

令和元年6月17日現在

機関番号：36102

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2018

課題番号：15K08121

研究課題名(和文)大規模レセプト情報を用いた多剤併用のリスク評価：ふらつきを及ぼす薬による骨折発症

研究課題名(英文) Risk of Polypharmacy Estimated with a Large Claims Database: Fracture Associated with Polypharmacy of Fall-risk-inducing Medications

研究代表者

飯原 なおみ (Iihara, Naomi)

徳島文理大学・薬学部・教授

研究者番号：40412390

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：大規模レセプト情報を用いて、ふらつきを及ぼす薬(中枢神経系用薬)の同時併用に伴う脆弱性骨折発症リスクを推定した。少なくとも13か月は入院せずに暮らしていたが、2013年5月から2014年9月に脆弱性骨折を発症した麻薬非使用高齢者 約45万人を解析した。中枢神経系用薬の成分数増加に従い、脆弱性骨折発症リスクはほぼ直線的に増加し、異なるサブグループにおいても同様の結果が示された。5成分以上の中枢神経系用薬の脆弱性骨折発症リスクは、非使用に比べ、少なくとも約2倍増加した。中枢神経系用薬成分数と受診医療機関数は弱い相関しており、受診医療機関数が多くなるにつれて中枢神経系用薬の成分数は増加した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究で用いた大規模レセプト情報「レセプト情報・特定健診等情報データベース(NDB Japan)」は、悉皆性にすぐれ、国民が使用した医薬品を、処方された医療機関に関係なく、患者ごとにレトロスペクティブに解析することが可能なデータベースである。この情報を用いて、脳に作用するふらつきを及ぼす薬を何成分も併用すると、軽微な力で生じる骨折の発症リスクが高まることを高齢者において示した。日本は、国民が望む医療機関を制限なく受診でき多くの医薬品が併用されがちである。服薬情報の、施設を越えた一元的管理を可能とする仕組みの完成が急がれる。

研究成果の概要(英文)：Risk of fragility fracture associated with concomitant use of fall-risk-inducing medications (central nervous system [CNS] agents) was estimated with a large claims database. Approximately 450,000 older people who had lived without hospitalization for at least 13 months and had not used opioids but subsequently sustained fragility fractures from May 2013 to September 2014 were analysed.

Risk of fragility fracture rose almost linearly with increasing number of prescribed CNS agents. The increased risk was robust across distinct subgroups. The risk of fragility fracture at least doubled compared with non-use if five or more CNS agents were used concomitantly. The number of CNS agents increased in parallel with the number of hospitals or clinics patients visited. People in Japan can visit as many hospitals or clinics as they prefer, and as often as they like. Sharing of medication records across medical institutions is needed.

研究分野：薬剤疫学

キーワード：ポリファーマシー 骨折 高齢者 中枢神経系用薬 多剤併用 受診医療機関

1. 研究開始当初の背景

医療のフリーアクセスは、国民が望む医療をいつでもどこでも受けることを可能にしている一方、医薬品使用においては、重複使用や多剤併用が生じやすい状況にある。高齢者比率の増加に伴い、複数種類の薬を服用する患者の割合は増加の一途であるが、これまで、一人ひとりの患者が同時に服用する医薬品を、レトロスペクティブにさえも把握できるデータベースがなかった日本においては、多くの薬の使用（ポリファーマシー）の実態及びポリファーマシーに伴う健康被害について十分にわかっていない。

2015年度から、レセプト情報・特定健診等情報データベース（NDB Japan）が学術利用目的で本格運用されることになり、ようやく一人ひとりの患者の同時服用医薬品を国民規模でレトロスペクティブに解析できるようになった。著者らの、NDB Japan サンプルングデータセット（外来患者の1/100を年齢・性別で確率サンプルングした、1カ月分のデータセット）を用いた解析によれば、（1）ふらつきを及ぼす薬は驚くほど多用・併用されており、（2）その使用・併用割合は高齢者で顕著に増加し、（3）薬の排泄に関わる腎臓や肝臓の機能が低下する高齢者において、ふらつきを及ぼす薬、特に抗不安薬や睡眠薬の1日用量は減量されていなかった（飯原ら、医療薬学、40:67-77（2014））。

2. 研究の目的

高齢者において、ふらつきを及ぼす薬が減量されずに多用・併用されている現状では、ふらつきを及ぼす薬の併用数が増えるほど、ふらつきは生じやすくなり、転倒して骨折を発症する可能性がある。

この仮説を検証するために、本研究では、ふらつきを及ぼす薬の併用による骨折発症のリスクを、悉皆性にすぐれ、また、国民が使用した医薬品の種類や量を、処方された医療機関に関わらず、患者ごとに解析できるNDB Japanを用いて推定する。

