

論文審査の結果の要旨

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

審査委員：（主 査） 教授 鈴木 豊史

（副 査） 教授 辻 泰弘 教授 西 圭史

教授 日高 慎二

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。本論文では、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により、これまで臨床で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、以下の成果を示したものである。

第1章では高齢者の肺炎に対する抗菌剤のタゾバクタム/ピペラシリン（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。肺炎に対する TAZ/PIPC の有効率は 81.8%であり、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章では高齢入院患者の亜鉛欠乏症に対する酢酸亜鉛水和物（ZAH）の有効性とその治療効果に影響する要因を評価した。ZAH 1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 $\mu\text{g}/\text{dL}$ であった。微増群（ $<1.00 \mu\text{g}/\text{dL}$ ）と著増群（ $\geq 1.00 \mu\text{g}/\text{dL}$ ）に分けたところ、微増群（ $0.57 \pm 0.22 \mu\text{g}/\text{dL}$ ）と著増群（ $1.68 \pm 0.70 \mu\text{g}/\text{dL}$ ）との間に有意な差が認められた。多変量解析から ZAH の累積投与量（100 mg~4000 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。高齢者の亜鉛欠乏症の改善には、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。

第3章では高齢者層を含めた患者に対して抗菌剤であるスルファメトキサゾール/リネトプリム配合剤（ST 合剤）による偽性の血清クレアチニン値（SCr）の上昇の程度とその上昇に影響する要因を評価した。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。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が影響を及ぼすと示唆された（オッズ比 6.571, 95% CI, 1.735-24.882, $p=0.006$ ）。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。

第4章では高齢者層を含めた患者に対して肺腺癌治療薬エルロチニブの副作用である発疹（Rash）の予防として保湿剤の効果を評価した。Rash 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とから、保湿剤単独の塗布による Rash 発現に対する予防効果が期待できないことを明らかにした。男性は女性に比べ、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: $p=0.0194$ ）。

以上、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、薬剤の有効性及び副作用回避の視点から高齢者の薬物療法における危険因子を明らかにした。これらの知見は、超高齢化が進む現代社会において、高齢者にとって有効かつ安全な薬物療法の達成に大きく貢献するものと考えられる。

よって本論文は、博士（薬学）の学位を授与されるに値するものと認められる。

以 上

令和 6 年 1 月 11 日