

令和元年6月8日現在

機関番号：17102

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16H05266

研究課題名(和文) 電子レセプトを活用した高齢者における市販後薬剤疫学研究

研究課題名(英文) Epidemiologic Study on Post-marketing Pharmaceuticals among the Elderly by Administrative Data

研究代表者

馬場園 明 (Babazono, Akira)

九州大学・医学研究院・教授

研究者番号：90228685

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 12,200,000円

研究成果の概要(和文)：非ベンゾジアゼピン系睡眠薬(以下、z-drug)は、転倒等の副作用に鑑みて慎重投薬の対象とされているものの、研究はあまり行われていない。そこで、本研究はz-drugと大腿骨骨折の関連を定量化することを目的とした。研究は症例クロスオーバーデザインを採用し、大腿骨骨折を主傷病として入院したもののうち、初回入院のデータを解析した。大腿骨骨折による入院発症者(研究対象者)は15,140名であった。そのうち症例・対照期間いずれかにz-drug処方があった者は1,883名(12.4%)であった。z-drug暴露と症例のロジスティック回帰の結果、未調整ORは1.48、調整済みORは1.42であった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

わが国は急速に高齢化が進んでおり、薬剤服用中の高齢患者数も増加の一途をたどっている。わが国でも長期的な有害事象の検討がなされたうえで、「ポストマーケティングサーベイランス：市販後薬剤疫学調査研究」に基づいた薬剤処方がなされるべきであると考えられるが、わが国では高齢者に対する市販後薬剤投与による有害事象の研究はほとんどなされていない。今回、市販後薬剤疫学調査研究によって、比較的安全とされた非ベンゾ系の入眠導入剤が、骨折のリスクを上昇させたことを明らかにすることによって、薬剤による有害事象のリスクの減少をもたらすための研究の方法を提示することができたと考えられる。

研究成果の概要(英文)：The objective of this study was to evaluate the effect of nonbenzodiazepine hypnotics on the risk of hip fracture. We conducted a population based case-crossover study on elderlies aged 65 year or older with hip fracture in Fukuoka Japan during fy2012-fy2014 (n=13,769). We defined case event as hospitalization for hip fracture. For each generic name, exposure in hazard period (30-day period prior to case event) was compared to those in two control periods set at 90 days and 150 day prior to case event. Subgroup analyses for comorbidities were also conducted. Nonbenzodiazepine hypnotic has significant association with increased risk of hip fracture(OR 1.45 [95%CI 1.22-1.71]). Eszopiclone and Zolpidem also increased the risk of hip fracture (OR 1.69 [95%CI 1.03-2.78], OR 1.41 [95%CI 1.17-1.71] respectively). In Japan, nonbenzodiazepine hypnotics, zolpidem and eszopiclone could increase the risk of hip fracture.

研究分野：病院・医療管理学

キーワード：病院管理学 電子レセプト 市販後薬剤疫学研究

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

わが国は急速に高齢化が進んでおり、薬剤服用中の高齢患者数も増加の一途をたどっている。欧米では高齢者は若年者に比べて薬物有害事象の発生が多く報告されており、1年当たり10%以上の薬物有害事象が出現するとされている。したがって、わが国でも長期的な有害事象の検討がなされたうえで、「ポストマーケティングサーベイランス：市販後薬剤疫学調査研究」に基づいた薬剤処方になされるべきであると考えられる。しかしながら、わが国では高齢者に対する市販後薬剤投与による有害事象の研究はほとんどなされていない。市販後の薬剤疫学調査には膨大な費用と高い技術が必要となるからである。

