

原 著

高齢者の変形性関節症患者において 腎機能に影響する因子の検討

山元孝俊¹, 小瀬英司¹, 榎本弘美¹, 渡部多真紀^{1,3},
河村剛至^{1,3}, 安井洋一², 河野博隆², 安野伸浩^{1,3}

¹ 帝京大学医学部附属病院薬剤部, ² 帝京大学医学部整形外科学講座, ³ 帝京大学薬学部病院薬学研究室

Factors Affecting Renal Function in Elderly Patients with Osteoarthritis

Takatoshi Yamamoto¹, Eiji Kose¹, Hiromi Enomoto¹, Tamaki Watanabe^{1,3},
Takeshi Kawamura^{1,3}, Youichi Yasui², Hiroataka Kawano²
and Nobuhiro Yasuno^{1,3}

¹Department of Pharmacy, Teikyo University School of Medicine University Hospital,

²Department of Orthopedic Surgery, Teikyo University School of Medicine,

³Department of Hospital Pharmacy, Teikyo University School of Pharmacy

Received, March 6, 2020; Accepted October 12, 2020

Abstract

Aim: With societal aging, the number of elderly individuals with osteoarthritis is increasing. Antibiotics to prevent postoperative infection and nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) to manage postoperative analgesia are essential in the treatment of osteoarthritis; however, caution should be exercised because these drugs may cause renal dysfunction. Monitoring the renal function is important in elderly individuals because of the aging-associated physiological decline in renal function. The present study aimed to determine the factors affecting renal function in elderly patients with osteoarthritis.

Methods: Patients (n=1077) admitted to the orthopedic ward of Teikyo University for 2 years from January 1, 2017, were enrolled. Eligibility criterion was patients aged >65 years with osteoarthritis. Multiple regression analysis adjusted for confounders was performed using the estimated glomerular filtration rate at discharge as the objective variable. Patient background, medications, and laboratory data were considered explanatory variables.

Results: Overall, 171 patients (24 males and 147 females; mean age, 76.5 years) were included. Multiple regression analysis showed that estimated glomerular filtration rate at discharge was significantly associated with estimated glomerular filtration rate at admission, antiplatelet drug use, and female sex. The estimated glomerular filtration rate at discharge in the antiplatelet group was significantly lower than that in the non-antiplatelet group.

Conclusions: Antiplatelet drugs may negatively affect estimated glomerular filtration rate at discharge in elderly patients with osteoarthritis. Patients receiving antiplatelet drugs should be carefully monitored for renal function and be switched to other drugs, if required, considering the risk of renal dysfunction due to postoperative antibiotic and NSAIDs use.

Key words : osteoarthritis, elderly patients, nephropathy, antiplatelet drug

緒 言

変形性関節症 (Osteoarthritis, 以下, OA と略す) は, 関節軟骨をはじめとする関節構成体の退行性疾患である。OA は, 中高年の多くが罹患する common disease であり, 変形性膝関節症, 変形性股関節症などがある。本疾患は, 緩徐に進行する関節破壊により関節

痛が生じるため, 身体機能や生活の質への影響が大きい。また, 高齢化に伴いその罹患者が増加している¹⁾。保存的治療では, 非ステロイド性抗炎症薬 (Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs, 以下, NSAIDs と略す) や弱オピオイドの投与, ステロイドやヒアルロン酸の関節内注射, 運動療法などが主に行われる。しかし, 保存療法を十分に行っても症状を改善できない症例

連絡先: 山元孝俊 〒173-8606 東京都板橋区加賀 2-11-1

に対して手術療法が選択される¹⁾。

OAの手術療法後の薬物療法では、腎機能障害を引き起こす薬剤を使用することが多い。具体的には、術後感染症予防を目的とする抗菌薬や、術後疼痛緩和を目的とするNSAIDsの投与が挙げられる²⁾。したがってOAの患者では、腎機能障害を生じやすい。また、OAは高齢者に多く、高齢者は加齢により生理的な腎機能低下がみられることから³⁾、高齢OA患者では、腎機能障害を引き起こす可能性がさらに高くなる。したがって、腎機能のモニタリングにより一層の注意が必要であり、特に高齢患者では、NSAIDsなどの投与量の調整を余儀なくされる場合もある²⁾。

帝京大学医学部附属病院整形外科（以下、当科と略す）病棟ではOAに対する手術治療目的で入院する高齢患者が多く、当科入院患者のおよそ40%を占める。これまでに加齢や性別⁴⁾、脱水⁵⁾、糖尿病⁶⁾、薬剤性⁷⁾など腎機能に影響する因子が多数報告されている。しかし、OAに罹患した高齢者を対象として腎機能低下の要因を調査した報告は少ない。

