

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 5 年 6 月 5 日現在

機関番号：13301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2022

課題番号：19K07217

研究課題名(和文) 加齢による薬物体内動態の個人間変動予測の新機軸

研究課題名(英文) A Novel Axis for Prediction of Inter-Individual Variation in Drug Disposition with Aging

研究代表者

崔 吉道 (SAI, Yoshimichi)

金沢大学・附属病院・教授

研究者番号：40262589

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は高齢者の薬物体内動態変動予測の高齢者総合機能評価(CGA)の有用性を腎排泄型薬剤をモデルに入院患者のTDMデータを用いて検証した。定常状態トランプ血中濃度を投与量で補正したC/D比について、暦年齢、腎機能検査値および各種CGAとの相関性を評価したところCockcroft-Gault式で求めたクレアチンクリアランスが最も相関していた。CCI、CACI、ECI、BI等のCGAはいずれも単独で有意な相関は見られなかった。fTRSTはやや高い相関を示したが暦年齢に勝ることはなかった。今後、より良い指標を得るために年齢に加えて各種CGAの構成要素の組み合わせを検討する必要があると考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の目的は、高齢者の薬物療法の最適化にある。薬物体内動態への加齢の影響についての従来の研究は、暦年齢を横軸とした評価に限定され、薬剤学領域の教科書において腎機能の低下以外について十分な記述がないのが現状である。臨床的な活動度の指標である高齢者総合的機能評価(CGA)の薬物動態の加齢変化の指標としての有用性が明らかとなれば、教科書を書き換える成果となる。加齢による薬物動態変動の予測精度が向上し、それを踏まえて患者個々に最適な薬剤投与設計による副作用回避の戦略を樹立することで、臨床成績の向上と患者のQOL向上に寄与することは、学術的かつ社会的な意義がある。

研究成果の概要(英文)：We aimed to evaluate usefulness of Comprehensive Geriatric Assessment (CGA) to predict declines in renal function with aging. We used TDM data of Vancomycin (VCM) as a renal elimination model drug. The concentration/dose ratio (C/D) was most correlated with CCr that was estimated using Cockcroft-Gault equation. Among CGA, CCI, CACI, EC, BI alone exhibited poor correlation with C/D ratio, although fTRST showed slight correlation with C/D ratio. In conclusion, the combination with age and various items which consisted of each CGA was remained to be examined to have better index to predict renal function decline with aging.

研究分野：医療薬学

キーワード：薬物体内動態 加齢変化 高齢者総合的機能評価 個の医療

## 1. 研究開始当初の背景

高齢者では、若年者に比べて薬物投与後の有害事象の発生が多い。急性期病院の入院症例では、高齢者の6~15%に薬物有害事象を認めており、60歳未満に比べて70歳以上では1.5~2倍の出現率が示されている。高齢者の疾患・病態上の特徴の多くが薬物有害事象につながるが、薬物動態の加齢変化に基づく薬物感受性の増大と服薬剤数の増加が2大要因とされている。平成25年3月に「医薬品、医薬部外品、化粧品及び医療機器の製造販売後安全管理の基準に関する省令及び医薬品の製造販売後の調査及び試験の実施の基準に関する省令の一部を改正する省令」が公布され、安全性を予測する上で十分な情報が得られていないリスクとして、治験対象から除外されている高齢者や腎機能障害患者、肝機能障害患者、妊婦、小児などにおける安全性情報が収集される事業(リスク管理計画：RMP)が開始された。しかし、現状の薬事承認時に得られる高齢者の薬物動態変動のデータは極めて限られた範囲でしか得られておらず、今なお高齢者の薬物体内動態変動については、臨床データが極めて乏しい状況にあり、副作用回避は臨床家の経験的な判断に委ねられている。

