

201310012A

厚生労働科学研究費補助金
長寿科学総合研究事業

高齢者の薬物治療の安全性に関する研究

(H25-長寿-一般-001)

平成 25 年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 秋下 雅弘

平成 26 (2014) 年 3 月

目 次

I.	総括研究報告書	
	高齢者の薬物治療の安全性に関する研究-----	1
	秋下雅弘	
II.	分担研究報告書	
1.	高齢入院患者の薬物有害事象とその危険因子に関する研究-----	25
	秋下雅弘	
2.	高齢者の抗血栓薬、抗不整脈薬の薬物療法に関する研究-----	31
	江頭正人	
3.	高齢者における心不全の薬物療法に関する研究-----	34
	小島太郎	
4.	高齢者における筋・骨格疾患の薬物療法に関する研究-----	42
	秋下雅弘	
5.	東北大学病院老年科入院患者における薬物有害事象の発生状況に関する研究---	47
	荒井啓行	
6.	高齢者における漢方薬治療に関する研究-----	49
	岩崎 鋼	
7.	高齢者における肺炎、COPD の薬物療法に関する研究-----	53
	大類 孝	
8.	高齢者のうつ、不眠、認知症の薬物療法に関する研究-----	57
	水上勝義	
9.	高齢者における排尿障害の薬物療法に関する研究-----	61
	堀江重郎	
10.	介護施設の薬物療法に関する研究-----	65
	神崎恒一	
11.	高齢者における GERD および便秘の薬物療法に関する研究-----	84
	須藤紀子	
12.	高齢者の薬物療法での薬局（薬剤師）の役割に関する研究-----	89
	古田勝経	
13.	高齢者の在宅医療における薬物療法に関する研究-----	97
	鈴木裕介	
14.	高齢者における脂質異常症、糖尿病の薬物療法に関する研究-----	100
	荒井秀典	
15.	高齢者における高血圧および慢性腎臓病の薬物療法に関する研究-----	107
	楽木宏実	
III.	研究成果の刊行に関する一覧表-----	110
IV.	研究成果刊行物・別刷	

厚生労働科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）

総括研究報告書

「高齢者の薬物治療の安全性に関する研究」

研究代表者 秋下雅弘 東京大学大学院医学系研究科加齢医学 教授

研究要旨：1) ガイドライン作成のための系統的レビュー：疾患・療養環境で16領域に分け、各々検索式を作成してMedline、Cochrane、医中誌の3つのデータベースから文献抽出作業を行った。文献サーチ（MEDLINE2793件、Cochrane1871件、医中誌2314件）の後、二次選択（領域平均でMEDLINE62件、Cochrane32件、医中誌20件）を行い、領域毎に抽出文献を精査し、構造化抄録を作成した。次年度はガイドライン執筆の予定である。2) 薬物有害事象調査（5大学老年病科病棟）：700名（平均年齢82歳、男性46%）を登録し、薬物有害事象は14.7%にみられ、意識障害、低血糖、肝機能障害、電解質異常、ふらつき・転倒、低血圧の順に多かった。次年度には、危険因子を統計学的に解析してリスク評価スコアを作成予定である。3) 薬局の研究：「高齢者に対する薬効分類表を用いた多剤投与削減手順書（案）」を作成し、予備的な後ろ向き調査研究を行った結果、Beers criteria 2012よりも減薬に有用である可能性が示された。調剤薬局のデータベース（処方数1万超）を利用し、高齢者の処方実態に関するデータ解析および地域の薬局ネットワーク（名古屋市千種区69か所）を利用した認知症診療連携の構築を進めている。

分担研究者：

江頭正人・東京大学医学部附属病院 医療評価・安全・研修部 特任准教授
小島太郎・東京大学医学部附属病院 老年病科 助教
荒井啓行・東北大学加齢医学研究所 脳科学研究部門・加齢老年医学研究分野 教授
大類 孝・東北大学加齢医学研究所 高齢者薬物治療開発寄附研究部門 教授
岩崎 鋼・国立病院機構西多賀病院 臨床研修部長・漢方医学センター長
水上勝義・筑波大学大学院人間総合科学研究科 教授
堀江重郎・帝京大学医学部・泌尿器科学 主任教授
神崎恒一・杏林大学医学部 高齢医学 教授
須藤紀子・杏林大学医学部 高齢医学 非常勤講師
鳥羽研二・国立長寿医療研究センター病院 病院長
古田勝経・国立長寿医療研究センター 高齢者薬物治療研究室 室長
鈴木裕介・名古屋大学大学院医学系研究科地域包括ケアシステム学 准教授
荒井秀典・京都大学大学院医学研究科 人間健康科学系専攻 教授
楽木 宏実・大阪大学大学院医学系研究科老年・腎臓内科学 教授

A. 研究目的

高齢者で薬物有害作用（ADR）の頻度が高く、しかも重症であることは、国内外の報告から明らかである。その要因として、「薬物動態の加齢変化」と「多剤併用」が重要だが、有害作用が出やすいなどの理由で高齢者に適切でない薬剤も多く存在し、米国のBeers、欧州のSTOPP、そして我が国の「高齢者に対して特に慎重な投与を要する薬物のリスト」（日本老年医学会）といった薬剤および使用法のリストが作成されている。

薬物動態の加齢変化に配慮した用量調節への意識はかなり高くなったが、多剤併用と慎重投与薬については、依然として医療関係者の問題意識が低い。その理由の一つは、用量調節の重要性が疾患毎のガイドラインにも記載されているのに対して、後二者の問題が疾患の枠を越えて多領域にまたがるためだと思われる。もう一つの理由として、複数科受診も絡む多剤併用と慎重投与薬処方への対応に必要な「疾患単位ではない患者中心の処方」という意識が処方側に足りないことが考えられる。このように、高齢者のADRを減らすには、量・数・種類の3点でさじ加減が必要であるが、量（薬物動態の加齢変化に基づく用量調節）に関する医療関係者の意識はかなり高くなったものの、数（多剤併用）と種類（慎重投与を要する薬剤）についてはまだ問題意識が低く、実践的なガイドラインの作成、その根拠の集積、さらには多職種協働による実施体制を確立することが喫緊の課題と考えられる。

これらの問題に対処するには、高齢者に頻用される薬剤を対象とした包括的なガイドラインが必要である。その点では、慎重投与薬のリストとともに作成された「高齢者の安全な薬物療法ガイドライン2005」（日本老年医学会編）が存在するが、最近の知見と市場薬剤の変化に対応した改訂が必要になっている。改訂に際しては、多病で多様な高齢者医療を念頭に置き、リスク評価スコアといった使いやすく平易なツールや高齢者でも推奨される薬剤のリストの提供を通して介護現場を含めて様々な医療現場で利用可能なものにすることが求められる。同時に、それらのツールを作成する根拠となるデータの集積、さらには多職種協働による実施体制のモデルを確立することが必須である。

