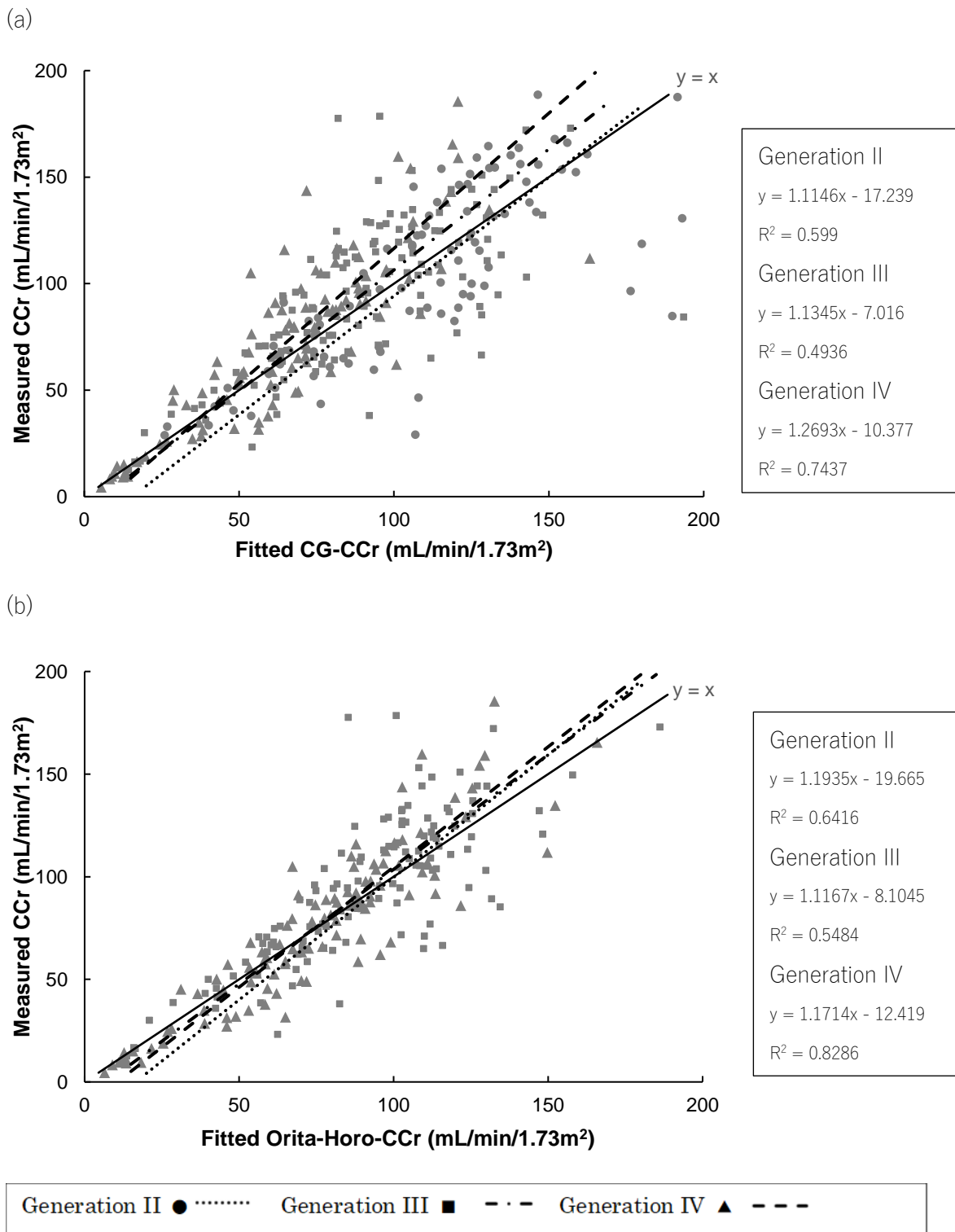


Figure 1-4 Relationship between measured CCr and estimated CCr by the newly fitted estimation equations. (a) Fitted CG equation. (b) Fitted Orita-Horio equation.

最適化を行う前の CG 式および Orita-Horio 式と比較して、フィッティング後の補正 CG 式および補正 Orita-Horio 式の年代別の回帰直線は、CCr 実測値と推測値が一致する理想直線 ($y=x$) に近似した。また、補正後の CG 式および Orita-Horio 式による推測値に対する CCr 実測値との ME (%) および MAE (%) を Table 1-4 に示す。全体および全ての年代グループにおいて ME (%) および MAE (%) が低下したため、式の補正により CCr の予測性が向上したことが示された。また、CG 式は全体あるいは年代グループごとのいずれにおいて、Orita-Horio 式は全体および年代 III において、補正前と比較して補正後において MAE (%) は有意に低下していた ($p<0.05$, paired t-test)。

Table 1-4 ME (%) and MAE (%) values of estimation equations after fitting.

Sunagawa City Medical Center	Fitted CG			Fitted Orita-Horio		
	ME (%)	MAE (%)	p-value	ME (%)	MAE (%)	p-value
All (n=313)	2.20	21.73	<0.01	5.10	20.01	<0.01
Generation II (n=88)	4.19	22.53	<0.05	5.59	21.45	0.11
Generation III (n=122)	2.00	21.65	<0.01	2.24	19.57	<0.01
Generation IV (n=103)	-1.39	19.02	<0.01	7.45	19.07	0.69

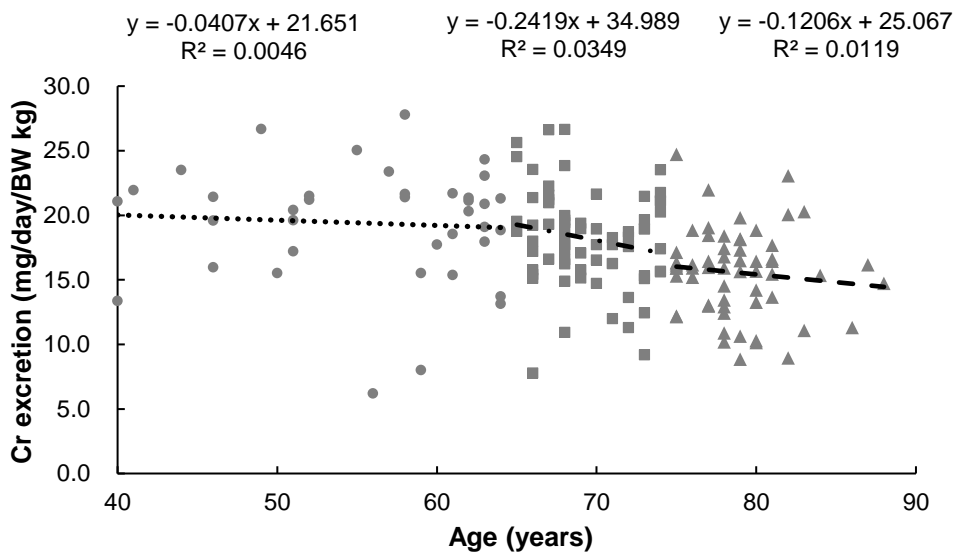
P-values were evaluated by the paired t-test for differences in MAE values between the conventional and fitted equations of CG and Orita-Horio, respectively.

第四項 年齢と Cr 排泄量の関連

本検討に該当した患者の尿中 Cr 排泄量の平均値 (±S.D.) について患者全体では 0.96 ± 0.35 g/day/BWkg、男性では 1.12 ± 0.35 g/day/BWkg、女性では 0.78 ± 0.24 g/day/BWkg であり、男性は女性と比較して減少量が有意に高値を示した ($p < 0.05$)。また尿中 Cr 排泄量は 1 年毎に 0.019 g/BWkg ずつ減少していた。

つづいて、尿中 Cr 排泄量 (g/day/BWkg) と年齢の関連を Figure 1-5 に示す。男性および女性ともに、最も年齢の高い年代 IV において、尿中 Cr 排泄量が低値を示した。

(a)



(b)

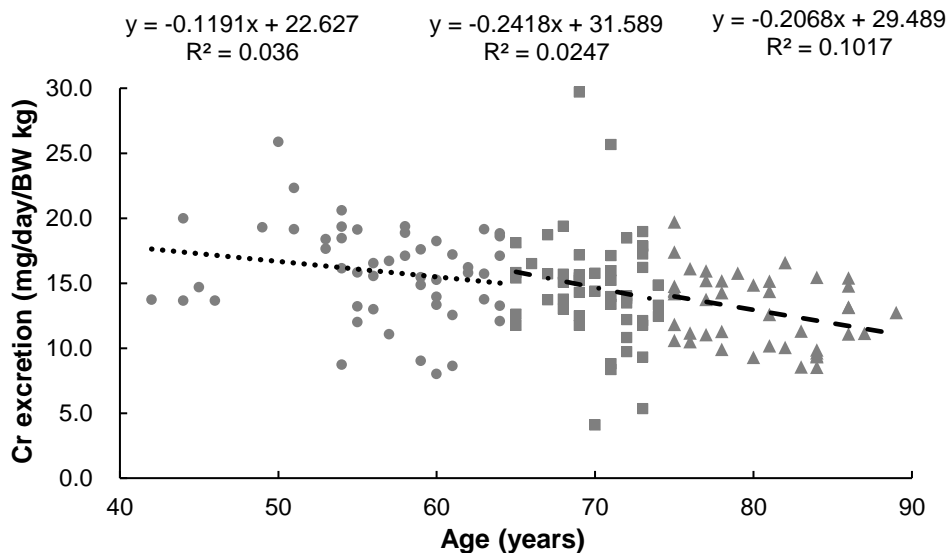


Figure 1-5 Relationship between creatinine excretion (mg/day/body weight kg) and age. (a) Males. (b) Females.

第五項 Cr 排泄量と BMI の関連

男女別の尿中 C 排泄量 (mg/day/BWkg) と BMI の相関を Figure 1-6 に示す。尿中 Cr 排泄量は BMI に対し女性では負の相関、男性では相関は認められなかった。また年齢と BMI に相関はみられなかった (データは示さない)。

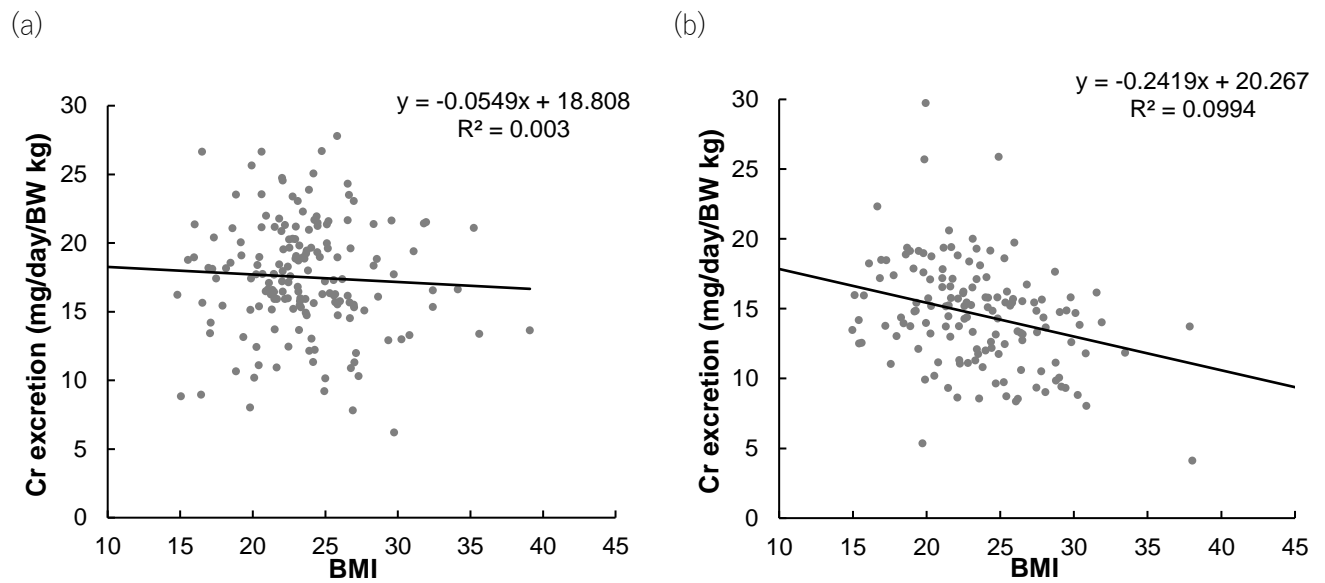


Figure 1-6 Relationship between creatinine excretion (mg/day/body weight kg) and BMI. (a) Males.
(b) Females.

第四節 考察

加齢に伴い様々な疾患への罹患率は上昇する。厚生労働省によれば、65歳以上の高齢者において、入院あるいは外来で病院を受診する人数は若年代より多いことが報告されている^[36]。このように、加齢に伴う身体機能の低下は明らかであり、腎機能には人種差がある。同じ人種であっても年齢により腎機能の平均値は異なるため、腎機能予測を行う際は、年齢の影響を考慮したものを使用すべきである^[37]。正確な腎機能予測は治療効率の向上や薬による有害な作用の防止にもつながる。本検討では高齢者を多く含む40歳以上の313名の日本人の母集団を対象に各種腎機能推定式による推測値とCCr実測値との乖離状況を検証し、式の係数部分をフィッティングにより最適化することで腎機能推定式の予測性の向上を試みた。

健常成人におけるSCrの正常値は男性1.2 mg/dL以下、女性1.0 mg/dL以下である。本検討に該当した患者のSCrの範囲は0.3-11.6 mg/dLであったことから、腎機能正常者から透析患者を除く腎機能低下者まで幅広い患者における腎機能予測が検討可能であると考えられた (Table 1-1)。

加齢に伴いCCr実測値が低下することが示された (Figure 1-1)。米国における検討によれば、45歳以下においてGFRは10年間で4 mL/min/1.73 m²減少し、45歳以上においては10年間で8 mL/min/1.73 m²と2倍の速度で減少すると報告している^[38]。また、近年の検討において、40歳以上において1年ごとに1 mL/min/1.73 m²減少するとの報告もある^[39]。本検討においてCCrは64歳までは緩やかに減少し、65-74歳の期間で1年ごとに男性は3.0 mL/min/1.73 m²、女性は2.7 mL/min/1.73 m²、75歳以上では1年ごとに男性は3.4 mL/min/1.73 m²、女性は3.2 mL/min/1.73 m²減少することが示された (Figure 1-1)。したがって、加齢に伴いCCrの低下が加速することが示唆された。

CCr実測値に対しCG式による推測値は過小評価であり、その乖離は年代が上がるにしたがい大きくなることが示された (Figure 1-2, Table 1-3)。したがって、CG式によりCCrの予測を行う際は、高齢者において実測値との乖離が大きくなる可能性があるため、適用の際には注意が必要である。しかし、CG式は簡易的にCCrを予測することが可能であり、臨床で汎用されている。そこで、本検討では、もとのCG式で使用されているパラメーターを用いて、フィッティングにより係数部分のみを新たに最適化することにより、臨床で応用しやすい形を目指すこととした。

CCr実測値の予測性が向上するようにCG式の係数部分をフィッティングしたところ、元のCG式では係数部分が140であったのに対し、補正CG式では160と算出された。CG式は欧米人を対象に作成された式であるが、元のCG式によるCCr推測値は実測値に対し過小評価するものであったことから、日本人では欧米人と比較して年齢、SCr、BWが同一の場合、CCr値が高く算出される可能性が示された。また元のCG式では女性は男性と比較してCCr推測値が0.85倍だったのに対し、補正CG式では0.96倍と算出されたことから、本検討の母集団では加齢に伴い男女の腎機能の差は小さくなることが示唆された。CG式に体重を適用する際、年齢やSCrが同値であっても、体重の差によりCCrを過大あるいは過小評価する可能性がある。特に高齢者では、寝たきりによる筋肉量の減少に伴う体重の減少、あるいは脂肪の蓄積による肥満等、体重のみならず体組

成の変化が起きている場合があり、腎機能予測に影響を及ぼすことが指摘されている^[8]。本検討では、CG 式に体重を適用する際、BW ではなく ABW を適用することで CCr の予測性が向上した。

フィッティングにより式の最適化をおこなった補正 CG 式を用いて CCr 推測値を算出したところ、補正前と比較して ME (%) および MAE (%) が減少した。また元の CG 式と比較して、補正後の MAE (%) は全体 (40 歳以上の全被検者) および各年代別 (年代 II, III, IV) においても有意に低下していたことから、CCr の予測性が向上したことが示された (Table 1-4)。

Orita-Horio 式は日本人を対象に作成された式であり、本検討では、CG 式と比較して Orita-Horio 式の ME (%)、MAE (%) が低かったことから、高齢者を多く含む本母集団に対しては予測性が高いことが示された (Table 1-3)。Orita-Horio 式に適用するパラメーターは、CG 式においても適用される性別、年齢、体重、SCr に BMI を加えたものであり、折田らは BMI が尿中 Cr 排泄量に関与する因子であると報告している。しかし、BMI は身長と体重のみで算出される肥満度の目安にすぎない。疾患や加齢に伴う腎機能の低下による浮腫が起きている高齢者も多く^[40]、浮腫により体重が増加している場合、BMI が増加しても筋肉量が著しく低下している場合もあり、SCr への影響も懸念される。したがって、体組成変化に伴う高齢者においては、その病態を十分に反映していない可能性がある。

腎機能推定式による推測値と CCr 実測値の相関の検討において、本検討の母集団全体における決定係数は CG 式が 0.60、MDRD 式が 0.66、CKD-EPI 式は 0.67、eGFR 算出式は 0.66 であった。CCr は GFR に加え尿細管分泌量が含まれており、GFR と比較して 30%程度高値を示すとされている。今回 CG 式による CCr 推測値と比較して、GFR 予測式による GFR 推測値と CCr 実測値の相関が高かったことから、尿細管分泌量が低下していた可能性が考えられた。また、GFR 予測式である MDRD 式は慢性腎臓病 (CKD) のステージ分類を目的に作成された式であり、CKD に該当する基準のひとつである $GFR < 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ という条件が、加齢に伴う腎機能の低下が起きている高齢者に適合した可能性も考えられた。肥満患者における薬物投与量調節には CG 式よりも MDRD 式の方がマッチしやすいとの報告がある^[41]一方で、CG 式は初期の CKD 患者における腎機能予測に有用であるとの報告もある^[42]。腎機能予測を行う際は、目的となる母集団の特徴ごとに適切な式を選択することが重要であると考えられる。

年齢と尿中 Cr 排泄量の相関の検討より、男性、女性ともに年代 II における近似直線の傾きが他の年代と比較して大きいことから、この年代を境に尿中 Cr 排泄量の減少が加速する可能性が示された (Figure 1-5)。また、折田らは BMI の増加に伴い尿中 Cr 排泄量が低下することについて指摘しており^[26]、本検討においても同様の傾向が認められた (Figure 1-6)。本検討では CG 式よりも BMI をパラメーターとして加えた Orita-Horio 式の方が CCr の予測性が高かった。したがって、BMI のみならず加齢に伴う体組成変化に着目することで、より正確な腎機能評価につながると思われる。Britagne らの報告によれば、X線 CT により計測された除脂肪量が少ない患者において、CG 式による CCr 推測値は CCr 実測値を過大評価する可能性があり、このような患者ではシスタチン C を用いた腎機能予測が適するとしている^[9]。シスタチン C は全身の細胞から一定の割合で

生成されるタンパク質であり、筋肉量の影響を受けにくい。しかし、シスタチン C はステロイドの投与や甲状腺機能低下症等の影響を受けることが指摘されているが、その意見は分かれており^[43]、さらなる検討が必要である。またシスタチン C は現在 3 カ月に一回の保険適用であるため、腎機能評価を頻繁に行う必要がある場合には不適である。

第五節 小括

臨床において簡易的に腎機能を予測する式である Cockcroft-Gault 式 (CG 式) は、高齢者を多く含む本検討の母集団ではクレアチニンクリアランス (CCr) を過小評価する可能性が示された。また日本人を対象として作成された Orita-Horio 式による CCr の予測性は Cockcroft-Gault 式よりも高い結果が得られた。

高齢者を多く含む本母集団を対象に CG 式および Orita-Horio 式の係数部分のフィッティングを行い、式の補正を行った。その際 CG 式に適用する体重の項目は、実測体重ではなく、肥満を考慮した補正後体重を適用することで予測性が向上した。CG 式および Orita-Horio 式は式の補正により MAE (%) が有意に低下したことから、予測性が向上した。

高齢者では筋肉量や脂肪量、水分量等の体組成の変化に伴い SCr へ影響を及ぼす可能性が考えられる。高齢者におけるより正確な腎機能予測のためには体組成も考慮する必要がある。

第二章 補正腎機能推定式の外的妥当性の検証

第一節 緒言

第一章では、高齢者における腎機能の正確な予測のために、CG 式^[5]や Orita-Horio 式^[26]による推測値と CCr 実測値との乖離について調査をし、新たに高齢者に適した CG 式や Orita-Horio 式の補正（係数部分の最適化）をすることで式の予測性の向上を試みた^[44]。

Cr は筋肉の代謝産物の一つであり、その血中濃度は筋肉量の増減の影響を受ける。高齢者では一般的に加齢に伴い筋肉量の減少が起こるため、SCr が低値を示すことがあり、このような患者において CG 式に SCr を適用する場合は CCr を過大評価する可能性がある^[6, 7]。したがって、加齢や疾患により筋肉量が低下している症例では、CG 式に適用する SCr を一律 0.6 (mg/dL) としてラウンドアップする手法が取られるケースもある。しかし、高齢者によって筋肉量の低下には個人差が存在するため、必ずしも全ての症例で適切であるとは限らない。実際に、第一章の検討では CG 式による CCr 推測値は実測値に対し過小評価の傾向を示した。また、SCr が正常値内であっても筋肉量の低下と腎機能の悪化が同時に発生している場合もあり、やはり CCr 推測値が実測値と乖離する患者も存在する。

一方、CG 式とは異なり、日本人を対象に開発された Orita-Horio 式は CG 式のパラメーターに BMI が追加された式であり、第一章の検討においてこちらの式による予測性は CG 式よりも良い結果となった。この要因として、BMI による体格の補正が加わることで、より正確な腎機能評価につながったと考えられた。しかし、BMI による体格補正のみでは、体組成の変化が起きている高齢者においてその生理機能を十分に反映しているとは言えない。

本章では、第一章において補正をした腎機能推定式について、別の母集団で改めてその予測性を検討するとともに、補正腎機能推定式による腎機能予測の誤差が大きい患者の特徴を抽出した。さらに、予測誤差が大きい患者の特徴を補正式に反映させることにより、さらなる予測性向上を目的とした。

第二節 方法

第一項 対象患者

2011年1月から2019年12月までに北海道大学病院に入院した20歳以上の患者のうち実測CCr (mL/min) を測定した者（複数回測定した者は初回測定例のみを抜粋）およびCG式およびOrita-Horio式による腎機能予測に必要な身体検査および血液学的検査（性別、身長、体重、SCr）を受検した者とし、透析（血液透析、腹膜透析ならびに持続的血液ろ過透析）実施例は除外した。また、該当患者について、次に示す血液学的検査項目の測定が実施されている場合は検査結果を収集した（尿中Cr値、BUN、Alb、シスタチンC、CRP）。

さらに、対象患者を以下に示す年齢で分類した年代グループごとに解析した。

：年代Ⅰ(20-39歳)、年代Ⅱ(40-64歳)、年代Ⅲ(65-74歳)、年代Ⅳ(75歳以上)

