

学位論文

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

宗 村盛

2024

目 次

序論.....	2
第1章 肺炎に対するタゾバクタム/ピペラシリンの投与の有効性とその治療効果を減弱させる要因.....	5
第1節 背景と目的.....	6
第2節 方 法.....	7
第3節 結 果.....	11
第4節 考 察.....	18
第5節 小 括.....	21
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.....	22
第1節 酢酸亜鉛の累積投与量 100～4000 mg の範囲での検討.....	23
第1項 背景と目的.....	23
第2項 方 法.....	25
第4項 考 察.....	35
第5項 小 括.....	39
第2節 酢酸亜鉛の累積投与量 1000 mg 以下での検討.....	40
第1項 背景と目的.....	40
第2項 方 法.....	41
第3項 結 果.....	44
第4項 考 察.....	55
第5項 小 括.....	59

第3章 スルファメトキサゾール/トリメトプリム配合剤の投与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.....	60
第1節 背景と目的.....	61
第2節 方 法.....	63
第3節 結 果.....	66
第4節 考 察.....	75
第4節 小 括.....	78
第4章 エルロチニブの投与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的な塗布効果の影響.....	79
第1節 背景と目的.....	80
第2節 方 法.....	81
第3節 結 果.....	83
第4節 考 察.....	87
第4節 小 括.....	90
結 論.....	91
引用文献.....	93
学術誌掲載論文目録.....	108
謝 辞.....	109

序 論

わが国では超高齢化が進んでいる。2022年の統計では総人口が減少するなか、65歳以上の高齢者人口は3627万人と過去最多となり、高齢者は総人口の29.1%を占めている。このような背景のもとで、医療費は年々増加傾向にある。特に、国民医療費の約20%を薬剤が占めており、減少傾向にありながらも²⁾、年齢階級別国民医療費によると薬局調剤医療費はその約6割が65歳以上で占めている³⁾。先進国においては65歳以上の高齢者の約30%が5種類以上の薬剤を服用しており、高齢者の多剤服用は、老年症候群の悪化や副作用と深く関連している。入院患者では6種類以上の薬剤を服用している場合に、副作用の発現するリスクが高いと報告されている⁴⁾。年齢の増加と副作用の発生率との間には相関関係があり、入院の原因となる副作用の約80%は薬剤を減量することで回避できる可能性がある⁵⁾。副作用の原因の多くは薬物の体内動態の変化に起因しており、高齢者では薬物の肝臓における代謝機能と腎臓における排泄機能が低下することが知られている⁶⁾。薬物の消失半減期と全身クリアランスは、60歳までの年齢では若年成人と同等であるが、その後の加齢にともない薬物の消失半減期は延長し、全身クリアランスが低下する。その変化が最大となる年齢層は80～84歳であり、薬物の消失半減期は60%延長し、全身クリアランスは50%低下する⁷⁾。特に、薬物の排泄に重要な臓器である腎臓は、加齢により腎血流量及び腎血漿流量は低下し、60歳以上ではクレアチンクリアランスが顕著に低下することが明らかにされている⁸⁾。しかしながら、加齢によって筋肉量も低下することから、血清クレアチニン値の数値のみからでは正確な腎機能を評価することは難しい⁹⁾。また、高齢者では免疫系の機能が低下し、病原微生物に対する抵抗力が低下する¹⁰⁾。そのため、高齢者に対する抗菌薬などの投与では期待する効果が得られない場合がある。さらに、高齢者は加齢にともないフレイルに陥りやすい。フレイルとは、高齢者がストレス要因にさらされたときに生理的予備力が低下し、脆弱な状態になり、健康に悪影響を与えるリスクを高める状態である¹¹⁾。最近、高齢者がフレイルに陥りやすい原因の一つに低亜鉛血症が関連していると報告された¹²⁾。低

亜鉛血症は、感染抵抗性の低下¹³⁾や健康状態の維持に必要な食欲の低下¹⁴⁾など高齢者に問題となる病態と関連する。そのため、亜鉛補充療法に使用される治療薬について、高齢者における薬剤の有効性を評価することは重要である。

医薬品開発時における臨床試験のプロトコールには、年齢制限の上限によって原則、高齢者層が組み込まれていないことが多い。その結果、高齢者層に対する薬剤の有効性や副作用の情報が十分に収集されているとはいえない。このことは、薬剤の適正使用の問題点である。そのため、臨床現場では高齢者に対して、実際に必要となる十分な情報が提供されていない¹⁵⁾。この問題は日本だけでなく、欧州においても、同様に指摘されている¹⁶⁾。事実、臨床試験に組み込まれた被験者集団に対して高齢者の占める割合は、実際の患者集団と比較し、高齢者割合が30%を超えることが確認されている。実際の患者集団に占める高齢者割合と臨床試験に組み入れられた被験者集団に占める高齢者割合の乖離の程度は、年齢が65歳以上から75歳未満の高齢者で小さく、75歳以上の高齢者で大きかった¹⁷⁾。抗癌剤の例では、日本臨床腫瘍研究グループは高齢者の癌患者において治療上、意思決定を裏付ける信頼のできる情報は不足している。その理由として、高齢者は臓器の機能不全、併存疾患の発生率が高く、その他の病気による死亡、重篤な副作用のリスクが高いため高齢者を除外しており、高齢者の癌患者に焦点化した臨床試験が必要であることを訴えている¹⁸⁾。そのため、市販後の薬剤について高齢者層を対象にした臨床研究を積極的に実施し、薬剤のベネフィットとリスクを適切に評価することは、国際的にも急務な課題である。

このような背景から、私は高齢者層の集団に特化した薬剤の最適な投与量及び有効性に影響する要因の探索、さらには副作用の評価について临床上のいくつかの問題を解決するための研究を立案した。そのような臨床研究を実施していくことが、病院薬剤師が高齢者にとって有効かつ安全な薬物治療及び医療費の抑制に貢献できることにつながるものと考えた。

そこで、本研究では高齢者の薬物治療に焦点を当て、薬剤の適正使用に関わる危険因

子を評価した。

第1章と第2章では、高齢者における薬剤の有効性について評価した。タゾバクタム・ピペラシリンは、 β -ラクタマーゼ阻害剤が配合されたペニシリン系抗菌薬である。タゾバクタム・ピペラシリンは幅広い抗菌スペクトルを有することから、各種感染症初期からの治療に使用される。しかしながら、臨床においては高齢者の肺炎に対する有効性が十分発揮されない症例がしばしば認められる。そこで、第1章では高齢者におけるタゾバクタム・ピペラシリンの有効性を明らかにし、その効果に影響する要因を探索した。

酢酸亜鉛水和物は、低亜鉛血症の第一選択薬であり、その治療薬として唯一保険適応されている^{19,20}。しかしながら、高齢の入院患者のみでの酢酸亜鉛水和物の有効性に関する報告はない。そこで、第2章では高齢者における酢酸亜鉛水和物の服用量を探索し、その亜鉛補充療法に影響する要因を探索した。

第3章と第4章では、薬剤の副作用について評価した。スルファメトキサゾール・トリメトプリム配合剤 (ST 合剤) は、サルファ剤であるスルファメトキサゾールと 2,4-ジアミノピリミジン系の抗菌薬であるトリメトプリムが配合された抗菌薬である²¹⁻²³。ST 合剤はニューモシスチス肺炎の予防または治療の第一選択薬として使用される^{24,25}。この抗菌薬が投与された患者では、腎機能障害に由来しない偽性の血清クレアチニン値の上昇に関する報告がされている²⁶⁻²⁹。そこで、第3章では ST 合剤の投与前後の血清クレアチニン値の変化を評価することから、偽性の血清クレアチニン値の上昇に関連する因子を探索した。

エルロチニブは肺腺癌の治療薬であり、上皮成長因子受容体 (Epidermal Growth Factor Receptor : 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。その副作用の一つとして、発疹が高頻度 (98.1%) で発現することから、肺癌治療の継続に大きな影響を及ぼす。エルロチニブによる発疹の予防法として、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。そこで第4章ではエルロチニブの治療開始における保湿剤の予防的な塗布による発疹の発現に対する予防効果について評価した。

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

第1節 背景と目的

タゾバクタム・ピペラシリン (tazobactam/piperacillin : TAZ/PIPC) は、 β -ラクタマーゼ阻害剤であるタゾバクタム (TAZ) をペニシリン系抗菌薬であるピペラシリン (PIPC) に TAZ : PIPC の力価比が 1 : 8 の割合で配合した注射用抗菌薬である。TAZ/PIPC はブドウ球菌属等のグラム陽性菌から緑膿菌を含むグラム陰性菌、及び嫌気性菌に対して幅広い抗菌スペクトルを有することから、各種感染症に対して初期治療からの使用されている。また呼吸器感染症治療ガイドラインでは、TAZ/PIPC は院内肺炎 (Hospital-acquired pneumonia : HAP)、医療・介護関連肺炎 (Nursing and healthcare-associated pneumonia : NHCAP)、重症肺炎などの第一選択薬として推奨されている³⁰⁾。それにもかかわらず、臨床においては高齢者の肺炎治療における TAZ/PIPC の有効性が十分発揮されない症例がしばしば認められる場合がある。広域なスペクトルを有する抗菌薬の有効性はいくつか報告されているが³¹⁻³⁴⁾、その治療効果を減弱させる因子に関する報告は極めて少ない³⁵⁾。高齢患者において抗菌薬の有効性を減弱させる因子を遡及的に解析することは、高齢者の肺炎による死亡率を低下させるだけでなく、耐性菌の発現を抑制する一助となる。また肺炎患者における細菌培養検査は、単純な培養のみでは常在菌か起因菌かを判定することができないため、患者の基礎疾患も含めて、抗菌薬の有効性が得られない要因を総合的に把握するために重要である。

そこで本章では、高齢患者の肺炎に対する TAZ/PIPC の有効性とその治療効果を減弱させる因子を明らかにすることを目的に、レトロスペクティブな解析を実施した。

第2節 方法

1. 倫理的配慮

本研究は単施設レトロスペクティブ研究として順天堂大学医学部附属順天堂東京江東高齢者医療センター（当センター）倫理委員会の承認を得て実施した（承認番号：第62-1号）。データは、外部に漏れることのないよう厳重な管理を行い、本研究目的のみに使用するため「医療・介護関係事業者における個人情報の適切な取扱いのためのガイドライン」を遵守した。

2. 対象患者及び除外基準

対象は当センターにおいて、2012年1月から2013年10月の1年10ヵ月間に肺炎で入院、もしくは入院中に肺炎と診断され、治療のためにTAZ/PIPC（ゾシン静注用4.5[®]、1バイアル4.5g中、TAZ0.5g及びPIPC4.0g含有、大正富山医薬品（株）、東京）³⁶⁾を投与した65歳以上の高齢患者とした。高齢者の定義はWorld health organization (WHO)の定義に従った。

除外基準は、以下に示す項目を満たす患者とした。

- ①サンフォード感染症治療ガイド³⁷⁾を標準とする腎機能に応じた薬物投与量を使用していない患者。
- ②TAZ/PIPC 無効例において細菌性肺炎以外の肺炎患者。
- ③プロベネシド及びグロブリン製剤を併用している患者、または抗菌薬投与中にステロイドを開始もしくは、すでにステロイドが投与されている場合においてステロイドの用量を変更している患者。
- ④投与開始から7日以内にTAZ/PIPCから他の抗菌薬への変更及び併用をおこなった患者。
- ⑤診断のための検査をおこなっていない患者（胸部X線及び血液検査など）。

3. 患者背景

性別, 年齢, 体重, 1日投与量及び投与回数, 免疫抑制剤, 非ステロイド性抗炎症剤 (NSAIDs), H₂受容体拮抗剤及びプロトンポンプインヒビター (PPIs) の服用歴の有無, 基礎疾患, 誤嚥の有無, 肺炎病型及び医療デバイス (胃瘻, 経鼻胃管, 中心静脈カテーテル及び気管挿管) 使用の有無を調査した. 肺炎病型は市中肺炎 (Community-acquired pneumonia : CAP), HAP, NHCAP, に分類した. 医療・介護関連肺炎診療ガイドラインに基づき³⁸⁾, NHCAP の定義は, 1) 長期療養型病床群もしくは介護施設に入所している者, 2) 90日以内に病院を退院した者, 3) 介護を必要とする高齢者及び身体障がい者, 4) 通院にて継続的に血管内治療 (透析, 抗菌薬, 化学療法及び免疫抑制剤等による治療) を受けている者, のいずれかに該当する患者とした.

4. 臨床所見

TAZ/PIPC 投与前後の白血球数, ヘモグロビン値, 血小板数, C-reactive protein (CRP), アラニンアミノ基転移酵素 (ALT), アスパラギン酸アミノ基転移酵素 (AST), 血清アルブミン値, 血清総タンパク, 血清クレアチニン値 (SCr), 推定糸球体濾過量 (e-GFR) 及び TAZ/PIPC 投与前後の胸部 X 線についてそれぞれ調査した.

5. 細菌学的検査

TAZ/PIPC の投与前に喀痰培養を実施している患者においては細菌の分離, 同定を細菌学的検査実施機関 (エスアールエル (株), 東京) に検査を依頼した. 培地として血液チョコレート寒天培地 (日本ベクトン・ディッキンソン (株), 東京) 及び Deoxycholate-hydrogen sulfide-lactose agar (DHL) 培地 (栄研化学 (株), 東京) を用いた.

6. 臨床効果判定

Aikawa らの報告に準じて³⁹⁾、TAZ/PIPC の投与開始 5~7 日後の検査所見の推移、または投与終了時から以下の判定基準により判定した。

治癒：以下のすべてを満たすもの

- ①治療が完了したもの。
- ②院内肺炎治療のためのさらなる抗菌薬投与がなかったもの。
- ③胸部 X 線画像の陰影が改善したもの、または進行がなかったもの。

無効：以下の 1 項目を満たすもの

- ①抗菌薬投与中に抗菌薬の効果不十分により、他の抗菌薬への変更を必要としたもの。
- ②抗菌薬投与により改善がみられたが、投与終了後の観察期（投与終了から 5~10 日後）において悪化し、他の抗菌薬を必要としたもの。
- ③肺炎により死亡したもの。

判定不能：以下の 1 項目を満たすもの

- ①治療中の死亡のうち肺炎以外による死亡と判定したもの。
- ②判定できなかったもの。
- ③治療開始後 48 時間までに抗菌薬を中止したもの。
- ④肺炎以外の感染症または無効以外の理由により、他の抗菌薬を投与したもの。

7. 副作用の検討

肝機能障害の指標として ALT と AST、及び腎機能障害の指標として SCr 値について検討した。評価基準には Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 4.0 を

用いた。

8. 統計解析

有効率は臨床効果判定の結果より式 (1) から算出した。

$$\frac{\text{治癒患者数}}{\text{治癒患者数} + \text{無効患者数}} \times 100 (\%) \dots \text{式 (1)}$$

有効率を減弱させる因子を探索するために、臨床効果判定として「治癒」を従属変数とした単変量解析を Fisher の直接確率検定もしくは Welch 検定を用いて、各因子について有意差検定を行った。独立変数としては年齢、体重、e-GFR、白血球数、ヘモグロビン値、血小板数、CRP、血清アルブミン値、血清総タンパク、1日投与量、1日投与回数、併用薬剤歴（免疫抑制剤、NSAIDs、H₂受容体拮抗剤、PPIs）、基礎疾患（認知症、心疾患、糖尿病、悪性腫瘍、慢性呼吸器疾患、膠原病）及び医療デバイス使用、誤嚥、肺炎病型を検討した。免疫抑制剤の併用歴は、ステロイドを投与された患者において、投与開始から21日以内の服用であった場合、感染症の発現率が減少することから⁴⁰⁾、免疫抑制剤を22日以上継続服用している患者はTAZ/PIPCの有効性に影響すると考え、独立変数として抽出した。その後、各単変量解析において危険率 $p < 0.2$ を示した因子を抽出してロジスティック回帰分析を行い、赤池情報基準 (AIC)⁴¹⁾を指標とした変数減少法を適用したステップワイズ法により最終ロジスティック回帰分析を行った。統計解析には R ver 3.2.1 (<https://www.r-project.org/>) を使用した。最終ロジスティック回帰分析における有意水準は危険率 $p < 0.05$ とした。

第3節 結果

1. 患者背景

Figure 1 に患者選択を示す。肺炎の治療のために TAZ/PIPC が投与された患者は 149 例であり、そのうち除外基準に該当する患者は 44 例であった。内訳として投与 1 週間以内に他の抗菌薬への変更、または抗菌薬併用症例が 13 例と最も多く、続いてステロイドの併用開始及び TAZ/PIPC 投与開始と同時期のステロイド増量が 11 例と、診断のための検査をおこなっていない患者が 11 例とその次に多かった。除外基準に該当する患者を除いた 105 例のうち、臨床効果判定不能であった患者は 6 例であり、そのうち治療開始後 48 時間までに抗菌薬を中止したものが 4 例、残りの 2 例が治療中の死亡のうち肺炎以外による死亡と判定したものであった。これらの結果に基づいて、臨床効果判定対象となった 99 例の患者背景を Table 1 に示す。

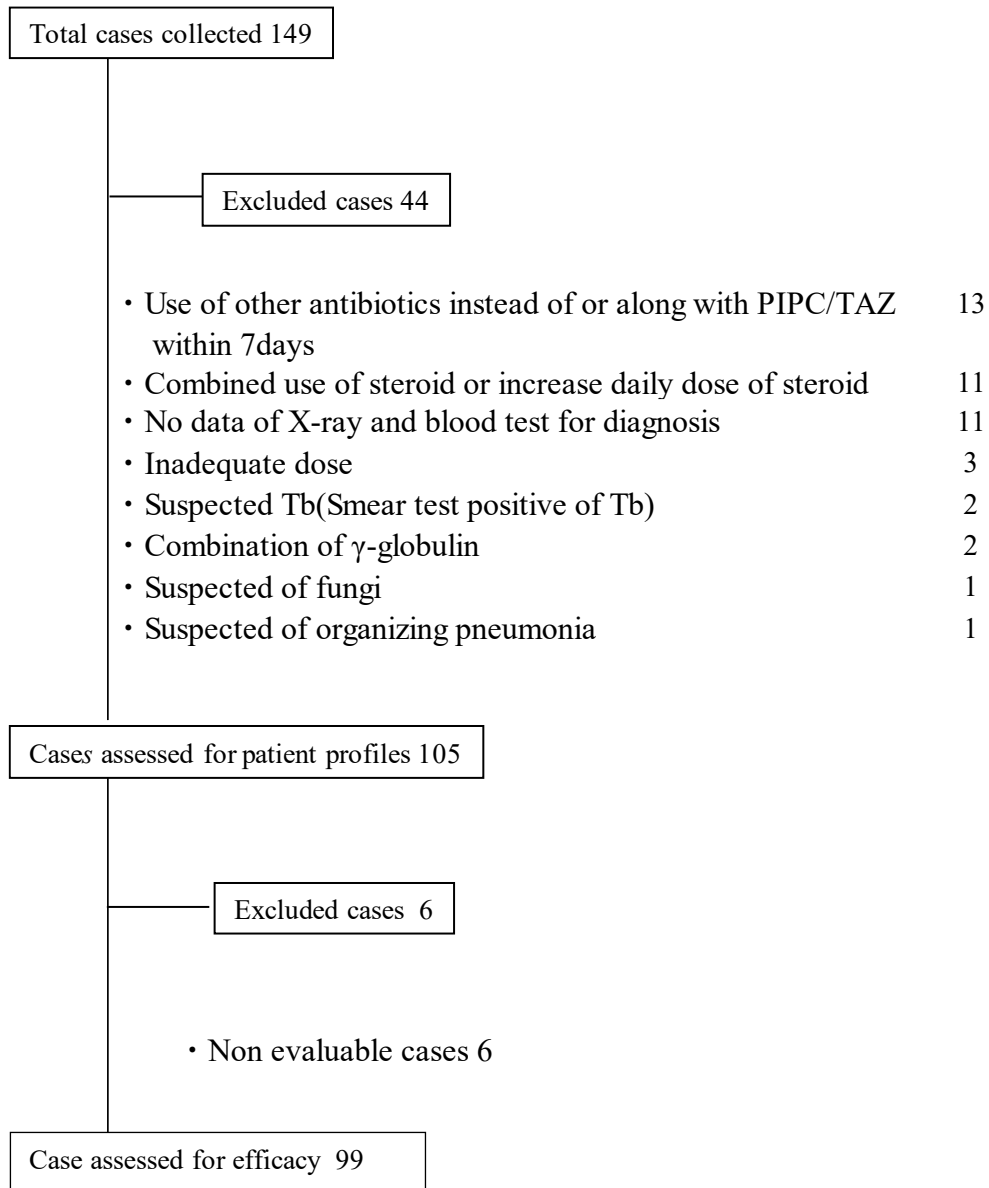


Figure 1. Case classification

PIPC/TAZ: Piperacillin/tazobactam Tb: Mycobacterium tuberculosis

Table 1. Baseline characteristics of the patients

Characteristic	Patients (n=99)	
No. of male patients	56	57%
No. of female patients	43	43%
Treatment period (months)	9.5±4.0 (3-30)*	
Age (years old)	83.4±7.0 (67-107)*	
Body weight (kg)	43.8±10.5	
e-GFR (mL/min)	82.3±44.4	
Serum creatinine (mg/dL)	0.99±1.36	
WBC (/μL)	10,555±4,927	
Hb (g/dL)	11.4±2.0	
Platelets (/10 ⁴ μL)	23.1±9.5	
CRP (mg/dL)	8.8±6.3	
Albumin (g/dL)	3.1±0.6	
Total protein (g/dL)	6.4±0.8	
Daily dose (g)	13.5 (9-18)*	
Number of doses	3.0 (2-4)*	
Use of immunosuppressants	5	5.1%
Use of NSAIDs	2	2.0%
Use of H ₂ -blockers	10	10.1%
Use of PPIs	35	35.4%
Dementia	47	47.5%
Heart failure	28	28.3%
Diabetes	12	12.1%
Malignancy (current)	11	11.1%
Malignancy (history)	15	15.2%
Respiratory disease	16	16.2%
Collagen disease	5	5.1%
Medical device	15	15.1%
Aspiration	70	70.7%
Pneumonia classification		
CAP	26	26.3%
HAP	18	18.2%
NHCAP	55	55.6%

Data are the mean±SD or the number and percentage (%) of patients (*n*=99).

