

令和5年度
博士学位論文

薬剤性並びに外科手術誘発性の
急性腎障害の回避を企図した
腎機能評価と薬剤選択に関する検討

国家公務員共済組合連合会

熊本中央病院 薬剤科

西村 文宏

Assessment of renal function and drug selection to prevent
drug induced and surgically induced acute kidney injury
Fumihiro Nishimura

Background/Aims: Evaluation of renal function using sCr is unreliable and can lead to DKI by increasing blood drug levels associated with renal function overestimation. Therefore, optimizing renal function evaluation for each patient could help to prevent DKI. In this study, we aimed to practice pharmacotherapy based on appropriate renal function assessment for hospitalized patients and clarify the effectiveness and safety of appropriate renal function assessment and drug selection to avoid DKI for each disease group.

Subjects, Materials and Methods: The study included 18 patients with UC who received chemotherapy at Kumamoto Chuo Hospital; 88 patients admitted for cardiovascular surgery; and 328 patients who underwent open radical prostatectomy. The study protocol was approved by the ethics committee of Kumamoto Chuo Hospital, Japan.

(1) The agreement between mGFR and the estimated glomerular filtration rate formula based on sCr and sCys-C and the estimated creatinine clearance formula in patients with UC was evaluated using Brand–Altman plots. eGFR_{cre}/mGFR, eGFR_{cys}/mGFR, eCCr(enz)/mGFR, and eCCr(jaffe)/mGFR were also examined in correlation with CHI.

(2) The correlation between sCr and sCys-C, eGFR_{cre}, eGFR_{cys}, and eGFR_{cre}/eGFR_{cys} in patients admitted for cardiovascular surgery was evaluated, and patient factors associated with eGFR_{cre}/eGFR_{cys} as an overestimation of renal function were examined by multiple regression analysis.

(3) In patients who underwent open radical prostatectomy, we examined postoperative pain intensity and the ratio of sCr elevation within 7 days after analgesic administration, the incidence of AKI, the number of PCA infusions, the proportion of patients who used rescue medication, and hospital stay duration for LOX and APAP groups.

Results: (1) The agreement by Bland–Altman plots of eGFR_{cre}, eCCr(enz)-mGFR, eCCr(jaffe)-mGFR was 0.72 (95% CI, -27.9, 29.3], 0.54 (95% CI, -15.5, 16.6), 5.98 (95% CI, -17.0, 29.0), and 3.90 (95% CI, -19.6, 27.4), respectively. eGFR_{cre} and eGFR_{cys} bias was lower than eCCr(enz) and eCCr(jaffe). The correlation coefficients of eGFR_{cre}/mGFR, eGFR_{cys}/mGFR, eCCr(enz)/mGFR, eCCr(enz)/mGFR, and CHI were negative (-0.839, -0.745, -0.731 and -0.741, respectively) for the various GFR estimating equations/mGFR.

(2) Simple regression analysis of factors affecting eGFR_{cre}/eGFR_{cys} related to overestimation of renal function showed that age and CHS score were positively correlated, whereas BMI, WBC, Hb, serum ALB, SPPB score, chair standing test, walking speed test, standing balance test, walking speed, and mean grip strength were negatively correlated ($p < 0.2$). Multiple regression analysis showed a

significant negative correlation between SPPB score and eGFR_{cre}/eGFR_{cys} (multiple regression coefficient, $R = 0.529$). Defining eGFR_{cre}/eGFR_{cys}>1.2 as an overestimation of renal function, the cutoff value of the SPPB score was 9 points (Area under the curve: 0.772, $p = 0.004$, sensitivity: 0.600, specificity: 0.872). The chair stand test indicated the same discriminative ability as the SPPB (Area under the curve: 0.746, $p = 0.009$, sensitivity; 0.500, specificity: 0.949), and the agreement between the two tests was examined, with a kappa coefficient of 0.586 ($p < 0.001$).

(3) Propensity score matching was performed on 221 patients in the LOX group and 107 patients in the APAP group who received analgesics after open radical prostatectomy. 81 patients in each group were included in the analysis. The median rest maximum NRS after open radical prostatectomy was 1.0 (0-2) in the LOX group and 2.0 (1-3) in the APAP group ($p < 0.001$). The ratio of increase in sCr after postoperative analgesia was 1.01 (0.94 - 1.10) in the APAP group for postoperative day 5 and 1.05 (0.98 - 1.12) for postoperative day 8, and 1.11 (1.05 - 1.19) in the LOX group for postoperative day 5. The LOX group was significantly higher ($p < 0.001$, $p = 0.002$), with 1.14 (1.06 - 1.20) in postoperative day 8. AKI occurred in four patients (4.9%) in the LOX group, and none in the APAP group, and the frequency of PCA infusion and rescue medication use were significantly higher in the APAP group.

Discussion: (1) The usefulness of the GFR estimation formula based on sCys-C in patients with UC was demonstrated. sCr-based renal function assessment may overestimate renal function in frail patients with reduced muscle mass, suggesting that eGFR_{cys}, calculated using sCys-C, is best for renal function assessment in UC patients.

(2) The SPPB test consists of three items: standing balance, walking speed, and chair stand test, The chair stand test was as sensitive and specific as the SPPB test. This study suggests that SPPB is useful for the assessment of renal function overestimation in preoperative cardiovascular surgery patients, as it is non-invasive and does not require equipment.

(3) The sCr elevation rate after ORP was higher in the LOX group than in the APAP group, and the incidence of AKI tended to be higher in the LOX group. Postoperative analgesia was stronger in the LOX group than in the APAP group, and the use rate of epidural PCA and postoperative rescue medication was significantly higher in the APAP group than in the LOX group. Therefore, the administration of APAP after ORP seems to have less of an effect on renal function than LOX, suggesting that the number of APAP doses or the amount per dose should be increased for patients with severe postoperative pain.

In summary, the present study examined the effectiveness and safety of renal function assessment and drug selection to avoid DKI in each disease group to implement optimal therapy for hospitalized patients. We hope that our findings will be useful for renal function assessment and DKI avoidance to improve the quality of treatment.

本論文で使用した略語一覧

ACB	Anticholinergic Cognitive Burden
ACE	angiotensin converting enzyme
ADL	activities of daily living
AKI	acute kidney injury
AKIN	Acute Kidney Injury Network
ALB	albumin
APAP	acetaminophen
ARB	angiotensin 2 receptor blocker
AUC	area under the curve
BCG	Bacillus Calmette-Guerin
BMI	body mass index
BSA	body surface area
CHS	Cardiovascular Health Study
CCr	creatinine clearance
CHI	creatinine height coefficient
CHS	Cardiovascular Health Study
CI	confidence interval
CKD	chronic kidney disease
Cr	creatinine
CSA-AKI	cardiac surgery associated acute kidney injury
Cys-C	cystatin C
DKI	drug-induced kidney injury
EAU	European Association of Urology
eCCr	estimated creatinine clearance

eCCr _(enz)	estimated creatinine clearance based on serum creatinine by enzyme method
eCCr _(jaffe)	estimated creatinine clearance based on serum creatinine by the Jaffe method
eGFR	estimated glomerular filtration rate
eGFR _{cre}	estimated glomerular filtration rate based on serum creatinine
eGFR _{cys}	estimated glomerular filtration rate based on serum cystatin C
GS	Gleason score
Hb	hemoglobin
HbA _{1c}	hemoglobin A _{1c} -national glycohemoglobin standardization program
ICI	immune checkpoint inhibitor
irAE	immune-related adverse events
KDIGO	Kidney Disease Improving Global Outcomes
LOX	loxoprofen
MAE	mean absolute error
ME	mean error
mGFR	modified glomerular filtration rate
NSAIDs	non-steroidal anti-inflammatory drugs
NGAL	Neutrophil gelatinase-associated lipocalin
NRS	numerical rating scale
NYHA	New York Heart Association
PCA	patient-controlled analgesia
PS	performance status
PSA	prostate specific antigen
RAS	renin- angiotensin system

RIFLE	Risk, Injury, Failure, Loss of kidney function, and End-stage kidney disease
RMSE	root mean square error
rTR	reverse translational research
sCr	serum creatinine
sCys-C	serum cystatin C
SPPB	Short Physical Performance Battery
UC	urothelial carcinoma
uCr	urinary creatinine
WBC	white blood cell

目次

第1章 諸言.....	1
第2章 ゲムシタビンとシスプラチンの併用療法を施行された尿路上皮癌患者における Cys- Cに基づく腎機能評価の有用性の検討	7
第1節 患者背景	10
第2節 各 eGFR と mGFR の相関関係の検討	12
第3節 eGFR と mGFR の一致度の検討.....	13
第4節 各種 GFR 推算式/mGFR とクレアチニン身長係数 (CHI) の相関関係の検討....	16
第5節 小括.....	18
第3章 心臓血管外科手術患者における腎機能過大評価に影響する因子の検討.....	20
第1節 患者背景.....	24
第2節 eGFR _{cre} , eGFR _{cys} と血清 Cr, Cys-C との関連性の検討.....	26
第3節 eGFR _{cre} /eGFR _{cys} に関連する因子についての検討.....	27
第4節 小括.....	30
第4章 根治的前立腺全摘除術後疼痛に対するロキソプロフェンとアセトアミノフェンの 安全性ならびに有効性の比較検討－傾向スコアマッチング分析－.....	34

第1節 患者背景.....	41
第2節 術後疼痛と術後鎮痛薬投与後の安全性の検討.....	44
第3節 小括	46
第5章 総括.....	49
第6章 方法.....	56
第1節 対象.....	56
第2節 用語の定義ならびに臨床情報	58
第3節 診断基準.....	60
第4節 評価項目.....	60
第5節 統計解析.....	62
参考文献.....	64

第1章 緒言

2023年に公表された「日本の将来推計人口」において、日本の総人口は2070年には1億2,615万人から8,700万人まで減少する中で、総人口に占める65歳以上の人口の割合である高齢化率は2020年の28.6%から2070年には38.7%まで上昇することが推算されている¹。腎機能は加齢により低下することが知られており²、人口の高齢化に伴い慢性腎臓病（CKD）患者の増加が予想されている。CKDは糸球体濾過量（GFR）が 60 mL/min/1.73m^2 未満または、蛋白尿・血尿などが3か月以上持続する状態であり、本邦のCKD患者数は約1,330万人と推計され、成人の8人に1人がCKD患者に該当する³。なお、GFRとは糸球体のネフロンの濾過量を合計したものであり、ネフロンの減少に伴いGFRは減少することから、GFRを腎機能として評価することができる。GFRを評価する際には、糸球体で100%が濾過され、かつ尿細管で分泌ならびに再吸収されないイヌリンを用いたイヌリンクリアランスがGFR評価のゴールドスタンダードとされているが、測定には、イヌリンの投与が必要で手順が煩雑なことから、日常臨床では、内因性物質であるクレアチニン（Cr）を用いたクレアチンクリアランス（CCr）の測定が一般的である。CCrの測定方法には、24時間蓄尿を用いて測定する実測クレアチンクリアランス（mCCr）と血清Cr（sCr）を用いた推定CCr（eCCr）があるが、臨床では、すべての患者に対する24時間蓄尿は現実的ではないため、eCCrで代用されることが多い。なお、Crは近位尿細管から分泌されるため、CCrは、イヌリンクリアランスに基づくGFRよりも20~30%高値であり、日本人では、 $GFR = 0.715 \times mCCr (\text{mL/min})$ で近似される⁴。

Crは分子量 113 g/mol の小分子で、クレアチンの代謝産物として産生され、その大部分が腎臓から排泄される。クレアチンは生体内プール 100~120 g から 1 日当たり約 1%が Cr に代謝される⁵。生体内での Cr の産生速度は安定しており、主に糸球体を介して一定量が濾過されるが、尿細管での再吸収を受けないため、sCr の変化は GFR の変動を反映する。また、Cr 産生量は筋肉量に依存するため、同じ腎機能でも sCr の値には個人差があり、筋肉量の少ない高齢者や女性、低栄養、四肢切断患者などでは、sCr が低値になることから注意が必要である (Fig. 1)⁶。

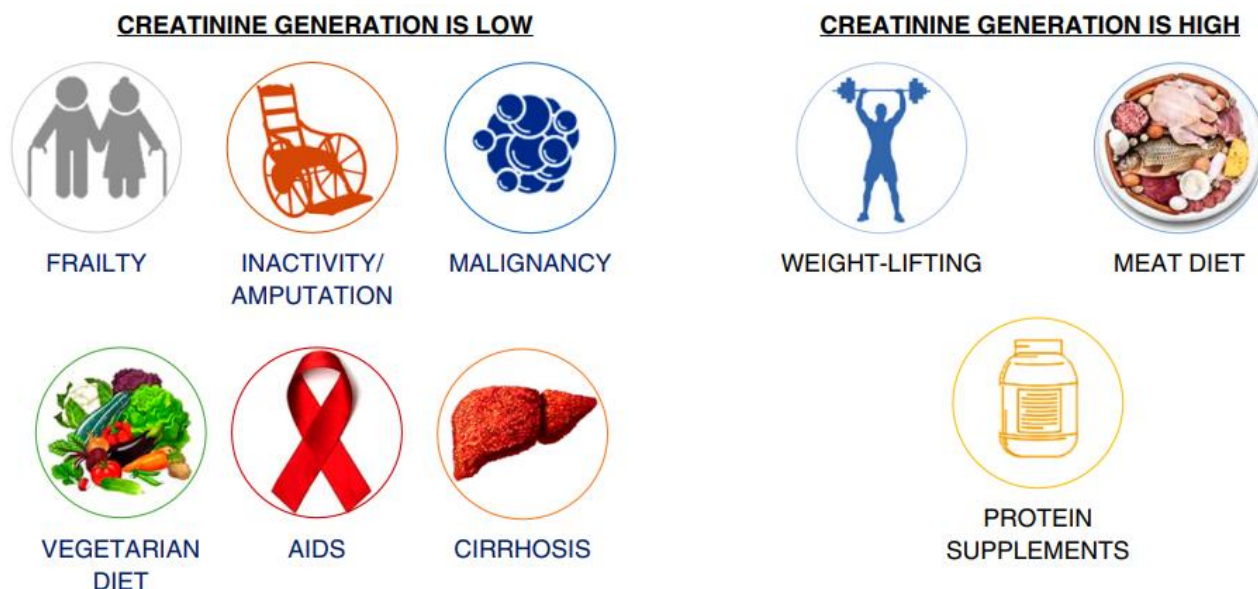


Fig.1 Clinical scenarios in which serum creatinine is likely influenced by non-GFR factors⁶
AIDS acquired immunodeficiency syndrome.

加えて、トリメトプリムなどの薬物を服用する患者では、Cr の尿細管分泌が阻害され sCr が上昇する、見かけ上の sCr 上昇も知られており、腎機能評価時には併用薬についても注意が必要である (Fig. 2)⁶⁻⁹。

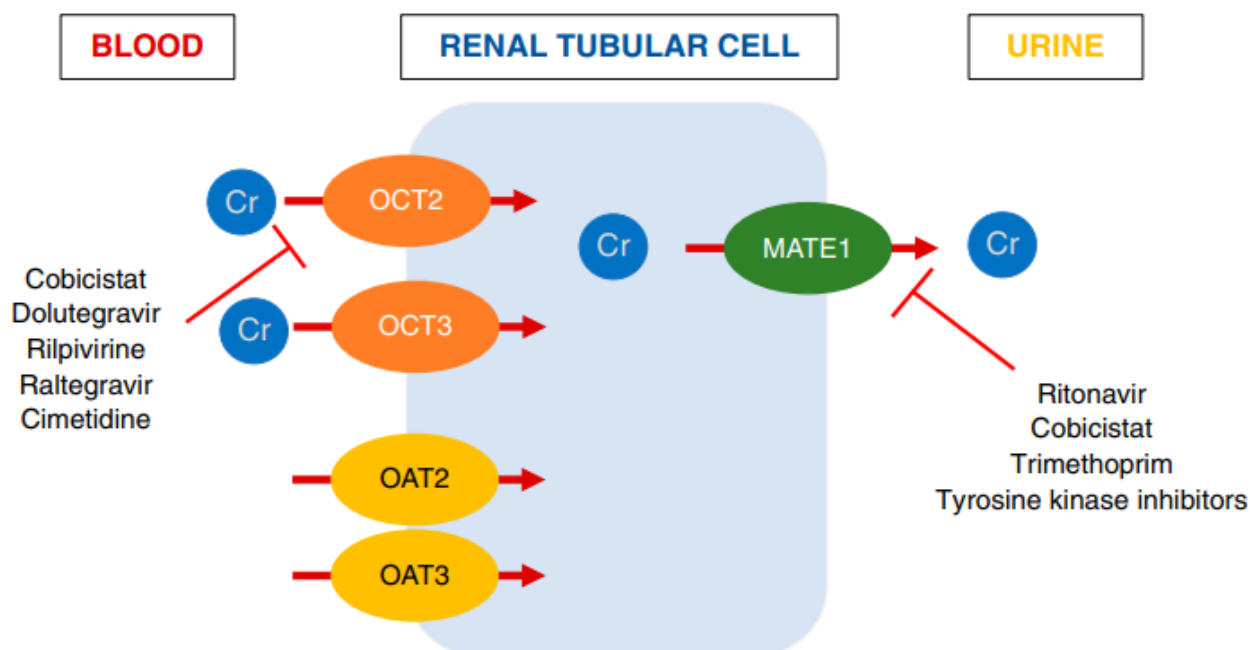


Fig.2 Drug effects on kidney tubular creatinine secretion⁶⁻⁹

OCT organic cation transporter, *MATE* multidrug and toxin extrusion.

Cr 以外に腎機能評価に用いられる内因性物質としてシスタチン C (Cys-C) が挙げられる。Cys-C は、全身の有核細胞から産生される 13 kDa の低分子蛋白であり、血漿中でタンパクとは結合せず、腎臓の糸球体で濾過され、近位尿細管で再吸収後にアミノ酸に分解されるため、血中に再循環しない。血清 Cys-C (sCys-C) は、腎機能低下に伴い増加し、優れた GFR のマーカーとして知られている。一方で、保険診療では 3 ヶ月に 1 度しか測定できないことや eGFR 15mL/min/1.73m² 未満の末期腎機能障害患者では、sCys-C の増加が頭打ちになるため、注意が必要である (Fig.3) ¹⁰。

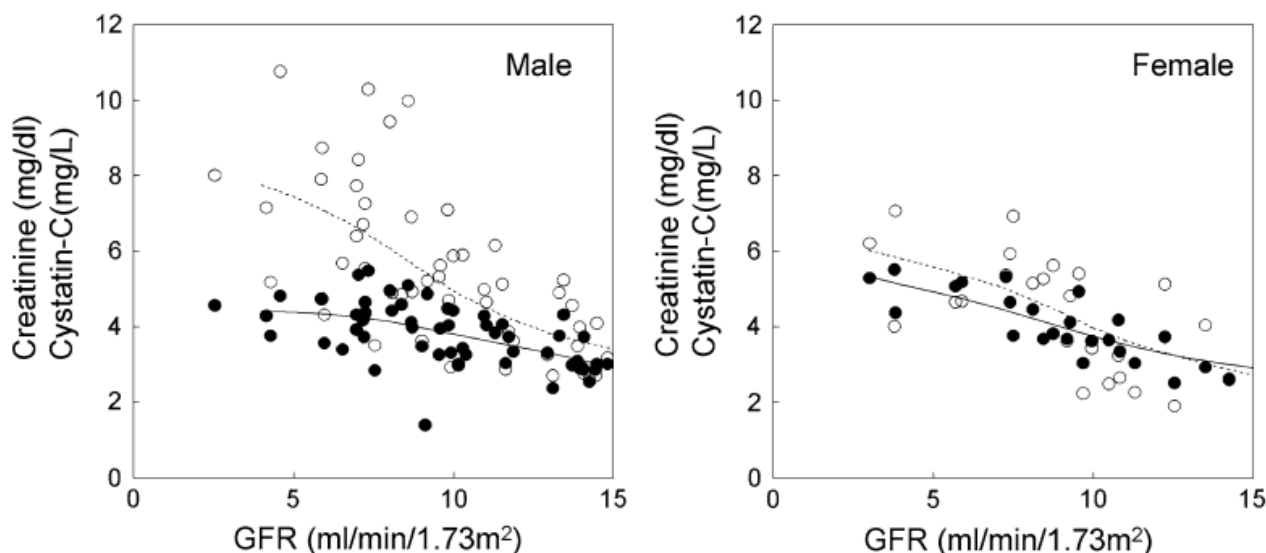


Fig.3 Serum concentrations of creatinine and cystatin C in subjects with GFR under 15 ml/min/1.73 m².¹⁰ Unlike serum creatinine (open circle), serum cystatin C (closed circle) did not increase as much in association with reduction of GFR in subjects with GFR under 15 ml/min/1.73 m². *GFR* glomerular filtration rate.

sCr ならびに sCys-C に関して、腎機能の変動以外で影響を与える因子を Table1 に示す。

sCys-C は甲状腺機能、直腸癌や悪性黒色腫などの一部の癌、ヒト免疫不全症ウイルス感染症、ステロイドなどの薬剤の影響を受けることが報告されているが、一定の見解が得られていないことについても注意が必要である¹¹⁻¹⁶。

Table1 Non-GFR determinants of Cr and Cys-C¹¹⁻¹⁶

Cr	Cys-C
Muscle mass/physical activity	Steroids
Dietary protein intake	Thyroid dysfunction
Functional status (<i>i.e.</i> , frailty)	Cancer
Factors affecting tubular creatinine secretion (<i>e.g.</i> , medications)	

Cr creatinine, *Cys-C* cystatin C.

