

令和 2 年 5 月 29 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K09293

研究課題名(和文) 高齢患者における薬物療法ガイドラインを用いた安全な減薬システムの構築

研究課題名(英文) Establishing a safer system for reducing drugs using guidelines for geriatric pharmacotherapy

研究代表者

小島 太郎 (Kojima, Taro)

東京大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：40401111

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)：高齢者に処方される薬物の複雑性について特定の疾患や医療現場における検討を行った。第一に、認知症高齢者275名における処方の実態を調べ特に入院時薬剤数が多い高齢者および女性で薬剤数の有意な減少を認めた。次に、高齢心房細動患者における抗凝固薬処方の有無と予後の調査を行ったところ、抗凝固薬と大出血に関連は認めず、逆に抗凝固薬を処方した群において脳卒中の発症頻度が有意に高かった。さらには認知症を有する老健入所者1201名における薬剤処方の変化の推移について検討を行ったところ、老健入所者ではハイリスク薬であるpotentially inappropriate medicationが増加していた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

後期高齢者や認知症者においては、個々の疾患に有効性の高い治療法や既存のガイドラインに基づいた治療法が必ずしも有効でないところか、有害性が高い可能性が示唆されている。本研究においても高齢患者においてはpotentially inappropriateの処方が増加しがちであることや有効性の高いとされる薬剤の使用によって逆に有効性が低いことが明らかとなった。今後、認知症者を含む高齢患者の適正な薬物療法を定めていくにあたり、一助となる検討ができたと考えられる。

研究成果の概要(英文)：We investigated the complexities of drugs prescribed for the older patients in specific diseases or clinical settings. First, we examined the prescription of 275 inpatients with dementia. Female and the greater use of drugs were significantly associated with decrease in number of drugs during admission. Next, we investigated anticoagulant prescribing and prognosis in older inpatients with atrial fibrillation. Median follow-up periods in patients with and without anticoagulants were 659 and 553 days. As a result, no correlation was observed between anticoagulant prescription and major bleeding. However, the rate of stroke was significantly higher conversely. Furthermore, the change of drug prescription in 1201 elderly people with dementia was examined, and it was found that there was an increase in potentially inappropriate medication in the elderly people with dementia.

研究分野：老年医学

キーワード：薬物有害事象 高齢者 減薬 ポリファーマシー

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

高齢患者における薬物治療の有効性やアドヒアランスの重要性、さらには薬物有害作用の増加など、高齢者の薬物療法を取り巻く現況は非常に複雑であり、高齢患者の処方の適正化は喫緊の課題と考えられる。

多剤併用は高齢者の薬物有害作用の原因の一つであるが、重症度が高く難治性の病態を有することの多いフレイルや要介護状態の高齢者では、疾患診療ガイドラインに沿った治療を行うことで自然と多剤が処方されることが多くなり、またその中断の可否の判断が難しい。当研究者は後期高齢者を中心とした外来・入院患者において多剤併用には負の作用を多いことが示しており、例えば高齢入院患者において薬物有害作用 (Adverse Drug Reaction: ADR) は約10%の頻度で認められるが、これが入院長期化の危険因子であることを示し (Kojima, et al. J Am Geriatr Soc 2012)、またADRの危険因子としてpolypharmacy患者、特に6種以上の薬剤服用患者で有意に多いことを高齢入院患者データベースの解析結果により報告した (Kojima, et al. Geriatr Gerontol Int 2012)。

多剤併用となると薬物有害事象を高頻度で起こしうる potentially inappropriate medication (PIM) が含まれる頻度が高いため、特にPIMによる薬物有害作用は回避すべきである。回避可能な有効な手段として、高齢者総合的機能評価をもとにした老年医学的な薬剤の見直しの有効性の評価が必要と考えられた。

### 2. 研究の目的

高齢多剤併用患者では、薬物有害事象を高頻度で起こしうる potentially inappropriate medication (PIM) が含まれる頻度が高い。応募者が編集作業に携わった 2015 年発行の日本老年医学会編集「高齢者の安全な薬物療法ガイドライン 2015」では、これらの PIM に該当する薬剤リストを疾患ごとに記載しているが、この実用性は検証されていない。そこで本研究では、本ガイドラインの薬剤リストがさまざまな医療提供の場においてどれほど含まれているか、その継続あるいは中止により予後に改善が認められるか、その実用性につき検証することを目的とした。特に認知症高齢者におけるPIMをはじめとする薬剤の処方変更の実態および心房細動患者における抗凝固薬の有用性について成果を収めた。