*The numbers in parentheses are the range from the minimum to the maximum.

e-GFR: estimated glomerular filtration rate, WBC: white blood cell count, Hb: hemoglobin

CRP: c-reactive protein, NSAIDs: nonsteroidal anti-inflammatory drugs

PPI: proton pump inhibitor, NHCAP: nursing and healthcare associated pneumonia

HAP: hospital-acquired pneumonia, CAP: community-acquired pneumonia

Medical device: gastrostomy tube, nasogastric tube, central venous catheter, or intubation

性別は男性が 56 例、女性が 43 例であり、男性が 57%とわずかに多い傾向であった。また男女を含む年齢は 83.4±7.0 歳（平均値±標準偏差）であった。腎機能の指標である e-GFR は 82.3±44.4 mL/min（平均値±標準偏差）であった。1 日投与量の中央値は 13.5 g であり、各症例ともサンフォード感染症治療ガイド³⁷⁾を標準とする用量が投与されていた。併用薬剤歴としては、H₂ 受容体拮抗剤と PPIs 合わせて 45.5%使用されていた。医療デバイス種類の内訳は、経鼻胃管が 10 例、中心静脈カテーテルが 3 例、胃婁が 1 例及び気管挿管が 1 例であった。基礎疾患として最も多かったのが認知症の 47.5%、心疾患がそれに続き 28.3%であった。また誤嚥性肺炎は 70.7%であり、肺炎病型も耐性菌のリスクがある NHCAP と HAP を含めると 73.8%であり、CAP は 26.3%であった。

2. 細菌学的検討

臨床効果判定対象 99 例のうち喀痰培養を実施していた患者は 68 例であった。そのうち培養陰性患者が 16 例であった。そのため 52 例の高齢患者の培養結果について検討した。Table 2 に喀痰培養からの検出菌を示す。分離された総菌株数は 75 株であった。もっとも多かった細菌が *Staphylococcus aureus* で 22.7%、次に多かった細菌が *Klebsiella pneumonia* で 17.3%であった。無効症例において検出された菌種としては *Klebsiella pneumonia* が 4 例、MRSA、*Pseudomonas aeruginosa*、*Corynebacterium.sp* が各 2 例、*Enterobacter cloacae*、*Staphylococcus aureus*、*Serratia marcescens*、*Stenotrophomonas maltophilia*、*Pigmented prevotella*、 γ -*Streptococcus sp* 及び *Haemophilus influenzae* が各 1 例検出された。薬剤感受性については MRSA と *Stenotrophomonas maltophilia*、*Corynebacterium.sp* 以外はすべて感性であった。*Corynebacterium.sp* においては菌量が少なかったことから、感受性の結果は不明であった。また *Stenotrophomonas maltophilia* は感受性不明であった。無効症例のうち、細菌培養から MRSA が 2 例認められたが、2 例とも複合感染であった。そのうち 1 例は塗抹検査陰性であり、培養検査の結果は 1+であった。残りの 1 例は、グラム陽性桿菌かつグラム陰性桿菌も分離されていた。そ

のため肺炎の原因菌であるかどうかは不明であった。

Table 2. Isolated bacteria from sputum

Type of organism	Number of isolated strains (the percentage from total 75 strains)	
<i>Corynebacterium. sp</i>	5	6.7%
<i>Escherichia coil</i>	2	2.7%
<i>Enterobacter cloacae</i>	6	8.0%
<i>Enterobacter aerognes</i>	1	1.3%
<i>Enterobacter.sp</i>	1	1.3%
<i>Haemophilis parainfluenzae</i>	1	1.3%
<i>Haemophilus influenzae</i> , BLNAR	2	2.7%
<i>Klebsiella oxytoca</i>	1	1.3%
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	13	17.3%
<i>Moraxella catarrhalis</i>	4	5.3%
PSSP, PISP	1	1.3%
<i>Proteus mirabilis</i>	1	1.3%
<i>Pigmented prevotella</i>	1	1.3%
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	8	10.7%
<i>Serratia marcescens</i>	3	4.0%
<i>Staphylococcus aureus</i> , MRSA	17	22.7%
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	2	2.7%
α - <i>Streptococcus spp</i>	3	4.0%
β - <i>Streptococcus spp</i>	2	2.7%
γ - <i>Streptococcus spp</i>	1	1.3%

BLNAR: β -lactamase negative ampicillin resistant, PSSP: Penicillin-susceptible Streptococcus pneumonia, PISP: Penicillin- intermediate Streptococcus pneumonia, MRSA: Methicillin-resistant Staphylococcus aureus.

3. 副作用の検討

肝機能障害については TAZ/PIPC 投与後 Grade 3 以上を示す ALT と AST の上昇はそれぞれ認められなかった。腎機能障害については SCr において Grade 3 以上を示す患者が 1 例認められたが、この患者は入院時より敗血症性ショックを合併しており、全身循環動態が不安定であったことから薬剤性以外の原因を否定することができなかった。

4. 有効性の検討

高齢者の肺炎治療における TAZ/PIPC の有効率は 81.8%であった。無効は 18 例で、その内訳としては肺炎により死亡したものが 12 例、抗菌薬投与中に抗菌薬の効果不十分により、他の抗菌薬への変更を必要としたものが 5 例あった。また、抗菌薬投与により改善がみられたが、投与終了後の観察期において悪化し、他の抗菌薬を必要としたものが 1 例であった。

次に、有効性を減弱させる因子を探索するため、単変量解析及び多変量解析を行った (Table 3)。単変量解析において $p < 0.2$ であった因子は体重、血清アルブミン値、血清総タンパク、 H_2 受容体拮抗剤の使用、慢性呼吸器疾患の合併、医療デバイスの使用及び肺炎型であった。血清アルブミン値、血清総タンパクは、無効群において値が低かったために (Table 3)、多変量解析の前にそれぞれの値を“解析患者集団の最大値－個別の値”に変換した (血清アルブミン値の最大値: 4.3 g/dL, 血清総タンパクの最大値: 9.1 g/dL)。続いて、これらの因子で多変量解析を行った結果、慢性呼吸器疾患の合併が有意な因子として同定された (オッズ比 4.050, 95%信頼区間 (confidence interval; CI) 1.008 – 16.271, $p = 0.049$)。

Table 3. Factors associated with clinical efficacy of TAZ/PIPC against pneumonia in the multivariate logistic regression analysis

variable	responder 81.8% (n = 81) n, percentage	non responder 18.2% (n = 18) n, percentage	Univariate analysis		Multivariate analysis	
			p value	Odds ratio	95%CI	p value
Male	43, 53.1 %	13, 72.2 %	0.572			
Age	83.0 ± 7.2	84.9 ± 6.1	0.722			
Body weight (kg)	44.5 ± 10.9	40.6 ± 7.6	0.080			
e-GFR (mL/min/1.73m ²)	82.1 ± 43.5	83.2 ± 49.4	0.920			
WBC (counts/mm ³)	10668 ± 5184	10046 ± 3622	0.550			
Hb (g/dL)	11.5 ± 1.9	11.0 ± 2.4	0.370			
Platelet × 10 ³ (count/mm ³)	23.2 ± 8.1	22.7 ± 14.5	0.890			
CRP (mg/dL)	8.7 ± 6.3	9.0 ± 6.4	0.880			
Albumin (g/dL)	3.1 ± 0.6	2.8 ± 0.6	0.080	2.610	0.995 - 6.844	0.051
Total protein (g/dL)	6.5 ± 0.8	6.2 ± 0.5	0.040			
Daily dose (g/day)	13.5 (9.0 - 18)	13.5 (9.0 - 18)	0.900			
Number of doses	3 (2-4)	3 (2-4)	0.500			
Use of immunosuppressant	4, 4.9 %	1, 5.6 %	1.000			
Use of NSAIDs	2, 2.5 %	0, 0 %	1.000			
Used of H ₂ -blockers	6, 7.4 %	4, 22.2 %	0.080	3.538	0.806 - 15.520	0.094
Used of PPIs	29, 35.8 %	6, 33.3 %	1.000			
Dementia	37, 45.7 %	10, 55.5 %	0.600			
Heart failure	22, 27.2 %	6, 33.3 %	0.580			
Diabetes	11, 13.6 %	1, 5.6 %	0.690			
Malignancy (present)	11, 13.6 %	0, 0 %	1.000			
Malignancy (history)	13, 16.0 %	2, 11.1 %	0.732			
Respiratory disease	11, 13.6 %	5, 27.8 %	0.160	4.050	1.008 - 16.271	0.049
Collagen disease	4, 4.9 %	1, 5.6 %	1.000			
Medical device	10, 12.3 %	5, 27.8 %	0.140			
Aspiration	55, 67.9 %	15, 83.3 %	0.260			
Pneumonia classification ^{a)}	57, 70.3. %	16, 88.9 %	0.140	3.824	0.737 - 19.831	0.110

Values are expressed by mean ± SD from age to total protein. Those are expressed by median (min. - max.) for daily dose and number of doses. e-GFR: estimated glomerular filtration rate, WBC: white blood cell count, Hb: hemoglobin, CRP: c-reactive protein,

NSAIDs: nonsteroidal anti-inflammatory drugs, PPIs: proton pump inhibitors,

Medical device: gastrostomy tube, nasogastric tube, central venous catheter, or intubation.

a) pneumonia classification includes both HAP and NHCAP

第4節 考 察

本研究では、高齢患者の肺炎に対する TAZ/PIPC の有効性とその治療効果を減弱させる因子を探索する目的で、レトロスペクティブな解析を行った。その結果、高齢患者の肺炎に対する TAZ/PIPC 有効率は 81.8%であった。また、我々が新たに見出した重要な知見として、TAZ/PIPC の治療効果を減弱させる有意な因子は、慢性呼吸器疾患の合併症（オッズ比 4.050）であることを明らかにした。

慢性呼吸器疾患に合併した肺炎については予後が不良であると報告されている⁴²⁾。高齢者（65歳以上）の CAP 患者は基礎疾患を 70～80%保有しており、なかでも呼吸器疾患は約 50%にも達する⁴³⁾。その呼吸器疾患の内訳は呼吸器疾患を 100%とした場合、慢性閉塞性肺疾患（Chronic Obstructive Pulmonary Disease : COPD）が約 44%であり、喘息が約 20%を占める⁴³⁾。本研究においては高齢患者の呼吸器疾患の割合は COPD が 50%、喘息が 22%であったことから、既報⁴³⁾にほぼ一致する傾向であった。努力肺活量の測定時、呼出開始から最初の 1 秒間に呼出した気量（1 秒量）の努力肺活量に対する比率（FEV1%）が 60%以下の場合には、肺炎による死亡のリスクが女性で 5.7 倍、男性で 2.3 倍上昇する⁴²⁾。また、FEV1% が低下する原因として、基礎疾患に COPD を有する患者は確立された危険因子である^{44,45)}。本研究はレトロスペクティブ研究のため、症例についての FEV1% を十分精査できなかったが、FEV1% が低下した患者が含まれていたかもしれない。さらに、Lange らは肺炎で入院した女性喘息患者においても予後が不良であることを報告している⁴²⁾。これらの点を考慮すると、高齢の肺炎患者は基礎疾患として呼吸器疾患を合併している割合が高く、特に慢性呼吸器疾患を合併している高齢者の肺炎に対する TAZ/PIPC による治療は、本研究によってオッズ比 4.050 を持つて予後不良になると予測された。

高齢者における誤嚥性肺炎の予後不良群となる特徴的な要因は血清アルブミンの低値の患者であることが知られている⁴⁶⁾。また高齢者肺炎の介護度悪化の要因として、血清アルブミン値が 2.5 g/dL 未満の患者は危険因子である⁴⁷⁾。Oshitani らは NHCAP 患

者における 30 日以内の死亡に影響する因子として、血清アルブミン値が 2.5 g/dL 未満の患者が有効性に影響していると報告している⁴⁸⁾。本研究においては、有効症例の血清アルブミン値 (3.1 ± 0.6 g/dL) と比較して、無効症例の血清アルブミン値はわずかに低い値 (2.8 ± 0.6 g/dL) であった。多変量解析においては、両者の間に有意な差は見いだされなかったものの、血清アルブミン値が 1 g/dL 低下する毎に TAZ/PIPC の有効率が低下する可能性 (オッズ比 2.610) が示唆された。この明確なメカニズムは不明であるが、TAZ/PIPC による高齢患者に対する肺炎の治療には血清アルブミンの低い患者において注意が必要かもしれない。また高齢者肺炎において、抗菌薬の有効性に影響する要因は薬物のみならず、基礎疾患の合併や、低い栄養状態により予後が不良になることも念頭に置くべきである^{43,46)}。

日本における多施設研究から、HAP (1,356 例) に対する抗菌薬の有効率を減弱させる因子として、悪性腫瘍、誤嚥及び慢性呼吸器疾患が知られている³⁵⁾。本研究では、慢性呼吸器疾患を除いて、悪性腫瘍や誤嚥は肺炎に対する TAZ/PIPC の有効率にそれほど大きな影響を及ぼさなかった。この相違は、対象となる抗菌薬の種類と患者群の背景がそれぞれ起因しているものと考えられた。一方、有効性について患者の年齢に着目すると、国内第 III 相試験における患者群の平均年齢と TAZ/PIPC の有効率は、HAP 患者対象の試験においては 70.7 歳で 88.9%であり³⁹⁾、CAP 患者対象の試験においては 63.3 歳で 91.3%であった⁴⁹⁾。本試験における患者群の平均年齢 (83.4 歳) は、国内第 III 相試験の患者群と比較して 12~20 歳程度高齢であったため、肺炎治療における TAZ/PIPC の有効率は国内第 III 相試験より 7~10%程度低い有効率 (81.8%) であった。肺炎の発症は、加齢にともない気道上皮と類似の繊毛運動を有する鼻粘膜上皮の繊毛運動や粘液繊毛クリアランスの低下に起因し⁵⁰⁾、また免疫機能における免疫グロブリンの抗原への特異性や親和性は、若年者と比較して高齢者で低下する傾向がある⁵¹⁾。これらの理由から、本研究の高齢患者における TAZ/PIPC の有効率が国内第 III 相試験と比較して 7~10%程度低下したものと示唆された。本研究の限界は、無効症例が 18 例と少

ないため、結果の信頼性の点では症例数を増やした更なる検証が必要と考えられた。また遡及的な解析であったことから、呼吸数や脱水、意識障害などの詳細が不明な症例も数多く見受けられたため、肺炎の重症度において客観的な判断が困難であったことである。この課題を克服し、肺炎治療における TAZ/PIPC の有効性を減弱させる因子として肺炎の重症度による影響を明らかにするために、重症度を考慮した前向き試験が必要であると考えられた。

第5節 小 括

本章では、高齢者における TAZ/PIPC の有効性について評価した。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因子を明らかにするために、レトロスペクティブな解析を行った。高齢患者（平均年齢 83.4 歳，99 例）の肺炎治療における TAZ/PIPC の有効率は 81.8%であることが明らかになった。また明らかな副作用は認められなかった。さらに本研究で見いだした重要な知見は、TAZ/PIPC による治療効果を減弱させる危険因子は、慢性呼吸器疾患の合併症であることを明らかにした。これらのことから、高齢患者においては既往歴で慢性呼吸器疾患の有無を確認し、薬剤の効果不十分な場合には作用機序の異なる抗菌薬の併用療法などの検討を速やかに行う必要があると考えられた。

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

第1節 酢酸亜鉛の累積投与量 100～4000 mg の範囲での検討

第1項 背景と目的

亜鉛は生体内の必須微量元素の一つである。膵β細胞は生体内で最も高い亜鉛含有量を示し、インスリン合成や膵臓のβ細胞からのインスリンの放出などに利用される⁵²⁾。ヒトゲノムからコードされる全タンパクの10%程度は亜鉛を含有するタンパク質であり、小児の身長伸びや皮膚代謝、生殖機能、骨格の発育、味覚の維持、精神・行動への影響、免疫機能などの様々な生理反応の調節が亜鉛酵素の働きで制御されている⁵³⁻⁵⁵⁾。亜鉛の欠乏は味覚異常や食欲低下などの疾患に関連し^{14,56)}、低亜鉛血症を伴う感染症や創傷治癒に対する亜鉛製剤の有効性が報告されている^{57,58)}。また亜鉛は肝臓での尿素サイクルによるアンモニア代謝に関与しているオルニチントランスカルバミラーゼの活性に必要であり、肝硬変患者では酢酸亜鉛水和物 (Zin acetate dihydrate : ZAH) の服用で血中のアンモニア濃度が低下することが報告されている⁵⁹⁾。糖尿病患者ではランダム化比較試験を対象にしたメタアナリシスの結果から亜鉛を補給することで適度なグルコース濃度の低下とHbA1cの減少の効果や⁶⁰⁾、腎性貧血に対するZAHの効果も報告されている⁶¹⁾。

Yasudaらは毛髪中の亜鉛濃度を年齢別に測定したところ、加齢とともに亜鉛欠乏の割合が高くなることに加え、高齢者のうち20～30%が亜鉛欠乏状態であること、若年層に比べて高齢者では亜鉛欠乏状態に陥りやすいことを報告している⁶²⁾。さらに、60歳以上の高齢者 (n=853) を対象としたヨーロッパ5ヵ国での調査では全体の31%が亜鉛欠乏状態であると報告されている⁶³⁾。特に、高齢者では亜鉛の摂取量不足のみならず、消化管からの吸収能の低下が低亜鉛血症を引き起こす。日本での亜鉛欠乏症の診断基準は血清亜鉛値が60～80 μg/dLの範囲内では潜在性亜鉛欠乏症、60 μg/dL未満であれば亜鉛欠乏症と診断される⁶⁴⁾。日本における長野県北御牧地区での全成人 (1083例) を対象にした血清亜鉛濃度の測定においては、約20%が正常値下限の65 μg/dL未満であることが報告されている⁶⁵⁾。

日本では低亜鉛血症の治療薬として ZAH が保険適応されており、ガイドライン上¹⁹⁾においても低亜鉛血症の第一選択薬である。すでに外来通院患者及び入院患者を対象にした高齢者へ投与したときの亜鉛補充療法による効果の検討、血清亜鉛値の改善に影響を与える因子を検討した報告がある²⁰⁾。しかしながら、血清亜鉛値の日内変動⁶⁶⁾や食事の摂取の影響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。入院患者に対して食事に含まれる亜鉛を管理することで、血清亜鉛値の日内変動を最小限にすることが可能となる。血清亜鉛値の日内変動を限り抑えた高齢入院患者において、有効な ZAH の適正な投与量、投与期間及び検査時期が明らかになれば、亜鉛欠乏症に対する薬物治療に貢献できる。

第 1 節では、高齢患者における低亜鉛血症に対する ZAH の有効性とその治療効果に影響する要因を明らかにすることを目的に、レトロスペクティブな解析を実施した。

第2項 方法

1. 倫理的配慮

本研究は多施設レトロスペクティブ研究として順天堂大学医学部附属順天堂東京江東高齢者医療センター倫理委員会（承認番号：第 104-11 号）ならびに日本大学薬学部倫理委員会（承認番号：19-013）からそれぞれ承認を得て実施した。本研究の解析データは、外部に漏れることのないよう厳重な管理を行い、本研究目的のみに使用するため「医療・介護関係事業者における個人情報の適切な取扱いのためのガイドライン」を遵守した。

2. 対象患者及び除外基準

対象は順天堂大学医学部附属順天堂東京江東高齢者医療センターにおいて、2017 年 12 月から 2020 年 3 月の間に低亜鉛血症の治療のために ZAH（ノベルジン®錠，25 mg，ノーベルファーマ（株），東京）が投与された患者とした。

以下に示す 3 つの項目をすべて満たす患者は除外された。

- ①服用前後で血清亜鉛値の測定がない患者
- ②ポラプレジック，テトラサイクリン系抗菌薬，キノロン系抗菌薬，セフニジル，鉄剤，ビスホスホネート系製剤，エルロンボパグ オラミン，ドルテグラビルナトリウムを併用していた患者
- ③外来患者

3. 調査

3-1. 患者背景

性別，年齢，体重，ZAH の 1 日投与量，酸分泌抑制薬及び利尿薬の服用歴の有無，ZAH 投与に至った主な疾患名，ZAH 投与前後の血清亜鉛値測定までの期間について調査した。

3-2. 臨床所見

血清亜鉛は比色法で測定し、測定試薬にはアキュラスオート Zn (シノテスト (株), 東京), 測定機器には LABOSPECT 008 (日立ハイテクノロジーズ (株), 東京) を使用した。血清亜鉛値の定量下限は 4.0 µg/dL であった。血清アルブミン値, SCr, e-GFR については、臨床検査結果が記録された電子カルテから抽出した。

3-3. ZAH 投与による血清亜鉛値改善の評価

患者ごとに投与日数, 投与量が異なるため, それを標準化する目的で式 (2) を用いて, ZAH 1 錠 (25 mg) あたりで上昇する血清亜鉛値 (µg/dL) を算出した。

ZAH 1 錠 (25 mg) あたりで上昇する血清亜鉛値 (µg/dL) =

$$\frac{[\text{投与後血清亜鉛値 (}\mu\text{g/dL)} - \text{投与前血清亜鉛値 (}\mu\text{g/dL)}]}{[\text{投与期間中累積投与量 (mg)/ZAH 1 錠 (25 mg)}]} \dots \text{式 (2)}$$

4. 統計解析

ZAH 投与による血清亜鉛値に影響を与える要因を探索するため, 単変量ロジスティクス回帰解析を行った。ZAH 1 錠 (25 mg) あたりで上昇する血清亜鉛値を中央値でカットオフ値²⁰⁾とした著増群及び微増群に分け, これを従属変数とした。独立変数を性別, 年齢, 体重, ZAH 25 mg (1 錠) あたりの累積投与量, 血清アルブミン値, 投与前血清亜鉛値, 腎機能低下群 (Chronic kidney disease (CKD) 分類を指標に e-GFR < 30 mL/min と定義) 及び併用薬剤歴 (酸分泌抑制薬及び利尿薬) として検討した。

単変量ロジスティクス回帰解析の結果, $p < 0.1$ を示した要因のみを採用した多変量ロジスティクス回帰解析を行った。統計解析には JMP Pro ver 16.0.0 (SAS Institute Inc., NC, USA) を使用し, 最終ロジスティック回帰分析における有意水準は危険率 $p < 0.05$ とした。

第3項 結果

1. 患者背景

本研究における患者選択を Figure 2 に示す。院内で処方された ZAH が投与された患者は 294 例であり、そのうち除外基準に該当する患者は 215 例であった。除外基準の内訳として、ZAH 投与前後に血清亜鉛値の測定がない例が 198 例と最も多く、続いて ZAH と相互作用のある薬剤を併用していた例が 15 例であった。除外基準に該当する患者を除いた 79 例を対象とした。

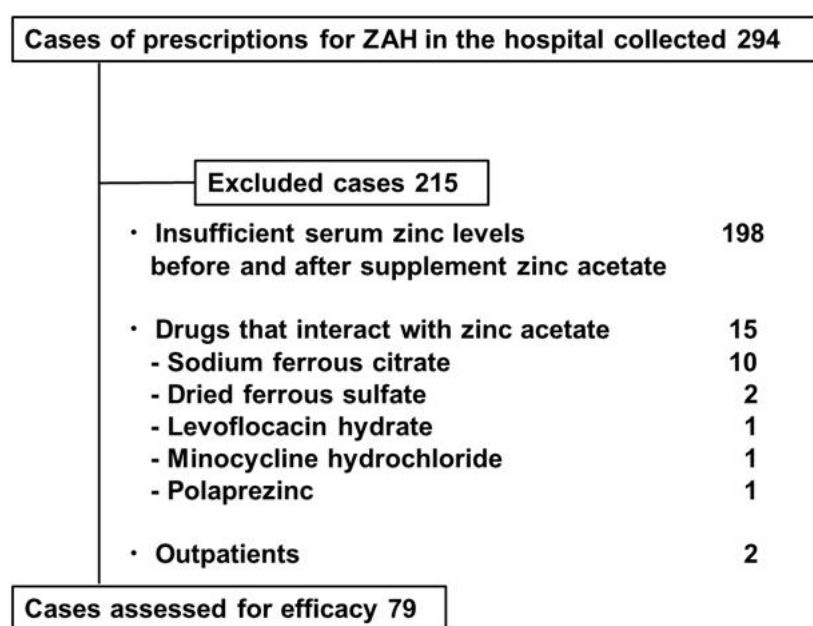


Figure 2. Process of patient selection in this study

本研究の患者背景を Table 4 に示す。性別は男性が 38 例 (48%), 女性が 41 例 (52%) であった。また男女を含む年齢は 82 ± 9 歳であった。体重は 50.9 ± 13.5 kg で、血清アルブミン値は 2.8 ± 0.6 g/dL であった。腎機能の指標である e-GFR は 59.4 ± 47.1 mL/min であり、CKD 分類で stage 4 以上 (e-GFR < 30 mL/min) は 26 例 (32.9%) であった。1 日投与量は 52.6 ± 18.0 mg であり、添付文章に準じた用量 (1 回 25~50 mg, 1 日 2 回, 最大 3 回まで) が 16.6 ± 10.6 日間投与されていた。

Table 4 Baseline characteristics of the patients (*n* =79)

Characteristic	
Number of male patients	38 (48%)
Age	82 ± 9 (50-98)
Body weight (kg)	50.9 ± 13.5
Serum albumin (g/dL)	2.8 ± 0.6
e-GFR (mL/min)	59.4 ± 47.1
CKD stage G4&G5 (e-GFR < 30 mL/min)	26 (32.9%)
Average of daily zinc dose (mg/day)	52.6 ± 18.0
Administration period (days)	16.6 ± 10.6 (5-51)
Number of days from the date of the pre-administration test to the date of administration (days)	6.3 ± 6.0 (1-32)
Number of Zinc deficiency (<60 μ g/dL)	53 (67%)
Number of marginal zinc deficiency (60-80 μ g/dL)	26 (33%)
Serum levels of zinc before supplement zinc acetate (μ L/dL)	53.4 ± 11.5

Each value represents the mean \pm S.D., the number of patients with the percentage or ranges in parentheses.