CKD 患者は、動脈硬化、高血圧、糖尿病、脂質異常症などの生活習慣病と密接に関連することから数多くの薬物を服用している。多くの薬剤は主に腎臓から排出される腎排泄型の薬剤であり、特に CKD 患者では、腎排泄型薬剤の血中濃度が上昇するため、薬剤性腎障

害 (DKI) のリスクが高まる。DKI は、薬剤性腎障害診療ガイドライン 2016 で「薬剤の投与により、新たに発症した腎障害、あるいは既存の腎障害のさらなる悪化を認める場合」と定義され、平成 21～23 年度・厚生労働科学研究腎疾患対策事業「CKD の早期発見・予防・治療標準化・進展阻止に関する調査研究」では、DKI を契機とした入院は全入院患者のうち 0.935% であり、DKI の予防的介入の必要性が示唆されている¹⁷。CKD 患者の薬物療法では、用量過多による DKI を予防するために、個々人の腎機能に応じた用法用量の設定ならびに処方適正化を行うことが必要であり、薬剤師の積極的な関与が望まれている。

以上のように、入院患者へ薬剤師が処方適正化に介入することは、DKI 予防に対して臨床、極めて重要であり、情報の蓄積が望まれる。本研究では、入院患者に対する適切な腎機能評価に基づく薬物療法の実践を目的とし、各疾患群に対する適切な腎機能評価ならびに DKI を回避するような薬剤選択の有効性と安全性について検討した。具体的には、1) 癌化学療法における適切な腎機能評価に伴う DKI の未然回避、2) 心臓血管外科手術患者の腎機能の過大評価に影響する因子の探索、3) 前立腺全摘除術後の鎮痛薬が術後の腎機能に与える影響と有効性の評価について、それぞれ臨床的に検討した。

抗悪性腫瘍薬の中で、白金製剤は DKI を発現することが広く知られており、中でもシスプラチンによる DKI が多く報告されている。シスプラチンは腎排泄型薬剤であり、安全な癌化学療法の実施には、シスプラチンの正確な腎機能評価に基づく適応患者の選定ならび

に用量調節が必要である。そこで第 2 章では、シスプラチン、ゲムシタビン療法を行う尿路上皮癌（UC）患者を対象に、sCr と sCys-C を用いた腎機能評価について比較し、シスプラチンの適切な用量調整による DKI を未然に回避できるか否かについて検討した。

心臓血管外科手術においては、術前の腎機能低下が術後の合併症と関連していることから、術前の腎機能の過大評価は術後合併症予測の過小評価に繋がる恐れがある。そこで、第 3 章では、心臓血管外科手術患者の術前の腎機能過大評価に影響する因子の検討を行った。

平成 21～23 年度・厚生労働科学研究腎疾患対策事業「CKD の早期発見・予防・治療標準化・進展阻止に関する調査研究」において DKI の原因薬剤で頻度の高い薬剤として非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）が挙げられた¹⁷。第 4 章では前立腺全摘除術後の術後鎮痛薬について代表的な NSAIDs であるロキソプロフェン（LOX）とアセトアミノフェン（APAP）の腎機能に関する安全性ならびに有効性について比較した。

第 2 章 ゲムシタビンとシスプラチンの併用療法を施行された尿路上皮癌患者における

Cys-C に基づく腎機能評価の有用性の検討

本章の研究背景

UC の 90%程度は膀胱癌であり、5～10%が腎盂尿管癌であると報告されている¹⁸⁻²⁰。「全国がん罹患データ」によると、UC は他の悪性腫瘍と同様に高齢者に好発し、膀胱癌の罹患率ならびに死亡率は男性で高い²¹。「膀胱がん診療ガイドライン 2019 年度版」では、膀胱癌の標準治療として非筋層浸潤性膀胱癌には、経尿道的膀胱腫瘍切除術と再発予防のための BCG 膀胱内注入療法が選択され、シスプラチンが使用可能な筋層浸潤性膀胱癌に対しては、膀胱全摘ならびにシスプラチンをベースとした周術期化学療法、転移性膀胱癌に対しては、1 次治療ではシスプラチンをベースとした化学療法の良好な治療効果が、カルボプラチンをベースとした化学療法と比較して得られていることから、膀胱癌の診療ではシスプラチンの使用可能な患者の選別が重要となる²²。

腎盂尿管癌は、膀胱癌と同じ UC であり、危険因子や全身化学療法の治療方法は共通しているものの、診療に関するエビデンスは限られる。本邦の「全国がん罹患データ」によると、腎盂尿管癌においても膀胱癌と同様に罹患率ならびに死亡率には性差が存在し、男性で罹患率ならびに死亡率が高い²³。なお、腎盂尿管癌の組織型のほとんどが UC であるが、非 UC として扁平上皮癌、腺癌、神経内分泌癌などがある。腎盂尿管癌の分類は、膀胱癌と同様に非浸潤性乳頭状 UC、尿路上皮内癌、浸潤性 UC に分類され、異型度の評価は腫瘍の構造および細胞異型の程度により低異型度、高異型度の 2 つに分けられる。なお、

腎盂尿管癌の外科的治療の標準術式は腎尿管全摘除術であるが、術後の CKD の進行ならびに腎機能の悪化により、アジュバント療法でシスプラチン不適応となる症例も報告されており、可能な症例には腎温存手術を考慮することが推奨されている^{24,25}。そのため、欧州泌尿器科学会 (EAU) ガイドラインでは、病理診断結果・病期などの所見を元に Low-risk, High-risk に分類し、Low-risk であれば積極的に腎温存手術を選択し、High-risk であれば根治的治療である腎尿管全摘除術を考慮すべきとされている^{26,27}。なお、腎尿管全摘除術後のゲムシタビン+シスプラチンあるいはゲムシタビン+カルボプラチン療法の3年非再発率は71%であり、経過観察群の46%と比べて高く、アジュバント療法の実施が推奨されている²⁸。また、進行・再発性の腎盂尿管癌の治療は、発生頻度が膀胱癌より低く、エビデンスが少ないことから、同じ UC である膀胱癌に準じた治療を行うことが一般的であり、1次化学療法としてゲムシタビン+シスプラチン療法が選択される。

しかしながら、UC 患者の 40%から 50%は腎機能低下が認められることから、実臨床ではシスプラチンの使用が難しい患者が多く存在する²⁹。一般的に、シスプラチン不適格症例は (1) パフォーマンスステータス (PS) 2 以上、(2) CCr 60 mL/min 未満、(3) グレード 2 以上の難聴、(4) グレード 2 以上の末梢神経障害、(5) ニューヨークの心臓協会 (NYHA) III度の心機能障害を 1 つ以上有する症例とされる³⁰。また、シスプラチンには腎毒性があるため、腎機能に応じた減量が推奨される³¹。したがって、シスプラチン適応患者の選定ならびにシスプラチンを有効かつ安全に投与するためには、腎機能の正確な評価が不可欠となる。

GFR の測定にはイヌリンクリアランスがゴールドスタンダードとなっているが、患者にイヌリンを投与する必要があるため、代替方法には、尿中クレアチニン (uCr) と sCr の両方を用いて算出する mCCr が挙げられる。しかし、uCr の測定に 24 時間蓄尿が必要であるため、日常診療で腎機能を評価する際は、採血のみで測定可能な sCr から推定する eGFR が利用されることが多い。ただし、sCr は、筋肉量、加齢、タンパク質摂取量などの腎機能以外の要因に影響され、筋肉量が少ない患者では、sCr から算出された eGFR が真の GFR を過大評価する可能性があり³²、実臨床では、より簡便で正確な腎機能の推定方法が求められる。Cys-C はすべての有核細胞に発現している内因性のシステインプロテアーゼ阻害物質であり³³、sCys-C は、筋肉量、年齢、人種、性別、炎症の影響をほとんど受けない³⁴。先行研究では、sCys-C は sCr と比較して優れた GFR マーカーであることが示されている^{35,36}。ただし、sCys-C は甲状腺機能障害、ステロイドやシクロスポリンなどの薬剤の影響を受け^{16,37}、メラノーマなどのいくつかの種類のがん患者で上昇することが報告されている³⁸。したがって、癌による sCys-C の上昇は、eGFR に影響を与え、真の GFR の過小評価につながる可能性がある。

以上の背景より、本章では、UC 患者における sCys-C を用いた eGFR の精度を評価し、UC 治療における sCys-C の臨床的有用性を評価することを目的として検討を行った。

第1節 患者背景

対象者の患者背景を Table 2 に示す。平均年齢は 71.0 ± 14.0 歳，男性の割合は 66.7%，mGFR，eGFR_{cre}，eGFR_{cys}，酵素法での推定 CCr [eCCr_(enz)]ならびに Jaffe 法での推定 CCr [eCCr_(jaffe)]の平均値はそれぞれ 51.6 ± 18.6 mL/min/1.73m²， 52.3 ± 12.1 mL/min/1.73m²， 52.1 ± 16.6 mL/min/1.73m²， 57.6 ± 14.5 mL/min/1.73m²， 47.7 ± 11.0 mL/min/1.73m² であった。

Table 2 Clinical characteristics of the subjects

	UC (n = 18)
Age (years)	71.0 ± 14.0
Male (%)	12 (66.7)
Height (m)	1.62 ± 0.07
Weight (kg)	59.8 ± 12.7
BMI (kg/m ²)	22.7 ± 3.8
BSA (m ²)	1.63 ± 0.18
Laboratory variables	
Serum albumin (g/dL)	3.62 ± 0.40
Serum Cr (mg/dL)	1.03 ± 0.20
Serum Cys-C (mg/L)	1.34 ± 0.30
uCr (mg/kg/day)	16.5 ± 4.0
mGFR (mL/min/1.73m ²)	51.6 ± 18.6
eGFR _{cre} (mL/min/1.73m ²)	52.3 ± 12.1
eGFR _{cys} (mL/min/1.73m ²)	52.1 ± 16.6
eCCr _(enz) (mL/min/1.73m ²)	57.6 ± 14.5
eCCr _(jaffe) (mL/min/1.73m ²)	47.7 ± 11.0
eGFR _{cre} /mGFR	1.10 ± 0.49
eGFR _{cys} /mGFR	1.05 ± 0.26
eCCr _(enz) /mGFR	1.19 ± 0.42

eCCr _(jaffe) /mGFR	0.99 ± 0.30
TMN stage	
Any T, any N, M0, (%)	14 (77.8)
Any T, any N, M1, (%)	3 (16.7)
Any T, any N, Mx, (%)	1 (5.5)

Data are expressed as means ± SD and number (percentage) of patients as appropriate. *BMI* body mass index, *BSA* body surface area, *Cr* creatinine, *Cys-C* cystatin C, *eCCr_(enz)* estimated creatinine clearance based on serum creatinine by enzyme method, *eCCr_(jaffe)* estimated creatinine clearance based on serum creatinine by the Jaffe method, *eGFR_{cre}* estimated glomerular filtration rate based on creatinine, *eGFR_{cys}* estimated glomerular filtration rate based on cystatin C, *mGFR* modified estimated glomerular filtration rate, *UC* urothelial carcinoma, *uCr* urine creatinine.

第2節 各 eGFR と mGFR の相関関係の検討

本節では、mGFR と各 GFR 推算式である eGFR_{cre}, eGFR_{cys}, eCCr_(enz), eCCr_(jaffe)との相関関係を検討した。mGFR は eGFR_{cre} ($r=0.619$), eGFR_{cys} ($r=0.898$), eCCr_(enz) ($r=0.775$), eCCr_(jaffe) ($r=0.778$) とそれぞれ有意な正の相関を認めた (Fig. 4A-D)。

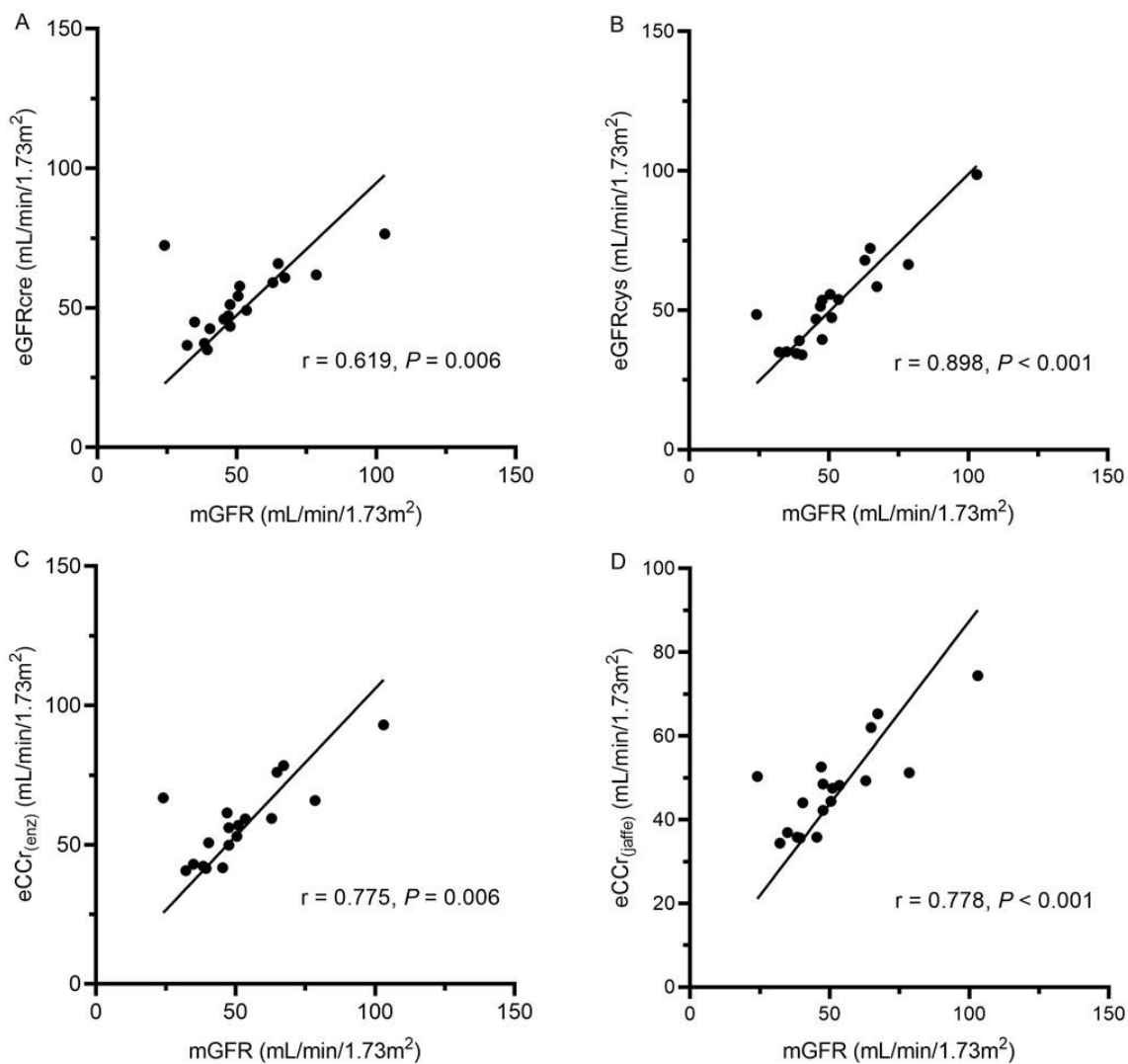


Fig. 4 Correlation plots of eGFR_{cre} (A), eGFR_{cys} (B), eCCr_(enz) (C) and eCCr_(jaffe) (D) with mGFR. eGFR estimated glomerular filtration rate based on serum creatinine, mGFR modified glomerular filtration rate, eGFR_{cys} estimated glomerular filtration rate based on serum cystatin C, eCCr_(enz) estimated creatinine clearance based on serum creatinine by enzyme method, eCCr_(jaffe) estimated creatinine clearance based on serum creatinine by the Jaffe method.

第3節 eGFR と mGFR の一致度の検討

本節では、mGFR と各 GFR 推算式の eGFR_{cre}, eGFR_{cys}, eCCr_(enz), eCCr_(jaffe) との一致度を Bland-Altman プロットで評価した。mGFR と各 GFR 推算式の差、つまり eGFR_{cre} - mGFR, eGFR_{cys} - mGFR, eCCr_(enz) - mGFR, eCCr_(jaffe) - mGFR は、それぞれ 0.72 [95%信頼区間 (CI), -27.9, 29.3], 0.54 (95% CI, -15.5, 16.6), 5.98 (95% CI, -17.0, 29.0), 3.90 (95% CI, -19.6, 27.4) であった (Fig. 5A-D)。また、eGFR_{cre}, eGFR_{cys} ならびに eCCr_(enz) のデータのほとんどは 95%CI 内にあり、mGFR との一致度は良好であった。次に、mGFR と各 GFR 推算式の eGFR_{cre}, eGFR_{cys}, eCCr_(enz), eCCr_(jaffe) とのバイアス及び誤差を Table 3 に示す。eGFR_{cre} ならびに eGFR_{cys} のバイアスは、eCCr_(enz) や eCCr_(jaffe) と比較して有意に小さかった。また、eGFR_{cys} の平均誤差 (ME), 平均絶対誤差 (MAE), 平均二乗誤差 (RMSE) は、他の GFR 推算式と比較して最も小さかった。

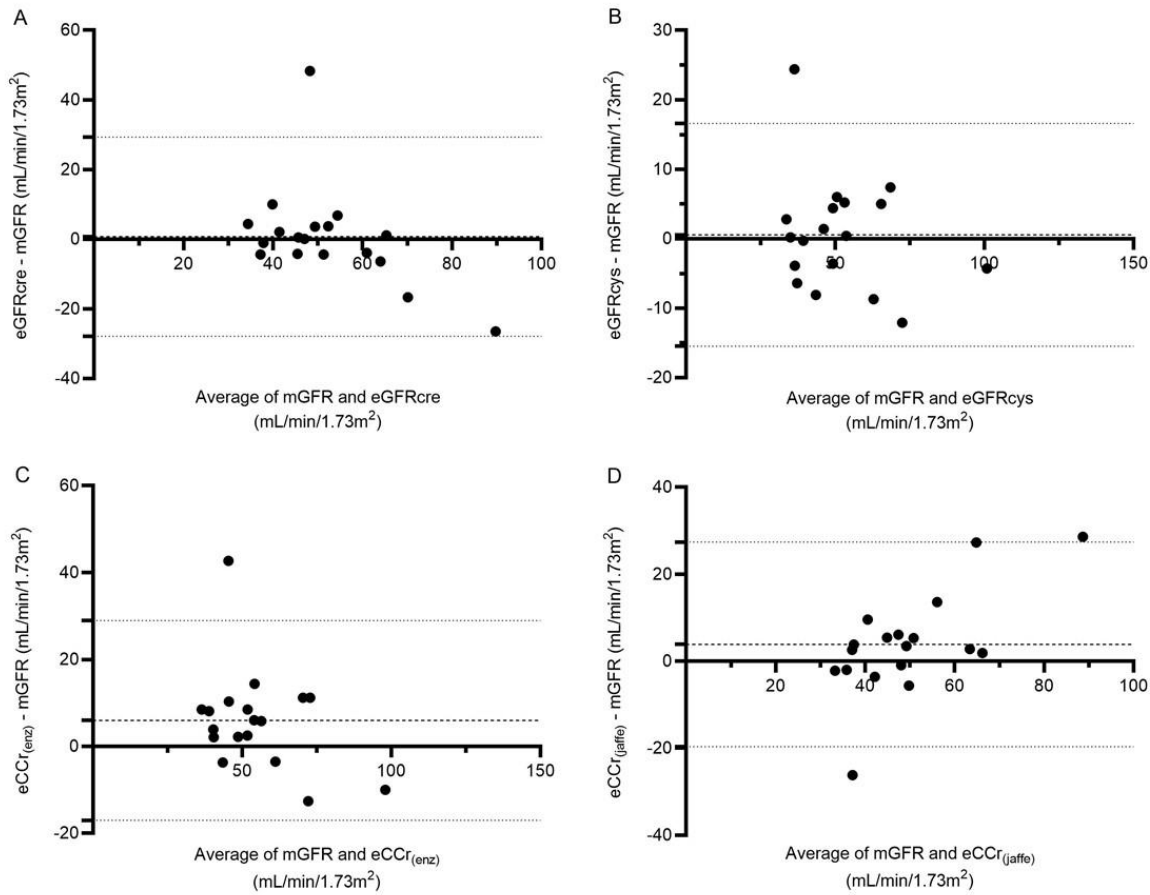


Fig. 5 Bland-Altman plots of eGFR_{cre} (A), eGFR_{cys} (B), eCCr_(enz) (C) and eCCr_(jaffe) (D) with mGFR. The dotted and dashed lines represent the means and 95% confidence intervals of the difference between two values, respectively. *mGFR* modified glomerular filtration rate, *eGFR* estimated glomerular filtration rate based on serum creatinine, *eGFR_{cys}* estimated glomerular filtration rate based on serum cystatin C, *eCCr_(enz)* estimated creatinine clearance based on serum creatinine by enzyme method, *eCCr_(jaffe)* estimated creatinine clearance based on serum creatinine by the Jaffe method.

Table 3 Performance of estimated glomerular filtration rate equations

	eGFRcre	eGFRcys	eCCr _(enz)	eCCr _(jaffe)
Bias (mL/min/1.73m ²)	0.72 ± 14.60 ^{a, b}	0.54 ± 8.19 ^{a, b}	5.98 ± 11.75	3.90 ± 12.00
ME (mL/min/1.73m ²)	-0.7	-0.5	-6.0	3.9
MAE (mL/min/1.73m ²)	8.2	5.8	9.3	8.4
RMSE (mL/min/1.73m ²)	14.2	8.0	12.9	12.3

Data are expressed as the mean ± SD.

^a $P < 0.001$ versus eCCr_(enz) by Tukey test; ^b $P < 0.001$ versus eCCr_(jaffe) by Tukey test. eCCr_(enz) estimated creatinine clearance based on serum creatinine, eCCr_(jaffe) estimated creatinine clearance based on serum creatinine by the Jaffe method, eGFRcre estimated glomerular filtration rate based on serum creatinine, eGFRcys estimated glomerular filtration rate based on serum cystatin C, MAE mean absolute error, ME mean error, RMSE root mean square error.