そこで本研究では、当科で入院治療を行った65歳以上のOA患者を対象に、腎機能に影響を及ぼす因子を探索し、患者背景、服用薬剤および臨床検査値が腎機能に影響を及ぼす因子を明らかにすることを目的に検討を行った。

方 法

本研究では、退院時推算糸球体濾過量（estimated glomerular filtration rate, 以下、eGFRと略す）に患者背景、服用薬剤および臨床検査値が与える影響を後方的に探索した。

1. 対象

2017年1月1日から2018年12月31日に当科病棟に入院した患者1077名を対象とした。そのうち選択基準は65歳以上のOA患者とした。除外基準は透析患者、慢性腎臓病（Chronic Kidney Disease, 以下、CKDと略す）患者、データ欠損患者とした。

2. アウトカム評価

本研究では、主要評価項目を退院時eGFR値とした。

3. 調査項目

患者背景項目は、性別、年齢、身長、体重、体表面積、Body Mass Index（以下、BMIと略す）、入院期間、手術の有無、既往歴・併存疾患とした。

服用薬剤に関しては、入院時服用薬剤数、退院時服用薬剤数、入院時6剤以上の服用の有無、腎に有害な薬剤の服用の有無、服用薬剤の種類とした。なお、服用薬剤の種類は保険薬事典平成31年4月版に準じて分類し、また腎に有害な薬剤は日本腎臓病薬物療法学会の「薬剤性腎障害の被疑薬と発症する腎障害の内訳」に記載があ

る薬剤を参考に定義した⁸⁾。

臨床検査値は、血清ナトリウム（以下、Naと略す）値、血清カルシウム（以下、Caと略す）値、血清カリウム（以下、Kと略す）値、血清アルブミン（Albumin, 以下、Albと略す）値、血清総タンパク質（Total Protein, 以下、TPと略す）値、血清クレアチニン（Serum Creatinine, 以下、SCrと略す）値、クレアチニン・クリアランス（Creatinine Clearance, 以下、Ccrと略す）値、尿素窒素（Blood Urea Nitrogen, 以下、BUNと略す）値、BUN/Cr、eGFR値とした。なお、各データは、入院時のデータを用いた。Ccr値はCockcroft-Gault式を用いて算出した。その際、既報を参考に現体重が理想体重を超える場合は理想体重を用い、SCr値が0.6（mg/dL）に満たない場合は0.6（mg/dL）に補正した。現体重が理想体重を超えない場合は、現体重を用いた⁹⁻¹¹⁾。また、eGFR値は下記に示した式から算出し、体表面積はDu-bois式を用いて補正した。

$$\text{男性：eGFR creat (mL/分/1.73 m}^2\text{)} = 194 \times \text{SCr}^{-1.094} \times \text{年齢}^{-0.287}$$

$$\text{女性：eGFR creat (mL/分/1.73 m}^2\text{)} = 194 \times \text{SCr}^{-1.094} \times \text{年齢}^{-0.287} \times 0.739$$

4. 統計処理

数値データは、Shapiro-Wilk検定を行い、正規分布を示す場合には平均値±標準偏差、正規分布を示さない場合には中央値（第1四分位-第3四分位）として示した。退院時eGFR値に対する患者背景、服用薬剤および臨床検査値について単変量解析を行った。さらに、患者背景、服用薬剤および臨床検査値が退院時eGFR値に与える影響を明らかにするため重回帰分析を行った。単変量解析に用いる数値データが、正規分布を示さなかった場合には、Spearmanの順位相関分析を行った。2群間の比較にはWilcoxonの順位和検定を用いた。重回帰分析の説明変数には単変量解析および単相関分析にて退院時eGFR値と有意な関連を認めた因子を用いた。説明変数間に有意な関連性が認められた場合には、医学・薬学的観点からより合理的な変数のみを重回帰分析に用いた。因子間の多重共線性は、分散拡大係数（Variance Inflation Factor, 以下、VIFと略す）により確認した。各検定における有意水準は $p < 0.05$ とし、統計解析にはJMP Pro 13[®]（SAS Institute Inc.）統計的分析ソフトウェアを用いて行った。

5. 倫理的配慮

本研究では、倫理的配慮として帝京大学の倫理審査（承認番号19-065-2号）の承認を得た。

結 果

1. 対象患者

対象患者1077名の内、選択基準に該当した患者は

174名であった。174名のうち、透析患者1名、CKD患者1名、データ欠損患者1名を除外した171名（男性24名、女性147名、平均年齢：76.5±6.1歳）を最終的な解析対象患者とした（図1）。

