

令和 5 年 6 月 9 日現在

機関番号：32713

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2022

課題番号：18K15434

研究課題名（和文）高齢者ポリファーマシーに対する減処方プロトコルの有効性：ランダム化比較試験

研究課題名（英文）Efficacy of medication optimisation in elderly inpatients: medication optimisation protocol efficacy for geriatric inpatients (MPEG) trial

研究代表者

家 研也（Kenya, Ie）

聖マリアンナ医科大学・医学部・准教授

研究者番号：20608939

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000 円

研究成果の概要（和文）：本試験は単施設オープンラベルランダム化比較試験であり、病院内科に入院した65歳以上の高齢者で常用薬5剤以上である患者を対象に、減処方プロトコルに基づく介入群と通常診療群にランダム割付し、群間で(1)主要評価項目：再入院、予定外受診、全原因死亡のいずれかが発生するまでの時間、(2)副次的評価項目：入院中死亡、転倒による受傷、時間外受診、健康関連QOLスコア、要介護度、内服薬剤数、潜在的不適切処方数、介入に要した人的・時間的コスト、(3)安全性評価項目を比較した。合計460名が参加し、12ヶ月間のフォローアップの後、データ集計・統計解析中である。結果は学会発表および査読付学術誌にて公開予定である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本邦でも2016年より薬剤総合評価調整加算による減薬への政策誘導が始まっており、減薬が労力・コストに見合う有効性があるのか検証することが社会的に求められている。臨床試験でポリファーマシー介入の真の有効性を証明することができれば、介入の臨床応用を促進する世界的にも価値の高い研究成果となることが見込まれる。本研究では、多職種チームによるSTOPP/STARTクライテリアと処方適正化プロトコルを相補的に活用した介入により高齢入院患者の死亡、再入院、予定外受診へ及ぼす効果を単施設並行群間比較試験により検証することを目指している。

研究成果の概要（英文）：This was a single-center, open-label, randomized controlled trial. Patients aged 65 years or older who were admitted to a community hospital internal medicine department and were on five or more regular medications were randomly assigned to an intervention group based on a deprescribing protocol or a usual care. 1) primary endpoint: composite of re-hospitalization, unplanned hospital visit, or all-cause death (2) Secondary endpoints: deaths during hospitalization, injuries due to falls, after-hours visits, health-related quality of life, level of care required, number of medications, number of potentially inappropriate prescriptions, human and time costs of the intervention, and (3) adverse events were compared between the two groups. A total of 460 participants participated in the study, and after 12 months of follow-up, data collection and statistical analysis is currently undertaken. The results will be presented at a conference and published in a peer-reviewed journal.

研究分野：総合診療、老年医学、薬剤疫学

キーワード：ポリファーマシー 処方適正化 ランダム化比較試験 老年医学

1. 研究開始当初の背景

ポリファーマシーが高齢者の入院や死亡を増やし、医療費増大にもつながることが社会的に問題視されている。対策として、薬剤有害事象につながりうる潜在的不適切処方をリスト化して注意喚起することが広く行われてきた。特に幅広く普及したリストとして Screening Tool of Older Persons' Prescriptions(STOPP)が知られる。本リストの特徴の一つが、高齢者における潜在的不適切処方をまとめたSTOPP基準と併せて、高齢者に対して利益があり推奨される治療内容をまとめたScreening Tool to Alert to Right Treatment(START)基準とを併用できる点である。このSTOPP/STARTを用いた処方調整介入のランダム化比較試験をまとめた近年のシステマティックレビューによれば、STOPP/STARTによる介入が転倒の減少、入院期間の短縮、救急受診の抑制、医療費の抑制と関わることを示された。しかし、現時点までに介入による死亡や再入院など、より重要性の高いアウトカムの改善は証明されていない。これまでに潜在的不適切処方リストの限界点としてリストに含まれない薬剤による有害事象も多いうえに、ポリファーマシーにも「適切なポリファーマシー」と「不適切なポリファーマシー」が存在しうることが指摘されている。

これらの限界点に対し、患者ごとに個々の処方薬の適切性を一定の基準に基づいて検討する「減薬プロトコル」が注目を集めている。プロトコル介入が、処方薬数を減らすことは示されているが、介入により死亡、入院、転倒など重要な臨床アウトカムが改善するかは未だ証明されていない。ただし、近年のほとんどの研究でフォロー期間が1年未満と短く、真の効果を検出できていない可能性が指摘されている。

