

令和 5 年 6 月 26 日現在

機関番号：32620

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2022

課題番号：19K12870

研究課題名(和文) レセプトデータベース(NDB)を使った高齢者の医療資源の適正化の検討

研究課題名(英文) Study on the optimization of medical resources for the elderly using the National Database of Receipts (NDB)

研究代表者

野尻 宗子 (Nojiri, Shuko)

順天堂大学・革新的医療技術開発研究センター・准教授

研究者番号：80763466

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：我が国の高齢者の多剤併用や睡眠薬使用における骨折リスクを評価した。大規模レセプトデータベースを用い、SGLT2阻害剤と大腿骨骨折リスクの評価では、オッズ比0.83 (95%CI: 0.55, 1.26)であった。また、Suvorexantの大腿骨骨折リスクは、オッズ比0.86, 95%CI [0.61, 1.20]であった。高齢者の多剤併用では、60歳代で多剤併用によるリスクは高く、パーキンソン病薬、眼科領域、筋骨格系疾患でリスク上昇がみられた。疫学研究のバイアス評価研究は、選択バイアスに着目し、因果推論による感度分析法を開発し、J. Biometricsに投稿し査読対応中である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究により、高齢者の健康上の特長としては合併症の増加、polypharmacyが生じやすいことを確認した。高齢者において、SGLT2阻害剤やSuvorexantの大腿骨骨折リスクは懸念するほどの大きいリスクではなかった。また、後期高齢者より60歳代でpolypharmacyのリスクが大きいことがわかった(投稿中)。レセプトデータベースは、傷病名の誤分類バイアス、未測定交絡因子が存在することにより薬剤の正しいリスク評価ができない可能性が高いため、申請者は選択バイアスに着目し、データベースによるリスク評価にバイアス感度分析を組み込んだ手法を提案した。

研究成果の概要(英文)：Research findings include the following four studies, two of which have been accepted for publication in international journals and the remainder are currently being submitted to international journals. A case-control study of SGLT2 inhibitors and femur fracture risk was conducted in elderly subjects using a large claim database. The odds ratio for drug was 0.83 (95% CI: 0.55-1.26). Second, the risk of femur fracture was assessed for Suvorexant, with an odds ratio of 0.86, 95% CI 0.61-1.20]. Third, in the elderly with multiple medications, the risk of femur fracture with multiple medications was higher in the 60s, with increased risk in Parkinson's disease medications, ophthalmology, and musculoskeletal disease. Furthermore, in the study of bias assessment in epidemiological studies, with a particular focus on selection bias, he has developed a sensitivity analysis method based on causal inference, which has been submitted to J. Biometrics and is currently under peer review.

研究分野：Medica Informatics

キーワード：高齢者 多剤併用 大腿骨骨折 バイアス感度分析

## 1. 研究開始当初の背景

我が国の医療体制の整備・医療革新によって、高齢者の死亡率が低下しており、平成 30 年版高齢社会白書によると、65 歳以上人口は、3,515 万人となり、総人口に占める割合（高齢化率）も 27.7% である<sup>1)</sup>。高齢者の健康上の特長としては合併症の増加があり、多剤併用（polypharmacy）が生じやすく、医療費の増大と同時に有害事象の増加が懸念されている。高齢者では多剤服用の他に、認知機能障害、うつ状態、独居などが服薬アドヒアランスの低下と関連することも報告されている。また、多剤併用は転倒、記憶障害、意欲低下や排泄機能障害などを特徴とする薬剤性老年症候群などの原因として懸念されている。薬物相互作用や飲み忘れ・飲み間違いを起こしやすく、有害事象の増加が起きる可能性がある。特に睡眠薬の処方頻度が高まる中、長期服用時の依存（耐性、離脱、高用量、多剤併用）や乱用（過量服用など）が社会問題化している。

