

令和 2 年 5 月 24 日現在

機関番号：12102

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2016～2019

課題番号：16K15299

研究課題名(和文) 患者の受療行動と過剰受診・過剰投薬の実態およびその是正に関する探索的研究

研究課題名(英文) Exploratory research for prescription of potentially inappropriate medications in elderly patients: a survey using 2015 Japanese Guidelines

研究代表者

藤江 敬子 (Fujie, Keiko)

筑波大学・医学医療系・研究員

研究者番号：80623959

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,700,000円

研究成果の概要(和文)：対象期間に調剤薬局12店舗で取り扱った処方箋のうち、75歳以上の8080名(39252剤)について患者毎の薬剤数を調査するとともに、高齢者の安全な薬物療法ガイドライン2015の「特に慎重な投与を要する薬物のリスト」に基づき潜在的不適切処方(PIMs)を抽出した。患者の43.1%が5剤以上の処方を受けているポリファーマシー状態にあり、26.7%は少なくとも1剤以上のPIMsが認められた。PIMsの中では睡眠薬が50.3%と最も多かった。ポリファーマシーと複数の診療科の受診は、PIMs処方の可能性を高めることがわかった。ROC解析においてPIMsのカットオフ値は総薬剤数では5剤と求められた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究より、総薬剤数5剤以上または慢性期全身作用薬剤数4剤以上の高齢患者はPIMsが処方されている可能性が高いため、積極的にリストを活用してスクリーニングを実施し、処方内容を精査することが推奨される。特に睡眠薬の処方では慎重に行うべきであると考えられる。この結果が公表されることにより、外来高齢者の多剤処方に対する医師および薬局薬剤師の問題意識が高まり、処方見直しを行うことによって、薬剤有害事象による健康被害の減少や医療費の抑制につながることを期待される。

研究成果の概要(英文)：In recent years, rapid increase of elderly population has become a major social problem in advanced nations. They tend to be prescribed an increasing number of drugs due to having multiple illness, which might include inappropriate medications leading to health hazards and rising healthcare cost. This study aimed to evaluate the current status of potentially inappropriate medications prescribed for elderly outpatients using the recent Japanese Guidelines and to determine factors that are related to prescribing potentially inappropriate medications. The results confirmed that polypharmacy is prevalent among elderly people, and that polypharmacy increased the risk of PIMs. It is recommended that proactive prescription screening using the Guidelines be conducted in cases in which the overall number of drugs exceeds five, or the number of chronic-phase systemic drugs exceeds four. The results also indicated that being prescribed by multiple physicians was related to PIMs.

研究分野：医療社会学

キーワード：多剤処方 不適切処方 ポリファーマシー 高齢者 薬物療法 薬物有害事象 医療費 国民皆保険

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

本邦の国民医療費は、近年加速度的に増加しており、2013年には40兆円を突破、2025年には約60兆円に達すると予測されている。医療費増加の主な原因は医療の高度化とも言われているが、人口の4分の1にあたる高齢者(65歳以上)の医療費が57.7%を占めることを鑑みると、高齢化の進行が医療費増加の大きな要因であることは明らかである。高齢化により年金、介護の給付費も増大していくため、社会保障給付費全体の伸びを圧縮するため、医療費の抑制は喫緊の課題となっている。現在でも診療報酬および薬価の見直し、ならびにジェネリック医薬品の使用促進などが行われているが、さらに医療費抑制に対して実効性のある対策が求められている。

わが国では国民皆保険制度の下、医療へのフリーアクセスが保障されており、そのことが様々な問題を生じている。すなわち、軽微な症状であっても最初から大病院を受診したり、いくつもの病院を渡り歩いたり(いわゆるドクターショッピング)する“過剰受診”が起こっている。医療者側も多くの患者に対応するため、問診や触視診よりも安易な検査や投薬に頼る“過剰診療”となり、適切でない診療の結果、疾患が増悪してますます医療費を増加させる悪循環に陥ることがある。過剰な投薬が健康被害をもたらす“ポリファーマシー”問題も、医療費と関連して近年注目されている。