本検討は北海道大学病院自主臨床研究審査委員会の承認を得たものである（承認番号:自 018-0391）。

第二項 身体測定、実測CCr測定および血液検査

身長および体重はCCr測定当日に医療スタッフにより測定された。第一章における検討と同様にBMI^[30]およびBSA^[31]を算出し、実測CCrはBSAで標準化した。

また第一章と同様に対象患者の体重を肥満度に応じて補正を行い、最終的にABWを算出した^{[32], [33]}。

実測CCrは24時間蓄尿法により測定した。またSCrおよび尿中Cr濃度は酵素法^[34]により測定した。

第三項 腎機能推定式

本検討では CCr 推定式のうち、CG 式^[5]および Orita-Horio 式^[26]に着目した。また、第一章において、高齢者を対象に係数の最適化を行い補正を行った CCr 予測式（補正 CG 式、補正 Orita-Horio 式）^[44]について、補正前後の推定式による CCr 実測値の予測性を比較した。

*Cockcroft-Gault (CG) equation ^[5]

$$\text{Male: CCr (mL/min)} = \frac{(140 - \text{Age}) \times \text{BW (kg)}}{72 \times \text{SCr}}$$

$$\text{Female: CCr (mL/min)} = \frac{(140 - \text{Age}) \times \text{BW (kg)}}{72 \times \text{SCr}} \times 0.85$$

*Orita-Horio equation ^[26]

$$\text{Male: CCr (mL/min)} = \frac{(33 - 0.065 \times \text{Age} - 0.493 \times \text{BMI}) \times \text{BW (kg)}}{\text{sCr} \times 14.4}$$

$$\text{Female: CCr (mL/min)} = \frac{(21 - 0.030 \times \text{Age} - 0.216 \times \text{BMI}) \times \text{BW (kg)}}{\text{sCr} \times 14.4}$$

*Fitted CG equation ^[44]

$$\text{Male: CCr (mL/min)} = \frac{(160 - \text{Age}) \times \text{ABW (kg)}}{72 \times \text{SCr}}$$

$$\text{Female: CCr (mL/min)} = \frac{(155 - \text{Age}) \times \text{ABW (kg)}}{72 \times \text{SCr}} = \frac{(160 - \text{Age}) \times \text{ABW (kg)}}{72 \times \text{SCr}} \times 0.96$$

*Fitted Orita-Horio equation ^[44]

$$\text{Male: CCr (mL/min)} = \frac{(38 - 0.112 \times \text{Age} - 0.509 \times \text{BMI}) \times \text{BW (kg)}}{\text{SCr} \times 14.4}$$

$$\text{Female: CCr (mL/min)} = \frac{(32 - 0.086 \times \text{Age} - 0.418 \times \text{BMI}) \times \text{BW (kg)}}{\text{SCr} \times 14.4}$$

また、年齢、SCr, BUN, Alb から GFR を予測する MDRD (modification of diet in renal disease) 式にも着目した。

*MDRD equation ^[27]

$$\text{Male: eGFR (mL/min/m}^2\text{)} = 170 \times \text{SCr}^{-0.999} \times \text{Age}^{-0.176} \times \text{BUN}^{-0.170} \times \text{Alb}^{0.318}$$

$$\text{Female: eGFR (mL/min/m}^2\text{)} = 170 \times \text{SCr}^{-0.999} \times \text{Age}^{-0.176} \times \text{BUN}^{-0.170} \times \text{Alb}^{0.318} \times 0.762$$

第四項 腎機能推定式の予測性の比較

統計解析には SPSS for Windows version 25 (IBM Corp., New York, USA) を用いた。各腎機能推定式により算出した推測値と CCr 実測値との乖離状況を比較する際、第一章と同様 ME (%) および MAE (%) を評価に用いた^[35]。

また、各腎機能推定式の補正前後の MAE (%) を対応のある t 検定を用いて比較した。

第五項 補正腎機能推定式に影響を及ぼす因子の解析

以下に示す式により算出した各被検者の補正腎機能推定式による推測値に対する CCr 実測値との RE (Relative error: 相対誤差) が 50%以上の群と 10%以下の群に分け、両群の血液学的検査項目について Mann-Whitney U test を用いて比較した。

$$RE (\%) = \frac{\text{predicted CCr} - \text{CCr}}{\text{CCr}}$$

第六項 補正腎機能推定式に影響を及ぼす因子のカットオフ値の算出

第五項において補正腎機能推定式に影響を及ぼす因子を抽出した。抽出された因子について、65 歳以上の被検者において、補正 CG 式あるいは補正 Orita-Horio 式の $|RE| \geq 50\%$ となる ROC (receiver operating characteristic) 曲線を作成した。作成した ROC 曲線より AUC、カットオフ値、感度 (%) および特異度 (%) を算出した。

第七項 統計解析

統計解析には SPSS for Windows version 25 (IBM Corp., New York, USA) および XLSTAT 2020.5.1 (Addinsoft, Paris, France) を用いた。 $p < 0.05$ を統計学的有意とした。

第三節 結果

第一項 対象患者

本検討の対象となった患者は 2601 名 (男性 1528 名、女性 1073 名) であり、該当した患者データを Table 2-1 に示す。また対象患者のうち、年代 I に該当した患者は 258 名 (男性 147 名、女性 111 名)、年代 II は 1205 名 (男性 697 名、女性 508 名)、年代 III は 700 名 (男性 416 名、女性 284 名)、年代 IV は 438 名 (男性 268 名、女性 170 名) であった。

Table 2-1 Baseline characteristics of the subjects in this study (Hokkaido University Hospital).

Hokkaido University Hospital	All (n=2601)	Males (n=1528)	Females (n=1073)	Range
Age (y)	63 [19.00]	63 [19.00]	62 [19.00]	20-93
Height (m)	1.62 [0.14]	1.67 [0.09]	1.54 [0.09]	0.94-1.97
Body weight (kg)	60.1 [17.47]	64.5 [16.17]	52.8 [15.10]	26.8-149.2
ABW (kg)	57.75 [17.23]	63.85 [14.09]	49.50 [10.80]	21.69-112.40
BSA (m ²)	1.63 [0.28]	1.72 [0.22]	1.49 [0.20]	1.06-2.58
BMI (kg/ m ²)	23.03 [5.53]	23.29 [5.15]	22.66 [6.07]	11.4-63.9
Measured CCr (mL/min/1.73m ²)	83.2 [51.40]	82.2 [51.65]	84.8 [50.85]	1.3-334.5
SCr (mg/dL)	0.79 [0.40]	0.87 [0.39]	0.64 [0.29]	0.20-6.29
Urinary creatinine conc. (mg/mL)	59.0 [52.0] (n=435)	66.5 [52.0] (n=240)	47.0 [40.0] (n=195)	9-309
BUN (mg/dL)	15.0 [7.00] (n=2597)	15.0 [8.00] (n=1525)	14.0 [7.00] (n=1072)	2-141
Serum albumin (g/dL)	3.70 [0.90] (n=2409)	3.80 [0.80] (n=1433)	3.70 [0.90] (n=976)	1.2-5.3
Cystatin C (mg/L)	1.23 [0.61] (n=84)	1.18 [0.53] (n=50)	1.29 [0.69] (n=34)	0.57-4.30
CRP (g/dL)	0.23 [1.23] (n=2155)	0.31 [1.48] (n=1316)	0.14 [0.82] (n=839)	0.01-29.26

The data are presented as the mean and standard deviation (mean ± S.D.) for normally distributed variables and as the median and interquartile range for non-normally distributed variables. ABW, adjusted body weight; BMI, body mass index; CCr, creatinine clearance; SCr, serum creatinine; BUN, blood urea nitrogen; CRP, C reactive protein.

第二項 二施設間の補正前後の腎機能推定式の予測性

CG 式あるいは Orita-Horio 式、ならびに第一章にて検討した補正 CG 式あるいは補正 Orita-Horio 式について、本章において新たに再検証に用いた北海道大学病院の母集団を用いて、補正前後の腎機能推定式における CCr 推測値と実測値との ME (%) および MAE (%) を算出した。また、補正前後の MAE (%) を対応のある t 検定で比較した。CG 式に関する結果を Table 2-2a に、Orita-Horio 式に関する結果を Table 2-2b に示す。

Table 2-2a ME (%) and MAE (%) values for overall subjects and subjects in generation II-IV (Hokkaido University Hospital) in reference to the CG equation and the fitted CG equation.

Hokkaido University		CG		Fitted CG		p-value
Hospital		ME (%)	MAE (%)	ME (%)	MAE (%)	
All (n=2601)		-10.53	30.57	11.18	29.81	0.376
Generation	II-IV (n=2343)	-12.56	30.77	10.24	29.17	0.086
	I (n=258)	7.83	28.72	26.80	35.62	<0.01
	II (n=1205)	-5.12	31.37	16.77	33.40	0.229
	III (n=700)	-20.25	29.90	2.56	24.45	<0.01
	IV (n=438)	-20.72	30.51	4.54	25.07	<0.01

P-values were evaluated the paired t-test for differences in MAE (%) values between the conventional and fitted CG equation.

Table 2-2b ME (%) and MAE (%) values for overall subjects and subjects in generation II-IV (Hokkaido University Hospital) in reference to the Orita-Horio equation and the fitted Orita-Horio equation.

Hokkaido University		Orita-Horio		Fitted Orita-Horio		p-value
Hospital		ME (%)	MAE (%)	ME (%)	MAE (%)	
All (n=2601)		20.43	31.56	17.86	38.01	<0.01
Generation	II-IV (n=2343)	20.82	31.66	17.07	37.85	<0.01
	I (n=258)	16.88	30.65	25.09	39.44	<0.01
	II (n=1205)	19.86	33.18	21.02	41.87	<0.01
	III (n=700)	17.00	27.11	30.85	35.50	<0.01
	IV (n=438)	29.60	34.78	17.36	37.43	<0.05

P-values were evaluated the paired t-test for differences in MAE (%) values between the conventional and fitted Orita-Horio equation.

また、第一章の砂川市立病院の母集団における補正前後の腎機能推定式における CCr 推測値と実測値との ME (%) および MAE (%) を Table 2-3 に示す (第一章の結果を編集して掲載する)。さらに補正前後の MAE を対応のある t 検定で比較した。CG 式に関する結果を Table 2-3a に、Orita-Horio 式に関する結果を Table 2-3b に示す。

Table 2-3a ME (%) and MAE (%) values for overall subjects and subjects in generation II-IV (Sunagawa City Medical Center) in reference to the CG equation and the fitted CG equation.

Sunagawa City		CG		Fitted CG		p-value
Medical Center		ME (%)	MAE (%)	ME (%)	MAE (%)	
All (n=313)		-24.60	30.73	2.20	21.73	<0.01
Generation	I (n=7)	-	-	-	-	-
	II (n=88)	-15.48	27.03	4.19	22.53	<0.05
	III (n=122)	-26.15	31.66	2.00	21.65	<0.01
	IV (n=103)	-30.55	32.78	-1.39	19.02	<0.01

P-values were evaluated the paired t-test for differences in MAE (%) values between the conventional and fitted CG equation.

Table 2-3b ME (%) and MAE (%) values for overall subjects and subjects in generation II-IV (Sunagawa City Medical Center) in reference to the Orita-Horio equation and the fitted Orita-Horio equation.

Sunagawa City		Orita-Horio		Fitted Orita-Horio		p-value
Medical Center		ME (%)	MAE (%)	ME (%)	MAE (%)	
All (n=313)		-6.64	22.01	5.10	20.01	<0.01
Generation	I (n=7)	-	-	-	-	-
	II (n=88)	-9.49	24.07	5.59	21.45	0.11
	III (n=122)	-9.11	22.66	2.24	19.57	<0.01
	IV (n=103)	-1.27	19.48	7.45	19.07	0.69

P-values were evaluated the paired t-test for differences in MAE (%) values between the conventional and fitted Orita-Horio equation.

補正腎機能推定式の再検証を行った北海道大学病院の母集団において、補正 CG 式は年代 III, IV において MAE (%) が有意に減少したことから、65 歳以上の高齢者に対しては元の CG 式よりも補正 CG 式の方が予測性が高いことが示された。一方、Orita-Horio 式に関しては、被検者全体および各年代においても元の Orita-Horio 式の方が MAE (%) が有意に低く、予測性が高いことが示唆された。

つづいて、補正腎機能推定式が再検証の母集団で適合しなかった原因を検討するために、元の CG 式および Orita-Horio 式による CCr 推測値が実測値に対して、過大評価あるいは過小評価する割合を算出した。第一章の砂川市立病院の母集団に対する結果を Table 2-4 に、本章において再検証を行った北海道大学病院の母集団に対する結果を Table 2-5 に示す。

Table 2-4 Overestimation and underestimation rates by the CG equation and the Orita-Horio equation in reference to measured CCr data of Sunagawa City Medical Center.

Sunagawa City Medical Center	CG	Orita-Horio		
		Overestimation (%)	Underestimation (%)	Underestimation (%)
All (n=313)	11.18	88.82	26.52	73.48
Generation	I (n=7)	-	-	-
	II (n=88)	18.18	81.82	22.73
	III (n=122)	9.02	90.98	20.49
	IV (n=103)	7.77	92.23	36.89

Table 2-5 Overestimation and underestimation rates by the CG equation and the Orita-Horio equation in reference to measured CCr data of Hokkaido University Hospital.

Hokkaido University Hospital	CG	Orita-Horio		
		Overestimation (%)	Underestimation (%)	Underestimation (%)
All (n=2601)	23.03	76.97	61.55	38.45
Generation	I (n=258)	45.35	54.65	55.43
	II (n=1205)	25.31	74.69	57.68
	III (n=700)	15.86	84.14	61.71
	IV (n=438)	15.07	84.93	75.57

第一章の砂川市立病院の母集団では元の CG 式による CCr 推測値は 40 歳以上の全被検者および各年代別においても実測 CCr を過小評価する割合が多く、年代が上がるにしたがい過小評価する割合が増加する傾向が観察された。再検証に用いた北大病院の母集団においても同様の傾向が観察された。一方、元の Orita-Horio 式による CCr 推測値は砂川市立病院の母集団では 40 歳以上および各年代で実測 CCr を過小評価する割合が多く、CG 式と同様に年代が上昇するにしたがい過小評価する割合が上昇したのに対し、再検証の母集団では過大評価する割合の方が多く、年代が上昇するにしたがい過小評価する割合は減少していた。

第三項 補正腎機能推定式に影響を及ぼす因子の抽出

第一章において補正をした腎機能推定式が別の母集団において予測性が向上しない原因となる患者背景を抽出するために、さらに検討を加えた。

補正 CG 式あるいは補正 Orita-Horio 式による CCr 推測値と実測値との|RE|が 50%以上の群と 10%以下の群の 2 群に分類し、両群における身長、体重、BSA、BMI および血液学的検査の結果に差がみられるか、Mann-Whitney U test にて比較した。その結果、両群において Alb (g/dL) に関して有意差が認められた。実測 CCr に対する補正 CG 式あるいは補正 Orita-Horio 式における推測値の|RE|が 50%以上の群と 10%以下の群に対し、20 歳以上および年代 II, III, IV ごとに Alb を算出したものをそれぞれ Table 2-6、Table 2-7 に示す。

Table 2-6 Values of serum albumin (g/dL) for subjects with |RE| \geq 50% and |RE|<10%, in which RE values were calculated by the fitted CG equation.

Fitted CG equation		RE \geq 50%		RE <10%		p-value	
Serum albumin (g/dL)	Generation I-IV	All	3.40 [1.20]	(n=259)	3.70 [0.80]	(n=683)	<0.01
		Males	3.40 [1.30]	(n=123)	3.70 [0.80]	(n=403)	<0.01
		Females	3.40 [1.07]	(n=136)	3.80 [0.80]	(n=286)	<0.01
	Generation II-IV	All	3.30 [1.28]	(n=208)	3.70 [0.80]	(n=623)	<0.01
		Males	3.10 [1.30]	(n=97)	3.70 [0.80]	(n=372)	<0.01
		Females	3.40 [1.10]	(n=111)	3.80 [0.80]	(n=251)	<0.01
	Generation II	All	3.40 [1.20]	(n=119)	3.90 [0.80]	(n=312)	<0.01
		Males	3.10 [1.52]	(n=50)	3.80 [0.90]	(n=188)	<0.01
		Females	3.40 [0.95]	(n=69)	4.00 [0.60]	(n=124)	<0.01
	Generation III	All	3.40 [1.20]	(n=52)	3.60 [0.80]	(n=187)	0.095
		Males	3.50 [1.33]	(n=30)	3.70 [0.75]	(n=109)	0.174
		Females	3.40 [1.23]	(n=22)	3.60 [1.00]	(n=78)	0.348
Generation IV	All	2.70 [1.15]	(n=37)	3.50 [0.78]	(n=124)	<0.01	
	Males	2.80 [0.85]	(n=17)	3.50 [0.60]	(n=75)	<0.01	
	Females	2.60 [1.38]	(n=20)	3.50 [0.95]	(n=49)	<0.05	

The data are presented as the median and interquartile range. Each category was tested by the Mann-Whitney U test.

Table 2-7 Values of serum albumin (g/dL) for subjects with $|RE| \geq 50\%$ and $|RE| < 10\%$, in which RE values were calculated by the fitted Orita-Horio equation.

Fitted Orita-Horio equation		$ RE \geq 50\%$		$ RE < 10\%$		p-value	
Serum albumin (g/dL)	Generation I-IV	All	3.50 [1.00]	(n=421)	3.80 [0.80]	(n=518)	<0.01
		Males	3.10 [1.20]	(n=119)	3.70 [0.90]	(n=328)	<0.01
		Females	3.50 [1.00]	(n=302)	3.90 [0.60]	(n=190)	<0.01
	Generation II-IV	All	3.40 [1.10]	(n=373)	3.70 [0.80]	(n=466)	<0.01
		Males	3.10 [1.20]	(n=101)	3.70 [0.90]	(n=293)	<0.01
		Females	3.50 [1.00]	(n=272)	3.90 [0.60]	(n=173)	<0.01
	Generation II	All	3.40 [1.00]	(n=205)	3.90 [0.80]	(n=232)	<0.01
		Males	3.20 [1.28]	(n=56)	3.80 [0.95]	(n=141)	<0.01
		Females	3.50 [0.90]	(n=149)	4.00 [0.50]	(n=91)	<0.01
	Generation III	All	3.60 [1.00]	(n=91)	3.70 [0.83]	(n=158)	<0.05
		Males	3.30 [1.15]	(n=29)	3.70 [0.90]	(n=94)	0.053
		Females	3.60 [0.80]	(n=62)	3.75 [0.78]	(n=64)	0.143
	Generation IV	All	3.10 [1.10]	(n=77)	3.50 [0.60]	(n=76)	<0.01
		Males	2.70 [0.60]	(n=16)	3.50 [0.60]	(n=58)	<0.01
		Females	3.30 [1.20]	(n=61)	3.80 [0.70]	(n=18)	<0.05

The data are presented as the median and interquartile range. Each category was tested by the Mann-Whitney U test.

補正 CG 式および補正 Orita-Horio 式ともに $|RE|$ が 50%以上の群は 10%以下の群と比較して年代 III の一部を除いて有意に Alb が低値を示した ($p < 0.05$, Mann-Whitney U test)。また有意差は認められなかったものの、年代 III においても $|RE|$ が 50%以上の群は 10%以下の群よりも Alb が低い傾向が認められた。

各患者の Alb に対する CG 式あるいは Orita-Horio 式の |RE| のプロットを以下の Figure 2-1 に示す。Alb が上昇するにしたがい、|RE| が減少する傾向が観察された。

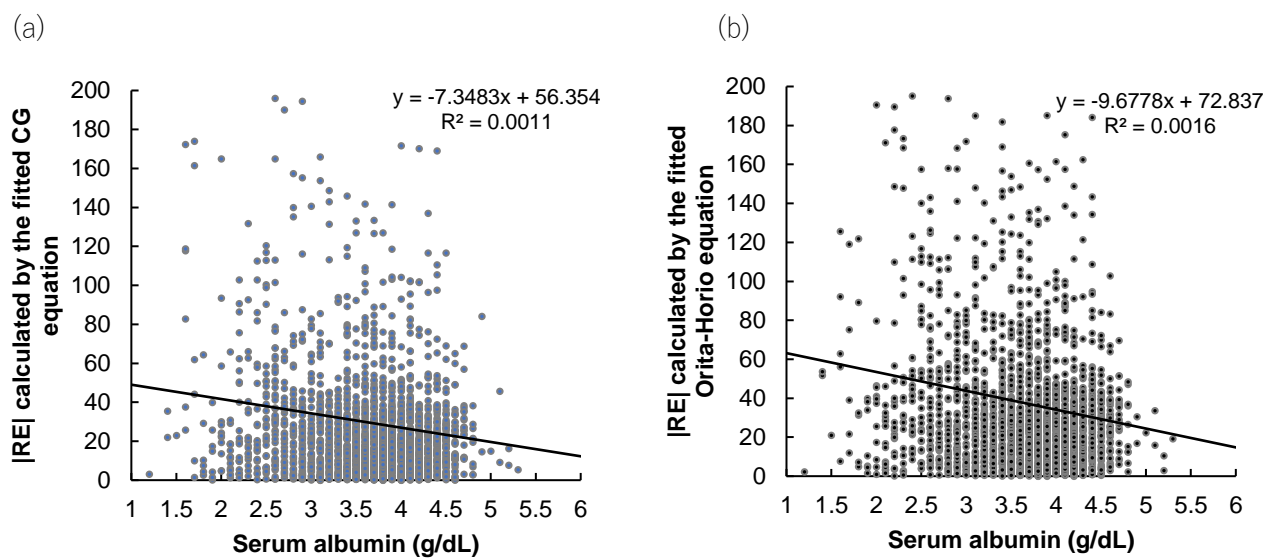


Figure 2-1 Relationship between serum albumin (mg/dL) and |RE| calculated by the fitted estimation equations. (a) Fitted CG equation. (b) Fitted Orita-Horio equation.

第四項 Alb の腎機能予測への影響

第三項より、CCr 実測値に対する補正 CG 式あるいは補正 Orita-Horio 式による推測値の|RE|が 50%以上の群では 10%以下の群と比較して Alb が有意に低いことが示された。そこで、Alb をパラメーターとして含む MDRD 式に着目し、補正式による|RE|の違いにより MDRD 式の予測性に差があるか検証した。

補正 CG 式あるいは補正 Orita-Horio 式による CCr 推測値と実測 CCr 値との|RE|が 50%以上の群と 10%以下の群の 2 群に分類し、両群において MDRD 式による GFR 推測値に対する CCr 実測値との ME (%) および MAE (%) を算出した。なお CCr は GFR に尿細管分泌量加わるため GFR よりも 30%程度高値を示すとされる。そこで MDRD 式による ME (%)を算出する際は、MDRD 式による GFR 推測値と CCr 実測値×0.7 を用いて算出した。補正 CG 式に関する検討を Table 2-8 に、補正 Orita-Horio 式に関する検討を Table 2-9 に示す。

Table 2-8 ME (%) and MAE (%) values of the MDRD equation for subjects with |RE|≥50% and |RE|<10%, in which RE values were calculated by the fitted CG equation.