第4節 各種 GFR 推算式/mGFR とクレアチニン身長係数 (CHI) の相関関係の検討

CHI は実測 uCr 排泄量と理想 uCr 排泄量の比であり、除脂肪体重すなわち筋肉量を反映することが知られている³⁹。そこで、本節では eGFR_{cre}/mGFR, eGFR_{cys}/mGFR, eCCr_(enz)/mGFR, eCCr_(jaffe)/mGFR と CHI との相関関係について検討した。各種 GFR 推算式/mGFR において、eGFR_{cre}/mGFR, eGFR_{cys}/mGFR, eCCr_(enz)/mGFR, eCCr_(jaffe)/mGFR と CHI の相関係数は、それぞれ-0.839, -0.745, -0.731, -0.741 と負の相関を認めた (Fig. 6)。

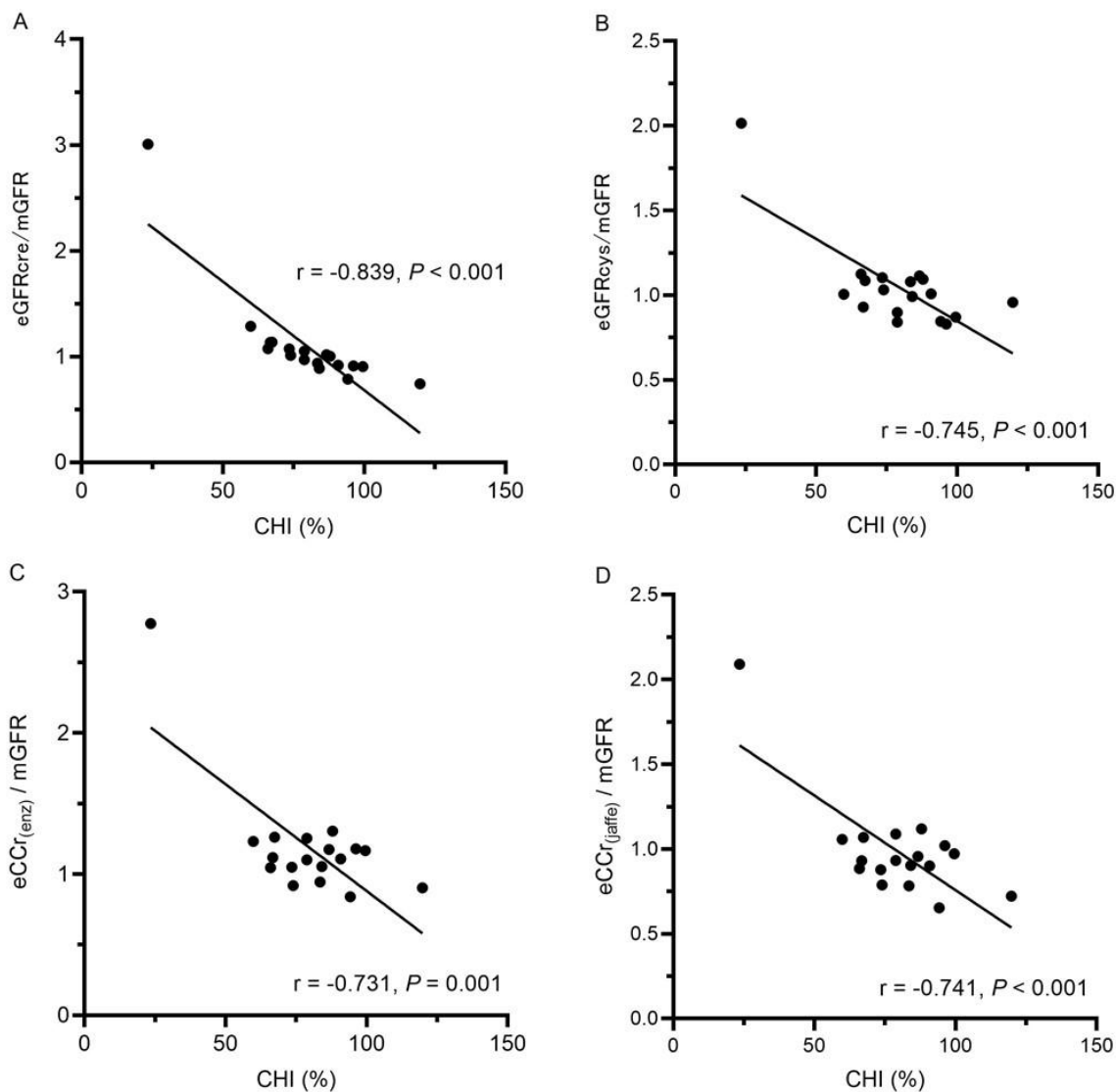


Fig. 6 Correlation plots of eGFR_{cre}/mGFR (A), eGFR_{cys}/mGFR (B), eCCr_(enz)/mGFR (C) and eCCr_(jaffe)/mGFR (D) with CHI
eGFR_{cre} estimated glomerular filtration rate based on serum creatinine, mGFR modified glomerular

filtration rate, $eGFR_{cys}$ estimated glomerular filtration rate based on serum cystatin C, $eCCR_{(enz)}$ estimated creatinine clearance based on serum creatinine, $eCCR_{(jaffe)}$ estimated creatinine clearance based on serum creatinine by the Jaffe method.

第5節 小括

本研究では、UC 患者において eGFR_{cys} が mGFR と最も強い相関を示した。さらに、eGFR_{cys} は mGFR とのバイアスと誤差が最も小さく、mGFR との整合性が高い GFR 推算式と考えられた。したがって、UC 患者においては、末梢血の採血のみで GFR を推定する場合、eGFR_{cys} が有用な指標となることが示唆された。

eGFR_{cre} は日常診療で多く用いられているが、sCr は筋肉量に影響を受けることから、eGFR_{cre} は筋肉量の少ない患者（例えば、サルコペニアの高齢患者）では真の GFR を過大評価する危険性がある^{32,40}。泌尿器癌患者では、フレイルの割合が 49% と高いことが報告されており⁴¹、sCr のみで腎機能を評価することは、GFR を過大評価する危険性が懸念される。一方で、sCys-C は筋肉量の影響をほとんど受けなため^{34,40}、eGFR_{cys} が筋肉量低下による GFR を過大評価する可能性は低いと考えられる。事実、本検討結果では、eGFR_{cre}/mGFR は CHI と強く相関した一方で、eGFR_{cys}/mGFR と CHI の相関は弱かった。また、eGFR_{cys} の mGFR とのバイアス、ME、MAE、RMSE は、全ての GFR 推算式の中で最も小さく、eGFR_{cys} と mGFR の一致度が最も高かった。したがって、UC 患者の腎機能評価には、eGFR_{cre} よりも eGFR_{cys} が推奨されると考えられた。

先行研究では、様々な癌患者を対象に sCys C 値と GFR の相関が調査されてきた⁴²。先行研究のシステマティックレビューでは、化学療法による腎機能障害の早期発見に sCys-C が sCr よりも優れていることが示されているが⁴³、eGFR_{cys} は、一部の癌患者においてイヌリンクリアランスに基づく GFR と比べて、過小評価されることが報告されている⁴⁴。そ

の一方で、精巣がん患者では、eGFRcys が腎機能を過大評価する可能性があることや⁴⁵、
卵巣がん患者では eGFRcys が信頼性に乏しいことが報告されている⁴⁶。したがって、本研
究結果は、あくまで UC 患者において、sCys-C が sCr よりも正確に GFR を推定できること
を示唆する結果であると考えられる。

他の先行研究では、術前の sCys-C が上部 UC 患者の生命予後予測因子であることが示さ
れている⁴⁷。そのメカニズムは明らかにされていないが、sCys-C が腫瘍細胞の浸潤、移動、
および転移に重要な役割を果たしているカテプシンを不活性化することが報告されている
^{80, 49}。本研究では、遠隔転移を有する UC 患者の割合は 16.7%と少なかったが、遠隔転移
や浸潤を有する UC 患者では sCys-C が上昇する危険性も考えられるため、この点に関して
はさらなる検討が必要である。

以上、本章では、UC 患者における腎機能の評価に際し、eGFRcys が mGFR と最も近似
した。したがって、UC 患者では、eGFRcys は、sCr から算出された GFR 推定式よりも腎機
能を正確に評価することが可能であると考えられた。実臨床においては mCCr を用いて算
出される mGFR は 24 時間の蓄尿を必要とするため測定が容易ではないが、末梢血で測定
できる eGFRcys は、UC 患者において mGFR に代わる有用な指標となり得る。

本研究結果は、UC 患者の腎機能評価を行う上で、末梢血で測定できる eGFRcys の有用
性を示す重要な知見である。

第3章 心臓血管外科手術患者における腎機能の過大評価に影響する因子の検討

本章の研究背景

心臓手術関連急性腎障害 (CSA-AKI) は心臓血管外科周術期の一般的かつ重要な合併症であり、患者の体液管理を困難にするだけでなく、短期・長期な予後に影響することが報告されている⁵⁰⁻⁵²。CSA-AKI は心臓血管外科手術の周術期に 5~42%で発症し、周術期管理に影響を与えることが報告されている⁵⁰⁻⁵²。また、CSA-AKI は周術期死亡率を 3~8 倍上昇させ、ICU 入室期間と入院期間を延長させることから、医療費の増加にも繋がる⁵⁰。CSA-AKI に関しては、これまで多くの定義・診断方法が報告されている。一般的に CSA-AKI は sCr のベースラインから上昇で定義されるが、sCr は GFR の低下から数日遅れて上昇することが知られており⁵³、RIFLE 基準や AKIN 基準に採用されている 48 時間の判定期間では CSA-AKI の過小評価に繋がる危険性がある。一方、KDIGO 基準は sCr がベースラインから上昇する期間の基準が 7 日間であることから、CSA-AKI の検出や死亡率予測に関しての良好な信頼性が報告されている⁵⁴。したがって、心臓血管外科手術を受けてから 7 日間以内に KDIGO 基準を満たす患者を CSA-AKI と定義することが一般的に推奨されている (Table 4)⁵⁰。

CSA-AKI の発症には、術中・術後の腎灌流低下、虚血再灌流障害、神経内分泌性因子の活性化、炎症、酸化ストレス、腎毒性物質、機械的要因など複数の経路が複雑に関与する。CSA-AKI 発症に関連する因子を Fig. 7 に示す。過去の研究において、加齢に伴い CSA-AKI のリスクが上昇し⁵⁵、術前 sCr や Stage G3・G4 の CKD が CSA-AKI 発症率と関連するこ

とが報告されている⁵⁶。術前の腎機能の過大評価は、CSA-AKI 発症リスクの過小評価に繋がる恐れがあることから、術前の適切な腎機能評価が重要となる。

Table 4 criteria for the diagnosis of CSA-AKI⁵⁷⁻⁵⁹

		RIFLE		AKIN		KDIGO	
		GFR or sCr	Urine output	sCr	Urine output	sCr	Urine output
Definition				> 0.3mg/dL increase or 1.5-fold from baseline (within 48 hr)	< 0.5 mL/kg/hr for more than 6 hr	> 0.3mg/dL increase (within 48 hr) or 1.5-fold from baseline (within 7 days)	< 0.5 mL/kg/hr for more than 6 hr
Stage							
	Risk	1.5-fold from baseline or GFR decrease >25%	< 0.5 mL/kg/hr for more than 6 hr	Stage 1 1.5- to 2-fold from baseline	> 0.3mg/dL increase or < 0.5 mL/kg/hr for more than 6 hr	> 0.3mg/dL increase or 1.5- to 2-fold from baseline	< 0.5 mL/kg/hr for more than 6 hr
	Injury	2-fold from baseline or GFR decrease >50%	< 0.5 mL/kg/hr for more than 12 hr	Stage 2	2- to 3-fold from baseline < 0.5 mL/kg/hr for more than 12 hr	2- to 3-fold from baseline	< 0.5 mL/kg/hr for more than 12 hr
	Failure	3-fold from baseline or GFR decrease >75% or > 4.0mg/dL increase	< 0.3 mL/kg/hr for 24 hours or anuria for 12 hr	Stage 3	> 4.0mg/dL increase or > 3-fold from baseline	< 0.3 mL/kg/hr for 24 hours or anuria for 12 hr or > 4.0mg/dL increase or > 3-fold from baseline or initiation of renal replacement therapy	< 0.3 mL/kg/hr for 24 hours or anuria for 12 hr

RIFLE Risk, Injury, Failure, Loss of kidney function, and End-stage kidney disease *AKIN* Acute Kidney Injury Network *KDIGO* Kidney Disease Improving Global Outcomes.

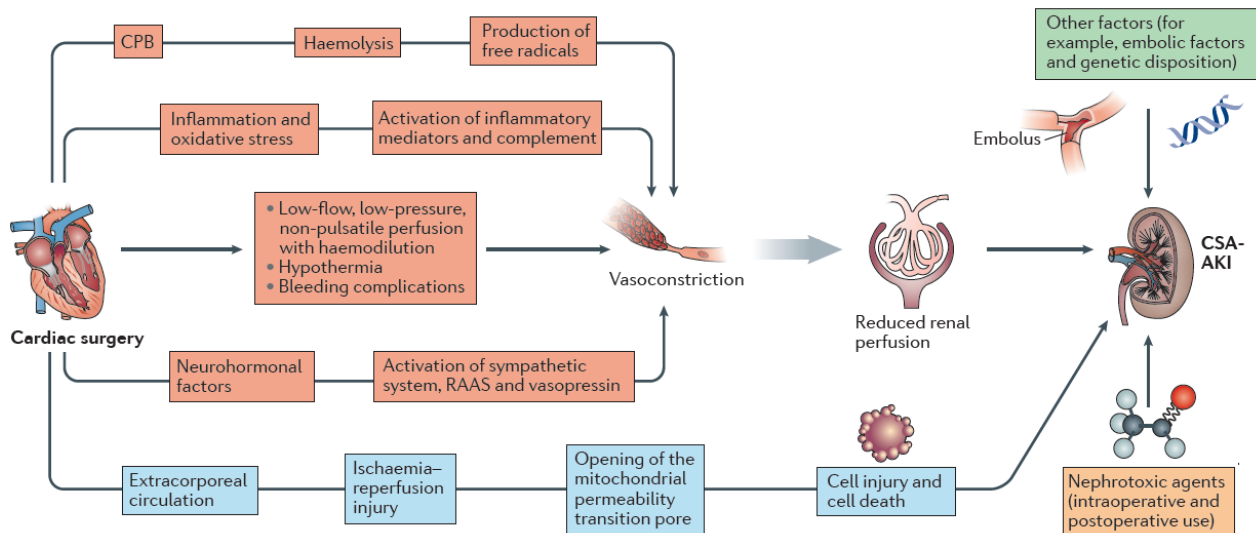


Fig. 7 Potential pathophysiological pathways in CSA-AKI⁵⁰
 CSA-AKI cardiac surgery associated acute kidney injury.

以上の背景より，本章では，心臓血管外科手術前の腎機能評価として，**eGFR_{cre}** ならびに **eGFR_{cys}** を比較し，腎機能の過大評価に影響を与える因子を検討した。

第1節 患者背景

心臓血管外科手術患者 88 名の患者背景を Table 5 に示す。男性の割合は 76.1%で、平均年齢は 71.7 ± 9.3 歳であった。eGFR_{cre}, eGFR_{cys}, eGFR_{cre}/eGFR_{cys} の平均値は、それぞれ 58.6 ± 18.5 mL/min/1.73 m², 60.2 ± 19.0 mL/min/1.73 m² および 0.99 ± 0.17 であった。

Table 5 Patients' characteristics

Characteristic	Value (n = 88)
Age (years)	71.7 ± 9.3
Male (%)	67 (76.1)
Height (m)	1.62 ± 0.09
Weight (kg)	64.5 ± 11.9
BMI (kg/m ²)	24.4 ± 3.9
Hypertension (%)	76 (86.4)
Hyperuricemia (%)	22 (25.0)
Diabetes mellitus (%)	37 (42.0)
Laboratory variables	
WBC (× 10 ³ /μL)	6.2 ± 1.5
Hb (g/dL)	13.3 ± 1.9
PLT (× 10 ⁴ /μL)	18.4 (9.2-39.0)
ALB (g/dL)	4.04 ± 0.41
HbA _{1c} (%)	6.0 (4.5-8.2)
Serum creatinine (mg/dL)	1.01 ± 0.35
eGFR _{cre} (mL/min/1.73m ²)	58.6 ± 18.5
Serum cystatin C (mg/L)	1.21 ± 0.37
eGFR _{cys} (mL/min/1.73m ²)	60.2 ± 19.0
eGFR _{cre} / eGFR _{cys}	0.99 ± 0.17
eGFR _{cre} / eGFR _{cys} > 1.2 (%)	10 (11.4)
Total medications consumed	7.6 ± 3.7
Benzodiazepines (%)	9 (10.2)
Anticholinergic burden score	0 (0-6)
SPPB score	12 (1-12)
Standing balance test	4 (0-4)
Walking speed test	4 (1-4)
Chair stand test	4 (0-4)

CHS score	1 (0-5)
Walking speed (m/s)	0.97 ± 0.25
Average grip strength (kg)	27.0 ± 8.8
Operative procedure (%)	
Coronary artery bypass graft	10 (11.4)
Endovascular stent graft	18 (20.5)
Distal bypass surgery	3 (3.4)
Graft replacement for thoracic/abdominal aortic aneurysm	23 (26.1)
Valve repair /replacement	11 (12.5)
Combined surgery (two or more procedures in the same intervention)	23 (26.1)

Data are expressed as mean ± SD or median (min-max) and number (percentage) of patients, as appropriate. *BMI* body mass index, *WBC* white blood cell, *Hb* hemoglobin, *PLT* platelet, *ALB* albumin, *HbA1c* Hemoglobin A1c-National Glycohemoglobin Standardization Program, *eGFRcre* estimated glomerular filtration rate based on serum creatinine, *eGFRcys* estimated glomerular filtration rate based on serum cystatin C, *SPPB* Short Physical Performance Battery, *CHS* Cardiovascular Health Study.

第2節 eGFR_{cre}, eGFR_{cys}と血清Cr値, Cys-C値との関連性の検討

本節では, sCrとsCys-C, eGFR_{cre}, eGFR_{cys}ならびにeGFR_{cre}/eGFR_{cys}の関連性を検討した。sCrとsCys-C ($r = 0.861$; Fig. 8A) およびeGFR_{cre}とeGFR_{cys} ($r = 0.823$; Fig. 8B)の間には強い相関を認めた。また, sCrから算出した腎機能の過大評価の指標となるeGFR_{cre}/eGFR_{cys}について検討したところ, eGFR_{cre}/eGFR_{cys}は, eGFR_{cre} ($r = 0.247$; Fig. 8C) およびeGFR_{cys} ($r = -0.313$; Fig. 8D)は関連性が弱かった。

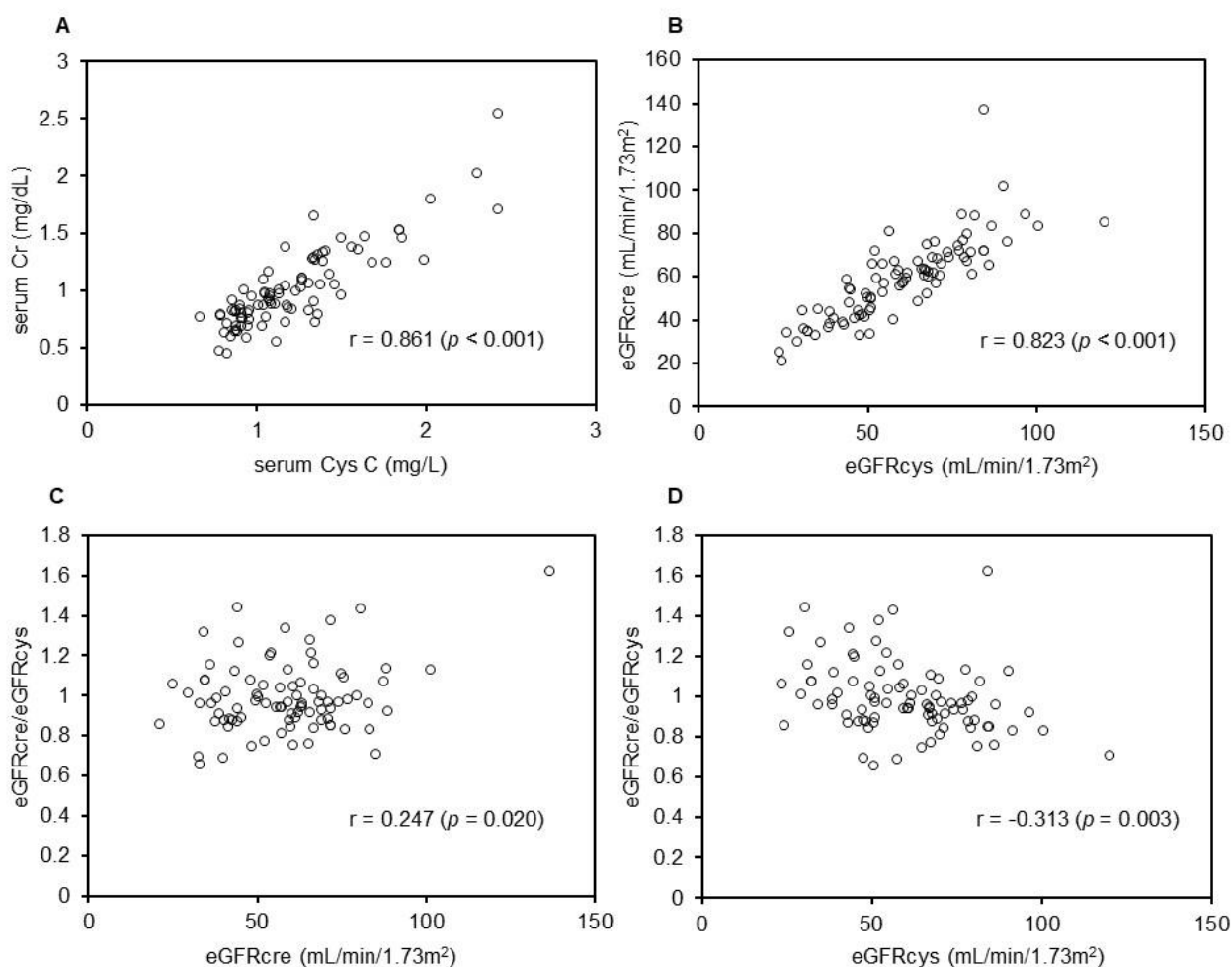


Fig. 8 Correlation plots of the serum creatinine level with serum cystatin C level (A), eGFR_{cre} with eGFR_{cys} (B), eGFR_{cre} with eGFR_{cre}/eGFR_{cys} (C) and eGFR_{cys} with eGFR_{cre}/eGFR_{cys} (D)
Cr creatinine, *Cys-C* cystatin C, *eGFR_{cre}* estimated glomerular filtration rate based on serum creatinine, *eGFR_{cys}* estimated glomerular filtration rate based on serum cystatin C.

