

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 20 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25460888

研究課題名(和文) 高齢患者に対する処方適正化システムの構築と検討

研究課題名(英文) A method for modifying inappropriate prescription in old patients

研究代表者

小島 太郎 (Taro, Kojima)

東京大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：40401111

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：高齢入院患者における入院中の薬剤の実態と変化について調査したところ、対象者170名(平均年齢 82.4 ± 6.7 歳、男性53.5%)において薬剤は平均 6.7 ± 4.3 剤から 6.1 ± 4.0 剤に減少が認められており、特に34.1%の患者で薬剤数は減少していた。減薬と関連した因子は、多変量解析において男性、低BMI、要介護認定、多剤併用であった。薬物有害作用は対処患者の11.1%に認められたが、減薬は薬物有害作用の発生と統計学的な有意さは認めなかった。すなわち、男性、要介護認定患者、多剤併用患者では、見直しが必要な薬が入っており、患者に応じた薬剤の調整が行われていることが示唆された。

研究成果の概要(英文)：In order to investigate the actual practice of decreasing drugs of old patients, 158 old inpatients (mean age (SD) 82.4 (6.7) y.o., male 46.5%) were enrolled. The number of drugs (mean (SD)) was 6.7 (4.3) on admission, and 6.1 (4.0) at discharge, and decrease in the number of drugs was observed in 34.1% of the patients. On multiple logistic regression analysis, male, low BMI, needs of care, and polypharmacy (drugs 6 or more) were associated with the patients whose drugs were decreased. Adverse drug reactions were observed in 11.1% of the patients. however, the decrease of drugs was not associated with the adverse drug reactions. Therefore, it seems that the physicians are reviewing the drugs during the admission and have been controlling the prescription very carefully, especially male, dependent, and polypharmacy patients.

研究分野：高齢者薬物療法

キーワード：多剤併用 減薬 薬物有害作用 高齢者

1. 研究開始当初の背景

高齢者は多病、多愁訴を有することが多く、そのため多剤併用となりやすいが、多剤併用は薬物有害作用の重大要因である。¹⁾多剤併用は転倒をはじめとしたさまざまな病態と関連することが知られているが、現時点で多剤併用を解消するための具体策は明らかとなっていない。多剤併用の高齢患者に対して系統的な減薬を安全に達成できたとする研究報告はごく少数であり、多剤併用を改善しようと減薬する際には問題が起きていないか主治医が臨床経過を観察することによってのみ行われていると考えられる。

2. 研究の目的

そこでまず、入院患者においてどのように薬剤の変更が行われ、特に減薬による有害事象が発生していないか、につき実態調査を行うこととした。若中年者では入院により新たな病態が見つかることが多いが、薬剤が増えて退院することが多いが、高齢患者では慢性疾患が多く、薬物有害作用の原因薬剤や必要の少ない薬剤などは中止されるが、さらに余命が限られている患者については将来の疾患予防のために内服している薬剤も処方の優先順位が低いことが脳固されている。

具体的にどの程度薬剤が減少しており、それにより有害作用が増加しているか、再入院などの要素につき調査を行った。われわれは高齢入院患者における入院中の処方調整と減薬の実態につき調査した。またそのうえで具体的にどの程度薬剤が減少しており、それにより有害作用が増加しているか、再入院などの要素につき調査を行った。

3. 研究の方法

対象は、2013年度に東京大学医学部附属病院老年病科に入院した患者とした。これらの患者の入院中に変更された薬剤の有無

につき調べたうえで(横断研究)この集団をコホートとして前向きに1年間調査を行い、再入院のイベントを調査した。

調査項目は、身体組成、薬剤、疾患、検査値、要介護状態などの項目とした。薬剤については入院時の病棟薬剤師の記録(本人聴取やお薬手帳の確認にて行われる)および入院中の減薬された薬剤あるいは数については、退院時薬剤と入院時の薬剤の比較により行われ、入院中に幾度かの変更があったとしてもそれらについては解析に含めなかった。要介護状態については、要支援・要介護があれば介護認定有として解析を行った。1年後の状態については再入院・死亡について主治医への聴取やカルテの閲覧を通じて行われた(最終的に本調査の対象で死亡したものは含まれていなかった)。

統計解析では、2群を比較する際には適宜t検定あるいはカイ二乗検定を使用し、関連因子を解析するにはロジスティック回帰分析を使用した。すべての解析はJMP 10.0.2(SAS institute, Cary, NC)を使用して行った。

(倫理面への配慮)参加施設の倫理委員会による承認と本人から書面の同意を得て行った。

4. 研究成果

表1に対象者の属性を示す。調査対象のうち170名が解析対象となった。退院時の処方薬の種類が入院時の処方薬の種類よりも減少していた(減薬)が認められたものは全体の34.1%である58名であり、平均薬剤数は入院時の6.7(4.3)剤から退院時の6.1(4.0)剤と約0.6剤の減薬が全体として認められた。