		RE ≥50%			RE <10%			p-value
		ME (%)	MAE (%)	n	ME (%)	MAE (%)	n	
Generation	All	97.62	98.61	259	26.89	26.96	683	<0.01
I-IV	Males	82.53	84.28	123	26.87	26.92	403	<0.01
	Females	111.26	111.56	136	26.92	27.03	280	<0.01
Generation	All	102.80	103.93	208	27.22	27.30	623	<0.01
II-IV	Males	83.75	85.73	97	27.21	27.26	372	<0.01
	Females	119.46	119.83	111	27.23	27.36	251	<0.01
Generation	All	113.73	115.42	119	23.96	24.03	312	<0.01
II	Males	69.73	73.59	50	23.45	23.53	188	<0.01
	Females	145.61	145.73	69	24.73	24.79	124	<0.01
Generation	All	87.70	88.32	52	28.20	28.34	187	<0.01
III	Males	98.25	98.25	30	29.16	29.19	109	<0.01
	Females	73.32	74.79	22	26.85	27.16	78	<0.01
Generation	All	88.89	88.89	37	33.88	33.93	124	<0.01
IV	Males	99.37	99.37	17	33.78	33.78	75	<0.01
	Females	79.98	79.98	20	34.17	34.17	49	<0.01

Table 2-9 ME (%) and MAE (%) values of the MDRD equation for subjects with $|RE| \geq 50\%$ and $|RE| < 10\%$, in which RE values were calculated by the fitted Orita-Horio equation.

		$ RE \geq 50\%$			$ RE < 10\%$			p-value
		ME (%)	MAE (%)	n	ME (%)	MAE (%)	n	
Generation	All	77.18	78.27	421	26.61	26.69	518	<0.01
I-IV	Males	72.89	76.75	119	35.20	35.20	328	<0.01
	Females	78.86	78.86	302	11.78	12.00	190	<0.01
Generation	All	77.62	78.73	373	26.69	26.77	466	<0.01
II-IV	Males	72.47	76.57	101	35.67	35.67	293	<0.01
	Females	79.53	79.53	272	11.47	11.71	173	<0.01
Generation	All	85.79	87.27	205	25.43	25.46	232	<0.01
II	Males	60.61	66.02	56	34.25	34.25	141	<0.01
	Females	95.25	95.25	149	11.76	11.83	91	<0.01
Generation	All	65.92	66.94	91	25.52	25.74	158	<0.01
III	Males	79.78	82.96	29	35.72	35.72	94	<0.01
	Females	59.44	59.44	62	10.55	11.09	64	<0.01
Generation	All	69.71	69.95	77	32.94	32.94	76	<0.01
IV	Males	100.75	101.93	16	39.04	39.04	58	<0.01
	Females	61.56	61.56	61	13.28	13.28	18	<0.01

補正 CG 式および補正 Orita-Horio 式ともに $|RE|$ が 50%以上の群は 10%以下の群と比較して MDRD 式による ME (%) および MAE (%) が有意に高いことが示された ($p < 0.01$, by Mann-Whitney U test)。

したがって、補正 CG 式や補正 Orita-Horio 式による CCr 予測が適合しない患者背景として Alb の低下が示唆され、このような患者では Alb がパラメーターとして組み込まれた MDRD 式による腎機能予測も適切ではない可能性が示された。

第五項 腎機能の予測性低下の可能性の高い Alb のカットオフ値算出

第四項より、補正腎機能推定式による CCr の予測性が低い患者として Alb の低下が考えられた。そこで 65 歳以上の被検者において、補正 CG 式あるいは補正 Orita-Horio 式の $|RE| \geq 50\%$ となる Alb のカットオフ値を算出するために ROC 曲線を作成した (Figure 2-2)。

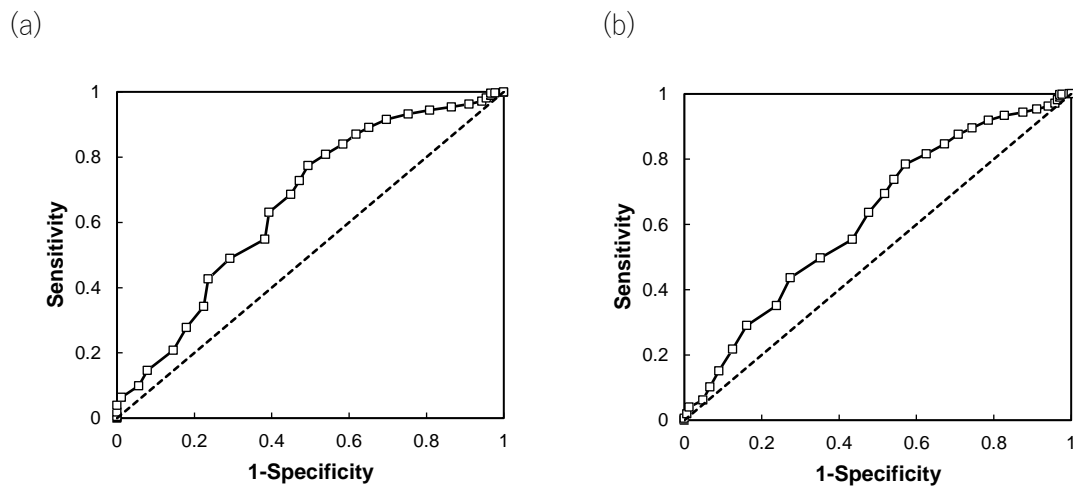


Figure 2-2 ROC curve for selecting the optimal cutoff value of serum albumin using the group of $|RE|$ with the risk of $\geq 50\%$. RE values were calculated by (a) the fitted CG equation and (b) the fitted Orita-Horio equation.

また、ROC 曲線より補正 CG 式あるいは補正 Orita-Horio 式の $|RE|$ が 50%以上となる Alb のカットオフ値、感度 (%)、特異度 (%)、ROC 曲線の AUC、有意確率、95%信頼区間を算出した (Table 2-10)。

Table 2-10 Cutoff value, sensitivity, specificity, and AUC for the cohort of $|RE| \geq 50\%$, consisting of subjects over the age of 65 years.

	Cutoff value of serum albumin (g/dL)	Sensitivity (%)	Specificity (%)	AUC	p-value	95% CI
$ RE \geq 50\%$ by the fitted CG	3.10	77.4	50.6	0.655	<0.05	0.590-0.720
$ RE \geq 50\%$ by the fitted Orita-Horio	3.10	78.5	42.9	0.620	<0.05	0.572-0.668

Two cases of $|RE| \geq 50\%$ are shown, in which RE values are calculated by the fitted CG equation and the fitted Orita-Horio equation.

RE, relative error; AUC, area under the curve; CI, confidence interval.

Table 2-10 より Alb のカットオフ値である 3.10 (g/dL) を下回ると補正 CG 式および補正 Orita-Horio 式による RE が 50%を上回る頻度が高くなることが示された。

第四節 考察

本章では、第一章において高齢者を多く含む砂川市立病院の母集団を対象に補正をおこなった腎機能推定式の外的妥当性を検討するために、新たに検証用の北大病院の母集団データを用いて検討した。

補正 CG 式は本章の検証用の母集団における年代 III (65-74 歳) および年代 IV (75 歳以上) において、元の CG 式と比較して MAE (%) が有意に低い結果を示した (Table 2-3a)。したがって 65 歳以上の高齢者では補正 CG 式を用いて CCr を予測する方が予測性が高いことが示唆された。一方補正 Orita-Horio 式は再検証の母集団では元の Orita-Horio 式よりも MAE (%) が高値を示したことから、補正により CCr の予測精度を向上するものではなかった (Table 2-3b)。

母集団や年齢の違いにより予測性が高い腎機能推定式が異なったことから、腎機能予測を行う母集団に応じて適切な推定式の選択が必要と考えられる。そこで適切な式の選択につながる患者背景を抽出するために、第一章において腎機能推定式の補正を行った母集団と本章において補正式の検証を行った母集団を比較することとした。

はじめに、補正を行う前の腎機能推定式による CCr 推測値が CCr 実測値に対し過小評価なのかあるいは過大評価なのか検討した。

第一章の母集団において、元の CG 式は過小評価する割合が高く、年代が上がるにしたがいその割合は上昇した (Table 2-4)。本章の母集団に関しても同様の傾向が観察された (Table 2-5)。また、本章の母集団のうち、最も若い年代 I において、CG 式による評価が過小と過大の割合がほぼ同程度であった (Table 2-5)。第一章においては年代 I に該当する患者数が他の年代と比較して少なく、40 歳以上の年代を対象に式の補正を行った。また、本章の母集団のうち若年代では、補正前後の CG 式による MAE (%) から補正 CG 式は適合しなかったと考えられる。

一方 Orita-Horio 式に関して、第一章の母集団では CCr 実測値に対して過小評価する傾向がみられたため、その誤差が少なくなるように補正を行った。しかし本章の母集団では、元の Orita-Horio 式による推測値は CCr 実測値に対し過大評価であり、過小評価を補正した式では予測性が向上しなかったと考えられる。

続いて、第一章と本章の母集団における患者背景の差について検討した。第一章の母集団と比較して、本章の母集団では有意に SCr が低く ($p < 0.05$, Mann-Whitney U test)、また Alb が高値を示した ($p < 0.05$, Mann-Whitney U test)。これら検査値の増減は体組成に起因することもあり、体組成の違いにより補正腎機能推定式が適合しない可能性が考えられた。

さらに Alb について、補正腎機能推定式による CCr 推測値に対する実測値の $|RE|$ が 50%以上と予測性が悪い群と 10%以下と比較的予測性の良い群における値を比較した。Table 2-6, 2-7 より補正腎機能推定式による予測性の悪い群は良い群と比較して有意に Alb が低値であった ($p < 0.05$, Mann-Whitney U test)。したがって、Alb の低下は補正腎機能推定式による予測性を低下させる要因である可能性が示された。また、Alb をパラメーターとして使用する MDRD 式による GFR 推測値の CCr 実測値 $\times 0.7$ に対する MAE (%) についても、補正腎機能推定式の $|RE|$ が 50%以上の群において誤差が大きかった。

以上の結果により、補正腎機能推定式による予測において誤差が生じやすくなる原因として Alb 低下が考えられた。また本検討において、補正腎機能推定式に影響を及ぼす Alb のカットオフ値は 3.10 (g/dL) 以下と算出された (Figure 2-2, Table 2-10)。Alb の低下は肝障害、腎不全、ネフローゼ症候群、妊娠、および低栄養状態で認められる^[45]。Alb の低下を認める症例において、補正腎機能推定式を用いて投与設計する場合、不適切な投与量が算出される可能性がある。さらに、このような患者では非結合型薬物の割合が上昇することで、薬物血中濃度への影響が懸念されるため注意が必要である。また Alb の低下の原因の一つである低栄養に加え、加齢、疾患、不動等により筋肉量が減少するサルコペニアでは体組成の変化を伴うとされ、この変化が腎機能予測に影響を及ぼす可能性も指摘されている^[46]。そこで第三章では体組成変化が腎機能予測に及ぼす影響について解析することとする。

第五節 小括

第一章において高齢者を多く含む母集団を対象に補正をおこなった CG 式は、本章での検証に用いた別の母集団においても、65 歳以上の高齢者の群で元の CG 式と比較して予測性が高い結果が示されたことから、補正 CG 式は 65 歳以上の高齢者では有効であることが示唆された。一方、元の CG 式は 64 歳以下の若年層では補正後の CG 式よりも予測性が高かった。したがって、CG 式および補正 CG 式は年齢に応じて使い分けることで腎機能予測の精度が向上することが示唆された。

Orita-Horio 式に関して、本章の母集団では元の Orita-Horio 式の方が予測性が良い結果を示した。これは補正 Orita-Horio 式は、第一章の母集団において元の Orita-Horio 式による過小評価を補正する式であるのに対し、本章の母集団では元の Orita-Horio 式による CCr 推測値は CCr 実測値に対し過大評価であったことが原因と考えられる。

腎機能推定式の補正を行っても腎機能予測の精度が低い患者の特徴として Alb の低下が示唆され、とくに 3.10 (g/dL) 以下ではそのリスクが高い可能性が示された。このような患者では疾患や低栄養等の影響を受け、体組成変化が伴う可能性が高く、体組成を考慮した腎機能推定式の構築が必要であると考えられる。

第三章 高齢者における腎機能評価に及ぼす体組成の影響解析

第一節 緒言

第一章では高齢者を多く含む母集団を対象に、腎機能推定式の係数部分の最適化を行うことにより、式の補正を行った。第二章では補正腎機能推定式の外的妥当性を確認するために、別の母集団を用いて式の予測性を検証した。そこで、補正を行った CG 式は元の CG 式と比較して高齢者層では予測性が高かったものの、若年者層では元の CG 式の方が予測性が高い結果が得られた。一方、第一章の検討において、Orita-Horio 式は CG 式と比較して CCr の予測性が高く、補正によりさらに予測性が向上した。しかし第二章において、別の母集団を用いた検証では補正後の Orita-Horio 式は元の式と比較して CCr の予測性が低い結果を示した。Orita-Horio 式は CG 式のパラメーターに体格の指標である BMI^[30]を加えた式であるが、BMI は身長および体重のみで算出されたものであり、体格による補正だけでは高齢者における生理機能を十分に把握できるとは言えない。また、第二章において補正腎機能推定式の予測性が低下する要因として Alb の低下が関与することが示唆された。さらに、Alb がパラメーターとして含まれる MDRD 式の予測性についても検討したところ、補正 CG 式や補正 Orita-Horio 式の|REI|が 50%以上の群では 10%以下の群と比較して MDRD 式の予測性も低い結果が得られた。Alb の低下は肝や腎疾患および低栄養状態を反映するとされているが、筋肉量の低下との関連も指摘されており^[47]、腎機能予測の際は Alb 値の低下のみならず体組成を考慮すべきであることが示唆された。

体組成変化を伴うサルコペニアと腎機能悪化の関連のメカニズムについては明確になってはいないが、慢性炎症や酸化ストレス、インスリン抵抗性の関与が指摘されている^[46]。腎機能推定式に含まれるパラメーターである SCr や Alb は筋肉量などの体組成の影響を受けることが指摘されており^{[7], [47]}、これらパラメーターを用いた腎機能予測は体組成変化の著しい患者では予測を見誤る可能性が高い。したがって、腎機能予測の際に筋肉量や脂肪量等の体組成の概念を加味することで、より正確な予測につながると考えられる。

腎機能と体組成の関連に関する研究は現在も進められており、GFR と除脂肪量^{[48], [49]}や、体細胞量による腎機能予測^[10]、体脂肪率と腎機能予測式である MDRD 式との関連^[50]など様々な説が指摘されている。しかし、これらの関連については性差や BMI の影響を受けることが指摘されており^[51]、対象となる被検者に合わせた腎機能推定式を選択する必要がある。

そこで本章では、補正腎機能推定式に体組成の影響を加味することで、CCr の予測性の向上を目指した。さらに、患者の特徴に合わせた腎機能推定式の選択のための知見を得ることを目的とした。

第二節 方法

第一項 対象患者

2011年1月から2019年12月までに北海道大学病院に入院した20歳以上の患者のうち実測CCrを測定した者、体組成測定が実施された者、および腎機能予測に必要な身体検査および血液学的検査（性別、身長、体重、SCr）を受検した者とし、透析（血液透析、腹膜透析ならびに持続的血液ろ過透析）実施例は除外した。なお、CCrと体組成の測定期間の差が60日以内の者を対象とした。また、該当患者について、次に示す血液学的検査項目の測定が実施されている場合は検査結果を収集した（尿中Cr値、BUN、Alb、シスタチンC、CRP）。

本検討は北海道大学病院自主臨床研究審査委員会の承認を得たものである（承認番号:自020-0142）。

第二項 身体測定、体組成測定、実測CCr測定および血液学的検査

身長および体重はCCr測定当日に医療スタッフにより測定された。第一章における検討と同様にBMI^[30]およびBSA^[31]を算出し、実測CCrはBSAにより標準化した。

また第一章、第二章と同様に対象患者の体重を肥満度に応じて補正を行い、最終的にABWを算出した^{[32], [33]}。

体組成の測定はInBody S20 (BioSpace, Iowa, USA) またはInbody 770 (BioSpace, Iowa, USA)を用いて生体的電気インピーダンス法により測定した。体組成測定により以下に示す項目を測定した。

筋肉量 (kg)、除脂肪量 (kg)、体脂肪量 (kg)、体脂肪率 (%)、体水分量 (TBW; kg)、細胞内水分量 (kg)、細胞外水分量 (ECW; kg)、浮腫値 (ECW/TBW)、タンパク質量 (kg)、ミネラル量 (kg)、体細胞量 (BCM; kg)

CCrは24時間蓄尿法により測定した。またSCrおよび尿中Cr濃度は酵素法^[34]により測定した。

第三項 腎機能推定式

本検討では CCr 推定式のうち、元の CG 式^[5]、Orita-Horio 式^[26]を control とし、第一章において高齢者を対象に係数の最適化（フィッティング）を行った補正 CG 式、補正 Orita-Horio 式^[44]および補正式に体組成の影響を加味した重回帰式について検討を行った。

i) 元の腎機能推定式（CG 式、Orita-Horio 式）

*Cockcroft-Gault (CG) equation ^[5]

$$\text{Male: CCr (mL/min)} = \frac{(140 - \text{Age}) \times \text{BW (kg)}}{72 \times \text{SCr}}$$

$$\text{Female: CCr (mL/min)} = \frac{(140 - \text{Age}) \times \text{BW (kg)}}{72 \times \text{SCr}} \times 0.85$$

*Orita-Horio equation ^[26]

$$\text{Male: CCr (mL/min)} = \frac{(33 - 0.065 \times \text{Age} - 0.493 \times \text{BMI}) \times \text{BW (kg)}}{\text{sCr} \times 14.4}$$

$$\text{Female: CCr (mL/min)} = \frac{(21 - 0.030 \times \text{Age} - 0.216 \times \text{BMI}) \times \text{BW (kg)}}{\text{sCr} \times 14.4}$$

ii) 補正後の腎機能推定式（補正 CG 式、補正 Orita-Horio 式）

*Fitted CG equation ^[44]

$$\text{Male: CCr (mL/min)} = \frac{(160 - \text{Age}) \times \text{ABW (kg)}}{72 \times \text{SCr}}$$

$$\text{Female: CCr (mL/min)} = \frac{(155 - \text{Age}) \times \text{ABW (kg)}}{72 \times \text{SCr}} = \frac{(160 - \text{Age}) \times \text{ABW (kg)}}{72 \times \text{SCr}} \times 0.96$$

*Fitted Orita-Horio equation ^[44]

$$\text{Male: CCr (mL/min)} = \frac{(38 - 0.112 \times \text{Age} - 0.509 \times \text{BMI}) \times \text{BW (kg)}}{\text{SCr} \times 14.4}$$

$$\text{Female: CCr (mL/min)} = \frac{(32 - 0.086 \times \text{Age} - 0.418 \times \text{BMI}) \times \text{BW (kg)}}{\text{SCr} \times 14.4}$$

iii) 体組成の影響を加味した腎機能推定式

第四項の検討により算出する。

第四項 回帰分析

従属変数として実測 CCr、独立変数として体組成項目である骨格筋量 (kg)、除脂肪量 (kg)、体脂肪量 (kg)、体脂肪率 (%)、タンパク質量 (kg)、体細胞量 (kg)、体水分量 (kg)、ECW/TBW (浮腫値) のいずれかを選択して単回帰分析を行い、 $p < 0.05$ の独立変数を抽出した。

単回帰分析により算出された $p < 0.05$ の独立変数および補正 CG 式や補正 Orita-Horio 式により算出された CCr 推測値 (それぞれ $CCr_{補正 CG}$, $CCr_{補正 OH}$ とする) を独立変数、CCr 実測値を従属変数として重回帰分析を行った。

重回帰分析により算出された係数を用いて体組成を考慮した重回帰式を作成した。体組成の影響を加味した補正 CG 式および補正 Orita-Horio 式の重回帰式をそれぞれ Fitted CG-MR, Fitted OH-MR として算出した。これら式により算出した CCr 推測値と実測 CCr の相関のプロットを作成し、回帰直線は Deming regression method を用いて算出した。

第五項 統計解析

統計解析には SPSS for Windows version 25 (IBM Corp., New York, USA) を用いた。各腎機能推定式により算出した CCr 推測値と実測値との乖離状況を比較する際、第一章と同様 ME (%) および MAE (%) をその指標として評価に用いた^[35]。また元の腎機能推定式 (control) に対する第一章により算出した補正腎機能推定式、体組成を考慮した重回帰式の MAE (%) を Dunnett's test を用いて評価した。さらに、CCr 実測値に対する CG 式関連の各式により算出された推測値の |RE| が 30% 以内あるいは 15% 以内の割合を元の腎機能推定式を control として Bonferroni 補正を行った chi - square test を用いて比較した。本検討において $p < 0.05$ を統計学的有意とした。

第三節 結果

第一項 対象患者

実測 CCr と体組成の測定の間が 60 日以内の患者として 100 名（男性 54 名、女性 46 名）が該当した。該当した患者データを Table 3-1 に示す。

Table 3-1 Baseline characteristics of the subjects in this study

Hokkaido University Hospital	All (n=100)	Males (n=54)	Females (n=46)	Range	
Age (year)	59.50 [17]	62.00 [17]	55.91 ± 12.21	25	- 82
Body weight (kg)	59.00 [25.13]	61.75 [22.20]	55.15 [33.00]	26.8	- 125.2
BSA (m ²)	1.62 [0.36]	1.69 [0.26]	1.52 [0.38]	1.12	- 2.25
BMI (kg/m ²)	23.20 [7.81]	22.62 [7.00]	23.59 [16.15]	11.4	- 56.09
ABW (kg)	57.03 ± 12.58	61.54 ± 11.05	51.74 ± 12.31	26.8	- 91.8
Measured CCr (mL/min/1.73m ²)	73.50 [51.0]	77.89 ± 35.20	81.22 ± 40.32	3.2	- 197.5
SCr (mg/dL)	0.78 [0.57]	0.91 [0.47]	0.60 [0.34]	0.24	- 4.64
Alb (g/dL)	3.34 ± 0.75 (n=89)	3.30 ± 0.78 (n=51)	3.39 ± 0.71 (n=38)	1.2	- 4.7
BUN (mg/dL)	15.00 [10] (n=98)	18.00 [11] (n=53)	13.00 [10] (n=45)	4	71
Cystatin C (mg/dL)	1.55 ± 0.63 (n=5)	1.68 ± 0.85 (n=3)	1.35 ± 0.085 (n=2)	0.72	- 2.35
CRP (mg/dL)	0.50 [1.67] (n=83)	0.50 [2.17] (n=50)	0.50 [1.11] (n=33)	0.01	- 19.33
Skeletal muscle mass (kg)	23.25 [9.88]	26.61 ± 6.01	18.95 [8.17]	12.1	- 43.0
Lean fat mass (kg)	44.58 ± 10.79	49.24 ± 9.98	36.05 [12.5]	24.8	- 74.9
Body fat (kg)	15.00 [15.28]	13.30 [10.15]	20.10 [24.95]	0.90	- 71.0
Body fat (%)	25.55 [19.45]	22.52 ± 8.54	35.50 [25.98]	3.0	- 59.6
ECW/TBW	0.40 [0.025]	0.40 ± 0.014	0.41 ± 0.019	0.37	- 0.45
Body cell mass (kg)	27.75 [10.78]	31.42 ± 6.60	23.00 [8.98]	15.5	- 49.4
Days difference (day)	6.93 [20]	5.99 [15]	10.80 [24]	0	- 54

The data are presented as the mean and standard deviation (mean ± S.D.) for normally distributed variables and as the median and interquartile range for non-normally distributed variables.

BSA, body surface area; BMI, body mass index; ABW, adjusted body weight; SCr, serum creatinine; BUN, blood urea nitrogen; CRP, C reactive protein; ECW/TBW, extracellular water/total body water.

第二項 単回帰分析

従属変数として CCr 実測値、独立変数として体組成項目である骨格筋量、筋肉量、除脂肪量、四肢筋肉量、体脂肪量、体脂肪率、タンパク質、体細胞量、体水分量、ECW/TBW のいずれかを選択して単回帰分析を行った。男性、女性ごとの単回帰分析の結果を以下の Table 3-2a, 3-2b へ示す。

Table 3-2a A linear regression analysis of the male subjects for the relationship between the dependent variable of measured CCr and the independent variable of body composition parameter.

