

# 論文の内容の要旨

氏名：宗 村盛

博士の専攻分野の名称：博士（薬学）

論文題名：高齢者の薬物療法における薬剤の有効性と副作用に影響を与える危険因子の評価に関する研究

## 序論

高齢者における薬物療法では代謝機能の低下による副作用発生率の上昇や、免疫機能の低下による抗菌剤の効果が期待できないなどの問題がある。また高齢者の健康に悪影響を与えるリスクを高める状態（フレイル）には、低亜鉛血症が関連する。そのため、高齢者に対する薬物治療の有効性を高齢層の臨床研究から評価することは急務な課題である。しかしながら、臨床試験では年齢制限があることから高齢者層が組み込まれていないことが多く、高齢者に対する薬剤の有効性や副作用に関する情報は十分蓄積されているとはいえない。

本研究では、高齢者に対する薬物治療に主眼を置き、薬剤の有効性に影響する要因や最適な投与量を探索することに加え、薬剤の副作用を評価することから、これまで临床上明らかではなかった高齢者の薬物療法における薬剤の適正使用に関わる危険因子を明らかにすることを目的とした。

## 第1章 肺炎に対するタゾバクタム/ピペラシリンの有効性とその治療効果を減弱させる要因

**【目的】** タゾバクタム/ピペラシリンは、 $\beta$ -ラクタマーゼ阻害剤のタゾバクタム（TAZ）をペニシリン系抗生物質のピペラシリン（PIPC）に配合した注射用抗菌剤であり、各種感染症の第一選択薬として使用される。しかしながら、高齢者の肺炎治療に対しては TAZ/PIPC の有効性が十分発揮されない症例が認められる。そこで、高齢者の肺炎に対する TAZ/PIPC の有効性とその治療効果を減弱させる要因を評価した。

**【方法】** 従属変数は肺炎に対する TAZ/PIPC の有効群と無効群とし、各独立変数を用いて単変量解析した。危険率  $p < 0.2$  を示した因子を抽出後、多変量ロジスティック回帰分析を行った。

**【結果・考察】** 患者数は 99 例、年齢中央値は 83（67-107）歳であった。男女比に有意な差はなかった。肺炎に対する TAZ/PIPC の有効率は 81.8% で国内第 III 相試験と比較して、7~10% 低下することを明らかにした。多変量解析から、TAZ/PIPC の治療効果を減弱させる有意な要因は、慢性呼吸器疾患の合併症であることを明らかにした（オッズ比 4.050, 95% CI, 1.008-16.271,  $p = 0.049$ ）。高齢者の肺炎治療において慢性呼吸器疾患の合併症例では TAZ/PIPC による治療効果が低下することを予測し、作用機序の異なる抗菌剤による併用療法などを考慮する必要があることが示唆された。

## 第2章 亜鉛欠乏症に対する酢酸亜鉛の有効性とその治療効果に影響する要因

**【目的】** 酢酸亜鉛水和物（ZAH）は低亜鉛血症の第一選択薬である。これまでに外来通院患者と入院患者を対象にした ZAH の有効性は明らかにされているが、血清亜鉛値の日内変動や食事に含まれる亜鉛摂取量を考慮した高齢入院患者層における ZAH の有効性は依然として不明な点が残されている。そこで、高齢入院患者の亜鉛欠乏症に対する ZAH の有効性とその治療効果に影響する要因を評価した。

**【方法】** 従属変数は ZAH 錠（25 mg）あたりで上昇する血清亜鉛値の中央値をカットオフ値で分け、微増群と著増群とした。単変量解析の結果、 $p < 0.1$  を示した独立変数を用いて多変量解析を行った。

**【結果・考察】** 患者数は 79 例、年齢中央値は 82（50-98）歳であった。男女比に有意な差はなかった。ZAH 錠（25 mg）あたりに上昇する平均血清亜鉛の上昇中央値は  $1.00 \mu\text{g/dL}$  であった。微増群（ $< 1.00 \mu\text{g/dL}$ ）と著増群（ $\geq 1.00 \mu\text{g/dL}$ ）に分けたところ、微増群（ $0.57 \pm 0.22 \mu\text{g/dL}$ ,  $n = 39$ ）と著増群（ $1.68 \pm 0.70 \mu\text{g/dL}$ ,  $n = 40$ ）との間に有意な差が認められた（Fig. 1）。多変量解析から ZAH の累積投与量（ $100 \text{ mg} \sim 4000 \text{ mg}$ ）に有意な差が認められた（オッズ比 1.056, 95% CI, 1.019-1.095,  $p = 0.003$ ）。ZAH の累積投

与量が増加するにつれて、血清亜鉛値は上昇しにくくなる傾向を明らかにした (Fig. 2). したがって、高齢者の亜鉛欠乏症の改善には、ZAH の有効性が頭打ちになることから、ZAH の累積投与量 (投与期間) が 500 mg (10 日) から 1000 mg (20 日) に達する際に、血清亜鉛値を再測定することで不必要な投薬と低銅血症の副作用回避につながることを示唆された。