2. 患者背景と退院時 eGFR 値の関係

患者背景項目と退院時 eGFR 値との単変量解析の結果を表1に示した。患者背景では性別に関して退院時 eGFR 値に有意な差が認められた。また、既往歴・併存疾患では高血圧症と骨粗鬆症に関して退院時 eGFR 値に有意な差が認められた。身長、体重、および体表面積に関しては、退院時 eGFR 値と有意な正の相関関係が認められた。年齢、入院期間に関しては、有意な負の相関関係が認められた。

それ以外の項目に関しては、有意な差あるいは相関関係を認められなかった（表1）。

3. 服用薬剤と退院時 eGFR 値の関係

服用薬剤では、6剤以上の服用、腎に有害な薬剤の服用、服用薬剤の種類では、その他の血液・体液用薬の服用、催眠鎮静剤・抗不安剤の服用、ビタミンAおよびD剤の服用、精神神経用剤の服用、利尿剤の服用、漢方製剤の服用に関して退院時 eGFR 値に有意な差が認められた。入院時服用薬剤数、退院時服用薬剤数に関して退院時 eGFR 値と有意な負の相関関係が認められた。それ以外の項目に関しては、有意な差が認められなかった（表1）。

4. 臨床検査値と退院時 eGFR 値の関係

同様に臨床検査値に関する単変量解析において、入院時の Alb 値、TP 値、Ccr 値、BUN/Cr、および eGFR

値に関して、退院時 eGFR 値と有意な正の相関関係が認められた。K 値、SCr 値、および BUN 値に関して、有意な負の相関関係が認められた。Na 値、Ca 値については有意な相関関係が認められなかった（表1）。

5. 退院時 eGFR 値に影響を与える要因の検討

退院時 eGFR 値を目的変数とした重回帰分析を行った。説明変数には、退院時 eGFR 値に対する単変量解析において有意な差あるいは相関関係が認められた因子（入院時 eGFR 値、その他の血液・体液用薬、性別、腎に有害な薬剤の服用の有無、6剤以上の服用の有無、利尿剤、入院期間、高血圧症、年齢）を用いた。また、退院時 eGFR 値に対する単変量解析において有意な関連性が認められなかったものの、CKD 発症との関連が報告されているため、動脈硬化性疾患（狭心症、脳血管疾患）¹²⁾ を説明変数に加えた。その結果、入院時 eGFR 値、その他の血液・体液用薬、および女性に関して退院時 eGFR 値と有意な関連性が認められた（表2）。

6. その他の血液・体液用薬が及ぼす退院時 eGFR 値への影響

その他の血液・体液用薬服用群および非服用群の両群間において、退院時 eGFR 値を比較した結果、服用群で有意に低値を示した（図2）。

7. その他の血液・体液用薬の内訳

全患者におけるその他の血液・体液用薬服用割合は22.2%であった。その内訳は、アスピリン46.7%、クロピドグレル硫酸塩13.3%、リマプロストアルファデクス13.3%、イコサペント酸エチル6.7%、シロスタゾール4.4%、ベラプロストナトリウム4.4%、その他11.1%で