以上の課題に応えるため、1）安全性を主眼とした唯一の高齢者薬物療法ガイドラインである「高齢者の安全な薬物療法ガイドライン」を全面改訂すること、それに際して、2）系統的レビューでエビデンスレベルを評価し、慎重投与薬のリストを改訂すること、3）多施設共同調査によりADRの危険因子とその重みを抽出して、スクリーニングに有用なリスク評価スコアを作成すること、4）薬局、薬剤師を核とした処方・服薬状況のチェック及び情報連携モデルを構築すること、以上の4点を本研究の目的とした。

平成25年度は、高齢者薬物療法の安全性に関する系統的レビュー、5施設共同薬物有害作用調査、薬局（3病院、院外薬局チェーン）による連携モデルの構築を開始した。

B. 研究方法

<研究1:高齢者薬物療法に関する系統的レビュー>

領域の設定：1）精神疾患（BPSD、不眠、うつ）、2）神経疾患（抗認知症薬、パーキンソン

ン病)、3)呼吸器疾患(肺炎、COPD)、4)抗血栓薬、抗不整脈薬、5)心不全薬、6)高血圧、7)慢性腎臓病、8)消化器疾患(GERD、便秘)、9)糖尿病、10)脂質異常症、11)泌尿器疾患、12)筋・骨格疾患(骨粗鬆症、関節リウマチなど)、13)漢方薬、14)在宅医療、15)介護施設の医療、16)薬局の役割の16領域を設定し、それぞれ担当者を決め、以下の作業を行った。尚、一連の系統的レビューの作業、特に検索式の策定、文献検索、データベース管理については、一般財団法人・国際医学情報センター(東京都)に業務委託をして各担当者の補助作業を行ってもらった。

1. 対象文献

検索文献として、英文の医学データベースであるCochraneとMEDLINEを、日本語の医学データベースである医学中央雑誌を対象とした。

2. 文献検索

①Research Questionの設定

各領域の疾患や病態、安全性および安全性と比較した治療効果を"outcome"としたResearch Question(RQ)を設定した。

②Key wordsの選択

各領域に関連するキーワードのほか、高齢者を必須キーワードとした。

③検索

Key wordsに基づいて検索式を作成し、文献検索を行った。

3. 文献の二次選択

上記で検索された文献のサマリー等を参考に、構造化抄録の作成に値する文献を選択した。

4. 構造化抄録の作成

二次選択された文献を詳読し、構造化抄録を作成した。

(倫理面への配慮)文献に基づく系統的レビューであり、倫理的な問題は発生しない。

<研究2:大学病院老年科5施設の薬物有害事象実態調査>

対象:2013年4月~2014年3月に大学病院老年科5施設(杏林大学 高齢医学科、名古屋大学 老年内科、東北大学 老年科、大阪大学 老年・高血圧内科、東京大学 老年病科)に入院した65歳以上の連続症例。クリニカルパスなど予定された短期入退院症例は原則的に除外した。

調査項目:各患者の年齢、性別、薬剤数、ADR(入院時あるいは入院中に認められたもの)の有無とその内容を調査した。ADRが認められた場合には被疑薬も調査した。本研究では高齢者総合機能評価や老年症候群の有無についても各患者において調査を行っているが、現在データの収集を遂行している段階であるため今回の報告には含めていない。

(倫理面への配慮)各大学の倫理委員会あるいは治験審査委員会による承認の上、必要に応じて本人または介護者による書面での同意を得て行った。

<研究3:薬局を対象とした減薬ツールの開発と調査>

1) 研究デザイン

電子カルテデータを用いた後ろ向き調査研究

2) 調査手順

2013年10月1日～2013年12月31日までの期間に入院した65歳以上の入院患者のうち、入院時持参薬を5剤以上持参した患者を調査対象とした。対象患者に対して多剤投与削減 Mapping approach と Beers criteria2012 の2つを使い削減可能薬剤を抽出し比較した。リストの感度は、ROC 曲線を用いて算出、比較した。

3) 調査項目

年齢、性別、罹患病名、投与薬剤数、投与薬剤名、投与量等

4) データの解析

削減可能薬剤を両群で調査しその違いをまとめた。またリストの感度については、服用薬剤数から削減可能薬剤数を差し引いたうえで、多剤投与群、非多剤投与群に分け、ROC 曲線を用いて解析した。

C. 研究結果

<研究1:高齢者薬物療法に関する系統的レビュー>

各領域の一次採択および二次採択論文数を報告書末尾に添付した。

1) 精神疾患 (BPSD、不眠、うつ)

BPSD 領域では 18 件が二次選択され、構造化抄録作成の対象となった。リサーチクエスション(RQ)としては、下記の2つが設定された。

RQ1 認知症の攻撃性や興奮状態に抗精神病薬は有効か (2 文献)

RQ2 認知症に対する抗精神病薬の使用は突然死や脳血管障害のリスクを高めるか (6 文献)

不眠症領域では 14 件が 2 次選択され、構造化抄録作成の対象となった。リサーチクエスション(RQ)としては、下記の2つが設定された。

RQ3 高齢者の不眠症に睡眠薬は有効か(11 文献)

RQ4 睡眠薬の使用は、高齢者に転倒や認知機能低下のリスクを高めるか (4 文献)

RQ5 メラトニン受容体作動薬ラメルテオンは、高齢者に対して安全か (2 文献)

うつ病領域では 24 件が 2 次選択され、構造化抄録作成の対象となった。リサーチクエスション(RQ)としては、下記の2つが設定された。

RQ6 高齢者のうつ病に抗うつ薬は有効か? (17 文献) 三環系抗うつ薬と SSRI に効果の違いはあるか(4 文献)

RG7 第三世代以降の抗うつ薬 (SSRI,SNRI,ミルタザピン) は、三環形抗うつ薬に比較して、安全性が高いか (4 文献)

上記の RQ に従い、構造化抄録を作成した。今回の検討から以下の結果を得た。

BPSD に対して、抗精神病薬は興奮や精神病症状に対して効果はみられるが、死亡率や脳血管障害のリスクを上昇させる可能性が示された。

高齢者の不眠症に対する睡眠薬の使用効果を認めるが、日中の認知機能低下や転倒のリスクとの関連が示された。ラメルテオンはそれらのリスクを軽減させる可能性が示された。高齢者のうつ病に対して、SSRI と三環系抗うつ薬は、ほぼ同等の効果と考えられるが、65 歳以上のサブ解析で効果がみられないとする報告もある。SSRI は三環系抗うつ薬に比較して、副作用による脱落率や抗コリン症状を軽減する可能性が示唆されるが、SSRI も転倒リスクが高いという報告もみられた。

2) 神経疾患 (抗認知症薬、パーキンソン病)

抗認知症薬では64件、パーキンソン病では72件が構造化抄録作成の対象となった。構造化抄録作成中のため、翌年度にまとめて報告する。

3) 呼吸器疾患 (肺炎、COPD)

