

令和 2 年 6 月 23 日現在

機関番号：34401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K09251

研究課題名(和文) レセプトデータを用いた高齢者に注意が必要な処方薬に関する薬剤疫学研究

研究課題名(英文) The pharmacoepidemiology of Potentially Inappropriate Medications among elderly:
The analysis of Japanese clinical database.

研究代表者

新田 明美 (Akemi, Nitta)

大阪医科大学・医学部・助教

研究者番号：00737744

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では高齢者に慎重に投与することが望ましい薬剤(PIMs)であるベンゾジアゼピン系薬剤(BZD)と骨折の関連を、75歳以上の高齢入院患者152,340名で検討した。多変量解析を行った結果【オッズ比(OR)=1.30(95%CI:1.10-1.52)】さらにBZD群を作用時間毎に分けて多変量解析をすると、長期作用型BZDを除いて、BZDの作用時間の長さに伴い、骨折発症リスクは上昇した。短時間作用型 OR=1.23(1.00-1.49) 中時間作用型 OR=1.45(1.04-2.04)、長時間作用型 OR=1.29(1.00-1.71)であった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、PIMsで最も処方が多いベンゾジアゼピン系薬剤(BZD)に着目し、骨折リスクの関連を大規模データを用いて実施した。高齢者にとって安全かつ無駄のない薬物療法を実施することが可能である。本研究から得られる結果は、高齢者の医療費適正化並びに持続可能な高齢者医療制度を維持していく上で非常に重要な知見となり得る。

研究成果の概要(英文)：This study aimed to examine if the association of BZD that was potentially inappropriate medications(PIMs) among elderly inpatients (≥ 75 years $N=152340$). BZD use was significantly associated with a higher risk of fractures. Furthermore, we found that the higher risk of fracture depended on the length of acting of BZD without long acting BZD. Short acting OR=1.23(1.00-1.49) middle acting OR=1.45(1.04-2.04)、long acting OR=1.29(1.00-1.71).

研究分野：薬剤疫学

キーワード：高齢者 薬剤疫学 PIMs レセプトデータ

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

高齢者は、若年者に比べ体内の薬物の動態に影響を及ぼす代謝、排泄機能が低下している。

また、複数の疾患を併発することが多く、多剤併用となることが多い。そのため、有害事象の頻度が若年者より高く¹⁾、医療費が増加することが考えられる。したがって、高齢者にとって安全で無駄のない薬物療法を行うためには、どのような医薬品が高齢者にどのような有害事象をもたらすのかを同定することが重要である。有害事象の発症リスクが高い「注意が必要な薬剤 (Potentially inappropriate medications、PIMs)」の処方コントロールすることは、高齢者にとって安全で無駄のない薬物療法を実施する上で重要である。PIMs の指標として、欧州では STOP/START Criteria、米国では Beers Criteria が、臨床現場だけではなく、臨床指標や医療政策に活用されている。これらの指標を基本とし、本邦でも、日本老年医学会から「高齢者の安全な薬物療法ガイドライン 2015 (ガイドライン)」が公表された。²⁾ 先行研究によると、PIMs 服用では非 PIMs 服用群と比較して、認知機能の低下、医療費用の増大、入院リスクの上昇、死亡率の上昇等のリスクが高くなると報告されている。³⁾⁻⁷⁾

しかし、PIMs と有害事象発症との関連において、本邦における研究においても、対象者が長期療養型施設入居者であること⁸⁾、急性期病棟入院患者で尚且つ少人数の集団⁹⁾ であること、さらに 2008 年以前に健保組合に登録されている 65 歳以上の高齢者であり、比較的健康的な集団⁵⁾ であることから、調査対象集団に偏りがあり、結果の妥当性に疑問があった。本研究ではガイドラインで提示されている PIMs の 1 つであり、処方数の多いベンゾジアゼピン系薬剤 (BZD) に着目した。本邦の報告では、75 歳以上の患者において、BZD は処方数が第 1 位である。(65 ~ 74 歳では第 2 位)¹⁰⁾ BZD 服用は、転倒・ふらつきを伴う骨折、認知機能低下、運動機能低下、せん妄及び便秘リスクが上昇することから、本邦や欧米のガイドラインでは、上記の既往がある人には、特に骨折、認知機能低下の既往のある患者への使用を避けるよう勧告している。²⁾
¹¹⁾ (エビデンスレベル：高 推奨度：強) 先行研究では、BZD は投与と骨折との関連は数多く報告されているが、BZD 作用時間ごとに骨折リスクをみた研究はあるものの¹²⁾、研究対象者は特定の疾患患者であり、一般の高齢者を対象とした研究はない。

2. 研究の目的

本研究の目的は、レセプトデータを用い、高齢者に注意が必要な薬剤に関してどのような医薬品のどのような有害事象についての注意が必要なのかを調べることである。実際には、PIMs 処方でも最も処方数が多くかつ有害事象の多い BZD をとりあげ、BZD と骨折の関連を BZD の作用時間ごと (短時間作用型、中時間作用型、長時間作用型) で検討を行うことである。