第3節 eGFRcre/eGFRcys に関連する因子についての検討

本節では、eGFRcre/eGFRcys に影響を与える因子について検討した。単回帰分析の結果、eGFRcre/eGFRcys は年齢、CHS スコアと正の相関があり、BMI、WBC、Hb、血清ALB、SPPB スコア、椅子立ち上がりテスト、歩行速度テスト、立位バランステスト、歩行速度、平均握力と負の相関があった ($P < 0.2$)。多重共線性を考慮し、椅子立ち上がりテスト、歩行速度テスト、立位バランステストの3因子を除いた9つの因子を用いてeGFRcre/eGFRcys を従属変数とした重回帰分析では、SPPB スコアとの有意な負の相関が認められた (重回帰係数, $R=0.529$) (Table 6)。なお、先行研究では^{60,61}、腎機能の過大評価はeGFRcre/eGFRcys > 1.2 とされていることから、腎機能の過大評価を予測するROC曲線を描画したところ、SPPB スコアのカットオフ値は9点で、AUCは0.772 ($p = 0.004$)、感度0.600、特異度0.872であった。また、SPPB テストは椅子立ち上がりテスト、歩行速度テスト、立位バランステストの3つのテストから構成されることから、3つのテストのそれぞれの腎機能過大評価の予測するROC曲線を描画した結果をFig. 9B-Dに示す。3つのテストの中でも椅子立ち上がりテストは、SPPBと同様の識別能 (AUC: 0.746, $P=0.009$, 感度: 0.500, 特異度: 0.949) を示し、両テスト間の一致度を調べたところ、カッパ係数は0.586 ($P < 0.001$) であった。

Table 6 Simple and multiple regression analysis for eGFRcre/eGFRcys

	Simple regression analysis		Multiple regression analysis		VIF
	Correlation coefficient (95% CI)	<i>P</i> value	Partial correlation coefficient (95% CI)	<i>P</i> value	
Age	0.004 (-0.0003, 0.008)	0.034	0.002 (-0.003, 0.007)	0.431	1.700
Male	-0.024 (-0.111, 0.063)	0.584			
BMI	-0.008 (-0.017, 0.002)	0.119	-0.003 (-0.013, 0.006)	0.485	1.164
Diabetes mellitus	0.002 (-0.073, 0.077)	0.957			
WBC	-0.017 (-0.042, 0.009)	0.193	0.005 (-0.029, 0.020)	0.693	1.147
Hb	-0.017 (-0.036, 0.003)	0.094	0.012 (-0.010, 0.034)	0.271	1.489
PLT	-0.001 (-0.008, 0.007)	0.833			
ALB	-0.154 (-0.240, -0.068)	0.001	-0.041 (-0.157, 0.075)	0.485	1.997
HbA _{1c}	-0.014 (-0.062, 0.033)	0.550			
Total medications consumed	0.003 (-0.007, 0.013)	0.569			
Benzodiazepine use	0.002 (-0.120, 0.125)	0.970			
Anticholinergic burden score	-0.002 (-0.041, 0.037)	0.929			
SPPB score	-0.044 (-0.060, -0.027)	< 0.001	-0.039 (-0.070, -0.009)	0.011	3.096
Chair stand test	-0.059 (-0.090, -0.028)	< 0.001			
Walking speed test	-0.121 (-0.172, -0.070)	< 0.001			
Standing balance test	-0.068 (-0.119, -0.016)	0.010			
CHS score	0.052 (0.023, 0.081)	0.001	0.001 (-0.044, 0.044)	1.000	2.592
Walking speed	-0.219 (-0.363, -0.074)	0.004	0.037 (-0.156, 0.229)	0.705	2.006
Average grip strength	-0.006 (-0.010, -0.001)	0.008	-0.002 (-0.007, 0.003)	0.381	1.588

Data are expressed as correlation coefficients or partial correlation coefficients (95% CI). *VIF* variance inflation factor, *BMI* body mass index, *WBC* white blood cell, *Hb* hemoglobin, *PLT* platelet, *ALB* albumin, *HbA_{1c}* Hemoglobin A1c-National Glycohemoglobin Standardization Program, *SPPB* Short Physical Performance Battery, *CHS* Cardiovascular Health Study.

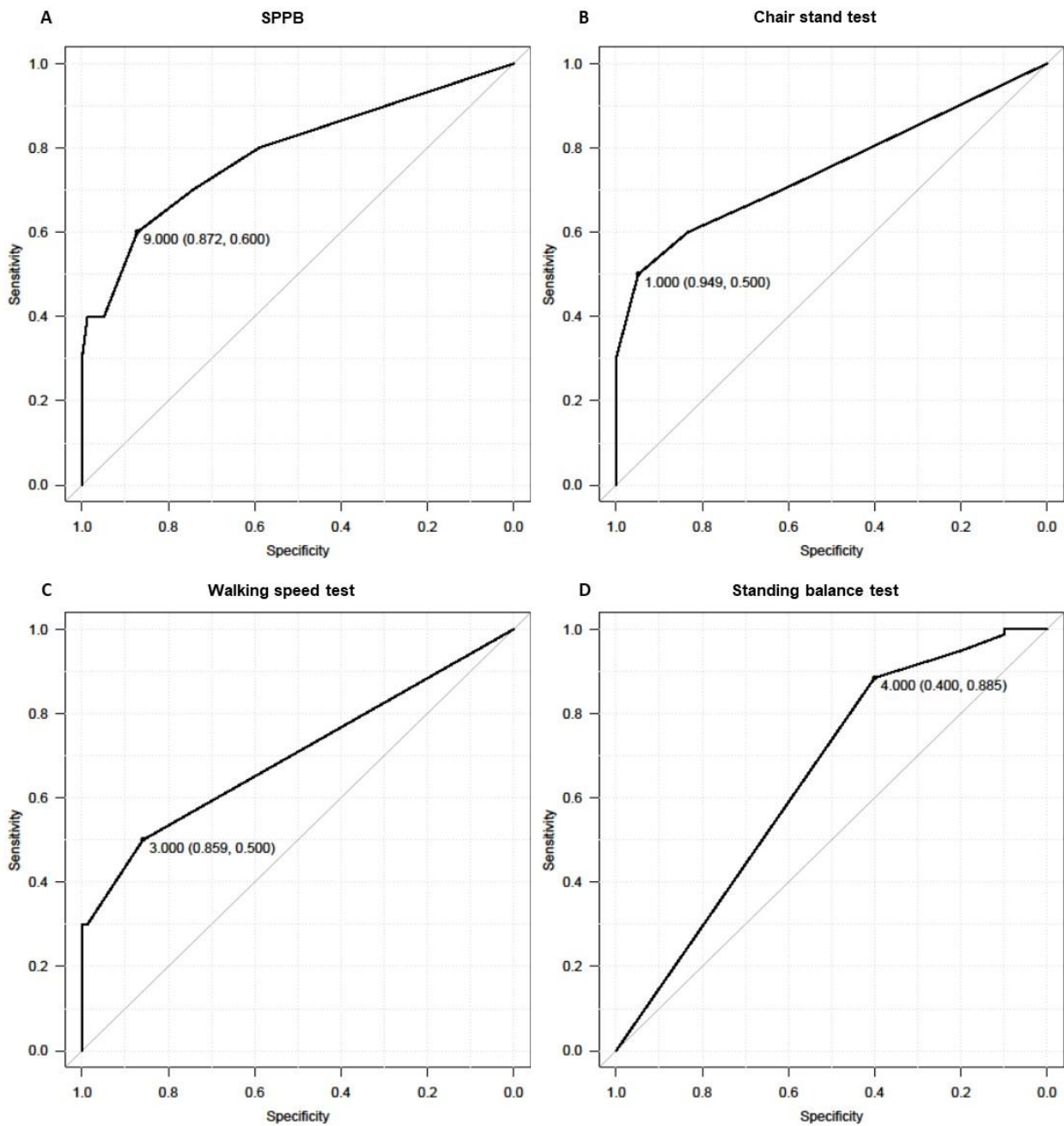


Fig. 9 Receiver Operating Characteristic Curve of the SPPB test (A), chair stand test (B), walking speed test (C) and standing balance test (D) with renal function overestimation ($eGFR_{cre}/eGFR_{cys} > 1.2$)

(A) SPPB test cutoff value was 9 points (Area under the curve: 0.772; $p = 0.004$, sensitivity: 0.600, specificity: 0.872), (B) chair stand test cutoff value was 1 point (area under the curve: 0.746; $p = 0.009$, sensitivity: 0.500, specificity: 0.949), (C) walking speed test cutoff value was 3 points (Area under the curve: 0.673; $p = 0.064$, sensitivity: 0.500, specificity: 0.859), and (D) standing balance test cutoff value was 4 points (area under the curve: 0.615; $p = 0.220$, sensitivity: 0.885, specificity: 0.400). SPPB short physical performance battery, AUC area under the curve, $eGFR_{cre}$ estimated glomerular filtration rate based on serum creatinine, $eGFR_{cys}$ estimated glomerular filtration rate based on serum cystatin C.

第4節 小括

心臓血管外科手術を受けた患者の約1~5%がCSA-AKIを発症し、CSA-AKIは死亡率や罹患率と関連する^{62,63}。CSA-AKIの最も重要なリスク因子の1つに、術前の腎機能低下が挙げられる^{64,65}。sCrを用いた腎機能評価は、実臨床で一般的に活用されているが、筋肉量、年齢、食事や併用薬に影響されることから、心臓血管外科手術後の合併症のリスクを過小評価する危険性がある。本章では、心臓血管外科手術を受ける患者を対象に、腎機能の過大評価を検討する目的で、sCrとsCys-Cでの評価指標の比であるeGFRcre/eGFRcysに関係する要因について検討し、SPPBスコアがeGFRcre/eGFRcysと負の相関があることを明らかにした。

SPPBテストによる下肢機能の評価は、サルコペニアやフレイルの診断に用いられており、生命予後の予測因子になることが報告されている⁶⁶⁻⁶⁸ (Fig.10-11)。

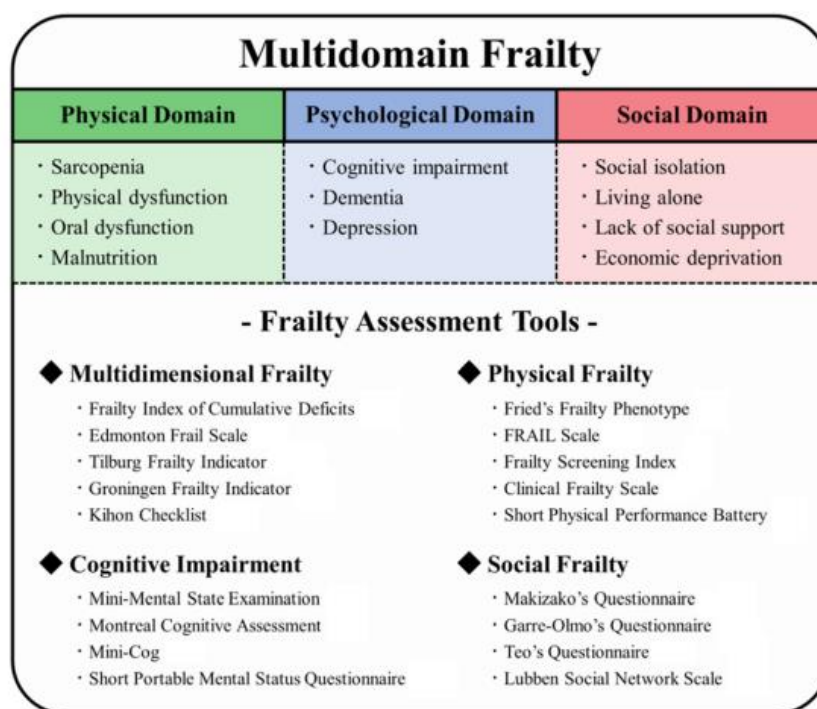


Fig.10 Concept of multidomain frailty and assessment methods⁶⁹

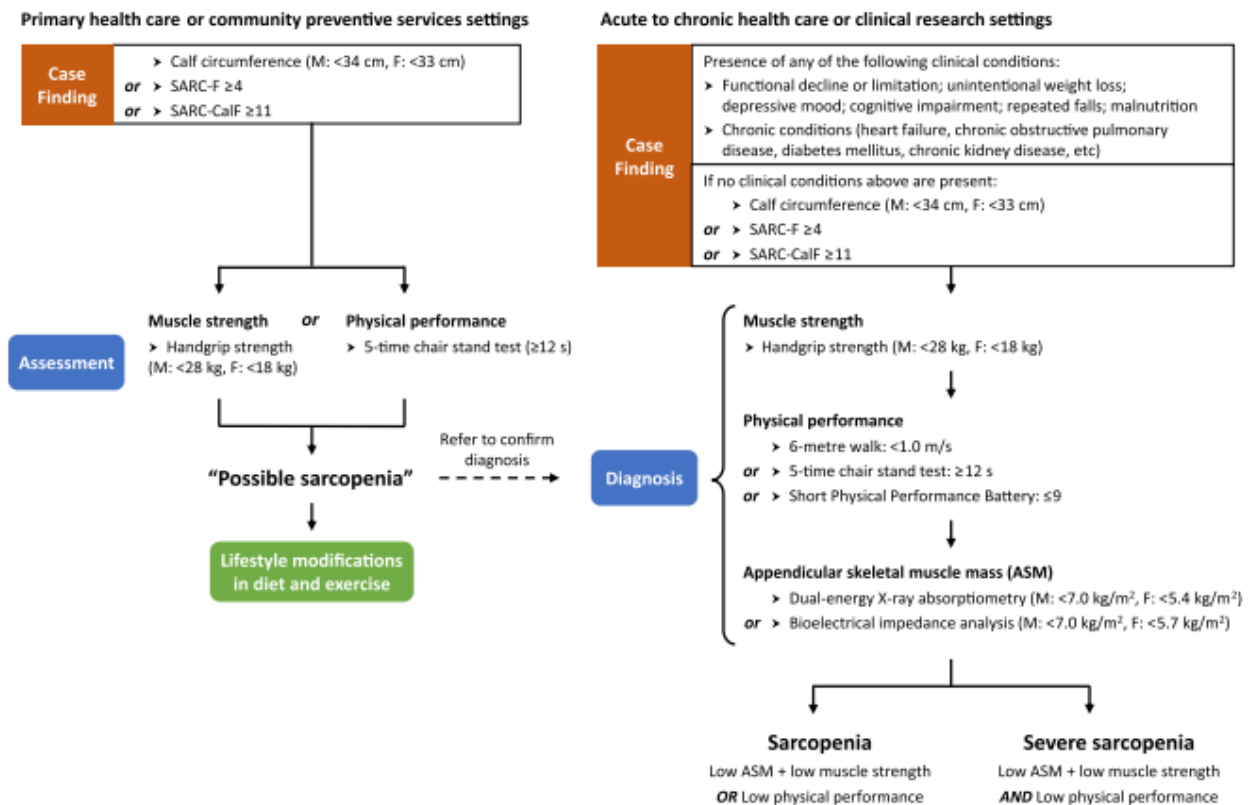


Fig.11 Asian Working Group for Sarcopenia(AWGS) 2019 algorithm for sarcopenia⁷⁰

サルコペニアは、筋力や身体能力の低下を伴う高齢者の筋肉量の低下と定義されており^{68,70}、フレイルは、加齢に伴う予備能力低下のため、ストレスに対する回復力が低下した状態である⁷¹。なお、フレイル患者の約70%がサルコペニアを有していると報告されており、この2つの状態は重複していると考えられている⁷²。また、心臓血管外科手術前にSPPBスコアを測定し、0~6点、7~9点、10~12点の3群に分けて検討した研究では、9点以下で手術後の歩行能力の再獲得が遅延することが報告されている⁷³。なお、AWGSのサルコペニアの診断基準の一つに、下肢の筋肉量を反映するSPPBテストが採用されており⁷⁰、下肢の筋肉量は上肢の筋肉量よりも減少しやすいことから、SPPBスコアが腎機能の過大評価に関連する因子として抽出されたと考えられた。

本研究では、腎機能の過大評価の基準を $eGFR_{cre}/eGFR_{cys} > 1.2$ と定義した場合、SPPBスコア9点が腎機能の過大評価のカットオフ値であった。AWGS 2019のサルコペニアの診

断基準の一つが SPPB スコア 9 点以下であることから、SPPB が腎機能の過大評価につながる因子として抽出されたと考えられる⁷⁰。なお、SPPB スコアは、椅子立ち上がりテスト、歩行速度テスト、立位バランステストの 3 つのテストの合計点である。そこで、3 つのテストが個別に腎機能過大を識別する能力を検討し、椅子立ち上がりテストが SPPB テストと同等の識別能を示すことが明らかになった。椅子立ち上がりテストは SPPB テストと同様に AWGS 2019 のサルコペニア診断基準の一つであり^{70,74}、肘掛のない椅子から 5 回連続して立ち上がるのに必要な時間を測定するもので、ベッドサイドで迅速かつ容易に実施することができる。したがって、SPPB テストを受けることができない患者にとって、椅子立ち上がりテストは腎機能の過大評価を確認するための代用となり得ることが示唆される。例えば、 $eGFR_{cre}$ が $60\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ の患者が $eGFR_{cre}/eGFR_{cys} = 1.2$ で腎機能が過大評価されていると仮定すると、 $eGFR_{cys}$ は $50\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ となることから、腎排泄型薬剤の投与量調節が必要となる可能性がある。したがって、SPPB テストまたは椅子立ち上がりテストのスコアがカットオフ値以下の場合は、Cys-C を用いるなどして腎機能を再評価する必要があると考えられる。

先行研究で、生体電気インピーダンス分析で算出した骨格筋量やコンピュータ断層撮影による大腰筋量指数が、 sCr を用いた腎機能の過大評価と関連することが報告された^{60,75}。しかしながら、生体電気インピーダンス解析は電流が流れるため除細動器やペースメーカーを装着している患者には使用できないという問題点や、コンピュータ断層撮影では放射線被曝のデメリットが示唆される。本研究の最大の利点は、非侵襲的で装置を必要としない SPPB テストを用いて腎機能の過大評価を判定できることである。

これまでに、ポリファーマシーとサルコペニアとの関連は報告されているが⁷⁶、本研究では、腎機能の過大評価と常用する薬剤数との関連は認めなかった。先行研究の対象患者

の常用薬剤数の中央値は 2 剤であったが、本研究の患者の常用薬剤数の平均は 7.6 剤と対象患者群が異なる点が、理由の一つとして考えられる。なお、本研究と同様の常用薬剤数の患者群で検討した研究では、ポリファーマシーとサルコペニアとの関連はないと報告されている⁷⁷。常用薬剤数と腎機能の過大評価の関係については、今後のさらなる検証が必要である。

ACB は、2011 年に米国で開発された認知機能への影響が懸念される薬剤について抗コリン作用の強さを 1～3 点に点数化した指標である⁷⁸。先行研究において ACB 高値の患者では重度のフレイルのリスクであり、身体活動、歩行速度、握力に影響を与えることが報告されている⁷⁹。したがって、ACB 高値の患者においては腎機能の過大評価のリスクになる可能性があることから、腎機能の過大評価と ACB との関連を検討したが、関連は認めなかった。本研究において、対象患者の ACB の中央値は 0 であり、多くの患者の ACB が低かった。従って、ACB と腎機能の過大評価との関係については、今後さらなる検討が必要である。

以上、本章では、心臓血管外科手術患者の術前の腎機能過大評価に SPPB スコアが関係することを明らかにした。さらに、SPPB テストが実施できない患者に対しては、簡便に実施可能な椅子立ち上がりテストで腎機能の過大評価を判別できる可能性が示唆された。本研究結果は、心臓血管外科術前患者の腎機能の過大評価に対する SPPB テストの有用性を示す重要な知見である。

第4章 根治的前立腺全摘除術後疼痛に対するロキソプロフェンとアセトアミノフェンの鎮痛効果の比較検討—傾向スコアマッチング分析—

本章の研究背景

前立腺癌の罹患数は、2020年に全世界で年間約141万人、男性では肺癌に次いで第2位であり、そのうち3分の2以上は先進国で発生していると報告されている⁸⁰。前立腺癌は日本でも近年急激に増加しており、国立がん研究センターがん対策情報センターの報告では、2019年の罹患数は年間9万4,000人を超え、男性の癌罹患数の第1位である⁸¹。なお、前立腺癌の危険因子には、年齢、前立腺癌の家族歴、食生活の欧米化、人種などが挙げられる。

前立腺癌の組織学的分類は、導管型腺癌や尿路上皮癌、神経内分泌癌（小細胞癌）などのまれな組織型を呈することもあるが、最も頻度が高いのは腺癌である⁸²。発症は年齢に大きく依存し、50歳未満の前立腺癌はまれで、高齢になるほど高く、80歳以上では50%以上に潜在性の前立腺癌を認めるとされる。前立腺癌の多くは、その進行は遅く、治療不要例も多いが、進行例ではリンパ節転移や骨転移、肺転移などの遠隔転移を認める。

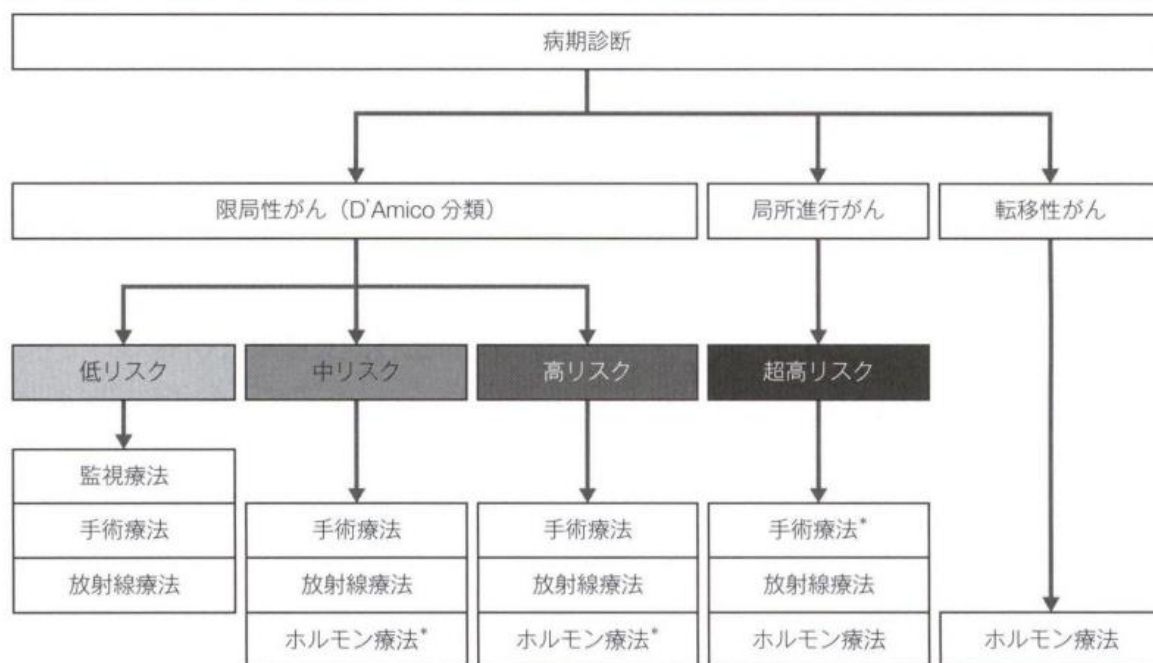
早期の前立腺癌では大半が無症状であり、以前は進行前立腺癌による排尿障害や血尿などの下部尿路症状あるいは骨転移に伴う疼痛を契機に診断されていたが、近年は前立腺特異抗原（PSA）検査の普及により、無症状の早期前立腺癌の発見に繋がり根治の可能性が高まっている⁸³。なお、前立腺癌の確定診断は経直腸的超音波ガイド下針生検による病理組織検査でおこなわれ、前立腺癌の治療方針については、限局性前立腺癌再発の可能性や生命予後を予測し評価するために、リスク分類が用いられている。リスク分類の中で最も汎用されているのがD'Amicoのリスク分類（Table 7）であり、PSAの検査結果に加えて、浸潤所見や構造異型で5段階に分類するグリソンスコア（GS）、がんの進展度を表すT stage

分類の3因子を組み合わせることで分類する。「前立腺がん治療ガイドライン2016年度版」においては本リスク分類を考慮した上で、治療方針を決定していくことが推奨されている (Fig. 12)²⁸。

Table 7 D'Amico Risk Classification of prostate cancer

	Clinical stage	PSA level	GS
Low risk	T1c or T2a and	≤ 10.0 ng/mL and	≤ 6
Intermediate risk	T2b or	10-20 ng/mL or	7
High risk	T2c or	> 20 ng/mL or	> 8

PSA prostate specific antigen, GS Gleason score.