3. 研究の方法

（1）医薬品及び骨折の定義

ふらつきを及ぼす薬は、統合失調症治療薬、抗不安薬、睡眠薬、抗うつ薬、抗てんかん薬、抗パーキンソン病薬などの中枢神経系用薬とし、これら医薬品の、1日に使用する成分数及び1日使用量の合計（薬剤ごとに1日の維持用量を1.0とした標準化用量を求め、それらを合計）を算出して、これらをポリファーマシーの指標とした。骨折は、転倒などの軽微な力で生じる、脆弱性骨折とした。

（2）研究手順とデータセット

中枢神経系用薬と脆弱性骨折の関連性は、まず、NDB Japanのサンプルングデータセット（2011年10月及び2012年10月の2つのデータセット）を用いた横断研究で、関連性の可能性について確認し、次に、NDB Japanの特別抽出データセットを用いた縦断研究で検証することとした。いずれの研究も65歳以上の高齢者を対象とした。

（3）横断研究

横断研究では、中枢神経系用薬（運転禁止薬）の成分数増加に伴う脆弱性骨折発症リスクを、降圧薬・糖尿病薬（運転注意薬）成分数増加に伴う脆弱性骨折発症リスクと比較した。

（4）縦断研究

縦断研究では、ケースクロスオーバーデザインを用いて、少なくとも13か月は入院せずに暮らしていたが、2013年5月から2014年9月に脆弱性骨折を発症した麻薬非使用の高齢者、約45万人を解析対象として、脆弱性骨折発症直前の期間（イベント期間）の医薬品使用と、脆弱性骨折発症31 - 33日、34 - 36日、37 - 39日（コントロール期間）の医薬品使用を比較し、中枢神経系用薬ポリファーマシーによる脆弱性骨折発症リスク（オッズ比）を推定した。オッズ比の推定には、条件付きロジスティック回帰分析を用いた。解析対象者全てで解析するとともに、性別、年齢層別（5歳刻み）、骨折部位（上腕骨近位端、橈骨遠位端、脊椎圧迫、大腿骨頸部）などのサブグループにおいても解析した。さらに、中枢神経系用薬の成分数と受診医療機関数との相関を調べた。

4. 研究成果

（1）横断研究

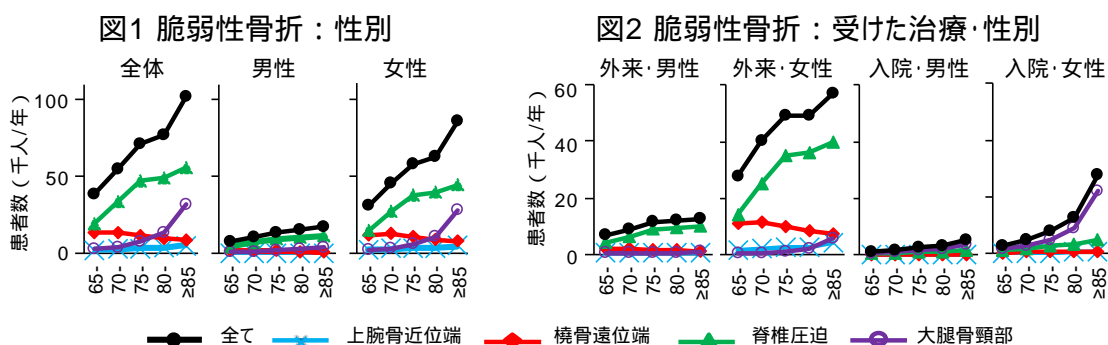
運転禁止薬の成分数増加に伴う脆弱性骨折発症リスクの上昇は、2011年10月及び2012年10月のいずれのデータセットにおいても、運転注意薬に比べて顕著であり、中枢神経系用薬のポリファーマシーに伴う脆弱性骨折発症リスクの上昇が示唆された（Iihara *et al.* J Clin Pharm Ther, 41:273-278（2016））。これらサンプルングデータセットは1か月分のレセプト情報であ

り、本研究の限界として、医薬品使用は、骨折発症前の医薬品使用のみならず骨折発症後の医薬品使用もカウントされており、縦断研究での検証が必要とされた。

(2) 縦断研究

脆弱性骨折発症者の特定

縦断研究において、少なくとも13か月入院せずに暮らしていたが骨折を発症した日本の高齢者は、17か月で約120万人(約84万人/年)、そのうち脆弱性骨折発症者は約41%の約49万人(約35万人/年、男女比2:8)であった。脊椎圧迫骨折は、性、年齢階級(5歳刻み)を問わず圧倒的に多く、大腿骨頸部骨折は後期高齢層で急増した。大腿骨頸部骨折では、患者の約80%が入院治療を受け、その他の3部位(上腕骨近位端、橈骨遠位端、脊椎圧迫)では入院治療はわずか10%前後であった(Lihara *et al.* Biol Pharm Bull, 42:778-785 (2019))(図1, 2)。