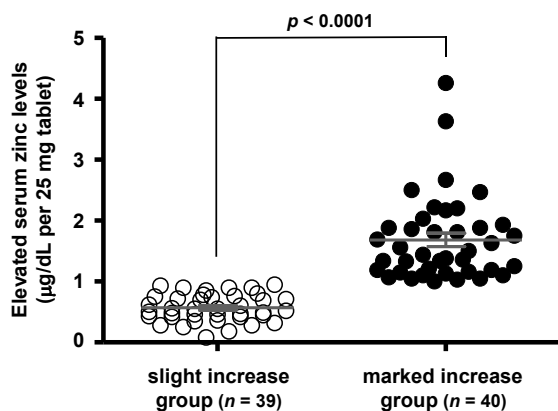


Fig. 1 Elevated serum zinc levels standardized per ZAH tablet (25 mg)

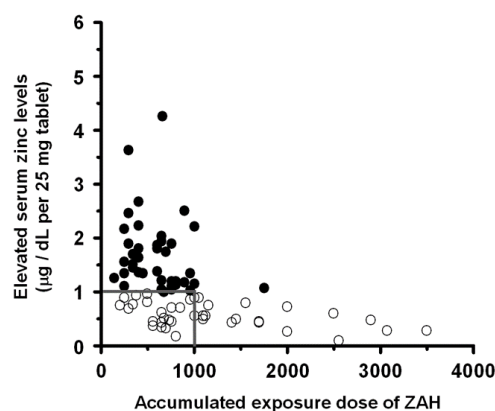


Fig. 2 Relationship between accumulated exposure dose of ZAH and elevated serum zinc levels

### 第3章 スルファメトキサゾール/トリメトプリム配合剤によって生じる腎機能障害に由来しない血清クレアチニン上昇の程度とその上昇に影響する要因

**【目的】** スルファメトキサゾール (SMX) /トリメトプリム (TMP) 配合剤 (ST 合剤) は、免疫不全状態で発症する日和見感染症の一つであるニューモシスチス肺炎の予防や治療に使用される第一選択の抗菌剤である。ST 合剤には腎機能障害に由来しない血清クレアチニン (SCr) の上昇があり、その原因は TMP による尿細管でのクレアチニンの分泌阻害に起因する。しかながら、ST 合剤により SCr 上昇の程度や、その上昇に影響する要因は明らかではない。そこで、高齢者層を含めた患者に対して ST 合剤による SCr の上昇の程度とその上昇に影響する要因を評価した。

**【方法】** 本剤投与前後の SCr を年齢、性別及び累積投与量で比較検討した。SCr の上昇因子を探索するために、上昇の有無を従属変数とした多変量ロジスティック回帰分析を行った。

**【結果・考察】** 患者数は 49 例、年齢中央値は 73 (37-91) 歳であった。男女比に有意な差はなかった。単変量解析から、投与期間中の ST 合剤の累積投与量が 7 g 以下の群では SCr が 4.5% 上昇したのに対して、累積投与量が 8 g 以上の群では 18.4% 有意に上昇した ( $p = 0.002$ )。したがって、SCr は、予防投与量で約 5%、治療投与量では約 20% まで上昇することが明らかになった (Fig. 3)。

また年齢、性別及び累積投与量を独立変数とした多変量解析から、SCr の上昇には累積投与量に影響を及ぼすと示唆された (オッズ比 6.571, 95% CI, 1.735-24.882,  $p = 0.006$ )。したがって、ST 合剤の投与期間中はその累積投与量をモニタリングし、SCr の 20% 程度の上昇は偽性によるものを疑い、薬物治療の継続を判断する必要性が示唆された。

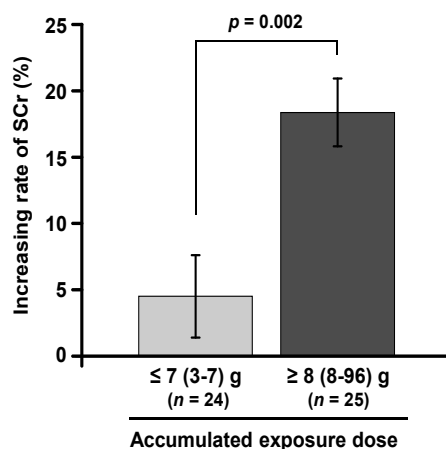


Fig. 3 Effect of accumulated exposure dose on the increasing rate of SCr  
Each column represents the mean±S.E. of the patients.