呼吸器領域では 32 件 (COPD 関連は 21 文献、肺炎関連 11 文献) が二次選択され、構造化抄録作成の対象となった。リサーチクエスション(RQ)としては、下記の 5 つが設定された。

RQ1 COPD 治療薬の長時間作用性 $\beta 2$ 吸入薬 (LABA) /吸入ステロイド (ICS) 合剤は肺炎の危険因子となるか? (5 文献)

RQ2 COPD 新規治療薬の LABA インダカロールの循環器系の副作用は? (5 文献)

RQ3 COPD 治療薬の長時間作用性抗コリン薬 LAMA の副作用は? (7 文献)

RQ4 抗精神病薬および抗コリン薬は高齢者肺炎の頻度を高めるか (2 文献)

RQ5 ACE 阻害薬と抗血小板薬シロスタゾールは高齢者肺炎の発症を予防できるか? (5 文献)

上記の RQ に従い、構造化抄録を作成した。

COPD 患者での吸入ステロイド/長時間作用性 $\beta 2$ 刺激薬合剤と肺炎発症、吸入長時間作用性抗コリン薬と COPD 増悪・口渇・排尿障害などの関連が示唆されたが、インダカロールでは有意な循環器系副作用がない事が示された。いずれの薬剤も呼吸機能および呼吸器症状を有意に改善させた。抗精神病薬と抗コリン薬には肺炎発症との関連が示唆されたが、一方、一部の降圧剤 ACE 阻害剤および抗血小板薬のシロスタゾールが肺炎のリスクを軽減させる可能性が示された。

4) 抗血栓薬、抗不整脈薬

抗血栓薬領域では 9 件、抗不整脈薬領域では 3 件が二次選択され、構造化抄録作成の対象となった。リサーチクエスション(RQ)としては、下記の 2 つが設定された。

RQ1 高齢者に対する抗血栓薬投与は出血の危険因子となるか

RQ2 高齢者に対する抗不整脈の投与は薬物有害事象と関連するか

今回の検討により、高齢であることが、抗血栓薬関連の出血イベントのリスクになること、さらに抗血栓薬を併用することが、出血リスクを相加的に高めることが示唆された。また、高齢者に対する抗不整脈薬の投与は、アブレーション治療と比較して、薬物有害事象の頻度が高いという報告がみられた。

5) 心不全薬

本領域では 26 件が二次選択され、構造化抄録作成の対象となった。リサーチクエスション(RQ)としては、下記の 4 つが設定された。

RQ1 高齢者における治療の安全性や忍容性に問題はないか？ (9 文献)

RQ2 臓器障害を有する場合にも従来の治療法でよいか？ (5 文献)

RQ3 加齢や性差により治療法が修正されているか？ (3 文献)

RQ4 エビデンスにて有効とされる治療法は高齢心不全患者にも有効か？ (10 文献)

このうち RQ4 については有効性を検討した RCT やそのサブ解析のみを対象として有害事象の頻度や種類に着目した。心不全領域で使用される薬剤として RAS 系阻害薬や β 遮断薬、利尿剤、ジゴキシンなどが多く使用され、それぞれ薬物特有の副作用が良く知られており、今回の検討ではこのような副作用の頻度について再検討することができた。普段われわれが診療している患者と比較し RCT に登録される患者は概して健康的であることから副作用の頻度が非常に低いと感じたが、コホート研究では高齢かつ腎機能が悪化するほど薬物特有の副作用頻度が上がることが示されており、RCT により構築されたエビデンスを高齢患者で容易に適用しにくいことが示唆された。

6) 高血圧

138 件が二次選択され、構造化抄録作成の対象となった。リサーチクエスション(RQ)としては、下記の 5 つが設定された。

・RQ1 高齢者高血圧に対し、禁忌、および比較的禁忌となる降圧薬はあるか？

・RQ2 高齢者高血圧に対し、降圧利尿薬以外にも電解質異常を起こしやすい降圧薬はあるか？

・RQ3 降圧利尿薬による脱水の頻度は高齢者で高いか？防止策はあるか？

・RQ4 CCB による浮腫の頻度は、高齢者で高いか？CCB の種類により浮腫の頻度は異なるか？

・RQ5 高齢者の転倒と降圧治療に関連はあるか？転倒を起こしやすい降圧薬はあるか？

上記のRQに従い、構造化抄録を現在作成中である。降圧利尿薬と脱水、降圧薬開始と転倒との関連が示唆されており、高齢者での使用の安全性に注意が必要である可能性が示された。

7) 慢性腎臓病

73 件が二次選択され、構造化抄録作成の対象となった。リサーチクエスション(RQ)としては、下記の 2 つが設定された。

- ・ RQ1 高齢者で急性腎障害を起こしやすい薬剤はあるか
- ・ RQ2 高齢者で電解質異常を起こしやすい薬剤はあるか

上記の RQ に従い、構造化抄録を現在作成中である。利尿薬、NSAIDs、ビタミン D 製剤、レニン・アンジオテンシン系阻害薬と急性腎障害もしくは電解質異常との関連が示唆されており、高齢者での使用の安全性に注意が必要である可能性が示された。

8) 消化器疾患 (GERD、便秘)

消化器疾患領域では 132 件が二次選択され、構造化抄録作成の対象となった。リサーチクエスション(RQ)としては、下記の 10 個が設定された。

- RQ1 ナーシングホームへの入所を含めた患者背景は便秘の危険因子となるか (6 文献)
- RQ2 高繊維食の便秘治療に関するエビデンスはあるのか (5 文献)
- RQ3 新薬である lubiprostone (4 文献)、prucalopride(4 文献) の高齢者での治療効果と安全性に関するエビデンスはあるのか (4 文献)
- RQ4 便秘の改善は幸福感のマーカーとなるか? (4 文献)
- RQ5 NERD の有効な治療薬は何か (2 文献)
- RQ6 PPI 剤型や種類による治療効果の違いはあるのか (4 文献)
- RQ7 制酸剤は高齢者 GERD の食道外病変にも有効か (5 文献)
- RQ8 制酸剤による長期維持療法は合併症発症のリスクとなるか (8 文献)
- RQ9 各種質問票は治療効果を判定するマーカーとなるか (2 文献)
- RQ10 GERD 治療中の再燃のリスクはなにか (2 文献)

上記の RQ に従い、構造化抄録を作成した。

便秘については、患者背景 (在宅か入所か入院か、ADL が良いか虚弱かなど) に応じて最適な治療法を選択する必要性、高齢者便秘治療において介助者や薬剤師の介入が下剤使用頻度を低下させ、QOL の改善に有用であることも示された。また長い間新薬のなかった下剤のなかで、lubiprostone や prucalopride といった新薬の有用性と安全性が示唆された。これらの新薬は酸化 Mg による高 Mg 血症発症のリスクのある患者の治療にも使用可能となる。