これらの医療費抑制の標的となりうる問題が提起される一方で、現在までに系統的な研究による裏付けは十分になされているとは言えない。

2. 研究の目的

上記の背景において、我々は“ポリファーマシー”問題に着目した。ポリファーマシーは不適切な投薬により健康被害が発生し、それに対して更に投薬が行われるという悪循環を生むが、近年では過剰な処方をもたらす“残薬”の問題も注目されはじめ、処方では必要以上に薬が服用されていないという“underuse”状態も問題視されている。ポリファーマシーは単に薬剤処方が多いだけでなく、“underuse”状態をも包括する、過剰で不適切な処方に関連して生じる全ての問題を指す概念と捉えるべきであり、潜在的な不適切処方(Potentially inappropriate medications: PIMs)と表されることが多い。ポリファーマシーについては、2015年に日本老年医学会より「高齢者の安全な薬物療法 ガイドライン 2015」(以下、GL2015)が公表され、厚生労働省において高齢者医薬品適正使用検討会が立ち上がるなど、対策が進みつつある。しかしながら、GL2015に基づいたPIMsの実態を明らかにした研究は未だ見当たらない。

そこで、次の2つのフィールドにおいて、高齢者に対する多剤処方の実態を調査し、そこに含まれるPIMsをGL2015に基づき抽出して、PIMs処方に関連する因子を明らかにすることとした。

- (1) 病院に入院した高齢者の入院時持参薬
- (2) 調剤薬局に来局した高齢者が持参した処方箋

3. 研究の方法

- (1) 病院に入院した高齢者における不適切処方の実態

協力病院(二次救急病院)の電子カルテにおいて、2015年の1年間に入院した80歳以上の患者にアクセスし、入院時持参薬(外用薬を除く)および個人が特定される情報以外の属人的情報のデータを収集した。当該データより患者毎の薬剤数をカウントし、5剤以上を服用していた患者をポリファーマシー状態にあると定義した。また、日本老年医学会による高齢者の安全な薬物療法ガイドライン2015の「特に慎重な投与を要する薬物のリスト」において、使用すべきでないまたは可能な限り使用を控えるとされる薬剤より作成した不適切処方のリストに基づいてPIMsの抽出を行い、PIMsのある患者の割合を求めるとともに、PIMsに関連する因子を解析した。

- (2) 調剤薬局に来局した高齢者における不適切処方の実態

茨城県内の調剤薬局12店舗で2015年2月1日から3月12日の連続した40日間に取り扱った処方箋のうち、75歳以上の約8000件につき匿名化したデータを入手した。(1)と同様に、患者毎の薬剤数のカウント、PIMsのある患者の割合、PIMsに関連する因子について検討した。また、PIMsの有無と処方薬剤数の関係についてROC(Receiver Operating Characteristic)解析を行った。

4. 研究成果

- (1) 病院に入院した高齢者における不適切処方の実態

2015年に入院した80歳以上の高齢者1981名のうち、重複および入院時持参薬情報のない患者を除いた1230例を対象とした。患者背景を表1に示す。入院時持参薬を外来で使用していた薬剤と見なしして解析したところ、内服薬数は平均6.2剤、最大で24剤であり、「ポリファーマシー」状態にある患者が64%を占めた(図1)。ポリファーマシー患者は心疾患、高血圧、糖尿病を合併している場合に有意に多かった。総薬剤数7636剤からPIMsに該当するものを抽出すると、PIMsのある患者は32%にのぼり、最も多い患者で5剤のPIMsが発見された。PIMsの有

無は、内服薬剤数、女性であること、合併症数と有意に関連していた。PIMsの内訳では、最も多いのは睡眠薬で44%を占め、睡眠薬の副作用と考えられる症状を合併する患者も多かった。

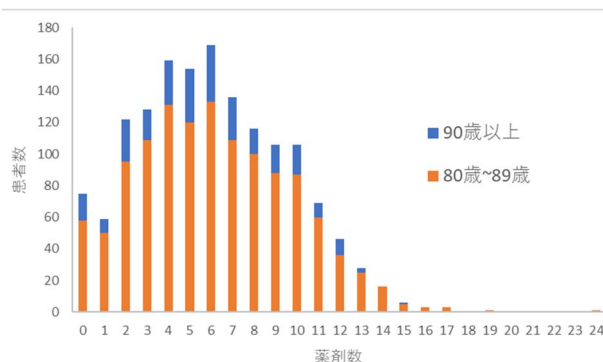
しかしながら、電子カルテのデータでは入院時持参薬の調査法、入力法等が統一されておらず、データの信頼性が懸念されたため、より統制された前向き研究として実施する必要があると考えられた。