CKD: chronic kidney disease, e-GFR: estimated glomerular filtration rate,

本研究の対象にした高齢入院患者における ZAH 投与前の血清亜鉛値を Figure 3 に示す。ZAH 投与前の血清亜鉛値は $53.4 \pm 11.5 \mu\text{g/dL}$ であった。亜鉛欠乏症 ($< 60 \mu\text{g/dL}$) と潜在性亜鉛欠乏症 ($60 \sim 80 \mu\text{g/dL}$) はそれぞれ 53 例 (67%) と 26 例 (33%) であり、全体の半数以上が亜鉛欠乏症であった (Table 4)。

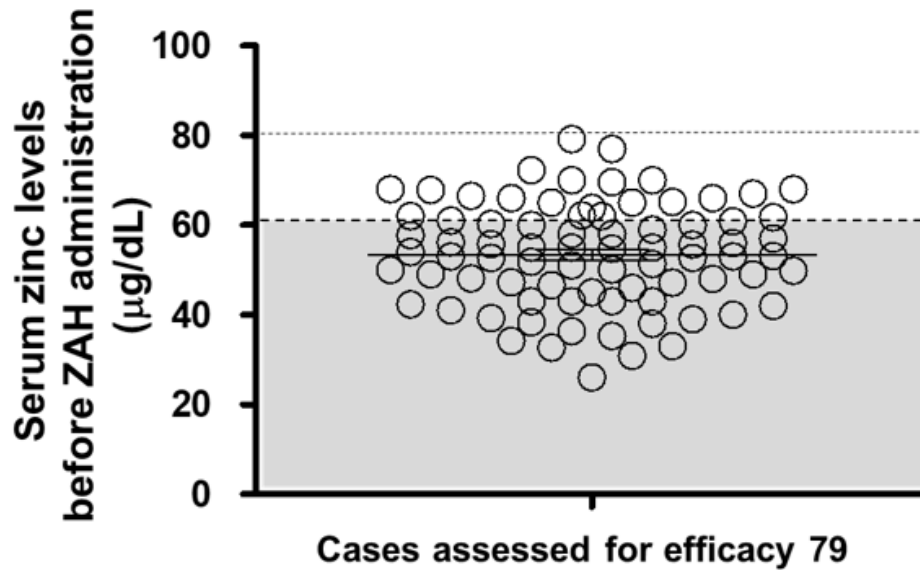


Figure 3. Serum zinc levels before ZAH administration in elderly inpatients ($n = 79$)

The dotted lines and the gray area in the figure indicate subclinical zinc deficiency ($60 \sim 80 \mu\text{g/dL}$) and zinc deficiency ($< 60 \mu\text{g/dL}$).

Figure 4 には、ZAH による治療が必要となった疾患を示す。全例 (n = 79) で血清亜鉛値は低値であり、その内訳として低亜鉛血症が最も多く (n = 30, 38.0%)、続いて食欲不振 (n = 21, 26.6%) であった。その他、貧血 (n = 9, 11.4%)、褥瘡 (n = 8, 10.1%)、感染症 (n = 6, 7.6%) 及び味覚異常 (n = 5, 6.3%) であった。

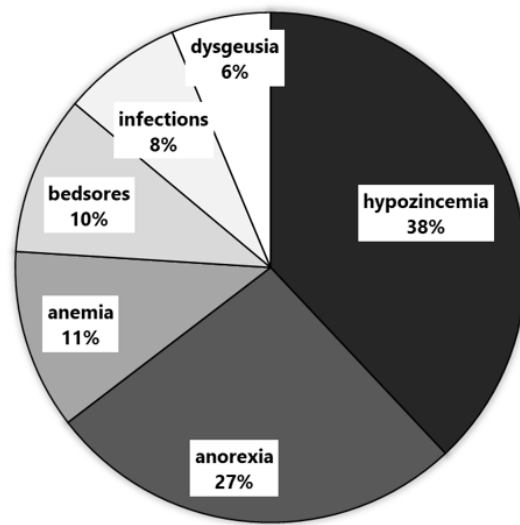


Figure 4. Classification of diseases requiring treatment with ZAH in this study

Table 5 には、ZAH と併用された薬剤を示す。酸分泌抑制薬は全体の半分以上の患者 (n = 42, 53.2%) が併用していた。そのうち PPIs が最も多く使用されていた。利尿薬は、31 例 (39.2%) の患者が併用し、アゾセמידが最も多く使用されていた。

Table 5 Drugs combined with zinc acetate (n=73)

Drug	Use of percentage	Number of patients
Use of gastric acid secretion suppression drugs	53.2%	42
Kinds of gastric acid secretion inhibitor drugs		
Proton pump inhibitors		26
Potassium-competitive acid blocker		12
Histamine H ₂ -receptor antagonists		4
Use of diuretics	39.2%	31
Kinds of diuretics		
Azosemide		16
Furosemide		15
Spironolactone		9
Tolvaptan		7
Torsemide		2
Thiazide		2
Carperitide		2
Eplerenone		1

2. ZAH 投与による血清亜鉛値改善の評価

式 (2) から算出した ZAH 1 錠 (25 mg) あたりで上昇する血清亜鉛値 ($\mu\text{g/dL}$) を Figure 5 に示す. 平均血清亜鉛上昇値の中央値は $1.00 \mu\text{g/dL}$ であり, カットオフ値として微増群 (<1.00) と著増群 (≥ 1.00) 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 (Wilcoxon rank sum test $p < 0.0001$).

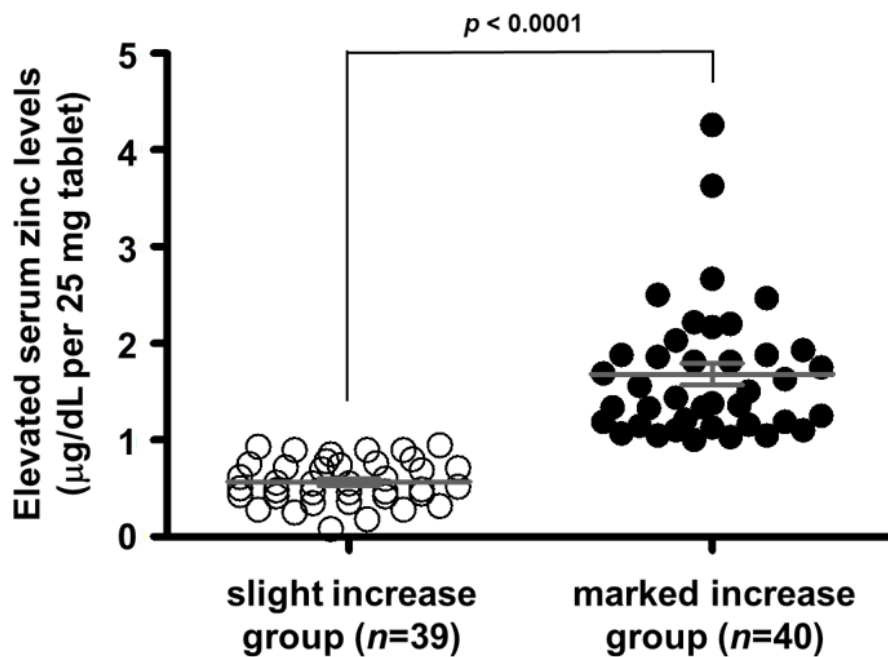


Figure 5. Elevated serum zinc levels standardized per ZAH tablet (25 mg)

各単変量ロジスティクス回帰解析において危険率 $p < 0.1$ を示した因子を抽出したところ, 累積投与量, 血清アルブミン値, 腎機能低下及び利尿薬の併用の因子が抽出された (Table 6). 次に抽出された因子を, 多変量ロジスティクス回帰解析したところ, 累積投与量 (オッズ比 1.056, 95%CI 1.019–1.095, $p = 0.003$) において有意な差が認められた. また ZAH の累積投与量は増加するにつれ血清亜鉛値は上昇しにくい傾向であることが認められた (Figure 6).

Table 6 factors that cause a significant increase in serum zinc levels after received zinc acetate hydrate for zinc deficiency in the multivariate logistic regression analysis

variable	Univariate analysis			Multivariate analysis		
	crude OR	95%CI	p value (* p<0.1)	adjusted OR	95%CI	p value (** p<0.05)
Male (vs. Female)	1.287	0.531 – 3.116	0.577			
Age per years	0.976	0.926 – 1.029	0.372			
Body weight per kg	1.024	0.989 – 1.061	0.185			
Accumulated expose dose (total numbers of tablets per 1 tablet=25 mg)	1.056	1.021 – 1.092	0.002 *	1.056	1.019 - 1.095	0.003**
Serum albumin per g/dL	0.497	0.220 – 1.125	0.093 *	0.456	0.170 - 1.224	0.119
Serum level of zinc before supplement zinc acetate per µg/dL	1.009	0.971 – 1.049	0.638			
CKD stage (Stage G4&5 vs. Stage G1-3)	0.315	0.116 – 0.854	0.023 *	0.725	0.194 - 2.705	0.632
Use of acid secretion inhibiting drug (vs. none)	0.702	0.289 – 1.705	0.435			
Use of diuretics (vs. none)	0.393	0.155 – 0.999	0.050 *	0.564	0.159 - 2.006	0.376

OR: odds ratio, CI: confidence interval, CKD: chronic kidney disease,

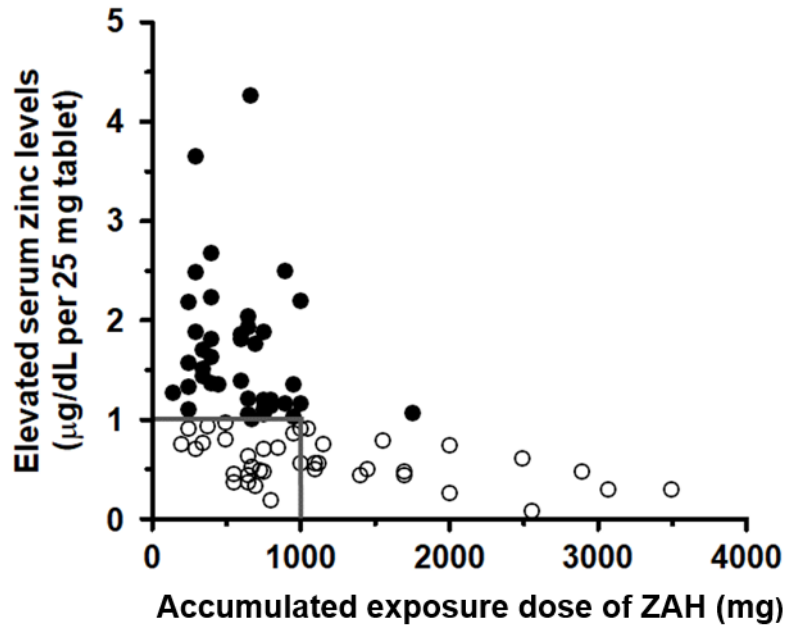


Figure 6. Relationship between total ZAH dose and standardized elevated serum zinc concentration

The opened and the closed circles represent the groups showing slight and marked increase, respectively. The gray line in the figure indicates the lack marked increased in patients within the total dose range of 1000 mg.

第4項 考察

本研究では、高齢患者の低亜鉛血症に対する ZAH の有効性とその補充療法に影響を与える要因を探索する目的で、レトロスペクティブな解析を行った。投与した ZAH 1 錠 (25 mg) あたりで上昇する血清亜鉛値 ($\mu\text{g/dL}$) は、著増群 ($1.68 \mu\text{g/dL}$) においては、微増群 ($0.57 \mu\text{g/dL}$) と比較して、約 3 倍上昇することがわかった。さらに、重要な知見として、ZAH の補充療法に影響する要因は、累積投与量 (1 錠 25 mg あたりの総錠数：オッズ比 1.056) であることを新たに見いだした。

亜鉛は主として十二指腸及び空腸から吸収される^{67, 68)}。亜鉛の吸収率は約 20~40% であるが、亜鉛の摂取量が増加するにともない、その吸収効率は低下する。そのため、亜鉛の吸収機構は飽和応答モデルに最もよく適合することが報告されている⁶⁹⁾。このモデルでは、吸収される亜鉛の量は生体が補充を必要とする生理的必要量に達するまで徐々に増加するが、推定される必要量に達した後、その吸収は急速に低下する。つまり、亜鉛の累積投与量が少ない場合には、摂取した量と吸収される量がほぼ同等となる。Hambidge らはこの現象を成人にあてはめてモデル解析をしている⁷⁰⁾。Liuzzi らは、この現象をラットにおいて亜鉛の小腸内輸送に関与する亜鉛トランスポーターやその他のタンパク質のアップレギュレーションとダウンレギュレーションによるものであることを証明している^{71, 72)}。本研究における血清亜鉛値の著増群では亜鉛の累積投与量 (600 mg) が少なく、微増群では累積投与量 (1200 mg) が多い傾向であった (data not shown)。この結果はこれまでの亜鉛吸収における飽和応答モデルの報告を支持するものであった。本研究の特徴は、入院期間中の高齢患者を対象としているため、個々の患者間で食事由来の亜鉛の摂取量やフィチン酸のような亜鉛の吸収を阻害する物質の影響を限りなく低減できたことである⁷³⁾。その結果、血清亜鉛値の上昇に影響する信頼性の高い因子を見いだすことに成功した。

腎機能が低下した患者 (CKD 分類 stage 4 以上の患者) は、多変量解析においては有意な差は認められなかったものの、単変量解析においては ZAH 服用により血清亜鉛値

の上昇に影響を与える因子として有意差が認められた ($p = 0.023$)。腎機能と亜鉛製剤服用による血清亜鉛値の反応に関する多変量解析の報告は極めて少ない。Okamoto らは維持透析患者における亜鉛製剤服用による血清亜鉛値の反応について、透析前 SCr が高い患者ほど服用 3 ヶ月後の血清亜鉛値の上昇する反応が遅いことを報告している⁷⁴⁾。交換可能な亜鉛プール (EZP : Exchangeable zinc pools) とは、血漿亜鉛と急速に交換する体内の亜鉛コンパートメントの質量の数学的な概算であり、この EZP と体重との間には正の相関性がある。体重と透析前 SCr には正の相関があることから、透析前 SCr が高い患者ほど EZP が大きい。しかしながら、本解析では CKD stage 4 以上の患者 ($n = 26$) のうち透析患者は 3 名のみで、CKD stage 4, ESKD (End stage kidney disease) without renal replacement therapy の患者 (保存期慢性腎臓病患者) が多数であった。そのため、腎機能が低下している患者ほど ZAH 服用による血清亜鉛値の反応が高かったと示唆される。CKD の患者では亜鉛の吸収が阻害されることにより、低亜鉛血症が発生する⁷⁵⁾。したがって、腎機能が低下した患者ほど、亜鉛の不足量が高いと推測され、その不足量を補充飽和させるため亜鉛の吸収量が高くなった可能性が考えられた。

ZAH との併用薬について、利尿薬は ZAH 25 mg あたりの血清亜鉛値の上昇値に影響を与えなかった (Table 5)。Chiba らは肝硬変患者における利尿薬 (特にスピロノラクトン) とポラプレジンクや $ZnSO_4$ のような亜鉛製剤との併用は、亜鉛の排泄量の増加が引き起こされることで血清亜鉛濃度に影響を及ぼす可能性があるとの結論付けている⁷⁶⁾。これに対して、Ozeki らは肝硬変患者では ZAH 投与による血清亜鉛値の正常化に利尿薬が影響を与えないことを報告している⁷⁷⁾。したがって、肝硬変患者以外の患者では、ZAH と利尿薬との併用は血清亜鉛濃度の上昇に影響を与えにくいと考えられる。

血清アルブミンは ZAH 服用により血清亜鉛値の上昇に影響を与えなかった。肝硬変の患者では亜鉛の吸収障害が報告されている^{78, 79)}。また肝硬変の患者において ZAH 投与 3 ヶ月後の血清亜鉛値の正常化に寄与する因子として血清アルブミンが 3.3 g/dL 以上であったと報告している⁷⁷⁾。アンモニアの代謝には尿素回路に利用される酵素に亜鉛

が必要となる。亜鉛欠乏症では、アンモニアを分解する酵素活性が低下するため高アンモニア血症を呈する^{80,81)}。過剰なアンモニアを処理するために分岐鎖アミノ酸の消費が亢進する結果、アルブミンの合成能は低下する。そのためアルブミンの低下は相対的にアミノ酸と結合する亜鉛が増加し、アミノ酸と結合した亜鉛は尿中に排泄されるため、亜鉛の低下を引き起こす^{79,82)}。本研究において、肝硬変の患者は1例であったことから、肝硬変を合併していない高齢患者において血清アルブミンの影響は少ないことが示唆される。

本研究において亜鉛欠乏症 (< 60 µg/dL) であった患者 (n = 53) は ZAH の服用により 43% (n = 23) で血清亜鉛濃度が正常に改善した (data not shown)。その投与期間は 18 日 (中央値) であった。さらに、著増群は累積投与量が約 1000 mg 以下にほぼ分布していることに対して、微増群では累積投与量 1000 mg 以上に幅広く分布していた (Figure 6)。このことから ZAH の開始用量として 1 日 50 mg を投与した場合、20 日間投与すると累積投与量が 1000 mg になる。したがって、投与開始 20 日前後で亜鉛欠乏症の改善を確認するために、血清亜鉛値の評価をする必要性が示唆された。

サプリメントの服用による亜鉛の吸収効率は、食事中に亜鉛の吸収を阻害する物質が含まれていない場合、食事からの亜鉛の吸収効率と比べて、はるかに高い⁸³⁾。本研究の限界は、入院患者であっても食事からの亜鉛摂取量の評価が困難であったことから、個々の症例でその摂取量の影響を完全には排除することができなかったことである。また、本研究はレトロスペクティブ研究であることから、ZAH 投与量及び投与期間が均一化されていない。そのため、実際の高齢患者における低亜鉛血症が改善する効果を検証する調査はできなかった。

今後の更なる研究では、入院高齢患者における投与期間に応じた低亜鉛血症の改善効果を解析していく必要がある。以上の結果より、低亜鉛血症に対する ZAH の適正使用の観点から、ZAH の投与量や投与期間を正確に予測することは困難であるものの、ZAH 投与開始後、累積投与量 (投与期間) が 1000 mg (20 日間) になった時点で血清亜鉛濃

度の測定を行うことが必要のない投薬や副作用防止につながると考えられる。

第5項 小 括

第1節では、入院患者の低亜鉛血症に対するZAH投与による血清亜鉛値への影響とその血清亜鉛上昇に影響する要因を明らかにするために、レトロスペクティブな解析を行った。入院患者におけるZAH1錠(25mg)あたりで上昇する血清亜鉛値は微増群と著増群に分けられ、著増群は微増群よりその上昇値は約3倍上昇していることが明らかになった。さらに、信頼性の高い重要な知見としては、高齢者においてZAH投与による血清亜鉛値は、累積投与量が影響を及ぼす因子であることを見いだし、ZAHの累積投与量が増加するにつれて、血清亜鉛値は著増しにくい傾向があることを明らかにした。そのため適正使用の観点から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投与開始後、累積投与量(投与期間)1000mg(20日間)で亜鉛欠乏症の改善を確認し、亜鉛欠乏症が改善されていれば投与の中止や効果が不十分であれば増量を検討する必要性が示唆された。

第2節 酢酸亜鉛の累積投与量 1000 mg 以下での検討

第1項 背景と目的

第1節で入院患者における ZAH の有効性に影響を及ぼす要因について検討した結果、ZAH の累積投与量が 1000 mg 以下では血清亜鉛濃度上昇値が高かった⁸⁴⁾。しかしながら、累積投与量 1000 mg 以下の患者には、ZAH 25 mg あたりの血清亜鉛濃度上昇値が低い患者も 36%存在した。そこで、第2節では低亜鉛血症に対する ZAH の投与開始後、累積投与量 1000 mg 以下の高齢入院患者に焦点を絞り、先の報告した母集団とは別の母集団を新たに設定し、血清亜鉛値の改善に影響を及ぼす要因の探索を試みた。さらに、新たに血清亜鉛値に影響を与える疾患^{78, 85-87)}や栄養摂取状況を加えて追跡調査し、高齢入院患者における ZAH の有効性に及ぼす影響についてレトロスペクティブ解析を実施した。

第2項 方法

1. 倫理的配慮

本研究は多施設レトロスペクティブ研究として順天堂大学医学部医学系研究等倫理委員会（承認番号：第 E22-0232-G01 号）における一括審査による承認を得て実施した。

本研究の解析データは、外部に漏れることのないよう厳重な管理を行い、本研究目的のみに使用するため「医療・介護関係事業者における個人情報の適切な取扱いのためのガイドライン」を遵守した。

2. 対象患者及び除外基準

対象は順天堂大学医学部附属順天堂東京江東高齢者医療センターにおいて、2020年4月から2022年3月の間に低亜鉛血症の治療目的で ZAH（ノベルジン[®]錠，25 mg，ノーベルファーマ（株），東京）が投与開始された入院患者とした。

以下に示す4つの項目を満たす患者は除外された。

- ① ZAH の累積投与量 1000 mg 以下において投与前後で血清亜鉛値の評価がない患者
- ② ポラプレジンク，テトラサイクリン系抗菌薬，キノロン系抗菌薬，セフニジル，鉄剤，ビスホスホネート系製剤，エルトロンボパグ オラミン，ドルテグラビルナトリウムを併用していた患者
- ③ 入院からの投与開始が初回でない患者
- ④ 副作用で中止した患者

3. 調査

3-1. 患者背景

性別，年齢，体重，ZAH の1日投与量，酸分泌抑制薬及び利尿薬の服用歴の有無，ZAH 投与に至った主な疾患名，ZAH 投与前後の血清亜鉛値測定までの期間について調査した⁸⁴⁾。それに加えて，血清亜鉛値に影響を与える疾患（糖尿病，腎疾患，慢性肝疾

患、慢性炎症性腸疾患) と ZAH 投与期間中の栄養摂取状況について調査した。患者の食事の摂取量は主食、副食の各全量を 10 点 (合計 20 点) とし、1 日の食事回数は 3 回 (最大 60 点/1 日) と定義した。食事の摂取量の判定は看護師が記録した。ZAH 投与期間中の食事摂取率は、式 (3) から算出した。

$$\text{食事摂取率 (\%)} = \frac{\text{ZAH 投与期間中の食事総摂取量}}{\text{ZAH 投与日数} \times 60} \times 100 \dots \text{式 (3)}$$

3-2. 臨床所見

血清亜鉛は第 1 節と同様に、比色法で測定し、血清アルブミン値、SCr、e-GFR について調査した⁸⁴⁾。

3-3. ZAH 投与による血清亜鉛値改善の評価⁸⁴⁾

ZAH 1 錠 (25 mg) あたりで上昇する血清亜鉛値 ($\mu\text{g/dL}$) は第 1 節と同様に、式 (4) により算出した。

$$\text{ZAH 1 錠 (25 mg) あたりで上昇する血清亜鉛値 } (\mu\text{g/dL}) = \frac{[\text{投与後血清亜鉛値 } (\mu\text{g/dL}) - \text{投与前血清亜鉛値 } (\mu\text{g/dL})]}{[\text{投与期間中累積投与量 (mg)/ZAH 1 錠 (25 mg)}]} \dots \text{式 (4)}$$

4. 統計解析

ZAH 投与開始初期における血清亜鉛値の改善に影響を及ぼす因子を抽出するため、はじめに単変量ロジスティクス回帰解析を行った。ZAH 1 錠 (25 mg) あたりで上昇する血清亜鉛値を中央値でカットオフ値とした微増群及び著増群に分け、これを従属変数とした。独立変数を性別、年齢、体重、ZAH 25mg (1 錠) あたりの累積投与量、血清アルブミン値、投与前血清亜鉛値、腎機能低下群 (CKD stage G4 と G5⁸⁸⁾と定義)、併用薬

剤（酸分泌抑制薬及び利尿薬）の有無，血清亜鉛値に影響を与える疾患の有無，亜鉛を含有する経静脈栄養及び経腸栄養の併用の有無とした．ZAH の投与期間は 1 日当たりの投与量が患者ごとに異なるため，ZAH 25 mg（1錠）あたりの累積投与量として評価したため除外した．単変量ロジスティクス回帰解析の結果から得られた $p < 0.1$ を示した因子を用いて，続いて多変量ロジスティクス回帰解析を行った．統計解析には JMP Pro ver 16.0.0（SAS Institute Inc., NC, USA）を使用し，最終ロジスティック回帰分析における有意水準は危険率 $p < 0.05$ とした．

第3項 結果

1. 患者背景

本研究における患者選択を Figure 7 に示す. 入院患者で ZAH が投与された患者は 252 例であり, そのうち除外基準に該当する患者は 178 例であった. 除外基準の内訳として, ZAH 投与開始後, 累積投与量 1000 mg 以下で血清亜鉛値の測定がない例が 99 例と最も多く, 続いて入院からの投与開始が初回でない例が 68 例であった. ZAH と相互作用のある薬剤を併用していた 10 例は, すべてクエン酸第一鉄ナトリウムを服用していた. ZAH 服用による副作用のため中止した例は 1 例であり, 皮疹の発現により中止した. 上記の除外基準に該当する患者を除いた 74 例を対象とした.