3. 研究の方法

本研究で使用した、メディカルデータビジョン (Medical data vision、MDV) 社の DPC データは、大規模人数の対象者数と血液検査データを有し、薬剤疫学研究において本邦で唯一利用可能なデータベースである。¹⁰⁾ 抽出条件は、2012 年 4 月～2017 年 3 月までに入院したことのある患者とし、2012 年 4 月時点で 75 歳以上の患者とした。解析対象者は、2012 年 4 月時点で 75 歳以上である入院患者 165,790 名のうち、入院中に死亡した 12,009 名、肝臓疾患 (がん含む) のある人 1,441 名を除外し、152,340 名とした。入院の定義は、抽出期間内における初回入院、BZD (BZD 群) の定義は、BZD を入院期間中 1 回以上の処方、骨折の定義は、入院期間中、主傷病名として ICD10 コードで S02, S12, S22, S32, S42, S52, S62, S72, S82, S92, T02, T10, T12 の記録がある人とした。解析方法は、ロジスティック回帰分析を用い、BZD 群における骨折発症のオッズ比 (Odds Ratio、OR) 及び 95%信頼区間 (95%CI) を算出した。調整項目は、年齢、性

別、入院時の ADL レベル、入院前の介助状況、チャールソン併存疾患指数、30 日以上入院、肝機能値とした。

4 . 研究成果

解析対象者 152340 名のうち、(平均年齢±標準偏差、83.1±4.8 歳) BZD 群は 11332 名、非 BZD 群は 141008 名、骨折発症は 185 名(0.16%)であった。年齢、性別で調整した骨折発症オッズ比(Odds Ratio, OR)は、2.02[95%信頼区間(95%CI) 1.73-2.36]であった。多変量解析をしたところ、OR = 1.30 (95%CI : 1.10-1.52) であった。さらに BZD 群を作用時間毎に分けて多変量解析をすると、短期間作用型では OR=1.23(1.00-1.49)、中間型作用型では OR=1.45 (1.04-2.04)、長時間作用型では OR=1.29 (1.00-1.71) であった。長期作用型 BZD を除いて、BZD の作用時間の長さに伴い、骨折発症リスクは上昇した。長期作用型 BZD と骨折発症との関連において、OR が短時間、中時間作用型と比べて、骨折発症の OR は低くなる理由としては、入院時には、転倒リスクを考慮し、長時間作用型 BZD は睡眠障害、抗不安薬として投与されないことが考えられる。¹²⁾ 本研究の長所としては、 高齢入院患者を対象としているので、薬剤のアドヒアランスが良好であると考えられること。 大規模人数における一般の高齢入院患者を対象とした研究は、本邦初であることである。一方、抗精神病薬等、転倒骨折リスクの高い薬剤との併用は考慮しきれなかったため、今後はこれらの薬剤との併用も鑑みた検討が必要となる。

<引用文献>

- 1) Suzuki Y.ほか。: Geriatr Gerontol Int.2006; 6:244-247.
- 2) 日本老年医学会編 : 高齢者の安全な薬物療法ガイドライン 2015 メジカルビュー社
- 3) Hyltinen V.ほか。: Med Care. 2016; 10:950-64.2)
- 4) Ruggiero C ほか。: Drugs & Aging. 2010; 27(9):747-58.
- 5) Akazawa M ほか。: Am J Geriatr Pharmacother. 2010; 8(2):146-60.
- 6) Koyama A ほか。: J Am Geriatr Soc. 2013; 61(2):258-63.
- 7) Deadhiya SD ほか。: J Am Geriatr Soc. 2010;8(6):562-70.
- 8) Niwata S ほか。: BMC Geriatr.2006 11(6):1-7.
- 9) Sakuma M ほか。: Pharmacoepidemiol Drug Saf.2011;(4)386-92.
- 10) Suzuki Y et.al : Archives of Gerontology and Geriatrics.2018 77 8-12
- 11) Beers Criteria 2012 JAGS 2012
- 12) Tamiya H et.al PLOS One.2015;10(6):1-9.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Akemi Nitta, Shinobu Imai, Mutsuko Moriwaki, Makiko Kusama, Naoki Tomita, Hiroyuki Arai
2. 発表標題 Association between benzodiazepine use and the risk of fractures in elderly inpatients with hyperlipidemia: The analysis of Japanese clinical database.
3. 学会等名 2019 American Geriatrics Society Scientific Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 新田明美、今井志乃ぶ、森脇睦子、富田尚希、荒井啓行
2. 発表標題 高齢入院患者におけるベンゾジアゼピン系薬剤投与と骨折発生との関連
3. 学会等名 第61回日本老年医学会学術集会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

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
研究分担者	森脇 睦子 (Moriwake Mutsuko) (40437570)	東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科寄附講座・特任准教授 (12602)	
研究分担者	今井 志乃ぶ (Imai Shinobu) (50608750)	東京薬科大学・薬学部・准教授 (32659)	

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分 担 者	草間 真紀子 (Kusama Makiko) (80313146)	東京大学・大学院薬学系研究科（薬学部）・講師 (12601)	2018年12月26日削除