GERD 治療については、PPI による step down 長期維持療法の有用性と安全性が示された。とりわけ rabeprazole はその代謝機序から併存疾患のために多剤内服例の多い高齢者でも相互作用が少なく併用できること、軽度の GERD 患者では H2RA でも充分治療効果があること、うっ血性心不全患者では H2RA のほうが PPI よりも心保護効果があることなどが示唆

された。質問票や治療前の内視鏡検査による評価は治療抵抗性や再燃となる症例を予測するツールとして、また治療効果、満足度の判定に有用であることが示唆された。

9) 糖尿病

糖尿病領域では 21 件が二次選択され、構造化抄録作成の対象となった。リサーチクエスション(RQ)としては、下記の 1 つが設定された。

RQ1 糖尿病治療薬は高齢者において有害事象を増やすか？

上記の RQ に従い、構造化抄録を作成した(別添資料参照)。

糖尿病領域ではチアゾリジン誘導体 (TZD)、メトフォルミン、スルフォニルウレア (SU) 薬服用者の観察研究の結果、TZD 服用者のほうがメトフォルミン服用者に比べ、1.31 倍(95% CI、0.98-1.77)、SU 剤服用者に比べ、1.21 倍(95% CI、0.94-1.55)骨折の頻度が高い傾向にあったが、有意差はなかった。また、別の 4 年間の観察研究の結果、女性において TZD 服用者は非服用者に比べ、骨密度の低下を認めたが、男性においてはその傾向は明らかではなかった。メトフォルミンによる症例対照研究において乳酸値の上限を超えた患者は高齢者において非高齢者に比べ有意に多かった(31.7% vs. 22.4%, $p=0.02$)。DPP-4 阻害薬と通常治療 (SU 薬またはグリニド) を比較した症例対照研究において、低血糖発作の頻度が 1 回以上あった患者の頻度はそれぞれ 6.4%、20.1%、重篤な低血糖発作の頻度はそれぞれ 0.1%、2.4% でいずれも有意差を認め ($p<0.001$)、DPP-4 阻害薬のほうが安全性が高いことが示された。また、心不全を有する糖尿病患者の症例対照研究において、1 年間の死亡率を解析すると TZD 群 30.1%、メトフォルミン群 24.7%、それ以外での治療群では 36.0% であり、TZD 群、メトフォルミン群の死亡率は有意に低かった。また、同じ SU 薬であるグリベンクラミドとグリクラジドを比較した RCT において HbA1c の低下効果はグリクラジドのほうが大きかったが、低血糖、体重増加、心血管イベントの発症はいずれもグリベンクラミド群で多かった。また別の RCT では空腹時血糖、HbA1c、血清脂質について両群間に有意な差は無かったが、低血糖の頻度に関してはグリベンクラミド群において有意に多く、13 時から 17 時の間に最も多かった。さらにメトフォルミンとトルブタミドを比較した RCT においては、トルブタミド群では、体重が有意に増加したが、メトフォルミン群で有意に減少した。DPP-4 阻害薬に関しては他の薬剤に比べ、低血糖など副作用は少ない傾向にあり、他剤との比較試験では、いずれも安全性に優れていた。

10) 脂質異常症

脂質異常症領域では 5 件が二次選択された。リサーチクエスション(RQ)としては、下記の 1 つが設定された。

RQ1 脂質異常症治療薬は高齢者において有害事象を増やすか？

上記の RQ に従い、構造化抄録を作成した(別添資料参照)。

脂質異常症領域ではスタチンのメタ解析で、スタチン治療はプラセボと比較して総死亡

を 15%減少させ (95%CI:7-22%)、冠動脈疾患死は 23%減少させ (95%CI:15-29%)、致死性・非致死性心筋梗塞は 26%減少させ (95%CI:22-30%)、致死性・非致死性脳卒中は 24 減少させた (95%CI:10-35%)。スタチン治療によるがんの発症はプラセボに比べ、1.06 (0.95-1.18) 倍に増えたが、有意ではなかった。有害事象に関しては AST、ALT の 3 倍以上の上昇、CK の 10 倍以上の上昇、試験中止についてはスタチンとプラセボで差が無かった。しかしながら、筋痛などの症状や消化器症状は有意にスタチン群で多かった。糖尿病の新規発症に関しては 65 歳以上でもスタチン群で有意に多かった。

1 1) 泌尿器疾患

排尿障害領域では 50 件が二次選択され、構造化抄録作成の対象となった。リサーチクエスション(RQ)としては、下記の 7 つが設定された。

RQ1 下部尿路症状を有する高齢者への α アドレナリン受容体阻害薬は有効か？またその安全性は？ (5 文献)

RQ2 高齢者に PDE5 阻害薬は安全に使用できるか？(4 文献)

RQ3 前立腺肥大を有する高齢者に対して抗コリン剤は使用可能か？ (8 文献)

RQ4 高齢者の過活動膀胱患者に対する抗コリン剤の有効性と安全性は？(26 文献)

RQ5 高齢者に対して抗コリン剤を使用したときの認知機能への影響は？ (6 文献)

RQ6 新規過活動膀胱治療薬である β_3 アドレナリン受容体拮抗薬は高齢者にも有効か？(3 文献)

RQ7 抗コリン剤抵抗性過活動膀胱患者に対して、有効な代替療法はあるか？(2 文献)
上記の RQ に従い、構造化抄録を作成した(別添資料参照)。

RQ1 下部尿路症状を有する高齢者への α アドレナリン受容体阻害薬は有効か？またその安全性は？

- α ブロッカーにより IPSS および尿流量が改善する。
- 高齢者では射精障害の頻度が少ない。
- α ブロッカーのうち、 α_{1A} 受容体選択性の高くない薬剤では血圧低下の発生頻度が高い。

RQ2 高齢者に PDE5 阻害薬は安全に使用できるか？

- IPSS および QOL を改善させるが尿流量に変化はない。
- PDE5 阻害薬は心血管系の影響なく使用可能。
- α ブロッカーとの併用でも心血管系の影響は認めなかった。

RQ3 前立腺肥大を有する高齢者に対して抗コリン剤は使用可能か？

- α ブロッカーと併用する事で IPSS, OABSS の改善が期待できる。
- 低容量ではその副作用はプラセボと比較し増加は認めなかったが、増量に伴い尿閉のリスクが高まった。
- 膀胱選択性の高い抗コリン剤の方が副作用の発現は少なかった。

RQ4 高齢者の過活動膀胱患者に対する抗コリン剤の有効性と安全性は？

- 高齢者でも抗コリン剤による OABSS,QOL の改善が期待できる。
- 高齢者の OAB 症状に対して有効性は用量依存性に上昇する。
- もっとも多い有害事象は口渇であるが、膀胱選択性の高い薬剤を使用する事で頻度を押さえる事が出来る。
- 経口オキシブチニンは副作用の発現率が高いが貼付剤では有害事象が減少する。