これまで、薬物体内動態変動への加齢の影響は、吸収、分布、代謝、排泄の各過程への生理機能の加齢変化に伴う影響について検討され、胃粘膜の萎縮による酸性度の低下、消化管運動の減弱、粘膜血流量の減少、体脂肪率の増加による脂溶性薬物の分布容積の増加、筋肉や体水分量の減少に伴う水溶性薬物の分布容積の減少、血清アルブミン値の低下によるタンパク結合率の低下、肝重量の減少や代謝酵素活性、肝血流量の減少による代謝の遅延などが知られている。特に薬物の腎排泄については、ネフロン数の減少、腎血流量の減少(50歳を超えると年1%の割合で減少する)、GFRの減少、尿細管分泌の減少等が相まって消失半減期が延長することが知られている。しかしながら、実臨床においては、同世代内においても個人差が極めて大きいことや複数の要因が複合的に関与することなどから、暦年齢だけで体内動態変動を説明することは不可能とされている。

平成12年から介護や社会的支援が必要な人が、尊厳を保持しその能力に応じ自立した日常生活を営むために必要な保健医療サービスと福祉サービスを行うことを目的として「介護保険制度」が運用されている。その後、介護保険法に基づき実施される介護予防サービスの対象となる「特定高齢者」を把握することを目的として、65歳以上の者の日常生活で必要となる機能(生活機能)の状態を確認する健康診査として「生活機能評価」が行われ、臨床で高齢者の生活機能や精神機能を評価する様々な評価・スクリーニングツールが開発されている。更に最近、高齢者の安全で適正な薬物療法を提供するために、患者の病期や悪性度、進行度、治療の有効性や毒性、患者の余命、価値観、治療の忍容性、患者の身体年齢の評価に加えて、身体機能、認知機能等を包括的に評価する「高齢者総合的機能評価(Comprehensive Geriatric assessment, CGA)」が浸透し始めている。高齢者機能評価では、多職種チームによる介入によって、身体機能、併存症、栄養状態、認知機能、多剤併用薬、精神状態、社会サポート等を包括的にを行い、見逃されていた

問題の発見や治療方針の決定、有害事象の予測、予後の予測に用いられる。これら項目のすべてを実臨床で評価することは負担が大きいですが、目的によって構成因子を取捨選択し短時間で実施可能な様々なスクリーニングツールが開発されている。

## 2．研究の目的

本研究の目的は、高齢者の薬物療法の最適化にある。そのために、「暦年齢に加えて臨床的な活動度を軸として加齢変化を再定義することで高齢者の薬物動態の個人間変動の予測精度を格段に改善することが可能になるのではないか？」との仮説を実証することとした。臨床的な活動度の指標として高齢者総合的機能評価を、腎機能の指標としてクレアチンクリアランスおよび腎排泄型薬剤としてバンコマイシン(VCM)やメトトレキサート(MTX)等のクリアランスを指標に検証することを目的に病院情報システムを用いた後方視的調査を行った。

## 3．研究の方法

2015年4月から2020年3月に金沢大学附属病院で、VCMを含む治療を受け、TDMにより血中濃度を測定した60歳以上の患者を対象として後ろ向き研究を行った。電子カルテから、TDMデータ、血液検査値、依存疾患、社会状況等活動度等のCGAスコア化に必要な指標を抽出した。既存のCGAとしては、fTRST (Flemish version of the Triage Risk Screening Test)、CCI (Charlson comorbidity index)、CACI (Charlson Age Comorbidity Index)、ECI (Elixhauser comorbidity index)、ADL (BI) (Activities of Daily Living, Barthel Index)を用いた。2変量の相関についてはSpearmanの相関係数を示した。Log C/DとCGAの細分化した評価項目、腎機能やVCMと関係があると報告されているその他の項目31-33についての単変量解析は、IBM SPSS Statistics Ver. 23を用いて、Student's t-testを行った。ADL (BI)については、偏りがあったため、細分化を行わなかった。重回帰分析は、 $p < 0.234$ となった項目、Cockcroft-Gault式で算出したクレアチンクリアランス(以下、推定CCr) BMI、既存のCGAの説明変数をステップワイズ法により選択し、IBM SPSS Statistics Ver.23を用いて行った。有意水準は5%以下とした。同様に腎排泄型薬物のMTX等その他の薬物についても後方視的調査を行い併せて検討を行った。本研究は、本学の医学倫理審査委員会の承認を得て実施した(2020-063(3407))。