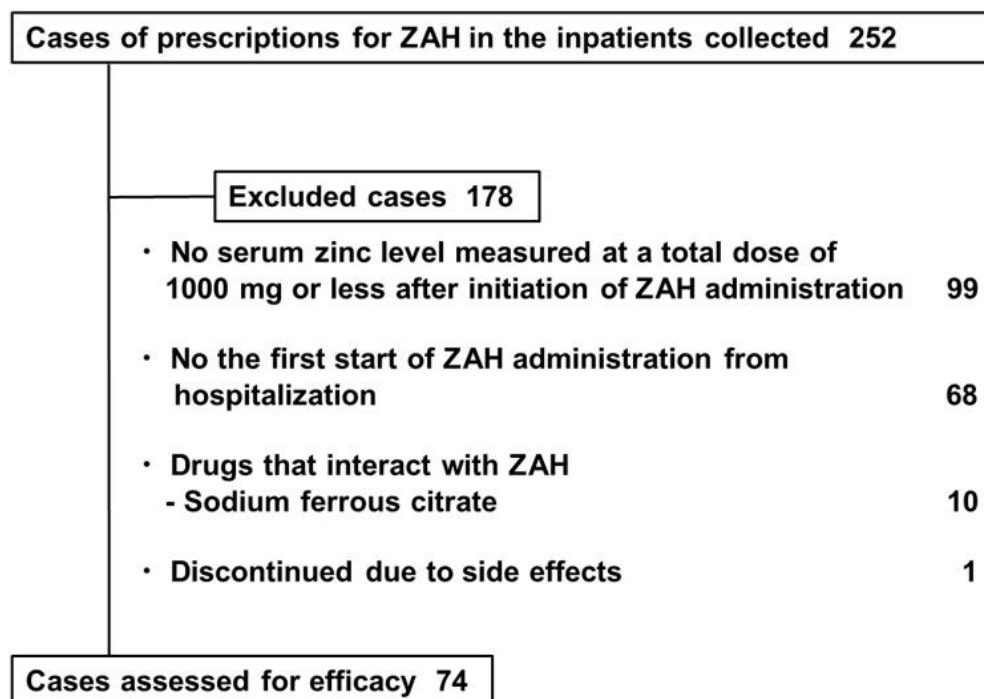


Figure 7. Process of patient selection in this study

ZAH の有効性及びそれに影響する要因を比較するため、本研究と先行研究⁸⁴⁾の患者背景を Table 7 に示す。性別は男性が 30 例 (41%)、女性が 44 例 (59%) であった。また男女を含む年齢は 82 ± 9 歳であった。体重は 47.0 ± 11.2 kg で、血清アルブミン値は 2.8 ± 0.6 g/dL であった。腎機能の指標である e-GFR は 78.6 ± 49.4 mL/min であり、腎機能低下群は 12 例 (16.2%) であった。1 日投与量は 52.0 ± 15.0 mg であり、 9.6 ± 4.8 日間投与されていた。ZAH 投与開始前の血清亜鉛値測定までの期間は 1.6 ± 2.4 日であった。ZAH 投与開始後の血清亜鉛値測定までの期間は ZAH 投与期間と同一である。亜鉛欠乏症 (< 60 μ g/dL) と潜在性亜鉛欠乏症 ($60 \sim 80$ μ g/dL) はそれぞれ 52 例 (70%) と 22 例 (30%) であり、全体の半数以上が亜鉛欠乏症であった。また血清亜鉛値に影響を与える基礎疾患があったのは 38 例で (51.4%)、件数として腎疾患が最も多く (n = 27, 36.5%)、続いて糖尿病 (n = 19, 25.7%)、その他、慢性肝疾患 (n = 2, 2.7%) であった。先行研究⁸⁴⁾と比較して、腎機能が保たれており、ZAH の投与期間、血清亜鉛値測定までの期間についても短期間であった。

Table 7: Baseline characteristics of the patients in this study and a previous study*

Characteristic	Present study (n=74)	Previous study (n=79) [†]
Number of male patients	30 (41%)	38 (48%)
Age	82 ± 9 (54-96)	82 ± 9 (50-98)
Body weight (kg)	47.0 ± 11.2	50.9 ± 13.5
Serum albumin (g/dL)	2.8 ± 0.6	2.8 ± 0.6
e-GFR (mL/min)	78.6 ± 49.4	59.4 ± 47.1
CKD stage G4&G5 (e-GFR < 30 mL/min)	12 (16.2%)	26 (32.9%)
Average of daily zinc dose (mg/d)	52.0 ± 15.0	52.6 ± 18.0
Administration period (d)	9.6 ± 4.8 (2-24)	16.6 ± 10.6 (5-51)
Number of days from the date of the pre-administration test to the date of administration (d)	1.6 ± 2.4 (0-13)	6.3 ± 6.0 (1-32)
Number of zinc deficiency (<60 µg/dL)	52 (70%)	53 (67%)
Number of marginal zinc deficiency (60-80 µg/dL)	22 (30%)	26 (33%)
Serum levels of zinc before supplement zinc acetate (µL/dL)	53.6 ± 10.7	53.4 ± 11.5
Underlying diseases affecting serum zinc levels		
Renal disease	27 (36.5%)	ND
Diabetes	19 (25.7%)	ND
Chronic liver disease	2 (2.7%)	ND

Each value represents the mean ± standard deviation, the number of patients with the percentage or ranges in parentheses. CKD: chronic kidney disease, eGFR: estimated glomerular filtration rate. ND: not determined. *The value was taken from our previous report (So et al. 2022).

Figure 8 示すように全例 (n = 74) で血清亜鉛値は低値であり (< 80 $\mu\text{g/dL}$), ZAH 投与前の血清亜鉛値は $53.6 \pm 11.5 \mu\text{g/dL}$ であった. ZAH による治療が必要となった疾患の内訳として低亜鉛血症が最も多く (n = 31, 41.9%), 続いて食欲低下 (n = 18, 24.3%) であった. その他, 感染症 (n = 15, 20.2%), 貧血 (n = 6, 8.1%), 褥瘡 (n = 4, 5.4%) であった.

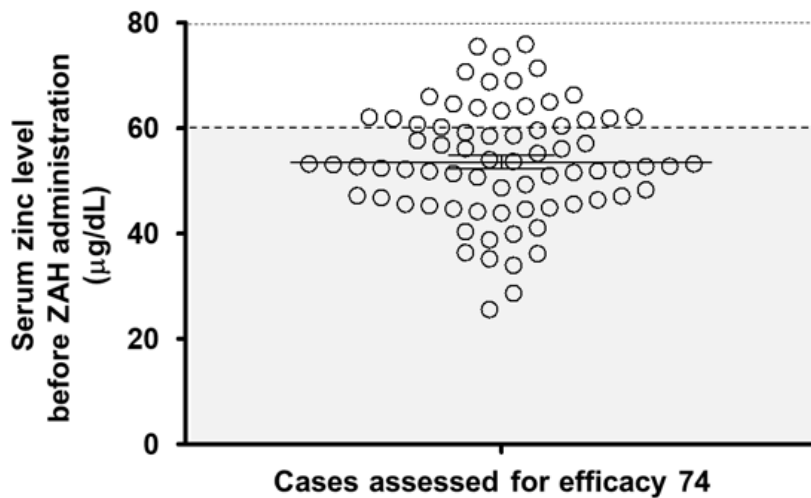


Figure 8. Serum zinc levels before ZAH administration in elderly inpatients (n = 74)

The dotted lines and gray area in the figure indicate subclinical zinc deficiency (60–80 $\mu\text{g/dL}$) and zinc deficiency (<60 $\mu\text{g/dL}$), respectively. The horizontal line with the bars was represents the mean \pm standard deviation of the patients.

Table 8 は、本研究と先行研究⁸⁴⁾の ZAH と併用された薬剤を示す。酸分泌抑制薬は全体の半分以上の患者（n = 47, 63.5%）が併用していた。そのうち PPIs が最も多く 27 例で使用されていた。利尿薬は、19 例（25.7%）の患者が併用し、フロセミドが最も多く 11 例使用されていた。先行研究と比較して本研究では酸分泌抑制薬の割合が大きく、利尿薬の割合が低い傾向にあった。

Drug	Present study		Previous study ^{a)}	
	Percentage	Number of patients (n=74)	Percentage	Number of patients (n=79)
Use of gastric acid secretion suppression drugs	63.5%	47	53.2%	42
Kinds of gastric acid secretion inhibitor drugs				
Proton pump inhibitors		27		26
Potassium-competitive acid blockers		14		12
Histamine H ₂ -receptor antagonists		6		4
Use of diuretics	25.7%	19	39.2%	31
Kinds of diuretics				
Azosemide		5		16
Carperitide		-		2
Eplerenone		-		1
Furosemide		11		15
Spironolactone		5		9
Thiazide		1		2
Tolvaptan		9		7
Torseamide		2		2

*The value was taken from our previous report (So et al. 2022).

2. ZAH 投与量 1000 mg 以下による血清亜鉛値改善の評価

ZAH 服用後, 全例で血清亜鉛値は上昇していた. 式 2 から算出した ZAH 1 錠 (25 mg) あたりで上昇する血清亜鉛値 ($\mu\text{g/dL}$) の中央値は $1.26 \mu\text{g/dL}$ であり, カットオフ値として微増群 (<1.26) と著増群 (≥ 1.26) に分けた. その結果, 微増群 ($0.63 \pm 0.35 \mu\text{g/dL}$, $n = 36$) と著増群 ($2.37 \pm 0.95 \mu\text{g/dL}$, $n = 38$) との間に有意な差が認められた (Wilcoxon rank sum test, $p < 0.0001$) (Figure 9).

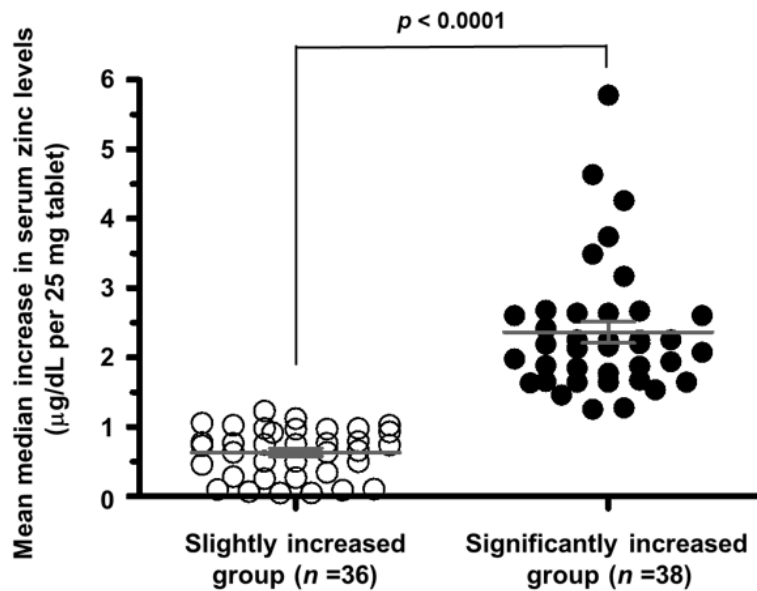


Figure 9. Elevated serum zinc levels standardized per ZAH tablet (25 mg)
The horizontal line with the bars was represents the mean \pm standard deviation of the patients.

3. 栄養摂取状況

ZAH 投与期間中、経口摂取の患者は 70 例、食止めであった患者は 3 例、経腸栄養の患者は 1 例であった。経口摂取患者 70 例中、亜鉛を含有する経静脈的栄養もしくは経腸栄養を併用していた患者は 21 例、そのうち 3 例は経静脈的栄養及び経腸栄養を同時併用していた。その内訳を Table 9 に示す。

投与された経静脈的栄養は BFLUID[®] injection（大塚製薬工場（株），徳島）が 14 件、ELNEOPA[®] No1 injection（大塚製薬工場（株），徳島）が 1 件、経腸栄養は ENSURE LIQUID[®]（アボットジャパン合同会社，東京）が 8 件、ENORAS[®] Liquid for Enteral Use（大塚製薬工場（株），徳島）が 1 件であった。

Table 9: Drugs for intravenous or enteral nutrition containing zinc

Route	Number of patients (n=21)	Product Name	Zinc content (mg)	Volume (mL)	Company
Drip infusion	11	BFLUID [®]	0.16	500	Otsuka Pharmaceutical Factory
	1	ELNEOPA [®]	1.95	1000	Otsuka Pharmaceutical Factory
Enteral nutrition	6	ENSURE LIQUID [®]	3.75	250	Abbott Japan
Drip infusion + Enteral nutrition	2	BFLUID [®] +ENSURE LIQUID [®]	0.16+3.75	500+250	Otsuka Pharmaceutical Factory Abbott Japan
	1	BFLUID [®] +ENORAS [®]	0.16+3.90	500+187.5	Otsuka Pharmaceutical Factory

経口摂取の患者から亜鉛を含有する経静脈的栄養もしくは経腸栄養を併用していた患者を除いた 49 例において微増群と著増群の食事の摂取率を比較したところ、微増群 $70.9 \pm 27.5\%$ 、著増群 $65.1 \pm 28.4\%$ で有意な差は認められなかった (Wilcoxon rank sum test, $p = 0.587$) (Figure 10). また従属変数を微増群と著増群とし、説明変数を亜鉛含有経静脈的栄養及び経腸栄養併用の有無において単変量ロジスティクス回帰解析を行った結果、有意な差は認められなかった. (オッズ比 0.549, 95% CI 0.196–1.543, $p = 0.256$)

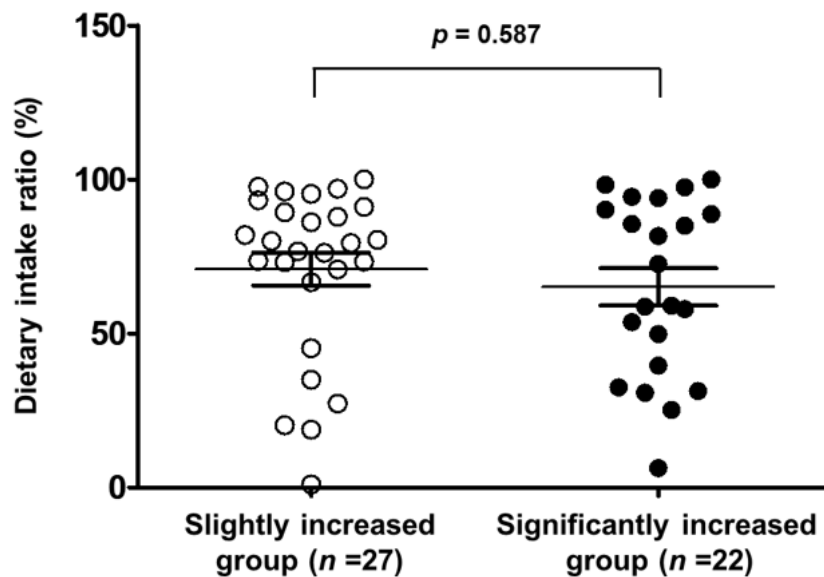


Figure 10. Effect of dietary intake ratio on the elevated serum zinc groups

The horizontal line with the bars was represents the mean \pm standard deviation of the patients.

各単変量ロジスティクス回帰解析において危険率 $p < 0.1$ を示した因子を抽出として、累積投与量、性別、体重の因子が抽出された. これらの抽出された因子を、多変量ロジスティクス回帰解析したところ、累積投与量 (オッズ比 1.119, 95%CI 1.052–1.203, $p = 0.0009$) において有意な差が認められた (Table 10). また ZAH の累積投与量は増加するにつれ血清亜鉛値は上昇しにくい傾向であることが認められた (Figure 11).

Table 10: Factors that cause a significant increase in serum zinc levels after receiving ZAH for hypozincemia in the multivariate logistic regression analysis

Variable	Univariate analysis			Multivariate analysis		
	Crude OR	95%CI	p value (* p<0.1)	Adjusted OR	95%CI	p value (** p<0.05)
Male (vs. Female)	2.743	1.051 - 7.157	0.039 *	2.473	0.732 - 8.361	0.1451
Age per years	0.967	0.913 - 1.021	0.237			
Body weight per kg	1.062	1.013 - 1.123	0.022 *	1.052	0.998 - 1.120	0.0803
Accumulated expose dose (total numbers of tablets per 1 tablet=25 mg)	1.096	1.038 - 1.166	0.002 *	1.119	1.052 - 1.203	0.0009 **
Serum albumin per g/dL	1.302	0.623 - 2.778	0.485			
Serum level of zinc before supplement zinc acetate per µg/dL	1.032	0.988 - 1.081	0.165			
CKD stage (Stage G4&5 vs. Stage G1-3)	1.067	0.310 - 3.673	0.919			
Use of acid secretion inhibiting drug (vs. none)	1.304	0.504 - 3.374	0.584			
Use of diuretics (vs. none)	1.650	0.575 - 4.734	0.352			
Underlying diseases affecting serum zinc levels (vs. none)	2.161	0.853 - 5.473	0.104			
Zinc-containing combined intravenous and enteral nutrition (vs. none)	0.549	0.196 - 1.543	0.256			

OR: odds ratio, CI: confidence interval, CKD: chronic kidney disease.

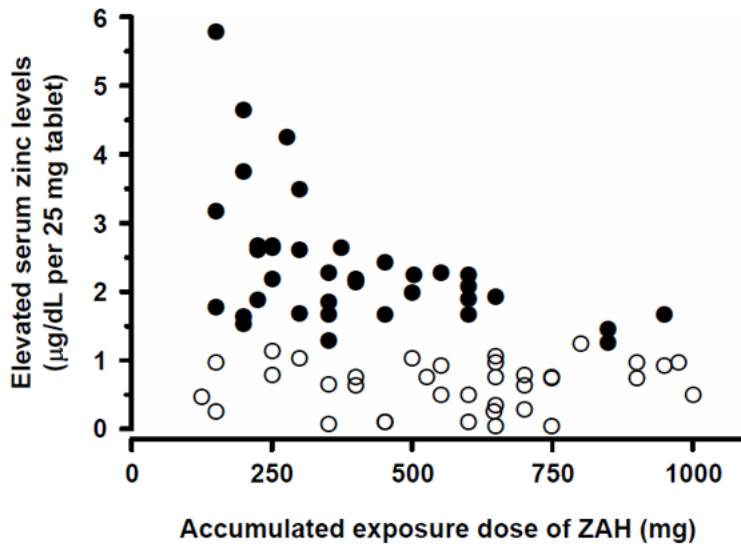


Figure 11. Relationship between an accumulated exposure dose of ZAH and standardized elevated serum zinc concentration
 The opened and closed circles represent the groups showing slight and significant increases, respectively.

第4項 考察

本節では、高齢患者の低亜鉛血症に対する累積投与量 1000 mg 以下での ZAH の有効性とその補充療法に影響を与える要因を探索する目的で、レトロスペクティブな解析を行った。

投与した ZAH 1錠 (25 mg) あたりで上昇する血清亜鉛値 ($\mu\text{g/dL}$) は、著増群 (2.37 $\mu\text{g/dL}$) においては、微増群 (0.63 $\mu\text{g/dL}$) と比較して、約 4 倍上昇することがわかった。さらに新たに重要な知見として、ZAH の投与開始後、累積投与量 1000 mg 以下での効果に影響する因子は、累積投与量 (1錠 25 mg あたりの総錠数: オッズ比 1.119) であること、また血清亜鉛値に影響を与える疾患や栄養摂取状況が ZAH の有効性に影響を及ぼしにくいことを明らかにした。

亜鉛は鉄や銅と異なり、消化管からの吸収のため酸化還元反応を必要とせず、腸管上皮細胞内の Zrt-,Irt-like protein4 (ZIP4) トランスポーターにより細胞外から細胞内に輸送している⁸⁹⁾。亜鉛のホメオスタシスによりトランスポーターは制御されており、亜鉛欠乏時には ZIP4mRNA の翻訳が促進され、腸管上皮細胞の管腔側にある頂端膜に蓄積するが、亜鉛が充足されるとエンドサイトーシスされ速やかに分解を受ける⁹⁰⁾。また亜鉛欠乏時にはエンドサイトーシスが抑制される。このことは Hambidge らにより飽和応答モデリングを用いて人によって証明されており⁷⁰⁾、また Liuzzi らは、この現象をラットにおいて亜鉛の小腸内輸送に関与する亜鉛トランスポーターやその他のタンパク質のアップレギュレーションとダウンレギュレーションによるものであることを証明している^{71,72)}。これらの理由から微増群では生体内での亜鉛が飽和している可能性があるため ZAH の累積投与量は血清亜鉛値の上昇に十分反映されていないことが考えられる。

今回の結果は第1節の結果と同様に、これまでの亜鉛吸収における飽和応答モデルの報告を支持するものであった。本研究の特徴は、患者背景が先行研究との違いとして腎機能が保たれていること、ZAH の投与日数及び ZAH 投与開始前の血清亜鉛値測定までが短期間以外、ほぼ類似している新たな母集団を対象にしておき、その結果として再現

性が得られていることから信頼性が高い。加えて ZAH の効果に影響を与える新たな因子として血清亜鉛値に影響を与える疾患及び食事摂取状況や亜鉛を含む経静脈的栄養や経腸栄養を追加することで ZAH の効果に影響を及ぼす因子をできるだけ排除することにより、より正確な結果が得られた。経口摂取において摂取率は微増群と著増群で有意な差は認められず、また亜鉛を含む経静脈的栄養や経腸栄養の影響及び血清亜鉛値に影響を与える疾患について単変量ロジスティクス回帰解析を用いて調査した結果、ZAH 服用による血清亜鉛値の上昇にその影響は認められなかった。これらの結果より、ZAH の投与開始後、累積投与量 1000 mg 以下の血清亜鉛値の上昇に影響する因子をより信頼性の高い知見として明らかにすることに成功した。

体重の要因は単変量解析においては ZAH 服用により血清亜鉛値の上昇に影響を与える因子として有意差が認められ（オッズ比 1.062, 95%CI 1.013–1.123, $p=0.022$ ）、体重の増加により血清亜鉛値は上昇しにくくなる結果となったが、多変量解析においては有意な差は認められなかった。Pinna らは血清亜鉛と急速に交換する体内の亜鉛コンパートメントの質量の数学的な概算として EZP が体重との間には正の相関性があると報告している⁹¹⁾。またその体重は除脂肪体重を示している。我々の結果からは体重が重い患者ほど EZP の総質量が大きく、ZAH 25mg あたりの血清亜鉛値が上昇しにくいと考えられたが、我々の検討で用いた体重は脂肪量も含む総体重であることから、多変量解析では有意な差が認められなかったと考えられた。