米国では Beers 博士が、エキスパート・コンセンサスにより高齢者に不適切な薬剤を決めている。わが国でも、「エビデンス」ではなく専門家委員会による「コンセンサス」によって選択された「日本版ビアーズ基準」が作られている。また、日本老年医学会が、高齢者薬物療法の安全性を高める目的で、「高齢者に対する適切な医療提供の指針」を2005年に初めて作成し、2015年に改訂を行っている。これらは系統的レビューを行って策定されたものであるが、わが国の高齢者を対象としたエビデンスによるものではない。そのために、わが国における「エビデンス」に基づいた基準を開発すべきであるという批判がある。危険性がある場合であっても、薬剤投与の「有益性」がある場合も少なくなく、定量的な「エビデンス」がなければ、薬剤投与の判断が難しいからである。しかしながら、日常診療で使用される薬剤を対象として大規模なRCTによる臨床データを収集することは容易でない。わが国では、レセプト請求において平成18年度より電子媒体またはオンラインで行えるようになり、平成23年度から原則として全レセプトの請求にオンライン化が導入されている。そのために、申請者は電子レセプトを活用し、被保険者の受診行動、受診理由、診療内容と入院や薬剤によるアウトカムの関連を評価する研究を行ってきた (Nishi T, Babazono A, Maeda T. The risk of hospitalization for diabetic macrovascular complications and in-hospital mortality by irregular physician visits with the usage of propensity score matching. *J Diabetes Investig.* 2014; 5, 428-434, 2014; Maeda T, Babazono A, Nishi T, Tamaki K. Influence of psychiatric disorders on surgical outcomes and care resource use in Japan. *Gen Hosp Psychiatry.* 2014; 36: 523-7)。わが国でもレセプトデータを用いて薬剤によるアウトカムを明らかにする研究を行うことで、「エビデンス」に基づいた基準を開発するための「市販後の薬剤疫学調査研究」の仕組みを構築する必要性がある。

2. 研究の目的

この研究は、福岡県の後期高齢者医療制度の被保険者を対象として電子レセプトを追跡し、市販後の長期的な薬剤関連のアウトカムの検討を行うものである。薬剤の対象としては、高齢者への投与の危険性が報告されているものの広く使用されている薬剤のアウトカムを評価する。この研究は、わが国における「エビデンス」に基づいた基準を開発するための「市販後の薬剤疫学調査研究」の仕組みを構築することを目的とする。

3. 研究の方法

本研究では case-crossover design を採用した。当該デザインは、薬剤疫学において有用な方法であると証明されているもので、一時的な曝露の急性事象に対する影響を評価するのに適したデザインである。とりわけ、この方法は、同じ個人の違う期間を比較するため、時間によって変わることのない場合、潜在的交絡因子となりうる個人の性質などによる結果に対する影響を除くことができる点でマッチングよりも優れている。この方法は対象ケースが発生した直前の期間を危険期間、事象から離れた期間を対照期間として設定し、これらの期間における非ベンゾジアゼピン系睡眠薬への曝露を比較するものである。危険期間と対照期間は半減期や調剤された後、服薬されるまでの可能性のある期間を考慮して設定するものだが、今回は、同じ非ベンゾジアゼピン系睡眠薬を対象とし、かつ請求データを用いた研究の方法を踏襲することとした。したがって、危険期間は大腿部骨折による入院発生日(以降、基準期間)から29日前、対照期間は2つ設定し、一つは基準期間60日前から89日前、もう一つは基準期間120日前から149日前とした。

本研究のケースは手術を伴う大腿部骨折による入院を対象とした。大腿部骨折は、診断名、処置コードおよび入院記録のすべてを有するものとした。大腿部骨折の診断名は、大腿骨頸部骨折を含む大腿骨骨折 (ICD10 コード S72.x) あるいは大腿骨病的骨折等 (傷病名コード: 大腿骨病的骨折'7331012', 大腿骨骨幹部病的骨折'7331010', 大腿骨上部病的骨折'7331011') と定義した。外科手術はレセプト電算コードを用いて同定した (骨折非観血的整復術(大腿)'150016710', 骨折観血的手術(大腿)'150019210', 関節脱臼非観血的整復術(股)'150033910', 関節脱臼観血的整復術(股)'150035310', 人工骨頭挿入術(股)'150049510', 鋼線による直達牽引'150243010', 観血的整復固定術(インプラント周囲骨折)(大腿)'150352210')。