Male subjects (n=54)					
	R	t-value	p-value	95%CI	
				Upper limit	Lower limit
Skeletal muscle mass (kg)	0.158	1.156	0.253	-0.682	2.538
Lean fat mass (kg)	0.134	0.979	0.332	-0.499	1.448
Body fat (kg)	0.167	1.222	0.227	-0.386	1.589
Body fat (%)	0.126	0.915	0.365	-0.619	1.656
Protein mass (kg)	0.152	1.108	0.273	-2.176	7.543
Body cell mass (kg)	0.157	1.146	0.257	-0.629	2.303
Body water mass (kg)	0.13	0.942	0.351	-0.706	1.955
ECW/TBW	0.296	-0.223	0.030	-1376	-73.42

ECW/TBW, extracellular water/ total body water; CI, certification interval.

Table 3-2b A linear regression analysis of the female subjects for the relationship between the dependent variable of measured CCr and the independent variable of body composition parameter.

Female subjects (n=46)					
	R	t-value	p-value	95%CI	
				Upper limit	Lower limit
Skeletal muscle mass (kg)	0.285	1.975	0.055	-0.042	4.153
Lean body mass (kg)	0.239	1.634	0.109	-0.248	2.376
Body fat mass (kg)	0.237	1.621	0.112	-0.123	1.13
Body fat (%)	0.295	2.046	0.047	0.012	1.569
Protein mass (kg)	0.288	1.997	0.052	-0.056	12.589
Body cell mass (kg)	0.284	1.964	0.056	0.048	3.77
Body water mass (kg)	0.237	1.615	0.113	-0.353	3.2
ECW/TBW	0.513	-3.96	<0.01	-1676	-545.3

ECW/TBW, extracellular water/ total body water; CI, certification interval.

単回帰分析により、男性あるいは女性あるいは両者において ECW/TBW および体脂肪率 (%)が $p < 0.05$ の独立変数として抽出された。そこで、これら変数および補正腎機能推定式により算出した CCr 推測値を独立変数、CCr 実測値を従属変数として重回帰分析をおこなった。

第三項 重回帰分析

第二項における単回帰分析により $p < 0.05$ と算出された独立変数に加え、補正 CG 式あるいは補正 Orita-Horio 式による CCr 推測値 (CCr_{補正 CG} あるいは CCr_{補正 OH}) を独立変数、CCr 実測値を従属変数として重回帰分析をおこなった。補正 CG 式および補正 Orita-Horio 式についてそれぞれ、MR-(i) は独立変数として CCr 推測値、ECW/TBW、MR-(ii) は独立変数として CCr 推測値、体脂肪率 (%)、ECW/TBW とした。体組成による影響を加味した補正 CG 式および補正 Orita-Horio 式の重回帰式 (MR-(i), MR-(ii)) についてそれぞれ以下の Table 3-3, 3-4 および Table 3-5, 3-6 へ示す。

Table 3-3 A multivariable linear regression analysis on the fitted CG equation for the dependent variable of measured CCr as a function of independent variables of estimated CCr values and ECW/TBW [Fitted CG MR-(i)].

Fitted CG MR-(i)	Male subjects (n=54)			Female subjects (n=46)		
	Constant	CCr _{Fitted CG}	ECW/TBW	Constant	CCr _{Fitted CG}	ECW/TBW
Non-standardization coefficient B	169.824	0.914	-413.146	318.624	0.478	-689.451
Standardization coefficient β	-	0.741	-0.169	-	0.46	-0.318
t-value	1.949	8.461	-1.925	2.721	0.365	-2.52
p-value	0.057	<0.01	0.06	0.009	0.001	0.016

MR, multivariable regression; CCr_{Fitted CG}, CCr values calculated by the fitted CG equation; ECW/TBW, extracellular water/total body water.

Table 3-4 A multivariable linear regression analysis on the fitted CG equation for the dependent variable of measured CCr as a function of independent variables of estimated CCr values, body fat (%), and ECW/TBW [Fitted CG MR-(ii)].

Fitted CG MR-(ii)	Male subjects (n=54)				Female subjects (n=46)			
	Constant	CCr _{Fitted CG}	Fat (%)	ECW/TBW	Constant	CCr _{Fitted CG}	Fat (%)	ECW/TBW
Non-standardization coefficient B	225.729	0.961	-0.673	-525.156	474.193	0.668	-1.052	-1025.331
Standardization coefficient β	-	0.779	-0.163	-0.214	-	0.643	-0.392	-0.473
t-value	2.481	8.809	-1.775	-2.393	3.733	4.591	-2.49	-3.518
p-value	0.017	<0.01	0.082	0.021	0.001	<0.01	0.017	0.001

MR, multivariable regression; CCr_{Fitted CG}, CCr values calculated by the fitted CG equation; ECW/TBW, extracellular water/total body water.

Table 3-5 A multivariable linear regression analysis on the fitted Orita-Horio equation for the dependent variable of measured CCr as a function of independent variables of estimated CCr values and ECW/TBW [Fitted Orita-Horio MR-(i)].

Fitted Orita-Horio MR-(i)	Male subjects (n=54)			Female subjects (n=46)		
	Constant	CCr _{Fitted OH}	ECW/TBW	Constant	CCr _{Fitted OH}	ECW/TBW
Non-standardization coefficient B	153.675	1.16	-420.334	346.671	0.644	-781.855
Standardization coefficient β	-	0.804	-0.172	-	0.521	-0.361
t-value	2.051	10.708	-2.284	3.384	4.669	-3.236
p-value	0.045	<0.01	0.027	0.002	<0.01	0.002

MR, multivariable regression; CCr_{Fitted OH}, CCr values calculated by the fitted Orita-Horio equation; ECW/TBW, extracellular water/total body water.

Table 3-6 A multivariable linear regression analysis on the fitted Orita-Horio equation for the dependent variable of measured CCr as a function of independent variables of estimated CCr values, body fat (%), and ECW/TBW [Fitted Orita-Horio MR-(ii)].

Fitted Orita-Horio MR-(ii)	Male subjects (n=54)				Female subjects (n=46)			
	Constant	CCr _{Fitted OH}	Fat (%)	ECW/TBW	Constant	CCr _{Fitted OH}	Fat (%)	ECW/TBW
Non-standardization coefficient B	188.949	1.18	-0.398	-490.664	500.682	0.075	-0.838	-1115.951
Standardization coefficient β	-	0.819	-0.096	-0.2	-	0.627	-0.313	-0.515
t-value	2.363	10.82	-1.223	-2.556	4.201	5.385	-2.264	-4.074
p-value	0.022	<0.01	0.227	0.014	<0.01	<0.01	0.029	<0.01

MR, multivariable regression; CCr_{Fitted OH}, CCr values calculated by the fitted Orita-Horio equation; ECW/TBW, extracellular water/total body water.

Table 3-3 から 3-6 により算出された係数を用いて体組成を考慮した腎機能推定式を示す。

1) 体組成の影響を加味した補正 CG 式の重回帰式

- Fitted CG MR-(i) 独立変数: 補正 CG 式による CCr 推測値 ($CCr_{\text{Fitted CG}}$)、ECW/TBW

$$\text{Male: } CCr \text{ (mL/min)} = 0.914 \times CCr_{\text{Fitted CG}} - 413.146 \times ECW/TBW + 169.824$$

$$\text{Female: } CCr \text{ (mL/min)} = 0.478 \times CCr_{\text{Fitted CG}} - 689.451 \times ECW/TBW + 318.624$$

- Fitted CG MR-(ii) 独立変数: 補正 CG 式による CCr 推測値 ($CCr_{\text{Fitted CG}}$)、Fat (%), ECW/TBW

$$\text{Male: } CCr \text{ (mL/min)} = 0.961 \times CCr_{\text{Fitted CG}} - 0.673 \times \text{Fat (\%)} - 525.156 \times ECW/TBW + 225.729$$

$$\text{Female: } CCr \text{ (mL/min)} = 0.668 \times CCr_{\text{Fitted CG}} - 1.052 \times \text{Fat (\%)} \\ - 1025.331 \times ECW/TBW + 474.193$$

2) 体組成の影響を加味した補正 Orita-Horio 式の重回帰式

- Fitted Orita-Horio MR-(i) 独立変数: 補正 Orita-Horio 式による CCr 推測値 ($CCr_{\text{Fitted OH}}$)、ECW/TBW

$$\text{Male: } CCr \text{ (mL/min)} = 1.16 \times CCr_{\text{Fitted OH}} - 420.334 \times ECW/TBW + 153.675$$

$$\text{Female: } CCr \text{ (mL/min)} = 0.644 \times CCr_{\text{Fitted OH}} - 781.855 \times ECW/TBW + 346.671$$

- Fitted Orita-Horio MR-(ii) 独立変数: 補正 Orita-Horio 式による CCr 推測値 ($CCr_{\text{Fitted OH}}$)、Fat (%), ECW/TBW

$$\text{Male: } CCr \text{ (mL/min)} = 1.18 \times CCr_{\text{Fitted OH}} - 0.398 \times \text{Fat (\%)} - 490.664 \times ECW/TBW + 188.949$$

$$\text{Female: } CCr \text{ (mL/min)} = 0.775 \times CCr_{\text{Fitted OH}} - 0.838 \times \text{Fat (\%)} \\ - 1115.951 \times ECW/TBW + 500.682$$

第四項 体組成測定項目の影響を加味した補正腎機能推定式による腎機能予測

補正 CG 式、補正 CG 式の重回帰式 (Fitted CG-MR-(i) あるいは (ii)) による CCr 推測値と実測 CCr との ME (%), MAE (%) を算出した (Table 3-7)。また元の CG 式の MAE (%) に対する補正 CG 式および重回帰式の MAE (%) について Dunnett's test を用いて比較した結果を以下の Table 3-7 に示す。これより、男性女性ともに、もとの CG 式に対して体組成による補正を加えた重回帰式の方が有意差は認められなかったが MAE (%) が低くなる傾向が観察された。

Table 3-7 ME (%) and MAE (%) values derived from estimated values by the CG equation, the fitted CG equation, and multivariable regression fitted CG equations in reference to measured CCr values.

All	Males			Females		
	ME (%)	MAE (%)	p-value	ME (%)	MAE (%)	p-value
CG (control)	-4.62	31.04	-	12.55	49.42	-
Fitted CG	12.58	29.26	n.s.	26.51	41.11	n.s.
Fitted CG MR-(i)	9.58	26.27	n.s.	27.75	47.10	n.s.
Fitted CG MR-(ii)	8.15	24.56	n.s.	19.61	38.92	n.s.

P-values were evaluated by the Dunnett's test for differences in MAE (%) values between the relevant fitted groups and the conventional CG control group.

MR, multivariable regression.

n.s., not significant

また、65 歳以上の被検者において CCr 実測値に対する CG 式関連の各式により算出された推測値の相対誤差が 30%以内あるいは 15%以内の割合を以下の Table 3-8 に示す。65 歳以上の男性において元の CG 式 (control) と比較して補正 CG 式および体組成を考慮した CG 式は $|RE| < 30\%$ に該当する割合が有意に増加したことから、腎機能予測の予測性が向上したことが示唆された。

Table 3-8 Percentage of the number of subjects over the age of 65 years for two conditions of relative error ($|RE| < 30\%$ and $|RE| < 15\%$). Four cases are shown, in which RE is calculated by the CG, fitted CG, and multivariable regression fitted CG equations in reference to measured CCr values.

Over the age of 65	Males				Females			
	$ RE < 30\%$	p	$ RE < 15\%$	p	$ RE < 30\%$	p	$ RE < 15\%$	p
CG (control)	31.58%	-	15.79%	-	36.26%	-	18.18%	-
Fitted CG	78.95%	*	26.32%	n.s.	72.73%	n.s.	45.45%	n.s.
Fitted CG MR-(i)	78.95%	*	26.32%	n.s.	63.64%	n.s.	18.18%	n.s.
Fitted CG MR-(ii)	89.47%	**	26.32%	n.s.	63.64%	n.s.	27.27%	n.s.

P-values were evaluated by the Dunnett's test for differences in percentage of the number of subjects between the relevant fitted groups and the conventional CG control group.

MR, multivariable regression.

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, n.s., not significant

さらに CCr 実測値と CG 式、補正 CG 式、補正 CG-MR-(i)あるいは補正 CG-MR-(ii)により算出した CCr 推測値のプロットを男性について Figure 3-1、女性について Figure 3-2 に示す。

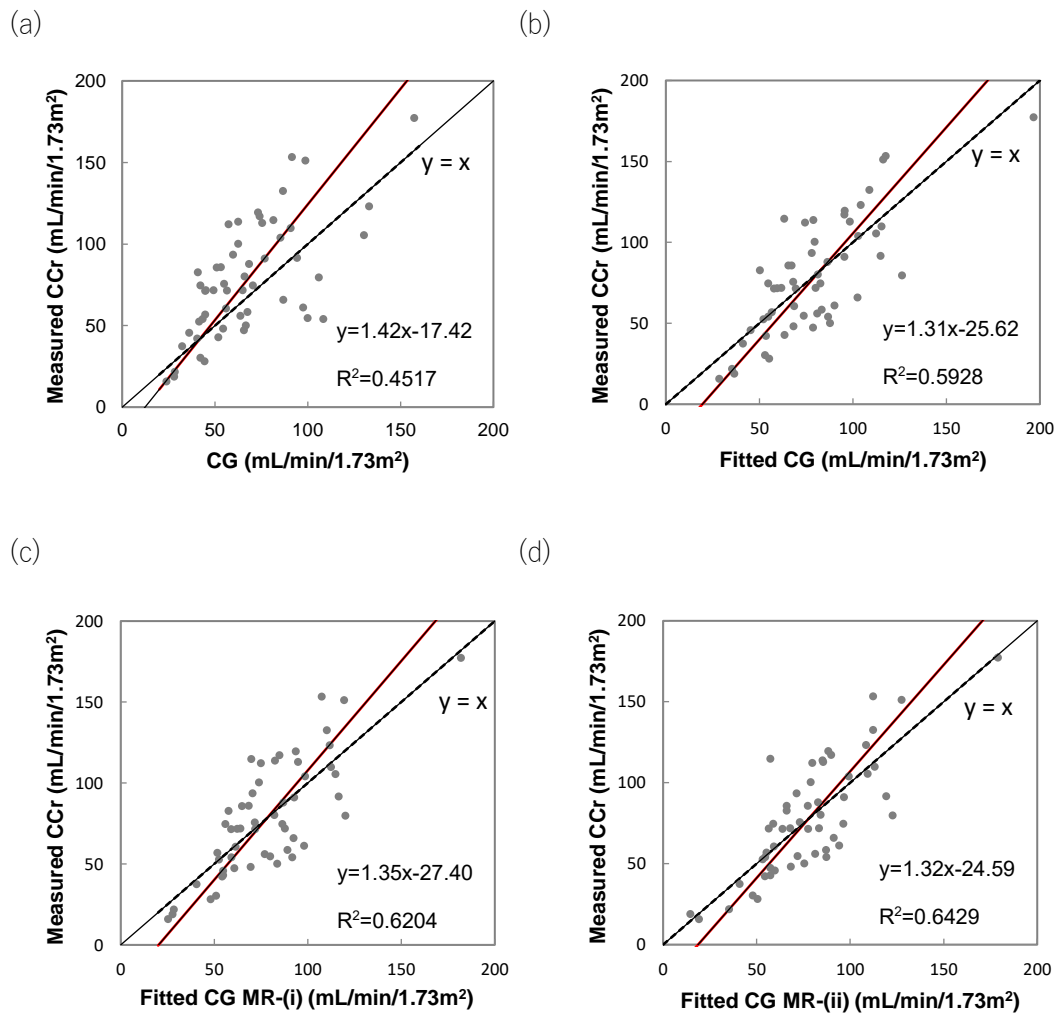


Figure 3-1 Relationship between measured CCr and estimated CCr calculated by the estimation equations for male subjects. (a) CG equation. (b) Fitted CG equation. (c) Fitted CG MR-(i). (d) Fitted CG MR-(ii).

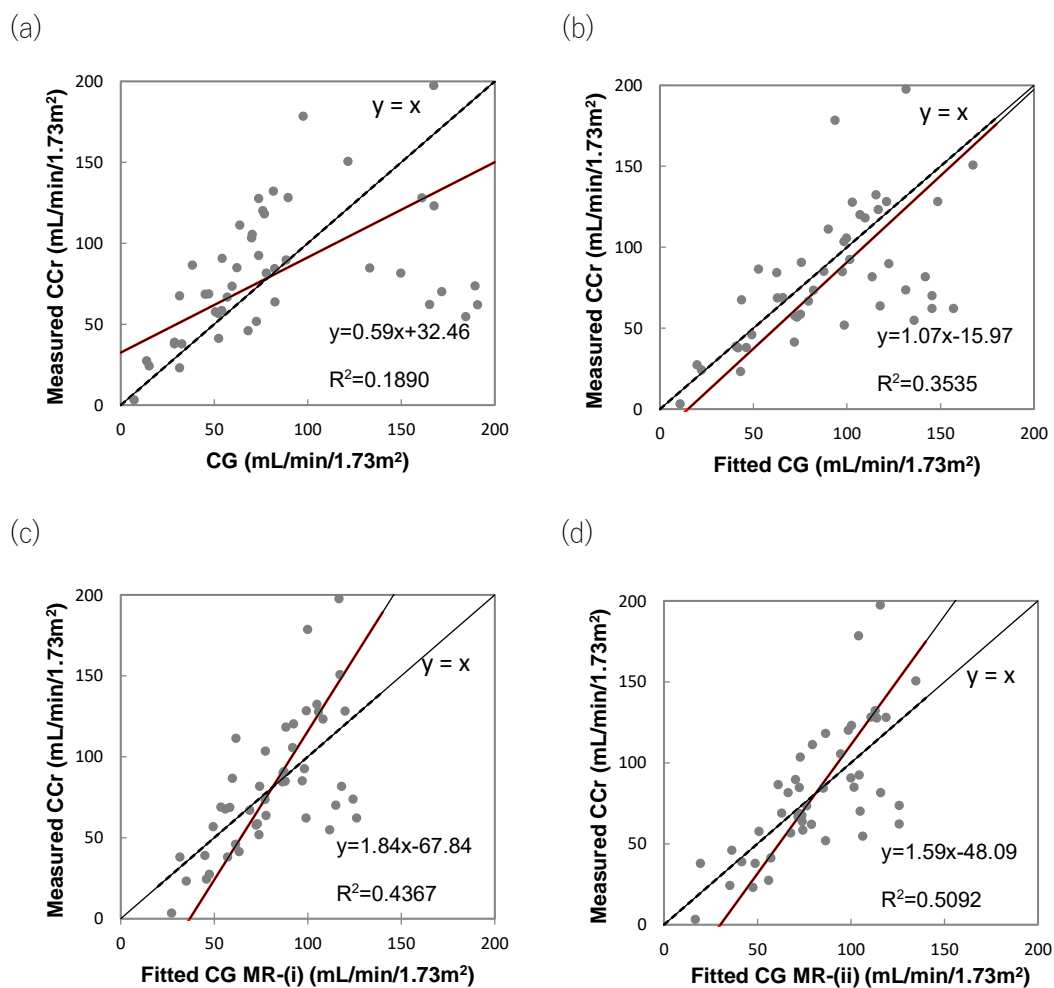


Figure 3-2 Relationship between measured CCr and estimated CCr calculated by the estimation equations for female subjects. (a) CG equation. (b) Fitted CG equation. (c) Fitted CG MR-(i). (d) Fitted CG MR-(ii).

男性女性ともに元の CG 式に対し、補正 CG 式あるいはそれに体組成を考慮して補正した重回帰式による決定係数が上昇する傾向が観察された。

CG 式と同様に Orita-Horio 式、補正 Orita-Horio 式、補正 Orita-Horio 式の重回帰式 (i) あるいは (ii)による CCr 推測値と実測 CCr との ME (%), MAE (%) を算出した (Table 3-9)。また元の Orita-Horio 式 (control) の MAE (%) に対する補正 Orita-Horio 式および重回帰式の MAE (%) について Dunnett's test を用いて比較した (Table 3-9)。その結果、男性女性ともに、もとの Orita-Horio 式に対して補正式に加え体組成の影響を加味した式の方が有意差は認められなかったが MAE (%) が低い結果が得られた。

Table 3-9 ME (%) and MAE (%) values derived from estimated values by the Orita-Horio equation, the fitted Orita-Horio equation, and multivariable regression fitted CG equations in reference to measured CCr values.

All	Males			Females		
	ME (%)	MAE (%)	p-value	ME (%)	MAE (%)	p-value
Orita-Horio (control)	2.41	25.25	-	1.47	34.36	
Fitted Orita-Horio	13.28	27.38	n.s.	17.39	35.90	n.s.
Fitted OH MR-(i)	6.21	20.78	n.s.	19.97	37.37	n.s.
Fitted OH MR-(ii)	5.46	20.48	n.s.	14.76	33.08	n.s.

P-values were evaluated by the Dunnett's test for differences in MAE (%) values between the relevant fitted groups and the conventional Orita-Horio control group.

OH, Orita-Horio; MR, multivariable regression.

n.s., not significant

また、65 歳以上の被検者において CCr 実測値に対する Orita-Horio 式関連の各式により算出された推測値の|RE|が 30%以内あるいは 15%以内の割合を以下の Table 3-10 に示す。男性女性ともに元の Orita-Horio 式よりも補正や体組成影響を加味した後の式の方が|RE|が 30%あるいは 15%以内に該当する割合が多い傾向が認められた。

Table 3-10 Percentage of the number of subjects over the age of 65 years for two conditions of relative error ($|RE| < 30\%$ and $|RE| < 15\%$). Four cases are shown, in which RE is calculated by the Orita-Horio, fitted Orita-Horio, and multivariable regression fitted Orita-Horio equations in reference to measured CCr values.

Over the age of 65	Males				Females			
	$ RE < 30\%$	p	$ RE < 15\%$	p	$ RE < 30\%$	p	$ RE < 15\%$	p
Orita-Horio (control)	78.95%	-	26.32%	-	54.55%	-	27.27%	-
Fitted Orita-Horio	78.95%	n.s.	47.37%	n.s.	72.73%	n.s.	36.36%	n.s.
Fitted OH MR-(i)	78.95%	n.s.	63.16%	n.s.	54.55%	n.s.	27.27%	n.s.
Fitted OH MR-(ii)	84.21%	n.s.	57.89%	n.s.	63.64%	n.s.	45.45%	n.s.

P-values were evaluated by the Dunnett's test for differences in percentage of the number of subjects between the relevant fitted groups and the conventional Orita-Horio control group.