性別においても単変量解析においては ZAH 服用により血清亜鉛値の上昇に影響を与える因子として有意差が認められ（男性 vs 女性：オッズ比 2.743, 95%CI 1.051–7.157, $p=0.039$ ）、男性において血清亜鉛値が上昇しにくい結果となったが、多変量解析においては有意な差は認められなかった。Miller らは EZP が成人で体重、年齢、性別及び血清亜鉛値などいくつかに関連していることを示しており、性差においては男性で EZP が大きく、年齢とともにその関連性は減少していくことを報告している⁹²⁾。EZP は除脂肪体重と正の相関があり⁹¹⁾、高齢者では男性は女性に比べ除脂肪体重が増加傾向にあ

る⁹³⁾。また Kurasawa らは血清亜鉛値の性差は成人若年層にのみ認められ、女性は男性と比較して有意に低かったとも報告している⁶⁵⁾。本研究の患者は高齢者であったこと(82±9歳)。また男性、女性の体重は53.4±12.3kg, 42.7±8.0kgで有意な差が認められたことより(Student's t-test, p < 0.0001)、性差の因子はZAH服用により血清亜鉛値の上昇に影響を与えず、多変量解析の結果から除脂肪体重による交絡の影響が大きく影響していると考えられた。

第2節において亜鉛欠乏症(< 60 µg/dL)であった患者(n = 52)はZAHの服用により約40%(n = 21)で血清亜鉛濃度が正常に改善しており(data not shown)、第1節とほぼ同等の結果となった。またその平均累積投与量は510±237mgであり、投与期間は9日(中央値)であった。これまでの報告⁸⁴⁾で投与開始後の累積投与量1000mgで一度亜鉛欠乏症の改善を確認するために血清亜鉛値の評価をする必要性を提案したが、今回の結果からさらに早期に改善する患者が認められた。すなわち、ZAHの開始用量として1日50mgを投与した場合、10日間投与すると累積投与量が500mgになる。したがって、投与開始10日から20日、累積投与量500mgから1000mgで一度、血清亜鉛値の評価をする必要性が新たな知見として示唆された。

またFigure 11より累積投与量500mg以下の初期投与において微増群の分布が認められるが、累積投与量500mgをカットオフとして微増群と著増群の分布を調べたところ、累積投与量500mg以下において著増群が有意に分布していることが認められた(Fisher's exact test, p = 0.0021)。

第2節ではZAHの効果に食事や亜鉛を含有する経静脈的栄養や経腸栄養が影響を与える因子であるか調査をおこなった。その結果、経静脈的栄養や経腸栄養による影響が認められなかったことからZAHの低亜鉛血症に対する有効性が高いことが確認できた。理由としてTran らは⁸³⁾水溶液として溶解した亜鉛サプリメントの服用による亜鉛の吸収効率は、最大20mgまでは効率よく吸収されるが、それ以上の用量では吸収しにくくなり、食事からの亜鉛の吸収効率と比べてはるかに高いことを報告している。

しかしながら、本検討での限界は経口摂取において摂取量の比較は行えたが、経静脈的栄養や経腸栄養において個々の症例でその量的比較の影響を完全には排除することができなかったことである。また ZAH 投与により改善した亜鉛欠乏症に対して ZAH をいつまで投与すべきかについて改善後の経過について調査することを明らかにする必要性があると考えられた。

以上の結果より、ZAH 投与開始後、累積投与量（投与期間）が 500（10 日間）から 1000 mg（20 日間）になった時点で一度、血清亜鉛濃度の測定を行い、その効果を評価することで不必要な投薬や、副作用を事前に予防し、ZAH の適正使用や医療費の削減にも寄与するものと考えられる。

第5項 小 括

第2節では、高齢入院患者の低亜鉛血症に対するZAH投与初期における血清亜鉛値への影響とその血清亜鉛上昇に影響する因子を明らかにするために、レトロスペクティブな解析を行った。ZAHの投与開始後、累積投与量1000mg以下による血清亜鉛値の上昇は、累積投与量が影響を及ぼす因子であることを見いだしたことから、すべての累積投与量においてZAHの累積投与量が増加するにつれて、血清亜鉛値は著増しにくい傾向があること、また前節で課題であった血清亜鉛値に影響を与える疾患や栄養摂取状況がZAHの有効性に影響を及ぼしにくいことを明らかにしたことでさらに信頼性の高い重要な知見となった。また新たにわかったこととして、累積投与量500mg以下で亜鉛欠乏症の改善が認められる症例があることを見出したことから適正使用の観点においてZAH投与開始後、累積投与量（投与期間）500mg（10日間）から1000mg（20日間）で亜鉛欠乏症の改善を確認して投与の継続の必要性を考慮することで不必要な投薬や低銅血症の副作用回避及び医療費の削減に貢献できると考えられた。

第3章 スルファメトキサゾール/トリメトプリム配合剤の投与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

第1節 背景と目的

スルファメトキサゾール (SMX)・トリメトプリム (TMP) 配合剤の ST 合剤は、持続性サルファ剤である SMX と 2,4-ジアミノピリミジン系の抗菌薬である TMP が 5 : 1 の割合で配合された抗菌薬である²¹⁻²³⁾。1960 年代から臨床で使用されており⁹⁴⁾、錠剤、顆粒剤及び注射剤のような剤形が現在市販されている²¹⁻²³⁾。その抗菌作用は、SMX が細菌の葉酸合成過程で *p*-アミノ安息香酸と競合して、ジヒドロ葉酸の合成を阻害することに加え、TMP はジヒドロ葉酸から活性葉酸 (テトラヒドロ葉酸) への還元を酵素的に阻害することによって示される。SMX と TMP の配合により、細菌の葉酸代謝経路の連続した 2 ヶ所を同時に阻害することができ、相乗的な抗菌作用の増大が認められる⁹⁴⁻⁹⁷⁾。また、ST 合剤は経口投与で容易に吸収されることから^{21, 22)}、消化管機能が正常であれば経口投与によっても静注時と同等の血中濃度が得られ、その持続性も良い^{98, 99)}。このように、ST 合剤は経口抗菌薬として優れた特徴を有していることから、臨床における有用性は高い。

ニューモシスチス肺炎は、*Pneumocystis jirovecii* を病原体として様々な免疫不全状態で発症する日和見感染症の一種である。この肺炎の割合は、ヒト免疫不全ウイルス (HIV) 感染者に生じる AIDS の指標疾患の中で最も頻度が高い日和見疾患である²⁴⁾。また、免疫抑制剤の長期投与や生物学的製剤の投与中の患者でも発症する。ST 合剤は、この肺炎の予防や治療に使用されている第一選択薬である^{24, 25)}。

ST 合剤中の SMX と TMP は、主に腎臓から排泄される。本剤を単回経口投与後、両者とも 24 時間以内に投与量の約 60%前後が、48 時間以内に投与量の 70~85%の未変化体と代謝物が尿中に排泄される^{100, 101)}。これまでに、本剤の投与により急性腎障害の副作用¹⁰²⁾や、腎機能障害に由来しない SCr の上昇が報告されている²⁶⁻²⁹⁾。その原因は、本剤中の SMX ではなく、TMP による尿細管でのクレアチニンの分泌阻害にあり、薬物による腎機能障害とは無関係であることがわかっている^{26-29, 103)}。しかしながら、このように腎機能への影響が問題視されているにもかかわらず、わが国においては SCr の上昇

の程度や、その患者の要因は明らかにされておらず、本剤の投与方法や投与量は目的とする予防や治療、施設によっても様々であることから、これまで高齢者層を含めた日本人患者における SCr の上昇の程度を遡及的に調査した報告は極めて少ない。

第3章では、臨床において副作用が発現しやすい ST 合剤について、正常な腎機能を有する高齢者層を含めた日本人患者において薬物投与前後の SCr を評価し、その偽性の上昇程度を明らかにすることを目的にした。さらに、患者の年齢、性別及び投与期間の総服用量のなかで、どの要因が SCr の上昇に影響を及ぼすかレトロスペクティブな解析を実施した。

第2節 方法

1. 倫理的配慮

本研究は順天堂大学医学部附属順天堂東京江東高齢者医療センター倫理委員会の承認を得て実施した（承認番号：第36-1号）。データは、外部に漏れることのないよう厳重な管理を行い、本研究目的のみに使用するため「医療・介護関係事業者における個人情報の適切な取扱いのためのガイドライン」を遵守した。

2. 対象患者及び適格条件

2-1. 対象患者

順天堂大学医学部附属順天堂東京江東高齢者医療センターにおいて、2007年12月から2010年4月の2年5ヵ月間にST合剤（バクタ®配合錠，バクタ®配合顆粒，塩野義製薬（株），大阪）を処方された外来及び入院患者74名のうち後述する適格条件に合致した男性24例，女性25例の計49例であり，年齢は37～91歳（平均73.3歳）であった。錠剤と顆粒剤を服用した対象患者の内訳は，それぞれ43例と6例であった。なお，錠剤1錠及び顆粒剤1gは，SMXとTMPをそれぞれ400mgと80mg含有する。

2-2. 適格条件

本剤投与前のSCrが1.0mg/dL未満で，本剤の投与期間が2～7日（平均 4.9 ± 0.28 日）間，本剤の投与前後でSCrに変動を及ぼす薬剤の服用開始やそれらの薬剤の服用量に変更がなく，かつAcute Kidney Injury Network（AKIN）の診断基準に基づいて¹⁰⁴⁾，本剤の投与前後でSCrの50%以上の上昇がみられる急性腎不全（AKI）の発症が疑われないこととした。

3. 方法

本剤投与前の採血は4週間以内（当日は除外）、投与期間終了後は33名が1日以内、残りの16名も7日以内には採血が行われ、SCrと尿素窒素（BUN）を測定した。分析法は、血清SCr(酵素法)とBUN(ウレアーゼUV法)には日立自動分析装置(LABOSPECT 008, 日立ハイテクノロジス(株), 茨城)を用いた。

4. 調査

SCrに影響を及ぼす要因として年齢や性別などが知られていることから、本剤投与前後のSCrを1)年齢、2)性別、及び3)総服用量のような要因別に比較検討した。またSCrの上昇が、生理的要因(脱水や異化亢進など)によって生じたものではないことを確認するために、BUNについても同様な方法で検討した。

4-1. 年齢

年齢は医療保険上の後期高齢者(75歳以上)を基準にした。対象患者を74歳以下(37~74歳)と75歳以上(75~91歳)の2群に分けて、SCrに及ぼす年齢の影響を調査した。

4-2. 性別

性別は対象患者を男性と女性の2群に分けて、SCrに及ぼす性別の影響を調査した。

4-3. 総服用量

対象患者の約7割(34例)は、ニューモシチス肺炎の予防のためにST合剤を服用していた。この予防に必要な本剤の投与量は1日1gあるいは2g隔日服用が推奨される^{21,22)}。本研究では隔日服用した患者も含まれることから、1週間の総服用量である7gを基準にした。また、本調査は後ろ向き試験であることから投与開始日から採血日ま

での期間が患者によって一定ではない（1週間とは限らない）。そのため、投与期間（2～7日）の総服用量を7g以下（3～7g）と8g以上（8～96g）の2群に分けて、SCrに及ぼす総服用量の影響を調査した。

5. 解析方法

患者背景について、各要因別の年齢、総服用量、投与期間、投与前 SCr 及び BUN の比較には Wilcoxon の順位和検定を、性別の比較には Fisher の直接確立検定を用いた。各要因別の本剤投与による SCr 及び BUN の変動には Wilcoxon の符号付き順位検定を用いた。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。従属変数は、全症例における本剤投与前後の平均 SCr の差をカットオフ値として、上昇群と低下群あるいは不変群との間で検定した。また、年齢、性別及び総服用量を独立変数とした。本剤投与後の SCr の変化率は、投与前の SCr の値をベースラインにして式（5）より算出した。

$$\text{SCr の変化率 (\%)} = \left\{ \frac{\text{ST 合剤の投与後 SCr}}{\text{投与前 SCr}} - 1 \right\} \times 100 (\%) \cdots \text{式 (5)}$$

統計解析には SAS software（Version 9.2, SAS Institute, Cary, NC, USA）を用いた。検定における有意水準は危険率 $p < 0.01$ あるいは $p < 0.05$ とした。

第3節 結果

1. 患者背景

本剤の使用目的の内訳は、それぞれニューモシスチス肺炎の予防が 69% (34 例/49 例)、ニューモシスチス肺炎またはその疑いの治療が 16% (8 例/49 例)、尿路感染症が 10% (5 例/49 例)、*Stenotrophomonas maltophilia* による気管支炎が 2% (1 例/49 例)、MRSA 感染による褥瘡が 2% (1 例/49 例) であった。患者背景を Table 11 に示す。対象患者の年齢は平均 73.3 歳 (37~91 歳)、体重は平均 48.1 kg (22.3~85.0 kg)、総服用量は平均 17.8 g (3~96 g)、投与期間は 4.9 日 (2~7 日)、また投与前の SCr と BUN はそれぞれ平均 0.624 mg/dL (0.29~0.96 mg/dL) と平均 18.9 mg/dL (7~43 mg/dL) であった。

各要因別にみると、年齢が 74 歳以下 (37~74 歳) と 75 歳以上 (75~91 歳) の群間では、年齢 (63.7 ± 9.7 vs 80.5 ± 4.3 , $p = 0.001$) と体重 (52.9 ± 10.0 vs 44.4 ± 13.3 , $p = 0.043$) に、性別が男性と女性の群間では体重 (54.2 ± 11.1 vs 42.2 ± 11.6 , $p = 0.020$) に、また投与期間の総服用量が 7 g 以下 (3~7 g) と 8 g 以上 (8~96 g) の群間では、総服用量に (5.3 ± 1.4 vs 29.8 ± 26.4 , $p = 0.001$) それぞれ有意な差が認められた。これに対して、投与期間、SCr 及び BUN に統計的な差はなかった。

Table 11. Patients' characteristics

Characteristics	Total	Age		P value	Sex		P value	Total dose ^{a)}		P value
		≤ 74 y	≥ 75 y		Male	Female		≤ 7 g	≥ 8 g	
Number	49	21	28	—	24	25	—	24	25	—
Age (y) ^{#)}	73.3±11.0 (37-91)	63.7±9.7 (37-74)	80.5±4.3 (75-91)	0.001**	73.1±8.4 (57-88)	73.5±13.2 (37-91)	0.522	71.9±11.8 (37-84)	74.6±10.1 (57-91)	0.603
Body weight (kg) ^{#)}	48.1±12.8 (22.3-85.0)	52.9±10.0 (38.0-85.0)	44.4±13.3 (22.3-68.6)	0.043*	54.2±11.1 (35.6-85.0)	42.2±11.6 (22.3-55.0)	0.020*	47.1±11.8 (22.3-71.7)	49.1±13.8 (35.0-85.0)	0.110
Sex (Male/Female) ^{§)}	24/25	12/9	12/16	0.393	24/0	25/0	NS	14/10	10/15	0.258
Total dose (g) ^{a, #)}	17.8±22.4 (3-96)	21.8±28.1 (3-96)	14.8±16.8 (3-63)	0.823	19.9±25.4 (4-96)	15.7±19.3 (3-84)	1.000	5.3±1.4 (3-7)	29.8±26.4 (8-96)	0.001**
Treatment period (d) ^{#)}	4.9±0.28 (2-7)	5.2±2.0 (2-7)	4.7±1.9 (2-7)	0.377	5.4±1.9 (2-7)	4.4±1.9 (2-7)	0.073	4.7±1.9 (3-7)	5.2±2.0 (2-7)	0.418
SCr (mg/dL) ^{#)}	0.624 ±0.182 (0.29-0.96)	0.606 ±0.170 (0.29-0.92)	0.638 ±0.192 (0.35-0.96)	0.693	0.670 ±0.175 (0.35-0.96)	0.581 ±0.181 (0.29-0.96)	0.08	0.642 ±0.178 (0.38-0.96)	0.608 ±0.188 (0.29-0.96)	0.509
BUN (mg/dL) ^{#)}	18.9±8.0 (7-43)	17.2±6.0 (7-35)	20.2±9.1 (8-43)	0.341	17.0±5.4 (7-27)	20.8±9.6 (9-43)	0.283	18.0±6.4 (12-43)	19.8±9.3 (7-43)	0.547

Each value represents the mean±SD. The value within the parentheses expresses the range. SCr, serum creatinine; BUN, blood urea nitrogen.

^a, Total dose represents the dose over the entire period of administration; [#], Wilcoxon signed-rank test; [§], Fisher's exact test. * or **, $P < 0.05$ or $P < 0.01$.

厚生労働省の「重篤副作用疾患別対応マニュアル」には、SCrに変動を及ぼす薬剤として、アミノグリコシド系抗菌薬、アンギオテンシン変換酵素阻害薬（ACE-I）、アンギオテンシン II 受容体拮抗剤（ARBs）、利尿剤、免疫抑制剤、非ステロイド性解熱鎮痛剤（NSAIDs）、造影剤及びシスプラチンなどが記載されている¹⁰⁵⁾。上述の薬剤群うち、対象患者が本剤と併用していた薬剤一覧を Tabel 12 に示す。

対象患者の併用薬剤は、利尿剤（n = 9）、NSAIDs（n = 8）、ARBs（n = 7）、免疫抑制剤（n = 5）及び ACE-I（n = 4）の順に多かった。各要因別にみると、74 歳以下の群は 75 歳以上の群に比べて利尿薬の併用が、男性は女性に比べて利尿剤や ACE-I の併用が多い傾向にあった。また、本剤の総服用量が 7 g 以下の群は 8 g 以上の群より、ARBs、NSAIDs ならびに利尿剤の併用が多い傾向にあった。

Table 12. List of concomitant drugs affecting renal function used concomitantly by patients taking the SMZ-TMP combination product

Drug	Total (n=49)	Age		Sex		Total dose	
		≤ 74 y (n=21)	≥ 75 y (n=28)	Male (n=24)	Female (n=25)	≤ 7 g (n=24)	≥ 8 g (n=25)
ACE-I							
enalapril maleate	1	1	—	1	—	1	—
imidapril hydrochloride	2	—	2	2	—	1	1
quinapril hydrochloride	1	1	—	1	—	1	—
Total	4	2	2	4	0	3	1
ARBs							
candesartan cilexetil	1	—	1	1	—	1	—
olmesartan medoxomil	1	1	—	—	1	1	—
valsartan	5	2	3	2	3	4	1
Total	7	3	4	3	4	6	1
Diuretic							
Furosemide	5	4	1	4	1	3	2
spironolactone	1	1	—	1	—	1	—
torasemide	1	—	1	—	1	—	1
potassium canrenoate	2	1	1	2	—	2	—
Total	9	6	3	7	2	6	3
Immunosuppressant							
cyclosporine	4	2	2	1	3	1	3
acrolimus hydrate	1	1	—	—	1	1	—
Total	5	3	2	1	4	2	3
NSAIDs							
celecoxib	2	—	2	—	2	2	—
diclofenac sodium	1	1	—	—	1	1	—
loxoprofen	4	3	—	3	1	3	1
naproxen	1	—	1	—	1	—	1
Total	8	4	4	3	5	6	2

ACE-I, angiotensin converting enzyme inhibitor; ARBs, angiotensin II receptor blockers; NSAIDs, non-steroidal anti-inflammatory drugs.

2. 本剤投与後の SCr の上昇

本剤投与後の SCr に及ぼす年齢 (A), 性別 (B) 及び総服用量 (C) の影響を Figure 12 に示した. 本剤の投与前と後の比較から, 年齢では 74 歳以下 (平均 63.7 歳, 0.606 ± 0.170 vs 0.654 ± 0.187 (投与前 vs 投与後, 平均値 \pm 標準偏差), $n=21$) と 75 歳以上 (平均 80.5 歳, 0.638 ± 0.192 vs 0.706 ± 0.224 , $n=28$) の群, 性別では男性 (0.670 ± 0.175 vs 0.732 ± 0.189 , $n=24$) と女性 (0.581 ± 0.181 vs 0.638 ± 0.219 , $n=25$) の群及び投与期間の総服用量では 8 g 以上 (平均 29.8 g, 0.608 ± 0.188 vs 0.699 ± 0.215 , $n=25$) の群において SCr の有意な上昇が認められた ($p < 0.05$). またそれぞれの群における BUN は, 本剤の投与前後で有意な変化が認められなかった. (Figure 13)

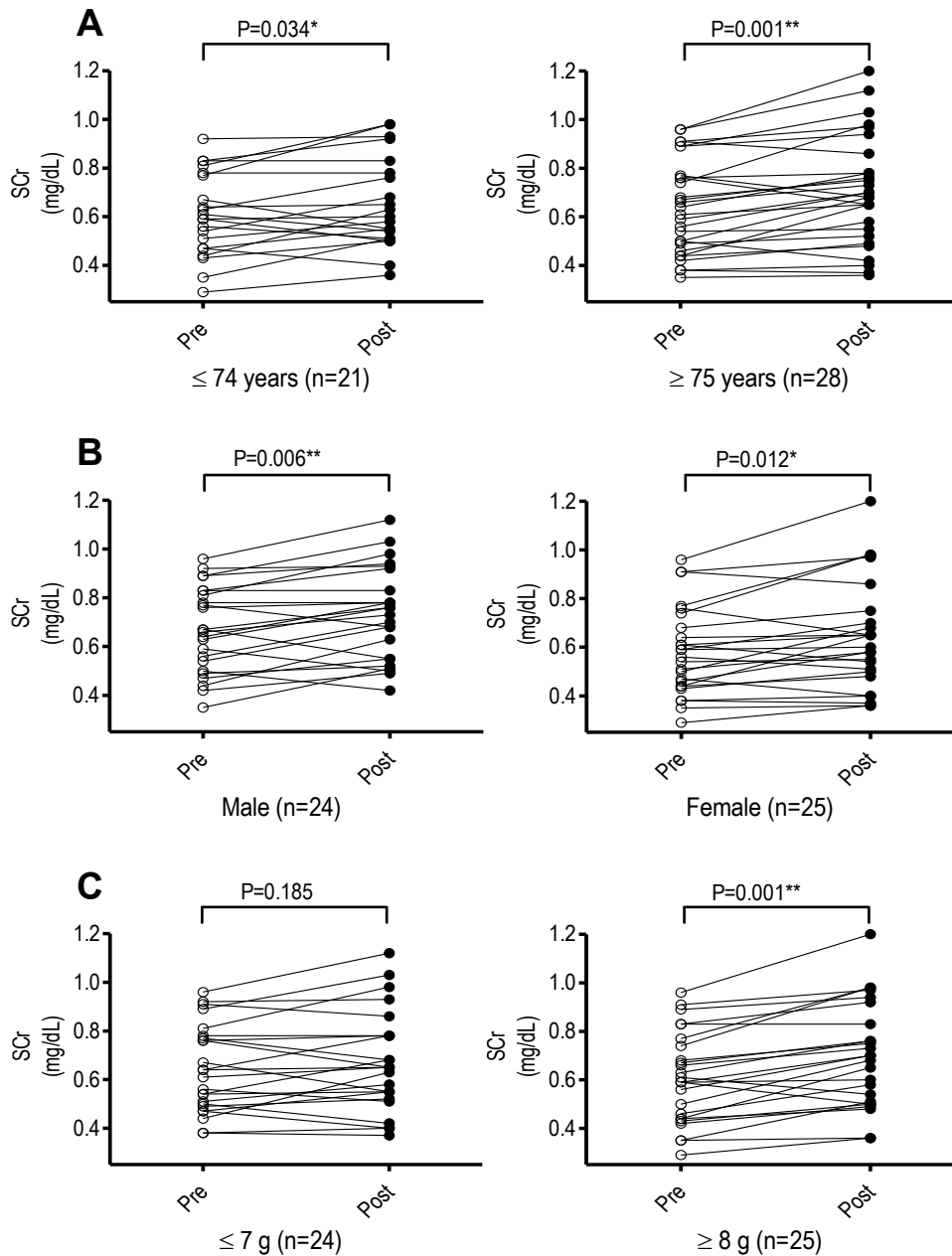


Figure 12. Effect of age (A), sex (B), and total dose (C) on serum creatinine (SCr) after the administration of a sulfamethoxazole -trimethoprim (SMZ-TMP) combination product to Japanese patients with normal renal function

Patients' characteristics in each group are shown in Tables 1 and 2. Open circles and closed circles represent individual patients pre- and post-administration of the SMZ-TMP combination product, respectively. Each solid line represents an individual patient. (C) Total dose represents the dose over the entire period of administration (2-7 days). * or **, significantly different from pre-administration by the Wilcoxon signed-rank test at $p < 0.05$ or $p < 0.01$, respectively.

