

- depth and undermining formation of pressure ulcers. *J Tissue Viability*. 2013 Aug;22(3):63-7.
- 44) Shiraishi N, [Suzuki Y](#), Matsumoto D, Jeong S, Sugiyama M, Kondo K, Kuzuya M. The effect of additional training on motor outcomes at discharge from recovery phase rehabilitation wards -A survey from multi-center stroke data bank in Japan. *PLOS ONE* 2014;13(9)
 - 45) Hirose T, Hasegawa J, Izawa S, Enoki H, [Suzuki Y](#), Kuzuya M. Accumulation of geriatric conditions is associated with poor nutritional status in dependent older people living in the community and in nursing homes. *Geriatr Gerontol Int*. 2014 Jan;14(1):198-205.
 - 46) Makino T, Umegaki H, [Suzuki Y](#), Yanagawa M, Nonogaki Z, Nakashima H, Kuzuya M. Relationship between small cerebral white matter lesions and cognitive function in patients with Alzheimer's disease and amnesic mild cognitive impairment. *Geriatr Gerontol Int*. 2013 Nov 12.
 - 47) Sampaio PYS, Sampaio RAC, Yamada M, [Arai H](#), Comparison of frailty between users and non-users of a day care center using the Kihon Checklist in Brazil, *J Clin Gerontol Geriatr*, in press.
 - 48) Miyata C, [Arai H](#), Suga S, Nurse manager's recognition behavior with staff nurse in Japan -Based on semi-structures interviews, *Open Journal of Nursing*, 4:1-8, 2014.
 - 49) Yamada M, Moriguchi Y, Mitani T, Aoyama T, [Arai H](#), Age-dependent changes in skeletal muscle mass and visceral fat area in Japanese adults from 40 to 79 years-of-age, *Geriatr Gerontol Int*, 14 Suppl 1:8-14, 2014.
 - 50) Miyata C, [Arai H](#), Suga S, Characteristics of the nurse manager's recognition behavior and its relation to sense of coherence of staff nurses in Japan, *Collegian*, in press.
 - 51) Sampaio RAC, Sampaio PYS, Yamada M, Yukutake T, Uchida MC, Tsuboyama T, [Arai H](#), Arterial stiffness is associated with low skeletal muscle mass in Japanese community-dwelling older adults, *Geriatr Gerontol Int*, 14 Suppl, 1:109-14, 2014.
 - 52) Yamada M, Nishiguchi S, Fukutani N, Tanigawa T, Yukutake T, Kayama H, Aoyama T, [Arai H](#), Prevalence of sarcopenia in community-dwelling Japanese older adults, *J Am Med Dir Assoc*, 14: 911-5, 2013.
 - 53) Miyata C, [Arai H](#), Suga S, Perception Gaps for Recognition Behavior between Staff Nurses and Their Managers, *Open Journal of Nursing*, 3: 485-492, 2013.
 - 54) Sampaio PYS, Sampaio RAC, Yamada M, Ogita M, [Arai H](#), Validation and Translation of the Kihon Checklist (frailty index) into Brazilian Portuguese, *Geriatr Gerontol Int*, in press.
 - 55) Sampaio RAC, Sampaio PYS, Yamada M, Tsuboyama T, [Arai H](#), Self-reported quality of sleep is associated with bodily pain, vitality and cognitive impairment in Japanese older adults, *Geriatr Gerontol Int*, in press.
 - 56) Tanigawa T, Takechi H, [Arai H](#), Yamada M, Nishiguchi S, Aoyama T, Effect of physical activity on memory function in older adults with mild Alzheimer's disease and mild cognitive impairment, *Geriatr Gerontol Int*, in press.
 - 57) Yukutake T, Yamada M, Fukutani N, Nishiguchi S, Kayama H, Tanigawa T, Adachi D, Hotta T, Morino S, Tashiro Y, [Arai H](#), Aoyama T, Arterial stiffness determined by cardio-ankle vascular index (CAVI) is associated with poor cognitive function in community-dwelling elderly, *J Atheroscler Thromb*, 21: 49-55, 2014.
 - 58) Yamada M, [Arai H](#), Nishiguchi S, Kajiwara Y, Yoshimura K, Sonoda T, Yukutake T, Kayama H, Tanigawa T, Aoyama T, Chronic kidney disease (CKD) is an independent risk factor for long-term care insurance (LTCI) need certification among older Japanese adults: A two-year prospective cohort study, *Arch Gerontol Geriatr*, 57: 328-332, 2013.

- 59) Sampaio RAC, Sampaio PYS, Yamada M, Ogita M, Matsudo SMM, Raso V, Tsuboyama T, Arai H, Factors associated with falls in active older adults in Japan and Brazil, *J Clin Gerontol Geriatr*, 4: 89-92, 2013.
- 60) Yamada M, Takechi H, Mori S, Aoyama T, Arai H, Importance of Physical Performance and Quality of Life for Self-Rated Health in Older Japanese Women, *Phys Occup Ther Geriatr*, 31:1-11,2013.
- 61) Sampaio PYS, Sampaio RAC, Yamada M, Ogita M, Arai H, Importance of Physical Performance and Quality of Life for Self-Rated Health in Older Japanese Women, *Phys Occup Ther Geriatr*, 31: 1-11, 2013.
- 62) Arai H, Kokubo Y, Watanabe M, Sawamura T, Ito Y, Minagawa A, Okamura T, Miyamoto Y, Small Dense Low-Density Lipoproteins Cholesterol can Predict Incident Cardiovascular Disease in an Urban Japanese Cohort: The Suita Study, *J Atheroscler Thromb*, 20: 195-203, 2013.
- 63) Okura M, Uza M, Izumi H, Ohno M, Arai H, Saeki K, Factors that affect the process of professional identity formation in public health nurses, *Open Journal of Nursing*, 3: 8-15, 2013.
- 64) Okura M, Noro C, Arai H, Development of a career-orientation scale for public health nurses, *Open Journal of Nursing*, 3: 16-24, 2013.
- 65) Yamada M, Arai H, Takechi H, Aoyama T, Global brain atrophy is associated with physical performance and the risk of falls in older adults with cognitive impairment, *Geriatr Gerontol Int*, 13: 437-42, 2013.
- 66) 高齢者CKDにおける降圧目標は高く設定すべきか? Con の立場から. 猪阪善隆、楽木宏実 腎と透析 75 巻 4 号 543-546, 2013
- 67) 高齢者の水電解質異常の特徴と対処のすすめかた. 猪阪善隆、楽木宏実 Medical Practice31 巻 5 号, 印刷中