2018 年 2 月には、厚生労働省が、「高齢者の医薬品適正使用の指針（総論編）」案を作業部会で示し、催眠鎮静薬・抗不安薬、抗うつ薬、糖尿病治療薬など 12 種類についての投与量、使用方法の注意点や消炎鎮痛剤、抗微生物薬など 4 種類に関しては、最小限の使用にとどめ、症状によっては非薬物療法の適用も検討すべきであることを勧告している<sup>2)</sup>。さらに、日本睡眠学会では、睡眠薬の適正な使用と休薬のための診療ガイドラインが 2013 年に作成され、睡眠時無呼吸症候群患者での睡眠薬の使用法や持続陽圧呼吸治療による治療方法を推奨している<sup>3)</sup>。さらに、高齢者の睡眠障害の有病率は他の年齢層と比し約 3 倍であり、その治療に睡眠薬が処方されているが、副作用の観点から特にベンゾジアゼピンの使用は推奨されていない。

申請者はこれまでレセプトデータベースを使って、レセプト傷病名のバリデーション研究、DPC データでの統合失調症患者における死亡率の調査、骨粗鬆症治療薬のアドヒアランス研究を行ってきた。Open NDB データを用いた湿布薬の使用実態調査、睡眠時無呼吸症候群患者での c-pap 使用実態調査、心カテーテル使用実態調査、DPC データによる高齢者の合併症調査も実施してきた。

## References

- 1) 厚労省. 平成 30 年版高齢社会白書. <http://www.cao.go.jp/kourei/whitepaper/index-w.html>
- 2) 厚労省. 高齢者の医薬品適正使用の指針（総論編）について. <https://www.mhlw.go.jp/stf/houdou/0000208852.html>
- 3) 日本睡眠学会. <http://www.jssr.jp/>

## 2. 研究の目的

本研究では、60 歳以上の高齢者を対象として睡眠薬・抗精神病薬での多剤併用と骨折リスク、睡眠薬使用実態についてレセプトデータを用いて調査する。さらに、レセプトデータベースは、傷病名の誤分類バイアス、未測定交絡因子が存在することにより薬剤の正しいリスク評価ができない可能性が高い。申請者は、このようなバイアスと交絡に着目し、データベースによるリスク評価にバイアス感度分析を組み込んだ手法を開し、申請者らの研究は、今後のレセプトデータベースの利活用での方法論の提案をし、薬の適正使用のあり方について国家対策の基礎データを提供することを目的としている。

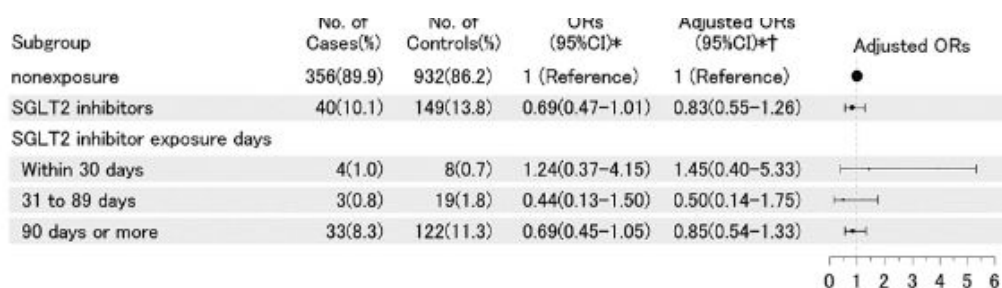
## 3. 研究の方法

- (1) 大規模レセプトデータを使ったデータベース研究  
大規模レセプトデータを入手  
文献調査を実施し、研究デザインや解析方法を立案する。  
データ抽出後にデータ整形を行い、解析可能なデータセットを作成する。  
解析計画に沿って、R や SAS で解析を実施する。  
論文にまとめる。
- (2) バイアスの感度分析の開発  
文献調査を実施し、数理的な考察を行う。  
研究会での発表や論文投稿を行う。