表1. 対象者の属性

	全体(n=170)	減薬あり(n=58)	減薬なし(n=112)
年齢	82.4(6.7)	83.4(6.6)	82.0(6.7)
BMI	21.7(4.1)	21.2(3.5)*	22.0(4.4)
入院日数	23.3(17.5)	28.8(19.4)**	20.4(15.8)
CCI	2.0(1.5)	2.0(1.5)	2.2(1.6)
Cre	0.88(0.41)	0.88(0.41)	0.89(0.41)
Alb	3.6(0.6)	3.6(0.6)	3.5(0.6)
薬剤数	6.7(4.3)	9.0(4.3)***	5.5(3.9)
男性	53.5%	62.1%	49.1%
緊急入院	40.0%	50.0%	34.8%
要介護状態	56.4%	72.4%**	48.2%

注. †検定またはχ二乗検定. 数値は平均(標準偏差)を示した。

*: p<0.05 vs 減薬なし群, **: p<0.005 vs 減薬なし群, ***: p<0.005 vs 減薬なし群

表1のとおり、減薬されたものは入院日数が長く、BMIが低く、薬剤数が多く、また要介護状態のものであった。本研究では入院中に発生した薬物有害作用が認められており、全体の11.1%にあたる19名において認められた。群間で比較すると減薬群の19.0%、非減薬群の7.1% (p=0.04)と減薬群で多かったが、多変量解析を行ったところでは有意差は認められなかった(オッズ比2.75、95%CI 0.81-10.0)。

表2. 減薬と関連する因子の解析

	univariate OR (95%CI)	multivariate OR (95%CI)
年齢	1.03 (0.98-1.08)	0.97 (0.90-1.03)
男性	1.70 (0.89-3.27)	2.54 (1.16-5.86)*
BMI	0.95 (0.84-1.03)	0.89 (0.80-1.00)*
入院日数	1.03 (1.00-1.05)*	1.02 (1.00-1.04)
緊急入院	1.81 (0.98-3.58)	1.23 (0.51-2.92)
薬剤数	1.23 (1.12-1.35)***	1.31 (1.18-1.47)***
介護認定有	2.82 (1.44-5.71)**	2.65 (1.13-6.44)*
CCI	1.06 (0.84-1.24)	1.05 (0.77-1.40)
Alb	0.71 (0.42-1.20)	1.41 (0.64-3.20)
Cre	1.02 (0.46-2.19)	1.07 (0.65-3.02)

ロジスティック回帰分析: multivariateにはすべての因子を含め解析

*: p<0.05, **: p<0.005, ***: p<0.005

減薬が実現された対象と関連する因子を詳細に解析するために、減薬を説明変数とした多変量ロジスティック回帰分析を行った。表2のとおり、男性、BMI、入院時の薬剤数、さらには介護認定有が最終的に関連しており、男性や介護認定有の患者ではそ

れぞれオッズ比が2.5倍以上であり、また薬剤数も1剤あたり1.31倍の頻度で減薬が行われていたことが明らかとなった。

さらに、1年以内のイベントを調査したが本集団の中で再入院を行った患者は2名しかおらず、いずれも減薬に関わると思われるものはいなかった。さらに死亡のイベントも認められず、本集団に対する減薬は安全に行われたものと考えられた。

どのような薬剤が入院中に減薬されたのか。複数の同種薬剤が減薬されたケースや同一患者で多数の薬剤が減薬されたため、各薬剤につき件数を表3に示す。

表3. 減薬群58名の患者の減薬の対象薬剤

(n)	
18	降圧薬
16	睡眠薬
12	抗うつ薬/抗不安薬
11	抗認知症薬
9	抗精神病薬
8	漢方薬
8	ビタミン剤
7	膀胱抗コリン薬
6	PPI/H2 受容体阻害薬
6	抗血小板薬
6	スタチン
5	NSAID
5	抗凝固薬
5	利尿薬
4	経口糖尿病薬
4	抗アレルギー薬
4	鉄剤
3	便秘薬
3	骨粗鬆症治療薬
41	その他
181 剤	計

減薬の対象となった薬剤で多いものとしては降圧薬・利尿薬などの病状により調整

を必要とする循環器系薬剤、抗うつ薬/抗不安薬・抗認知症薬・抗精神病薬など認知症患者の多さを反映して処方されている神経系薬剤、さらにスタチンや抗凝固薬・抗血小板薬など疾患の予防目的に処方される薬剤、漫然と使用されている可能性のある薬剤（ビタミン剤・NSAID・PPI/H2 受容体阻害薬など）に分類することができた。