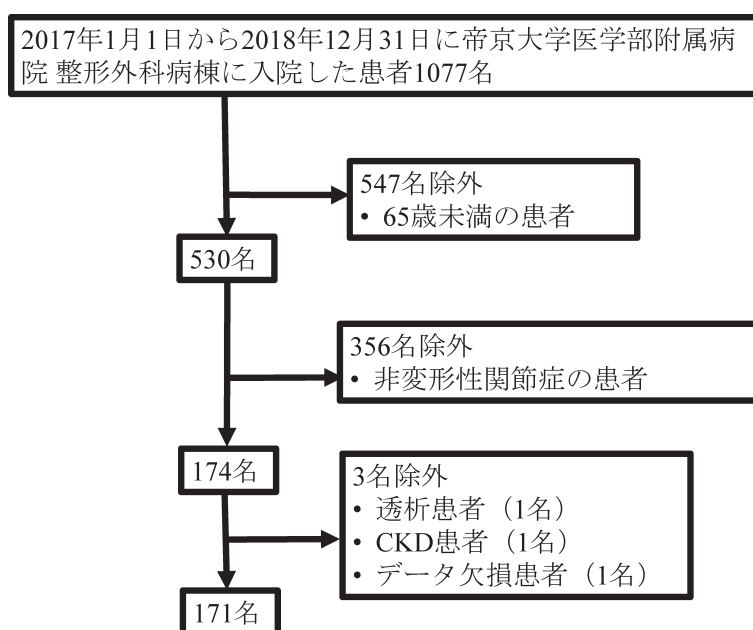


図1 対象患者抽出までのフローチャート

略語：CKD；Chronic Kidney Disease

表1 退院時 eGFR 値との相関関係

項目	全患者 (n=171)	退院時 eGFR の 平均値±SD	退院時 eGFR との 相関係数	p 値
性別 n, (%)				
男性	24 (14.0)	68.3±18.1	—	0.0002 [¶]
女性	147 (86.0)	53.2±12.6	—	
年齢 (歳)	77 (72-82)	—	-0.3620	<.0001 [‡]
身長 (cm)	150.1 (144.8-155.4)	—	0.3673	<.0001 [‡]
体重 (kg)	57.6±0.818	—	0.2426	0.0014 [‡]
体表面積 (m ²)	1.51±0.155	—	0.3259	<.0001 [‡]
BMI (kg/m ²)	24.9±0.321	—	0.0594	0.4400 [‡]
入院期間 (日)	31 (24-45)	—	-0.1816	0.0174 [‡]
手術 n, (%)				0.8692 [¶]
あり	168 (98.2)	55.3±14.4	—	
なし	3 (1.8)	55.2±21.5		
既往歴・並存疾患 n, (%)				
高血圧症				0.0250 [¶]
あり	120 (70.2)	53.6±13.8	—	
なし	51 (29.8)	59.4±15.2		
脂質異常症				0.3346 [¶]
あり	73 (42.7)	53.9±14.8	—	
なし	98 (57.3)	56.4±14.2		
骨粗鬆症				0.0447 [¶]
あり	33 (19.3)	50.9±13.2	—	
なし	138 (80.7)	56.4±14.6		
糖尿病				0.2155 [¶]
あり	30 (17.5)	51.9±13.5	—	
なし	141 (82.5)	56.2±15.6		
高尿酸血症				0.1619 [¶]
あり	13 (7.6)	50.2±15.4	—	
なし	158 (92.4)	55.8±14.3		
慢性関節リウマチ				0.7436 [¶]
あり	4 (2.3)	51.9±15.9	—	
なし	167 (97.7)	55.4±14.4		
狭心症				0.9430 [¶]
あり	4 (2.3)	53.3±9.5	—	
なし	167 (97.7)	55.4±14.5		
がん				0.4495 [¶]
あり	4 (2.3)	50.3±6.7	—	
なし	167 (97.7)	55.5±14.6		
心房細動				0.3288 [¶]
あり	3 (1.8)	47.9±33.0	—	
なし	168 (98.2)	55.5±14.1		
脳血管疾患				0.3650 [¶]
あり	3 (1.8)	63.6±20.4	—	
なし	168 (98.2)	55.2±14.3		
心不全				0.0659 [¶]
あり	2 (1.2)	38.6±5.4	—	
なし	169 (98.8)	55.5±14.4		
入院時服用薬剤数	5 (3-8)	—	-0.3076	<.0001 [‡]
退院時服用薬剤数	6 (4-9)	—	-0.3553	<.0001 [‡]
6 剤以上の服用 n, (%)				0.0040 [¶]
あり	82 (48.0)	51.8±13.7	—	
なし	89 (52.0)	58.6±14.4		
腎に有害な薬剤 n, (%)				0.0207 [¶]
あり	154 (90.0)	54.5±14.2	—	
なし	17 (9.9)	63.2±14.1		