## 4．研究成果

本研究で事前に設定した適格基準/除外基準に適合した患者は622人で、そのうち腎機能低下の個人間変動の調査では258例、男性割合64.3%、暦年齢、BMIおよび推定CCrの中央値は72.5歳と20.7 kg/m<sup>2</sup>、52.6 mL/minであった。VCMについての薬物体内動態変動の解析では190例で、男性割合65.3%、暦年齢とBMI、推定CCrの中央値は73.0歳と20.7 kg/m<sup>2</sup>、55.4 mL/minであった。

暦年齢に対する各腎機能パラメータのSpearmanの相関係数は、推定CCr (-0.448)、eGFR (-0.147)、個別体表面積に割り戻したeGFR (-0.189)であった。逆に、推定CCrと暦年齢および既

存 CGA との相関係数は  $r=-0.168 \sim 0.105$  であり明確な相関性は認められなかった。

腎排泄型薬物としてバンコマイシンをモデルに検討したところ、定常状態でのトラフバンコマイシン血中濃度を投与量で補正した C/D 比に対する暦年齢および CGA との相関も CCI 以外でやや相関があった ( $r=-0.313 \sim 0.393$ ) が、既存の CGA の評価項目単独では、加齢による薬物体内動態の個人間変動と明確な相関性は認められなかった。次に推定 CCr と既存の CGA、およびその構成要素の組合せとの関連性について重回帰分析を行ったところ適合度の高い回帰式は得られなかったが、C/D 比と CGA 等の組合せ項目 (CCr、ADL (BI)、BMI、5 種類以上の投薬の有無) の関連性においては決定係数  $R^2$  が 0.641 と適合度の高い重回帰式が得られた。実際の体内動態である C/D 比が CGA と関係していたことから、構成要素の違いにより、推定 CCr と CGA の関連性が見られなかった可能性がある。