2. 学会発表

- 1) Akishita M (State-of-the-art lecture): Multidisciplinary approach for drug-related geriatric syndrome. IAGG Master Class on Aging in Kyoto. Kyoto, Japan, 2013.11.1.
- 2) Akishita M (Symposium): Androgen is the key to ameliorate frailty. 9th Congress of the European Union Geriatric Medicine Society. Venice, Italy, 2013.10.4.
- 3) 秋下雅弘 (イブニングセミナー) : 二次性脂質異常症. 閉経後女性の脂質異常症の管理. 日本動脈硬化学会学術集会, 東京, 2013.7.19.
- 4) Akishita M (Symposium): Definition of polypharmacy to prevent drug-related geriatric syndrome. 20th IAGG World Congress of Gerontology and Geriatrics. Seoul, Korea, 2013. 6. 24.
- 5) 秋下雅弘 (シンポジウム) : 高齢者フレイルティに迫る. 5. 危険因子. 日本老年医学会学術集会, 大阪, 2013.6.6.
- 6) Ishii S, Miyao M, Tanaka-Ishikawa M, Akishita M, Ouchi Y. Serum uric acid and lumbar spine bone mineral density in peri- and postmenopausal Japanese women: A cross-sectional analysis. Joint Meeting of IBMS and JSBMR. Kobe, Jun 2013
- 7) Ishii S, Kojima T, Ezawa K, Kawai S, Takehisa Y, Akishita M. Factors associated with unexpected early discharge in Japanese institutionalized elderly patients. EUGMS. Venice, Italy, Oct 2013
- 8) Kojima T, Ishii S, Kameyama Y, Yamaguchi Y, Ogawa S, Akishita M. Low BMI is associated with adverse drug reactions in geriatric inpatients. ICFSR, Barcelona, Spain, March 2014.
- 9) 小島太郎、秋下雅弘、遠藤英俊、鳥羽研二、大内尉義. 薬物療法グループワークの検討から見た高齢者薬物療法の課題と対策 (続報). 日本老年医学会学術集会, 大阪, 2013.6.6.
- 10) Kojima T (Symposium) : Inappropriate Prescribing of Asian Geriatric Inpatients. 20th IAGG

- World Congress of Gerontology and Geriatrics. Seoul, Korea, 2013. 6. 24.
- 11) Kojima T (State of Art Lecture): Connection of acute care hospital and LTC facilities in Korea and Japan. International Training Programs for Geriatric Medicine Center, Kaohsiung, Taiwan, 2014. 11.13-15.
 - 12) 富田尚希 高齢者の治療ノンアドヒアランスのタイプと対応する支援方法の現状についての検討 第55回日本老年医学会学術集会 2013.
 - 13) 富田尚希、森川雄一、海老原孝枝、宇根かおり、小坂陽一、筒井美穂、沖永壯治、古川勝敏、大類孝、荒井啓行. 高齢者の治療ノンアドヒアランスのタイプと対応する支援方法の現状についての検討. 日本老年医学会学術集会, 大阪, 2013.6.5.
 - 14) A Pilot Study of Banxia Houpu Tang, a Traditional Chinese Medicine, for Reducing Pneumonia Risk in brain damaged elderly. Presented by Koh Iwasaki, at Conference on Inflammation (CI 2014), 中華人民共和国蘇州市雅戈尔富宮大酒店、平成26年3月12-14.
 - 15) 水上勝義. アルツハイマー病とうつ状態. 第109回日本精神神経学会、2013年5月23日、福岡
 - 16) 水上勝義. 老年期うつ病の臨床 第28回日本老年精神医学会、2013年6月4日、大阪
 - 17) 水上勝義. レビー小体型認知症の初期診断 第32回日本認知症学会、2013年11月8日、松本
 - 18) 神崎恒一: 認知症と治療薬の効果. 武蔵野市薬剤師会在宅勉強会, 武蔵野, 2013.4.2
 - 19) 須藤紀子, 永井久美子, 神崎恒一: 急性期病院入院がん高齢患者の現状—治療法選択と総合機能評価. 第55回日本老年医学会学術集会, 大阪, 2013.6.5.
 - 20) 小柴ひとみ, 永井久美子, 小林義雄, 山田如子, 木村紗矢香, 須藤紀子, 長谷川浩, 神崎恒一: 老年症候群の適切な把握のためのもの忘れ外来予診表の活用. 第55回日本老年医学会学術集会, 大阪, 2013.6.6.
 - 21) Tanaka T, Nagai K, Koshiha H, Sudo N, Obara T, Matsui T, Kozaki; Weight loss and homeostatic imbalance of leptin and ghrelin levels in lean older adults. J Am Geriatr Soc. 61(12) 2234-6, 2013.
 - 22) 宮城島 慶, 須藤紀子, 柴田茂貴, 杉山陽一, 神崎恒一; 高齢者重症肺炎に対する High flow nasal can-nula oxygen therapy(HFNC)の経験. 第57回日本老年医学会関東甲信越地方会 2013. 3, 東京
 - 23) 柴田茂貴, 井上慎一郎, 大野一将, 宮城島 慶, 須藤紀子, 長谷川 浩, 神崎恒一; 器質化肺炎が先行し関節リウマチと診断された高齢女性患者の1例. 第57回日本老年医学会関東甲信越地方会 2013. 3, 東京
 - 24) 輪千督高, 田中政道, 須藤紀子, 長谷川 浩, 神崎恒一; 食思不振を症状に有し緊急入院した高齢患者の背景因子に関する検討. 第55回日本老年医学会学術集会・総会 2013.6, 大阪
 - 25) 井上慎一郎, 佐藤道子, 永井久美子, 長谷川 浩, 須藤紀子, 神崎恒一; 急性期病院へ入院した高齢者の入院時評価と転帰についての検討. 第55回日本老年医学会学術集会・総会 2013.6, 大阪
 - 26) 須藤紀子, 永井久美子, 神崎恒一; 急性期病院入院がん高齢患者の現状 治療法選択と総合機能評価. 第55回日本老年医学会学術集会・総会 2013.6, 大阪
 - 27) 永井久美子, 柴田茂貴, 須藤紀子, 神崎恒一; 高齢者における非侵襲的動脈硬化検査法の有用性 組み合わせ診断によるイベント予測能の向上. 第55回日本老年医学会学術集会・総会 2013.6, 大阪.
 - 28) 田中政道, 須藤紀子, 長谷川 浩, 神崎恒一; もの忘れセンター通院患者におけるサルコペニアの実態調査と臨床測定値に関する検討. 第55回日本老年医学会学術集会・総会 2013.6, 大阪
 - 29) 古田勝経: 薬剤: 褥瘡が早く治る創環境と外用薬の使い方. 第15回 日本褥瘡学会. 兵