表 1

	(n=1230)	{範囲}
年齢(歳)	86.0±4.6	{80~107}
女性(人)	717(58.3%)	
緊急入院(人)	682(55.4%)	
入院時疾患(人)		
心疾患	149(12.1%)	
整形疾患	138(11.2%)	
脳血管疾患	103(8.4%)	
癌	98(8.0%)	
合併疾患数	1.3±1.0	{0~5}

* データはMean±SD、およびn(%)で示した

図 1



(2) 調剤薬局に来局した高齢者における不適切処方の実態

患者背景と処方薬剤数

対象期間に処方箋を持参した75歳以上の8080名について、患者背景を表2に示す。性別割合は、男性が45.4%、女性が54.6%であった。85歳以上の患者の年齢はデータ上すべて85とされていたため、85歳を境に2群に分けたところ、84歳以下が74.4%を占めていた。患者あたりの受診医療機関数は、1機関が6251名(77.4%)、2機関が1365名(16.9%)で、2つまでの患者で94.3%と大半を占めていた。一方で、3つ以上の医療機関を受診している患者は464名(5.7%)おり、最大で6つの医療機関を受診している患者が存在した。

8080名の患者に対象期間中に処方された薬剤の総数は46887剤であった。このうち、期間中に同一医療機関かつ同一診療科による2回以上の処方があった患者(1355名)

における、2回目以降の処方薬剤(7635剤)を除外した39252剤を本研究の解析対象とした。処方薬剤の内訳は、外用薬6747剤、自己注射薬192剤、内服薬32505剤であり、さらに詳細に分類すると、急性期内服薬1949剤、全身作用外用薬239剤、および慢性期全身作用薬30795剤であった。患者ごとの薬剤計数結果は、総薬剤数では中央値(四分位値)が4(2-7)剤で最高が29剤、慢性期全身作用薬剤数は中央値(四分位値)が3(1-6)剤で最高は25剤の処方を受けていた(表2)。

総薬剤数の計数結果より、3481名が5剤以上を処方されているポリファーマシー状態にあり、全体の43.1%を占めていた。ポリファーマシーと患者背景の関連について多変量ロジスティック回帰分析を行ったところ、85歳以上であること(調整オッズ比[95%信頼区間]:1.37[1.23-1.53])、複数の医療機関を受診したこと(5.73[5.11-6.42])が有意に関連していた。

不適切処方の抽出結果と処方に関連する因子

表 2

	Total no. of patients n=8080
Sex, n (%)	
Male	3668 (45.4)
Female	4412 (54.6)
Age, n (%), years	
75-84	6009 (74.4)
85 and above	2071 (25.6)
No. of prescribing physicians per patient, n (%)	
1	6251 (77.4)
2	1365 (16.9)
3	361 (4.5)
4	77 (1.0)
5	20 (0.2)
6	6 (0.1)
Departments, n (%) ^a	
Neurosurgery	1795 (17.1)
General internal medicine	1715 (16.3)
Orthopedic surgery	1358 (12.9)
Ophthalmology	1322 (12.6)
Cardiovascular medicine	883 (8.4)
Others	3435 (32.7)
Bed no. of medical facilities, n (%) ^a	
300 and more	3518 (33.5)
100-299	2075 (19.7)
99 and less	4915 (46.8)
No. of prescribed drugs per patient, median (IQR), [max]	
Overall	4 (2-7) [28]
Chronic-phase systemic drugs	3 (1-6) [25]

IQR interquartile range

^an=10,508 was the total number of prescriptions, including multiple prescriptions per patient

対象とした処方薬剤 39252 剤のうち、2905 剤 (7.4%) が PIMs に該当した。全処方箋 10508 枚のうち、PIMs が 1 つ以上含まれた処方箋は 2273 枚 (21.6%) であった。1 つ以上の PIMs の処方を受けていた患者は 2157 名で、全患者の 26.7% を占めていた。