RQ5 高齢者に対して抗コリン剤を使用したときの認知機能への影響は？

- 経口オキシブチニンおよびトルテロジンではめまいなどの中枢神経障害の報告が多い。
- 抗ムスカリン剤では投与後の認知機能の低下は認めない。

RQ6 新規過活動膀胱治療薬である $\beta 3$ アドレナリン受容体拮抗薬は高齢者にも有効か？

- ミラベグロンの投与により抗コリン剤と同等の効果が期待でき、かつ副作用も軽微である。
- 高齢者においても安全に使用が可能で、OAB に対する新たな治療として期待できる。

RQ7 抗コリン剤抵抗性過活動膀胱患者に対して、有効な代替療法はあるか？

- OAB に対する抗コリン剤に変わる治療としては低周波が有効な可能性がある。
- 行動療法は有効性が期待できない。

高齢者の排尿障害に対しても α アドレナリン受容体阻害薬や抗コリン剤などの従来の排尿障害治療薬の有効性および安全性が示された。一部の薬剤では心血管系および中枢神経系への作用の可能性があり、使用に注意が必要と考えられた。また PDE5 阻害剤や $\beta 3$ アドレナリン受容体阻害薬などの新規治療薬も排尿症状を改善させ、かつ安全に使用できる可能性も示された。

1 2) 筋・骨格疾患 (骨粗鬆症、関節リウマチなど)

筋・骨格領域では 98 件が二次選択され、構造化抄録作成の対象となった。リサーチクエスション(RQ)としては、下記の 9 つが設定された。

骨粗鬆症：

RQ1 ビスフォスフォネートは高齢者骨粗鬆症に対して安全に用いることができるか (34 文献)

RQ2 選択的エストロゲン受容体モジュレーター (SERM) は高齢者骨粗鬆症に対して安全に用いることができるか (5 文献)

RQ3 ビタミン D とカルシウムは高齢者骨粗鬆症に対して安全に用いることができるか (12 文献)

RQ4 副甲状腺ホルモンは高齢者骨粗鬆症に対して安全に用いることができるか (4 文献)

RQ5 デノスマブは高齢者骨粗鬆症に対して安全に用いることができるか (3 文献)

RQ6 骨粗鬆症治療薬剤の効果や副作用は年齢によって影響されるか (4 文献)

関節リウマチ

RQ7 疾患修飾性抗リウマチ剤は高齢関節リウマチに対して安全に用いることができるか (14 文献)

RQ8 非ステロイド性抗炎症薬の副作用は予防可能か (8 文献)

RQ9 関節リウマチ治療薬剤の効果や副作用は年齢によって影響されるか (2 文献)

これらの RQ に従い、構造化抄録を作成したが、骨粗鬆症治療において、ビスフォスフォネート、選択的エストロゲン受容体モジュレーター、ビタミン D およびカルシウム、副甲状腺ホルモン、デノスマブは高齢者に対しても安全に用いることが出来ると示唆された。また、データは限られているが、それらの薬剤が高齢者に対しても若年者と同様に優れた効果を持つことが示唆された。

高齢者関節リウマチ治療において、DMARDs は高齢者において感染を含めた副作用の危険性を高める事が示唆された。データは限られているが、高齢者関節リウマチに対しても若年者と同様に優れた効果がみられた。

非ステロイド性消炎鎮痛薬(NSAIDs)によって特に高齢者において上部消化管出血の危険性が高まる事が示唆されたが、Misoprostol、H2 ブロッカー、選択的 Cox2 阻害薬、プロトンポンプ阻害薬を用いて危険性を下げられることが示唆された。

1 3) 漢方薬

漢方領域では 75 件が二次選択され、構造化抄録作成の対象となった。リサーチクエスション(RQ)としては、下記の 2 つが設定された。

RQ1 漢方・中国伝統学薬物治療は高齢者疾患に有効か

RQ2 漢方・中国伝統学薬物治療は高齢者疾患において安全か

上記の RQ に従い、現在構造化抄録を作成中である。75 本の英論文が二次精査の対象となったため、精読及び構造化抄録作成は来年度にずれ込む。

1 4) 在宅医療

在宅医療領域では 42 件が二次選択され、構造化抄録作成の対象となった。リサーチクエスション(RQ)としては、下記の 3 つが設定された。

RQ1 地域医療スタッフによる介入が服薬遵守率の向上に寄与するか

(介入 2 文献) (介入を伴わないコホート研究 1 文献) (横断研究 9 文献)

RQ2 地域医療スタッフによる介入が不適切処方の減少に寄与するか

(介入 3 文献) (介入を伴わないコホート研究 2 文献) (横断研究 4 文献)

RQ3 地域医療スタッフによる薬剤に関する介入が予後 (再入院リスク、転倒等) の向上に寄与するか

(介入 3 文献) (介入を伴わないコホート研究 6 文献) (横断研究 3 文献)

上記の RQ に従い、構造化抄録を作成した。

在宅療養高齢者の薬剤に関する研究の大部分が横断研究であり、より論拠として強い介

入研究やよくコントロールされたコホート研究が少ないことが明らかにされた。ランダム化された介入研究は 4 件抽出されたそのうち 2 件が薬剤師による内服カウンセリングおよび CGA（包括的老年医学評価）時の服薬レビューの精神神経用剤の処方内容及び影響であり、どちらとも一定の介入効果を確認している。サンプル数 100 前後の比較的小規模なものでは転倒、再入院リスク、服薬遵守率などにおける介入効果を確認している。

1 5) 介護施設の医療

介護施設医療では、MEDLINE 63 文献、Cochrane 8 文献、医中誌 11 文献が 2 次選択され、構造化抄録作成を行った。リサーチクエスション(RQ)としては、下記の 5 つを設定した。

RQ1 介護施設での薬剤服用状況は

RQ2 介護施設での不適切薬剤投与状況と頻度の高い薬剤はどれか

RQ3 不適切薬剤投与と outcome（薬剤有害事象）との関連は？

RQ4 薬剤有害事象を減らす介入試験は存在するか

RQ5 介護施設における認知症患者の向精神病薬の投与の如何

上記の RQ に従い、構造化抄録を作成した。

RQ1 介護施設での薬剤服用状況は

RQ2 介護施設での不適切薬剤投与状況と頻度の高い薬剤はどれか

nursing homes 患者は在宅患者よりも多くの薬剤処方を受けている。医原病も多く、nursing homes では大きな問題である。なぜなら現在の疾患をより悪化させるからである。nursing homes 患者は不適切薬剤投与を受けている。抗精神病薬の投与も多く、USA では規制がある。USA では、薬剤師の積極的な役割が法律にあり、薬剤費の削減につながっている。UK では薬剤師の役割に関する研究が少ない。