このように、ポリファーマシー対策は世界的に重要な課題と認識されつつ有効性のエビデンスが存在しないが、既存研究の方法論的な問題点も浮き彫りにされてきている。

2. 研究の目的

本邦でも 2016 年より薬剤総合評価調整加算による減薬への政策誘導が始まっており、減薬が労力・コストに見合う有効性があるのか検証することが社会的に求められている。さらに前述のように、既存研究の限界点を踏まえた臨床試験でポリファーマシー介入の真の有効性を証明することができれば、介入の臨床応用を促進する世界的にも価値の高い研究成果となることが見込まれる。

本研究では、多職種チームによる STOPP/START と処方適正化プロトコルを相補的に活用した介入が高齢入院患者の死亡、再入院、予定外受診へ及ぼす効果を単施設並行群間比較試験により検証する。

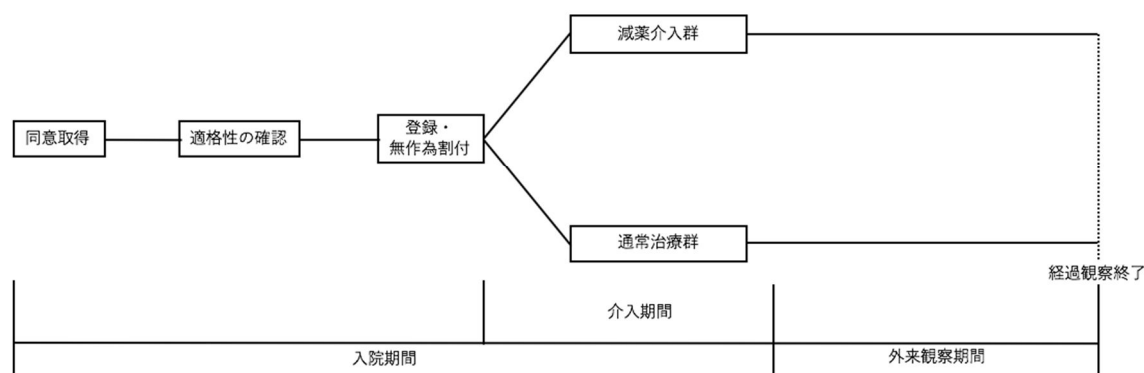
3. 研究の方法

（１）試験のデザイン

単施設オープンラベル前向きランダム化比較試験

（２）試験のアウトライン（図１）

図1. 試験アウトライン



(3) 被験者の試験参加予定期間

割付時から12ヶ月時点まで被検者は試験参加する。その間、定期的な電話聞き取りによるフォローアップを受ける。

(4) 介入内容

介入群に対する処方適正化支援スキームを(図2)に示す。同意取得後に介入群に割り付けられた被検者に対して、割付から2日以内に処方適正化支援チームが情報収集・検討のうえ処方調整プランを担当医チームに対して提案する。

具体的には薬剤名、血液検査データ、病名などをコンピューター内の処方適正化支援システムに入力し、システムがSTOPP/STARTに基づく処方適正化原案を自動作成する。その後、医師、薬剤師、看護師からなる処方適正化支援チームが処方適正化プロトコル(図3)にもとづいて被検者の薬剤レビューを行い処方調整プランを作成する。

処方提案(処方追加、減量、中止など)とその根拠、処方変更後の注意点を文書化し担当医へ文書で提供し、最終的な処方内容は担当医判断に委ねる。処方変更後は、処方に関連する変化が病棟看護師、薬剤師もしくは担当医より情報提供されれば適宜処方適正化支援チームで対応する。