- 庫.2013.7.20.
- 30) 古田勝経：薬剤をこう使えば早く治る～薬の効く創環境～. 第15回 日本褥瘡学会 兵庫.2013.7.19.
 - 31) 古田勝経：DESIGN-Rを活用した薬物療法. 第15回 日本褥瘡学会. 兵庫.2013.7.20.
古田勝経：薬剤師が関わる褥瘡の薬物療法. 第23回日本医療薬学会年会. 宮城.2013.9.22.
 - 32) 鈴木裕介、広瀬貴久、辻典子、梅垣宏行、葛谷雅文. 介護支援専門員の認知症の知識向上のための教育プログラムの効果に関する検討. 第55回日本老年医学会学術集会
 - 33) 鈴木裕介、広瀬貴久、辻典子、葛谷雅文. 地域包括ケアの実践に必要な地域特性の把握-都市部における在宅高齢者の現状- 第55回日本老年医学会学術集会
 - 34) Arai H, Frailty Checklist in Japan; Does it work? (Symposium) Frailty Research: Evidence From Japan, ICF SR 2014 (International Conference on Frailty & Sarcopenia Research), Mar. 12-14, 2014, Barcelona, Spain.
 - 35) Arai H, Management of frailty and sarcopenia by multidisciplinary approach in Japan (Symposium). Sarcopenia and Frailty Research: Asian Perspectives, ICF SR 2014 (International Conference on Frailty & Sarcopenia Research), Mar. 12-14, 2014, Barcelona, Spain.
 - 36) Arai H, Family care for frail older in Japan (Symposium). Role of family in care of older people in Asian countries, The 9th Congress of the EUGMS (European Union Geriatric Medicine Society), Oct.2-4, 2013, Venice Lido, Italy.
 - 37) Arai H (Symposium). Health Promotion and Disease Prevention for older persons: Cardiometabolic health care in older people in Japan, IAGG2013 (The 20th IAGG World Congress Of Gerontology And Geriatrics), Jun. 23-27, 2013, Seoul, Korea.
 - 38) Yamada M, Nishiguchi S, Tanigawa T, Kayama H, Yukutake, Aoyama T, Arai H, Nutritional supplementation during resistance training improved skeletal muscle mass in community-dwelling Japanese frail older adults, IAGG2013 (The 20th IAGG World Congress Of Gerontology And Geriatrics), Jun. 23-27, 2013, Seoul, Korea.
 - 39) Arai H (Symposium). Round table on advances in strategies on fall prevention: prevention of falls by complex course obstacle negotiation exercise in Japanese elderly, IAGG2013 (The 20th IAGG World Congress Of Gerontology And Geriatrics), Jun. 23-27, 2013, Seoul, Korea.
 - 40) Arai H (Symposium). Frailty And Sarcopenia: Reversibility Is The Main And Common Characteristics Of Frailty And Sarcopenia, IAGG2013 (The 20th IAGG World Congress Of Gerontology And Geriatrics), Jun. 23-27, 2013, Seoul, Korea.
 - 41) 荒井秀典, ACC/AHA ガイドラインをどう読み解くのか? 第14回動脈硬化教育フォーラム, 2014年2月1日, 仙台国際センター (仙台)
 - 42) 荒井秀典, 動脈硬化性疾患予防ガイドライン・治療ガイドのエッセンスー血清脂質評価の最新の考え方ー, シンポジウム「動脈硬化性疾患の予防および診療における脂質検査の現状と課題」, 第60回日本臨床検査医学会学術集会, 平成25年10月31日～11月3日, 神戸国際会議場 (神戸)
 - 43) 荒井秀典, 山田実, 青山朋樹, サルコペニアおよびサルコペニア肥満は要介護と関連する, 第34回日本肥満学会, 2013年10月11日～12日, 東京国際フォーラム (東京)
 - 44) 荒井秀典, 糖尿病大血管症の予防・治療を目指した脂質管理のEBM, シンポジウム3 「糖尿病大血管症の予防・治療を目指した新しい治療戦略」, 第28回糖尿病合併症学会, 2013年9月13日～14日, 旭川グランドホテル (旭川)
 - 45) 荒井秀典, 動脈硬化性疾患予防ガイドライン普及啓発セミナーにおけるアンケート調査, 第45回日本動脈硬化学会総会・学術集会, 2013年7月18～19日, 京王プラザホテル (東京)
 - 46) 荒井秀典, (教育講演) 4. 高齢者における脂質異常症管理, 第55回日本老年医学会学術集