<考察>

本研究結果より、男性、低 BMI、入院時の多剤併用、さらには介護認定有の患者であることがわかった。

男性、低 BMI、介護認定有の高齢者患者は、臨床研究においていずれも予後が短い対象者として扱われることが多く、限られた余命を考慮した薬剤整理が行われていることが示唆される。入院時の多剤併用はまさに是正される対象であり、薬物有害作用を回避するために老年内科医は必ず見直しを行っていることが反映されたと考えられる。減薬された薬剤については、このように病棟診療医の特性によるところが大きい可能性が示唆される。本研究の実施病棟は老年内科病棟であり、老年内科医が調整に慣れている循環器系・神経系の薬剤が減薬対象となったとも考えられるが、減薬された薬剤が多岐にわたることから、必ずしも画一的に減薬が試みられたわけではなく、患者の病状と処方薬が精査されたわけではない。

本研究のリミテーションであるが、縦断研究においてイベントが非常に少なかったことがあげられる。入院中に調査することができた対象者が重篤な病状を呈さない患者であったり、転院を行うなど予後調査が難しい患者が除外されていたり、などが原因と考えられる。

結びに、本研究において高齢入院患者において安全に減薬を実践できる対象およびその薬剤の傾向が明らかとなった。今後さ

らなる検討により減薬のマニュアルなどが確立されることが臨まれる。

<引用文献>

1) Kojima T, Akishita M, Kameyama Y, Yamaguchi K, Yamamoto H, Eto M, Ouchi Y.: High risk of adverse drug reactions in elderly patients taking six or more drugs: analysis of inpatient database. *Geriatr Gerontol Int*, 12: 761-762, 2012

5 . 主な発表論文等

（研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線）

〔雑誌論文〕(計7件)

1. Kojima T, Shimada K, Terada A, Nishizawa K, Matsumoto K, Yoshimatsu Y, Akishita M.

Association between polypharmacy and multiple uses of medical facilities in nursing home residents. *Geriatr Gerontol Int*. in press (査読あり)

2. Akishita M, Ishii S, Kojima T, Kozaki K, Kuzuya M, Arai H, Arai H, Eto M, Takahashi R, Endo H, Horie S, Ezawa K, Kawai S, Takehisa Y, Mikami H, Takegawa S, Morita A, Kamata M, Ouchi Y, Toba K. Priorities of health care outcomes for the elderly. *J Am Med Dir Assoc*. 7:479-84, 2013.3. (査読あり)

3. 小島太郎、秋下雅弘【高齢者救急診療】高齢者に多い内因性救急 薬剤起因性疾患 . *救急医学*35; 685-89, 2011

4. 小島太郎 .【高齢者の薬物療法ガイドライン】疾患・症候別に考える 心不全の薬物療法 . *Geriatric Medicine* 52: 915-8, 2014

5. 小島太郎 . 高齢者薬物療法の現状と問題点 漢方の可能性 . *Geriatric Medicine* 52:1115-9, 2014

6. 小島太郎 . 高齢者の多剤併用 - 薬治療マネジメントのための多角的視点 - *薬局*66巻 3号 Page104-8, 2014

7. 小島太郎、秋下雅弘 . 薬剤により惹起される潜在的な認知症 . 「認知症と類縁疾患 最新の研究動向」日本臨床74巻3号page 510-4(2016.03)

〔学会発表〕(計 4件)

1) 第34回日本認知症学会学術集会 (青森) 10月2日~4日 小島太郎 . (シンポジウム) 薬剤性認知障害「循環器、生活習慣病領域」
2) 第57回日本老年医学会学術集会 (横浜) 6月12日~14日 小島太郎、鈴木裕介、竹屋泰、松井敏史、富田尚希、葛谷雅文、神崎恒一、樂木宏実、荒井啓行、秋下 雅弘 . (口頭) 高齢入院患者における薬物有害事象の危険因子の包括的検討

4. 第80回日本循環器学会学術集会 2015.3.18-20 仙台 . Yoko Yamada, Kojima Taro, Yumi Kameyama, Sumito Ogawa, Masato Eto, Masahiro Akishita. Associations between discontinuation of anticoagulant therapy and frailty among older inpatients
〔図書〕(計 0件)

〔産業財産権〕

出願なし

取得なし

6 . 研究組織

(1) 研究代表者

小島 太郎 (KOJIMA, Taro)
東京大学医学部附属病院・助教
研究者番号 : 40401111

(2) 研究分担者

秋下雅弘 (AKISHITA, Masahiro)
東京大学医学部附属病院・教授
研究者番号 00261975

大田秀隆 (OTA, Hidetaka)
東京大学医学部附属病院・助教

研究者番号 20431869
(平成27年度3月31日研究分担者から削除)

石井伸弥 (ISHII, Shinya)
東京大学医学部附属病院・助教
研究者番号 80710996

亀山祐美 (KAMEYAMA, Yumi)
東京大学医学部附属病院・助教
研究者番号 60505882