* 症例によって主な治療法として行われる方法. あるいは他の治療の補助治療

Fig.12 Initial Treatment Algorithm for Prostate Cancer²⁸

根治的前立腺摘除術は、限局性前立腺癌の治療の中心となる外科的治療法であり、一般的にはロボット支援根治的前立腺摘除術または前立腺全摘除術が選択される⁸⁴。しかしながら、術後の疼痛は患者の早期離床ならびにリハビリテーションの妨げになるだけでなく、術後の回復遅延に繋がることから⁸⁵、術後の疼痛管理は周術期における対応すべき重要な課題の一つである。2022年度の診療報酬改定で「術後疼痛管理チーム加算」が新設され、診療報酬上においても術後疼痛への多職種での介入が求められている。

術後疼痛は単なる疼痛だけではなく、手術侵襲が及んだ組織や臓器の損傷と関連している。骨・関節や脊椎などの深部痛が関与する手術ならびに開腹手術などの内臓痛が関与する手術は、開頭術、胸壁、腹壁ならびに皮膚などの表面痛のみの手術に比べて、一般的に術後疼痛が強い。なお、術後疼痛は手術当日24時間が最も強く、以降は減弱していくことが多いが、術後疼痛が遷延する症例も存在する。術後疼痛は、侵害受容性疼痛、炎症性疼痛、神経障害性疼痛の複合的な要因から生じる。手術では、組織や臓器の切開、剥離、結紮などの機械的刺激や熱刺激などで組織が損傷し、カリウムイオンが放出されることで、その化学的刺激により侵害受容器が刺激される。次に、組織損傷部に炎症が起こると、遊走してくる炎症細胞、血小板に加えて、ヒスタミン、ブラジキニン、セロトニン、サブスタンス P、プロスタグランジンならびにロイコトリエンなどの内因性発痛物質、炎症性メディエーターが放出され、侵害受容器を興奮させて疼痛や腫脹・発赤・浮腫などを引き起こす。また、手術操作により神経が損傷されると、神経障害性疼痛を生じる。神経損傷部位においては、神経成長因子などで再生されて神経線維の再生が起こるが、その過程で神経損傷部位での脱髄や神経腫を生じると異所性に神経が興奮する自発痛を生じる。

術後疼痛が3ヵ月以上遷延し、慢性化したものが遷延性術後痛であり、術後患者の2～10%で中等度以上の疼痛が発現していると報告されている⁸⁶。なお、遷延性術後痛は、手術

での侵襲が広範囲に及ぶ場合や急性期に強い痛みを伴うことが、その発現の危険因子とされていることから、術後早期からの疼痛管理が重要となる⁸⁶。なお、術後鎮痛薬として局所麻酔薬、オピオイド、NSAIDs ならびに APAP が使用され、中でもオピオイドは強い鎮痛効果を示す一方で、オピオイド単剤での疼痛管理は、悪心・嘔吐、傾眠傾向、腸管運動の低下、オピオイドの急性鎮痛耐性、オピオイド誘発性痛覚過敏など、術後の回復を阻害するなどの様々な症状が発現する^{85,87}。したがって、作用機序の異なる複数の鎮痛薬あるいは鎮痛方法を組み合わせることで、オピオイドの使用量を減らし、副作用を軽減させる多角的鎮痛法が推奨されている⁸⁸。一方、NSAIDs は軽度から中等度の術後疼痛に対する第一選択の術後鎮痛薬として使用されているが、胃腸障害や腎機能障害などの副作用に注意が必要である^{89,90}。特に、NSAIDs は腎血流量ならびに糸球体濾過率を低下させ、急性腎障害 (AKI) を引き起こす危険性がある。

AKI は腎臓における急激な機能低下と組織障害により、生体恒常性の維持が困難となった状態であり、さまざまな病態および疾患ならびに薬剤によって引き起こされる。AKI は短期予後のみならず、中長期の腎機能にも悪影響を与える。AKI 後に腎機能が回復する症例もあるが、腎機能が完全に回復せず CKD に進行する症例、CKD 患者では CKD 進行が加速する症例、不可逆的に腎機能が低下し、末期腎不全まで発展することが知られている (Fig. 13)⁹¹。先行研究では、AKI の重症度ならびに発症回数が CKD への移行リスクならびに進展と関連することが示されている⁹²。また、AKI を発症後の CKD 進展のハザード比は 8.8 で末期腎不全へ移行のハザード比が 3.1 であり、AKI の長期予後は決して良好ではなく、高率に CKD に進展することが報告されている⁹³。

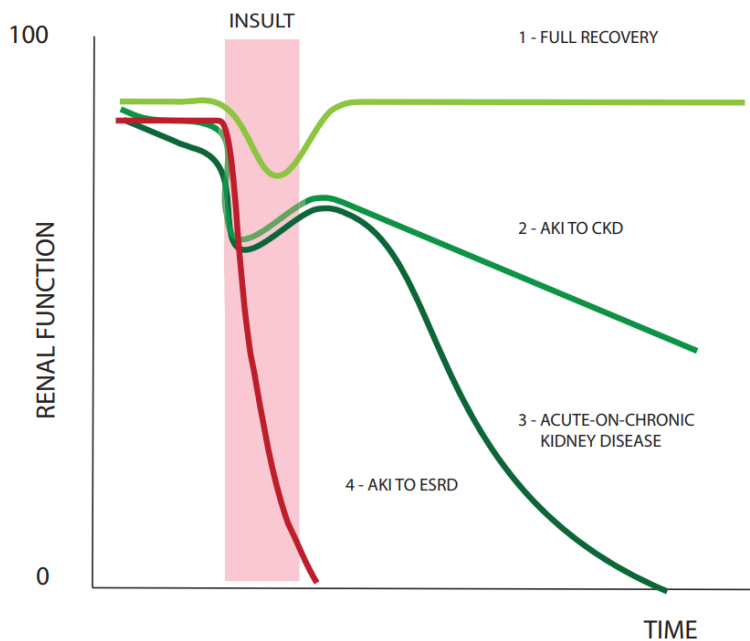


Fig. 13 Natural history of AKI. Patients who develop AKI may experience (1) complete recovery of renal function, (2) development of progressive CKD, (3) exacerbation of the rate of progression of preexisting CKD; or (4) irreversible loss of kidney function and evolve into ESRD⁹¹. *AKI* acute kidney injury, *CKD* chronic kidney disease, *ESRD* End Stage Renal Disease.

2012 年に KDIGO により AKI の臨床ガイドラインが作成され、AKI の定義は、(1) 48 時間以内の sCr の 0.3 mg/dL 以上の上昇、(2) 7 日以内の sCr のベースラインに対する 1.5 倍以上の上昇、(3) 尿量 0.5 mL/kg/hr 未満の 6 時間以上の持続のいずれかを満たすことであり、さらにその程度により重症度のステージングが行われる (Table 8)⁵⁷。

Table 8 Staging of AKI⁵⁷

	Serum creatinine	Urine output
Definition	> 0.3mg/dL increase (within 48 hr) or 1.5-fold from baseline (within 7 days)	< 0.5 mL/kg/hr for more than 6 hr
Stage 1	> 0.3mg/dL increase or 1.5- to 2-fold from baseline	< 0.5 mL/kg/hr for more than 6 hr
Stage 2	2- to 3-fold from baseline	< 0.5 mL/kg/hr for more than 12 hr
Stage 3	> 4.0mg/dL increase or > 3-fold from baseline or initiation of renal replacement therapy	< 0.3 mL/kg/hr for 24 hours or anuria for 12 hr

AKI は、腎機能と尿量のみで診断されるが、実際にはさまざまな病態や薬剤を背景として発症し、腎臓への血流障害に起因する腎前性、腎臓自体の機能障害に起因する腎性、尿の通過障害に起因する腎後性の大きく分けて3つの病型に分類される (Fig. 14)⁹⁴。

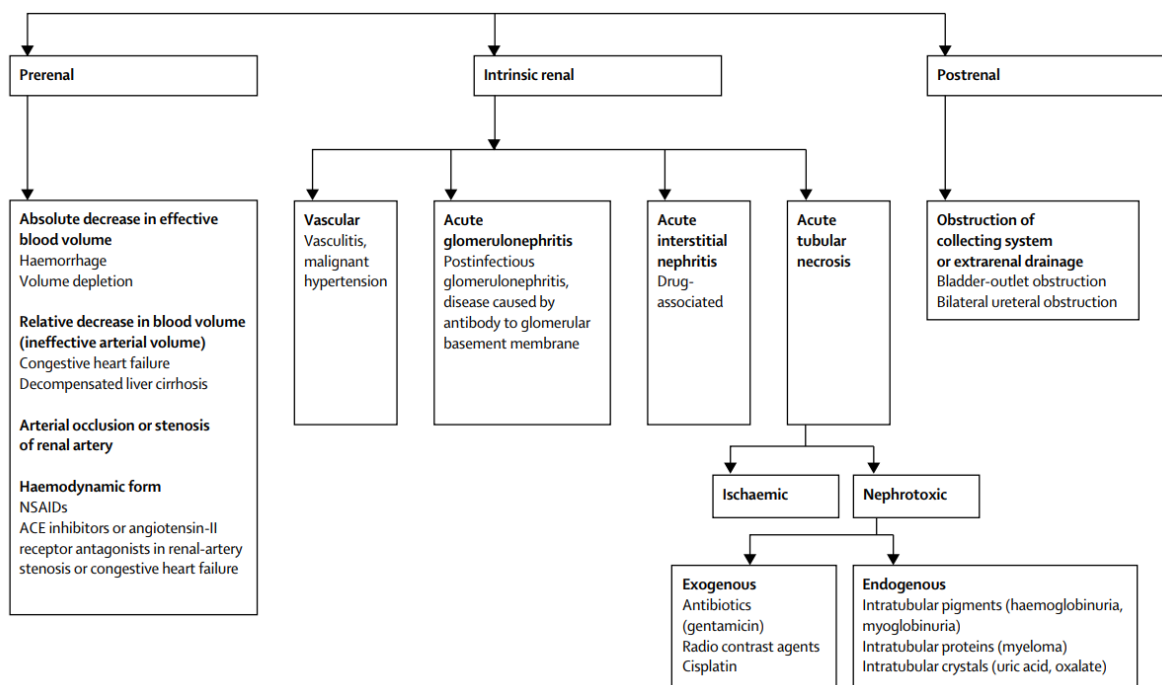


Fig. 14 Classification and major causes of AKI⁹⁴

なお、AKI 症例の 30～40%は術後に発症し、術後 AKI は手術症例の 18～47%に発症することが報告されている⁹⁵。AKI は入院期間の延長、再入院率ならびに病院内死亡率の上昇と関連しており⁹⁶⁻⁹⁸、術後の sCr のわずかな上昇は入院期間ならびに死亡率と関連していることも報告されていることから、術後 AKI の未然回避は重要な課題である⁹⁹。

一方、APAP は解熱鎮痛薬として広く使用されており、腎障害のリスクが少ないことから CKD 患者における解熱鎮痛薬として投与が推奨されている¹⁰⁰。しかしながら、先行研究において APAP が腎機能障害のリスクを有意に増加させるとの報告もあることから¹⁰¹、NSAIDs が APAP と比較して術後の腎機能に悪影響を与えるかについては不明な点が多い。最小限の副作用で適切な術後疼痛管理を実現するためには、術後鎮痛薬の鎮痛効果ならびに安全性について明らかにする必要がある。

以上の背景より、本章では前立腺全摘除術後の患者を対象として、代表的な NSAIDs である LOX と APAP の術後鎮痛効果ならびに安全性について検討した。

第1節 患者背景

本研究期間中に前立腺全摘除術後に鎮痛薬が投与された患者のうち、除外基準に該当する患者を除いた LOX 群 221 例ならびに APAP 群 107 例で傾向スコアマッチングを実施し、各群 81 名の患者を解析に組み入れた (Fig. 15)。傾向スコアマッチング前後のベースラインにおける患者背景を Table 9 に示す。傾向スコアマッチングによる調整前は、年齢、低用量アスピリン、血清アルブミン、術前 eGFR, sCr, 術中出血量において LOX 群と APAP 群で差を認めた。傾向スコアマッチングには、術前ならびに術中変数を用いており、Hosmer-Lemeshow 適合度検定の結果や ($P = 0.61$) , C 統計量の結果 ($c = 0.77$) から妥当性を確認した。なお、傾向スコアマッチング後の標準化差は、0.31 以内であり¹⁰², 術前ならびに術中変数について両群間に差はなかった。

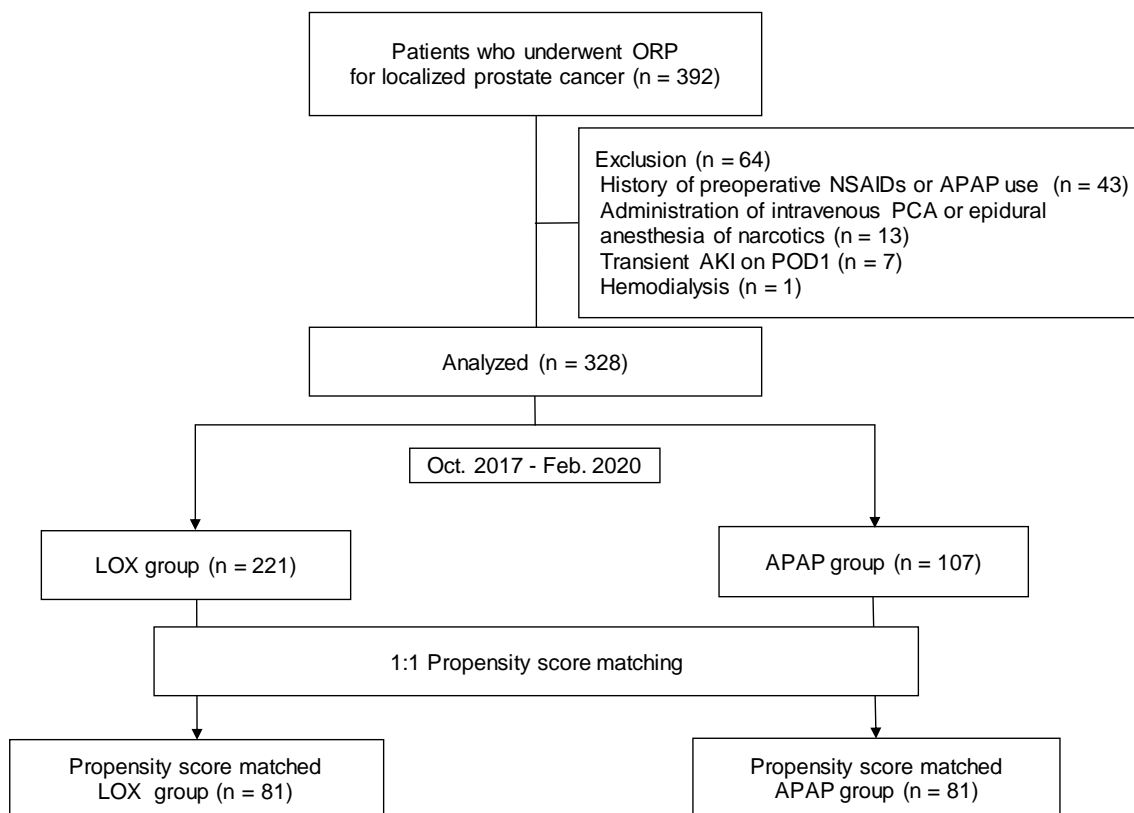


Fig. 15 Study flow chart

ORP open radical prostatectomy, NSAIDs nonsteroidal antiinflammatory drugs, APAP acetaminophen, PCA patient controlled anesthesia, AKI acute kidney injury, POD postoperative day, LOX loxoprofen

Table. 9 Preoperative and intraoperative characteristics of patients with open radical prostatectomy before and after the propensity score matching

	Before propensity score Matching		<i>P</i> value	After propensity score matching		<i>P</i> value	Std diff
	LOX (n = 221)	APAP (n = 107)		LOX (n = 81)	APAP (n = 81)		
Age, years	69 ± 6	71 ± 5	0.001	71 ± 5	70 ± 6	0.967	0.007
Height, m	1.65 ± 0.06	1.65 ± 0.06	0.635	1.65 ± 0.07	1.65 ± 0.06	0.725	0.063
Weight, kg	65.6 ± 9.5	65.5 ± 10.1	0.886	65.6 ± 9.7	65.1 ± 10.0	0.838	0.054
BSA, m ²	1.71 ± 0.14	1.71 ± 0.14	0.979	1.71 ± 0.14	1.71 ± 0.14	0.941	0.001
PSA, ng/mL	9.4 ± 30.0	8.4 ± 12.5	0.830	6.6 ± 5.5	6.9 ± 6.1	0.860	0.068
Gleason score	7.4 ± 0.8	7.4 ± 1.0	0.735	7.4 ± 0.8	7.4 ± 0.9	0.990	0.057
Diabetes mellitus, n (%)	42 (19.0)	19 (17.8)	0.880	9 (11.1)	11 (13.6)	0.812	0.075
Hypertension, n (%)	119 (53.8)	67 (62.6)	0.154	45 (55.6)	46 (56.8)	1.000	0.025
ARB, n (%)	77 (34.8)	36 (33.6)	0.902	25 (30.9)	24 (29.6)	1.000	0.027
ACE-i, n (%)	9 (4.1)	6 (5.6)	0.677	4 (4.9)	3 (3.7)	1.000	0.027
Low dose aspirin, n (%)	22 (10.0)	3 (2.8)	0.025	4 (4.9)	3 (3.7)	1.000	0.061
Anticoagulant, n (%)	3 (1.4)	6 (5.6)	0.063	2 (2.5)	4 (4.9)	0.682	0.131
Preoperative laboratory variables							
Serum albumin, g/dL	4.3 ± 0.3	4.2 ± 0.3	0.016	4.2 ± 0.3	4.2 ± 0.3	0.958	0.050
Hemoglobin, g/dL	13.7 ± 1.1	13.8 ± 1.4	0.358	14.0 ± 1.1	13.7 ± 1.3	0.060	0.251
Platelet, ×10 ³ /μL	22.1 ± 12.2	21.1 ± 5.0	0.669	21.2 ± 5.6	21.7 ± 5.1	0.417	0.104

eGFR, mL/min/1.73 m ²	71.0 ± 12.2	64.3 ± 16.6	< 0.001	68.2 ± 14.2	69.3 ± 14.3	0.458	0.079
sCr, mg/dL	0.84 ± 0.13	0.85 ± 0.23	< 0.001	0.88 ± 0.15	0.87 ± 0.16	0.485	0.068
T-bil, mg/dL	0.80 ± 0.30	0.77 ± 0.33	0.118	0.80 ± 0.36	0.79 ± 0.35	0.555	0.045
ALP, U/L	215.8 ± 58.1	224.9 ± 65.6	0.308	222.4 ± 61.9	228.3 ± 71.0	0.738	0.088
ALT, U/L	22.4 ± 10.9	24.3 ± 14.5	0.172	24.7 ± 14.1	25.4 ± 15.9	0.605	0.047
Intraoperative variables							
Operation time, min	96 ± 28	97 ± 27	0.918	97 ± 28	94 ± 29	0.590	0.100
Anesthesia time, min	137 ± 31	139 ± 30	0.589	135 ± 32	138 ± 31	0.582	0.087
blood loss, mL	377 ± 255	324 ± 209	0.047	359 ± 240	327 ± 215	0.407	0.139
Autologous blood transfusion, n (%)	219 (99.1)	106 (99.1)	1.000	81 (100)	80 (98.8)	1.000	0.158
Red blood cell transfusion, n (%)	2 (0.9)	1 (0.9)	1.000	0 (0)	1 (1.2)	1.000	0.159
Hydroxyethyl starch, mL/kg	1.79 ± 3.51	1.16 ± 2.52	0.163	0.82 ± 2.15	1.22 ± 2.56	0.278	0.169
Epidural anesthesia							
0.2% ropivacaine (3 mL/h), n (%)	7 (3.2)	3 (2.8)	1.000	3 (3.7)	2 (2.5)	1.000	0.071
0.2% ropivacaine (4 mL/h), n (%)	20 (9.0)	10 (9.3)	1.000	11 (13.6)	8 (9.9)	0.626	0.115
0.2% ropivacaine (5 mL/h), n (%)	158 (71.5)	74 (69.2)	0.699	56 (69.1)	58 (71.6)	0.864	0.054
0.17% levobupivacaine (5 mL/h), n (%)	36 (16.3)	20 (18.7)	0.639	11 (13.6)	13 (16.0)	0.825	0.070

Data were expressed as mean ± standard deviation and number (percentage) of patients as appropriate. *LOX* loxoprofen, *APAP* acetaminophen, *Std diff* standardized differences, *BSA* body surface area, *PSA* prostate-specific antigen, *ARB* angiotensin 2 receptor blocker, *ACE* angiotensin-converting enzyme inhibitor, *eGFR* estimated glomerular filtration rate, *sCr* serum creatinine, *T-bil* total bilirubin, *ALP* alkaline phosphatase, *ALT* alanine aminotransferase.