本研究の研究対象者は2012年度~2014年度までの福岡県後期高齢者医療制度の被保険者である。60万人以上の被保険者のうち、対象ケース(上述)を持つ16,582名(図2)を同定した。図1の通り、対象ケース前150日から対象ケースまでが観察期間である。150日前の曝露状況を確認するためには1か月前の調剤状況を確認する必要があるため、基準期間180日前からの調剤情報を確認しなくてはならない。したがって、基準期間180日前より後に加入した者、基

準期間 180 日前が 2012 年 4 月 1 日より前である者(2012 年 4 月 1 日前の調剤状況は確認できない)、基準期間 180 日前から基準期間までの間に資格喪失等の異動情報があり一時的に調査ができない恐れのある者を除外する必要がある。上記の除外要件に該当した者は 2,722 名であった。さらに、基準期間より前にその他の理由による入院歴がある者(91 名)を除外し、最終的な調査対象者は 13,769 名となった。

非ベンゾジアゼピン系睡眠薬は zolpidem, zopiclone, eszopiclone とした。当該薬の保持をもって曝露有と定義した。なお、調剤の有無をもって曝露有無とした。併存疾患や認知機能によって非ベンゾジアゼピン系睡眠薬の曝露が大腿部骨折に及ぼす影響が異なることが示唆されている。しかし、併存疾患の小集団毎に非ベンゾジアゼピン系睡眠薬の大腿部骨折への影響を評価した研究はない。そこで本研究では、どの併存疾患において非ベンゾジアゼピン系睡眠薬の曝露が大腿部骨折に及ぼす影響が大きいのかを評価することとした。今回調査対象とした併存疾患は、大腿部骨折より前に診断されたかどうかにより同定し、ICD10 コードにより次のとおり定義した。貧血(D50-D53,D55-D64)、股関節症(M16,M17)、うつ血性心不全(I50.0)、認知症(F00-F04)、うつ病(F32)、糖尿病(E10-E14)、不眠症(F51,G47)、骨粗しょう症(M80-M82)、パーキンソン病(G20-G22)、脳卒中(I60-I63)。また、性・年齢別の小集団分析も行った。なお、小集団間の OR が統計学的に有意に異なるかどうかについては、log OR を用いた z 検定により検証した。条件付きロジスティック回帰モデルを実行し、Odds ratio(OR)および 95%信頼区間(95%CI)を推定した。さらに、非ベンゾジアゼピン系睡眠薬の一般名別の大腿部骨折への影響を調査するために、一般名(zolpidem, zopiclone, eszopiclone)の層別に同様の解析を行った。

4. 研究成果

調査対象者 13,769 名のうち、非ベンゾジアゼピン系睡眠薬に曝露したことのある者は 1,693 名(12.3%)であった。調査対象者の記述統計を表 1 に示した。大腿部骨折患者のうち女性の割合が大きく 80%以上であった。調査対象者における併存疾患の内訳をみると、不眠症が最も多く 51.4%、続いて骨粗鬆症が 49.9%と多かった。非ベンゾジアゼピン系睡眠薬およびその一般名別医薬品が大腿部骨折のリスクに与える影響に関する結果を表 2 に示した。非ベンゾジアゼピン系睡眠薬曝露の大腿部骨折への影響は調整済み OR 1.45[95%CI 1.22-1.71]で統計学的有意に増加リスクとの関連が認められた。

年齢別の結果から、75 歳以上は加齢とともに副作用によるリスク増加への影響が大きくなることが認められた。併存疾患では、不眠症集団においても大腿部骨折への影響が認められ、「非ベンゾジアゼピン系睡眠薬の影響ではなく、不眠症になったためにリスクが上がったのでは」という疑問を否定し、当該睡眠薬のリスク増への影響を示唆した。また、認知症において相対的に大きな影響が認められた。当該睡眠薬が認知機能の低下という副作用も報告されていることに鑑みれば、ふらつきだけでなくこのような副作用による相乗効果により、リスクを増加させていると推測される。