服用薬剤の種類 n, (%)					
血圧降下剤					0.4399 [¶]
あり	107 (62.6)	54.4 ± 14.3	—		
なし	64 (37.4)	56.9 ± 14.7			
消化性潰瘍用剤					0.2509 [¶]
あり	99 (57.9)	54.2 ± 14.4	—		
なし	72 (42.1)	56.9 ± 14.5			
高脂血症用剤					0.1575 [¶]
あり	69 (40.3)	53.0 ± 13.5	—		
なし	102 (59.6)	56.9 ± 14.9			
解熱鎮痛消炎剤					0.8597 [¶]
あり	68 (39.8)	55.5 ± 14.5	—		
なし	103 (60.2)	55.2 ± 14.5			
その他の血液・体液用薬					0.0014 [¶]
あり	38 (22.2)	48.5 ± 12.0	—		
なし	133 (77.8)	57.3 ± 14.5			
下剤・浣腸剤					0.1540 [¶]
あり	37 (21.6)	52.3 ± 12.7	—		
なし	134 (78.4)	56.2 ± 14.8			
血管拡張剤					0.0829 [¶]
あり	33 (19.3)	51.3 ± 12.5	—		
なし	138 (80.7)	56.3 ± 14.7			
催眠鎮静剤・抗不安剤					0.0472 [¶]
あり	32 (18.7)	50.3 ± 12.0	—		
なし	139 (81.3)	56.5 ± 14.7			
ビタミン A および D 剤					0.0245 [¶]
あり	32 (18.7)	51.0 ± 14.8	—		
なし	139 (81.3)	56.3 ± 14.2			
精神神経用剤					0.0464 [¶]
あり	29 (17.0)	50.2 ± 12.9	—		
なし	142 (83.0)	56.4 ± 14.5			
他に分類されない代謝性医薬品					0.0681 [¶]
あり	28 (16.4)	50.7 ± 10.9	—		
なし	143 (83.6)	56.2 ± 14.9			
糖尿病用剤					0.2960 [¶]
あり	24 (14.0)	51.6 ± 12.8	—		
なし	147 (86.0)	56.0 ± 14.6			
混合ビタミン剤					0.6469 [¶]
あり	24 (14.0)	55.6 ± 13.0	—		
なし	147 (86.0)	55.3 ± 14.7			
その他のアレルギー用薬					0.1075 [¶]
あり	21 (12.3)	50.2 ± 11.9	—		
なし	150 (87.7)	56.0 ± 14.6			
利尿剤					0.0002 [¶]
あり	17 (9.9)	42.8 ± 11.9	—		
なし	154 (90.0)	56.7 ± 14.0			
その他の泌尿生殖器官および肛門用薬					0.0778 [¶]
あり	15 (8.8)	49.1 ± 10.8	—		
なし	156 (91.2)	55.9 ± 14.6			
痛風治療剤					0.2481 [¶]
あり	14 (8.2)	51.0 ± 15.1	—		
なし	157 (91.8)	55.7 ± 14.3			
漢方製剤					0.0147 [¶]
あり	13 (7.6)	49.3 ± 12.1	—		
なし	158 (92.4)	55.8 ± 14.5			
その他の中枢神経用薬					0.0965 [¶]
あり	11 (6.4)	50.5 ± 18.9	—		
なし	160 (93.6)	55.7 ± 14.1			

入院時臨床検査値				
Na (mEq/L)	142 (140-143)	—	0.0139	0.8577 [‡]
Ca (mEq/L)	9.5 (9.2-9.8)	—	0.0183	0.8884 [‡]
K (mEq/L)	4.2 (4.0-4.4)	—	-0.1762	0.0224 [‡]
Alb (g/dL)	4.2 (4.0-4.4)	—	0.2706	0.0005 [‡]
TP (g/dL)	7.1 (6.9-7.4)	—	0.2202	0.0053 [‡]
SCr (mg/dL)	0.7 (0.6-0.9)	—	-0.5822	<.0001 [‡]
Ccr (mL/min)	51.9 (41.7-60.4)	—	0.7820	<.0001 [‡]
BUN (mg/dL)	16.6 (14.0-19.1)	—	-0.2796	0.0002 [‡]
BUN/Cr	23.0 (18.7-27.0)	—	0.1993	0.0090 [‡]
eGFR (mL/min)	53.9 (44.0-60.8)	—	0.8610	<.0001 [‡]

[†] : wilcoxon-rank-sum test, [‡] : Spearman's rank correlation

腎に有害な薬剤とは日本腎臓病薬物療法学会の「薬剤性腎障害の被疑薬と発症する腎障害の内訳」に記載がある薬剤を指す。

表2 退院時 eGFR 値に関連する因子の重回帰分析

変数	偏回帰係数 (β)	標準誤差	95% CI of β		t 値	標準偏回帰係数	VIF	p 値
入院時 eGFR (mL/min)	0.844	0.042	0.761	0.927	20.12	0.8448	1.506	<.0001
その他の血液・体液用薬	-1.872	0.644	-3.144	-0.599	-2.91	-0.1082	1.185	0.0042
女性	-2.102	0.756	-3.595	-0.608	-2.78	-0.1015	1.140	0.0061
6 剤以上服用	0.906	0.565	-0.211	2.022	1.60	0.0629	1.317	0.1110
狭心症	2.483	1.658	-0.791	5.756	1.50	0.0522	1.037	0.1362
腎に有害な薬剤の服用	-1.150	0.984	-3.094	0.793	-1.17	-0.0478	1.431	0.2442
入院期間	0.032	0.029	-0.025	0.090	1.10	0.0395	1.095	0.2712
利尿剤	-0.931	0.885	-2.679	0.817	-1.05	-0.0387	1.158	0.2943
高血圧症	-0.472	0.661	-1.778	0.832	-0.72	-0.0301	1.509	0.4751
脳血管疾患	-0.876	1.943	-4.714	2.962	-0.45	-0.0160	1.075	0.6527
年齢	-0.004	0.092	-0.177	0.186	-0.05	-0.0018	1.312	0.9629
切片	10.479	8.200	-5.716	26.674	1.28			0.2031