第2節 術後疼痛と術後鎮痛薬投与後の有効性の検討

本節では、前立腺全摘除術後疼痛ならびに術後鎮痛薬投与後の鎮痛効果を検討した。Fig. 16に術後の安静時の最大 Numerical Rating Scale (NRS) 推移を示す。術後5日目のNRSの中央値はLOX群が1.0 (0 - 2) に対し、APAP群は2.0 (1 - 3) とAPAP群で高かった ($P < 0.001$) (Fig. 16)。また、術後鎮痛薬内服後のsCr上昇比の推移をFig. 17に示す。sCr上昇比はAPAP群が術後5日目で1.01 (0.94 - 1.10)、術後8日目で1.05 (0.98 - 1.12)、LOX群が術後5日目で1.11 (1.05 - 1.19)、術後8日目で1.14 (1.06 - 1.20) とLOX群で有意に高かった ($P < 0.001$, $P = 0.002$) (Fig. 17)。なお、AKIの発症はLOX群4例 (4.9%)、APAP群0例であった (Table 10)。また、自己調節鎮痛 (PCA) 注入回数ならびにレスキュー薬の使用率は、APAP群において有意に高かった (Table 10)。

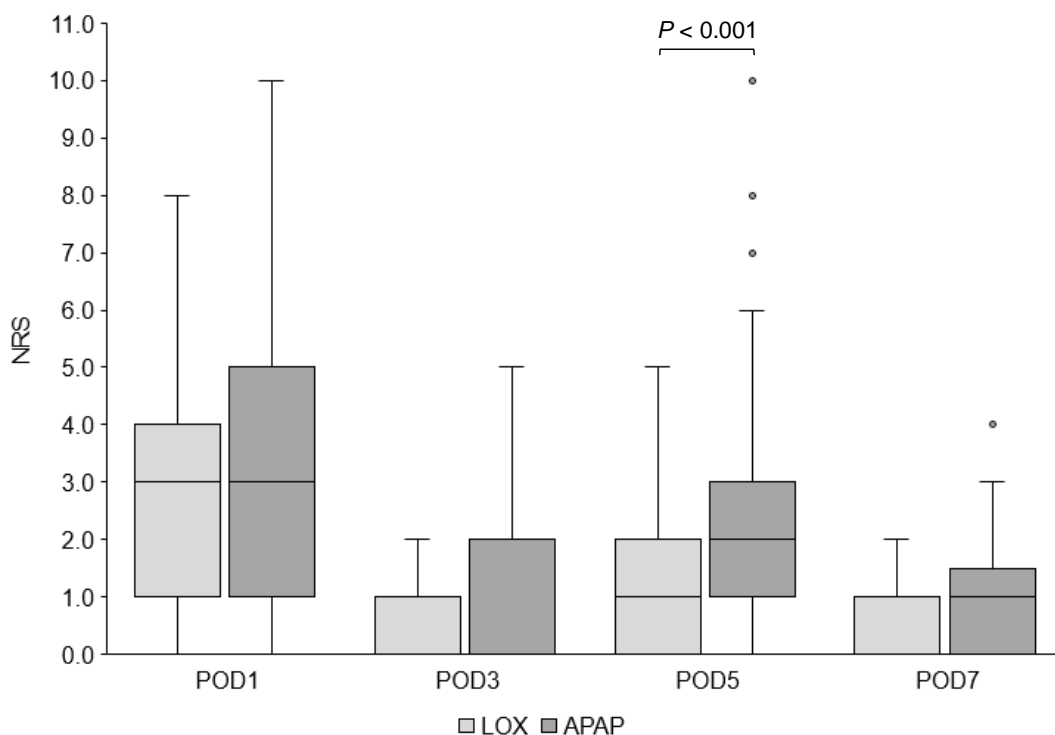


Fig. 16 Box plots of postoperative NRS scores of pain intensity between the LOX and APAP groups.

Box plots show median, interquartile range (25%–75%), whiskers, and minimal scores. NRS numerical rating scale, POD postoperative day, LOX loxoprofen, APAP acetaminophen.

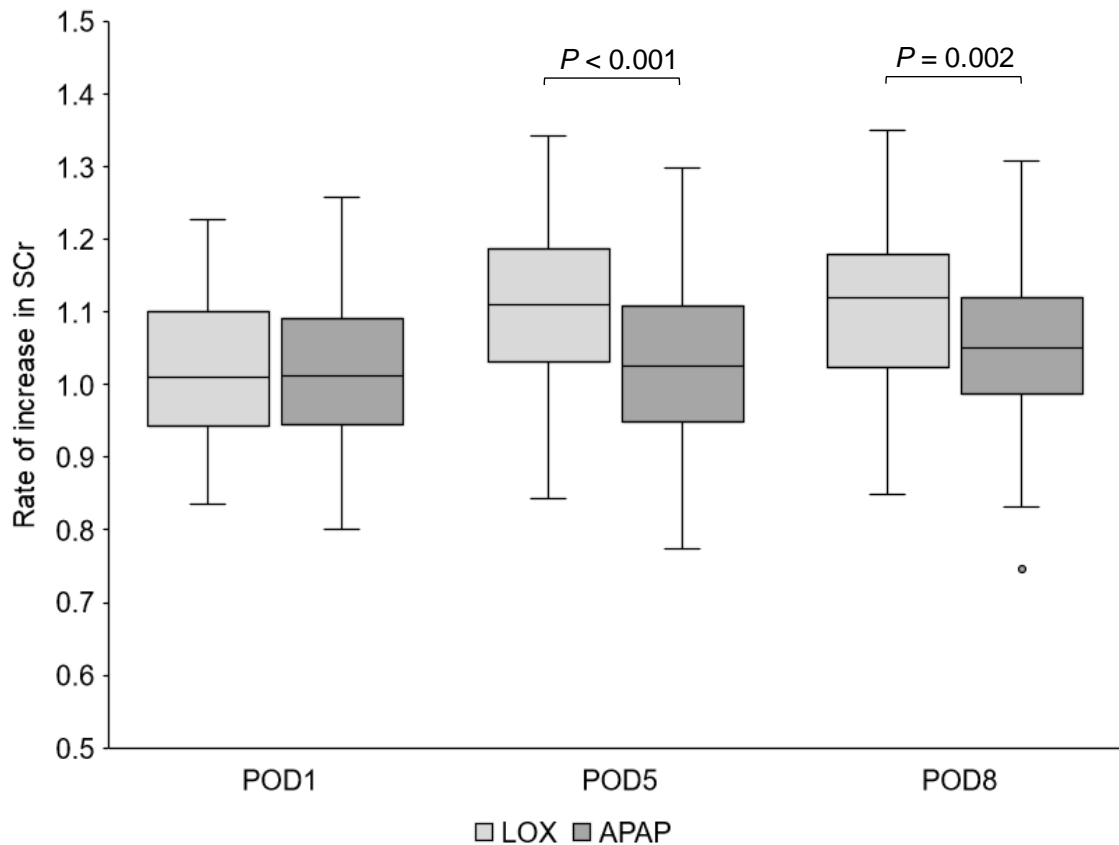


Fig. 17 Box plots of postoperative rate of increase in SCr between the LOX and APAP groups. Box plots show median, interquartile range (25%–75%), whiskers, and minimal scores. *SCr* serum creatinine, *POD* postoperative day, *LOX* loxoprofen, *APAP* acetaminophen.

Table 10 Comparison of the incidences of postoperative AKI, number of PCA pushes, use of rescue analgesics, and length of hospital stay between the LOX and APAP groups

	LOX (n = 81)	APAP (n = 81)	<i>P</i> value
AKI, n (%)	4 (4.9)	0 (0)	-
Number of PCA pushes (times)	1.2 ± 1.4	3.3 ± 3.5	< 0.001
Use of rescue analgesics, n (%)	23 (28.4)	41 (50.6)	< 0.001
Length of hospital stay (days)	15.1 ± 4.1	18.8 ± 7.6	0.836

Data were expressed as mean ± standard deviation and number (percentage) of patients as appropriate. *LOX* loxoprofen, *APAP* acetaminophen, *AKI* acute kidney injury, *PCA*, patient-controlled anesthesia.

第3節 小括

本章では、前立腺全摘除術後の疼痛管理における LOX と APAP の効果ならびに安全性を比較検討した。術後疼痛については術後 5 日目でのみ LOX 群と比較して APAP 群で疼痛が強い傾向を認めた。これは、術後 3 日目までは硬膜外 PCA と術後鎮痛薬を併用した多角的鎮痛法による疼痛管理を実施していたことから、術後鎮痛薬のみとなった術後 5 日目で鎮痛効果の差を認めたと考えられる。過去の日本人の慢性疼痛患者を対象とした APAP の薬物動態ならびに薬力学解析では、APAP の血中濃度と鎮痛効果の関係は反時計回りのヒステリシスループを描き、APAP 1 回 500 mg 1 日 3 回の経口投与の血中濃度では Visual Analogue Scale 3 単位以上の鎮痛効果は 10.2 時間しか持続しなかったことが報告されている¹⁰³。さらに、膝関節鏡手術後の LOX と APAP の鎮痛効果を比較した無作為化試験では、LOX の鎮痛効果がわずかに高かったことが報告されている¹⁰⁴。本研究では、APAP 群は LOX 群と比較して硬膜外 PCA の単回注入回数ならびにレスキュー薬の使用頻度が高かったことから、APAP の鎮痛効果を維持するには投与回数または 1 回量を増やす必要があると考えられた。

前立腺全摘除術後の sCr 上昇比は、APAP 群と比較して LOX 群で有意に高かった。また、AKI の発生率は APAP 群で 0% であり、LOX 群で高い傾向にあった。過去のロボット支援根治的前立腺全摘除術後に NSAIDs のケトロラクを使用した群とフェンタニルを使用した群の腎機能を比較した検討においても、ケトロラク群で有意な sCr の上昇と AKI の高発生率を認めており¹⁰⁵、NSAIDs の使用と腎機能低下の関係が示唆される。

先行研究では、本研究で傾向スコアマッチングに用いた項目以外に、心不全患者で AKI のリスクが高いことが報告されているが¹⁰⁶、本研究対象者に心不全患者は組み込まれていなかった。また、AKI のリスク因子として、アンジオテンシン II 受容体拮抗薬

(ARB) , アンジオテンシン変換酵素 (ACE) 阻害薬などのレニン-アンジオテンシン系 (RAS) 阻害剤, アミノ配糖体, 利尿剤, ワルファリンや直接経口抗凝固剤などの抗凝固剤の使用が報告されている^{107,108}。本研究では, 前立腺全摘除術前後にアミノ配糖体や利尿剤を投与された患者はおらず, その他の薬剤については傾向スコアマッチングの調整因子に加えた。また, 術前の PSA ならびに GS が術後合併症の増加に影響することが報告されているが¹⁰⁹, 傾向スコアマッチングにより調整しており, 本研究結果への影響は小さいと考える。なお, AKI のリスク因子としては, 先行研究においては前立腺全摘除術中の出血量が有意な因子であることが示されている¹¹⁰。また, 周術期の輸液管理では塩化物イオンを多く含む輸液 (Cl 111~154 mmol/L) が AKI の増加と関連していることが報告されている¹¹¹。なお, 本研究では, 全症例で酢酸リンゲル液 1.5 L (Na 130.0 mmol/L, Cl 109.0 mmol/L) , 4.3% 糖液含有低張維持液 1 L (Na 35.0 mmol/L, Cl 35.0 mmol/L) が術日から術後 1 日目まで投与されており, 本研究での術後の輸液が AKI 発現に与える影響は少ないと考えられる。

術後の NSAIDs 投与は sCr 上昇と関連することが示唆されている¹¹²。さらに, 術後の軽微な sCr 上昇が死亡率に影響していることが報告されていることから¹¹³, LOX 群では, 術後の sCr の上昇に注意が必要であると考えられる。なお, APAP による腎機能障害のリスクについては議論が分かれるが^{101,114}, 本研究では LOX が投与された患者の sCr 上昇比は APAP が投与された患者と比較して有意に高かったことから, APAP は前立腺全摘除術後の疼痛管理において安全に使用できる術後鎮痛薬である可能性が示唆された。

以上, 本章では, 前立腺全摘除術後の疼痛管理として, APAP の安全性を明らかにした。したがって, 前立腺全摘除術後の APAP 投与は LOX 投与よりも好ましいと考えられるが, 術後疼痛が強い患者に対しては, APAP の投与回数ならびに 1 回あたりの投与量を増やす

必要があることが示唆された。本研究結果は、術後の疼痛管理における APAP の安全性を示す重要な知見である。

第5章 総括

本研究では入院患者に対する適切な腎機能評価に基づく薬物療法の実践を目的とし、各疾患群に対する適切な腎機能評価の検討ならびにDKIを回避するような薬剤選択の有効性と安全性について検討した。

まず、癌治療の予後改善に伴うCKDを合併した癌患者の増加により治療前の腎機能評価が重要となることから、ゲムシタビンとシスプラチン療法を施行したUC患者におけるsCys-Cを用いたGFR推算式の有用性の研究を行い、eGFR_{cys}がmGFRとの最も強い相関、バイアスならびに誤差が最も少ないことを明らかにした。また、eGFR_{cre}/mGFRは除脂肪体重つまり筋肉量に反映するCHIと強い相関を認めた。したがって、sCrを用いた腎機能評価は筋肉量の低下したフレイルの患者に対しては腎機能を過大評価する危険性があることから、UC患者の腎機能評価には、sCys-Cを用いて算出したeGFR_{cys}が推奨されることを明らかにした。

次に、心臓血管外科手術患者における術後の合併症予測に重要な腎機能評価について腎機能の過大評価に影響する因子を検討した。心臓血管外科手術患者の術前の腎機能の過大評価にSPPBスコアが関係することを明らかにした。SPPBテストは、立位バランス、歩行速度、椅子立ち上がりテストの3項目からなる指標である。そこで、3つのテストが個別に腎機能過大を識別する能力を検討したところ、椅子立ち上がりテストは、SPPBテストと同等の感度と特異性を示すことを見出した。したがって、SPPBテストが実施できない患者に対しては、簡便に実施可能な椅子立ち上がりテストで腎機能の過大評価を判別できる可能性が示唆された。また、生体電気インピーダンス分析で算出した骨格筋量やコンピュータ断層撮影による大腰筋量指数が、血清Crを用いた腎機能の過大評価と関連することが知

られているが、煩雑性や曝露の問題がある。本研究では、心臓血管外科術前患者の腎機能過大評価に対する非侵襲的な検査で装置を必要としない SPPB テストの有用性を示す重要な知見である。

最期に、術後の疼痛管理が周術期における対応すべき重要な課題の一つとなっていることから前立腺全摘除術後の患者を対象として、代表的な NSAIDs である LOX と APAP の術後鎮痛効果ならびに腎機能への影響を比較した。前立腺全摘除術後の sCr 上昇率は、LOX 群の方が APAP 群よりも高く、AKI の発現率が LOX 群で高い傾向があることを明らかにした。また、有効性については LOX 群では APAP 群と比較して術後の鎮痛効果が強く、硬膜外 PCA の使用率および術後レスキュー薬の使用率についても APAP 群の方が LOX 群より有意に高かった。したがって、前立腺全摘除術後の APAP 投与は LOX 投与よりも好ましいと考えられるが、術後疼痛が強い患者に対しては、APAP の投与回数または 1 回あたりの投与量を増やす必要があることが示唆された。

本研究の限界として以下のような点がある。UC 患者における腎機能の評価においては、eGFR_{cys} の有用性を明らかにしたが、イヌリンクリアランスを含むゴールドスタンダードの方法で GFR を評価することができなかった点ならびに症例数が少ない点を踏まえ、今回の結果を前向きな研究で検証する必要がある。また、心臓血管外科手術患者における腎機能過大評価に影響する因子の検討については、心臓血管外科手術を受けた患者を対象としており、比較的日常生活動作 (ADL) の高い患者の割合が高かった。したがって、今後 ADL の低い患者においても同様の結果が得られるか否かを検証する必要がある。最後に、前立腺全摘除術後の鎮痛薬としては APAP が LOX よりも好ましいことが示唆された。傾向スコアマッチング分析では、選択バイアスを減らすことが可能となるが、傾向スコアマッ

グの範囲内でのみであり，潜在的な限界としては，未知の交絡因子を除去できないと考えられるため，今後前向きな研究で検証が必要である。

本研究によって得られた知見は，薬剤師として実臨床で薬物治療に携わる中で得られた入院患者に対する適切な腎機能評価に基づく薬物療法の実践から生まれたクリニカルクエスチョンを臨床研究に発展させ，問題点に介入することで有効で安全な薬物療法に貢献することが出来たと考えられる。なお，2010年4月30日付の厚生労働省医政局長通知「医療スタッフの協働・連携によるチーム医療の推進について」において，薬剤師の積極的な処方提案の必要性が示されている。さらに，薬剤師が実臨床で薬物治療に携わる中で，クリニカルクエスチョンに基づいた臨床研究を行うことが望まれている。なお，実臨床で得られたクリニカルクエスチョンを臨床研究として実施するためには，クリニカルクエスチョンを検証可能な仮説であるリサーチクエスチョンに変換し，エビデンスを築くことが必要となる。さらに，得られた研究結果を実臨床にフィードバックすることで予後の改善や医療費の削減が可能となる。実際，クリニカルクエスチョンをリサーチクエスチョンに発展させて安全な薬物療法に貢献する臨床研究報告は増加しており，例えば，薬剤師の術後の介入により術後合併症の発症率が低下したとする研究¹¹⁵，集中治療室のせん妄に対する薬剤師介入によるアウトカム改善に関する研究¹¹⁶ならびに薬剤師による腎機能評価が医療費削減に寄与するとした研究などがある¹¹⁷。

本研究においても，適切な腎機能評価を行うことで，薬物治療における有害事象の回避が期待できるが，長期的な観点では患者の生命予後の延長が期待できると考えられる。具体例として，第2章のUC患者の腎機能評価においては，sCys-Cを用いた適切な腎機能評価を行うことでUC患者の治療のキードラッグであるシスプラチンの適応患者の適切な選択を行うが可能となり，不適切な患者へのシスプラチン投与を避けることでDKIの未然回

避が期待できる。さらに、UC 患者の中でも筋層浸潤性膀胱癌患者におけるネオアジュバン
ト療法においてシスプラチンを適切な患者に使用することで全生存率の延長に繋がること
も報告されていることから生命予後の延長にも貢献できると考えられる¹¹⁸。次に、第3章
の心臓血管外科術前患者の腎機能の過大評価においては、CSA-AKIの発現は術後の生命予
後に影響することが示されていることから術前のリスク評価が重要となる⁵⁰。なお、CSA-
AKIの発症には術前の腎機能以外に腎毒性物質への曝露、術後の心原性ショック、低ヘマ
トクリット値、2単位以上の輸血との関連が報告されている⁵⁰。したがって、腎機能の過大
評価が疑われる症例においては術式の変更や適切な循環管理、腎毒性薬剤の投与を回避す
ることでCSA-AKIの発現率の低下が期待できる。最後に第4章の前立腺全摘除術後の鎮痛
薬の腎機能に関連において、周術期のNSAIDsの投与はsCrの上昇に関連することを示し
た。なお、sCrの軽微な上昇が生命予後に関連している点ならびにAKIは改善後も腎機能
に影響を与える点を踏まえるとAPAPを有効活用することで周術期のAKI予防に寄与でき
ると考えられる^{91,113}。

臨床薬剤師は、実臨床で生まれた研究テーマを基礎的な研究で検証する、いわゆるリバ
ース・トランスレーショナル・リサーチ (rTR) が重要となると考えられる。実臨床で生ま
れた研究テーマを基礎的な研究で検証した結果を再度実臨床にフィードバックすることが
出来れば治療の質の向上に繋がることが期待できる。なお、本研究におけるrTRの可能性
の具体例について以下に示す。

第2章では、癌患者における適切な腎機能評価に伴う薬物治療の実践について明らかに
した。近年、免疫チェックポイント阻害薬 (ICI) が様々な癌腫で適応を取得している。ICI
の特徴的な副作用として様々な免疫関連副作用 (irAE) があり、その中でも甲状腺機能障
害は高頻度で発現する副作用である。また、各 irAE の治療には一般的にはステロイドの使