PIMs に該当する薬剤の 50.3% は睡眠薬が占めており、計 1460 剤であった。続いて H2 受容体拮抗薬が 632 剤 (21.8%)、糖尿病薬が 316 剤 (10.9%) の順に多かった。非ポリファーマシー (5 剤未満) とポリファーマシー (5 剤以上) の 2 群に分けた場合にも、PIMs に該当する薬剤の内訳の傾向は同様であった。

Category of PIMs	Medications qualified as PIMs, n (%)	Prescriptions including PIMs, n (%)	Patients pre-scribed PIMs, n (%)
Sleeping drugs	1460 (50.3)	1276 (48.5)	1251 (48.2)
Antidepressants	27 (0.9)	27 (1.0)	27 (0.3)
Sulpiride	21 (0.7)	21 (0.8)	20 (1.0)
Anti-Parkinson drugs	6 (0.2)	6 (0.2)	6 (0.2)
Alpha blockers	221 (7.6)	217 (8.3)	216 (8.3)
First-generation H1 blockers	17 (0.6)	17 (0.6)	16 (0.6)
H2 blockers	632 (21.8)	632 (24.0)	628 (24.2)
Antiemetics	35 (1.2)	35 (1.3)	35 (1.3)
Diabetes drugs	316 (10.9)	261 (9.9)	260 (10.0)
Insulin	160 (5.5)	128 (4.9)	127 (4.9)
Overactive bladder drugs	10 (0.3)	10 (0.4)	10 (0.4)
Total	2905	2630 ^a (2273) ^b	2596 ^a (2157) ^b

PIM potentially inappropriate medication, STOPP-J list of medications that require particularly careful administration

^aSum of each category

^bActual number after eliminating overlaps

患者 1 人あたりの PIMs の数は最大で 6 剤であり、1 剤以上の PIMs を処方されていた患者のうち 27.0% (583 名/2157 名) は複数の PIMs を処方されていた。また、患者 1 人あたりの PIMs を含む処方箋数を調べたところ、2 枚あった患者は 3 名のみであり、残り 2154 名は 1 枚であった。

単変量解析の結果、PIMs の有無と性別、受診医療機関数との間で有意な関連がみられたが、年齢との関連は有意ではなかった。ポリファーマシーか否か、および薬剤数も、PIMs の有無と有意な関連が認められた (表 4)。

続いて多変量解析を行ったところ、調整後のオッズ比は、ポリファーマシーで 7.11 (95%CI: 6.29-8.03) 複数の医療機関受診で 1.51 (1.34-1.71) となり、PIMs の有無と有意に関連していた。性別は多変量で調整する前は有意であったが、調整後は有意ではなかった。年齢は調整前、調整後ともに PIMs との有意な関連は見られなかった (表 4)。

表 4

	Univariate analysis			Multivariate analysis	
	PIMs = No n = 5923	PIMs = Yes n = 2157	P ^a	Adjusted OR ^b (95% CI)	P ^c
Sex, female, n (%)	3192 (53.9)	1220 (56.6)	0.033	1.10 (0.99-1.23)	0.084
Age, ≥ 85, n (%)	1485 (25.1)	586 (27.2)	0.056	0.96 (0.85-1.08)	0.486
No. of prescribing physicians per patient, ≥ 2, n (%)	989 (16.7)	840 (38.9)	<0.001	1.51 (1.34-1.71)	<0.001
Polypharmacy	1800 (30.4)	1681 (77.9)	<0.001	7.11 (6.29-8.03)	<0.001
No. of drugs, median (IQR)					
Overall	3 (2-5)	7 (5-10)	<0.001 ^d		
Chronic-phase systemic drugs	2 (1-4)	6 (4-9)	<0.001 ^d		

Adjusted confounding variables in the multivariate logistic regression analysis; sex, age, the number of physicians per patient and polypharmacy
PIM potentially inappropriate medication, OR odds ratio, CI confidence interval, IQR interquartile range