OH, Orita-Horio; MR, multivariable regression.

n.s., not significant

さらに CCr 実測値と Orita-Horio 式、補正 Orita-Horio 式、補正 OH-MR-(i)あるいは (ii)により算出した CCr 推測値のプロットを男性について Figure 3-3、女性について Figure 3-4 に示す。

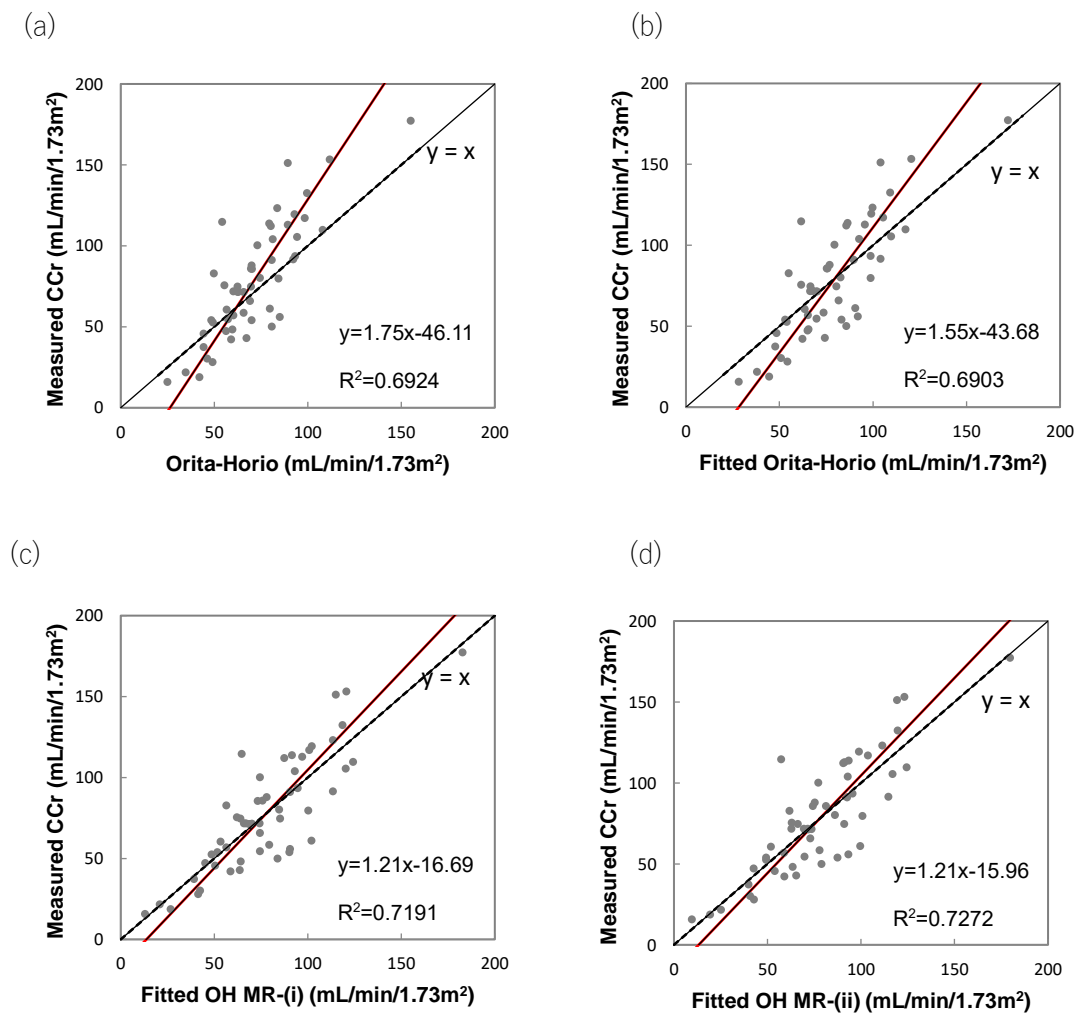


Figure 3-3 Relationship between measured CCr and estimated CCr calculated by the estimation equations for male subjects. (a) Orita-Horio equation. (b) Fitted Orita-Horio equation. (c) Fitted Orita-Horio MR-(i). (d) Fitted Orita-Horio MR-(ii).

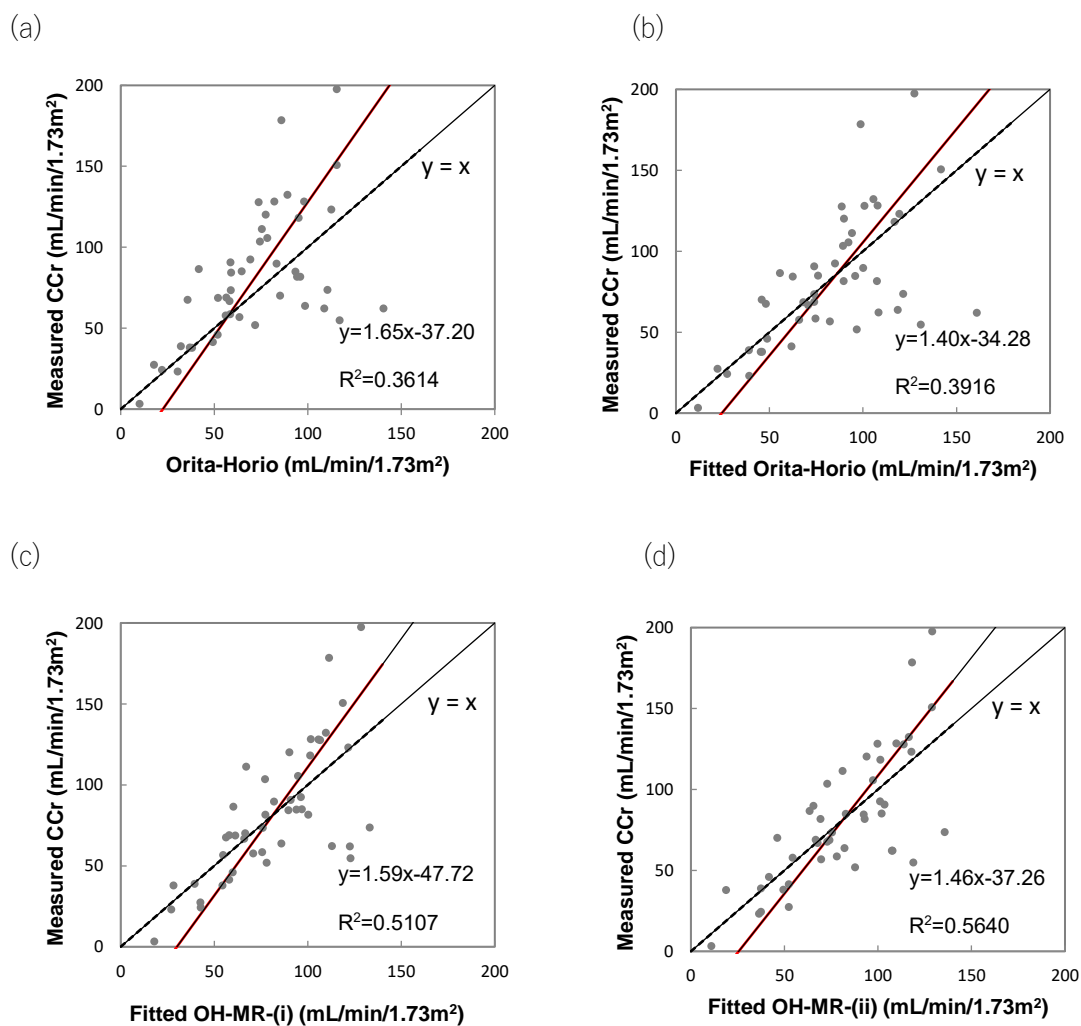
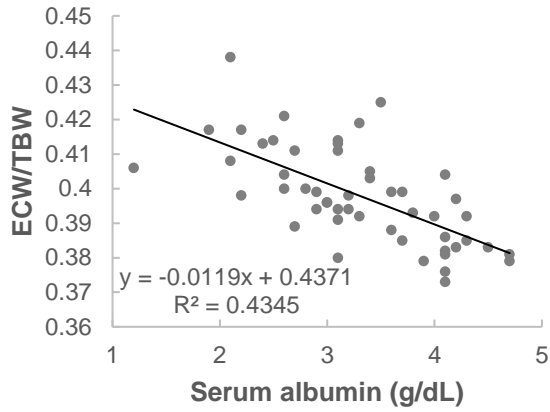


Figure 3-4 Relationship between measured CCr and estimated CCr calculated by the estimation equations for female subjects. (a) Orita-Horio equation. (b) Fitted Orita-Horio equation. (c) Fitted Orita-Horio MR-(i). (d) Fitted Orita-Horio MR-(ii).

CG 式の検討と同様に、男性女性ともに元の Orita-Horio 式に対し、補正 Orita-Horio 式あるいはそれに体組成を考慮した重回帰式による決定係数が上昇する傾向が認められた。

続いて、Alb と ECW/TBW の相関を以下の Figure 3-5 に示す。男性女性ともに Alb の増加に伴い ECW/TBW が減少する傾向が認められた。

(a)



(b)

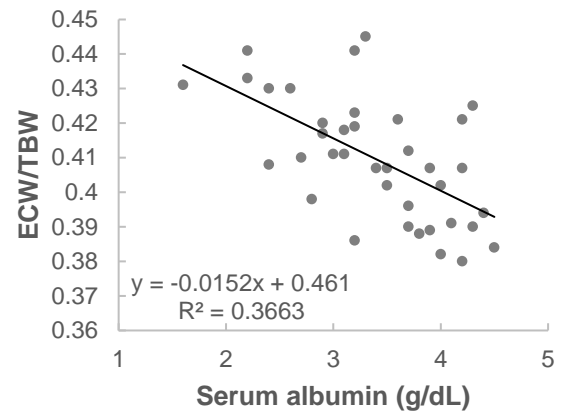


Figure 3-5 Relationship between ECW/TBW and serum albumin (g/dL). (a) Males. (b) Females.

第四節 考察

補正腎機能推定式に影響を及ぼす体組成項目として本検討では体脂肪率 (%) および浮腫値である ECW/TBW の関与が示唆された (Table 3-2a, b)。また重回帰分析の結果によりこれら変数の係数が負であったことから、体脂肪率の増加や浮腫の亢進により腎機能推測値が低値である可能性が示された (Table 3-4, 3-5, 3-6, 3-7)。

CKD 患者で BMI ごとに腎機能の予測性を検討した研究によると、CG 式は肥満の影響により CCr 推測値に影響を及ぼすと報告している^[48]。また MDRD 式はパラメーターに体重が含まれないが SCr が含まれており、これは体組成の影響を受けるため特に肥満患者で注意を要すると指摘している^[48]。さらに BMI ごとに腎機能推定式の正確性は様々であり、腎機能予測において体組成の影響を考慮することとは重要である。

また、Tai らは ECW/TBW の高値は腎機能低下や Alb の低下と関連すると報告している^[52]。本検討においても ECW/TBW と Alb が負の相関を示す傾向が認められた (Figure 3-5)。したがって、今回腎機能の悪化を引き起こす可能性のある因子として指摘された体脂肪率や ECW/TBW は腎機能悪化を反映する因子として適切である可能性と考えられる。浮腫の指標となる ECW/TBW の標準値は 0.36-0.39 とされており、0.40 以上で浮腫と推定される。本検討に該当した患者ではないが、体組成測定により ECW/TBW が 0.516 と重度の浮腫が疑われる患者が存在した。本検討において、ECW/TBW および体脂肪率に係る係数が負を示したことから重度の浮腫や肥満を認める患者において腎機能推定値が負となる可能性が考えられる。このような患者においては、別の腎機能推定式を適用する必要がある。

本検討により、体脂肪率や ECW/TBW による補正を加えた CCr 推測式は元の腎機能推定式を比較して有意差は認められなかったが MAE (%) が減少する傾向が認められた (Table 3-7, 3-9)。また、65 歳以上の男性の高齢者において、元の CG 式と比較して体組成を考慮した式は CCr 実測値に対する RE が 30%以内あるいは 15%以内に含まれる人数の割合に有意な増加が認められた (Table 3-8, 3-10)。一方で女性は、体組成の影響を加味することで、元の腎機能推定式よりも MAE (%) が低下する傾向があり、CCr の予測性が改善する傾向が認められたが、元の CG 式による予測性と比較して有意差は認められなかった。今回対象とした女性患者において、腎機能予測の際の理想直線から著しく逸脱している患者が 9 名存在し、それらの患者はその他の患者と比較して、年齢が有意に若く、体重が有意に重く、体重の増加に起因すると考えられる体組成項目にも有意差が認められた。女性において、腎機能予測が有意に改善しなかった要因として、若年で極端な体型の被検者が多く含まれたことが考えられる。筋肉量の低下を主徴とするサルコペニアは体組成の変化を伴い、予後の観点から高齢者において問題視されている。このサルコペニアの発症に男女差が見られるかについては明確なコンセンサスは得られていないが、女性では筋肉量の低下に伴うサルコペニアの発症率が高いとの報告もある^[51]。また閉経後女性では除脂肪量の低下や脂肪量の蓄積が顕著であるとの報告もあり^{[53],[54]}、加齢に伴う体組成変化には男女で差が生じることが示唆される。本検討では、女性の閉経に伴うホルモン分泌等の影響については検討できていないが、今回男女で腎機能予測に及ぼす体組成変化の影響について差が認められた要因の一つであることが推察される。

本検討にはいくつか limitation が存在する。1 点目として解析対象を確保するために CCr 実測値と体組成の測定日間を 60 日以内まで拡大した点である。腎機能に対する体組成の影響を検討する際、両測定間の日数差ができるだけ短いことが望ましい。2 点目として、本検討では高齢者の被検者数を十分に確保できなかった点である。第一章および第二章の検討において、体組成を考慮した腎機能推定式は主に高齢者でそのニーズが高い可能性が示されたので、今後の検討に期待したい。

CG 式や Orita-Horio 式などの腎機能推定式に適用されるパラメーターである SCr は筋肉の代謝産物であり、筋肉量の影響を受ける。したがって腎機能予測の際に筋肉量や除脂肪量を用いて補正した検討がある^[55]。本検討では補正腎機能推定式に及ぼす影響について筋肉量の影響は示唆されなかった。しかし SCr は腎機能を反映する重要な生体マーカーであるので、SCr に及ぼす体組成の影響に関してはさらなる検討が必要である。

第一章では高齢者を多く含む母集団を対象に腎機能推定式の補正を行った。第二章における補正腎機能推定式の予測性に関する外的妥当性を検証した結果、64 歳以下では元の CG 式を使用した方が CCr を精度よく予測する可能性が示された。一方、65 歳以上の高齢者において、Alb の低下が認められない患者では補正 CG 式による腎機能予測で予測誤差が低下する可能性が示された。また、一方で 65 歳以上の高齢者で Alb の低下が認められる患者では、筋肉量の低下など体組成の変化の影響が考えられるので、本章における体脂肪率や浮腫値 (ECW/TBW) を考慮した補正腎機能推定式の重回帰式を用いることで腎機能の予測性が向上する可能性が示された (Figure 3-6)。

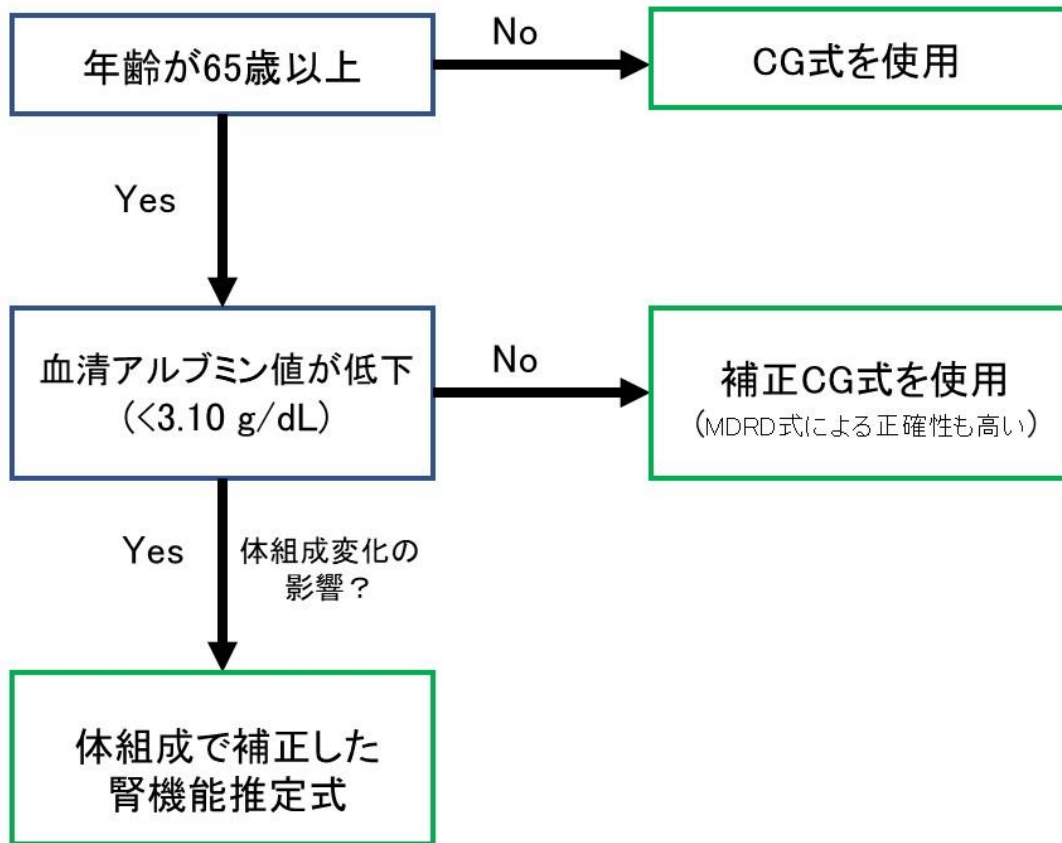


Figure 3-6 A flow diagram of the appropriate choice of renal function estimation equations.

第五節 小括

腎機能予測に影響を及ぼす体組成項目として体脂肪率 (%) および体水分量 (TBW) に対する細胞外液量 (ECW) の比である浮腫値 (ECW/TBW) が挙げられ、これらは腎機能低下を反映あるいは腎機能低下に関与する可能性が示された。

第一章において係数部分の最適化を行った補正腎機能推定式を体組成項目である体脂肪率や浮腫値を用いて補正することで、男性において補正腎機能推定式よりも正確性が向上した。

一方、女性では体組成項目による補正をおこなっても補正腎機能推定式の正確性の向上に有意差は認められなかった。体組成変化の腎機能へ及ぼす影響については男女差が認められる可能性もあり、さらなる検討が必要である。

第四章 高齢者における肝薬物代謝能と体組成の関連

第一節 緒言

第一章から第三章までは、加齢や体組成の変化と腎機能との関連について検討を行った。本章では高齢者における体組成と肝薬物代謝能との関連について検討を行う。

高齢者では薬物による有害事象の頻度が若年者と比較して多い傾向にあり^[56]、この原因として多剤併用、生理機能低下に伴う薬物動態の変化等が挙げられる^{[57]-[59]}。これら原因の中でも加齢、疾患、低栄養、不動等により筋肉量が減少する症候である「サルコペニア」^[3]が近年注目されており、本邦の85歳以上におけるサルコペニアの罹患率は60%を占めている^[4]。またサルコペニアは、体組成（筋肉量、脂肪量、水分量等）の変化を伴うため^{[60], [61]}、高齢者の体組成を反映する概念といえる。したがって、サルコペニアは高齢者の薬物動態に影響を与えることが予測されるため、薬物動態に大きく関与する腎臓や肝臓の機能への影響を正確に評価することで、よりよい薬物治療へつながると考えられる。しかしながら、肝臓での薬物代謝能を定量的に評価する検査や臨床検査値は未だ明確になっておらず、また、腎機能推定式のような簡便な推定式は確立されていないため、肝代謝型薬物の明確な減量基準は存在していないのが現状である^{[13], [14]}。

薬物代謝酵素であるCYPは肝臓や小腸に多く存在し、医薬品代謝の3分の2を占めており^{[11], [12]}、その中でもCYP1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 3A4によるものが大部分を担っている^{[11], [12]}。現在までに肝臓の薬物代謝能を評価する実験的手法として、カクテル法が開発されている。カクテル法はカクテル試薬と呼ばれる薬物代謝酵素の基質となるプローブ薬物を被検者に投与し、その代謝物と未変化体のAUC比（ $AUC_{\text{代謝物}}/AUC_{\text{未変化体}}$ ）を算出することで肝代謝能を評価する手法である^{[15]-[18]}。この手法は、評価の際に被験者への不必要な薬物の投与、複数回の採血を必要とするため、通常、健常成人を対象として行われるケースが多く、高齢者における検討は少ない^{[15]-[17]}。さらに、カクテル法で使用するプローブ薬物は比較的長期間使用しない薬物や、現在あまり使用機会の少ない薬物も含まれるため、実際に薬物代謝能を評価したい高齢患者への応用は難しいのが現状である^{[62], [63]}。

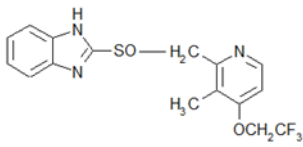
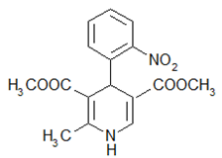
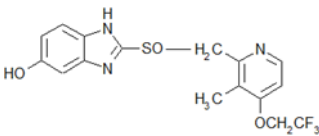
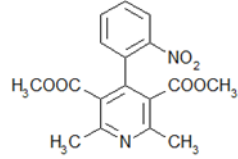
そこで、本章では実際に臨床で患者に既に投与されている薬物の中で、単一の薬物代謝酵素によって代謝され、単一の代謝物を生成する薬物を抽出し、それらプローブ候補薬物を服用している患者の血液を用いて、薬物代謝能の新たな定量的評価方法を検討した。さらに、高齢者の体組成変化に着目し、その変化と薬物代謝酵素の活性変動との関連を明らかにすることを目的とした。

第二節 実験材料および実験方法

第一項 プローブ薬物

主要な薬物代謝酵素である CYP1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 3A4 の基質となるプローブ薬物としてオランザピン、ナフトピジル、ランソプラゾール (LPZ)、デキストロメトルファンおよびニフェジピン (NIF)を設定した。本検討では、CYP2C19 および 3A4 の基質である LPZ および NIF の活性変動に着目することとした。他のプローブ薬物に関しては十分な被検者数が確保できなかったため、解析から除外した。また、LPZ および NIF の代謝物として 5-ヒドロキシランソプラゾール (5OH-LPZ) およびジヒドロニフェジピン (DNIF)に着目した (Table 4-1)。

Table 4-1 Probe drugs

	CYP2C19	CYP3A4
Probe drug (Substrate)	Lansoprazole (LPZ) 	Nifedipine (NIF) 
Metabolite	5-Hydroxy lansoprazole (5OH-LPZ) 	Dehydronifedipine (DNIF) 

第二項 肝薬物代謝能評価

各薬物代謝酵素活性の評価は以下に示すように、プローブ薬物の未変化体に対する代謝物の血中濃度比により算出した。

$$\text{肝薬物代謝能} = \frac{\text{プローブ薬物の代謝物の血中濃度 } (\mu\text{M})}{\text{プローブ薬物の未変化体の血中濃度 } (\mu\text{M})}$$

通常肝薬物代謝能を評価する際は、複数の採血点からプローブ薬物の未変化体の AUC に対する代謝物の AUC の比を算出するが、本検討では採血点がトラフ値付近の一点であるため、上記式により肝薬物代謝能を算出することとした。

第三項 対象患者および収集項目

対象は 2018 年 5 月から 8 月に砂川市立病院に入院した 20 歳以上の患者のうち、肝代謝能評価のためのプローブ薬物である LPZ および NIF を日常的に経口で服用中であり、服用後定常状態に

達していると考えられ、治療上血液学的検査が行われた者とした。ほぼ全例の患者での採血点はトラフ値付近であった。これらの条件に該当した患者のうち、インフォームドコンセントを行い、文書による同意を得られた者を対象とした。対象となった患者について血液学的検査後の残余血を回収し、体組成を測定した。また、診療情報端末より血液学的検査の結果としてAST、ALT、 γ -GTP、Alb, 総ビリルビン (Total-Bil)、SCr、BUN および併用薬の情報を収集した。本検討は北海道大学大学院薬学研究院自主臨床研究審査委員会の承認を得たものである (承認番号: 2017-003)。また、砂川市立病院の倫理委員会の承認を受けたものである。

第四項 体組成の測定および体組成項目

体組成の測定は生体的電気インピーダンス法により測定した。立位での測定には TANITA InnerScan DUAL RD-800 (TANITA, Tokyo, JAPAN) を、臥位での測定には InBody S10 (BioSpace, Iowa, USA) を使用し、体重 (kg) および BMI (kg/m^2) の測定も併せて行った。さらに、体組成計により LSM (kg)、体脂肪率 (%)、体水分量 (%)、および骨ミネラル量 (kg) を測定した。SMI (kg/m^2) は LSM を身長²で除することにより算出した^{[64], [65]}。SMI のカットオフ値としては、AWGS の基準に基づき、男性 $7.0 \text{ kg}/\text{m}^2$ 、女性 $5.7 \text{ kg}/\text{m}^2$ とした^{[64], [65]}。

HGS (kg) は Smedley 式握力計 (Matsumiya Ika Seiki Seisakujo, Tokyo, JAPAN) を用いて測定した。握力は左右で測定し、高値であったものを採用した。握力のカットオフ値は AWGS の基準に基づき、男性 26 kg、女性 18 kg とした^{[66], [67]}。

また、サルコペニアは SMI および HGS の低下 (カットオフ値は前述) により定義した^[64]。さらに、本検討において SMI の低下かつ体脂肪率の高値をサルコペニア肥満状態、SMI の低下かつ体脂肪率の低値をフレイル状態と定義した。

本検討では、高齢者におけるサルコペニア診断基準および体組成項目に着目した。前者として AWGS に基づく SMI や HGS を、後者として SMI、体脂肪率、HSI に着目し、これら項目と肝代謝能との関連を検討した (Figure 4-1)。

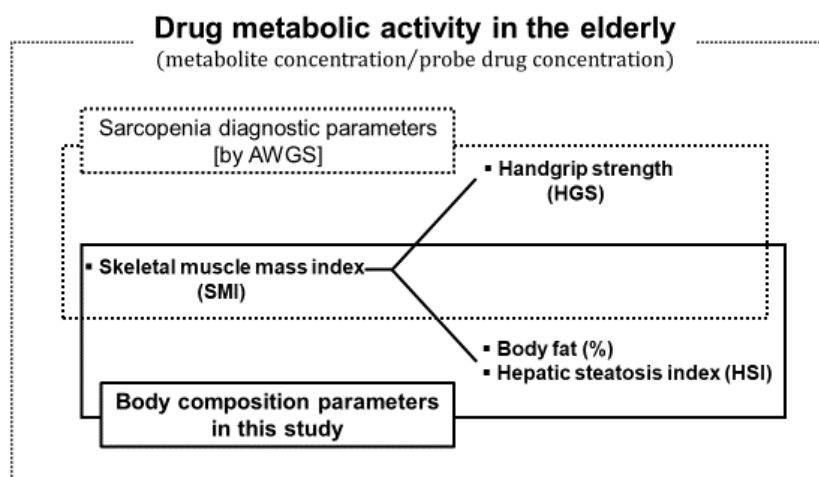


Figure 4-1
Parameters used in this study. AWGS-Asian working group of sarcopenia.