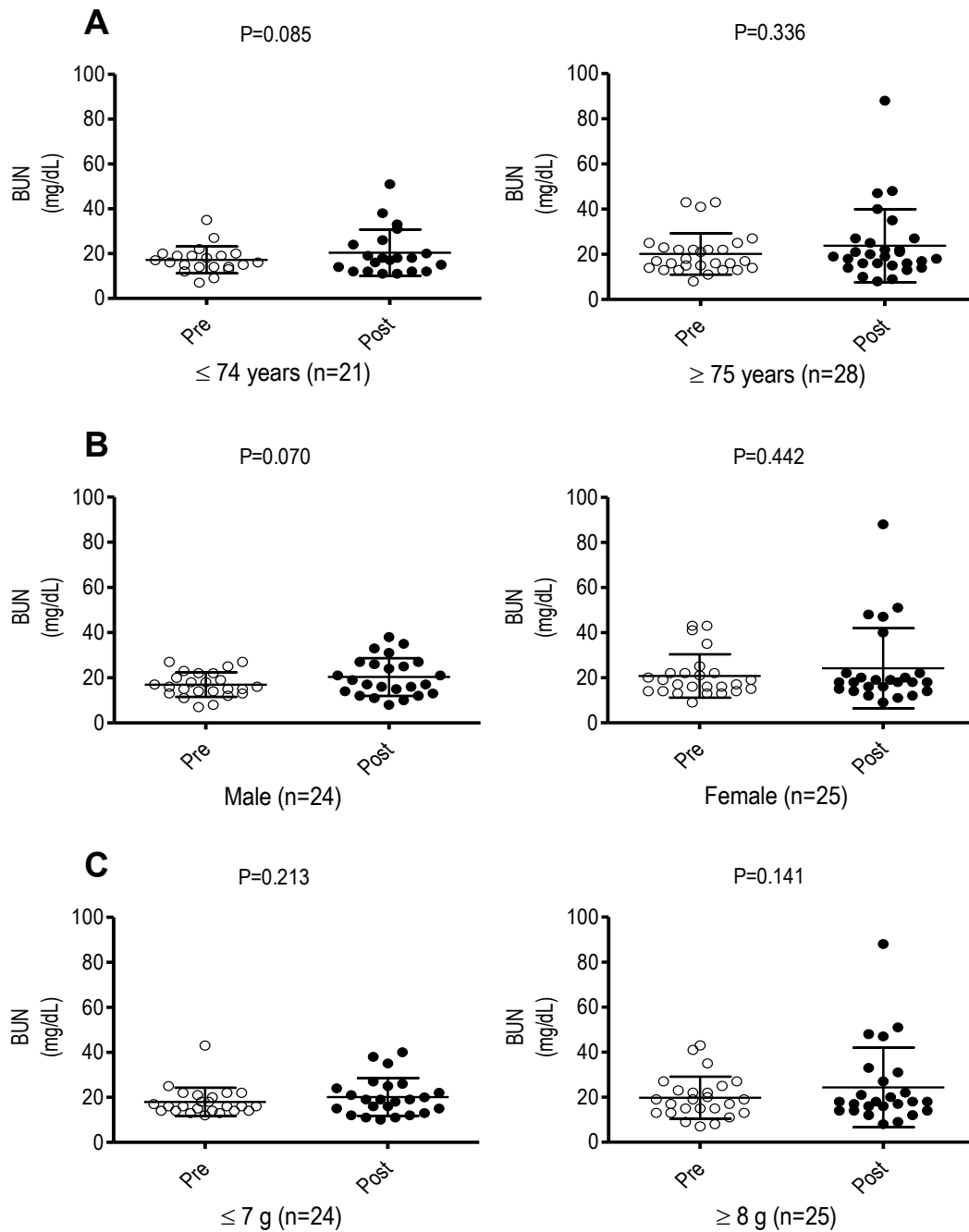


Figure 13. Effect of age (A), sex (B), and total dose (C) on blood urea nitrogen (BUN) after the administration of a SMZ-TMP combination product to Japanese patients with normal renal function

Patients' characteristics in each group are shown in Tables 1 and 2. Open and closed circles represent individual patients pre- and post-administration of the SMZ-TMP combination, respectively. Solid line represents the mean \pm SD of the patients. (C) Total dose represents the dose over the entire period of administration (2-7 days). * or **, significantly different from pre-administration by the Wilcoxon signed-rank test at $p < 0.05$ or $p < 0.01$, respectively.

SCrの上昇因子の独立性を探索するために、年齢、性別及び投与期間の総服用量を独立変数として対象患者49例について多変量ロジスティック回帰分析を行った。ただし、従属変数は全症例の本剤投与前後の平均SCrの差(0.06 mg/dL)をカットオフ値とした。また、すべての変数をカテゴリーとして解析した。Table 13に示すように、本剤投与後のSCr上昇に対するリスク因子として総服用量が見いだされた(オッズ比 6.571, 95%CI 1.735–24.882, $p = 0.006$)。

Table 13. Risk factors for increased SCr on multivariate logistic regression analysis

Risk factor	Odds ratio	95% confidence intervals	<i>P</i> value
Aging	0.921	0.263 - 3.228	0.898
Sex	2.445	0.643 - 9.305	0.190
Total dose	6.571	1.735 - 24.882	0.006 **

Patients' characteristics are shown in Tables 11 and 12. **, $P < 0.01$.

投与前の SCr をベースラインとして比較したところ、本剤投与後の SCr は 7 g 以下（平均 5.3 g）の総服用量群でわずかな上昇（4.5%）であったのに対して、8 g 以上（平均 29.8 g）の群では 18.4%の有意な上昇（ $p=0.002$ ）を示した（Figure 14）.

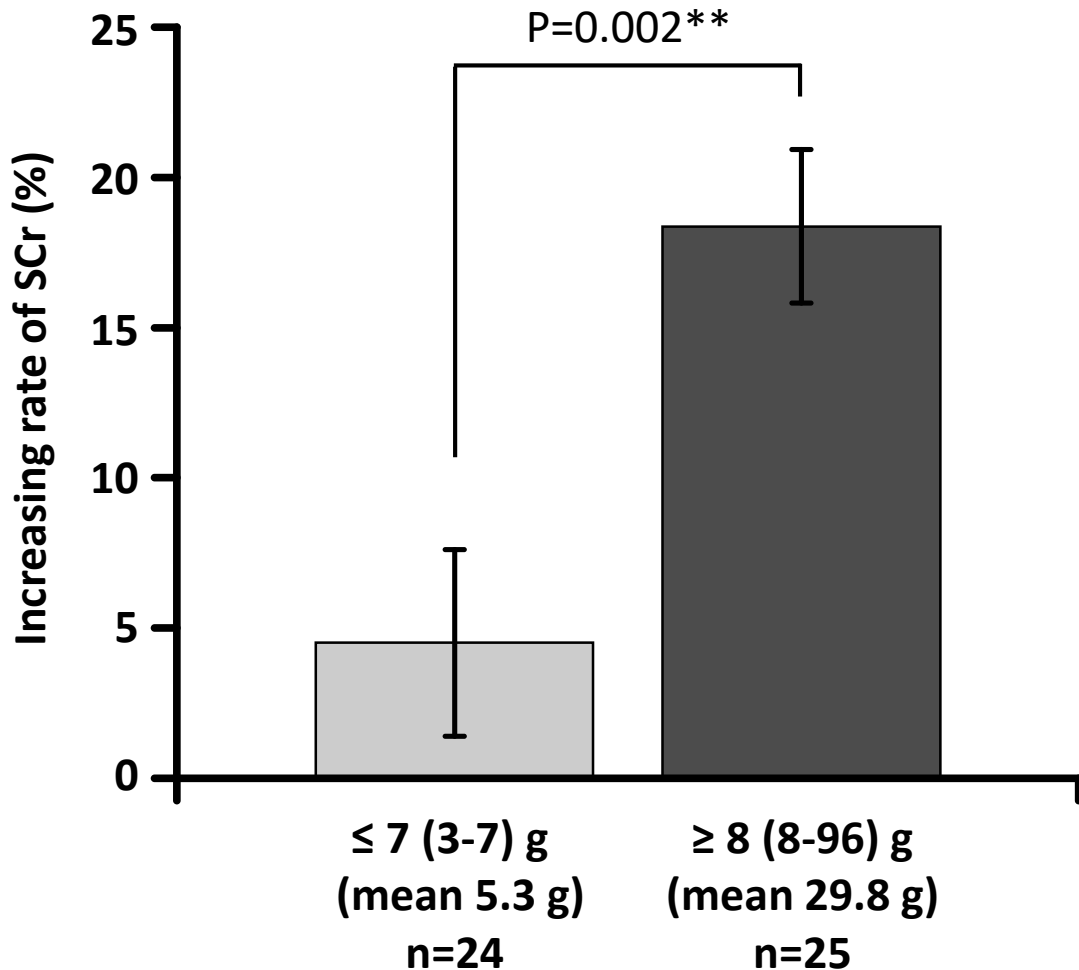


Figure 14. Effect of total dose on the rate of increase of SCr after administration of a SMZ-TMP combination product to Japanese patients with normal renal function

Patients' characteristics of each group by total dose are shown in Tables 1 and 2. Each column with a bar represents the mean \pm S.E. of the patients. SCr, serum creatinine. Total dose and the value within parentheses express the dose over the entire period of administration (2-7 days) and the dose range, respectively. The change in SCr after administration of this drug concentration was calculated from the value before administration as the baseline using the following equation: $(\text{SCr post-administration} / \text{SCr pre-administration} - 1) \times 100 (\%)$. **, significantly different from the $\leq 7 (3-7) \text{ g}$ group at $p < 0.01$.

第4節 考 察

ST 合剤服用後の偽性の SCr の上昇の程度を調査した結果、ニューモシスチス肺炎の予防投与量では約 5%、治療投与量では約 20%程度まで上昇する傾向が明らかになった。本剤投与後の SCr 上昇において男性の上昇幅が大きく認められた (Table 12)。その理由として男性は利尿剤を併用していた患者が多かったことから、この上昇は利尿剤の併用により細胞外液量が減少したことで、SCr の上昇幅が大きくなった要因が考えられた。一方、BUN は、本剤の投与前後でそれぞれの群の間に有意な変化が認められなかった (Figure 13)。一般に、感染症による腎機能障害は発熱をとめない、脱水傾向や敗血症性ショックによる血行動態不良から腎虚血になるため、BUN は SCr とともに上昇する傾向がある。BUN の結果は、SCr の上昇に感染徴候の因子が影響を及ぼしている可能性が極めて低いことを示唆している。

総服用量が 8 g 以上の群 (n=25) では 15 名が感染症治療の目的で本剤を服用していたことから、感染徴候も独立変数に含めた多変量解析も試みた。その結果、感染徴候は SCr 上昇に対する有意なリスク因子として認められなかった (p=0.866, data not shown)。SCr の上昇因子に年齢や性別が見いだされなかった理由として、症例数が少なかった可能性は否定できない。先行する研究がほとんどないことから、今回の結果を用いてサンプルサイズの計算を行い、今後の研究における妥当な目標症例数を見積もった。その例数は仮に 2 群間の比較を想定して対応のない t-検定を適用した場合の数字である。計算には数値として、期待する差 =0.0912、想定される標準偏差 (SD) =0.187、有意水準 (α レベル) 5%及び検出力 (power) 80%を用いた。その結果、合計 136 例 (各群 n = 68) となり、今後同様な検討を行う場合には症例数を増やす必要があると示唆された。また、一般に加齢にとめない糸球体濾過量の減少や、尿細管機能の低下が見られるため、今後は血清シスタチン C をはじめ、近位尿細管障害の指標として重要な尿中 β ミクログロビンや N-アセチル- β -D-グルコサミニダーゼなども SCr と併せて測定することで、本剤投与による正確な腎機能を評価していく必要があるかもしれない。クレアチニンは

筋肉で産生されるため、筋肉量が多いほどクレアチニン量は高くなる¹⁰⁶⁾。これに対して、血清シスタチン C は筋肉量に影響されないため、近年高齢者においては SCr の値から推定される腎機能の指標よりも有用性が高いことが報告されている^{107, 108)}。

ST 合剤の投与で SCr が上昇したときに、投与前後で BUN の値に差が認められないことから、この上昇は本剤中の SMX ではなく、TMP による尿細管でのクレアチニンの分泌阻害であることがプロスペクティブな研究から裏付けられている^{26-29, 103)}。また腎由来培養細胞を用いた *in vitro* の研究から、ヒト腎上皮細胞の側底膜側からのクレアチニンの取り込みにヒト有機カチオントランスポーター (hOCT2) の関与が示唆され、TMP は hOCT2 によるクレアチニンの取り込みを有意に阻害することが報告されている^{109, 110)}。Naderer らは、健常な被験ボランティア (n=20, 18~65 歳) において TMP の投与が SCr に及ぼす影響を調査した¹⁰³⁾。TMP の適用量群では 10 日間で SCr が平均 22% の上昇を、また高投与量群では平均 31% の上昇を示したことから、TMP によるクレアチニンの分泌阻害は総服用量に依存することが示唆される。本検討において本剤の総服用量が 7 g 以下 (平均 5.3 g) と 8 g 以上 (平均 29.8 g) の群は、TMP の総服用量として換算するとそれぞれ平均 0.4 g と平均 2.4 g となる。Roy らは TMP の総服用量約 2.2 g (160 mg を 1 日 2 回 7 日間) を健常な被験ボランティア (n = 10, 21~30 歳) に投与した。SCr は投与前と比べて 13% 有意に上昇したものの、SMX 単独の投与では SCr の変化は認められなかった²⁷⁾。Myre らは同じく健常な被験ボランティア (n = 10, 24~34 歳) に TMP の総服用量として 2.0 g (10 日間) 投与した結果、統計的に有意ではないが SCr が 15% 上昇したことを報告している²⁸⁾。また、Kastrup らは TMP を総服用量として 5.6 g (14 日間) 投与したところ、正常な腎機能を有する被験者 (n=15, 24~92 歳) の SCr が平均 50% 有意に上昇したことを報告している²⁹⁾。今回の結果は、症例数、患者背景や SCr の測定法などの相違はあるものの、TMP の総服用量の観点から比較した場合、上述した米国での前向き試験の成績²⁷⁻²⁹⁾にほぼ一致することがわかった。

患者の腎機能に依存して、ST 合剤投与後に SCr が上昇することを臨床医は予測する

べきだと Ducharme らは述べている¹¹¹⁾。本検討では、ST 合剤投与前の SCr が 1.0 mg/dL 未満の正常な腎機能を示す患者を対象にした。そのため、SCr の 10%程度の上昇は排泄の拮抗によるもので、腎機能の悪化ではないため臨床的には重大な問題とはならない。実際に本剤投与の中断により SCr の値は、5~10 日で通常レベルに回復する^{26-29, 103)}。しかしながら、腎機能が低下した患者では SCr の上昇に注意しなければならない。すなわち、SCr の上昇が尿細管でのクレアチニンの分泌阻害によるものなのか、それとも患者の腎機能障害の進行に由来するものなのか、正確な判断が難しく治療に支障を来たす恐れがあるからである。事実、腎機能が低下した慢性腎不全患者（男性 n=3, 女性 n=6, 29~74 歳）に、TMP を 2.0 g（10 日間の総服用量）投与した結果、SCr が平均 35% まで上昇したことが報告されている²⁸⁾。椎貝らは腎機能が低下した日本人患者（n=5, SCr=1.4~5.3 mg/dL）を対象に SCr に及ぼす ST 合剤の影響を検討した¹¹²⁾。欧米での成績を参考にして 1 日常用量の 1/2 量を投与したとしても、SCr は有意な上昇を示した。このことは、SCr が 1.3 mg/dL 以上の腎機能が低下した症例への本剤の投与には、十分な腎機能の監視が必要であることを示唆している。今後、腎機能が低下した患者を対象にした調査を加えることによって、本剤による SCr の上昇に影響を及ぼす詳細な要因を明らかにしていく必要がある。

第4節 小 括

第3章では、薬剤の副作用について評価に関する検討を行った。SCrが1.0 mg/dL未満の正常な腎機能を有する日本人患者49例を対象に、SCrに及ぼすST合剤（1g中にSMX 400 mgとTMP 80 mgを含有）の影響を解析した。投与期間の総服用量が約30g（TMPとして約2.4g）のとき、SCrは20%程度まで上昇する傾向が明らかになった。この上昇には、年齢や性別の因子よりも、総服用量が主に影響を及ぼすと考えられた。したがって、本剤の投与期間中にはその総服用量に注意し、SCrの上昇が偽性によるものかを真の副作用によるものかを評価し、また腎機能低下患者では腎機能を積極的に監視することで患者への適正な使用や安全な薬物治療につながるものと考えられる。

第4章 エルロチニブの投与によって生じる皮膚障害に及ぼすヘパリン類似物質
含有軟膏の予防的な塗布効果の影響

第1節 背景と目的

上皮成長因子受容体 (Epidermal Growth Factor Receptor : EGFR) チロシンキナーゼ選択的阻害剤 (EGFR-TKI) であるエルロチニブは EGFR の遺伝子変異陽性例の肺癌治療において非常に高い有効性が期待できる薬剤である。非小細胞肺癌患者に対するエルロチニブの奉効率は、国内第Ⅱ相試験において 28.3%であり、その生存期間の中央値は約 14 ヶ月と高い。しかしながら、副作用として皮疹 (Rash) が 98.1%の頻度で認められる^{113, 114)}。この Rash を含む皮膚障害は、皮膚組織に分布する EGFR が表皮細胞の増殖や分化に関与することに起因して発現する¹¹⁵⁾。したがって、患者の皮膚状態の管理は、EGFR-TKI による癌治療の継続に影響を及ぼす大きな要因となる。実際、EGFR 阻害剤によって誘発された Rash によって癌治療が延期される場合もあるが¹¹⁶⁾、Grade2 以上の Rash 発生率は、ステロイド外用剤、保湿剤及び抗菌薬の内服などを併用することで減少させることも可能である¹¹⁷⁾。しかしながら、Rash の予防には一般に保湿剤の塗布が推奨されているにもかかわらず¹¹⁸⁾、保湿剤の単独使用が Rash の発現にどのような影響を及ぼすか検討した報告はほとんどない。

第4章では、高齢者にとって忍容性が低い癌治療において、副作用に対する既存治療が十分な効果を有しているかを明らかにするため、EGFR-TKI であるエルロチニブを服用した高齢者層を含めた非小細胞肺癌患者を対象に、Rash の発現頻度、Rash 発現までの期間ならびにその重篤度 (Grade) に及ぼす保湿剤の予防的な塗布の影響について検討した。

第2節 方法

1. 倫理的配慮

本研究は順天堂大学医学部附属順天堂東京江東高齢者医療センター（以下、当センター）倫理委員会の承認を得て実施した（承認番号：第 55-1 号）。

2. 対象患者及び適格条件

2012 年 1 月～2013 年 8 月までの 1 年 7 ヶ月間に当センターにおいて、エルロチニブを服用した入院患者 12 例を対象とした。エルロチニブの服用開始時に皮膚症状が認められない患者を適格条件とした。

3. 保湿剤の使用方法和使用記録

エルロチニブ（タルセバ[®]錠 150 mg, 中外製薬（株），東京）の服用開始と同時に保湿剤（ヒルドイドソフト軟膏 0.3%, マルホ（株），大阪）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。1 回の使用量は finger-tip unit (FTU) を参考にし，顔及び首は 2.5FTU，両上肢は 6FTU，両足は 12FTU，体幹は前後で 14FTU とした。保湿剤の使用は，対象患者自身が行い，塗布が難しい部位については担当看護師が補助した。担当薬剤師または担当看護師は，塗布開始後に患者の皮膚状態を毎日確認し記録した。Rash が発現した場合には，医師と協議のうえ，適宜治療介入を行った。

4. 調査項目

保湿剤の塗布後，Rash の発現頻度，Rash 発現までの期間ならびにその Grade を観察した。観察は担当医師と担当薬剤師の 2 名で行い，観察期間中に生じた Rash の最大値の Grade を対象に評価した。Grade の評価には Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 3.0 を用いた。観察期間は入院期間中を対象にし，Rash の治療介入及びエルロチニブ服用中止の場合は，その当日までの期間とした。

5. 統計解析

エルロチニブの服用後から 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 発現までの期間として 1 週間以内の要因解析には単変量解析を行い、 Fisher の直接確率検定を用いた。 なお、従属変数は塗布後 7 日以内を即発性の Rash 発現、 8 日以上を遅発性の Rash 発現とした。 カットオフ値は国内第 II 相試験^{113,114}と海外第 III 相 (BR.21) 試験¹¹⁹を参考に 7 日に設定した。 統計解析には SAS software (Version 9.2, SAS Institute, Cary, NC, USA) を用い、危険率が $p < 0.01$ 及び $p < 0.05$ のとき有意差ありとした。

第3節 結果

エルロチニブを服用した患者背景を Table 14 に示す。併用注意薬剤は、PPIs (4 例) 及び H₂ 受容体拮抗剤 (1 例) であった。観察の期間は平均 10.9 (7~20) 日、期間内に観察を中止した理由は治療介入 (6 例) と退院 (2 例) であり、エルロチニブの服用を中止した理由は下痢 (2 例)、意識レベルの低下 (1 例) 及び効果不良 (1 例) であった。エルロチニブを服用した入院患者 (12 例) における保湿剤塗布後の Rash 発現までの期間を Figure 15 に示す。保湿剤塗布後のエルロチニブによる Rash の発現率は 100% であり、発現までの期間中央値は 6 日 (95%CI 3-8) であった。

Table14. Baseline characteristics of the patients

	Characteristics	Inpatients (n=12)
Sex	Male / Female	7/5
Age	Years old (median) (range)	76 (56 - 81)
Histological type	Adenocarcinoma	12
	Others	0
Clinical stage	IIIb	1
	IV	7
	Recurrence	2
	Unknown	2
Body surface area (m ²)	Median	1.54
	(range)	(1.24 - 1.84)
EGFR mutation	Positive / Negative / Unknown	4 / 4 / 4
	Exon19 deletion	3
	Exon18 mutation G719X	1
History of gefitinib treatment	Yes	4
	No	8
Drugs combined with erlotinib	Yes	5
	No	7
Smoking	Yes	0
	No	12

EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor

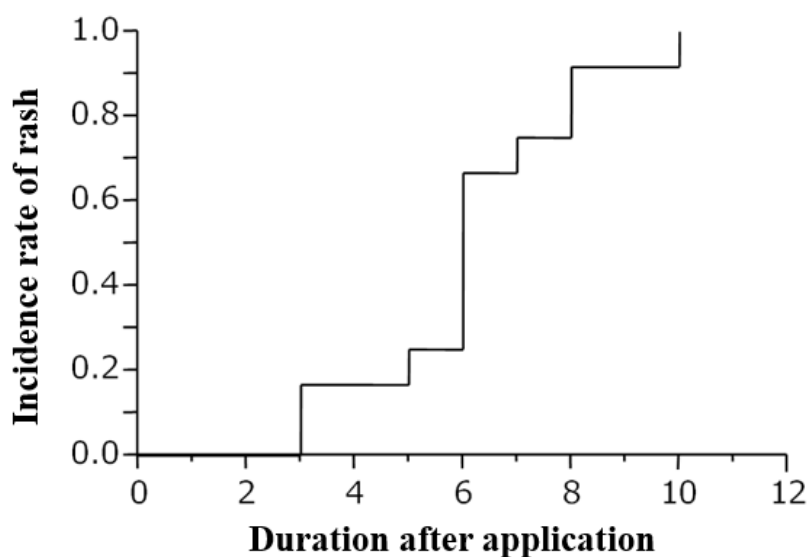


Figure 15. The median duration until the onset of rash after moisturizer application in inpatients (12 cases) receiving erlotinib was 6 days (95% CI: 3-8).