### 3. 研究の方法

以下の3つの研究に分けて検討を行った。

(1) 研究1. 老年内科に入院された認知症を有する高齢患者における処方内容について観察研究を行い、入院中の薬剤の変化の傾向について検討を行った。対象は2017年3月～2018年3月までの期間に東京大学医学部附属病院老年病科に入院された65歳以上の患者で、診療医により認知症を有すると診断をされたものとした。重篤な急性疾患を有する患者は除外された。主な評価項目は、年齢、性別、MMSEによる認知機能の評価結果、入院時および退院時の処方内容、さらに退院後の介護環境とした。

(2) 研究2. 高齢心房細動患者における薬剤の適正性の検討として、抗凝固薬の処方の有無と予後について検討を行った。2012年から2017年の間に東京大学医学部附属病院に入院された患者1169名のうち、入院時に75歳以上で心房細動を認めた患者を抽出した。また、転倒リスクも簡易転倒スケールによる評価を用いた。

エンドポイントとして評価した項目は、(i)脳卒中、(ii)大出血、および(iii)全死亡とした。大出血は、2 g/dl以上の血液ヘモグロビン値の低下、少なくとも2ユニットの赤血球輸血とした。

(3) 研究3. 老人保健施設における認知症患者における処方内容について検証した。全国老人保健施設協会の調査研究事業(2015年)で得られたデータを用いた。調査項目は、患者の人口統計学的及び医学的背景及び入所から入所2ヵ月時までの薬剤処方データ(定期処方薬)である。65歳以上の1,324人分(350施設)のデータが含まれるデータベースとして整備されている。その中で認知症高齢者の日常生活自立度(認知症自立度)がランクI以上であり、障害高齢者の日常生活自立度のデータの記録がある1,201人を解析対象とした。主な評価項目は入所時及び入所2ヵ月後の認知機能ごとの抗認知症薬の処方、抗コリン作用を有する薬物の処方、認知機能ごとの薬剤費。抗コリン作用を有する薬物は、高齢者の医薬品適正使用の指針(平成30年)を参照して特定した。薬剤費は薬価と使用量に基づいて1入所者1ヵ月あたりで算出した。

### 4. 研究成果

(1) 研究1. 観察期間中の対象患者は275名(平均80.4±7.0歳で、男性41%)で認知症の原因疾患はアルツハイマー型認知症34%、血管性認知症20%、レビー小体型認知症8%、その他および不明が32%であった。主な合併疾患として高血圧49%、脂質異常症16%、糖尿病14%であった。自宅退院となった患者は90%で、入院時の薬剤数は平均5.5±3.4剤、退院時の薬剤数は平均5.0±3.4剤で減少を認めた(t検定、p<0.001)。一方、平均薬剤服用回数は入院時で平均1.3±0.6回で、退院時で平均1.3±0.5回で有意な変化は認めなかった。次に、入院中に1剤以上の減薬が可能であった患者に関し、背景因子について統計学的に解析を行ったところ、表1の通り、入院時薬剤の多い患者および男性において有意な減少を認めた。減少可能であった薬剤の上位3つは降圧薬(Ca拮抗薬あるいはARB)、便秘薬、および胃薬(PPI、ヒスタミンH2受容体拮抗薬、胃粘膜保護薬)であった。PIMについては元々の処方件数が多くはなかったが、ベンゾジアゼピン系薬剤や抗精神病薬は減少を認めた。

以上より、認知症患者の薬剤見直しの結果としてポリファーマシーの男性患者においてさまざまな薬剤に関する見直しが行われており、PIMのみならず調節のしやすい降圧薬、便秘薬、胃薬が見直されていることが明らかとなった。

(2) 研究2. 75歳以上の心房細動患者175人(平均85.5±5.1歳、女性52.2%)の患者のうち退院時にOACが処方されていた患者は74名(42%) (以下、OAC有群)で、101名(58%)がOACを処方されなかった(以下、OAC無群)。OACの内訳は、ワルファリン63%、リバーロキサパン16%、ダビガトラン8%、アピキサパン8%、エドキサパン5%であった。OAC無群におけるOACが処方されなかった主な理由として、CHA2DS2-VAScスコアが2以下(年齢、性別)、高い転倒リスク、さらにはHAS-BLEDスコアが4以上、であった。その他には大出血の既往がある、エンドオブライフにある、心房細動が一過性の発作性心房細動である、などであった。

追跡期間の中央値はOAC有群で659日(四分位範囲:290-1130)、OAC無群553日(四分位範囲:225-1141)であった。単解析としてMann-Whitney U-testを行ったところ、OAC無群はOAC有群より高齢で、BMI値が

評価項目	$\beta$
MMSE (得点)	-0.086
入院時の薬剤数	0.55*
退院先(自宅=1、他=0)	-0.027
年齢(／年)	0.0070
性別(男=1、女=0)	0.14†

\*P < 0.005, †P < 0.0005.