HSI は以下に示す式により算出した^{[68], [69]}。

$$HSI = 8 \times \frac{ALT}{AST} + (BMI + 2[\text{if diabetes}] + 2[\text{if female}])$$

男性女性ともに HSI>36 を脂肪肝と定義した^{[68], [69]}。

体組成項目の詳細な解析のために、体組成の項目の SMI、体脂肪率、HSI について四分位範囲ごとに患者を分類し、各群の肝代謝能 (mean and standard deviation; mean ± S. D.)を算出した。

第五項 プローブ薬物の未変化体および代謝物の血中濃度測定

1) Chemicals

Lansoprazole	Tokyo Chemical Industry
5-hydroxy lansoprazole	Toronto Research
Nifedipine	FUJIFILM Wako Pure Chemical Corporation
Dihydro nifedipine	Sumika Chemical Analysis Service
Nitrendipine	FUJIFILM Wako Pure Chemical Corporation

2) Reagents

Methanol (LC/MS grade)	FUJIFILM Wako Pure Chemical Corporation
Acetonitrile (LC/MS grade)	FUJIFILM Wako Pure Chemical Corporation
Formic acid	FUJIFILM Wako Pure Chemical Corporation
Ammonium acetate	FUJIFILM Wako Pure Chemical Corporation

Dimethyl sulfoxide	FUJIFILM Wako Pure Chemical Corporation
--------------------	---

3) Instrumentation

Oasis HLB Extraction Cartridges [®]	Waters Corporation
Centrifuge	
himac CT 15RE	HITACHI
himac CT 15RX	HITACHI
Evaporator	
UT-2000	EYELA
CVE-3110	EYELA
UPLC-MS/MS	
CQUITY UPLC/Xevo TQ-S	Waters Corporation
Quaternary Solvent Manager	Waters Corporation
Sample Manager-FTN	Waters Corporation
Colum	
ACQUITY UPLC BEH C18 (50 mm × 2.1 mm, i.d. 1.7 μm)	Waters Corporation
ACQUITY UPLC 0.2μm stainless filter	Waters Corporation

4) 薬物のストック溶液調製および検量線作成

i) プローブ薬物のストック溶液調製

LPZ, NIF, DNIF は Methanol へ、5OH-LPZ は Dimethyl sulfoxide (DMSO) に終濃度 10 mM となるように調製した。両プローブ薬物の未変化体および代謝物の測定の際の内標準物質 (IS) として Nitrendipine を使用することとし、Methanol に溶解し終濃度 10 mM となるように調製した。

ii) 検量線の作成

検量線は LPZ および 5OH-LPZ が 0.05-0.1 μM の範囲で、NIF および DNIF が 0.050-0.1 μM の範囲で作成した。検量線の決定係数は LPZ が >0.997、5OH-LPZ, NIF, DNIF が >0.999 と直線性の良好な検量線が得られた。また検量線の低濃度および高濃度での測定誤差は 10%以内であることを確認した。

5) 患者サンプル調製

対象患者の治療上行われた血液学的検査の後の残余血（血漿）を回収し、測定まで-20℃で保管した。

i) LPZ および 5OH-LPZ ^[70]

LPZ および 5OH-LPZ の血中濃度測定サンプルは Scheme 4-1 にしたがってサンプルを調製した。

Scheme 4-1 Preparation of plasma samples of LPZ and 5OH-LPZ for the patients taking LPZ.

Plasma 250 μ L

↓ Added 150 μ L of IS and 100 μ L of 50% methanol

Aliquot 500 μ L

↓ Extracted with 500 μ L of acetonitrile

↓ Vortex-mixing for 1 min

↓ Centrifuged at 15,000 \times g for 10 min at 5°C

Supernatant 100 μ L

↓ Injected into UPLC-MS/MS

ii) NIF および DNIF ^[71]

NIF および DNIF の血中濃度測定サンプルは Oasis HLB Extraction Cartridges[®]を用いて Scheme 4-2 に示す固相抽出によりサンプルを調製した。

Scheme 4-2 Preparation of plasma samples of NIF and DNIF for the patients taking NIF.

Prepare sample (plasma 200 μ L)

↓ Conditioned with 1 mL of methanol

↓ Equilibrated with 1 mL of water

↓ Loaded with sample solution

↓ Washed with 1 mL of 5% methanol

↓ Eluted with 1 mL of methanol

↓ Evaporated and reconstituted with 1 mL of mobile phase

↓ Injected into UPLC-MS/MS

6) LC-MS/MS によるプローブ薬物の未変化体および代謝物の血中濃度測定

UPLC-MS/MS を用いて LPZ および NIF 服用患者における LPZ, 5OH-LPZ 血中濃度および NIF, DNIF 血中濃度を測定した。LPZ および 5OH-LPZ の LC 条件、MS 条件をそれぞれ Table 4-2、Table 4-3 へ、NIF および DNIF の LC 条件、MS 条件をそれぞれ Table 4-4、Table 4-5 へ示す。測定カラムは ACQUITY UPLC BEH C18 (50 mm × 2.1 mm, i.d. 1.7 μm)、フィルターは ACQUITY UPLC 0.2 μm stainless filter を使用した。

Table 4-2 Chromatographic conditions of LPZ and 5OH-LPZ.

LC condition	
Mobile phase	A: Methanol B: 0.2% ammonium acetate and 0.1% formic acid 0-0.5 min (95% B), 0.5-3 min (95→5%B), 3-5 min (5%B), 5-7 min (5→95%B), 7-10 min (95%B)
Flow rate	0.5 mL/min
Total running time	10 min
Column temperature	40°C
Injection volume	5 μL

Table 4-3 MS/MS conditions of LPZ and 5OH-LPZ.

MS condition			
	LPZ	5OH-LPZ	IS
ESI	Positive ion mode		
Precursor ion (m/z)	370.12	386.09	361.0
Product ion (m/z)	251.98	252.03	315.0
Capillary voltage (kV)	4.0		
Cone voltage (V)	35	35	30
Collision voltage (eV)	11	30	10

Table 4-4 Chromatographic conditions of NIF and DNIF.

LC condition	
Mobile phase	A: Methanol C: 2% formic acid
	0-0.5 min (95% C), 0.5-3 min (95→20%C), 3-4 min (20%C), 4-5 min (10%C), 5-6 min (40%C), 6.5-7 min (30→95%C), 7-8 min (95%C)
Flow rate	0.3 mL/min
Total running time	8 min
Column temperature	40°C
Injection volume	5 µL

Table 4-5 MS/MS conditions of NIF and DNIF.

MS condition			
	NIF	DNIF	IS
ESI	Positive ion mode		
Precursor ion (m/z)	347.1	345.1	361.0
Product ion (m/z)	315.0	284.3	315.0
Capillary voltage (kV)	3.0		
Cone voltage (V)	30	25	15
Collision voltage (eV)	4	28	12

第六項 統計解析

統計解析には SPSS Windows version 25 を用いた。正規性の確認は Shapiro-Wilk test を用いた。正規分布に従うデータは mean ± S.D. で、正規分布に従わないデータは中央値と四分位範囲で示した。2 群の比較は Mann-Whitney U test を、3 群以上の比較は Kruskal-Wallis test を実施した。また、順位相関係数は Spearman's rank test により算出した。 $p < 0.05$ を統計学的に有意であるとした。

第三節 結果

第一項 対象患者

本検討に該当した患者は 94 名（男性 41 名、女性 53 名）であり、LPZ 服用患者は 54 名（男性 19 名、女性 35 名）、NIF 服用患者は 40 名（男性 22 名、女性 18 名）であった。服用プローブ薬物ごとの患者データおよび血液学的検査の結果をそれぞれ Table 4-6 および Table 4-7 に示す。

Table 4-6 Clinical characteristics of subjects

Parameter	Probe drugs	
	Lansoprazole (CYP2C19)	Nifedipine (CYP3A4)
Number of subjects	54	40
Females, n (%)	35 (64.8)	18 (45)
Age (y)	74.5 [12.75]	74.0 [14.50]
Height (m)		
Males	1.65 ± 0.06	1.66 ± 0.06
Females	1.48 ± 0.05	1.49 ± 0.05
Body Weight (kg)		
Males	58.8 ± 10.42	63.25 ± 7.24
Females	54.04 ± 9.42	55.33 ± 11.97
BMI (kg/m ²)		
Males	21.64 ± 3.28	23.00 ± 2.56
Females	24.66 ± 4.23	24.77 ± 4.96
Muscle mass (kg)		
Males	42.61 ± 6.57	42.18 [13.39]
Females	32.15 ± 3.00	33.71 ± 3.66
SMI (kg/m ²)		
Males	6.74 ± 1.51	7.64 ± 1.37
Females	6.44 ± 1.07	6.74 ± 1.34
Body fat (%)		
Males	22.77 ± 8.16	22.89 ± 7.12
Females	35.62 ± 9.18	33.37 ± 11.23
Body water (%)		
Males	50.83 ± 9.71	53.47 ± 7.28
Females	46.76 ± 6.52	48.35 ± 6.65
Bone mass (kg)		
Males	2.46 ± 0.32	2.66 ± 0.35
Females	1.95 ± 0.27	2.07 ± 0.30
Hand grip strength; HGS (kg)		

Males	25.92 ± 8.68	28.91 ± 7.49
Females	17.96 ± 5.83	18.69 ± 5.11
Hepatic steatosis index; HSI		
Males	28.3 ± 5.2	31.79 ± 4.71
Females	33.22 ± 4.93	33.35 ± 6.51
Metabolite/Drug ratio		
Males	0.023 [0.10]	0.17 [0.71]
Females	0.086 [0.12]	0.34 [1.53]

The data are presented as the mean and standard deviation (mean ± S.D.) for normally distributed variables and as a median with interquartile range for non-normally distributed variables.

Table 4-7 Blood and biochemical parameters

Parameter	Probe drugs	
	Lansoprazole (CYP2C19)	Nifedipine (CYP3A4)
AST(IU/L)	18.0 [9.0] (n = 52)	18.0 [8.00] (n = 37)
ALT (IU/L)	13.0 [6.75] (n = 52)	15.5 [11.0] (n = 38)
γ -GTP (IU/L)	28.0 [32.25] (n = 50)	26.0 [40.0] (n = 33)
Alb (g/dL)	3.38 ± 0.52 (n = 46)	3.38 ± 0.50 (n = 37)
Total-Bil (mg/dL)	0.48 [0.25] (n = 48)	0.48 [0.22] (n = 34)
SCr (mg/dL)		
Males	0.84 [0.62] (n = 17)	1.11 [1.23] (n = 20)
Females	0.76 [0.29] (n = 35)	0.79 [0.59] (n = 18)
BUN (mg/dL)	14.5 [9.30] (n = 51)	18.4 [15.40] (n = 39)

The data are presented as the mean and standard deviation (mean ± S.D.) for normally distributed variables and as a median with interquartile range for non-normally distributed variables.

AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine transaminase; γ -GTP, γ glutamyl transpeptidase; Alb, serum albumin; Total-Bil, Total bilirubin; SCr, serum creatinine; BUN, blood urea nitrogen.

また、服用プローブ薬物別に患者について、CYP 活性に影響を及ぼす薬物の併用状況について Table 4-8 に示す。Table 4-8 より、NIF を服用している患者において CYP 3A4 を阻害する作用が報告されている Clarithromycin および Verapamil を併用していた患者が 1 名ずつ存在したが、いずれの場合も他の NIF 服用患者と比較して NIF の血中濃度が著しく上昇していることは認められなかった。

Table 4-8 Concomitant drugs such as CYP inhibitors or inducers

Probe drug	CYP	CYP inhibitor	n	CYP inducer	n
LPZ	2C19	Omeprazole	0	Rifampicin	0
		Fluvoxamine	0	Ritonavir	0
		Ticlopidine	0	Phenobarbital	0
NIF	3A4	Ketoconazole, Itraconazole, Fluconazole	0	Rifampicin	0
		Erythromycin, Clarithromycin	1	Ritonavir	0
		Indinavir, Ritonavir, Saquinavir	0	Efavirenz	0
		Verapamil	1	Nevirapine	0
		Cimetidine	0	Carbamazepine	0
		Ethinyl estradiol	0	Phenobarbital, Phenytoin	0
		Cyclosporine	0		

Subjects in this study that took concomitant drugs such as CYP inhibitors or inducers that could possibly interact with the probe drugs.

LPZ, lansoprazole; NIF, nifedipine.

第二項 LPZ 服用患者における CYP2C19 活性と体組成の関連

LPZ 服用男性において、男性の SMI のカットオフ値である $7.0 \text{ (kg/m}^2\text{)}$ を基準に 2 群に分け、各群の CYP2C19 活性について Mann-Whitney U test を用いて比較した (Figure 4-2 a)。これより、 $\text{SMI} < 7$ の群は $\text{SMI} \geq 7$ と比較して CYP2C19 活性が 0.0008 倍と有意に低値を示した ($p < 0.05$)。一方、LPZ 服用女性において、女性の SMI のカットオフ値である $5.7 \text{ (kg/m}^2\text{)}$ を基準に 2 群に分け、各群の CYP2C19 活性を比較したが、有意差は認められなかった (データは示さない)。

また、LPZ 服用男性において、男性の HGS のカットオフ値である 26 kg を基準に 2 群に分け、各群の CYP2C19 活性について Mann-Whitney U test を用いて比較した (Figure 4-2 b)。これより、 $\text{HGS} < 26$ の群は $\text{HGS} \geq 26$ と比較して CYP2C19 活性が 0.11 倍と有意に低値を示した ($p < 0.05$)。一方、LPZ 服用女性において、女性の HGS のカットオフ値である 18 kg を基準に 2 群に分け、各群の CYP2C19 活性を比較したが、有意差は認められなかった (データは示さない)。

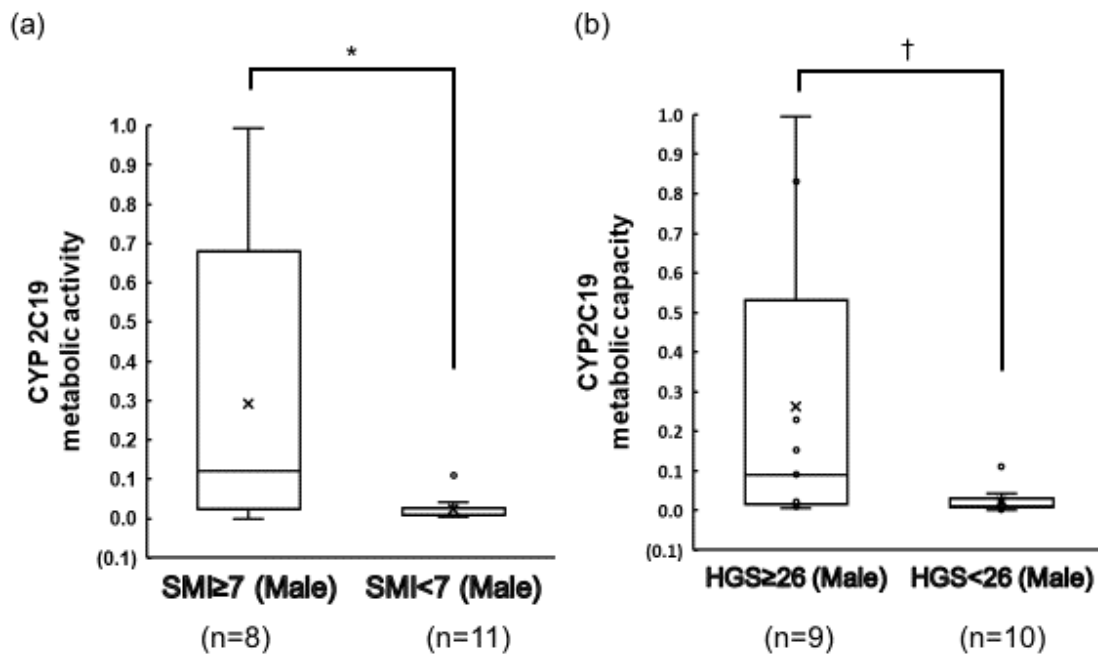


Figure 4-2 Boxplot of CYP2C19 metabolic activity comparing bisected categories if (a) skeletal muscle mass index (SMI) for male subjects with the cutoff value of $7.0 \text{ (kg/m}^2\text{)}$ and (b) handgrip strength (HGS) with the cutoff value of 26 (kg) .

* $p < 0.05$, † $p < 0.05$ were considered to be statistically significant by the Mann-Whitney U test.

さらに、SMI と HGS の組み合わせによる CYP2C19 活性への影響を評価するために、LPZ 服用男性を以下に示す 3 群に分け各群の CYP2C19 活性を Kruskal-Wallis test を用いて比較した: 1) Normal (SMI, HGS ともにカットオフ値以上), 2) Moderate (SMI あるいは HGS のいずれかカットオフ値以下), 3) Sarcopenia (SMI, HGS いずれもカットオフ値以下) (Figure 4-3)。



Figure 4-3 Boxplot of CYP2C19 metabolic activity for three male categories of skeletal muscle mass index (SMI) and handgrip strength (HGS). The three categories were classified according to the combination of SMI and HGS values as follows: (a) Normal (normal SMI and normal HGS), (b) Moderate (low SMI or low HGS), (c) Sarcopenia (low SMI and low HGS).

* $p < 0.05$, † $p < 0.05$ were considered to be statistically significant by the Kruskal-Wallis test.

その結果、SMI および HGS いずれも正常である Normal と比較して、SMI あるいは HGS いずれかが低値の Moderate および SMI および HGS いずれも低値の Sarcopenia はそれぞれ CYP2C19 活性が 0.038 倍、0.066 倍と有意に低値を示した(* $p < 0.05$. † $p < 0.05$)。

CYP2C19 活性に及ぼす SMI や体脂肪率の影響についてさらに検討した。SMI および体脂肪率を四分位範囲ごとに分類した際の各群の CYP2C19 活性の平均値 (mean ± S.D.) を Figure 4-4 に示す。LPZ 服用男性において、筋肉量が少ない群 (Q1, Q2) では CYP2C19 活性が低い傾向にあることが示された (Figure 4-4 a)。また LPZ 服用男性において、体脂肪率の高くなるにしたがい (Q1 → Q4)、CYP2C19 活性が低い傾向にあることが示された (Figure 4-4c)。一方、LPZ 服用女性では、SMI あるいは体脂肪率の違いにより CYP2C19 活性に差は認められなかった (Figure 4-4 b, d)。

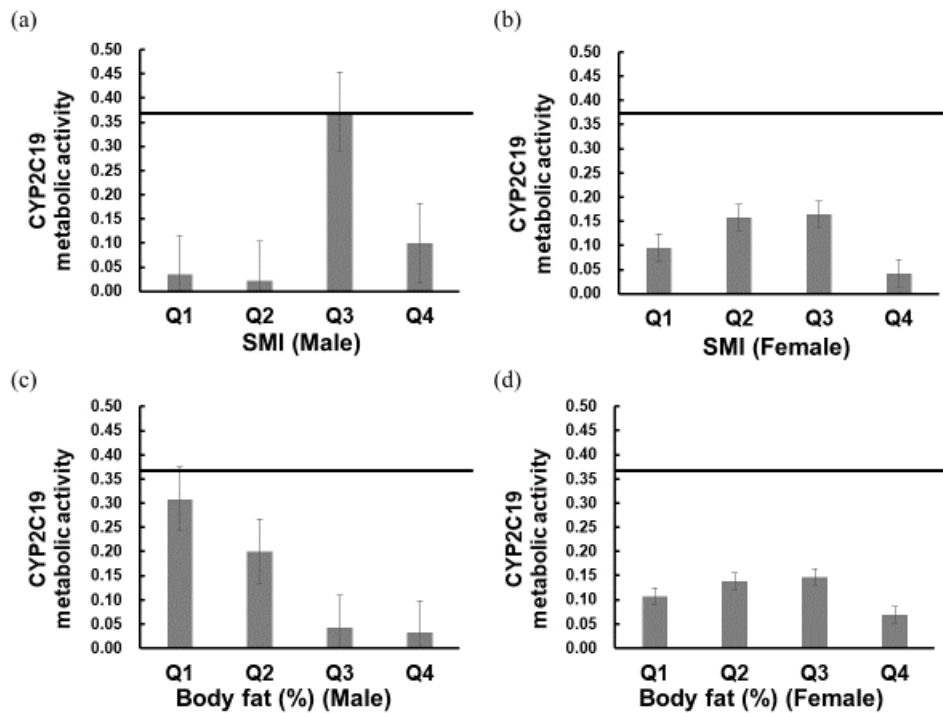


Figure 4-4 Effects of skeletal muscle mass index (SMI) and body fat (%) on CYP2C19 metabolic activity (mean ± S.D.).