略語：CI；confidence interval, eGFR: estimated glomerular filtration rate, VIF；variance inflation factor
一元配置分散分析：p<.0001, R²=0.814

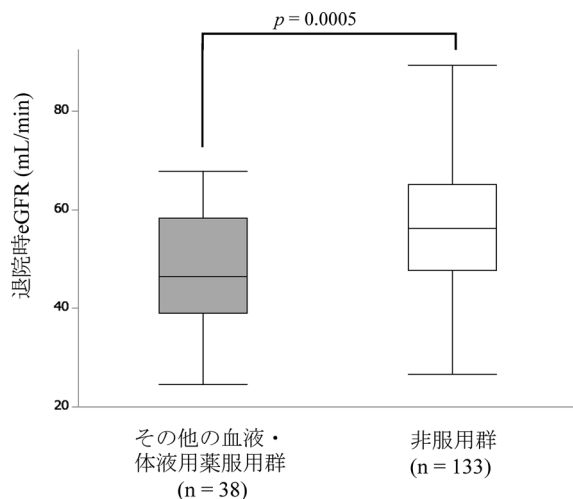


図2 その他の血液・体液用薬服用群および非服用群における退院時 eGFR 値の比較

略語：eGFR；estimated glomerular filtration rate
本研究における「その他の血液・体液用薬」とは抗血小板薬のことを指す。

あった(図3)。「その他の血液・体液用薬」は抗血小板作用を有する薬剤を指すため、「抗血小板薬」として以下、表記する。

考 察

本研究結果で最も重要な事は、当科病棟で入院治療を行った高齢 OA 患者において、抗血小板薬の服用は、入院時 eGFR 値および性別(女性)と互いに影響することなく退院時 eGFR 値と有意に関連することを明らかにした点である。本研究では、入院時 eGFR 値が退院時 eGFR 値と最も関連性が強い因子ではあったが、抗血小板薬の服用も関連していた点は、臨床的意義が高いと考えられる。すなわち、抗血小板薬を服用した場合は、服用しない場合と比較して退院時 eGFR 値が有意に低値を示したことから、抗血小板薬の服用は、入院治療を行う 65 歳以上の OA 患者において、退院時 eGFR 値に負の影響を及ぼす可能性が示唆された。したがって、抗血小板薬を内服している 65 歳以上の OA 患者に対して、術後に使用する NSAIDs あるいは抗菌薬を投与する場合、腎機能低下の可能性がより高くなると考えられるため、これらの薬剤の投与量や投与期間などに十分注意する必要があると考える。