MMSE: Mini-Mental State Examination  
重回帰分析

表1. 減薬可能だった患者の属性と関連する因子の解析結果

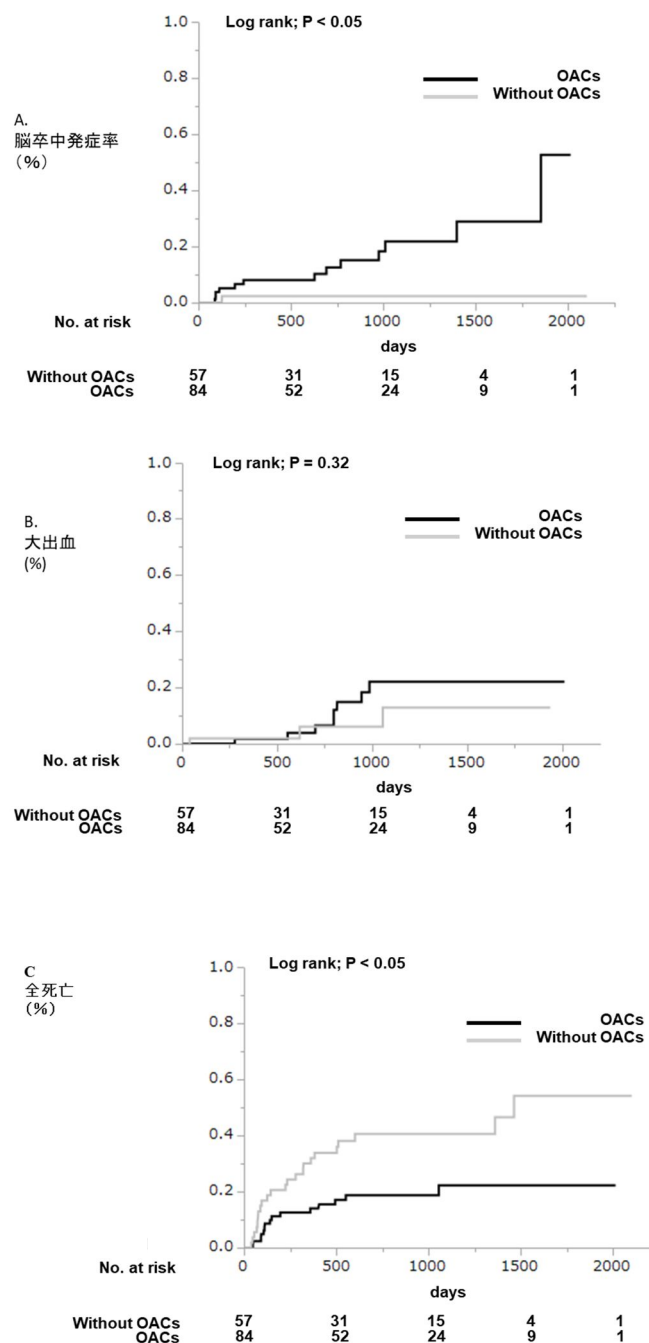


図1. OAC処方有無による転帰の違い

低かった。脳卒中や全身性塞栓症（SE）、一過性虚血発作（TIA）、高血圧は、OAC有群とOAC無群では有意差は認めなかった。平均CHA2DS2-VAScスコア、平均薬剤数、平均HDS-Rスコア、平均Barthel Indexは、OAC無群で有意に低く、OAC無群では要介護認定を受けているものが多かった。

追跡期間中のOAC無群の主な臨床事象の発生率は、脳卒中/ SEが14（100人年あたり5.2）、大出血が12（100人年あたり4.7）、および死亡が38（100人年あたり13.7）であった。OAC有群とOAC無群の脳卒中、全死因死亡、および大出血のカプランマイヤー曲線およびCox比例ハザードモデルによる解析結果を図1に示した。OAC有群とOAC無群における脳卒中/ SEの発生率は、OAC有群において統計学的に有意に高く、死亡率も同様に高かった。大出血の発生率は統計的な有意差はなかった。