当該被検者の退院時には処方適正化支援チームが被検者の状態を確認したうえで薬剤情報報告書を作成し、かかりつけ医へ提供する。

図2. 処方適正化支援のスキーム

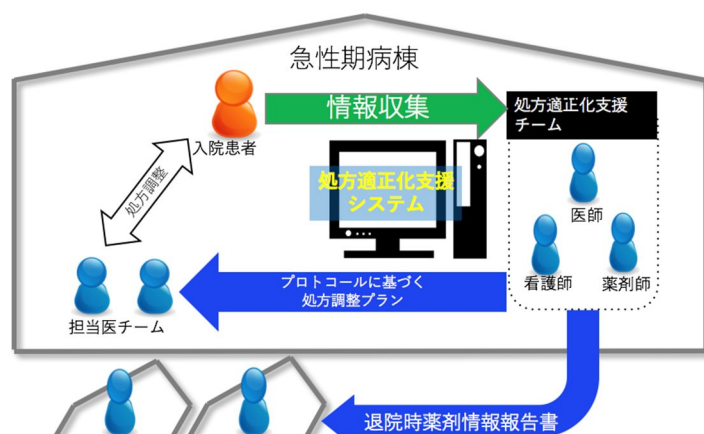
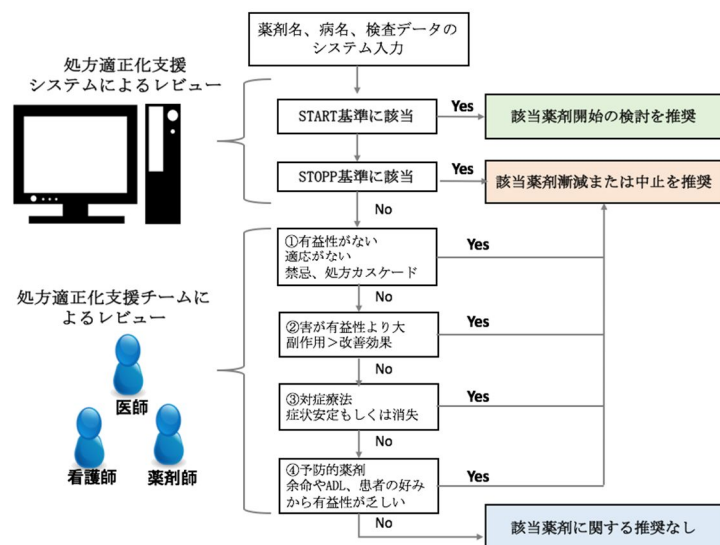


図3. 処方適正化プロトコル



(5) 症例登録、割付方法

【割付方法】

eACReSS を用いて減薬介入群と通常治療群に 1 : 1 の比で層別ブロック法により割り付けを行う。割付因子は年齢グループ(65～74 歳、75～84 歳、85 歳以上)とする。

【症例登録手順】

研究代表者もしくは研究協力者により、以下の手順で症例登録を行う。

文書による同意を取得する。

試験責任医師が保管する被験者識別コードリストに、同意取得日および被験者と被験者識別コードを対応させるために必要な事項を記載する。

被験者識別コードを用いた症例登録書を eACReSS に登録する。

適格性の確認を受け、被験者登録番号と割付けられた群が記載された登録確認書を受領する。

同意撤回、中止、脱落等が生じた時は、速やかに試験責任医師に報告する。

(6) 評価項目

主要評価項目

再入院、予定外受診、全原因死亡のいずれかが発生するまでの時間

副次的評価項目

- ・ 入院中の死亡
- ・ 転倒および転倒による受傷
- ・ 時間外受診
- ・ 健康関連 QOL スコア (EQ-5D 日本語版)
- ・ 要介護度
- ・ 内服薬剤数および薬剤名
- ・ 潜在的不適切処方数および薬剤名
- ・ 介入に要した人的・時間的コスト

安全性評価項目

介入に伴う有害事象は CTCAE version5.0 に準じて記録する。

(7) 観察項目

被検者基本情報

被験者識別コード、イニシャル、性別、生年月日、入院年月日、人種、入院時身長、入院時体重、入院時バイタルサイン、合併症、既往歴、喫煙の有無、直近 3 ヶ月の転倒歴、要介護度、処方薬情報、入院時検査結果 (血清クレアチニン値、血清ナトリウム値、血清カリウム値、eGFR、pO₂、pCO₂)、現病歴(疾患名)をエントリー時に取得する。

介入項目

割り付け群。

観察項目

< 主要評価項目 >

割付から 12 ヶ月後までの死亡、予定外受診、入院の有無について事前に渡したフォロー日誌への記載を参考に、2 ヶ月毎の電話調査で具体的な日付を含めて確認する。なお、転院は入院継続と判断し、再入院は「なんらかの新規イベントによる入院」と定義する。必要に応じて、事前に研究協力依頼を行った上でかかりつけ医療機関、かかりつけ薬局、訪問看護ステーションなどへ情報提供を依頼する。