The subjects (S-LPZ cohort) were divided into quartiles based on SMI for males (a) Q1: <5.56 (n = 4), Q2: 5.56-6.42 (n = 5), Q3: 6.42-7.92 (n = 5), Q4: 7.92< (n = 5); for females (b) Q1: <5.73 (n = 8), Q2: 5.73-6.31 (n = 9), Q3: 6.31-6.91 (n = 9), Q4: 6.91< (n = 9) and body fat (%) for males (c) Q1: >16% (n = 4), Q2: 16-25% (n = 5), Q3: 25-29.3% (n = 5), Q4: 29.3%< (n = 5); for females (d) Q1: <29.5% (n = 8), Q2: 29.5-36.7% (n = 9), Q3: 36.7-42.6% (n = 9), Q4: 42.6%< (n = 9). The horizontal line indicates the value for healthy adults.

つづいて、CYP2C19 活性に及ぼす HSI の影響について検討した。LPZ 服用男性および女性において、HSI のカットオフ値である 36 を基準に 2 群に分け、各群の CYP2C19 活性について Mann-Whitney U test を用いて比較した (Figure 4-5)。その結果、脂肪肝に該当する $HSI \geq 36$ の群は $HSI < 36$ と比較して CYP2C19 活性が 0.11 倍と有意に低値を示した ($p < 0.05$)。

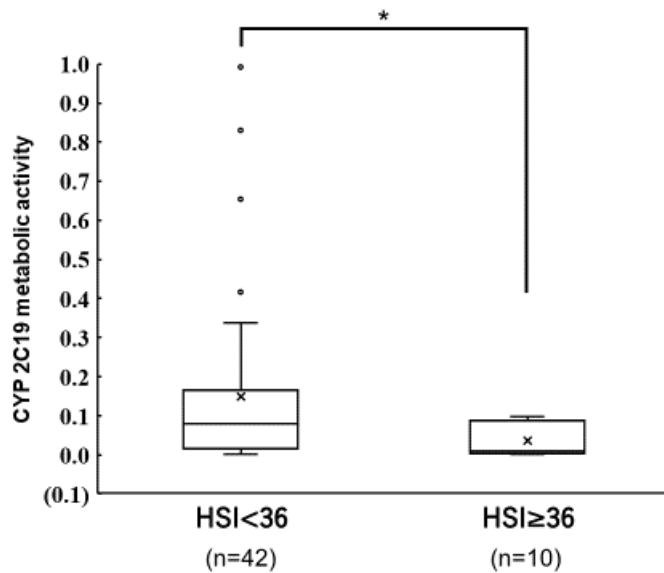


Figure 4-5 Boxplot of CYP2C19 metabolic activity comparing bisected categories of hepatic steatosis index (HSI) for male and female subjects with the cutoff value of 36.

* $p < 0.05$ was considered to be statistically significant by the Mann-Whitney U test.

また、HSI を四分位範囲ごとに分類した際の各群の CYP2C19 活性の平均値 (mean ± S.D.) を Figure 4-6 に示す。HSI が最も低い Q1 おける CYP2C19 活性は他の群と比較して高値を示した。

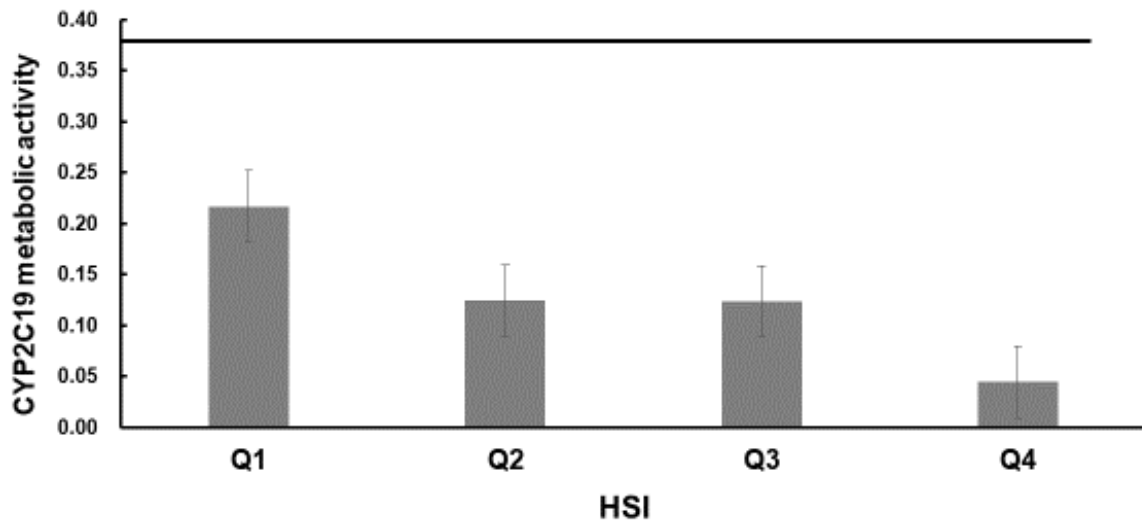


Figure 4-6 Effect of hepatic steatosis index (HSI) on CYP2C19 metabolic activity (mean ± S.D.)

Male and female subjects (S-LPZ cohort) were divided into quartiles in terms of HSI; Q1: <27.76 (n = 13), Q2: 27.76-31.13 (n = 13), Q3: 31.13-33.73 (n = 13), Q4: 33.73< (n = 13).

The horizontal line indicates the value for healthy adults.

第三項 NIF 服用患者における CYP3A4 活性と体組成の関連

NIF 服用の男性および女性において、男性および女性それぞれの SMI のカットオフ値である 7.0 (kg/m²)および 5.7 (kg/m²)を基準に 2 群に分け、各群の CYP3A4 活性について Mann-Whitney U test を用いて比較した (Figure 4-7)。その結果、SMI がカットオフ値未満の群 (low SMI) は SMI 正常群 (Normal SMI) と比較して CYP3A4 活性が 0.13 倍と有意に低値を示した ($p < 0.05$)。

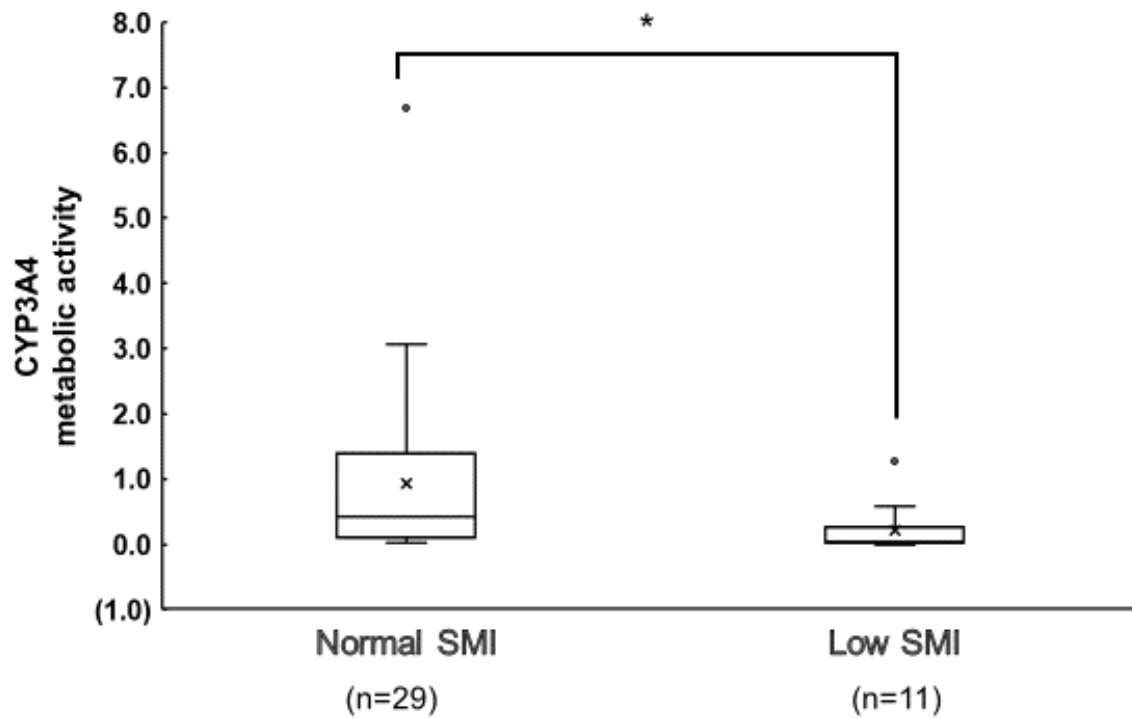


Figure 4-7 Boxplot comparing CYP3A4 metabolic activity of normal skeletal muscle mass index (SMI) (SMI \geq 7.0 for male and \geq 5.7 for female subjects) and low SMI (SMI $<$ 7.0 for male and $<$ 5.7 for female subjects) categories.

* $p < 0.05$ was considered to be statistically significant by the Mann-Whitney U test.

CYP3A4 活性に及ぼす SMI や体脂肪率の影響についてさらに検討するために、SMI および体脂肪率を四分位範囲ごとに分類した際の各群の CYP3A4 活性能の平均値 (mean ± S.D.) を示す (Figure 4-8)。

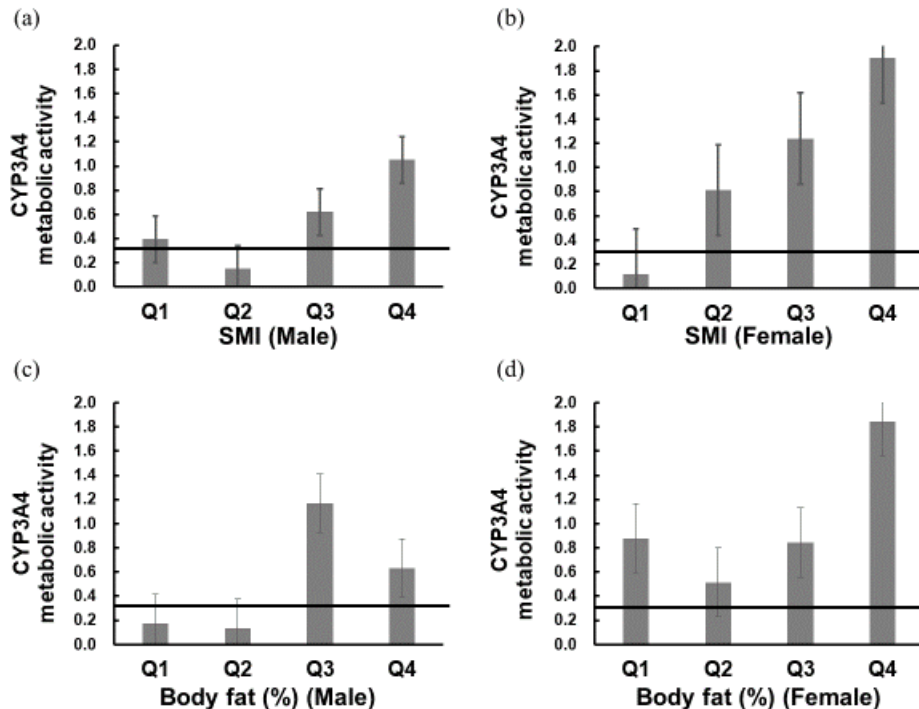


Figure 4-8 Effects of skeletal muscle mass index (SMI) and body fat (%) on CYP3A4 metabolic activity (mean ± S.D.).

The subjects (S-NIF cohort) were divided into quartiles based on SMI for males (a) Q1: <6.60 (n = 5), Q2: 6.60-7.61 (n = 6), Q3: 7.61-8.60 (n = 6), Q4: 8.60< (n = 5); for females (b) Q1: <5.83 (n = 5), Q2: 5.83-6.29 (n = 4), Q3: 6.29-8.11 (n = 5), Q4: 8.11< (n = 4) and body fat (%) for males (c) Q1: >16.8% (n = 5), Q2: 16.8-22.15% (n = 6), Q3: 22.15-29.2% (n = 6), Q4: 29.2%< (n = 5); for females (d) Q1: <25.9% (n = 4), Q2: 25.9-32.7% (n = 5), Q3: 32.7-41.98% (n = 5), Q4: 41.98%< (n=4). The horizontal line indicates the value for healthy adults.

NIF 服用男性において、SMI が低値である Q1, Q2 では CYP3A4 活性が健常成人と比較して低値を示していた (Figure 4-8 a)。さらに NIF 服用男性では、体脂肪率が低値である Q1, Q2 において、CYP3A4 活性が低値を示した (Figure 4-8c)。一方、NIF 服用女性では、SMI が大きくなるにしたがい (Q1→Q4)、CYP3A4 活性が上昇する傾向が認められた (Figure 4-8 b)。また、Spearman's rank test の結果により、CYP3A4 活性と SMI の相関係数は、男性において 0.383 (p=0.078)、女性において 0.389 (p=0.111) であったことから、両者に弱い相関が認められた。

第四節 考察

本検討では、高齢者における肝薬物代謝能について、体組成項目やサルコペニアの診断項目である SMI や HGS、体脂肪率、HSI に着目することでその影響について検証した。本検討に該当した患者の年齢の中央値は、LPZ 服用患者が 74.5 歳、NIF 服用患者が 74.0 歳であり、高齢者が多い母集団と言える (Table 4-6)。

健常成人における LPZ 服用時の未変化体および代謝物の血中濃度測定の見直しによれば、LPZ および 5OH-LPZ の血中濃度推移より $AUC_{5OH-LPZ}/AUC_{LPZ}$ は 0.081、トラフ値付近における $C_{5OH-LPZ}/C_{LPZ}$ は 0.37 と算出された^[70]。本検討において、LPZ 服用患者における CYP2C19 活性 ($C_{5OH-LPZ}/C_{LPZ}$) は男性および女性においてそれぞれ中央値で 0.023 および 0.086 であった。したがって、高齢者を多く含む本母集団において、CYP2C19 活性は健常人と比較して低下している可能性が示された。Parkinson らによれば、60 歳以上の CYP2C19 活性は 20 歳の時と比較して約 25%低下する^[72]と報告していることから、本検討の結果は彼らの結果を支持するものであった。同様に、健常成人における NIF 服用時の未変化体および代謝物の血中濃度測定の見直しによれば、 AUC_{DNIF}/AUC_{NIF} は 0.34、トラフ値付近における C_{DNIF}/C_{NIF} は 0.30 と算出された^[71]。本検討において、NIF 服用患者における CYP3A4 活性 (C_{DNIF}/C_{NIF}) の中央値は、男性では 0.17、女性では 0.34 であったことから、NIF 服用男性において、加齢に伴う CYP3A4 活性の低下が示唆された。

LPZ 服用男性において、SMI の四分位範囲グループの Q1, Q2 では健常成人と比較して CYP2C19 活性が低下していた (Figure 4-4 a)。この Q1, Q2 はともに AWGS のサルコペニア診断基準である $SMI < 7.0$ (kg/m^2) に該当していた。さらに、体脂肪率の増加と比例して CYP2C19 活性が低下する傾向が認められた (Figure 4-4 c)。したがって LPZ 服用男性では SMI 低下および体脂肪率の増加にみられる“サルコペニア肥満”において CYP2C19 活性が低下する可能性が示された。一方で、LPZ 服用女性では SMI や体脂肪率と CYP2C19 活性の間に関連性は認められなかった。本検討に該当した LPZ 服用女性は、SMI の四分位範囲グループ全て (Q1-Q4) でサルコペニア診断基準である SMI のカットオフ値 5.7 (kg/m^2) を上回っていたため、CYP2C19 活性に及ぼす SMI の影響は少なかったと考えられる。

体脂肪率は高齢者では健常成人と比較して上昇する傾向を示す^[73]。さらに、筋肉量の低下および体脂肪率の上昇を特徴とするサルコペニア肥満は欧米で問題視されていたが、近年我が国においても懸念事項となっている^[74]。したがって、CYP2C19 活性変動と脂肪の蓄積の関連を検討するために、体脂肪率とは別に脂肪肝指標である HSI に着目し、その影響について解析を行った。Figure 4-5 および Figure 4-6 より、脂肪肝に該当する $HSI \geq 36$ では $HSI < 36$ と比較して CYP2C19 活性が低値を示しており、HSI が大きい四分位範囲グループになるにしたがい CYP2C19 活性が低値を示す傾向が認められた。したがって、体脂肪率が正常であっても HSI が高値を示すと CYP2C19 活性の低下と関連する可能性が示された。脂肪肝とサルコペニア診断基準の一つである HGS との関連を検討した Kim らによれば、脂肪肝に該当する HSI 高値のグループは HGS が有意に低下していると報告している^[68]。本検討では HSI と HGS の関連は認められなかったが、LPZ 服用男性において、HGS 低値 (< 26 kg) では CYP2C19 活性が有意に低下していた (Figure 4-2b)。したがっ

て、LPZ 服用男性において、筋肉量や筋力の指標である SMI や HGS の低下は CYP2C19 活性の低下と関連する可能性が示された。

LPZ 服用男性では特に、Sarcopenia 群 (SMI, HGS いずれも低値)、Moderate 群 (SMI, HGS いずれも低値) は Normal 群 (SMI, HGS いずれも正常値) と比較して CYP2C19 活性が低値を示した (Figure 4-3)。これより、SMI および HGS の両方あるいはいずれかの低値は LPZ 服用男性において CYP2C19 活性の低下と関連する可能性が示された。一方で LPZ 服用女性ではサルコペニア診断基準や体組成項目と CYP2C19 活性との関連は認められなかったことから、CYP2C19 活性と体組成項目との関連は男女差がある可能性が考えられた。

NIF 服用患者において、SMI 低下群は SMI 正常群と比較して CYP3A4 活性が有意に低下していた (Figure 4-7)。さらに、NIF 服用男性において、体脂肪率が低い四分位範囲グループ (Q1, Q2) では CYP3A4 活性が低い傾向を示した (Figure 4-8c)。LPZ 服用男性とは異なり、NIF 服用男性では SMI 低下および体脂肪率の低下にみられる“フレイル”において CYP3A4 活性が低下する可能性が示された。

NIF 服用女性において SMI の四分位範囲グループが Q1 から Q4 と筋肉量が多くなるにしたがい CYP3A4 活性が上昇する傾向が観察され、CYP3A4 活性と SMI に弱い相関が認められた (Figure 4-8 b)。しかし、NIF 服用女性における SMI の四分位範囲グループで最も SMI が低い Q1 においても $SMI \geq 5.7$ (kg/m²) にも関わらず CYP3A4 活性が健常成人と比較して低値であったことから、筋肉量がある程度保たれていても CYP3A4 活性が低下する可能性があることが示された。

LPZ 服用患者における検討とは対照的に NIF 服用患者において HSI や HGS と CYP3A4 活性で関連は観察されなかった。したがって肝薬物代謝酵素の活性変動と体組成項目との関連は分子種ごとに異なることが示唆された。

肝全体における CYP 含有量は加齢に伴い低下するとされるが^[75]、CYP 含有量の低下が必ずしも CYP 活性低下と相関するわけではないとも報告されている^{[75]-[77]}。CYP2D6 活性は加齢による活性変動の影響を受けにくいとされる^{[75], [78], [79]}一方で、CYP2C19 の基質であるランソプラゾールやオメプラゾールの代謝は加齢による影響を受けるとの報告がある^{[75], [76], [79]-[81]}。また、CYP3A4 の基質であるニフェジピン、ミダゾラム、シクロスポリンの代謝への加齢による影響については意見が分かれる^[82]。したがって、薬物代謝酵素の活性変動は年齢のみでは予測できないと考えられる。また、本検討は高齢者を多く含む母集団であり、合併症の影響に関してもさらなる検討が必要である。さらに、加齢に伴う薬物肝代謝能は、薬物代謝酵素の分子種や性別により異なる可能性が示されたためさらなる検討が必要である。

本検討には limitation がいくつか存在する。はじめに、当初は主要な薬物代謝酵素である CYP1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 3A4 それぞれに対し、その活性変動と体組成との関連について検討する予定であったが、CYP1A2, 2C9, 2D6 に関しては十分な被検者数が確保できなかった。二点目として、CYP2C19 の変異は日本人において poor metabolizer が 20%程度で認められている点である。臨床において CYP2C19 の遺伝子変異検査を行うケースはほぼ無いこと、さらに本検討の該当患者に

において LPZ の血中濃度上昇により服用中断を要するケースは認められなかったことから、本検討では変異による影響は考慮していない。三点目として、本検討は残余血を用いた解析のため採血回数が一回のみであり、より詳細な代謝活性の評価のためには複数の採血点が必要な点が挙げられる。しかしながら、本検討の手法は、侵襲性の少ない体組成測定や、負担を増加させない検査時の残余血の使用によるものであり、高齢者を多く含む母集団に対しては有効であると考えられる。

第五節 小括

高齢者における SMI の低下にみられる筋肉量の低下は、CYP2C19 や CYP3A4 活性の低下と関連する可能性が示された。

体脂肪率と CYP 活性の関連は指摘されなかった一方で、CYP2C19 活性は脂肪肝指標である HSI と関連している可能性が示された。したがって、特に肝への脂肪の蓄積が CYP2C19 活性低下と関連する可能性が示された。

HGS 低下時や脂肪肝の該当時 ($HSI \geq 36$) における CYP 活性の低下は CYP2C19 のみで観察された。したがって、加齢に伴う体組成の変化による CYP 活性への影響は性差や分子種の差により結果が異なる可能性が示された。

総括

本研究により得られた知見を以下に示す。

薬物動態に大きく関与する腎臓および肝臓の加齢に伴う機能変化に関して検証し、前者については第一章から第三章において、後者については第四章において論述した。

第一章では、高齢者を多く含む母集団について、臨床で一般的に使用されている腎機能推定式である CG 式や日本人を対象に作成された Orita-Horio 式に着目し、これら式による CCr 推測値が CCr 実測値に対して過小評価する可能性が示された。そこで、主に高齢者を対象にこれら腎機能推定式の係数部分をフィッティングにより最適化することにより式の補正をおこなった。補正を行った CG 式および Orita-Horio 式は元のものと比較して、平均絶対誤差である MAE (%) が有意に低下したことから、腎機能の予測性が向上した。

第二章では、第一章において補正を行った腎機能推定式を別の母集団に改めて適用することで式の外的妥当性を評価した。補正 CG 式は再検証の母集団において 65 歳以上の高齢者を含む年代において元の CG 式よりも MAE (%) が有意に低かったことから、補正 CG 式は高齢者において正確な腎機能予測につながる可能性が示された。一方で再検証の母集団において、補正 Orita-Horio 式は元の式と比較して、腎機能の予測性を向上するものではなかった。再検証の母集団において、補正 CG 式あるいは補正 Orita-Horio 式による |RE| が 50%以上の群は 10%以下の群と比較して、Alb が有意に低下していた。Alb は肝疾患や腎疾患、低栄養等で低下するが、筋肉量の低下とも関連することが指摘されている。本章において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 Alb の低下にみられる体組成変化の関連が示唆された。

第二章において、腎機能予測に影響を及ぼす原因として体組成変化が挙げられた。第三章では、腎機能予測に影響を及ぼす体組成項目について検討を行い、補正腎機能推定式に体組成項目の影響を加味することで、補正式の更なる予測性の向上を試みた。腎機能予測に影響を及ぼす体組成項目として、本章では体脂肪率、および浮腫の指標とされる体内水分量に対する細胞外水分量の比である ECW/TBW が挙げられた。これら項目を用いて式を補正したところ、男性において、元の腎機能推定式と比較して、MAE (%) が有意に低下した。一方で、女性においては体組成項目を用いた補正により補正腎機能推定式の精度を改善する結果は得られなかった。本検討や他の検討において、男女で加齢に伴う体組成変化には差が生じることが指摘されているため、更なる検討が必要である。