用が推奨されており，ステロイド投与に伴うニューモシスチス肺炎予防でスルファメトキサゾール/トリメトプリム合剤（ST 合剤）の投与が行われる。したがって，例えばステロイドと ST 合剤を併用する甲状腺機能障害のある癌患者においては sCr ならびに sCys-C から算出した eGFR はどちらも信頼性に乏しい可能性が示唆される。sCr ならびに sCys-C を用いた腎機能評価が難しい癌患者では，新たな腎機能評価のバイオマーカー開発の必要性があり，今後の検討課題である。

第 3 章では，心臓血管外科術前患者の腎機能の過大評価に SPPB スコアが関連することを見出した。近年，サルコペニアとは別にダイナペニアという概念が注目されている¹¹⁹。ダイナペニアとは加齢に伴う筋力または身体機能の低下があり，筋量の低下が伴わない病態と定義されているが，明確な診断基準は定まっていない^{120,121}。したがって，今後筋力低下のない筋力または身体機能の低下のあるダイナペニアと腎機能評価に関する基礎ならびに臨床研究の必要性が示唆された。

第 4 章では周術期の鎮痛薬での疼痛管理について代表的な NSAIDs である LOX と APAP の腎機能の影響を比較し，APAP が LOX と比較して腎機能悪化への影響が小さく，AKI の発現頻度も APAP が少ないことを見出した。AKI の発現は生命予後と関連していることが報告されており，AKI を未然に防ぐことが重要と考えられる^{62,63}。しかしながら，現状の AKI 診断基準である KDIGO 基準の尿量と sCr のみでは AKI を診断することには限界があることが指摘されている^{122,123}。近年，AKI に関連するバイオマーカーの開発が行われており，代表的なバイオマーカーとして NGAL があり，本邦でも尿中 NGAL の測定が保険収載されている。NGAL は 178 アミノ酸から構成される分子量 25×10^3 の小分子であり，腎臓の傷害後 1～3 時間以内に遠位尿細管上皮細胞からの分泌が亢進し，血中・尿中濃度も早期から上昇するため，AKI のバイオマーカーとして早期診断や生命予後との関連について

の基礎・臨床研究が実施されている¹²⁴。しかしながら、NGALは尿路感染症や泌尿器疾患により上昇することが知られていることから更なるAKIバイオマーカーの開発の必要性が示唆される¹²⁵。なお、AKIは糸球体濾過や尿細管再吸収の機能不全 (functional dysfunction) と腎臓が構造的・組織学的に傷害を受けている組織障害 (structural/tissue damage) の2つの異なる病態から成り立っている¹²⁶。しかしながら、現行のAKI診断基準では機能不全のみに依存しており、近年 subclinical AKI という概念が注目されている (Fig. 18)。

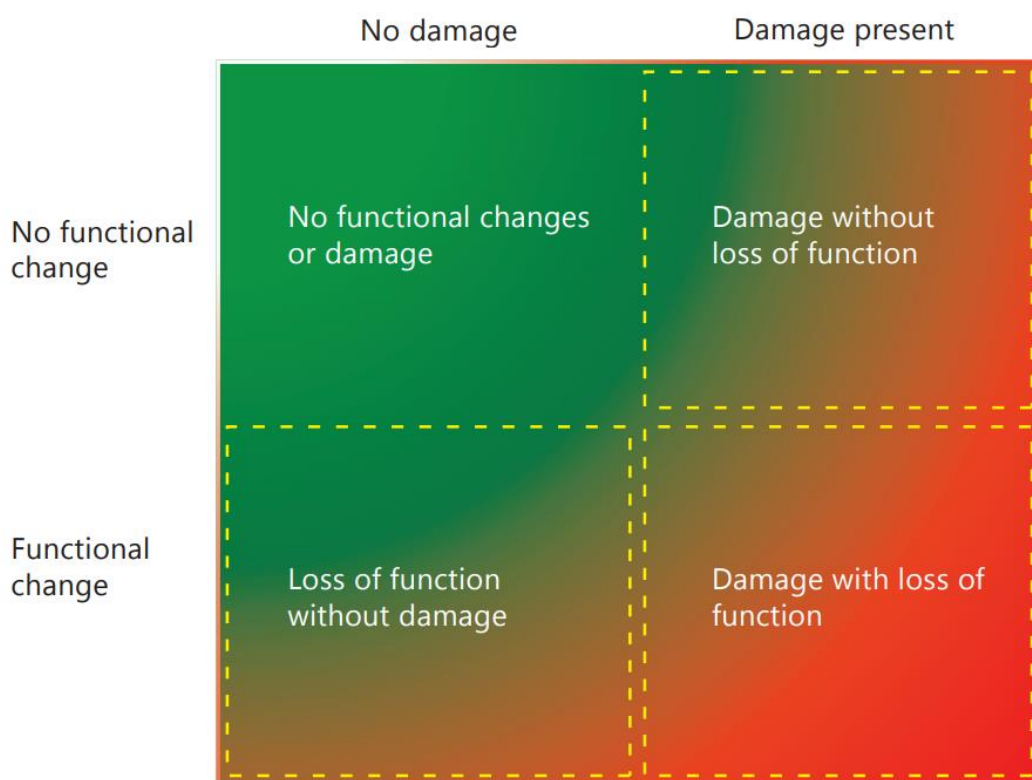


Fig. 18 Classification of AKI by dysfunction and tissue injury¹²⁶

Subclinical AKIは「組織傷害があるものの機能不全はきたしていない状態」を示し、原則的には現行のAKI診断基準ではAKIと定義されていない。AKIの予後を検討した研究において、現行のAKIの診断基準ではAKIとは診断されないがNGALなどのバイオマーカーが上昇した、いわゆる subclinical AKI の患者ではバイオマーカーが上昇していない群と比較して有意に入院中の死亡もしくは腎代替療法実施率が高いことが報告されている¹²⁷。

したがって、今後 subclinical AKI についての更なる臨床ならびに基礎研究の必要性が示唆される。

以上、本研究では、入院患者に対する適切な腎機能評価に基づく薬物療法の実践のために、各疾患群に対する適切な腎機能評価の検討ならびに DKI を回避するような薬剤選択の有効性と安全性について明らかにした。今後、本知見を適切な腎機能評価ならびに DKI の回避に役立てることで治療の質の向上に繋がると期待する。

第 6 章 方法

第 1 節 対象

本研究は、熊本中央病院倫理委員会の承認のもとで実施した（承認番号：73-01，76-02，202211-03）。

尿路上皮癌（UC）患者

2018 年 4 月から 2020 年 11 月に国家公務員共済組合連合会 熊本中央病院でゲムシタピンとシスプラチンの併用療法を受け，sCr，sCys-C ならびに mCCr を化学療法開始前に同時に測定した UC 患者を対象とした。除外基準は，mGFR 15mL/min/1.73m² 未満，血清アルブミン 2.58 mg/dL 未満，シメチジン，ステロイド，ST 合剤を投与中，甲状腺疾患を有する，UC 以外の癌罹患，データ欠損患者とした。

心臓血管外科手術患者

2019 年 6 月から 2022 年 10 月に国家公務員共済組合連合会 熊本中央病院に心臓血管外科手術で入院し，術前の sCr 値と Cys-C 値を同時に測定した患者を対象とした。除外基準は，ST 合剤，シメチジン，ステロイドの使用歴，癌や甲状腺疾患の患者，eGFR_{cys} < 15mL/min/1.73m²，血液透析，データ欠損患者とした。

前立腺癌患者

2017 年 10 月から 2020 年 2 月に国家公務員共済組合連合会 熊本中央病院で前立腺全摘除術を施行した患者のうち，術後鎮痛薬として LOX または APAP を投与した患者 328 例を対象とした。なお，術前より NSAIDs（低用量アスピリンを除く）または APAP を投与されていた患者，麻薬を用いた静脈内 PCA ならびに硬膜外 PCA を施行された患者，術後 1

日目の血液検査で AKI と診断された患者，血液透析患者，データ欠損のある患者とした。術前ならびに術中変数，POD8 までの検査値を調査した。術前変数として，年齢，身長，体重，BSA，PSA，GS，糖尿病，高血圧，ARB，ACE 阻害薬，低用量アスピリン，抗凝固薬，血清アルブミン，ヘモグロビン，血小板，eGFR，sCr，総ビリルビン，アルカリフォスファターゼ，アラニンアミノトランスフェラーゼ，術中変数として手術時間，麻酔時間，出血量，自己血輸血，赤血球輸血，硬膜外 PCA，体重あたりのヒドロキシエチルスターチ投与量を調査した。術後 1 日目，5 日目ならびに 8 日目に血液検査を実施した。術後疼痛の強度は，術後 1 日目，3 日目，5 日目ならびに 7 日目に看護師が急性期術後疼痛の評価に適合度が高く，疼痛強度の評価では広く使用されている visual analogue scale と同等の感度を持ち，四段階評価法より優れていることが報告されている NRS で評価した¹²⁸。

(1) 術後疼痛管理方法

硬膜外 PCA

手術中から術後 3 日目まで硬膜外 PCA として 0.2%ロピバカインまたは 0.17%レボブピバカインを 3mL/hr から 5mL/hr の流量で持続注入した。なお，術後疼痛時には患者の希望に応じて 1 回 3mL を単回注入した。

(2) 術後鎮痛薬

術後 1 日目の朝食後より LOX 群は，LOX 60 mg を 1 日 3 回毎食後に，APAP 群は，APAP 500 mg を 1 日 3 回毎食後にそれぞれ内服した。また，レスキュー薬として，LOX 60 mg 内服（LOX 群のみ），APAP 500 mg 内服（APAP 群のみ）またはペンタゾシン 15 mg，APAP1 回 500mg から 1000 mg（APAP 群のみ）のいずれかを静脈内投与した。なお，LOX ならびに APAP は術後疼痛が十分にコントロールされるまで全症例で少なくとも 1 週間は継続した。

第2節 用語の定義ならびに臨床情報

実測クレアチンクリアランス (mGFR)

uCr と sCr の濃度は酵素法を用いて測定し、24 時間蓄尿した際の尿量と sCr から以下の式を用いて CCr を算出した。

$$\text{mCCr (mL/min/1.73 m}^2\text{)}$$

$$= [1.73 \times \text{uCr (mg/dL)} \times \text{尿量 (mL/day)}] / [\text{sCr (mg/dL)} \times 1,440 \text{ (min/day)} \times \text{BSA (m}^2\text{)}]$$

$$\text{BSA (m}^2\text{)} = \text{体重 (kg)}^{0.425} \times \text{身長 (cm)}^{0.725} \times 0.007184 \text{ (Du Bois 式)}$$

$$\text{V (mL/day)} = 1 \text{ 日尿量}$$

先行研究では、Cr は尿細管で再吸収されるため、実測 CCr は GFR よりも高く、誤差の補正係数として、0.715 (95% CI, 0.703 - 0.726) が示された⁴。そこで、mGFR は、以下の式を用いて算出した。

$$\text{mGFR (mL/min/1.73m}^2\text{)} = \text{実測 CCr (mL/min/1.73 m}^2\text{)} \times 0.715$$

各種 eGFR と eCCr

sCys-C 濃度は、金コロイド比色法 (SRL 社, 東京, 日本) を用いて測定した。eGFR は、sCr と sCys-C をから以下の式を用いて算出した。

$$\text{eGFR}_{\text{cre}} \text{ (mL/min/1.73m}^2\text{)} = 194 \times \text{sCr}^{-1.094} \times \text{年齢}^{-0.287} \times (\text{女性の場合は } 0.739)$$

$$\text{eGFR}_{\text{cys}} \text{ (mL/min/1.73m}^2\text{)} = [104 \times \text{sCys-C}^{-1.019} \times 0.996^{\text{年齢}} \times (\text{女性の場合は } 0.929)] - 8$$

eCCr_(enz) は、酵素法で測定された sCr から Cockcroft Gault 式を用いて算出した。また、eCCr_(jaffe) は、酵素法で測定した sCr に 0.2mg/dL を加え、Cockcroft-Gault 式で算出した。

$$\text{eCCr}_{\text{(enz)}} \text{ (mL/min/1.73m}^2\text{)}$$

$$= [(140 - \text{年齢}) \times \text{体重} \times 1.73 \times (\text{女性の場合は } 0.85)] / (72 \times \text{sCr} \times \text{BSA})$$

$$\text{eCCr}_{\text{(jaffe)}} \text{ (mL/min/1.73m}^2\text{)}$$

$$= [(140 - \text{年齢}) \times \text{体重} \times 1.73 \times (\text{女性の場合は } 0.85)] / [72 \times (\text{sCr} + 0.2) \times \text{BSA}]$$

クレアチニン身長係数 (CHI)

CHI は以下の式を用いて算出した¹²⁹。

$$\text{CHI (\%)} = \text{実測 uCr 排泄量 (mg/day)} \times 100 / \text{理想 uCr 排泄量 (mg/day)}$$

$$\text{理想 uCr (mg/day, 男性)} = (22.1 - 0.068 \times \text{年齢}) \times \text{体重}$$

$$\text{理想 uCr (mg/day, 女性)} = (17.2 - 0.057 \times \text{年齢}) \times \text{体重}$$

Short Physical Performance Battery (SPPB)

SPPB は身体的パフォーマンス状態を評価するもので、椅子立ち上がりテスト、歩行速度、立位バランスの3項目で構成されている。SPPB は各項目 0～4 点、合計 0～12 点で採点され、SPPB スコアが低いと全死亡のリスクが高くなることが報告されている⁶⁶。

Cardiovascular Health Study (CHS) 基準

Fried らの CHS 基準をもとに、(1) 体重減少、(2) 倦怠感 (疲れやすさ)、(3) 活動性低下、(4) 筋力低下、(5) 歩行速度低下の5項目を評価し、該当項目が 3～5 該当でフレイル、プレフレイル (1～2)、ロバスト (0) とされる¹³⁰。

第3節 診断基準

急性腎障害 (AKI)

AKI の診断は、KDIGO 分類に準じて術後鎮痛薬の内服開始後 7 日以内に sCr が 1.5 倍以上に上昇した場合とした¹³⁾。なお、KDIGO 基準では、48 時間以内の $sCr \geq 0.3 \text{ mg/dL}$ の上昇または sCr のベースラインから 1.5 倍以上の上昇 (過去 7 日間以内) のどちらかを満たす場合を AKI と定義しているが、本研究では術前、術後 1 日目、5 日目ならびに 8 日目でのみ sCr を測定したことから、sCr 上昇比のみを採用した。

腎機能過大評価基準

臨床的に腎機能の過大評価の基準として、 GFR_{cre} が $eGFR_{cys}$ より 20%以上高い場合 ($eGFR_{cre}/eGFR_{cys} > 1.20$) と定義した^{60,61)}。

第4節 評価項目

尿路上皮癌患者

$eGFR_{cre}$ 、 $eGFR_{cys}$ 、 $eCCr_{(enz)}$ 、 $eCCr_{(jaffe)}$ と $mGFR$ 、 $eGFR_{cre}/mGFR$ 、 $eGFR_{cys}/mGFR$ 、 $eCCr_{(enz)}/mGFR$ 、 $eCCr_{(jaffe)}/mGFR$ と CHI との相関を評価した。また、各種 $eGFR$ と $mGFR$ の誤差、バイアス、ME、MAE ならびに RMSE を検討した。

心臓血管外科手術患者

sCr と sCys-C、 $eGFR_{cre}$ と $eGFR_{cys}$ ならびに $eGFR_{cre}/eGFR_{cys}$ の相関を評価し、 $eGFR_{cre}/eGFR_{cys}$ と関連する因子について検討した。

前立腺癌患者

主要評価項目は術後の疼痛強度とした。術後疼痛の強度は、術後 1 日目、術後 3 日目、術後 5 日目ならびに術後 7 日目における安静時の最大 NRS とした。副次的評価項目は、LOX 群ならびに APAP 群における鎮痛薬内服後 7 日以内の sCr 上昇比、AKI の発生率、PCA 単回注入回数、レスキュー薬の使用患者の割合ならびに在院日数とした。なお、sCr 上昇比は、術後 sCr / 術前 sCr と定義した。

第5節 統計解析

カテゴリ変数は頻度 (%)、連続変数は中央値 (最小-最大) または平均 \pm 標準偏差で示した。各変数の比較には、カテゴリ変数には Fisher's exact test、連続変数には Mann-Whitney U test または Student's *t*-test を用いた。

尿路上皮癌患者

eGFRcre, eGFRcys, eCCr_(enz), eCCr_(jaffe) と mGFR との相関は、Pearson の相関係数, Bland and Altman プロット, バイアス, ME, MAE, RMSE を用いた。さらに、各種 GFR 推算式と筋肉量の影響を調べるために、eGFRcre/mGFR, eGFRcys/mGFR, eCCr_(enz)/mGFR, eCCr_(jaffe)/mGFR と CHI との相関を Pearson の相関係数で評価した。

心臓血管外科手術患者

sCr と sCys-C、eGFRcre と eGFRcys、eGFRcre/eGFRcys の間の関連は、Pearson の相関係数を用いて評価した。eGFRcre/eGFRcys と年齢、性別、BMI、糖尿病、WBC、Hb、PLT、血清 ALB、HbA1c、服用薬数、ベンゾジアゼピン使用者、ACB、SPPB、椅子立ち上がり試験、歩行速度テスト、立ち上がりバランステスト、CHS スコア、歩行速度、平均握力との相関を単回帰分析で検討し、単回帰分析で eGFRcre/eGFRcys と関連する、または関連する傾向にある変数 ($P < 0.2$) を強制入力重回帰分析で検討した。検査間の信頼性評価にはカッパ係数を用いた。

前立腺癌患者

LOX 群と APAP 群では、患者背景が異なるため、年齢、身長、体重、BSA、PSA、GS、

糖尿病，高血圧，ARB，ACE 阻害薬，低用量アスピリンならびに抗凝固薬の内服，術前変数（血清 ALB，Hb，PLT，eGFR，sCr），術中変数（手術時間，麻酔時間，出血量，自己血輸血，赤血球輸血，硬膜外 PCA，体重あたりのヒドロキシエチルスターチ投与量）の計 24 変数を用いて，多変量ロジスティック回帰分析により傾向スコアを算出し，それに基づいて 1:1 の最近傍マッチングを実施した。マッチングする際のキャリパーは傾向スコアの標準偏差× 0.2 とした。本モデルの適合性は，Hosmer-Lemeshow 適合度，C 統計量，標準化差を用いた。

$p < 0.05$ を有意差ありとし，多重比較の調整には Tukey-Kramer's test を用いた。これらの解析には SPSS software program（version 25.0, IBM Japan Inc, Tokyo, Japan）を用いた。

参考文献

1. 日本の将来推計人口（令和5年推計）.
https://www.ipss.go.jp/pp-zenkoku/j/zenkoku2023/pp2023_gaiyou.pdf (2020).
2. Sawabe, M., *et al.* Standard organ weights among elderly Japanese who died in hospital, including 50 centenarians. *Pathol Int* **56**, 315–323 (2006).
3. 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 (2018).
4. Matsuo, S., *et al.* Revised Equations for Estimated GFR From Serum Creatinine in Japan. *Am J Kidney Dis* **53**, 982–992 (2009).
5. 平田 純生ほか. 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 **5**, 3–18 (2016).
6. Chen, D.C., Potok, O.A., Rifkin, D. & Estrella, M.M. Advantages, Limitations, and Clinical Considerations in Using Cystatin C to Estimate GFR. *Kidney360* **3**, 1807–1814 (2022).
7. Lepist, E.I., *et al.* Contribution of the organic anion transporter OAT2 to the renal active tubular secretion of creatinine and mechanism for serum creatinine elevations caused by cobicistat. *Kidney Int* **86**, 350–357 (2014).
8. Bo, M., *et al.* Prevalence and predictors of inappropriate prescribing according to the Screening Tool of Older People’s Prescriptions and Screening Tool to Alert to Right Treatment version 2 criteria in older patients discharged from geriatric and internal medicine ward : A prospective observational multicenter study. *Geriatr Gerontol Int* **19**, 5–11 (2019).
9. Omote, S., Matsuoka, N., Arakawa, H., Nakanishi, T. & Tamai, I. Effect of tyrosine kinase inhibitors on renal handling of creatinine by MATE1. *Sci Rep* **8**, 1–11 (2018).
10. Horio, M., Imai, E., Yasuda, Y., Watanabe, T. & Matsuo, S. Performance of serum cystatin C versus serum creatinine as a marker of glomerular filtration rate as measured by inulin renal clearance. *Clin Exp Nephrol* **15**, 868–876 (2011).
11. Grubb, A., *et al.* Cystatin C, a marker for successful aging and glomerular filtration rate, is

- not influenced by inflammation. *Scand J Clin Lab Invest* **71**, 145–149 (2011).
12. Shlipak, M.G., *et al.* Cystatin C and prognosis for cardiovascular and kidney outcomes in elderly persons without chronic kidney disease. *Ann Intern Med* **145**, 237–246 (2006).
 13. Sarnak, M.J., *et al.* Cystatin C concentration as a risk factor for heart failure in older adults. *Ann Intern Med* **142**, 497–505 (2005).
 14. Kos, J., *et al.* Prognostic values of cathepsin B and carcinoembryonic antigen in sera of patients with colorectal cancer. *Clin Cancer Res* **4**, 1511–1516 (1998).
 15. Kos, J., *et al.* Cysteine proteinase inhibitors stefin A, stefin B, and cystatin C in sera from patients with colorectal cancer: Relation to prognosis. *Clin Cancer Res* **6**, 505–511 (2000).
 16. Pricker, M., Wiesli, P., Brändle, M., Schwegler, B. & Schmid, C. Impact of thyroid dysfunction on serum cystatin C. *Kidney Int* **63**, 1944–1947 (2003).
 17. 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」。薬剤性腎障害診療ガイドライン2016 (2016).
 18. Roupêt, M., *et al.* European Association of Urology Guidelines on Upper Urinary Tract Urothelial Carcinoma: 2020 Update. *Eur Urol* **79**, 62–79 (2021).
 19. Siegel, R.L., Miller, K.D., Fuchs, H.E. & Jemal, A. Cancer statistics, 2022. *CA Cancer J Clin* **72**, 7–33 (2022).
 20. Miyazaki, J. & Nishiyama, H. Epidemiology of urothelial carcinoma. *Int J Urol* **24**, 730–734 (2017).
 21. 膀胱：[国立がん研究センター がん統計].
https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/stat/cancer/21_bladder.html (2023).
 22. 日本泌尿器科学会, 膀胱癌診療ガイドライン2019年版 (2019).
 23. 腎・尿路（膀胱除く）：[国立がん研究センター がん統計].
https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/stat/cancer/22_renal.html (2023).
 24. Lane, B.R., *et al.* Chronic kidney disease after nephroureterectomy for upper tract urothelial

- carcinoma and implications for the administration of perioperative chemotherapy. *Cancer* **116**, 2967–2973 (2010).
25. Singla, N., *et al.* Multi-institutional analysis of renal function outcomes following radical nephroureterectomy and partial ureterectomy for upper tract urothelial carcinoma. *Urol Oncol Semin Orig Investig* **33**, 268.e1-268.e7 (2015).
 26. Rouprêt, M., Colin, P. & Yates, D.R. A new proposal to risk stratify urothelial carcinomas of the upper urinary tract (UTUCs) in a predefinitive treatment setting: Low-risk versus high-risk UTUCs. *Eur Urol* **66**, 181–183 (2014).
 27. Seisen, T., Colin, P. & Rouprêt, M. Risk-adapted strategy for the kidney-sparing management of upper tract tumours. *Nat Rev Urol* **12**, 155–166 (2015).
 28. Birtle, A., *et al.* Adjuvant chemotherapy in upper tract urothelial carcinoma (the POUT trial): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* **395**, 1268–1277 (2020).
 29. Bournakis, E., Dimopoulos, M.A. & Bamias, A. Management of advanced bladder cancer in patients with impaired renal function. *Expert Rev Anticancer Ther* **11**, 931–939 (2011).
 30. Galsky, M.D., *et al.* Treatment of patients with metastatic urothelial cancer ‘Unfit’ for cisplatin-based chemotherapy. *J Clin Oncol* **29**, 2432–2438 (2011).
 31. Kintzel, P.E. & Dorr, R.T. Anticancer drug renal toxicity and elimination: dosing guidelines for altered renal function. *Cancer Treat Rev* **21**, 33–64 (1995).
 32. Stevens, L.A. & Levey, A.S. Measured GFR as a confirmatory test for estimated GFR. *J Am Soc Nephrol* **20**, 2305–2313 (2009).
 33. Abrahamson, M., Barrett, A.J., Salvesen, G. & Grubb, A. Isolation of six cysteine proteinase inhibitors from human urine. *J Biol Chem* **261**, 11282–11289 (1986).
 34. Levey, A.S., Becker, C. & Inker, L.A. Glomerular Filtration Rate and Albuminuria for Detection and Staging of Acute and Chronic Kidney Disease in Adults: A Systematic Review. *JAMA* **313**, 837–846 (2015).