## 第4章 エルロチニブによって生じる皮膚障害に及ぼすヘパリン類似物質含有軟膏の予防塗布の影響

【目的】エルロチニブは、上皮成長因子受容体 (EGFR) チロシンキナーゼ選択的阻害剤であり、EGFR の遺伝子変異陽性例において非常に高い有効性が期待できる肺腺癌治療薬である。エルロチニブの副作用として発疹 (Rash) が高頻度 (98.1%) で認められるため、癌治療の継続に大きな影響を与える。Rash の予防には一般に保湿剤の塗布が推奨されているが、その予防効果は明らかではない。そこで、高齢者層を含めた患者に対してエルロチニブによって生じる Rash の保湿剤塗布の予防効果を評価した。

【方法】エルロチニブの服用開始と同時にヘパリン類似物質含有軟膏を顔、首、両上肢、足及び体幹の計5部位に対して1日3回塗布した。服用後からRash発現までの期間は Kaplan-Meier 法を用いて、ログランク検定で比較した。Rash発現までの1週間以内の要因解析には単変量解析を行い、従属変数は塗布後6日以内を即発性の発現、7日以上を遅発性の発現とした。

【結果・考察】患者数は12例、年齢中央値は76 (56-81) 歳であった。男女比に有意な差はなかった。Rashの発現率は保湿剤の塗布後100%であった。Rash発現までの期間中央値は6日 (95% CI, 3-8) であり、保湿剤を塗布していない国内第II相臨床試験の結果にほぼ一致した。このことから、保湿剤単独の塗布はRashの発現頻度の低下や発現までの期間を遅延させる予防効果が期待できないことが明らかになった。また男性は女性と比較して、Rashが有意に早く発現する可能性が示唆された (Fisher's exact test:  $p = 0.0456$ ; Log-rank:  $p = 0.0194$ ) (Fig. 4)。男性においては投与初期から注意深く副作用の観察が必要であると考えられた。したがって、エルロチニブによるRashの副作用発現には保湿剤の単独塗布だけではなく、ミディウムクラスの副腎皮質ステロイドクリーム剤の併用塗布やテトラサイクリン系抗菌薬の内服などを積極的に併用する必要があると示唆された。

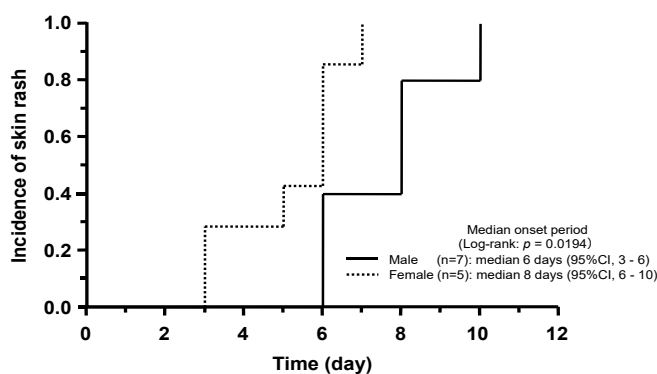


Fig. 4 Time to rash onset in prophylactic application group

## 結論

本研究では、薬物の体内動態が加齢によって大きく変動する高齢者に着目し、これまでに臨床で明らかではなかった上記の問題を解決するために、薬剤の有効性及び副作用回避の観点から高齢者の薬物療法における危険因子を評価した。TAZ/PIPC及びZAHの有効性は高齢者間で大きな個人差が認められることから、それらの治療経過に十分注意することが重要であることを明らかにした。またST合剤及びエルロチニブによる副作用の回避は、治療に必要な薬物投与の中断や根拠のない予防効果による不必要な薬物投与を防ぐための臨床上有益な知見を得ることに成功し、臨床の一助となる一定基準の提案につながった。超高齢化が進む現代社会において、薬物療法の有効性と副作用回避につながる臨床現場での課題は多く残されている。今後も病院薬剤師が主導する臨床研究の情報を集積していくことで、高齢者にとって有効かつ安全な薬物療法の達成に貢献するだけでなく、ひいては医療費の抑制につながることを期待される。

## 学術雑誌掲載論文目録

- 1) **宗村盛**, 尾田一貴, 太田景子, 坂本直治, 鈴木豊史. 高齢患者の肺炎に対するタズバクタム/ピペラシリンの有効性とその治療効果を減弱させる因子のレトロスペクティブ解析, *薬学雑誌*, 2018; **138**(4): 581-588.
- 2) **Muramori So**, Kanae Hatsuyama, Miyuki Tajima, Rie Ueki, Yasuhiro Tsuji, Toyofumi Suzuki. Efficacy of zinc acetate in the treatment of zinc deficiency in elderly inpatients and the effect of total dose on its replacement therapy, *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 2022; **45**(9): 1306-1311.

- 3) **Muramori So**, Yasuhiro Tsuji, Toyofumi Suzuki. Efficacy of zinc acetate hydrate for hypozincemia in the elderly is influenced by the initial accumulated exposure dose after taking zinc acetate hydrate, *Pharmazie*, 2023; *in press*.
- 4) **宗 村盛**, 鈴木豊史, 高野賢児, 島田侯陸, 井上真由美, 川井龍美, 深水啓朗, 伴野和夫. スルファミトキサゾール/トリメトプリム配合剤の投与による血清クレアチニンの上昇とその要因: 正常な腎機能を有する日本人患者を対象とした遡及的解析, *薬学雑誌*, 2013; **133**(5): 587-595.
- 5) **宗 村盛**, 鈴木豊史, 藤井瑞恵, 井上真由美, 長島 修, 深水啓朗, 伴野和夫. ヘパリン類似物質含有軟膏の塗布におけるエルロチニブ誘発皮膚障害の発現時期に及ぼす性別の影響, *日本病院薬剤師会雑誌*, 2015; **51**(2): 216-219.