中枢神経系用薬ポリファーマシーによる脆弱性骨折発症リスクの推定

脆弱性骨折発症高齢者で麻薬非使用の約45万人を、ケースクロスオーバーデザインで解析した結果、中枢神経系用薬の成分数増加につれて、脆弱性骨折発症リスクはほぼ直線的に増加した。この傾向は、性別、年齢層別などで層別したサブグループにおいても、また、ポリファーマシーの指標を成分数から1日使用量に着目した指標に変えても、ほぼ同様であった。5成分以上の中枢神経系用薬使用に伴う脆弱性骨折発症リスクは、非使用に比べ、少なくとも約2倍増加した。

中枢神経系用薬の成分数と受診医療機関数との相関

中枢神経系用薬成分数と受診医療機関数は弱い相関しており、受診医療機関数が増えるにつれて中枢神経系用薬の成分数は増加した。

まとめ

本研究で用いたNDB Japanは、前述したように、悉皆性にすぐれ、また、国民が使用した医薬品を、処方された医療機関に関係なく、患者ごとにレトロスペクティブに解析することが可能である。この情報を用いて、本研究は、日本の高齢者において、中枢神経系用薬を何成分も併用すると、脆弱性骨折の発症リスクが高まることを示すとともに、この中枢神経系用薬のポリファーマシーに伴う脆弱性骨折発症リスクの上昇は、日本人高齢者において頑健であることを示した。さらに、中枢神経系用薬のポリファーマシーに受診医療機関数が関与することを示唆した。

本研究結果は、日本のほぼ全ての高齢者を反映している点で一般性は高く、また、NDB Japanは世界的にもみても大規模な高齢者データベースであり種々の切り口で層別しても同様な結果を得た点で学術的に意義がある。

さらに、本研究結果は、日本の医療上の課題、すなわち、医療機関を制限なく受診できて多くの医薬品が併用されがちな日本において、服薬情報の、施設を越えた一元的管理を可能にする仕組みの完成が急がれることを、数値化して提示した点で、社会的にも意義がある。デンマーク、フィンランド、英国(Munck *et al.* Danish medical journal, 61: A4817 (2014)、Greenhalgh *et al.* BMJ, 340: c3111 (2010)、桐野豊編著. 世界薬学探訪記. 徳島文理大学電子出版研究会, 徳島市, (2019))のような服薬情報の一元管理の仕組みが必要とされる。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計 2 件)

Naomi Iihara, Eri Ohara, Yoshinori Bando, Tomoji Yoshida, Masaki Ohara, Yutaka Kirino. Fragility fractures in older people in Japan based on the national health insurance claims database. Biol Pharm Bull, 42(5):778-785 (2019)(査読有).

DOI:10.1248/bpb.b18-00974

https://www.jstage.jst.go.jp/article/bpb/42/5/42_b18-00974/_article/-char/en

Naomi Iihara, Yoshinori Bando, Masaki Ohara, Tomoji Yoshida, Takayuki Nishio, Taketo

Okada, Yutaka Kirino. Polypharmacy of medications and fall-related fractures in older people in Japan: a comparison between driving-prohibited and driving-cautioned medications. J Clin Pharm Ther, 41(3):273-278 (2016) (査読有).
DOI:10.1111/jcpt.12381

〔学会発表〕(計 2 件)

飯原なおみ, 小原依里, 坂東義教, 吉田知司, 大原昌樹, 桐野豊. 日本の高齢者における脆弱性骨折の発症. 日本薬学会第 139 年会. 千葉市 (2019)

小原依里, 坂東義教, 吉田知司, 大原昌樹, 桐野豊, 飯原なおみ. 日本の高齢者における中枢神経系用薬のポリファーマシーと脆弱性骨折の発症. 日本薬学会第 139 年会. 千葉市 (2019)

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

取得状況 (計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等

RESEARCHMAP <https://researchmap.jp/read0208411/>

飯原なおみ. 高齢者におけるポリファーマシーと転倒に関連した骨折. 香川県薬剤師会会誌, 168:57-59 (2018).

飯原なおみ. ポリファーマシーと地域・多職種連携. 第 149 回学術研修会 (高松市薬剤師会). 高松市 (2018).

飯原なおみ. 医薬品使用の適正化に向けて. 平成 29 年度地域保健福祉従事者会議. 高松市 (2017).

6. 研究組織

(1) 研究分担者

研究分担者氏名: 吉田 知司

ローマ字氏名: Yoshida Tomoji

所属研究機関名: 徳島文理大学

部局名: 保健福祉学部

職名: 教授

研究者番号 (8 桁): 80220656

(2) 研究協力者

研究協力者氏名: 大原 昌樹

ローマ字氏名: Ohara Masaki

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。