抗血小板薬と腎機能との関連を検討した報告は、非常に少ない。本研究では、対象患者の 22% が抗血小板薬

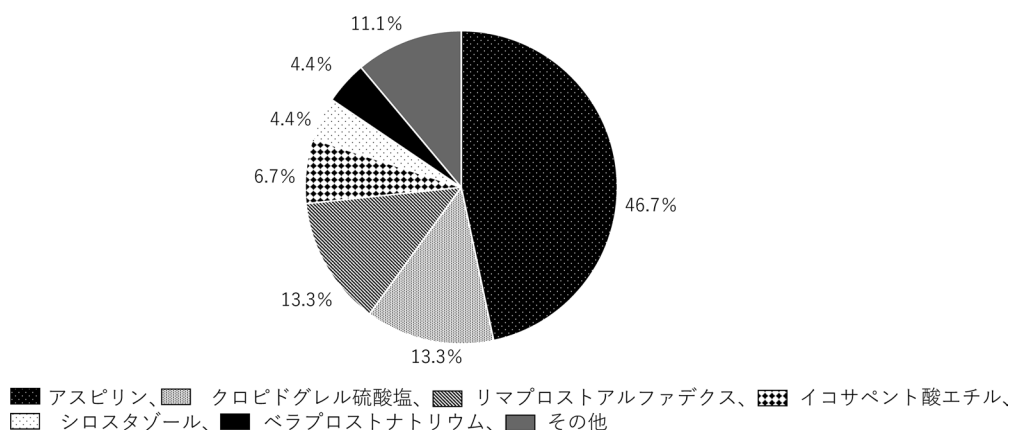


図3 その他の血液・体液用薬の内訳

を服用しており、そのうち、46.7%は低用量アスピリンを服用していた。低用量アスピリンが腎機能に影響を及ぼす詳細なメカニズムは不明であるが、一過性に尿細管上皮細胞が剥離脱落することで管腔内が閉塞し、糸球体濾過量が低下することが報告されている¹³⁾。また、Foredらは、アスピリンの定期的な使用は、アスピリン非使用者と比較してCKDの発現リスクがおおよそ2.5倍高まると報告している。さらに、アスピリンの生涯累積投与量が増加するにつれて、CKDの発現リスクは高くなると報告している¹⁴⁾。本研究において、低用量アスピリンの服用期間については十分に調査できなかったが、対象患者の中には、数年間継続服用していた患者も含まれている。したがって、腎機能低下の要因にアスピリンの生涯累積投与量が関連している可能性が考えられた。

持参薬として低用量アスピリンを服用している患者のおよそ30%は処方意図不明な患者であった。処方意図が不明のまま漫然と服用を続けている場合には、循環器内科にコンサルテーションの上、中止可能か否かの判断を仰ぎ、できる限り腎機能悪化を未然に防ぐよう努めていくべきであると考えられる。その際、低用量アスピリンが中止できないと判断された場合は、肝代謝型の術後感染予防抗菌薬に変更することや術後疼痛緩和のNSAIDsを腎への副作用の少ないアセトアミノフェンなどへの変更が考えられる。

また、今回の調査において、低用量アスピリンを服用している患者のおよそ半数以上がProton Pump Inhibitor (以下、PPIと略す)を併用していた。PPIの長期使用はCKDの発現と関連することが知られており¹⁵⁾、その発現リスクを1.33倍高めるとされている¹⁶⁾。Rodríguez-PoncelasらはPPI服用者におけるCKD発現リスクはPPI服用後3カ月後に増加し、3カ月目から6カ月目までは(hazard ratio 1.78; 95% confidence interval 1.39-2.25)、6カ月目以降は(hazard ratio 1.30; 95% confidence interval 1.07-1.72)であったと報告して

いる¹⁵⁾。しかし、本研究においては、PPI服用者と非服用者間で、退院時eGFR値に有意な差は認められなかった(51.4mL/min vs 56.1 mL/min, $p=0.2062$)。この理由は、本研究の入院期間の中央値が31(24-45)日であり、PPIの服用期間が短いことにあるかもしれないが、本研究において、入院までのPPI服用期間は十分に調査できなかったため、原因は不明である。また、PPIの服用がCKDを惹起する詳細なメカニズムは不明であるが、PPIによる急性腎障害の発症や糸球体濾過量の低下が示唆されている¹⁷⁾。したがって、PPIの使用は、症状コントロールに必要な最小必要量かつ最小期間に留め、有害事象の発生に注意して使用するべきであると考えられる。

重回帰分析の結果では、抗血小板薬の他に入院時eGFR値が退院時eGFR値と有意に関連していた。単変量解析において、抗血小板薬服用群と非服用群で入院時eGFR値を比較した結果、抗血小板薬服用群で入院時eGFR値が有意に低値を示した(47.5mL/min vs 54.8mL/min, $p=0.0194$)。各患者個人のeGFR値変化量(退院時eGFR値-入院時eGFR値)について比較した結果、抗血小板薬服用群におけるeGFR値変化量が有意に低値を示した(-0.996mL/min vs 1.542mL/min, $p=0.0425$)。対象患者のほとんどが、入院前から長期間、抗血小板薬を継続服用しており、入院後に抗菌薬やNSAIDsの追加によって、さらなる腎機能が悪化する可能性があると考えられた。また、性別が退院時eGFR値と有意に関連しており、「女性」は退院時eGFR値と負の相関を示した。OAは疫学的に女性に多い疾患であることが知られている¹⁸⁾。CKD診療ガイド2012によると、70歳代および80歳以上では、男性より女性の方が腎機能が低値であると示されている¹²⁾。本研究における対象患者の年齢の中央値は77(72-82)歳であり、本研究においても既報¹²⁾と同様の結果となった。

本研究には、いくつかの限界がある。第1に、本研究は単施設による後方視的観察研究である。そのため、抗

血小板薬と退院時 eGFR 値との因果関係を明らかにすることはできない。第2に、腎に副作用が認められる薬剤の多くが用量依存性である、と知られている⁷⁾。しかし、本研究において薬剤の投与量は考慮していない。第3に、動脈硬化性疾患は一般的にCKDの発現と関連していることが知られている¹²⁾。本研究では、狭心症や脳血管疾患については検討したが、末梢動脈疾患など、すべての動脈硬化性疾患を考慮して検討していない。