^aP value according to Chi square test

^bOdds ratio adjusted for sex, age, number of prescribing physicians per patient, and polypharmacy

^cP value according to logistic regression analysis

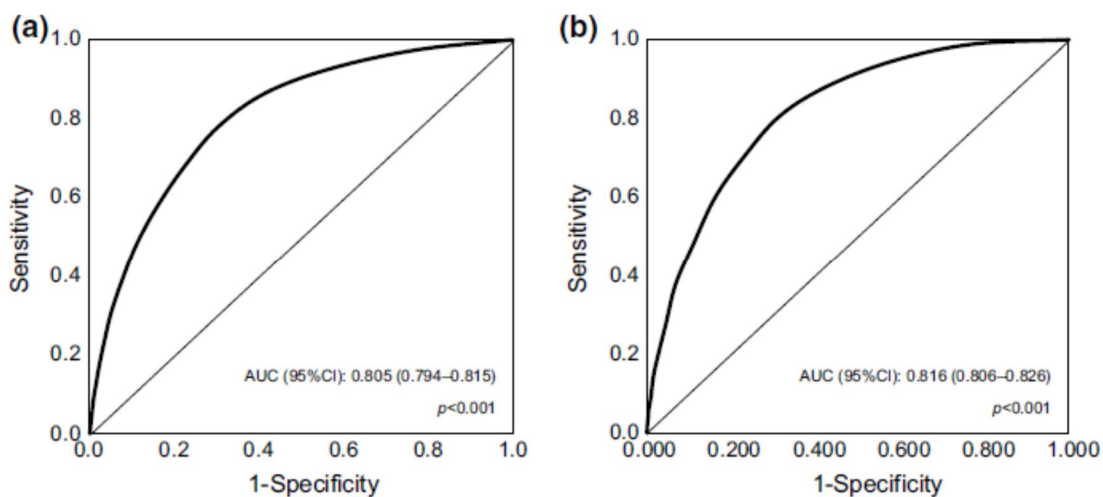
^dP value according to Mann-Whitney U test

ROC 解析による PIMs カットオフ値の探索
処方薬剤数は PIMs の存在を予測するうえで有用な指標となるかを明らかにするため、ROC

解析を実施した。PIMs に対する ROC 曲線と、ROC 曲線下の面積(Area Under the Curve : AUC)と AUC の有意確率、95%CI を図 2 に示す。総薬剤数、慢性期全身作用薬剤数ともに AUC は 0.8 を超え、p 値も <0.05 であることから、PIMs に対して十分な予測能があると判断された。

また、PIMs と薬剤数のカットオフ値を Youden Index によって求めた。その結果、総薬剤数 4.5、慢性期全身作用薬剤数 3.5 で Youden Index は最大となり、PIMs の最適なカットオフ値はそれぞれ総処方薬剤数 5 剤、慢性期全身作用薬剤数 4 剤と求められた。この結果より、総薬剤数 5 剤、慢性期全身作用薬剤数 4 剤を超えた場合には PIMs の可能性を疑い、ガイドラインを活用して積極的に処方スクリーニングを実施して不適切処方の変更を図ることが推奨される。

図 2



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Keiko Fujie, Risa Kamei, Risa Araki, Koichi Hashimoto	4. 巻 42(2)
2. 論文標題 Prescription of Potentially Inappropriate Medications in Elderly Outpatients: A Survey Using 2015 Japanese Guidelines	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal of Clinical Pharmacy	6. 最初と最後の頁 579- 587
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s11096-020-00967-9	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 亀井里紗、藤江敬子、橋本幸一
2. 発表標題 茨城県内の調剤薬局の薬歴データからみた高齢者における不適切処方の実態 「高齢者の安全な薬物療法ガイドライン2015」を使用したスクリーニング
3. 学会等名 第38回日本臨床薬理学会学術総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 名越杏菜、藤江敬子、小林裕幸、木下賢輔、橋本幸一
2. 発表標題 市中病院に入院した高齢者における多剤併用の実態調査
3. 学会等名 第38回日本臨床薬理学会学術総会
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

研究実施のお知らせ
<http://www.md.tsukuba.ac.jp/clinical-med/clin-res/disclosure/polypharmacy.pdf>

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----