会, 2013年6月4~6日, 大阪国際会議場(大阪)。

- 47) 山田実, 武地一, 青山朋樹, 荒井秀典, 軽度の認知機能障害高齢者における身体活動量と1年間の認知機能の変化率との関連, 第55回日本老年医学会学術集会, 2013年6月4~6日, 大阪国際会議場(大阪)
- 48) 大西徹郎, 荒井秀典, 塩中雅博, リハビリテーション特化型デイサービスにおける介護予防に関する検討, 第55回日本老年医学会学術集会, 2013年6月4~6日, 大阪国際会議場(大阪)
- 49) 山田実, 青山朋樹, 荒井秀典, 運動習慣の獲得が新規要介護認定に及ぼす影響—JMACC studyのデータベースを利用した2年間のコホート研究—, 第55回日本老年医学会学術集会, 2013年6月4~6日, 大阪国際会議場(大阪)
- 50) 谷川貴則, 武地一, 荒井秀典, 山田実, 西口周, 青山朋樹, 軽度認知機能障害を有する高齢者の認知機能と身体活動量の関連; 身体的虚弱性の影響を考慮した解析, 第55回日本老年医学会学術集会, 2013年6月4~6日, 大阪国際会議場(大阪)

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他

研究協力者

東京大学大学院医学系研究科加齢医学	石井伸弥
東北大学加齢医学研究所老年医学分野	富田尚希
杏林大学医学部高齢医学	松井敏史
大阪大学大学院医学系研究科老年・腎臓内科学	竹屋 泰
同上	猪阪善隆
上海鼎瀚中医クリニック	藤田康介

領域	細目	分担者 (協力者)	一次採択			二次採択			
			MED	Cochrane	医中誌	MED	Cochrane	医中誌	3DB計
1.精神疾患	BPSD	水上勝義	107	200	254	23	38	23	84
	不眠		102	67	211	27	14	25	66
	うつ		111	174	160	21	50	7	78
2.神経疾患	抗認知症薬	荒井啓行 (富田尚希)	115	58	103	30	10	24	64
	パーキンソン病		71	25	106	30	7	35	72
3.呼吸器疾患	肺炎、COPD	大類孝	223	102	121	16	9	7	32
4.循環器疾患	抗血栓薬、抗不整脈薬	江頭正人	179	138	159	51	25	0	76
	心不全薬	小島太郎	126	59	189	26	25	14	65
5.高血圧	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？	楽木宏実 (竹屋 泰)	108	63	18	44	17	7	68
	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？		7	1	9	5	1	3	9
	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？		3	2	3	0	1	1	2
	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？		76	76	23	9	17	8	34
	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？		113	9	9	20	2	4	26
6.腎疾患	CKD	楽木宏実 (猪阪善隆)	102	100	119	22	36	15	73
7.消化器疾患	GERD、便秘など	須藤紀子	121	52	63	83	36	45	164
8.糖尿病	-	荒井秀典	211	140		41	42		83
9.脂質異常症	-		194	129		139	57		196
10.泌尿器疾患	-	堀江重郎	190	109	146	164	23	20	207
11.筋・骨格疾患	骨粗鬆症、RA	秋下雅弘 (石井伸弥)	184	152	242	48	26	13	87
12.漢方薬	-	岩崎鋼	212	96	231	50	8	8	66
13.在宅医療	-	鈴木裕介	104	68	57	25	22	19	66
14.介護施設の医療	-	神崎恒一 (松井敏史)	79	18	51	77	17	37	131
15.薬局の役割	-	古田勝経	55	33	40	43	31	8	82

厚生労働科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）

分担研究報告書

「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」

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：高齢入院患者における薬物有害事象の実態と危険因子を明らかにするため、5つの大学病院老年科における入院患者の実態調査を行った。平成26年3月31日現在で調査対象となった患者は5大学総計で700名（平均年齢81.5歳、男性46.1%）であった。薬物有害事象の頻度は全体で14.7%であった。頻度が高かった薬物有害事象は、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%）の順であった。さらに登録症例数を増やして危険因子を抽出するとともに、CGA、老年症候群、介護状況についても解析検討する予定である。

分担研究者：

荒井啓行・東北大学加齢医学研究所 脳科学研究部門・老年医学研究分野 教授

神崎恒一・杏林大学医学部 高齢医学 教授

鈴木裕介・名古屋大学大学院医学系研究科 地域在宅医療学・老年科学 准教授

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

小島太郎・東京大学医学部附属病院老年病科 助教

A. 研究目的

高齢者では薬物が原因と思われる体調不良、入院が多く、急性期病院の入院症例で65歳以上の6～15%に薬物有害作用(ADR)を認めており、60歳未満に比べて1.5倍～2.0倍の出現率がある(鳥羽ら、日老医誌1999)。長期入院とも関連しており、これまでの国内の高齢入院患者における検討結果ではADRの頻度は病院により6.3～15.8%であった(Arai H, et al. Geriatr Gerontol Int 2005)。海外の報告では薬物起因性疾患のうち25%以上が注意により回避可能であったことが報告されており(Gurwitz JH, JAMA. 2003)、治療のみならずその後の予防も大変重要である。前述の報告において、これまで高齢者のADRの危険因子として疾患数や老年症候群の数など治療対象となる病態の多さのみならず、多剤併用や薬剤数の増加など処方の方のあり方にも関連があることを報告してきた。しかしながら、どのような薬剤の処方によりどのような薬物有害事象が増加するかについては報告が極めて少ない。さらに高齢者では身体機能障害や

認知機能障害、介護の必要度など属性が異なる集団を扱っており、高齢者における ADR の頻度や処方される薬剤の傾向を考える上では、高齢者総合機能評価（Comprehensive Geriatric Assessment; CGA）を評価に入れた研究が必要となる。

本研究ではこれらを検討すべく、5つの大学病院老年病科の入院患者における ADR と関連する因子につき、高齢者総合機能評価や老年症候群、介護状況を含めた包括的な検討を行うこととした。初年度の進捗につき報告する。