< 副次評価項目 >

試験参加 6 ヶ月後および 12 ヶ月後に、研究代表者もしくは研究協力者により被検者宅へ電話連絡し、下記内容について聞き取り調査を行う。研究代表者により被検者本人への聞き取りが困難と判断された場合は試験参加の代諾者へ同様の内容の聞き取り調査を行う。なお、薬剤情報に関してはエントリー時、退院時に記録し、6 ヶ月後、12 ヶ月後は適宜かかりつけ薬局へ電話および fax を使用して照会を行う。

自覚症状：問診により確認する。

有害事象：内容、発現・消失時期、程度、処置、転帰、重篤性評価、介入との関連性等を CTCAE version5.0（添付資料3）に準じて症例報告書に入力する。

内服薬剤数：お薬手帳を参照した本人・家族への聞き取りもしくはかかりつけ薬局への聞き取りにより常用薬とみなされる内服薬剤名および薬剤数を確認する。

潜在的不適切処方数：上記薬剤のうち STOPP 基準（添付資料1）に該当する薬剤名および薬剤数

健康関連 QOL スコア：EQ-5D 日本語版を使用して、エントリー時、6 ヶ月後、12 ヶ月後に測定する。エントリー時は研究担当者により対面調査を行い、以降は電話にて聴取・記録する。

要介護度：本人、家族への聞き取りにより把握する。

転倒および転倒による受傷の有無

4. 研究成果

合計 460 名が試験参加し、12 ヶ月間のフォローアップ期間を完了した。参加者の平均年齢[SD] は 81.9 [7.2] 歳、女性 233 名 [50.7%] であった。介入群と通常ケア群に無作為に割り付けられ、介入群 229 名 [49.8%]、通常ケア 231 名 [50.2%] が試験登録された。

現時点で、データ集計中であり、近日統計解析を実施予定中である。本試験の結果は学会発表および査読付学術誌にて公開予定である。

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 1件／うちオープンアクセス 1件）

1 . 著者名 Ie Kenya, Hirose Masanori, Sakai Tsubasa, Motohashi Iori, Aihara Mari, Otsuki Takuya, Tsuboya Ayako, Matsumoto Hiroshi, Hashi Hikari, Inoue Eisuke, Takahashi Masaki, Komiya Eiko, Itoh Yuka, Tsuchida Tomoya, Kurosu Eri, Albert Steven M, Okuse Chiaki, Matsuda Takahide	4 . 巻 10
2 . 論文標題 Protocol of a randomised controlled trial on the efficacy of medication optimisation in elderly inpatients: medication optimisation protocol efficacy for geriatric inpatients (MPEG) trial	5 . 発行年 2020年
3 . 雑誌名 BMJ Open	6 . 最初と最後の頁 e041125 ~ e041125
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1136/bmjopen-2020-041125	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 該当する

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件／うち国際学会 1件）

1 . 発表者名 Ie K, Hirose M, Tsuboya A, Matsumoto H, Komiya E, Itou Y, Tsuchida T, Kurosu E, Matsuda T.
2 . 発表標題 Efficacy of Medication Optimization Protocol for Older Inpatients: a study protocol for a randomized controlled trial.
3 . 学会等名 WONCA Asia Pacific Regional Conference 2019（国際学会）
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
研究協力者	廣瀬 雅宣 (Hirose Masanori)		
研究協力者	坪谷 綾子 (Tsuboya Ayako)		

6. 研究組織（つづき）

	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
研究協力者	松本 浩 (Matsumoto Hiroshi)		
研究協力者	井上 永介 (Inoue Eisuke)		
研究協力者	高橋 政樹 (Takahashi Masaki)		
研究協力者	小宮 詠子 (Komiya Eiko)		
研究協力者	伊藤 由香 (Ito Yuka)		
研究協力者	土師 日香里 (Hashi Hikari)		
研究協力者	土田 知也 (Tsuchida Tomoya)		
研究協力者	本橋 伊織 (Motohashi Iori)		

6．研究組織（つづき）

	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
研究協力者	松田 隆秀 (Matsuda Takahide)		

7．科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8．本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------