すべての症例において、ざ瘡様の Rash の発現が認められ、下痢 (4 例)、そう痒症 (4 例) 及び皮膚乾燥 (1 例) も観察された。Rash の最大値の Grade は、観察期間内で Grade 1 が 67%、Grade 2 が 33%であった。

エルロチニブ服用患者における保湿剤塗布後の Rash 発現のリスク要因を探索するために単変量解析とログランク検定を行った。ただし、EGFR 遺伝子変異 (4 例) 及び臨床病期 (2 例) が不明であった患者、体表面積 (1 例) が測定不可能であった患者は検定から除外した。保湿剤塗布 1 週間以内の Rash 発現に関するリスク因子の抽出結果を Table 15 に示す。

Table 15. Extractions of risk factors for rash occurrence within 1 week of moisturizer application

Characteristics	Number of patients	Number of Rash Cases	Univariate Analysis (Fisher's Exact Test)	
			P-value	Odds (95%CI)
Sex	Male	7	7	NE
	Female	5	2	0.0455
Age	≥ 75 years	6	4	2.5
	< 75 years	6	5	1.0000 (0.1619-38.599)
Clinical stage	II, III	1	1	NE
	IV, Recurrence	9	6	1.0000
Body surface Area (m ²)	> 1.54	6	6	NE
	≤ 1.54	5	2	0.0606
EGFR mutation	Yes	4	2	NE
	No	4	4	0.4206
History of gefitinib treatment	Yes	4	2	0.1429
	No	8	7	0.2364 (0.0081-2.5173)
Efficacy of gefitinib	PR	3	2	NE
	SD	1	0	1.0000
Drugs combined with erlotinib	Yes	5	4	1.6000
	No	7	5	1.0000 (0.1036-24.703)

NE: Not Evaluate, PR: Partial Response, SD: Stable Disease.

EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor

単変量解析の結果、性別において有意な差（Fisher's exact test, $p = 0.0455$ ）が認められた。そこで、保湿剤塗布後の Rash 発現について、性別間について検定を行った結果、男性と女性の間には Rash 発現までの期間に有意な差が認められた。（Figure 16, Log-rank: $p = 0.0194$ ）。

これに対して、Rash 以外の副作用である下痢及びそう痒症の発現時期（1 週間以内）や頻度には、性別の違いによる差は認められなかった。

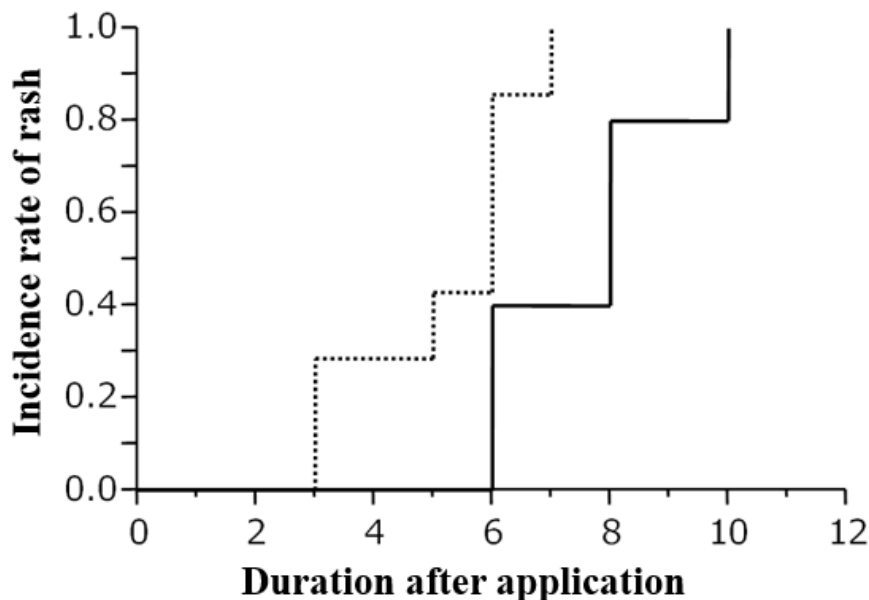


Figure 16. The affect of gender on the median duration until the onset of rash caused by erlotinib after moisturizer application (Log-rank: $p=0.0194$)

The solid line in the graph represents females (5 cases, median 8 days, 95% CI: 6-10), while the dashed line represents males (7 cases, median 6 days, 95% CI: 3-6).

第4節 考 察

本研究では、エルロチニブ服用患者の Rash 発現に対して、保湿剤の予防的な塗布がどのような影響を及ぼすかについて調査した。その結果、保湿剤塗布後のエルロチニブによる Rash の発現率は 100%であり、症例数は異なるが、発現までの期間中央値は保湿剤を塗布していない国内第 II 相臨床試験 (JO16565 (62 例) 及び JO18396 (46 例)) の結果 (6 日)^{113, 114)}や海外第 III 相 (BR.21) 試験の結果 (8 日)¹¹⁹⁾にほぼ一致していた。したがって、本試験における保湿剤単独の短期間の塗布は、エルロチニブによる Rash の発現率を低下させ、Rash 発現までの期間を遅延させるような予防的効果は期待できないことが示唆された。

エルロチニブの有効性は 6 例 (男性 4 例, 女性 2 例) で確認され、女性は男性に比べ有効性の高い傾向が観察された (Fisher's exact test, $p = 0.0667$)。有効性が評価できた 6 例における Rash の Grade は partial response (PR) で Grade 1 と Grade 2 が各 1 例, progressive disease (PD) において Grade 1 が 3 例, Grade 2 が 1 例であり、有効性と Rash の Grade との相関はみられなかった。Rash の発現後に治療介入した 6 例の転帰は、ステロイド外用剤の単剤による治療 (5 例) 及びステロイド外用剤とミノサイクリン内服との併用による治療 (1 例) を行い、すべて軽快に向かった。本研究では、医師と相談し、倫理上の観点から必要な場合には早期に治療介入を行ったため、すべての症例において Grade 3 以上の最大値は認められなかった。

EGFR-TKI や EGFR 阻害剤の副作用である Rash は、高頻度に発現することから、患者の QOL が低下するだけでなく、感染症のリスクも高まる¹²⁰⁾。Hassel らは EGFR 阻害剤であるセツキシマブを投与した患者について腫瘍内科医 (106 人) にアンケート調査した結果、重篤な Rash の発現によって 15%の患者が治療を延期する必要があったと報告している¹¹⁶⁾。EGFR-TKI による Rash は、皮膚ケラチノサイトで EGFR が阻害されることで表皮細胞の分化異常やアポトーシスが誘導され、表皮細胞において種々の炎症性サイトカインが産生されることで局所の炎症が惹起する機構で発現する^{115, 121)}。したが

って、皮膚障害の発現を予防するためには、炎症または免疫を抑制する薬剤や、表皮細胞の分化と増殖を抑える薬剤を使用することが重要であると考えられる。一般に保湿剤は皮膚のバリアを維持し、外的刺激から皮膚を予防する効果が知られている。エルロチニブによる皮疹の多くは顔面に発現することから、尿素製剤による刺激性を配慮し、本検討では保湿剤にヘパリン類似物質含有軟膏製剤を選択した。また、この製剤は EGFR-TKI における皮膚乾燥を軽減し、角層水分量の低下を有意に改善することが示されている¹²²⁾。一方で、マルチキナーゼ阻害薬であるソラフェニブの皮膚障害の発現率や発現時期に対しては、ヘパリン類似物質含有軟膏の予防的塗布の有用性は認められなかった¹²³⁾。Lacouture らは EGFR 阻害剤であるパニツムマブによる Rash を予防するため、無作為化コントロール試験 (95 例) をしたところ、1% ハイドロコルチゾンクリームの使用、保湿剤の局所塗布、ドキシサイクリンの内服及び外出時にサンスクリーン剤の塗布を併用することで、Grade2 以上の Rash の発生率が 50% 減少することを報告している¹¹⁷⁾。そのため、エルロチニブによる Rash の予防的効果には、保湿剤とミディアムクラスの副腎皮質ステロイドクリームなどのステロイド外用剤¹¹⁷⁾あるいはビタミン K クリーム¹²⁴⁾とテトラサイクリン系抗菌薬¹²⁵⁾などの 2~3 剤を併用する必要があると考えられる。さらに、薬剤師がエルロチニブによる皮膚障害発現時期の傾向を他の医療従事者に周知することで患者の観察頻度が高まり、早期の治療介入によって Rash の重篤化を未然に防ぐことにつながると考えられる。

また男性は女性にくらべ Rash の発現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 (Figure 16, Log-rank, $p = 0.0194$)。EGFR 阻害剤セツキシマブによる皮膚障害は、女性より男性に高い Grade が認められる¹²⁶⁾。最近、Jo らはセツキシマブによる皮膚障害を軽減する目的でビタミン K クリームを塗布したところ、皮膚障害の Grade は男性のほうが高いことを報告している¹²⁷⁾。したがって、性別による皮膚障害の発現相違についてのメカニズムは現在明らかではないが、薬剤師が服薬指導する際には、男性に対しては早い段階から Rash の発現が生じることを事前に説明する必

要があると考えられる.

第4節 小 括

第4章では、抗癌剤であるエルロチニブの治療における副作用の支持療法の評価について検討を行った。エルロチニブによる皮膚障害に対する保湿剤の単独塗布は、Rashの発現頻度やRash発現までの期間を遅延させる予防的効果は期待できないことが示唆された。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。そのため保湿剤による予防だけではなく、Rashが認められたら速やかにミディアムクラスの副腎皮質ステロイドクリーム剤あるいはテトラサイクリン系の抗菌薬などを積極的に併用した治療を考慮していく必要があると考えられ、また特に男性の投与患者においては投与初期から注意深く副作用の観察を行う必要があると考えられた。

結 論

本研究では、薬物の肝臓における代謝機能と腎臓における排泄機能の低下によって体内動態が大きく変動する高齢者に着目し、薬剤の適正使用について、加齢による薬剤の有効性及び副作用回避の視点から危険因子を評価した。

第1章では、 β -ラクタマーゼ阻害剤とペニシリン系抗菌薬を配合した TAZ/PIPC の肺炎に対する有効性とその効果を減弱させる要因を明らかにした。高齢者層に対する後方視的な研究の結果、TAZ/PIPC の有効性はその国内第 III 相試験の結果より低下していた。この原因には、年齢が高齢であったことが考えられた。さらに慢性呼吸器疾患の有無が TAZ/PIPC の有効性を低下させる要因であることを明らかにした。したがって、高齢患者においては既往歴で慢性呼吸器疾患の有無を確認し、薬剤の効果不十分な場合には作用機序の異なる抗菌薬の併用療法などの検討を速やかに行うべきであることが強く示唆された。第1章から得られた新たな知見は、「高齢者の気道感染症はできるだけ早く治癒させるために効率的に治療を行う必要性」として、Wang らによって提案されており¹²⁸⁾、現在臨床で推奨されている。

第2章では、ZAH の服用による有効性と、その服用が血清亜鉛値に影響を及ぼす要因を明らかにした。高齢者における血清亜鉛値は ZAH の累積投与量が増加するほど上昇しにくくなることが示唆された。さらに、累積投与量が低い 1000 mg 以下での研究から、ZAH の服用による血清亜鉛値の上昇には血清亜鉛値に影響を与える疾患や亜鉛を含む経静脈及び経腸栄養、食事の影響が少ないことを明らかにした。ZAH の適正な使用には累積投与量(投与期間)と血清亜鉛値のモニタリングをしながら、累積投与量 500 mg (10 日間) から 1000 mg (20 日間) でその有効性を評価することが重要であることが示唆された。

第3章では ST 合剤の投与によって生じる腎機能障害に由来しない偽性の副作用について、その程度と要因を副作用回避の視点から明らかにした。ST 合剤投与後の SCr の上昇率は、投与前と比較して治療投与量(8~96 g)で 20%程度上昇し、ニューモシスチ

ス肺炎の予防投与量（3～7g）では5%程度であることが明らかになった。ST合剤服用によりSCrの20%程度の上昇は偽性の上昇を疑い、薬物治療の中断を回避する必要があることを提唱した。第3章から得られた新たな知見は、総説等で引用され臨床現場で現在活用されている^{129,130)}。

第4章では、肺腺癌の治療薬エルロチニブの副作用であるRashに対する保湿剤の予防的な塗布は皮疹Rash発症に期待されるほど十分な有効性が得られないこと、さらに男性は女性と比較してRashが早期に発現することが明らかになった。エルロチニブによる皮膚障害には、保湿剤の予防塗布投与よりも、Rashが認められたら速やかにミディウムクラスの副腎皮質ステロイドクリーム剤あるいはテトラサイクリン系の抗菌薬などを積極的に併用した治療が有用であり、特に男性においては発疹について注意深く観察することが重要であることが示唆された。

以上、本研究は高齢者における抗菌薬及び亜鉛製剤の有効性は、個人差が認められることが新たにわかり、治療経過に十分な注意することが重要で、臨床に十分応用できる新規性のある提案を提供できたと考える。また副作用についても臨床上有益な知見を得ることに成功し、不必要な投与中止や無駄な投薬をしないよう臨床の一助となる一定の目安をしたことにより、薬物療法において適正使用を目的とした実際の臨床現場で有益な情報を提供できたと考える。

高齢化が進む現代社会において、薬剤の有効性と副作用の回避に関する臨床現場での課題は今後さらに重要性を増していくであろう。高齢者にとって有効かつ安全な薬物治療の実現と医療費の抑制に貢献するために、その特徴や薬物の体内動態の変動要因を考慮した有効性の最適化や副作用の予防に関する知見が必要である。今後も臨床研究を通じて、薬剤の有効性と副作用の回避に関する知見を集積していくことで、超高齢化社会における適正な薬物療法の向上に貢献していきたい。

引用文献

- 1) 総務省統計局. 統計トピックス No.132 統計からみた我が国の高齢者―「敬老の日」にちなんで― (令和4年9月18日)
<https://www.stat.go.jp/data/topics/topi1320.html>.
(Accessed on 15 November 2023)
- 2) 中央社会保険医療協議会薬価専門部会第187回. 薬剤費等の年次推移について (令和4年7月20日)
https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000212451_00049.html.
(Accessed on 15 November 2023)
- 3) 厚生労働省. 表5 年齢階級別国民医療費 厚生労働省; 2020年
<https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/k-iryohi/20/index.html>.
(Accessed on 15 November 2023)
- 4) Kojima T, Akishita M, Kameyama Y, Yamaguchi K, Yamamoto H, Eto M, Ouchi Y. High risk of adverse drug reactions in elderly patients taking six or more drugs: analysis of inpatient database. *Geriatr Gerontol Int*. 2012; **12** (4): 761-762.
- 5) Routledge PA, O'Mahony MS, Woodhouse KW. Adverse drug reactions in elderly patients. *Br J Clin Pharmacol*. 2004; **57** (2): 121-126.
- 6) Turnheim K. When drug therapy gets old: pharmacokinetics and pharmacodynamics in the elderly. *Exp Gerontol*. 2003; **38** (8): 843-853.
- 7) Ginsberg G, Hattis D, Russ A, Sonawane B. Pharmacokinetic and pharmacodynamic factors that can affect sensitivity to neurotoxic sequelae in elderly individuals. *Environ Health Perspect*. 2005; **113** (9): 1243-1249.
- 8) Mühlberg W, Platt D. Age-dependent changes of the kidneys: pharmacological implications. *Gerontology*. 1999; **45** (5): 243-253.
- 9) Mangoni AA, Jackson SH. Age-related changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics: basic principles and practical applications. *Br J Clin Pharmacol*. 2004; **57** (1): 6-14.

- 10) 磯部健一, 伊藤佐知子, 西尾尚美. 老化と免疫. *日老医誌*. 2011; **48**: 205-210.
- 11) Won CW. Frailty: Its Scope and Implications for Geriatricians. *Ann Geriatr Med Res*. 2019; **23** (3): 95-97.
- 12) Asaoka D, Takeda T, Inami Y, Abe D, Shimada Y, Matsumoto K, Ueyama H, Matsumoto K, Komori H, Akazawa Y, Osada T, Hojo M, Nagahara A. The Association between Frailty and Abdominal Symptoms: A Hospital-based Cross-sectional Study. *Intern Med*. 2020; **59** (14): 1677-1685.
- 13) Jothimani D, Kailasam E, Danielraj S, Nallathambi B, Ramachandran H, Sekar P, Manoharan S, Ramani V, Narasimhan G, Kaliamoorthy I, Rela M. COVID-19: Poor outcomes in patients with zinc deficiency. *Int J Infect Dis*. 2020; **100**: 343-349.
- 14) Levenson CW. Zinc regulation of food intake: new insights on the role of neuropeptide Y. *Nutr Rev*. 2003; **61** (7): 247-249.
- 15) Asahina Y, Sugano H, Sugiyama E, Uyama Y. Representation of older patients in clinical trials for drug approval in Japan. *J Nutr Health Aging*. 2014; **18** (5): 520-523.
- 16) Beers E, Moerkerken DC, Leufkens HG, Egberts TC, Jansen PA. Participation of older people in preauthorization trials of recently approved medicines. *J Am Geriatr Soc*. 2014; **62** (10): 1883-1890.
- 17) 還田悠平, 高山茜, 成川衛. 高齢者を考慮した新薬開発および情報提供に係る研究. *レギュラトリーサイエンス学会誌*. 2017; **7** (3): 163-172.
- 18) Mizutani T, Nakamura K, Fukuda H, Ogawa A, Hamaguchi T, Nagashima F. Geriatric Research Policy: Japan Clinical Oncology Group (JCOG) policy. *Jpn J Clin Oncol*. 2019; **49** (10): 901-910.
- 19) 児玉浩子, 板倉弘重, 大森啓充, 佐々木雅也, 山東勤弥, 篁俊成, 布施養善, 細井孝之, 吉田博, 日本臨床栄養学会ミネラル栄養部会. 亜鉛欠乏症の診療指針 2018. *日本臨床栄養学会雑誌*. 2018; **40** (2): 120-167.

- 20) 細野真吾, 森光輝, 廣瀬達也, 中島彩子, 細野亜由美, 宇佐美英績, 吉村知哲, 山崎崇. 亜鉛欠乏症に対する酢酸亜鉛の補充効果に影響を与える因子の検討. *日本病院薬剤師会雑誌*. 2020; **56** (8): 901-904.
- 21) Baktar® Interviewform, 10th ed. Shionogi & Co., Ltd; Sep 2012.
- 22) Bactramin® Combination Tablet, Bactramin® Combination Granule, Interviewform, 15th ed. Chugai Pharmaceutical Co., Ltd; Aug 2012.
- 23) Bactramin® injection, Interviewform, 4th ed. Chugai Pharmaceutical Co., Ltd; Aug 2012.
- 24) Thomas CF, Jr., Limper AH. Pneumocystis pneumonia. *N Engl J Med*. 2004; **350** (24): 2487-2498.
- 25) Jung AC, Paauw DS. Management of adverse reactions to trimethoprim-sulfamethoxazole in human immunodeficiency virus-infected patients. *Arch Intern Med*. 1994; **154** (21): 2402-2406.
- 26) Alappan R, Perazella MA, Buller GK. Hyperkalemia in hospitalized patients treated with trimethoprim-sulfamethoxazole. *Ann Intern Med*. 1996; **124** (3): 316-320.
- 27) Roy MT, First MR, Myre SA, Cacini W. Effect of co-trimoxazole and sulfamethoxazole on serum creatinine in normal subjects. *Ther Drug Monit*. 1982; **4** (1): 77-79.
- 28) Myre SA, McCann J, First MR, Cluxton RJ, Jr. Effect of trimethoprim on serum creatinine in healthy and chronic renal failure volunteers. *Ther Drug Monit*. 1987; **9** (2): 161-165.
- 29) Kastrup J, Petersen P, Bartram R, Hansen JM. The effect of trimethoprim on serum creatinine. *Br J Urol*. 1985; **57** (3): 265-268.
- 30) 呼吸器感染症治療ガイドライン. 東京: 日本感染症学会、日本化学療法学会; 2014. p. 21-48.

- 31) Karino F, Miura K, Fuchita H, Koba N, Nishikawa E, Hotta T, Okimoto T, Iwamoto S, Tsubata Y, Tada M, Hamaguchi S, Honda T, Ohe M, Sutani A, Kuraki T, Takeyama H, Isobe T. Efficacy and safety of piperacillin/tazobactam versus biapenem in late elderly patients with nursing- and healthcare-associated pneumonia. *J Infect Chemother.* 2013; **19** (5): 909-915.
- 32) Tsukada H, Sakai K, Cho H, Kimura Y, Tetsuka T, Nakajima H, Ito K. Retrospective investigation of the clinical effects of tazobactam/piperacillin and sulbactam/ampicillin on aspiration pneumonia caused by *Klebsiella pneumoniae*. *J Infect Chemother.* 2012; **18** (5): 715-721.
- 33) Yamamoto Y, Izumikawa K, Morinaga Y, Nakamura S, Kurihara S, Imamura Y, Miyazaki T, Tsukamoto M, Kakeya H, Yanagihara K, Yasuoka A, Kohno S. Prospective randomized comparison study of piperacillin/tazobactam and meropenem for healthcare-associated pneumonia in Japan. *J Infect Chemother.* 2013; **19** (2): 291-298.
- 34) Tokuyasu H, Harada T, Watanabe E, Okazaki R, Touge H, Kawasaki Y, Shimizu E. Effectiveness of meropenem for the treatment of aspiration pneumonia in elderly patients. *Intern Med.* 2009; **48** (3): 129-135.
- 35) Watanabe A, Yanagihara K, Kohno S, Matsushima T. Multicenter survey on hospital-acquired pneumonia and the clinical efficacy of first-line antibiotics in Japan. *Intern Med.* 2008; **47** (4): 245-254.
- 36) ZOSYN® Interviewform, 18th ed. Taisho Toyama Pharmaceutical & Co., Ltd; May 2017.
- 37) Gilbert D CH, Eliopoulos G, Saag M. The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy 2015. The Antimicrobial Therapy Inc. USA; 2015. p. 97.
- 38) 医療・介護関連肺炎診療ガイドライン. 日本呼吸器学会; 2011. p. 1-39.