B. 研究方法

2013年4月～2014年3月の期間に5つの大学病院（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）に入院した高齢入院患者の入院時あるいは入院中に認められた ADR について調査を行った。登録基準は65歳以上の高齢男女で、各患者における年齢、性別、薬剤数、ADRの有無、について調査を行った。ADRが認められた場合には誘因となった被疑薬も調査した。予定された短期入院については原則として除外した。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中間報告では除外した。

（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。

C. 研究結果

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%	呼吸器系の異常	
電解質異常	7.7%	CO2ナルコーシス	1.9%
高血糖	1.0%	胸水	1.0%
消化器系の異常		その他	
肝機能障害	9.6%	ふらつき・転倒	5.8%
便秘、下痢、腹痛	3.8%	横紋筋融解・高CK	2.9%
食欲不振、吐き気	3.8%	下腿浮腫	1.9%
消化管出血	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%

D. 考察

5つの大学病院老年病科の入院患者におけるADRと関連する因子につき、初年度の進捗につきまとめた。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、今回の研究同様5つの大学病院の老年病科における調査で、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、平

均薬剤数でも1剤以上多く、高齢かつ薬剤数も多い。これまでの検討により ADR の危険因子として polypharmacy、特に6種以上の薬剤を内服している患者において有意に多いことが明らかであり (Kojima, et al. Geriatr Gerontol Int 2012)、おそらく疾患数や老年症候群の数の多い集団であることが予想される。

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検討することとしている。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。

本研究では CGA の結果や介護度をも取り入れた研究計画となっている。過去の研究により、服薬管理を必要とする患者では、介護状況により ADR の頻度が異なることが報告されている (Akishita M, et al. JAGS 2002)。おそらく要介護者では服薬管理に問題があり、アドヒアランスの低下や飲み忘れ、飲みすぎなどが発生していることが推察され、それに伴い何等かの有害事象が起きたと示唆される。このような事象の関連について本研究のように包括的に調査を行うことで明らかにされるものと考えられる。

最後に本研究で発生した ADR についてはその発現の仕方についても調査を行うこととしている。これまでの研究においては ADR の要因として、ア) アレルギー反応によるもの、イ) 臓器障害を考慮した推奨用量でありながら発生した好ましくない事象、ウ) 意図しない過量投与、エ) その他副次的効果 (転倒、窒息を含む) と分類しているが (Vervloet D, et al. BMJ 1998、Budnitz DS, et al. JAMA 2006)、それぞれの具体的な頻度については報告が少ないが、意図しない過量投与が約 65%であったとする報告もある (Budnitz DS, et al. NEJM 2011)。ア) のアレルギー以外の事象については加齢により増加するものであり、本研究ではこれらに加えて前述したアドヒアランスや薬物中止に伴う有害事象も一項目として加えた。そもそも医療者は ADR の約 20%を受診時に見逃していると指摘されており (Kloptowska, et al. Eur J Clin Pharmacol 2013)、これらの要因の頻度を検討することにより ADR を見極めるためのより具体的な方策が明らかとなることが期待される。

E. 結論

5 大学 700 名の調査から、薬物有害事象は全体で 14.7%、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。今後登録症例数を増やして危険因子を抽出する予定である。

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, Krairit 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.

2. 学会発表

- 1) Akishita M (State-of-the-art lecture): Multidisciplinary approach for drug-related geriatric syndrome.

- IAGG Master Class on Aging in Kyoto. Kyoto, Japan, 2013.11.1.
- 2) Akishita M (Symposium): Androgen is the key to ameliorate frailty. 9th Congress of the European Union Geriatric Medicine Society. Venice, Italy, 2013.10.4.
 - 3) 秋下雅弘 (イブニングセミナー) : 二次性脂質異常症. 閉経後女性の脂質異常症の管理. 日本動脈硬化学会学術集会, 東京, 2013.7.19.
 - 4) Akishita M (Symposium): Definition of polypharmacy to prevent drug-related geriatric syndrome. 20th IAGG World Congress of Gerontology and Geriatrics. Seoul, Korea, 2013. 6. 24.
 - 5) 秋下雅弘 (シンポジウム) : 高齢者フレイルティに迫る. 5. 危険因子. 日本老年医学会学術集会, 大阪, 2013.6.6.
 - 6) Ishii S, Miyao M, Tanaka-Ishikawa M, Akishita M, Ouchi Y. Serum uric acid and lumbar spine bone mineral density in peri- and postmenopausal Japanese women: A cross-sectional analysis. Joint Meeting of IBMS and JSBMR. Kobe, Jun 2013
 - 7) Ishii S, Kojima T, Ezawa K, Kawai S, Takehisa Y, Akishita M. Factors associated with unexpected early discharge in Japanese institutionalized elderly patients. EUGMS. Venice, Italy, Oct 2013
 - 8) Kojima T, Ishii S, Kameyama Y, Yamaguchi Y, Ogawa S, Akishita M. Low BMI is associated with adverse drug reactions in geriatric inpatients. ICFSR, Barcelona, Spain, March 2014.
 - 9) 小島太郎、秋下雅弘、遠藤英俊、鳥羽研二、大内尉義. 薬物療法グループワークの検討から見た高齢者薬物療法の課題と対策 (続報). 日本老年医学会学術集会, 大阪, 2013.6.6.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

研究協力者

東北大学加齢医学研究所老年医学研究分野

富田尚希

杏林大学医学部高齢医学

松井敏史

大阪大学大学院医学系研究科老年・腎臓内科学

竹屋 泰

「高齢者の抗血栓薬、抗不整脈薬の薬物療法に関する研究」

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

研究要旨：

高齢者における抗血栓薬ならびに抗不整脈薬の安全性を明らかにするため、文献データベースを用いてエビデンスの収集をおこない、系統的レビューを行った。一次選択された文献の中からさらに絞り込みをおこない、二次選択された文献を用いて構造化抄録を作成した。抗血栓薬領域では 9 件が二次選択され、構造化抄録作成の対象となった。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。加齢が抗血栓薬関連の出血事象の強い危険因子であることが示唆された。