第四章では高齢者における筋肉量や脂肪量などの体組成変化に着目し、その変化と薬物代謝酵素の活性変動の関連を検証した。また体組成変化を伴うサルコペニアの診断項目に含まれる握力の低下による薬物代謝酵素への影響についても検討を行った。薬物代謝酵素である CYP のうち医薬品の代謝に主要に関与する CYP2C19 および CYP 3A4 に着目した。高齢者において、骨格筋指標の低下は CYP2C19 や CYP3A4 の活性低下と関連する可能性が示された。また体組成項目であ

る体脂肪率と CYP 活性の関連は認められなかったが、脂肪肝の指標と CYP2C19 活性が関連している可能性が示された。したがって、高齢者では一般的に体脂肪率の増加がみられるが、特に肝への脂肪の蓄積が薬物代謝酵素の活性に影響を及ぼすことが示唆された。加えて握力が正常な群と比較して低下が認められる場合、CYP2C19 活性が低値を示した。加齢に伴う体組成変化による CYP 活性との関連は性差や分子種により影響が異なることが示唆された。

本研究により、高齢者における加齢の影響を考慮した腎機能および肝機能の正確な評価につながり、高齢者のための適切な薬物投与設計に貢献できることを期待する。

引用文献

- [1] 総務省統計局、統計トピックス No. 126 (令和 2 年 9 月 20 日)
<https://www.stat.go.jp/data/topics/topi1260.html>
- [2] 厚生労働省、令和元年社会医療診療行為別統計の概況. (2019)
- [3] Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F, Martin FC, Michel JP, Rolland Y, Schneider SM, Topinková E, Vandewoude M, Zamboni M. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis. *Age and Ageing*. 39 (4), 412-423 (2010)
- [4] Yamada M, Nishiguchi S, Fukutani N, Tanigawa T, Yukutake T, Kayama H, Aoyama T, Arai H. Prevalence of Sarcopenia in community-dwelling Japanese older adults. *J Am Med Dir Assoc*. 14 (12), 911-915 (2013)
- [5] Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*. 16 (1), 31-41 (1976)
- [6] Drusano GL, Muncie HL, Hoopes JM, Damron DJ, Warren JW. Commonly used methods of estimating creatinine clearance are inadequate for elderly debilitated nursing home patients. *J Am Geriatr Soc*. 36 (5), 437-441 (1988)
- [7] Dowling TC, Wang ES, Ferrucci L, Sorkin JD. Glomerular filtration rate equations overestimate creatinine clearance in older individuals enrolled in the baltimore longitudinal study on aging (BLSA): Impact on renal drug dosing. *Pharmacotherapy*. 33 (9), 912-921 (2013)
- [8] Gunnarsson SI, Palsson R, Sigurdsson G, Indridason OS. Relationship between Body Composition and Glomerular Filtration Rate Estimates in the General Population. *Nephron Clin Pract*. 123 (1-2), 22-27 (2013)
- [9] Bretagne M, Jouinot A, Durand JP, Tlemsani C, Arrondeau J, Huillard O, Boudou RP, Goldwasser F, Alexandre J. Estimation of glomerular filtration rate in patients with abnormal body composition and relation with carboplatin toxicity. *Ann. Oncol*. 27 (1), 45-53 (2016)
- [10] Donadio C. Body Composition Analysis Allows the Prediction of Urinary Creatinine Excretion and of Renal Function in Chronic Kidney Disease Patients. *Nutrients*. 9 (6) 533 (2017)
- [11] Wilkinson GR. Drug metabolism and variability among patients in drug response. *N Engl J Med*. 352 (21), 2211-2221 (2005)
- [12] Lynch T, Price A. The effect of cytochrome P450 metabolism on drug response, interactions, and adverse effects. *Am Fam Physician*. 76 (3), 391-396 (2007)
- [13] Verbeeck RK. Pharmacokinetics and dosage adjustment in patients with hepatic dysfunction. *Eur J Clin Pharmacol*. 64 (12), 1147-1161 (2008)
- [14] Periañez-párraga L, Martínez-lópez I, Ventayol-bosch P, Puigventós-latorre F, Delgado-sánchez O. Drug dosage recommendations in patients with chronic liver disease. *Rev Esp Enferm Dig*. 104 (4), 165-184 (2012)
- [15] Streetman DS, Bleakley JF, Kim JS, Nafziger AN, Leeder JS, Gaedigk A, Gotschall R, Kearns GL, Bertino JS. Combined phenotypic assessment of CYP1A2, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A, N-acetyltransferase-2, and xanthine oxidase with the 'Cooperstown cocktail'. *Clin Pharmacol Ther*.

68 (4), 375-383 (2000)

- [16] Chainuvati S, Nafziger AN, Leeder JS, Gaedigk A, Kearns GL, Sellers E, Zhang Y, Kashuba ADM, Rowland E, Bertino JS. Combined phenotypic assessment of cytochrome P450 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, and 3A, N-acetyltransferase-2, and xanthine oxidase activities with the "Cooperstown 5+1 cocktail". *Clin Pharmacol Ther.* 74 (5), 437-447 (2003)
- [17] Christensen M, Andersson K, Dalén P, Mirghani RA, Muirhead GJ, Nordmark A, Tybring G, Wahlberg A, Yaşar Ü, Bertilsson L. The Karolinska cocktail for phenotyping of five human cytochrome P450 enzymes. *Clin Pharmacol Ther.* 73 (6), 517-528 (2003)
- [18] Ryu JY, Song IS, Sunwoo YE, Shon JH, Liu KH, Cha IJ, Shin JG. Development of the "Inje cocktail" for high-throughput evaluation of five human cytochrome P450 isoforms in vivo. *Clin Pharmacol Ther.* 82 (5), 531-540 (2007)
- [19] Won HJ, Chung G, Lee KJ, Lee E, Son S, Choi S, Park SC, Lee YJ. Evaluation of medication dosing errors in elderly patients with renal impairment. *Int. Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics.* 56 (08), 358-365 (2018)
- [20] Chung SM, Lee DJ, Hand A, Young P, Vaidyanathan J, Sahajwalla C. Kidney function changes with aging in adults: comparison between cross-sectional and longitudinal data analyses in renal function assessment. *Biopharm Drug Dispos.* 36 (9), 613-621 (2015)
- [21] Kumar BV, Mohan T. Retrospective Comparison of Estimated GFR using 2006 MDRD, 2009 CKD-EPI and Cockcroft-Gault with 24 Hour Urine Creatinine Clearance. *J Clin Diagn Res.* 5 (11), BC09-BC12 (2017)
- [22] Aizawa M, Hayashi K, Shimaoka T, Yamaji K, Horikoshi S, Tomino Y. Comparison of prediction equations of glomerular filtration rate of Japanese adults. *Jpn J Nephrol.* 48 (2), 62-66 (2006)
- [23] Chaverri-Ferandez JM, Zavaleta-Monestel E, Diaz-Madriz JP, Ortiz-Urena A, Ramirez-Hernandez M, Trejos-Morales K. Analysis of the concordance between the estimated values of creatinine clearance using the Cockcroft-Gault equation and the real value determined in patients from the Hospital Clinica Biblica. *Farm Hosp.* 40 (1), 3-13 (2010)
- [24] Michels WM, Grootendorst DC, Verduijn M, Elliott EG, Dekker FW, Krediet RT. Performance of the Cockcroft-Gault, MDRD, and new CKD-EPI formulas in relation to GFR, age, and body size. *Clin J Am Soc Nephrol.* 5 (6), 1003-1009 (2010)
- [25] Stevens LA, Nolin TD, Richardson MM, Feldman HI, Lewis JB, Rodby R, Townsend R, Okparavero A, Zhang Y, Schmid CH, Levey AS. Comparison of Drug Dosing Recommendations Based on Measured GFR and Kidney Function Estimation Equations. *Am J Kidney Dis.* 54 (1), 33-42 (2009)
- [26] Horio M, Orita Y, Manabe S, Sakata M, Fukunaga M. Formula and nomogram for predicting creatinine clearance from serum creatinine concentration. *Clin Exp Nephrol.* 1 (2), 110-114 (1997)
- [27] Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greece T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. *Ann Intern Med.* 130 (6), 461-470 (1999)
- [28] Terawaki H, Nakayama M, Asahi K, Kakamu T, Hayakawa T, Iseki K, Kimura K, Moriyama T,

- Yamagata K, Narita I, Fujimoto S, Tsuruya K, Konta T, Kondo M, Kurahashi I, Ohashi Y, Fukushima T, Watanabe T. Comparison of predictive value for first cardiovascular event between Japanese GFR equation and coefficient-modified CKD-EPI equation. *Clin Exp Nephrol.* 19 (3), 387-394 (2015)
- [29] Matsuo S, Imai E, Horio M, Yasuda Y, Tomita K, Nitta K, Yamagata K, Tomino Y, Yokoyama H, Hishida A. Revised Equations for estimating glomerular filtration rate (GFR) from serum creatinine in Japan. *Am J Kidney Dis.* 53 (6), 982-992 (2009)
- [30] World Health Organization. Body mass index (BMI).
<https://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/nutrition/a-healthy-lifestyle/body-mass-index-bmi>
- [31] Du Bois D, Du Bois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. 1916. *Nutrition.* 5, 303-311-313 (1989)
- [32] Echizen H. Yakubutsu touyo keikaku manual. (in Japanese) IGAKU-SHOIN Japan, pp21-23. (1986)
- [33] Kanno T. Wakaru Rinsyou yakubutsudoutai Riron no Ouyou. (in Japanese) Iyaku (Medicine and Drug) Journal Co., Ltd. Japan, pp45-47. (1998)
- [34] Horio M, Orita Y. Comparison of Jaffe rate assay and enzymic method for the measurement of creatinine clearance. *Jpn J Nephrol.* 38 (7), 296-299 (1996)
- [35] Toda T, Watanabe H, Kurosawa N, Owada E, Achiwa K, Yuhki Y, Tadano K, Takahashi Y, Harada H, Seki T, Harada T. Limited sampling strategy for estimating area under the concentration curve for mycophenolic acid in renal transplant recipients with Co-administration of Tacrolimus. *Jpn J Pharm Health Care Sci.* 30 (1), 1-7 (2004)
- [36] 厚生労働省、患者調査の概況. (2014)
<http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/kanja/14/dl/01.pdf>
- [37] Riccobene T, Jakate A, Rank D. A series of pharmacokinetic studies of ceftaroline fosamil in select populations: normal subjects, healthy elderly subjects, and subjects with renal impairment or end-stage renal disease requiring hemodialysis. *J Clin Pharmacol.* 54 (7), 742-752 (2014)
- [38] Japanese Society of Nephrology. Clinical Practice Guidebook for diagnosis and Treatment of Chronic Kidney Disease 2012. *Nephrol Dial Transplant.* 32, 798-806 (2012).
- [39] Pottel H, Hoste L, Dubourg L, Ebert N, Schaeffner E, Eriksen BO, Melsom T, Lamb EJ, Rule AD, Turner ST, Glassock RJ, De Souza V, Selistre L, Mariat C, Martens F, Delanaye P. An estimated glomerular filtration rate equation for the full age spectrum. *Nephrol Dial Transplant.* 31 (5), 798-806 (2016)
- [40] Ebah LM, Wiig H, Dawidowska I, O'Toole C, Summers A, Nikam M, Jayanti A, Coupes B, Brenchley P, Mitra S. Subcutaneous interstitial pressure and volume characteristics in renal impairment associated with edema. *Kidney Int.* 84 (5), 980-988 (2013)
- [41] Bouquegneau A, Vidal-Petiot E, Moranne O, Mariat C, Boffa JJ, Vrtovsni F, Scheen AJ, Krzesinski JM, Flamant M, Delanaye P. Creatinine-based equations for the adjustment of drug dosage in an obese population. *Br J Clin Pharmacol.* 81 (2), 349-361 (2015)

- [42] Helou R. Should We Continue to Use the Cockcroft-Gault Formula? *Nephron Clin Pract.* 116, 172-186 (2010)
- [43] Westhuyzen J. Cystatin C: a promising marker and predictor of impaired renal function. *Ann Clin Lab Sci.* 36(4), 387-94 (2006)
- [44] Kaburaki S, Yoshimura E, Kojima N, Ueno H, Sugawara M, Takekuma Y. Improvement of renal function estimation equations for elderly Japanese people. *Health Sci Rep.* e85 (2018)
- [45] Fanali G, Di MA, Trezza V, Marino M, Fasano M, Ascenzi P. Human serum albumin: From bench to bedside. *Mol. Aspects Med.* 33 (3), 209-290 (2012)
- [46] Ida S, Kaneko R, Imataka K, Murata K. Association between Sarcopenia and Renal Function in Patients with Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Diabetes Res.* 1365189 (2019)
- [47] Cabrerizo S, Cuadras D, Gomez-Busto F, Artaza-Artabe I, Marín-Ciancas F, Malafarina V. Serum albumin and health in older people: Review and meta analysis. *Maturitas.* 81(1), 17-27 (2015)
- [48] Ozmen S, Kaplan MA, Kaya H, Akin D, Danis R, Kizilkan B, Yazanel O. Role of lean body mass for estimation of glomerular filtration rate in patients with chronic kidney disease with various body mass indices. *Scand J Urol Nephrol.* 43(2), 171-176 (2009)
- [49] Chew-Harris JS, Florkowski CM, Elmslie JL, Livesey J, Endre ZH, George PM. Lean mass modulates glomerular filtration rate in males of normal and extreme body composition. *Intern Med J.* 44(8), 749-756 (2014)
- [50] Chen YY, Fang WH, Wang CC, Kao TW, Chang YW, Yang HF, Wu CJ, Sun YS, Chen WL. Changes of Percent Body Fat as a Useful Surrogate for Risk of Declined Renal Function. *Sci Rep.* 23;8(1), 17289 (2018)
- [51] Narici MV, Maffulli N. Sarcopenia: characteristics, mechanisms and functional significance. *Br Med Bull.* 95, 139-59 (2010)
- [52] Tai R, Ohashi Y, Mizuiri S, Aikawa A, Sakai K. Association between ratio of measured extracellular volume to expected body fluid volume and renal outcomes in patients with chronic kidney disease: a retrospective single-center cohort study. *BMC Nephrol.* 15:189 (2014)
- [53] Dutra MT, Avelar BP, Souza VC, Bottaro M, Oliveira RJ, Nóbrega OT, Moreno Lima R. Relationship between sarcopenic obesity-related phenotypes and inflammatory markers in postmenopausal women. *Clin Physiol Funct Imaging.* 37(2), 205-210 (2017)
- [54] Sipilä, S. Body composition and muscle performance during menopause and hormone replacement therapy. *J Endocrinol Invest* 26, 893–901 (2003)
- [55] Nakatani S, Maeda K, Akagi J, Ichigi M, Murakami M, Harada Y, Utsumi S, Fukunaga M, Narita Y, Kondo Y, Ishitsuka Y, Irie T, Kadowaki D, Hirata S. Coefficient of Determination between Estimated and Measured Renal Function in Japanese Patients with Sarcopenia May Be Improved by Adjusting for Muscle Mass and Sex: A Prospective Study. *Biol Pharm Bull.* 42(8), 1350-1357 (2019)
- [56] Chisaki Y, Aoji S, Yano Y. Analysis of adverse drug reaction risk in elderly patients using the Japanese adverse drug event report (JADER) database. *Biol Pharm Bull.* 40 (6), 824-829 (2017)

- [57] Viktil KK, Blix HS, Moger TA, Reikvam A. Polypharmacy as commonly defined is an indicator of limited value in the assessment of drug-related problems. *Br J Clin Pharmacol.* 63 (2), 187-195 (2006)
- [58] Davies EA, O'Mahony MS. Adverse drug reactions in special populations - the elderly. *Br J Clin Pharmacol.* 80 (4), 796-807 (2015)
- [59] Mangoni AA, Jackson SHD. Age-related changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics: basic principles and practical applications. *Br J Clin Pharmacol.* 57 (1), 6-14 (2003)
- [60] Ribeiro SML, Kehayias JJ. Sarcopenia and the Analysis of Body Composition. *Adv Nutr.* 5 (3), 260-267 (2014)
- [61] Munhoz da Rocha Lemos Costa T, Costa FM, Jonasson TH, Moreira CA, Boguszewski CL, Borba VZC. Body composition and sarcopenia in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Endocrine.* 60(1), 95-102 (2018)
- [62] Gurley BJ, Gardner SF, Hubbard MA, Keith Williams D, Brooks Gentry W, Cui Y, Ang CYW. Clinical assessment of botanical supplementation on cytochrome P450 phenotypes in the elderly: St. John's Wort, Garlic oil, Panax ginseng and Ginkgo biloba. *Drugs and Aging.* 22 (6), 525-539 (2005)
- [63] Wei YL, Du HJ, Lin YP, Wu ML, Xu RA. Effects of salidroside on rat CYP enzymes by a cocktail of probe drugs. *Iran J Basic Med Sci.* 21 (4), 422-426 (2018)
- [64] Fukuoka Y, Narita T, Fujita H, Morii T, Sato T, Sassa M Harada, Yamada Y. Importance of physical evaluation using skeletal muscle mass index and body fat percentage to prevent sarcopenia in elderly Japanese diabetes patients. *J Diabetes Investig.* 10 (2), 322-330 (2019)
- [65] Hamaguchi Y, Kaido T, Okumura S, Kobayashi A, Shirai H, Yagi S, Kamo N, Okajima H, Uemoto S. Impact of skeletal muscle mass index, intramuscular adipose tissue content, and visceral to subcutaneous adipose tissue area ratio on early mortality of living donor liver transplantation. *Transplantation.* 101 (3), 565-574 (2017)
- [66] Yuki A, Ando F, Otsuka R, Shimokata H. Sarcopenia based on the Asian Working Cohort for Sarcopenia criteria and all-cause mortality risk in older Japanese adults. *Geriatr Gerontol Int.* 17 (10), 1642-1647 (2017)
- [67] Chen LK, Liu LK, Woo J, Assantachai P, Auyeung TW, Bahyah KS, Chou MY, Chen LY, Hsu PS, Krairit O, Lee Jenny S.W., Lee WJ, Lee Y, Liang CK, Limpawattana P, Lin CS, Peng LN, Satake S, Suzuki T Won CW, Wu CH, Wu SN, Zhang T, Zeng P, Akishita M, Arai H. Sarcopenia in Asia: Consensus Report of the Asian Working Cohort for Sarcopenia. *J Am Med Dir Assoc.* 15 (2), 95-101 (2014)
- [68] Kim B, Ahn SH, Lee SH, Hong S, Hamrick MW, Isales CM, Koh J. Lower hand grip strength in older adults with non-alcoholic fatty liver disease: a nationwide population-based study. *Aging.* 11 (13), 4547-4560 (2019)
- [69] Lee JH, Kim D, Kim HJ, Lee CH, Yang JI, Kim W, Kim YJ, Yoon JH, Cho SH, Sung MW, Lee HS. Hepatic steatosis index: A simple screening tool reflecting nonalcoholic fatty liver disease. *Dig Liver Dis.* 42 (7), 503-508 (2010)

- [70] Song M, Gao X, Hang T, Wen A. Simultaneous determination of lansoprazole and its metabolites 5'-hydroxy lansoprazole and lansoprazole sulphone in human plasma by LC-MS/MS: Application to a pharmacokinetic study in healthy volunteers. *J Pharm Biomed Anal.* 48 (4), 1181-1186 (2008)
- [71] Wang X-D, Li J-L, Lu Y, Chen X, Huang M, Chowbay B, Zhou S-F. Rapid and simultaneous determination of nifedipine and dehydronifedipine in human plasma by liquid chromatography–tandem mass spectrometry: Application to a clinical herb–drug interaction study. *J Chromatogr B.* 852 (1-2), 534-544 (2007)
- [72] Parkinson A, Mudra DR, Johnson C, Dwyer A, Carroll KM. The effects of gender, age, ethnicity, and liver cirrhosis on cytochrome P450 enzyme activity in human liver microsomes and inducibility in cultured human hepatocytes. *Toxicol Appl Pharmacol.* 199(3): 193-209 (2004)
- [73] Baumgartner RN. Body Composition in Healthy Aging. *Ann NY Acad Sci.* 904 (1), 437-448 (2006)
- [74] Kera T, Kawai H, Hirano H, Kojima M, Fujiwara Y, Ihara K, Obuchi S. Differences in body composition and physical function related to pure sarcopenia and sarcopenic obesity: A study of community-dwelling older adults in Japan. *Geriatrics and Gerontology International.* 17 (12), 2602-2609 (2017)
- [75] Sotaniemi, EA, Arranto AJ, Pelkonen O, Pasanen M. Age and cytochrome P450-linked drug metabolism in humans: An analysis of 226 subjects with equal histopathologic conditions. *Clin Pharmacol Ther.* 61 (3), 331-339 (1997)
- [76] Klotz U. Pharmacokinetics and drug metabolism in the elderly. *Drug Metabolism Reviews.* 41 (2), 67-76 (2009)
- [77] Schmucker DL. Liver function and phase I drug metabolism in the elderly: a paradox. *Drugs and aging.* 18 (11), 837-851 (2001)
- [78] McLachlan AJ, Pont LG. Drug Metabolism in Older People - A Key Consideration in Achieving Optimal Outcomes With Medicines. *J gerontol Ser A biol sci med sci.* 67 A (2), 175-180 (2012)
- [79] Herrlinger C, Klotz U. Drug metabolism and drug interactions in the elderly. *Bailliere's Best Practice and Research in Clinical Gastroenterology.* 15 (6), 897-918 (2001)
- [80] Tanaka E. In vivo age-related changes in hepatic drug-oxidizing capacity in humans. *J Clin Pharm Ther.* 23 (4), 247-255 (1998)
- [81] Klotz U. Pharmacokinetic considerations in the eradication of *Helicobacter pylori*. *Clin Pharmacokinet.* 38 (3), 243-270 (2000)
- [82] Hunt CM, Westerkam WR, Stave GM. Effect of age and gender on the activity of human hepatic CYP3A. *Biochem Pharmacol.* 44 (2), 275-283 (1992)

謝辞

本研究の遂行、ならびに本論文の作成にあたり終始御懇切なる御指導、御鞭撻を賜りました北海道大学病院薬剤部 武隈洋准教授に謹んで感謝申し上げます。

また、本論文の副査として御審査ならびに御指導を賜りました北海道大学大学院薬学研究院 薬物動態解析学研究室 菅原満教授、薬剤分子設計学研究室 原島秀吉教授、臨床薬剤学研究室 小林正紀准教授に厚く御礼申し上げます。

本論文をまとめるにあたり、終始適切な御指導、御助言を賜りました北海道大学大学院薬学研究院 薬物動態解析学研究室 柏木仁講師、同研究室 佐藤夕紀講師、同研究室 今井俊吾助教、北海道大学大学院薬学研究院 創薬科学研究教育センター 鷺見正人助教に謹んで感謝いたします。

本研究の実施にあたり、臨床研究のご協力を頂きました砂川市立病院薬剤部の皆様に謹んで感謝申し上げます。

また、平素の研究のみならず、様々な面で支えて頂いた北海道大学大学院薬学研究院 薬物動態解析学研究室の皆様に心より感謝いたします。

最後に、あらゆる面で今日までいつも身近に支え続けてくれた両親に心から感謝いたします。

2021年3月