35. Dharnidharka, V.R., Kwon, C. & Stevens, G. Serum cystatin C is superior to serum creatinine as a marker of kidney function: A meta-analysis. *Am J Kidney Dis* **40**, 221–226 (2002).
36. Hoek, F.J., Kemperman, F.A.W. & Krediet, R.T. A comparison between cystatin C, plasma creatinine and the Cockcroft and Gault formula for the estimation of glomerular filtration rate. *Nephrol Dial Transplant* **18**, 2024–2031 (2003).
37. Cimerman, N., Brguljan, P.M., Krašovec, M., Šuškovič, S. & Kos, J. Serum cystatin C, a potent inhibitor of cysteine proteinases, is elevated in asthmatic patients. *Clin Chim Acta* **300**, 83–95 (2000).
38. Kos, J., *et al.* Cathepsins B, H, and L and their inhibitors stefin A and cystatin C in sera of melanoma patients. *Clin Cancer Res* **3**, 1815–1822 (1997).
39. Blackburn, G.I., Bistrain, B.R., Maini, B.S., Schlamm, H.T. & Smith, M.F. Nutritional and metabolic assessment of the hospitalized patient. *J Parenter Enter Nutr* **1**, 11–21 (1977).
40. Ivey-Miranda, J.B., *et al.* Cystatin C and Muscle Mass in Patients With Heart Failure. *J Card Fail* **27**, 48–56 (2021).
41. Soma, O., *et al.* Clinical implication of a quantitative frailty assessment tool for prognosis in patients with urological cancers. *Oncotarget* **9**, 17396–17405 (2018).
42. Böike, E., *et al.* Cystatin C - a fast and reliable biomarker for glomerular filtration rate in head and neck cancer patients. *Strahlenther Onkol* **187**, 191–201 (2011).
43. He, L., *et al.* The value of serum cystatin C in early evaluation of renal insufficiency in patients undergoing chemotherapy: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Chemother Pharmacol* **83**, 561–571 (2019).
44. Shibata, K., *et al.* Renal function evaluation in patients with cancer who were scheduled to receive carboplatin or S-1. *Clin Exp Nephrol* **19**, 1107–1113 (2015).
45. Ichioka, D., *et al.* Possible risk of overestimation of renal function using cystatin C-based

- eGFR in testicular cancer survivors treated with cisplatin-based chemotherapy. *Clin Exp Nephrol* **22**, 727–734 (2018).
46. Bodnar, L., *et al.* Cystatin C as a parameter of glomerular filtration rate in patients with ovarian cancer. *Kidney Blood Press Res* **33**, 360–367 (2010).
 47. Tan, P., *et al.* The preoperative serum cystatin-C as an independent prognostic factor for survival in upper tract urothelial carcinoma. *Asian J Androl* **21**, 163–169 (2019).
 48. Yan, S. & Sloane, B.F. Molecular regulation of human cathepsin B: Implication in pathologies. *Biol Chem* **384**, 845–854 (2003).
 49. Nycander, M., Estrada, S., Mort, J.S., Abrahamson, M. & Björk, I. Two-step mechanism of inhibition of cathepsin B by cystatin C due to displacement of the proteinase occluding loop. *FEBS Lett* **422**, 61–64 (1998).
 50. Wang, Y. & Bellomo, R. Cardiac surgery-associated acute kidney injury: Risk factors, pathophysiology and treatment. *Nat Rev Nephrol* **13**, 697–711 (2017).
 51. Bove, T., Monaco, F., Covello, R.D. & Zangrillo, A. Acute renal failure and cardiac surgery. *HSR Proc. Intensive Care Cardiovasc Anesth* **1**, 13–21 (2009).
 52. Hobson, C.E., *et al.* Acute kidney injury is associated with increased long-term mortality after cardiothoracic surgery. *Circulation* **119**, 2444–2453 (2009).
 53. Goren, O. & Matot, I. Perioperative acute kidney injury. *Br J Anaesth* **115**, ii3–ii14 (2015).
 54. Bastin, A.J., *et al.* Acute kidney injury after cardiac surgery according to Risk/Injury/Failure/Loss/End-stage, Acute Kidney Injury Network, and Kidney Disease: Improving Global Outcomes classifications. *J Crit Care* **28**, 389–396 (2013).
 55. Özkaynak, B., *et al.* Time from cardiac catheterization to cardiac surgery: a risk factor for acute kidney injury? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* **18**, 706–711 (2014).
 56. Huang, T.M., *et al.* Preoperative proteinuria predicts adverse renal outcomes after coronary artery bypass grafting. *J Am Soc Nephrol* **22**, 156–163 (2011).

57. Palevsky, P.M., *et al.* KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Am J Kidney Dis* **61**, 649–672 (2013).
58. Mehta, R.L., *et al.* Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care* **11**, R31 (2007).
59. Bellomo, R., Ronco, C., Kellum, J.A., Mehta, R.L. & Palevsky, P. Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care* **8**, R204-R212 (2004).
60. Yoshida, S., *et al.* Frequency and characteristics of overestimated renal function in Japanese patients with chronic liver disease and its relation to sarcopenia. *Nutrients* **13**, 2415 (2021).
61. Yoo, J.J., *et al.* Estimation of renal function in patients with liver cirrhosis: Impact of muscle mass and sex. *J Hepatol* **70**, 847–854 (2019).
62. Fortescue, E.B., Bates, D.W. & Chertow, G.M. Predicting acute renal failure after coronary bypass surgery: cross- validation of two risk-stratification algorithms. *Kidney Int* **57**, 2594–2602 (2000).
63. Zanardo, G., *et al.* Acute renal failure in the patient undergoing cardiac operation: Prevalence, mortality rate, and main risk factors. *J Thorac Cardiovasc Surg* **107**, 1489–1495 (1994).
64. Thakar, C.V., Arrigain, S., Worley, S., Yared, J.P. & Paganini, E.P. A clinical score to predict acute renal failure after cardiac surgery. *J Am Soc Nephrol* **16**, 162–168 (2005).
65. Wijeyesundera, D.N., *et al.* Derivation and validation of a simplified predictive index for renal replacement therapy after cardiac surgery *JAMA* **297**, 1801–1809 (2007).
66. Pavasini, R., *et al.* Short Physical Performance Battery and all-cause mortality: systematic review and meta-analysis. *BMC Med* **14**, 215 (2016).
67. Guralnik, J.M., Ferrucci, L., Simonsick, E.M., Salive, M.E. & Wallace, R.B. Lower-

- Extremity Function in Persons over the Age of 70 Years as a Predictor of Subsequent Disability. *N Engl J Med* **332**, 556–561 (1995).
68. Cruz-Jentoft, A.J., *et al.* Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing* **39**, 412–423 (2010).
 69. Tanaka, S., *et al.* Multidomain Frailty in Heart Failure: Current Status and Future Perspectives. *Curr Heart Fail Rep* **18**, 107–120 (2021).
 70. Chen, L.K., *et al.* Asian Working Group for Sarcopenia: 2019 Consensus Update on Sarcopenia Diagnosis and Treatment. *J Am Med Dir Assoc* **21**, 300-307.e2 (2020).
 71. Morley, J.E., *et al.* Frailty consensus: A call to action. *J Am Med Dir Assoc* **14**, 392–397 (2013).
 72. Mijnaerends, D.M., *et al.* Instruments to assess sarcopenia and physical frailty in older people living in a community (care) setting: similarities and discrepancies. *J Am Med Dir Assoc* **16**, 301–308 (2015).
 73. Yuguchi, S., *et al.* Impact of preoperative frailty on regaining walking ability in patients after cardiac surgery: Multicenter cohort study in Japan. *Arch Gerontol Geriatr* **83**, 204–210 (2019).
 74. Pinheiro, P.A., Carneiro, J.A.O., Coqueiro, R.S., Pereira, R. & Fernandes, M.H. "Chair Stand Test" as Simple Tool for Sarcopenia Screening in Elderly Women. *J Nutr Health Aging* **20**, 56–59 (2016).
 75. Nakatani, S., *et al.* Coefficient of determination between estimated and measured renal function in Japanese patients with sarcopenia may be improved by adjusting for muscle mass and sex: A prospective study. *Biol Pharm Bull* **42**, 1350–1357 (2019).
 76. König, M., Spira, D., Demuth, I., Steinhagen-Thiessen, E. & Norman, K. Polypharmacy as a Risk Factor for Clinically Relevant Sarcopenia: Results From the Berlin Aging Study II. *J*

- Gerontol A Biol Sci Med Sci* **73**, 117–122 (2017).
77. Agosta, L., *et al.* Polypharmacy and sarcopenia in hospitalized older patients: results of the GLISTEN study. *Aging Clin Exp Res* **31**, 557–559 (2019).
78. Fox, C., *et al.* Anticholinergic medication use and cognitive impairment in the older population: the medical research council cognitive function and ageing study. *J Am Geriatr Soc* **59**, 1477–1483 (2011).
79. Naharci, M.I. & Tasci, I. Frailty status and increased risk for falls: The role of anticholinergic burden. *Arch Gerontol Geriatr* **90**, 104136 (2020).
80. Torre, L.A., *et al.* Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* **65**, 87–108 (2015).
81. 最新がん統計：[国立がん研究センター がん統計].
https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/stat/summary.html#anchor1 (2023).
82. Têtu, B., Ro, J.Y., Ayala, A.G., Johnson, D.E., Logothetis, C.J. & Ordonez, N.G. Small cell carcinoma of the prostate. Part I. A clinicopathologic study of 20 cases. *Cancer* **59**, 1803–1809 (1987).
83. 中島 耕一. 前立腺がんに対するPSA検診の問題点と普及への対策. *総合診療* **50**, 308–314 (2014).
84. Heidenreich, A., *et al.* EAU guidelines on prostate cancer. Part 1: Screening, diagnosis, and treatment of clinically localised disease. *Eur Urol* **59**, 61–71 (2011).
85. Chou, R., *et al.* Management of postoperative pain: A clinical practice guideline from the American pain society, the American society of regional anesthesia and pain medicine, and the American society of anesthesiologists' committee on regional anesthesia, executive Committee, and Administrative Council. *J Pain* **17**, 131–157 (2016).
86. Kehlet, H., Jensen, T.S. & Woolf, C.J. Persistent postsurgical pain: risk factors and prevention. *Lancet* **367**, 1618–1625 (2006).
87. Neuman, M.D., Bateman, B.T. & Wunsch, H. Inappropriate opioid prescription after surgery.

- Lancet* **393**, 1547–1557 (2019).
88. Crews, J.C. Multimodal pain management strategies for office-based and ambulatory procedures. *JAMA* **288**, 629–632 (2002).
 89. Harirforoosh, S., Asghar, W. & Jamali, F. Adverse effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs: an update of gastrointestinal, cardiovascular and renal complications. *J Pharm Pharm Sci* **16**, 821–847 (2013).
 90. Ungprasert, P., *et al.* What Is The “Safest” Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs? *Am Med J* **3**, 115–123 (2012).
 91. Cerdá, J., *et al.* Epidemiology of acute kidney injury. *Clin. J Am Soc Nephrol* **3**, 881–886 (2008).
 92. Thakar, CV, Christianson, A., Himmelfarb, J. & Leonard, A.C. Acute kidney injury episodes and chronic kidney disease risk in diabetes mellitus. *Clin J Am Soc Nephrol* **6**, 2567–2572 (2011).
 93. Coca, S.G., Singanamala, S. & Parikh, C.R. Chronic kidney disease after acute kidney injury: A systematic review and meta-analysis. *Kidney Int* **81**, 442–448 (2012).
 94. Lameire, N., Van Biesen, W. & Vanholder, R. Acute renal failure. *Lancet* **365**, 417–430 (2005).
 95. Meersch, M., Schmidt, C. & Zarbock, A. Perioperative Acute Kidney Injury: An Under-Recognized Problem. *Anesth Analg* **125**, 1223–1232 (2017).
 96. Blondell, R.D., Azadfar, M. & Wisniewski, A.M. Pharmacologic therapy for acute pain. *Am Fam Physician* **87**, 766–772 (2013).
 97. Grams, M.E., *et al.* Acute Kidney Injury After Major Surgery: A Retrospective Analysis of Veterans Health Administration Data. *Am J Kidney Dis* **67**, 872–880 (2016).
 98. Romagnoli, S. & Ricci, Z. Postoperative acute kidney injury. *Minerva Anestesiol* **81**, 684–696 (2015).

99. Chertow, G.M., Burdick, E., Honour, M., Bonventre, J.V. & Bates, D.W. Acute kidney injury, mortality, length of stay, and costs in hospitalized patients. *J Am Soc Nephrol* **16**, 3365–3370 (2005).
100. Henrich, W.L., *et al.* Analgesics and the kidney: Summary and recommendations to the scientific advisory board of the National Kidney Foundation from an ad hoc committee of the National Kidney Foundation. *Am J Kidney Dis* **27**, 162–165 (1996).
101. Kanchanasurakit, S., Arsu, A., Siriplabpla, W., Duangjai, A. & Saokaew, S. Acetaminophen use and risk of renal impairment: A systematic review and meta-analysis. *Kidney Res Clin Pract* **39**, 81–92 (2020).
102. Austin, P.C. Balance diagnostics for comparing the distribution of baseline covariates between treatment groups in propensity-score matched samples. *Stat Med* **28**, 3083–3107 (2009).
103. Shinoda, S., *et al.* Pharmacokinetics/pharmacodynamics of acetaminophen analgesia in Japanese patients with chronic pain. *Biol Pharm Bull* **30**, 157–161 (2007).
104. Onda, A., Ogoshi, A., Itoh, M., Nakagawa, T. & Kimura, M. Comparison of the effects of treatment with celecoxib, loxoprofen, and acetaminophen on postoperative acute pain after arthroscopic knee surgery: A randomized, parallel-group trial. *J Orthop Sci* **21**, 172–177 (2016).
105. Kim, D.H., *et al.* Comparison between ketorolac- and fentanyl-based patient-controlled analgesia for acute kidney injury after robot-assisted radical prostatectomy: a retrospective propensity score-matched analysis. *World J Urol* **41**, 1437–1444 (2023).
106. Kheterpal, S., *et al.* Development and validation of an acute kidney injury risk index for patients undergoing general surgery: Results from a national data set. *Anesthesiology* **110**, 505–515 (2009).
107. Shin, J.-I., *et al.* Direct Oral Anticoagulants and Risk of Acute Kidney Injury in Patients with

- Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol* **71**, 251–252 (2018).
108. Mercado, M.G., Smith, D.K. & Guard E.L. Acute Kidney Injury: Diagnosis and Management. *Am Fam Physician* **100**, 687–694 (2019).
109. Agarwal, P.K., *et al.* Safety profile of robot-assisted radical prostatectomy: A standardized report of complications in 3317 patients. *Eur Urol* **59**, 684–698 (2011).
110. Costalonga, E.C., Costa e Silva, V.T., Caires, R., Hung, J., Yu, L. & Burdmann E.A. Prostatic surgery associated acute kidney injury. *World J Nephrol* **3**, 198–209 (2014).
111. Krajewski, M.L., Raghunathan, K., Paluszkiwicz, S.M., Schermer, C.R. & Shaw, A.D. Meta-analysis of high- versus low-chloride content in perioperative and critical care fluid resuscitation. *Br J Surg* **102**, 24–36 (2015).
112. Bell, S., Rennie, T., Marwick, C.A. & Davey, P. Effects of peri-operative nonsteroidal anti-inflammatory drugs on post-operative kidney function for adults with normal kidney function. *Cochrane Database Syst Rev* **11**, CD011274 (2018).
113. Lassnigg, A., *et al.* Minimal changes of serum creatinine predict prognosis in patients after cardiothoracic surgery: A prospective cohort study. *J Am Soc Nephrol* **15**, 1597–1605 (2004).
114. Hiragi, S., *et al.* Acetaminophen administration and the risk of acute kidney injury: A self-controlled case series study. *Clin Epidemiol* **10**, 265–276 (2018).
115. 平田一耕 ほか. 周術期の薬学的評価の標準化と薬剤師の介入は 臨床評価指標を向上し術後合併症の減少に影響を 与える ; 傾向スコアマッチングを用いた比較検討. 日本病院薬剤師会雑誌 **57**, 198–208 (2021).
116. Louzon, P., Jennings, H., Ali, M. & Kraisinger, M. Impact of pharmacist management of pain, agitation, and delirium in the intensive care unit through participation in multidisciplinary bundle rounds. *Am J Heal Pharm* **74**, 253–262 (2017).
117. Sukkha, S., *et al.* Quality assessment and cost saving of renal dosing recommendation by clinical pharmacists at medical wards in Thailand. *Int J Clin Pharm* **42**, 610–616 (2020).

118. Yin, M., *et al.* Neoadjuvant Chemotherapy for Muscle-Invasive Bladder Cancer: A Systematic Review and Two-Step Meta-Analysis. *Oncologist* **21**, 708–715 (2016).
119. Manini, T.M. & Clark, B.C. Dynapenia and aging: An update. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* **67**, 28–40 (2012).
120. Jung, H., Tanaka, S., Kataoka, S. & Tanaka, R. Association of sarcopenia, pre-sarcopenia, and dynapenia with the onset and progression of locomotive syndrome in Japanese older adults: a cross-sectional study. *J Physiol Anthropol* **42**, 16 (2023).
121. Yamada, M., *et al.* Differential Characteristics of Skeletal Muscle in Community-Dwelling Older Adults. *J Am Med Dir Assoc* **18**, 807.e9-807.e16 (2017).
122. Waikar, S.S. & Bonventre, J.V. Creatinine kinetics and the definition of acute kidney injury. *J Am Soc Nephrol* **20**, 672–679 (2009).
123. Endre, Z.H., Pickering, J.W. & Walker, R.J. Clearance and beyond: the complementary roles of GFR measurement and injury biomarkers in acute kidney injury (AKI). *Am J Physiol Ren Physiol* **301**, F697-F707 (2011).
124. Kuwabara, T., *et al.* Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin levels reflect damage to glomeruli, proximal tubules, and distal nephrons. *Kidney Int* **75**, 285–294 (2009).
125. Schinstock, C.A., *et al.* Urinalysis is more specific and urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin is more sensitive for early detection of acute kidney injury. *Nephrol Dial Transplant* **28**, 1175–1185 (2013).
126. Endre, Z.H., *et al.* Differential diagnosis of AKI in clinical practice by functional and damage biomarkers: workgroup statements from the tenth acute dialysis quality initiative consensus conference. *Contrib Nephrol* **182**, 30–44 (2013).
127. Nickolas, T.L., *et al.* Diagnostic and prognostic stratification in the emergency department using urinary biomarkers of nephron damage: a multicenter prospective cohort study. *J Am Coll Cardiol* **17**, 246–255 (2012).

128. Breivik, H., *et al.* Assessment of pain. *Br J Anaesth* **101**, 17–24 (2008).
129. Uekuzu, Y., Higashiguchi, T., Futamura, A., Chihara, T. & Usui, M. Influence of muscle mass on the estimation of glomerular filtration rate in Japanese terminal cancer patients. *Clin Exp Nephrol* **24**, 876–884 (2020).
130. Fried, L.P., *et al.* Frailty in older adults: Evidence for a phenotype. *J. Gerontol. A Biol Sci Med Sci* **56**, M146–M156 (2001).
131. Summary of Recommendation Statements. *Kidney Int Suppl* **2**, 8–12 (2012).