A. 研究目的

本研究は、高齢者における抗血栓薬ならびに抗不整脈薬の安全性を明らかにするため、これらの薬物の薬物関連有害事象をアウトカムとした文献に関して、データベースを用いてエビデンスの収集をおこない、系統的レビューを行うことを目的としている。今年度は一次選択された文献の中からさらに絞り込みをおこない、二次選択された文献を用いて構造化抄録を作成した。

B. 研究方法

1. 対象文献

2005 年から 2013 年に出版された英語文献。

2. 対象

抗血栓薬ならびに抗不整脈薬に関する薬物有害事象を対象とした。

3. 文献検索

①Key words の選択

共通の key words として aged, geriatrics, elder, older を選定した。

抗血栓薬関連では、anticoagulants, antipatelets, bleeding, adverse events を選定した。

抗不整脈薬関連では、antiarrhythmia, adverse events を選定した。

②検索

Key words に基づいて検索式を作成し、文献検索を行った。データベースは Medline、Cochrane data base とした。

4.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。

5. 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。

C. 研究結果

抗血栓薬領域では 66 件の文献が一次選択された。このうち 9 件が二次選択され、構造化抄録作成の対象となった。抗不整脈薬領域では 10 件の文献が一次選択された。このうち 3 件が二次選択され、構造化抄録作成の対象となった。リサーチクエスチョン(RQ)としては、下記の？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薬の投与は薬物有害事象と関連するか

上記の RQ に従い、構造化抄録を作成した (報告書末尾参照)。

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たか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とめられた。

D. 考察と結論

加齢にともない脳梗塞、心筋梗塞、静脈血栓塞栓症などのリスクが高まるため抗血栓薬を投与する機会がふえると考えられるが、抗血栓薬の投与は、出血リスクを高める可能性がある。今回のシステマティックレビューからも、抗血栓薬の種類にかかわらず、加齢とともに抗血栓薬関連の出血リスクが増加することが示唆された。また、抗血栓薬の併用は、とくに出血リスクの増加と関連することが示唆された。今後、抗血栓薬のリスクベネフィットの予測に関する研修が必要と考えられた。