## 4. 研究成果

本研究の主要目的である高齢者の多剤併用や睡眠薬使用における骨折リスクを評価については、以下の 2 研究を実施した。(1) Association between the Use of Suvorexant and Hip Fracture in Older Adults in Japan Using a Nationwide Administrative Claims Database: A Matched Case-Control Study (Drugs & Aging volume 40, pages 439-447 (2023)), (2) Factors Associated with Hip Fracture via Conditional Logistic LASSO Regression using Administrative Database in elderly in Japan (Scientific Report に投稿中)。大規模レセプトデータベースを用い、(1) では、Matched Case-Control Study デザイン（60 歳以上の高齢者

を対象とし（オレキシン受容体拮抗薬である Suvorexant）の大腿骨骨折リスクを評価した。389 cases and 1509 controls) で実施し、 Suvorexant の大腿骨骨折リスクは、オッズ比 0.86, 95%CI 0.61, 1.20] となった。



### SGLT2 (sodium-glucose co transporter) 使用と大腿骨骨折の関連を調べる研究

副次目的である SGLT2 (sodium-glucose co transporter) 使用と大腿骨骨折の関連を調べる研究は以下である。(2) Impact of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors on the risk of hip fracture in older patients in Japan using a nationwide administrative claims database: A matched case-control study (Geriatrics Gerontology international, Volume23, Issue6, June 2023) 大規模レセプトデータベースを用い、高齢者を対象とした Matched Case-Control Study デザイン (396 cases and 1081 controls) を行い、オッズ比 0.83 (95%CI: 0.55-1.26) であった。

(3)では、Matched Case-Control Study デザイン (case と control 各 34,717 例) で大腿骨骨折リスク因子の探索を LASSO による変数選択法で検討したところ、前期高齢者で多剤併用による大腿骨骨折リスクが高い傾向がわかった。また、パーキンソン病治療薬は大腿骨骨折リスクの上昇があった。レセプトデータを使った大腿骨骨折リスク予測モデルの構築においては、薬剤と疾患診断のレセプトデータを使いことで AUC 0.74 (95%CI: 0.72-0.76) まで上げることができた。さらに、(4)向精神薬リスクと大腿骨骨折の関連について、同様に大規模レセプトデータベースを用い、Case-Crossover デザインにより実施し、オッズ比の上昇を確認し、現在、国際誌に投稿準備中である。

疫学研究のバイアス評価研究は、選択バイアスに着目し、(5)因果推論による感度分析法を開発し、J.Biometrics に投稿し査読対応中である。本研究では、レセプトデータベースの有効活用の例として、高齢者における睡眠薬や向精神薬、多剤併用における大腿骨骨折リスクの評価を行った。レセプトデータベースを使う場合での適切な研究デザインにおいて不完全データソースのバイアスを考慮しながら、利活用の方法を提案が、選択バイアスに着目した感度分析の手法を考案し、今後の医療データベースの発展に寄与するものとする。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Tomoyuki Saito, Shuko Nojiri, Takatoshi Kasai, Yoshimune Hiratsuka, Muneaki Ishijima, Hiroyuki Daida	4. 巻 on-line
2. 論文標題 Impact of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors on the risk of hip fracture in older patients in Japan using a nationwide administrative claims database: A matched case control study	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Geriatrics Gerontology	6. 最初と最後の頁 on-line
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/ggi.14591	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Tomoyuki Saito, Shuko Nojiri, Takatoshi Kasai, Yoshimune Hiratsuka, Muneaki Ishijima & Hiroyuki Daida	4. 巻 40
2. 論文標題 Association between the Use of Suvorexant and Hip Fracture in Older Adults in Japan Using a Nationwide Administrative Claims Database: A Matched Case Control Study	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Drugs & Aging	6. 最初と最後の頁 439-447
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	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 齋藤智之、野尻宗子、葛西隆敏、平塚義宗、石島旨章、代田浩之
2. 発表標題 高齢者におけるスポレキサントと大腿骨骨折の関連性
3. 学会等名 第32回日本医療薬学会年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 齋藤智之、野尻宗子、葛西隆敏、平塚義宗、石島旨章、代田浩之
2. 発表標題 高齢者におけるSGLT2阻害薬と大腿骨骨折の関連 - 症例対照研究 -
3. 学会等名 日本くすりと糖尿病学会
4. 発表年 2022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
--	---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------