RQ3 不適切薬剤投与と outcome（薬剤有害事象）との関連は？

nursing homes において多剤療法は ADEs や DDI、入院事象と関係する。しかし転倒・骨折、死亡とは一致した結果ではない。

RQ4 薬剤有害事象を減らす介入試験は存在するか

CDSSs に関しては多くの論文があり、薬剤のオーダーの安全性に CDSSs は寄与するエビデンスがある。現状では、アカデミック detailing を含む教育プログラムが最も信頼性がある。介入が様々で多岐にわたるため、meta-analysis は困難。より high-quality な研究の蓄積が必要。

RQ5 介護施設における認知症患者の向精神病薬の投与の如何

慢性の抗精神病薬の投与は、患者の行動に関して有害な作用なく休薬可能である。休薬の認知機能や精神運動機能に関してもたらす効果は定かではないが、レビューの結果から休薬プログラムの臨床現場での組み込みは検討に値する。しかしながら、以前抗精神病薬で周辺症状に効果が認められた患者では休薬により症状の再燃を来す可能性がある。ま

た、重度の周辺症状患者では抗精神病薬の継続に一日の長があるかもしれない。

1 6) 薬局の役割

薬局の役割領域では Cochrane 31 件、MEDLINE 43 件、医中誌 8 件、総数 82 件が二次選択され、構造化抄録作成の対象とした。本領域でのリサーチクエスションは設定していない。

今回の検討から、薬剤師の高齢者における薬物療法への関与に関する有用性が示された。具体的な方法として、退院指導、退院カンファランスへの参加、疑義照会、在宅における薬学的管理、訪問薬剤管理指導、薬学的ケア（患者教育）、薬剤師外来、薬歴管理や Do 処方、薬剤師管理など様々な場面で薬剤師が関与することに対して、薬剤数減少、医療経済的側面、薬物有害事象の減少などがみられた。

<研究2:大学病院老年科5施設の薬物有害事象実態調査>

調査を行った全患者は 700 名で平均年齢は 81.5 歳（男性 46.1%）で大学別では以下の通りであった： A 大学 102 名、B 大学 115 名、C 大学 117 名、D 大学 105 名、E 大学 261 名で、表 1 の通り男性が約 40%で平均年齢はいずれの施設も 75 歳以上であった。

表 1. 5 大学老年病科の入院患者の属性と ADR

	N (男性:%)	年齢±SD	薬剤数±SD	有害事象
A大学	102 (45.1%)	75.2±9.0	8.4±4.7	18.6%
B大学	115 (40.9%)	79.2±7.7	7.1±3.9	18.3%
C大学	117 (41.9%)	83.8±7.0	7.0±4.3	21.4%
D大学	105 (39.0%)	86.4±5.6	6.5±4.7	8.6%
E大学	261 (44.8%)	82.1±6.6	6.3±3.6	11.5%

内服中の薬剤数は 6.3~8.4 剤で、ADR の症例頻度は全体では 14.7%（104 名）で大学別では A 大学～E 大学まで順に、18.6%（19 名）、18.3%（21 名）、21.4%（25 名）、8.6%（9 名）、11.5%（30 名）であった。

次に ADR を認めた 102 名について、その内訳を示すと、意識障害（9.6%）、低血糖（9.6%）、肝機能障害（5.8%）、電解質異常（7.7%）、ふらつき・転倒（5.8%）、低血圧（4.8%）の順で多かった。さらに症例を登録しつつ CGA や老年症候群、介護状況につき検討することとしている。

表 2. 薬物有害事象の内容

精神神経系の異常		循環器系の異常	
意識障害	9.6%	低血圧	4.8%
無動・不随意運動	3.8%	徐脈	3.8%
振戦	1.9%	血圧上昇・頻脈	1.9%
けいれん発作	1.0%		
悪性症候群	1.0%	血液系の異常	
		出血・INR延長	3.8%
内分泌代謝系の異常		血球減少	1.9%
低血糖	9.6%		
電解質異常	7.7%	呼吸器系の異常	
高血糖	1.0%	CO ₂ ナルコーシス	1.9%
		胸水	1.0%
消化器系の異常			
肝機能障害	9.6%	その他	
便秘、下痢、腹痛	3.8%	ふらつき・転倒	5.8%
食欲不振、吐き気	3.8%	横紋筋融解・高CK	2.9%
消化管出血	1.9%	下腿浮腫	1.9%
		薬疹	1.9%
		急性腎不全	1.9%
		薬剤熱	1.9%
		口内炎	1.0%
		その他	7.7%

<研究3:薬局を対象とした減薬ツールの開発と調査>

「高齢者に対する薬効分類表を用いた多剤投与削減手順書「案」」を作成した。対象患者のうち、病名が確認できた100名に対して調査を行った。平均年齢は、81.5歳(67-99歳)であり、男性は51名であった。処方薬剤数の平均は、8.4剤(5-22剤)であった。服用薬剤で最も多かったのは、低用量アスピリン33名、ついでアムロジピン、ロキソプロフェン、酸化マグネシウム、プラバスタチン、ファモチジン、フロセミド、レバミピド、センノシドの順であった。

削減可能薬剤は、高齢者に対する薬効分類表を用いた多剤投与削減群2.08剤(0-11剤)、Beers criteria 2012は、0.43剤(minimum-maximum; 0-4剤)($p < 0.001$, Scheffe test)であり、高齢者に対する薬効分類表を用いた多剤投与削減群が薬剤を有意に減少させる可能性があることが示唆された。高齢者に対する薬効分類表を用いた多剤投与削減群の削減薬剤で最も多いのは、ロキソプロフェン19名であった。ついでアスピリン、プラバスタチン、プレドニゾロン、フロセミド、レバミピド、ピコスルファート、アンブロキシール、クラリスロマイシンであった。

D. 考察

<研究1:高齢者薬物療法に関する系統的レビュー>

高齢者の安全な薬物療法ガイドライン全面改訂のために系統的レビューを行った。高齢者の薬物療法全般をしかも幅広い医療現場を想定した作業となった。そのため、疾患・療養環境で16領域に分け、各々検索式を作成してMedline、Cochrane、医中誌の3つのデータベースから文献抽出作業を行った。文献サーチ(MEDLINE2793件、Cochrane1871件、医中誌2314件)の後、二次選択(領域平均でCochrane32件、医中誌16件)を行い、領域毎に抽出文献を精査し、構造化抄録を作成した。抽出文献が多く、構造化抄録が年度内に終了しなかった領域もあるが、ほとんどの領域でRQを設定することができ、それに対して一定のエビデンスレベルの研究が検索された。ガイドラインの質を高めていくためにも、さらに高いレベルの研究、特に介入研究の蓄積が望まれる。次年度には、エビデンス付きでサマリーをまとめ、ガイドラインの骨子について研究班内のコンセンサスを得て、続いてガイドラインの素案執筆を行う予定である。