抗不整脈薬関連の文献に関しては、今回の検索ではあまりヒットせず、十分な結論をだすことはできないと考えられた。今後、この領域における研究の進展が必要と考えられる。

誌名	発行年	巻	ページ	CO	目的	研究デザイン	対象者(疾患/病態)	サンプルサイズ	エンドポイント(アウトカム)	主な結果と結論	効果指標値(95%信頼区間)/統計学的解析法
Journal of the American College of Cardiology	2011	57	173-80	Chapter4-CQ1	心房細動にて抗凝固薬内服中の患者において、出血の予測因子を特定すること。	[コホート:分析疫学的研究/コホート研究]	心房細動にて抗凝固薬内服中の患者	7329	メジャーな出血	アスピリンの併用、腎障害、高齢、糖尿病、心不全が、メジャーな出血の予測因子であった。	アスピリン: HR: 2.10; 95% CI: 1.59 to 2.77; p<0.001 腎障害HR: 1.98; 95% CI: 1.42 to 2.76; p<0.001 高齢HR: 1.63; 95% CI: 1.23 to 2.17; p<0.0008 糖尿病 HR: 1.47; 95% CI: 1.10 to 1.97; p<0.009 心不全 HR: 1.32; 95% CI: 1.01 to 1.73; p<0.041
Circulation	2011	123	2363-72	Chapter4-CQ1	ダビガトランとワルファリンの出血リスクを比較検討すること	[ランダム:1つ以上のランダム化比較試験による]	心房細動患者	18113	メジャーな出血	ダビガトラン220mg/dayはワルファリンとくらべてメジャーな出血リスクは低かった。75歳未満では、リスクが低かったが、75歳以上では同等であった。ダビガトラン300mg/dayはワルファリンとくらべてメジャーな出血リスクは同等であった。75歳未満では、むしろリスクが低かったが、75歳以上ではリスクが高い傾向があった。	ダビガトラン220mg/day vs ワルファリン(全体:75歳未満;75歳以上) 2.87% vs 3.57%; 1.89% vs 3.04%; 4.43% vs 4.37% ダビガトラン300mg/day vs ワルファリン(全体:75歳未満;75歳以上) 3.31% vs 3.57%; 2.12% vs 3.04%; 5.10% vs 4.37%
The American Journal of Geriatric Pharmacotherapy	2008	6	1月11日	Chapter4-CQ1	ワルファリン服用中の75歳以上の非弁脈症心房細動患者における出血の危険因子を、75歳未満の患者と比較し、同定すること	[コホート:分析疫学的研究/コホート研究]	75歳以上と75歳未満のワルファリン服用中の非弁脈症心房細動患者	402(75歳以上199、75歳未満203)	メジャーな出血	1-31ヶ月の追跡期間。 75歳以上では、薬剤数とINRが、有意な危険因子であった。 75歳未満では、INRが、有意な危険因子であった。	75歳以上 薬剤数 OR 3.0 (1.2-7.8) (P=0.02) INR(標的以下、標的の、標的以上) OR 1.4 (1.07-1.9) (P=0.04) 75歳未満 INR(標的以下、標的の、標的以上) OR 1.6 (1.2-2.4) (P=0.03)
Journal of the American College of Cardiology	2009	54	999-1002	Chapter4-CQ1	経口抗凝固薬内服中の心房細動患者における出血イベントに関連する因子について検討する。	[コホート:分析疫学的研究/コホート研究]	経口抗凝固薬内服中の心房細動患者	783(80歳以上327、80歳未満456)	メジャー出血イベント	37メジャー出血イベント(1.4イベント 100患者/年) 80歳未満と80歳以上で出血リスクに有意差あり(0.9 vs. 1.9 100 patient-years; p=0.004) 多変量解析にて、80歳以上であることが、出血イベントの有意な予測因子(OR3.1(1.5-6.2) P=0.002)	80歳以上 OR3.1 (1.5-6.2) P=0.002
Journal of cardiovascular electrophysiology	2013	24	731-8	Chapter4-CQ1	70歳以上の持続性心房細動患者にたいし、アブレーションと抗不整脈薬の効果と安全性を比較検討すること。	[非ランダム:非ランダム化比較試験による]	70歳以上の持続性心房細動患者	412		アブレーション群では、術後早期の脳梗塞が多かった。慢性期には、抗不整脈薬関連の有害事象が、抗不整脈薬群におおかつた。洞調律の維持はアブレーション群で高かった。QOLは、アブレーション群で高かった。	
International orthopaedics	2012	36	741-8	Chapter4-CQ1	75歳以上または、軽度腎機能障害(クレアチニンクリアランス30-50ml/min)の整形外科手術をうける患者を対象に、ダビガトラン150mg/日の効果および安全性をエキザパリン40mg/日との比較で検討すること。	[ランダム:1つ以上のランダム化比較試験による]	75歳以上または、軽度腎機能障害(クレアチニンクリアランス30-50ml/min)の整形外科手術をうける患者	662	VTEイベント 出血イベント	VTEイベント 4.3% vs 6.4% 出血イベント 1.3% vs 3.3% OR0.4 (0.13-1.25) P=0.11	出血イベント 1.3% vs 3.3% OR0.4 (0.13-1.25) P=0.11
International journal of cardiology	2006	107	220-4	Chapter4-CQ1	心房細動を合併した高齢心不全患者においてカルベジロールの有用性、安全性を検討すること。	[ケースシリーズ]	70歳以上の持続性心房細動患者			高齢心不全患者240中、慢性心房細動が64例みとめた。そのうち39例にカルベジロールが投与されていた。 洞調律群とくらべて、カルベジロールの継続率はかわりなかった。	
Drugs & aging	2011	28	119-29	Chapter4-CQ1	75歳以上の狭心症にてPCIをうけクロロドグレル内服中の患者において、短期的安全性を、75歳未満の患者との比較において検討する。	[コホート:分析疫学的研究/コホート研究]	狭心症にてPCIをうけクロロドグレル内服中の患者	75歳以上149、75歳未満298	入院中の安全性(追跡期間平均5.3日)	全出血イベント、メジャー出血イベントは有意に75歳以上でおおかつた。	全出血イベント 16.1% vs 6.0% (OR2.987 (1.565-5.701) P=0.001 メジャー出血イベント 4% vs 0.7% (OR6.21 (1.238-31.151) P=0.012
Circulation	2011	124	824-9	Chapter4-CQ1	心房細動または静脈血栓症のためワルファリン内服中80歳以上の高齢者における出血リスクを検討すること。	[コホート:分析疫学的研究/コホート研究]	または静脈血栓症のためワルファリン内服中80歳以上の高齢者	N=4093 9603 patient-years	メジャーな出血 致死性的出血	179 メジャーな出血 (rate, 1.87 per 100 patient-years). 26 致死性的出血(rate, 0.27 per 100 patient-years). 出血リスクの独立した関連因子として出血の既往、がん、転倒の既往がみいだされた。	179 メジャーな出血 (rate, 1.87 per 100 patient-years). 26 致死性的出血(rate, 0.27 per 100 patient-years).
Archives of gerontology and geriatrics	2011	53	e106-10	Chapter4-CQ1	救急外来を受診したジギタリス中毒患者の臨床的特徴を明らかにすること	[ケースシリーズ]	救急外来を受診したジギタリス中毒患者			平均年齢は82歳 83%が女性 95%が心不全 クレアチニンクリアランスが60未満が23% 47%が徐脈 吐き気、嘔吐、疲労、食欲不振などがおおかつた	
American heart journal	2012	163	720-8	Chapter4-CQ1	65歳以上の心房細動かつNSTEMIを合併する患者において、抗血栓薬と出血による入院リスクとの関連を検討すること。	[コホート:分析疫学的研究/コホート研究]		7619	出血による入院リスク	1年の追跡期間にて12.2%の患者が出血にて入院。33.1%が、主要イベントを発生。 アスピリン単独に比べてアスピリン、クロロドグレル併用、アスピリン、ワルファリン併用療法は有意に出血による入院リスクが高かつた。3剤併用はもっとも出血による入院リスクが高かつた。	アスピリン vs アスピリン、クロロドグレル HR 1.22, 95% CI 1.03-1.46 アスピリン vs アスピリン、ワルファリン HR 1.46, 95% CI 1.21-1.80 アスピリン vs 3剤 HR 1.65, 95% CI 1.30-2.10
Lancet	2007	370	493-503	Chapter4-CQ1	75歳以上の心房細動患者において、アスピリンとワルファリンを、安全性、有効性の面から比較検討すること。	[ランダム:1つ以上のランダム化比較試験による]	75歳以上の心房細動患者	973(平均81.5歳)	致死性または障害の残る脳卒中(脳梗塞、脳内出血)、頭蓋内出血、他の血栓症イベントの複合イベント	複合イベントには、ワルファリン群が有意にすくなかつた。 頭蓋外出血は、差がなかつた。	主要エンドポイント(年間発症率) ワルファリン vs アスピリン 1.8% vs 3.8%, relative risk 0.48, 95% CI 0.28-0.80, p=0.003; 頭蓋外出血 1.4% vs 1.6% relative risk 0.87, 0.43-1.73; NS