- 39) 相川直樹, 齋藤厚, 相馬一亥, 渡辺彰. 市中肺炎患者を対象とした tazobactam/piperacillin (配合比 1 : 8 製剤) の臨床薬理試験. *日本化学療法学会雑誌*. 2010; **58**: 11-28.
- 40) Klein NC, Go CH, Cunha BA. Infections associated with steroid use. *Infect Dis Clin North Am*. 2001; **15** (2): 423-432, viii.
- 41) Akaike H, editor Information Theory and an Extension of the Maximum Likelihood Principle 1973.
- 42) Lange P, Vestbo J, Nyboe J. Risk factors for death and hospitalization from pneumonia. A prospective study of a general population. *Eur Respir J*. 1995; **8** (10): 1694-1698.
- 43) 丸茂一義, 手塚知子, 蓮沼剛, 本間請子, 福地義之助. 高齢者肺炎の多様性と鑑別のポイント 高齢者市中感染肺炎の特徴. *Geriatric Medicine*. 1997; **35** (7): 831-837.
- 44) Lange P, Nyboe J, Appleyard M, Jensen G, Schnohr P. Relation of ventilatory impairment and of chronic mucus hypersecretion to mortality from obstructive lung disease and from all causes. *Thorax*. 1990; **45** (8): 579-585.
- 45) Peto R, Speizer FE, Cochrane AL, Moore F, Fletcher CM, Tinker CM, Higgins IT, Gray RG, Richards SM, Gilliland J, Norman-Smith B. The relevance in adults of air-flow obstruction, but not of mucus hypersecretion, to mortality from chronic lung disease. Results from 20 years of prospective observation. *Am Rev Respir Dis*. 1983; **128** (3): 491-500.
- 46) 小野博美, 石崎武志, 永井敦子, 大滝哲朗, 橋本守啓, 金森一紀, 門脇麻衣子, 上坂太祐, 水野史朗, 出村芳樹, 飴嶋慎吾, 大滝秀穂. 後期高齢者誤嚥性肺炎の臨床的特徴. *日本化学療法学会雑誌*. 2005; **53** (12): 741-747.
- 47) 宮城島慶, 松井敏史, 小原聡将, 三ツ間小百合, 田中政道, 輪千督高, 小林義

- 雄, 長谷川浩, 神崎恒一. 高齢者肺炎入院患者における予後規定因子の検討
入院治療による介護度の変化を中心に. *日本老年医学会雑誌*. 2015; **52** (3):
260-268.
- 48) Oshitani Y, Nagai H, Matsui H, Aoshima M. Reevaluation of the Japanese guideline
for healthcare-associated pneumonia in a medium-sized community hospital in Japan.
Journal of Infection and Chemotherapy. 2013; **19** (4): 579-587.
- 49) 渡辺彰, 青木信樹, 千田金吾, 二木芳人, 斎藤厚, 河野茂, 門田淳一, 柴孝也.
市中肺炎患者を対象とした tazobactam/piperacillin(配合比 1:8 製剤)の
ceftazidime 対照第 III 相比較試験. *日本化学療法学会雑誌*. 2010; **58** (Suppl.1):
29-49.
- 50) Ho JC, Chan KN, Hu WH, Lam WK, Zheng L, Tipoe GL, Sun J, Leung R, Tsang
KW. The effect of aging on nasal mucociliary clearance, beat frequency, and
ultrastructure of respiratory cilia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001; **163** (4): 983-
988.
- 51) LeMaout J, Szabo P, Weksler ME. Effect of age on humoral immunity, selection of
the B-cell repertoire and B-cell development. *Immunol Rev*. 1997; **160**: 115-126.
- 52) Chausmer AB. Zinc, insulin and diabetes. *J Am Coll Nutr*. 1998; **17** (2): 109-115.
- 53) Walsh CT, Sandstead HH, Prasad AS, Newberne PM, Fraker PJ. Zinc: health effects
and research priorities for the 1990s. *Environ Health Perspect*. 1994; **102 Suppl 2**:
5-46.
- 54) Kambe T, Tsuji T, Hashimoto A, Itsumura N. The Physiological, Biochemical, and
Molecular Roles of Zinc Transporters in Zinc Homeostasis and Metabolism. *Physiol
Rev*. 2015; **95** (3): 749-784.
- 55) Maret W, Li Y. Coordination dynamics of zinc in proteins. *Chem Rev*. 2009; **109** (10):
4682-4707.

- 56) Kinomoto T, Sawada M, Ohnishi Y, Yamaguchi T, Tsuge S, Ogawa S, Washizuka M, Minaguchi J, Mera Y, Takehana K. Effects of polaprezinc on morphological change of the tongue in zinc-deficient rats. *J Oral Pathol Med.* 2010; **39** (8): 617-623.
- 57) Nowak JE, Harmon K, Caldwell CC, Wong HR. Prophylactic zinc supplementation reduces bacterial load and improves survival in a murine model of sepsis. *Pediatr Crit Care Med.* 2012; **13** (5): e323-329.
- 58) Song YP, Wang L, Yu HR, Yuan BF, Shen HW, Du L, Cai JY, Chen HL. Zinc Therapy Is a Reasonable Choice for Patients With Pressure Injuries: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutr Clin Pract.* 2020; **35** (6): 1001-1009.
- 59) Katayama K, Saito M, Kawaguchi T, Endo R, Sawara K, Nishiguchi S, Kato A, Kohgo H, Suzuki K, Sakaida I, Ueno Y, Habu D, Ito T, Moriwaki H, Suzuki K. Effect of zinc on liver cirrhosis with hyperammonemia: a preliminary randomized, placebo-controlled double-blind trial. *Nutrition.* 2014; **30** (11-12): 1409-1414.
- 60) Capdor J, Foster M, Petocz P, Samman S. Zinc and glycemic control: a meta-analysis of randomised placebo controlled supplementation trials in humans. *J Trace Elem Med Biol.* 2013; **27** (2): 137-142.
- 61) Sato E, Sato S, Degawa M, Ono T, Lu H, Matsumura D, Nomura M, Moriyama N, Amaha M, Nakamura T. Effects of Zinc Acetate Hydrate Supplementation on Renal Anemia with Hypozincemia in Hemodialysis Patients. *Toxins (Basel).* 2022; **14** (11).
- 62) Yasuda H, Tsutsui T. Infants and elderlies are susceptible to zinc deficiency. *Sci Rep.* 2016; **6**: 21850.
- 63) Marcellini F, Giuli C, Papa R, Gagliardi C, Dedoussis G, Herbein G, Fulop T, Monti D, Rink L, Jajte J, Mocchegiani E. Zinc status, psychological and nutritional assessment in old people recruited in five European countries: Zincage study. *Biogerontology.* 2006; **7** (5-6): 339-345.

- 64) Kodama H, Tanaka M, Naito Y, Katayama K, Moriyama M. Japan's Practical Guidelines for Zinc Deficiency with a Particular Focus on Taste Disorders, Inflammatory Bowel Disease, and Liver Cirrhosis. *Int J Mol Sci.* 2020; **21** (8).
- 65) Kurasawa R, Kubori S, Kamioka H, Okada S, Matsumura O. Zinc deficiency in age residents and lowered serum-zinc-concentration as population level in the same rural region. *Biomed Res Trace Elements.* 2005; **16**: 61-65.
- 66) Lifschitz MD, Henkin RI. Circadian variation in copper and zinc in man. *J Appl Physiol.* 1971; **31** (1): 88-92.
- 67) Lee HH, Prasad AS, Brewer GJ, Owyang C. Zinc absorption in human small intestine. *Am J Physiol.* 1989; **256** (1 Pt 1): G87-91.
- 68) Krebs NF. Overview of zinc absorption and excretion in the human gastrointestinal tract. *J Nutr.* 2000; **130** (5S Suppl): 1374s-1377s.
- 69) Hambidge KM, Miller LV, Tran CD, Krebs NF. Measurements of zinc absorption: application and interpretation in research designed to improve human zinc nutriture. *Int J Vitam Nutr Res.* 2005; **75** (6): 385-393.
- 70) Hambidge KM, Miller LV, Westcott JE, Sheng X, Krebs NF. Zinc bioavailability and homeostasis. *Am J Clin Nutr.* 2010; **91** (5): 1478s-1483s.
- 71) Liuzzi JP, Cousins RJ. Mammalian zinc transporters. *Annu Rev Nutr.* 2004; **24**: 151-172.
- 72) Liuzzi JP, Bobo JA, Lichten LA, Samuelson DA, Cousins RJ. Responsive transporter genes within the murine intestinal-pancreatic axis form a basis of zinc homeostasis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004; **101** (40): 14355-14360.
- 73) Reinhold JG, Nasr K, Lahimgarzadeh A, Hedayati H. Effects of purified phytate and phytate-rich bread upon metabolism of zinc, calcium, phosphorus, and nitrogen in man. *Lancet.* 1973; **1** (7798): 283-288.

- 74) Okamoto T, Hatakeyama S, Togashi K, Hamaya T, Tanaka Y, Imanishi K, Takashima T, Saitoh F, Suzuki T, Ohyama C. Pre-dialysis serum creatinine as an independent predictor of responsiveness to zinc supplementation among patients on hemodialysis. *Clin Exp Nephrol*. 2020; **24** (10): 955-962.
- 75) Mahajan SK, Bowersox EM, Rye DL, Abu-Hamdan DK, Prasad AS, McDonald FD, Biersack KL. Factors underlying abnormal zinc metabolism in uremia. *Kidney Int Suppl*. 1989; **27**: S269-273.
- 76) Chiba M, Katayama K, Takeda R, Morita R, Iwahashi K, Onishi Y, Kita H, Nishio A, Kanno T, Saito T, Maeda K, Naito M, Michida T, Ito T. Diuretics aggravate zinc deficiency in patients with liver cirrhosis by increasing zinc excretion in urine. *Hepatol Res*. 2013; **43** (4): 365-373.
- 77) Ozeki I, Nakajima T, Suii H, Tatsumi R, Yamaguchi M, Arakawa T, Kuwata Y, Toyota J, Karino Y. Evaluation of treatment with zinc acetate hydrate in patients with liver cirrhosis complicated by zinc deficiency. *Hepatol Res*. 2020; **50** (4): 488-501.
- 78) Katayama K. Ammonia metabolism and hepatic encephalopathy. *Hepatol Res*. 2004; **30s**: 73-80.
- 79) Stamoulis I, Kouraklis G, Theocharis S. Zinc and the liver: an active interaction. *Dig Dis Sci*. 2007; **52** (7): 1595-1612.
- 80) Riggio O, Merli M, Capocaccia L, Caschera M, Zullo A, Pinto G, Gaudio E, Franchitto A, Spagnoli R, D'Aquilino E, Seri S, Moretti R, Cantafora A. Zinc supplementation reduces blood ammonia and increases liver ornithine transcarbamylase activity in experimental cirrhosis. *Hepatology*. 1992; **16** (3): 785-789.
- 81) Aquilio E, Spagnoli R, Riggio D, Seri S. Effects of zinc on hepatic ornithine transcarbamylase (OTC) activity. *J Trace Elem Electrolytes Health Dis*. 1993; **7** (4):

240-241.

- 82) Walravens PA. Zinc metabolism and its implications in clinical medicine. *West J Med.* 1979; **130** (2): 133-142.
- 83) Tran CD, Miller LV, Krebs NF, Lei S, Hambidge KM. Zinc absorption as a function of the dose of zinc sulfate in aqueous solution. *Am J Clin Nutr.* 2004; **80** (6): 1570-1573.
- 84) So M, Hatsuyama K, Tajima M, Ueki R, Tsuji Y, Suzuki T. Efficacy of Zinc Acetate in the Treatment of Zinc Deficiency in Elderly Inpatients and Effect of Total Dose on Its Replacement Therapy. *Biol Pharm Bull.* 2022; **45** (9): 1306-1311.
- 85) Damianaki K, Lourenco JM, Braconnier P, Ghobril JP, Devuyst O, Burnier M, Lenglet S, Augsburger M, Thomas A, Pruijm M. Renal handling of zinc in chronic kidney disease patients and the role of circulating zinc levels in renal function decline. *Nephrol Dial Transplant.* 2020; **35** (7): 1163-1170.
- 86) Al-Marouf RA, Al-Sharbatti SS. Serum zinc levels in diabetic patients and effect of zinc supplementation on glycemic control of type 2 diabetics. *Saudi Med J.* 2006; **27** (3): 344-350.
- 87) Naber TH, van den Hamer CJ, Baadenhuysen H, Jansen JB. The value of methods to determine zinc deficiency in patients with Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol.* 1998; **33** (5): 514-523.
- 88) Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y, Levin A, Coresh J, Rossert J, De Zeeuw D, Hostetter TH, Lameire N, Eknoyan G. Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int.* 2005; **67** (6): 2089-2100.
- 89) Cousins RJ. Gastrointestinal factors influencing zinc absorption and homeostasis. *Int J Vitam Nutr Res.* 2010; **80** (4-5): 243-248.

- 90) Weaver BP, Dufner-Beattie J, Kambe T, Andrews GK. Novel zinc-responsive post-transcriptional mechanisms reciprocally regulate expression of the mouse Slc39a4 and Slc39a5 zinc transporters (Zip4 and Zip5). *Biol Chem.* 2007; **388** (12): 1301-1312.
- 91) Pinna K, Woodhouse LR, Sutherland B, Shames DM, King JC. Exchangeable zinc pool masses and turnover are maintained in healthy men with low zinc intakes. *J Nutr.* 2001; **131** (9): 2288-2294.
- 92) Miller LV, Hambidge KM, King JC, Westcott JE, Krebs NF. Predictors of the Size of the Exchangeable Zinc Pool Differ between Children and Adults. *J Nutr.* 2017; **147** (2): 187-194.
- 93) Tanimoto Y, Watanabe M, Kono R, Hirota C, Takasaki K, Kono K. [Aging changes in muscle mass of Japanese]. *Nihon Ronen Igakkai Zasshi.* 2010; **47** (1): 52-57.
- 94) Warner P, Maniar AC. Combined action of sulfadiazine and trimethoprim. *Appl Microbiol.* 1966; **14** (2): 299-300.
- 95) Grunberg E, DeLorenzo WF. Potentiation of sulfonamides and antibiotics by trimethoprim [2,4-diamino-5-(3,4,5-trimethoxybenzyl) pyrimidine]. *Antimicrob Agents Chemother (Bethesda).* 1966; **6**: 430-433.
- 96) Reisberg B, Herzog J, Weinstein L. In vitro antibacterial activity of trimethoprim alone and combined with sulfonamides. *Antimicrob Agents Chemother (Bethesda).* 1966; **6**: 424-429.
- 97) 中澤昭三, 小野尚子, 大槻雅子, 黒川ゆかり, 橋本和子, 橋本克己, 田之上耕也, 遠矢皆子. Sulfamethoxazole-Trimethoprim 合剤に関する細菌学的評価. *CHEMOTHERAPY.* 1973; **21** (2): 88-103.
- 98) Klepser ME, Zhu Z, Nicolau DP, Banevicius MA, Belliveau PP, Ross JW, Broisman L, Quintiliani R, Nightingale CH. Oral absorption of trimethoprim-sulfamethoxazole

- in patients with AIDS. *Pharmacotherapy*. 1996; **16** (4): 656-662.
- 99) Chin TW, Vandenbroucke A, Fong IW. Pharmacokinetics of trimethoprim-sulfamethoxazole in critically ill and non-critically ill AIDS patients. *Antimicrob Agents Chemother*. 1995; **39** (1): 28-33.
- 100) Schwartz DE, Ziegler WH. Assay and pharmacokinetics of trimethoprim in man and animals. *Postgrad Med J*. 1969; **45**: Suppl:32-37.
- 101) 大久保一衛, 太田正富, 竹山茂之, 小野保利, 栗田口重美, 早坂治男, 小川保直, 北風猛. Sulfamethoxazole と Trimethoprim の研究ヒトにおける両薬剤の血中濃度および尿中排泄量. *日本化学療法学会雑誌*. 1973; **21** (2): 241-245.
- 102) Fraser TN, Avellaneda AA, Graviss EA, Musher DM. Acute kidney injury associated with trimethoprim/sulfamethoxazole. *J Antimicrob Chemother*. 2012; **67** (5): 1271-1277.
- 103) Naderer O, Nafziger AN, Bertino JS, Jr. Effects of moderate-dose versus high-dose trimethoprim on serum creatinine and creatinine clearance and adverse reactions. *Antimicrob Agents Chemother*. 1997; **41** (11): 2466-2470.
- 104) Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, Levin A. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care*. 2007; **11** (2): R31.
- 105) 厚生労働省. 重篤副作用疾患別対応マニュアル 2006 年
<https://www.mhlw.go.jp/topics/2006/11/dl/tp1122-1e03.pdf>.
(Accessed on 15 November 2023)
- 106) Perrone RD, Madias NE, Levey AS. Serum creatinine as an index of renal function: new insights into old concepts. *Clin Chem*. 1992; **38** (10): 1933-1953.
- 107) Fliser D, Ritz E. Serum cystatin C concentration as a marker of renal dysfunction in the elderly. *Am J Kidney Dis*. 2001; **37** (1): 79-83.
- 108) Hoek FJ, Kemperman FA, Krediet RT. A comparison between cystatin C, plasma

- creatinine and the Cockcroft and Gault formula for the estimation of glomerular filtration rate. *Nephrol Dial Transplant*. 2003; **18** (10): 2024-2031.
- 109) Urakami Y, Kimura N, Okuda M, Inui K. Creatinine transport by basolateral organic cation transporter hOCT2 in the human kidney. *Pharm Res*. 2004; **21** (6): 976-981.
- 110) Urakami Y, Kimura N, Okuda M, Masuda S, Katsura T, Inui K. Transcellular transport of creatinine in renal tubular epithelial cell line LLC-PK1. *Drug Metab Pharmacokinet*. 2005; **20** (3): 200-205.
- 111) Ducharme MP, Smythe M, Strohs G. Drug-induced alterations in serum creatinine concentrations. *Ann Pharmacother*. 1993; **27** (5): 622-633.
- 112) 椎貝達夫, 飯野靖彦, 富田公夫. ST 合剤の腎機能への影響 とくに腎機能低下例について. *診断と治療*. 1982; **70**: 2159-2165.
- 113) Kubota K, Nishiwaki Y, Tamura T, Nakagawa K, Matsui K, Watanabe K, Hida T, Kawahara M, Katakami N, Takeda K, Yokoyama A, Noda K, Fukuoka M, Saijo N. Efficacy and safety of erlotinib monotherapy for Japanese patients with advanced non-small cell lung cancer: a phase II study. *J Thorac Oncol*. 2008; **3** (12): 1439-1445.
- 114) Takahashi T, Yamamoto N, Nukiwa T, Mori K, Tsuboi M, Horai T, Masuda N, Eguchi K, Mitsudomi T, Yokota S, Segawa Y, Ichinose Y, Fukuoka M, Saijo N. Phase II study of erlotinib in Japanese patients with advanced non-small cell lung cancer. *Anticancer Res*. 2010; **30** (2): 557-563.
- 115) Lacouture ME. Mechanisms of cutaneous toxicities to EGFR inhibitors. *Nat Rev Cancer*. 2006; **6** (10): 803-812.
- 116) Hassel JC, Kripp M, Al-Batran S, Hofheinz RD. Treatment of epidermal growth factor receptor antagonist-induced skin rash: results of a survey among German oncologists. *Onkologie*. 2010; **33** (3): 94-98.

- 117) Lacouture ME, Mitchell EP, Piperdi B, Pillai MV, Shearer H, Iannotti N, Xu F, Yassine M. Skin toxicity evaluation protocol with panitumumab (STEPP), a phase II, open-label, randomized trial evaluating the impact of a pre-Emptive Skin treatment regimen on skin toxicities and quality of life in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2010; **28** (8): 1351-1357.
- 118) Kiyohara Y, Yamazaki N, Kishi A. Erlotinib-related skin toxicities: treatment strategies in patients with metastatic non-small cell lung cancer. *J Am Acad Dermatol*. 2013; **69** (3): 463-472.
- 119) Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, Tan EH, Hirsh V, Thongprasert S, Campos D, Maoleekoonpiroj S, Smylie M, Martins R, van Kooten M, Dediu M, Findlay B, Tu D, Johnston D, Bezjak A, Clark G, Santabárbara P, Seymour L. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2005; **353** (2): 123-132.
- 120) Eilers RE, Jr., Gandhi M, Patel JD, Mulcahy MF, Agulnik M, Hensing T, Lacouture ME. Dermatologic infections in cancer patients treated with epidermal growth factor receptor inhibitor therapy. *J Natl Cancer Inst*. 2010; **102** (1): 47-53.
- 121) Rodeck U, Jost M, Kari C, Shih DT, Lavker RM, Ewert DL, Jensen PJ. EGF-R dependent regulation of keratinocyte survival. *J Cell Sci*. 1997; **110** (Pt 2): 113-121.
- 122) 中原剛士, 師井洋一, 高山浩一, 中西洋一, 古江増隆. 上皮成長因子受容体 (EGFR)阻害薬における皮膚障害に関する皮膚生理学的変化と保湿剤の有用性の検討. *西日本皮膚科*. 2014; **76** (3): 296.
- 123) 志田敏宏, 加藤智幸, 富田善彦, 豊口禎子, 白石正. マルチキナーゼ阻害剤の手足症候群発現に対する尿素軟膏およびヘパリン類似物質含有軟膏塗布による予防効果の比較. *日本病院薬剤師会雑誌*. 2013; **49** (12): 1293-1297.
- 124) Ocvirk J. Management of cetuximab-induced skin toxicity with the prophylactic use

- of topical vitamin K1 cream. *Radiol Oncol.* 2010; **44** (4): 265-266.
- 125) Jatoi A, Rowland K, Sloan JA, Gross HM, Fishkin PA, Kahanic SP, Novotny PJ, Schaefer PL, Johnson DB, Tschetter LK, Loprinzi CL. Tetracycline to prevent epidermal growth factor receptor inhibitor-induced skin rashes: results of a placebo-controlled trial from the North Central Cancer Treatment Group (N03CB). *Cancer.* 2008; **113** (4): 847-853.
- 126) Jatoi A, Green EM, Rowland KM, Jr., Sargent DJ, Alberts SR. Clinical predictors of severe cetuximab-induced rash: observations from 933 patients enrolled in north central cancer treatment group study N0147. *Oncology.* 2009; **77** (2): 120-123.
- 127) Jo JC, Hong YS, Kim KP, Lee JL, Kim HJ, Lee MW, Lim SB, Yu CS, Kim JC, Kim JH, Kim TW. Topical vitamin K1 may not be effective in preventing acneiform rash during cetuximab treatment in patients with metastatic colorectal cancer. *Eur J Dermatol.* 2013; **23** (1): 77-82.
- 128) Wang XX, Ma CT, Jiang YX, Ge YJ, Liu FY, Xu WG. Cefoperazone sodium/sulbactam sodium vs piperacillin sodium/tazobactam sodium for treatment of respiratory tract infection in elderly patients. *World J Clin Cases.* 2021; **9** (29): 8694-8701.
- 129) 平田純生, 柴田啓智, 宮村重幸, 門脇大介. 患者腎機能の正確な評価の理論と実践. *日本腎臓病薬物療法学会誌.* 2016; **5** (1): 3-18.
- 130) 森住誠, 本間暢, 石原美加, 松田光弘, 浦田元樹, 辻本雅之. ニューモシスチス肺炎予防の ST 合剤による血清クレアチニン値およびカリウム値の変動に腎機能が及ぼす影響. *日本腎臓病薬物療法学会誌.* 2020; **9** (3): 363-370.

学術誌掲載論文目録

本論文は、以下の原著論文を基礎とするものである。

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因子のレトロスペクティブ解析, 薬学雑誌, 2018; **138**(4): 581-588. (第1章)
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. (第2章・第1節)
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); **78**(9): 201-206. (第2章・第2節)
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. スルファメトキサゾール/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. (第3章)
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. (第4章)

謝 辞

本研究に際し、長年にわたり、終始温かいご指導ご鞭撻を賜りました日本大学薬学部薬剤学研究室 鈴木 豊史教授にここに深甚なる感謝の意を表します。

本研究に際し、ご指導ならびにご助言賜りました日本大学薬学部臨床薬物動態学研究室 辻 泰弘教授に謹んで厚くお礼申しあげます。

本論文の審査にあたり御指導、御鞭撻を賜りました日本大学薬学部医薬品評価科学研究室 日高 慎二教授, 日本大学薬学部薬剤師教育センター 西 圭史教授に厚くお礼申し上げます。

本研究に際し、ご支援とご指導を賜りました元日本大学薬学部教授 伴野 和夫先生に心よりお礼申し上げます。

学部時代より学位取得へ多大なる契機となるご指導ご鞭撻を賜りました恩師である元日本大学薬学部教授 渡邊 和子先生, 元日本大学薬学部教授 草間 國子先生に心よりお礼申し上げます。

最後に、論文博士取得に快く承諾し、終始応援し支えてくれた父 三良, 母 美麗に心から感謝します。