非ベンゾジアゼピン系睡眠薬は安全であり使用が推奨されてきたが、転倒による大腿部骨折についてはリスクを増加させることが明らかになった。海外において報告されてきているものではあるが、福岡県の後期高齢者にも同様の知見が認められたことは新規性のある結果であった。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計 10 件)

Nishi T, Maeda T, Imatoh T, Babazono A, Comparison of Regional with General Anesthesia on Mortality and Perioperative Length of Stay in Older Patients after Hip Fracture Surgery, International Journal for Quality in Health Care 2018 Nov 17. doi: 10.1093/intqhc/mzy233.

Harano Y, Babazono A, Fujita T, Jiang P. Efficacy of S-1 monotherapy for older patients with unresectable pancreatic cancer: A retrospective cohort study. J Geriatr Oncol. 2018 Sep 17. pii: S1879-4068(18)30152-8. doi: 10.1016/j.jgo.2018.09.004.

Maeda T, Babazono A, Nishi T, Yasui M, Harano Y, Arima H, Tsuji M, Kawazoe M and Satoh A, Effects of fee schedule revision of gastrostomy on artificial nutrition routes older people with dementia in Japan. A time series observational study. Geriatr Gerontol Int. 2018 Jul 25. doi: 10.1111/ggi.13491.

Maeda T, Babazono A, Nishi T, Yasui M, Harano Y, Surveillance of first-generation H1-antihistamine use for older patients with dementia in Japan: a retrospective cohort study, Curr Gerontol Geriatr Res. 2018 Jul 2;2018:3406210. doi: 10.1155/2018/3406210. eCollection 2018.

Imatoh T, Nishi T, Yasui M, Maeda T, Sai, Saito Y, Une H, Babazono A, Association between dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and urinary tract infection in elderly patients: a retrospective cohort study, Pharmacoepidemiology & Drug Safety, DOI: 10.1002/pds.4560.,2017.

Nishi T, Maeda T, Babazono A, Association Between Financial Incentives for Regional

Care Coordination and Health Care Resource Utilization Among Older Patients after Femoral Neck Fracture Surgery: A Retrospective Cohort Study Using a Claims Database. *Popul Health Manag.* 2017 Oct 12. doi: 10.1089/pop.2017.0100.

Nishi T, Maeda T, Babazono A, Association Between Financial Incentives for Regional Care Coordination and Health Care Resource Utilization Among Older Patients after Femoral Neck Fracture Surgery: A Retrospective Cohort Study Using a Claims Database. *Popul Health Manag.* 2017 Oct 12. doi: 10.1089/pop.2017.0100.

豊田史郎、馬場園明、精神科救急医療の効果に関する研究、医療福祉経営マーケティング研究、12、1、1-5、2017.

Nishi T, Maeda T, Babazono A., Impact of financial incentives for inter-provider care coordination on health-care resource utilization among elderly acute stroke patients. *Int J Qual Health Care.* 2017 May 9;1-9. doi: 10.1093/intqhc/mzx053.

Maeda T, Babazono A, Nishhi T, Miyazaki H, Tamaki K, Fujii M., Maeda T, Babazono A, Nishi T, Miyazaki H, Tamaki K, Fujii M. The effect of diabetes with pharmacotherapy for breast cancer on care resource use, *J Cancer Res Ther*, 12, 876-880, 2016.

〔学会発表〕(計 14 件)

西巧、馬場園明、前田俊樹、今任拓也、Helicobacter pylori 一次除菌療法におけるカリウム競合型アシッドプロッター：ポノプラザンの費用効果分析、神戸、2019.3.11.

原野由美、馬場園明、姜鵬、藤田貴子、Therapeutic interchange の効果に関する集団ベース研究、第 56 回日本医療病院管理学会、福島、2018.10.28.

西巧、前田俊樹、西巧、専門職によるがん疼痛緩和指導と終末期の積極的治療との関連、第 56 回日本医療病院管理学会、福島、2018.10.28.