以上の検討結果より、心房細動を認めた高齢患者において高齢者総合的機能評価の結果により抗凝固薬の処方の有無を決定することが有害な転帰を回避するのに有用であることが示唆された。

(3) 研究3 . 老健入所者の認知機能を軽度（ランクI）、中等度（ランクII）、高度（ランクIII、IV、M）としたとき、その分布はそれぞれ144人（12%）、498人（41%）、559人（47%）であり、ほとんどが中等度以上であった。

入所時及び入所2ヵ月後の抗認知症薬の処方率は、中等度で18%から14%、高度で24%から14%といずれも有意に減少した（ $P<0.01$ ）（軽度は処方が少なく評価対象外とした）。

抗コリン作用を有する薬物の処方率は、入所時は24.6%、入所2ヵ月後は25.7%にみられた。頻度の高い薬物としては、H2受容体拮抗薬（13.5% 15.9%）、頻尿治療薬（抗ムスカリン薬）（5.6% 5.3%）、三環系抗うつ薬・パロキセチン（2.1% 2.2%）、フェノチアジン系抗精神病薬・非定型抗精神病薬（2.0% 1.9%）であった。

薬剤費は入所時から入所2ヵ月後で減少がみられた。入所時の薬剤費の平均値は約11,000円であり、認知機能にかかわらず同程度であったが、入所2ヵ月後には認知機能の低下が高度の入所者でやや低い傾向がみられた（軽度・中等度：約7,700円、高度：6,900円）。中央値で見ると、入所時から入所2ヵ月後で、軽度9,269円 5,042円、中等度8,216円 5,336円、高度7,500円 4,083円であった。

以上の検討結果から、老健入所者では主に抗認知症薬の減少が薬剤数の減少に寄与しており、PIM自体は変化していないことが示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3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 Nomura Kaori, Kojima Taro, Ishii Shinya, Yonekawa Takuto, Akishita Masahiro, Akazawa Manabu	4. 巻 18
2. 論文標題 Identifying drug substances of screening tool for older persons' appropriate prescriptions for Japanese	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 BMC Geriatrics	6. 最初と最後の頁 154
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s12877-018-0835-y	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 Kojima Taro	4. 巻 22
2. 論文標題 The Need for Actions Against Polypharmacy in Older People With Frailty	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Annals of Geriatric Medicine and Research	6. 最初と最後の頁 111～116
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.4235/agmr.2018.22.3.111	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 Hamada Shota, Kojima Taro, Sakata Nobuo, Ishii Shinya, Tamiya Nanako, Okochi Jiro, Akishita Masahiro	4. 巻 epub ahead of print
2. 論文標題 Drug costs in long term care facilities under a per diem bundled payment scheme in Japan	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Geriatrics & Gerontology International	6. 最初と最後の頁 epub
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） doi: 10.1111/ggi.13663	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5件（うち招待講演 2件/うち国際学会 1件）

1. 発表者名 小島太郎
2. 発表標題 ポリファーマシーの課題と対策。ポリファーマシーはいかに作られ、解消されるか
3. 学会等名 第60回日本老年医学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 小島太郎
2. 発表標題 高齢者への薬剤指導管理の在り方 - ポリファ - マシーへの取り組み
3. 学会等名 第68回日本病院学会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 小島太郎
2. 発表標題 第2回日本老年薬学会学術大会
3. 学会等名 高齢者のポリファーマシー対策の必要性
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Taro Kojima
2. 発表標題 The technic support for older persons. Needs for actions against polypharmacy in older people with frailty.
3. 学会等名 4th Asian Conference for Frailty and Sarcopenia（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 小島太郎、大河内二郎、浜田将太、石井伸弥、鈴木邦彦、長縄信幸、丸岡弘治、四藏直人、秋下雅弘。
2. 発表標題 介護老人保健施設入所者における薬剤管理の実態について
3. 学会等名 日本老年医学会
4. 発表年 2017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	秋下 雅弘 (Akishita Masahiro)  (00261975)	東京大学・医学部附属病院・教授  (12601)	
研究分担者	柴崎 孝二 (Koji Shibasaki)  (20625735)	東京大学・医学部附属病院・登録診療員  (12601)	
研究分担者	亀山 祐美 (Yumi Kameyama)  (60505882)	東京大学・医学部附属病院・助教  (12601)	
研究分担者	山田 容子 (Yoko Yamada)  (30701007)	北里大学・北里研究所病院・医員  (32607)	