<研究2:大学病院老年科5施設の薬物有害事象実態調査>

大学病院老年科5施設の入院患者におけるADRと関連因子につき、初年度の700例を解析した。過去の同様な調査ではADRの頻度6.3~15.8%と報告されており(Arai H, et al. Geriatr Gerontol Int 2005)、今回の14.6%は類似した結果であった。Araiらの研究は、今回同様5つの大学病院の老年科における調査で、うち4施設は同じであったが、本研究では現在までのところ、この報告と比較して平均年齢では約9歳高齢で、平均薬剤数も1剤以上多い。年齢も薬剤数もADRの危険因子であり(Kojima, et al. Geriatr Gerontol Int 2012)、その点を考慮に入れるとADRは適切に抑制されている可能性もある。

今回の中間調査では解析することができなかったが、原因となった薬剤についても今後検討する。最近の高齢救急外来受診患者における米国の報告によれば、ワーファリンやインスリン、抗血小板薬、さらに経口糖尿病薬の順に多いとされており(Budnitz DS, et al. NEJM 2011)、本研究においても出血(消化管出血と合わせて5.8%)や低血糖の頻度が高いことと関連していると考えられる。一方で、本研究では意識障害をはじめとして多彩な精神神経系のADRが報告されているが、老年病科入院の患者であり抗認知症薬や抗精神病薬などの処方頻度が高いことが予想され、薬剤の処方頻度に伴ってADRの内容が変わったことが示唆される。

今回の有害事象調査はリスク評価スコアを作成するためのものであり、腎機能や体重、疾患数、薬剤数、ADL、認知機能など様々な因子を評価に入れて多数例を解析する必要がある。初年度は倫理委員会承認などに時間を要して開始が遅れたが、それでも700例登録できた。次年度には症例数が2倍以上になる見込みで2,000例超の十分な症例から統計的パワーの強いデータを得たい。

<研究3:薬局を対象とした減薬ツールの開発と調査>

本研究において、「高齢者に対する薬効分類表を用いた多剤投与削減手順書(案)」を作成

した。このリストは、今までに公表されている削減リストとは削減方法が全く異なり、罹患病名に対して適切に処方が行われているかを確認し、削減する方法である。しかし、Beers criteria など高齢者において注意を要する薬剤リストを考慮し処方されている現在において、更なる削減が期待できる手法であると考え。また、リストの妥当性などを検証するため、多施設での調査研究が必要と考え次年度以降の課題とする。

また、今年度は報告書に入れられなかったが、調剤薬局のデータベース（処方数1万超）を利用し、高齢者の処方実態に関するデータ解析および地域の薬局ネットワーク（名古屋市千種区69か所）を利用した認知症診療連携の構築を進めている。次年度は、調剤薬局を基盤とした貴重な取り組みとしてこれらの研究成果についても盛り込んでいく予定である。

E. 結論

1) ガイドライン作成のために系統的レビューを行い、15領域について構造化抄録を作成した。次年度はガイドライン執筆の予定である。2) 大学病院老年科5施設の中間調査では、薬物有害事象は14.7%にみられた。次年度には、危険因子を統計学的に解析してリスク評価スコアを作成予定である。3) 薬局の調査研究についても予備的な結果と実施体制が整い、次年度に成果を挙げたい。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Chen LK, Liu LK, Woo J, Assantachai P, Auyeung TW, Bahyah KS, Chou MY, Chen LY, Hsu PS, Kairit O, Lee JS, Lee WJ, Lee Y, Liang CK, Limpawattana P, Lin CS, Peng LN, Satake S, Suzuki T, Won CW, Wu CH, Wu SN, Zhang T, Zeng P, Akishita M, Arai H. Sarcopenia in Asia: consensus report of the asian working group for sarcopenia.. J Am Med Dir Assoc. 15:95-101, 2014.
- 2) Arai H, Akishita M, Chen LK. Growing research on sarcopenia in Asia. Geriatr Gerontol Int. 14(Suppl 1):1-7, 2014.
- 3) Ishii S, Miyao M, Mizuno Y, Tanaka-Ishikawa M, Akishita M, Ouchi Y. Association between serum uric acid and lumbar spine bone mineral density in peri- and postmenopausal Japanese women. Osteoporos Int. 25:1099-105, 2014.
- 4) Shibasaki K, Ogawa S, Yamada S, Iijima K, Eto M, Kozaki K, Toba K, Akishita M, Ouchi Y. Association of decreased sympathetic nervous activity with mortality of older adults in long-term care. Geriatr Gerontol Int. 14:159-66, 2014.
- 5) Nagai K, Shibata S, Akishita M, Sudoh N, Obara T, Toba K, Kozaki K. Efficacy of combined use of three non-invasive atherosclerosis tests to predict vascular events in the elderly; carotid intima-media thickness, flow-mediated dilation of brachial artery and pulse wave velocity. Atherosclerosis 231:365-70, 2013.