以上、本研究結果から、65歳以上のOA患者において、入院時の抗血小板薬の服用は退院時 eGFR 値に負の影響を及ぼす可能性が明らかになった。抗血小板薬服用患者では、入院期間中における術後感染予防抗菌薬や術後疼痛緩和のNSAIDsの追加により入院後さらに腎機能が悪化する可能性がある。したがって、腎機能のモニタリングを十分に行い、場合によっては、腎機能に影響の少ない抗菌薬や鎮痛薬への変更も考慮する必要があると考える。

利益相反

本論文に関して開示すべき利益相反状態は存在しない。

引用文献

- 1) 日本整形外科学会・日本股関節学会, 変形性股関節症診療ガイドライン 2016, 南江堂, 東京, 2016.
- 2) 日本腎臓学会, エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン 2018, 東京医学社, 東京, 2018.
- 3) Dutra MC, Uliano EJ, Machado DF, Martins T, Schuelter-Trevisol F, Trevisol DJ, Assessment of kidney function in the elderly: a population-based study. *J Bras Nefrol*, 2014, 36, 297-303.
- 4) Poggio ED, Rule AD, Tanchanco R, Arrigain S, Butler RS, Srinivas T, et al., Demographic and clinical characteristics associated with glomerular filtration rates in living kidney donors. *Kidney Int*, 2009, 75, 1079-1087.
- 5) Roncal-Jimenez C, Lanaspa MA, Jensen T, Sanchez-Lozada LG, Johnson RJ, Mechanisms by which dehydration may lead to chronic kidney disease. *Ann Nutr Metab*, 2015, 66, 10-13.
- 6) 渡邊乃梨子, 草場哲郎, 糖尿病性腎症. *京府医大誌*, 2017, 126, 685-695.
- 7) 厚生労働省科学研究費補助金 平成27年度日本医療開発機構腎疾患実用化研究事業「慢性腎臓病の進行を促進する薬剤等による腎障害の早期診断法と治療法の開発」薬剤性腎障害の診療ガイドライン作成委員会, 薬剤性腎障害 診療ガイドライン 2016, 日本腎臓学会誌, 2016, 58, 477-555.
- 8) 日本腎臓薬物療法学会「薬剤性腎障害の被疑薬と発症する腎障害の内訳」, <<https://www.jsnp.org/ckd/higiyaku.php>>. cited 30 August, 2019.
- 9) 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. *日腎薬誌*, 2016, 5, 3-18.
- 10) 新留将吾, 草野充裕, 狩野美香, 陣上祥子, 福永栄子, 宮村重幸ほか, バンコマイシン投与設計における各種腎機能推算式の体格補正の必要性についての検討. *TDM 研究*, 2011, 28, 92-101.
- 11) 小曳恵里子, 佐藤智昭, 上島智, 黒田真生, 沖野真季, 大西和也ほか, テイコブラニン初回投与設計における血中濃度予測の検討 性別, 年齢別, 血清クレアチニン値補正, 体格補正, eGFR 推算式による影響. *医療薬学*, 2012, 38, 461-470.
- 12) 日本腎臓学会, CKD診療ガイド 2012, 東京医学社, 東京, 2012, 10-11.
- 13) Plotz PH, Kimberly RP, Acute effects of aspirin and acetaminophen on renal function. *Arch Intern Med*, 1981, 141, 343-348.
- 14) Fored CM, Ejerblad E, Lindblad P, Fryzek JP, Dickman PW, Signorello LB, et al., Acetaminophen, aspirin, and chronic renal failure. *N Engl J Med*, 2001, 345, 1801-1808.
- 15) Rodriguez-Poncelas A, Barceló MA, Saez M, Coll-de-Tuero G, Duration and dosing of proton pump inhibitors associated with high incidence of chronic kidney disease in population-based cohort. *PLoS ONE*, 2018, 13, e0204231.
- 16) Wijarnpreecha K, Thongprayoon C, Chesdachai S, Panjawanana P, Ungprasert P, Cheungpasitporn W, Associations of proton-pump inhibitors and H₂ receptor antagonists with chronic kidney disease: A meta-analysis. *Dig Dis Sci*, 2017, 62, 2821-2827.
- 17) Yang Y, George KC, Shang WF, Zeng R, Ge SW, Xu G, Proton-pump inhibitors use, and risk of acute kidney injury: a meta-analysis of observational studies. *Drug Des Devel Ther*, 2017, 11, 1291-1299.
- 18) 井樋栄二, 吉川秀樹, 津村弘, 標準整形外科学, 第12版, 医学書院, 東京, 2017, 282-283.