原野由美、馬場園明、姜鵬、藤田貴子、後発品の普及推進が医療経済に与える影響の検討、第 78 日本公衆衛生学会、福島、2018.10.24.

原野由美、姜鵬、藤田貴子、馬場園明、後期高齢被保険者への後発品処方に関する要因分析、第 19 回日本健康支援学会学術集会、2018.3.9.

西巧、前田俊樹、今任拓也、馬場園明、特定養護老人ホーム入居者に対する抗菌薬処方状況と関連有害事象のリスク評価、第 28 回日本疫学会学術総会、2018.2.4.

西巧、前田俊樹、馬場園明、レセプトデータを用いた大腿骨頸部骨折術後の後期高齢者における医療・介護費推計と増加要因の検討、第 76 回日本医療病院管理学会、2017.9.17.

Takumi Nishi, Toshiki Maeda, Takuya Imatoh, and Akira Babazono, Comparative Effectiveness of Anesthesia Technique Among Older Patients After for Hip Fracture Surgery. 33rd International Conference on Pharmacoepidemiology & Therapeutic Risk Management, Tokyo, Japan. 2017.08.29.

Yumi Harano, Midori Yasui and Akira Babazono, Effects of Dual Antiplatelet Therapy On The Elderly, The 21th IAGG World Congress of Gerontology and Geriatrics, San Francisco, USA, 2017.7.23.

安井みどり、村田典子、姜鵬、原野由美、藤田貴子、前田俊樹、西巧、馬場園明、後期高齢者における睡眠薬の重複処方実態と決定因子の探索、第 54 回日本医療・病院管理学会、2016.09.17.

村田典子、姜鵬、原野由美、藤田貴子、安井みどり、前田俊樹、西巧、馬場園明、虚血性心疾患を有する高齢者の抗うつ薬服薬アドヒアランスと死亡率に関する研究、第 54 回日本医療・病院管理学会、2016.09.17.

小武家優子、安井みどり、馬場園明、福岡県後期高齢者医療制度の被保険者における抗認知症薬の使用実態に関する研究、第 75 回日本公衆衛生学会、2016.10.26.

安井みどり、村田典子、姜鵬、原野由美、藤田貴子、前田俊樹、西巧、馬場園明、高齢者における非ベンゾジアゼピン系睡眠薬が大腿骨頸部骨折による入院に与える影響、第 75 回日本公衆衛生学会、2016.10.26.

今任拓也、西巧、安井みどり、前田俊樹、齋藤嘉朗、畝博、馬場園明、レセプトデータを用いた後期高齢者における DPP4 阻害薬と尿路感染症発症との関連に関する後ろ向きコホート研究、第 27 回日本疫学会学術総会、2017.1.25.

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

名称：

発明者：

権利者：
種類：
番号：
出願年：
国内外の別：

取得状況（計 0 件）

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年：
国内外の別：

6 . 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名：西 巧

ローマ字氏名：Nishi Takumi

所属研究機関名：福岡県保健環境研究所

部局名：その他部局

職名：主任技師

研究者番号（8桁）：20760739

研究分担者氏名：松尾 龍

ローマ字氏名：Matuso Ryu

所属研究機関名：九州大学

部局名：医学研究院

職名：助教

研究者番号（8桁）：60744589

研究分担者氏名：鴨打 正浩

ローマ字氏名：Kamouchi Masahiro

所属研究機関名：九州大学

部局名：医学研究院

職名：教授

研究者番号（8桁）：80346783

研究分担者氏名：藤田 貴子

ローマ字氏名：Fujita Takako

所属研究機関名：九州大学

部局名：医学研究院

職名：助教

研究者番号（8桁）：00822511

研究分担者氏名：今任 拓也

ローマ字氏名：Imatoh Takuya

所属研究機関名：国立医薬品食品衛生研究

部局名：医薬安全科学部

職名：主任研究員

研究者番号 (8 桁): 20368989

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。