- 6) Hibi S, Yamaguchi Y, Umeda-Kameyama Y, Iijima K, Takahashi M, Momose T, Akishita M, Ouchi Y. Respiratory dysrhythmia in dementia with Lewy bodies: a cross-sectional study. *BMJ Open* 3:e002870, 2013.
- 7) 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* 14:479-484, 2013.
- 8) 高齢者に対する適切な医療提供の指針. 秋下雅弘, 荒井秀典, 荒井啓行, 江頭正人, 遠藤英俊, 木川田典彌, 葛谷雅文, 神崎恒一, 高橋龍太郎, 武川正吾, 武久洋三, 鳥羽研二, 堀江重郎, 森田 朗, 三上裕司, 池端幸彦, 石井伸弥, 江澤和彦, 小島太郎, 美原 盤, 山口 潔. 厚生労働科学研究費補助金(長寿科学総合研究事業)「高齢者に対する適切な医療提供に関する研究」研究班. *日老医誌* 51:89-96, 2014.
- 9) 大類孝「超高齢社会における誤嚥性肺炎の現状」 *日老医誌* 50:458-60, 2013.
- 10) 石木愛子、大類孝「高齢者における意識障害の原因と対応：感染症による意識障害」 *Geriatr. Med.* 51(8): 789-793, 2013.]大類孝、寺本信嗣 他「嚥下性肺疾患の診断と治療（改訂版）」
- 11) 大類孝 第54回日本老年医学会学術集会記録 シンポジウムI「高齢者の嚥下障害、その評価と対応」「超高齢社会における誤嚥性肺炎の現状」 *日老医誌* 50:458-460, 2013.
- 12) 大類孝 第16回「認知症を語る会」記録集 講演III「認知症と嚥下障害」 *Geriatr. Med.* 51:839-845, 2013.
- 13) 大類孝「認知症ハンドブック」医学書院 p 311~316
- 14) 藤本博子、石木愛子、大類孝 特集 高齢者の肺炎—NHCA Pを中心に—「高齢者肺炎の予防—ワクチン以外」 *Modern Physician* vol 33. No.12 pp1507-1509、2013
- 15) Niu K, Guo H, Guo Y, Ebihara S, Asada M, Ohruai T, Furukawa K, Ichinose M, Yanai K, Kudo Y, Arai H, Okazaki T, Nagatomi R. Royal jelly prevents the progression of sarcopenia in aged mice in vivo and in vitro. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2013 May 8.[Epub ahead of print].
- 16) Ina K, Hayashi T, Araki A, Kawashima S, Sone H, Watanabe H, Ohruai T, Yokote K, Takemoto M, Kubota K, Noda M, Noto H, Ding QF, Zhang J, Yu ZY, Yoon BK, Nomura H, Kuzuya M; Japan CDM Group. Importance of high-density lipoprotein cholesterol levels in elderly diabetic individuals with type IIb dyslipidemia: A 2-year survey of cardiovascular events. *Geriatr Gerontol Int* 2013 Nov 12. [Epub ahead of print].
- 17) Guo Y, Niu K, Okazaki T, Wu H, Yoshikawa T, Ohruai T, Furukawa K, Ichinose M, Yanai K, Arai H, Huang G, Nagatomi R. Coffee treatment prevents the progression of sarcopenia in aged mice in vivo and in vitro. *Exp Gerontol* 2013 Nov 22. [Epub ahead of print]
- 18) Numata T, Gunfan S, Takayama S, Takahashi S, Monma Y, Kaneko S, Kuroda H, Tanaka J, Kanemura S, Nara M, Kagaya Y, Ishii T, Yaegashi N, Kohzuki M, Iwasaki K. Treatment of posttraumatic stress disorder using the traditional Japanese herbal medicine saikokeishikankyoto: a randomized, observer-blinded, controlled trial in survivors of the great East Japan earthquake and tsunami. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2014;2014:683293. Epub 2014 Mar 24.
- 19) Nose M, Kodama C, Ikejima C, Mizukami K, Matsuzaki A, Tanaka S, Yoshimura A, Yasuno F, Asada T. ApoE4 is not associated with depression when mild cognitive impairment is considered. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2013;28(2):155-63
- 20) Mizukami K, Abrahamson EE, Mi Z, Ishikawa M, Watanabe K, Kinoshita S, Asada T, Ikonovic MD. Immunohistochemical analysis of ubiquilin-1 in the human hippocampus: association with neurofibrillary tangle pathology. *Neuropathology.* 2014;34(1):11-18
- 21) 水上勝義：小半夏加茯苓湯が有効だった心因性嘔吐の6例. *Kampo Medicine*, 37:108-111,

- 2013.
- 22) 水上勝義：運動によるメンタルヘルス改善のメカニズム. 体育の科学, 63: 6-11, 2013.
 - 23) 水上勝義：アルツハイマー病と漢方薬. Brain Medical, 25: 29-33, 2013.
 - 24) 水上勝義：よくわかる漢方薬講座 処方意図と服薬指導のポイント. 精神科疾患(認知症、うつ状態) 薬事, 55: 678-684, 2013.
 - 25) 水上勝義：作業療法のための薬の知識. 向精神薬-抗精神病薬、抗うつ薬、抗不安薬、抗てんかん薬. 作業療法ジャーナル, 47: 916-921, 2013.
 - 26) 久永明人、水上勝義：漢方薬治療のエビデンス. 老年精神医学雑誌, 24: 464-470, 2013.
 - 27) 水上勝義：薬剤性せん妄. 精神科治療学, 28: 1005-1009, 2013.
 - 28) 水上勝義：アルツハイマー病とうつ状態. 精神神経誌, 115: 1122-1127, 2013.
 - 29) 水上勝義：知能の衰えとうつ. 脳とこころのプライマリケア、シナジー、東京、319-327、2013.
 - 30) 水上勝義：パーキンソン病型認知症. ICD-10 精神科診断ガイドブック. 中山書店、63-69、2013.
 - 31) 水上勝義：特定不能の認知症. ICD-10 精神科診断ガイドブック. 中山書店、75-77、2013.
 - 32) 永井久美子、小柴ひとみ、小林義雄、山田如子、須藤紀子、長谷川浩、松井敏史、神崎恒一：老年症候群の適切な把握のためのもの忘れセンター予診票の作成に関する検討—予診票の妥当性と信頼性および回答者による回答率の差異についての検証—. 日老医誌 In press.
 - 33) Tanaka M, Nagai K, Koshiba H, Sudo N, Obara T, Matsui T, Kozaki K. Weight loss and homeostatic imbalance of leptin and ghrelin levels in lean older adults. J Am Geriatric Soc 61 : 2234-2236, 2013.
 - 34) 木村紗矢香、山田如子、町田綾子、杉浦彩子、鳥羽研二、神崎恒一：高齢者の耳掃除と高齢者総合的機能評価. 日本老年医学会雑誌 50(2) : 264-265, 2013.
 - 35) 長谷川浩、神崎恒一：三鷹市・武蔵野市の取り組み. 日本老年医学会雑誌 50(2) : 194-196, 2013.
 - 36) 神崎恒一：薬剤により歩行障害を来した症例. 症例から学ぶ高齢者の安全な薬物療法. 秋下雅弘、葛谷雅文 監修. 東京. ライフサイエンス, 2013. 106-110.
 - 37) 須藤紀子；高齢者の排便障害とその対処法. 診断と治療. 102, 227-233, 2014.
 - 38) 須藤紀子；便通異常 大庭建三編 高齢者総合診療ノート. 日本医事新報社, 東京, 2014, pp154-159.
 - 39) 古田 勝経, 溝神 文博, 宮川 哲也, 森川 拓, 永田 治, 永田 実, 福澤 悦子, 油座 マミ, 櫻井 淳二, 庄司 理恵, 藤井 聡, 医師・薬剤師・看護師による褥瘡チーム医療の経済的側面に関する考察, 日本医療・病院管理学会誌 50 巻 3 号 Page199-207
 - 40) Mizokami F, Furuta K, Isogai Z. Necrotizing soft tissue infections developing from pressure ulcers. J Tissue Viability. 2013 Dec 8. pii: S0965-206X(13)00082-X. doi: 10.1016/j.jtv.2013.11.001. [Epub ahead of print]
 - 41) Mizokami F, Shibasaki M, Yoshizue Y, Noro T, Mizuno T, Furuta K. Pharmacodynamics of vancomycin in elderly patients aged 75 years or older with methicillin-resistant Staphylococcus aureus hospital-acquired pneumonia. Clin Interv Aging. 2013;8:1015-21.
 - 42) Mizokami F*, Mizuno T*, Fukami K, Ito K, Shibasaki M, Nagamatsu T, Furuta K. The influence of severe hypoalbuminemia on the half-life of vancomycin in elderly patients with methicillin-resistant Staphylococcus aureus hospital-acquired pneumonia. Clin Interv Aging. 2013;8:1323-8. *These authors contributed equally to this work
 - 43) Takahashi Y, Isogai Z, Mizokami F, Furuta K, Nemoto T, Kanoh H, Yoneda M Location-dependent