以上、本研究では、高齢者入院患者において、Cockcroft-Gault 式で算出した CCr と CGA の関係は明らかにならなかったが、バンコマイシンの C/D 比が CGA の ADL (BI)、推定 CCr、BMI、5 種類以上の投薬の有無と関係していることが明らかとなった。暦年齢や腎機能だけではなく、CGA を組み込むことで、薬物体内動態変動をより精度高く予測できることが示唆された。今後、重回帰式の妥当性や他の薬物についても検討する必要があると考えられた。また、本研究において用いた CCr は Cockcroft-Gault 式で算出したため式内に年齢の項を含んでいる。加齢の要素を分離して評価するために畜尿し尿中クレアチニン値がある患者を再度抽出して CG 式に拠らない実測クレアチンクリアランスを用いた再評価が必要と考えられた。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 6件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Kazuya Isoda, Junya Nakade; Yukio Suga; Arimi Fujita, Tsutomu Shimada; Yoshimichi Sai	4. 巻 43(5)
2. 論文標題 Initial serum C-reactive protein level as a predictor of increasing serum vancomycin concentration during treatment	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 TDM	6. 最初と最後の頁 652-656
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/FTD.0000000000000870	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Miho Shogenji, Mikako Yoshida, Koyomi Sumiya, Tsutomu Shimada, Yasunori Ikenaga, Yoru Ogawa, Kohei Hirako, Yoshimichi Sai	4. 巻 41(4)
2. 論文標題 Association of a continuous continence self-management program with independence in voiding behavior among stroke patients: a retrospective cohort study	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Neurourol Urodyn	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/nau.24922	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Misaka KO, Suga Y, Staub Y, Tsubata A, Shimada T, Sai Y, Matsushita R.	4. 巻 34(6)
2. 論文標題 Risk factors for delayed elimination of methotrexate in children, adolescents and young adults with osteosarcoma	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 In Vivo	6. 最初と最後の頁 3459-3465
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/invivo.12185	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Ishizaki J, Nakano C, Kitagawa K, Suga Y, Sai Y	4. 巻 54(1)
2. 論文標題 A previously unknown drug-drug interaction is suspected in delayed elimination of plasma methotrexate in high-dose methotrexate therapy	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biol Pharm Bull	6. 最初と最後の頁 29-35
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1177/1060028019870445	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yuriko Ito, Junya Nakade, Akihiro Seki, Ryosuke Gabata, Mitsuyoshi Okazaki, Shinichi Nakanuma, Arimi Fujita, Tsutomu Shimada, Taro Yamashita, Shintaro Yagi, Takumi Taniguchi, Yoshimichi Sai	4. 巻 9
2. 論文標題 Case report: therapeutic monitoring of vancomycin in an acute liver failure patient with anuria under high-flow continuous hemodiafiltration.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 J Pharm Health Care Sci	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s40780-023-00283-0	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Shogenji M, Yoshida M, Sumiya K, Shimada T, Ikenaga Y, Ogawa Y, Hirako K, Sai Y	4. 巻 2022
2. 論文標題 Relationship between Bowel/Bladder Function and Discharge in Older Stroke Patients in Convalescent Rehabilitation Wards: A Retrospective Cohort Study.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Prog Rehabil Med	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2490/pm.20220028	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計9件 (うち招待講演 2件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 伊藤ゆり子、中出順也、蒲田亮介、中沼伸一、南 宏典、大島慶直、八木真太郎、谷口 巧、嶋田 努、崔 吉道
2. 発表標題 High flow CHDF施行下のバンコマイシン投与で治療域に維持できた一例
3. 学会等名 医療薬学フォーラム2021/第29回クリニカルファーマシーシンポジウム
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 西崎綾菜、中出順也、田中慎吾、加治貴彰、北島信治、坂井宣彦、嶋田 努、崔 吉道
2. 発表標題 バンコマイシンの血中濃度が急上昇した症例に対するポリスルホン膜を使用した血液透析の施行とその後の治療継続支援を行った一例
3. 学会等名 医療薬学フォーラム2021/第29回クリニカルファーマシーシンポジウム
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 磯田 和也、中出 順也、藤田 有美、菅 幸生、嶋田 努、崔 吉道
2. 発表標題 腎機能変化に依存しないバンコマイシン血中濃度上昇予測因子の探索
3. 学会等名 第31回 日本医療薬学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 田村真美、内山弘貴、藤田有美、嶋田 努、崔 吉道
2. 発表標題 バンコマイシンに着目した高齢者の薬物体内動態の個人間変動予測における高齢者総合機能評価の有用性の検証
3. 学会等名 36th JSSX Annual Meeting
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 水野 智詞、植田 有美、嶋田 努、崔 吉道
2. 発表標題 合併病態が引き起こすフェンタニル経皮吸収型製剤の個体差に関する後方視的調査
3. 学会等名 第14回 次世代を担う若手のための医療薬科学シンポジウム
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 依田ゆり子、板井進悟、志村裕介、樋口真衣子、吉田幸司、中川祐紀子、塩本佑季子、嶋田 努、崔 吉道
2. 発表標題 腎機能低下患者に対するゾレドロン酸減量治療の有用性と安全性に関する後方視的調査
3. 学会等名 医療薬学フォーラム2019 (2019.7.13-14、広島市)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 崔 吉道
2. 発表標題 高齢者に対するくすりの使い方
3. 学会等名 金沢市医師会セミナー (2019.8.4、金沢市) (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 崔 吉道
2. 発表標題 抗生剤の適正使用とPK/PD
3. 学会等名 金沢感染症学術セミナー2020 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Koyomi Sumiya, Miho Shogenji, Hirako Kouhei, Yori Ogawa, Yasunori Ikenaga, Ikumi Tamai, Noriaki Masuda, Masako Hashimoto, Tsutomu Shimada, Yoshimichi Sai
2. 発表標題 A longitudinal survey on urinary independence and prescription trends in post-stroke patients
3. 学会等名 ACCP 2022, The 21st Asian Conference on Clinical Pharmacy (国際学会)
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>金沢大学病院薬剤部ホームページ  <a href="https://pharmacy.w3.kanazawa-u.ac.jp/">https://pharmacy.w3.kanazawa-u.ac.jp/</a></p>
---

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	嶋田 努  (Shimada Tsutomu)  (90409384)	金沢大学・附属病院・准教授    (13301)	
研究分担者	藤田 有美  (Fujita Arimi)  (50876026)	金沢大学・附属病院・特任助教    (13301)	
研究分担者	赤下 学  (Akashita Gaku)  (90781542)	金沢大学・附属病院・薬剤師    (13301)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関