厚生労働科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）
分担研究報告書

「高齢者における心不全の薬物療法に関する研究」

分担研究者 小島太郎 東京大学大学院医学系研究科加齢医学 助教

研究要旨：

薬物有害事象をアウトカムとした治療薬剤の選択による予後関連指標の意義を明らかにするために、文献データベースを用いてエビデンスの収集をおこない、系統的レビューを行った。一次選択された文献の中からさらに絞り込みをおこない、二次選択された文献を用いて構造化抄録を作成した。心不全領域では 66 件の文献が一次選択されこのうち 26 件が二次選択された。今回の検討により、高齢者心不全の薬物治療において薬物特有の副作用の頻度が多く、加齢以外では腎機能障害が副作用発現や忍容性に多大な影響があることが示唆された。

A. 研究目的

本研究は、薬物有害事象をアウトカムとした高齢者の心不全治療関連指標の意義を明らかにするために、文献データベースを用いてエビデンスの収集をおこない、系統的レビューを行うことを目的とする。今年度は一次選択された文献の中からさらに絞り込みをおこない、二次選択された文献を用いて構造化抄録を作成した。

B. 研究方法

1. 対象文献

2005 年から 2013 年に出版された英語および日本語文献。

2. 対象疾患

高齢者における心不全を対象疾患とした。

3. 文献検索

①Research Question の設定

上記疾患に関して老年症候群や副作用、薬物有害事象を"outcome"とした Research Question(RQ)を設定した。

②Key words の選択

心不全関連の key words としては疾患名に加えて利尿剤やレニン・アンジオテンシン系阻害薬、β遮断薬など主に慢性心不全の治療薬と考えられるものを選定した。これに高齢を加えて検索を行った。

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。データベースは Medline、Cochrane data base、医学中央雑誌とした。

4.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が、残念ながら該当する文献は認められなかった。一方で安全性や認容性を対象とした研究に関する文献を検索することができたため、本領域ではそのような文献を中心に選択を行った。学会報告やケースシリーズ、さらに若中年者を中心とした RCT やコホート研究については高齢者に関するデータがない限り除外した。

5.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。

C. 研究結果

心不全領域では 66 件の文献が一次選択された。このうち 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。以上の RQ に従い構造化抄録を作成した(報告書末尾に添付)。

RQ1 ではコホート研究や RCT のサブ解析から高齢者の薬物治療における副作用をエンドポイントにした研究が 9 つ抽出された。ACE 阻害薬や ARB に関する研究が 2 つ、スピロラクトンに関する研究が 2 つあったが、いずれも高カリウム血症を評価しており、CKD の重症度や NYHA 分類の高いものが危険因子であった。ループ利尿剤による低カリウム血症予防にカリウム製剤の内服が増加し、重症であるゆえに高用量の RAS 系阻害薬が使用されることが原因と考察されていた。急性心不全の急性期に使用されるカルペリチド (HANP) の有害事象を調査したコホート研究が 2 つあったが、いずれも低血圧が有害事象として最も多くその頻度は 3.55%~9.45%であった。この他では、β 遮断薬の bisoprolol、

carvedilol の用量増加の安全性を比較した研究や介護施設入所の心不全患者におけるジゴキシンの使用頻度・潜在的ジゴキシ中毒患者の頻度を調査した研究があった。β遮断薬では2剤共に心不全の悪化が20%以上、徐脈が10%以上、認められており、高用量へのtitrationは25%前後の高齢患者のみ可能とされた。ジゴキシについては施設入所中の心不全患者の1/3で処方されており、この中で約25%の血中濃度が中毒域にあったとされた。

RQ2からは、臓器障害によっては高齢者の薬物療法の忍容性や安全性に問題が生じるのではないかというテーマで検討した。5つの文献が検索されたが、対象とした臓器障害は腎障害で2件（ACE阻害薬/ARB1件、β遮断薬1件）閉塞性肺障害に対するβ遮断薬1件、心収縮不全で2件（ループ利尿薬1件、β遮断薬1件）であった。高齢CKD患者における検討ではβ遮断薬はeGFRが55未満でも忍容性、安全性はプラセボと同等であったが、ACE阻害薬/ARBはCKDのステージが高いと継続が困難となった。心収縮不全を有する高齢患者におけるループ利尿薬・β遮断薬の忍容性について検討した研究では、β遮断薬についてはbisoprolol、carvedilol共に有害事象に注意しながら継続することが可能であることが示された。他方ループ利尿薬については退院時に処方が中止できた群で予後がよく、特に高齢者や非虚血性心疾患患者や心機能が若干よい群（EF>40%）では継続により全死亡や心臓死が多いことが示された。

RQ3より年齢や性差により心不全治療が変更どうかについて検討した結果、いずれも3件のコホート研究が選択された。いずれも心不全の登録基準が異なっていたが、概して男女間では心不全治療薬の使用頻度や選択に差は認められないものの、抗凝固薬の使用が女性で少ないとする報告や疾患の教育が高齢女性で十分にされていないという報告が2件認められた。その他では75歳以上では予後が悪く、女性のほうが心不全の再入院が少ないものの一回の入院期間が長くなる傾向にあり、女性のほうで肥満やCKD、高血圧の合併頻度が高いこととのことであった。全体として高齢で死亡率が高く、女性の年齢層が男性より高く、十分な治療を受けられていない可能性が示唆されたが、文献数が少ないういづれも詳細な有害事象の情報を得ることは困難であった。

RQ4では全てが薬物治療の有効性について報告したRCT10件を集めた。内訳はACE阻害薬/ARBが6件（うち5件は対非内服群）、β遮断薬が3件（対非内服群）、ループ利尿薬2剤の比較が1件であった。RCTの中では有害事象についての記載があるため、これらの情報を集めたところもっぱら薬物特有の副作用が多く報告されていた。ACE阻害薬/ARBにおける高カリウム血症の頻度は0.4%~3.2%と低く、全ての報告で対照群と有意差がなかった。ARBでは低血圧が多く報告され3%~17%であった。ACE阻害薬による咳の頻度は1.6%~7.3%であった。一方、β遮断薬では3件ともnevigololの研究であったが、いずれも内服群において予後が良いうえに心不全の増悪や低血圧、徐脈などの副作用が同等であったとしている。慢性心不全患者に対する利尿薬を検討した研究では、フロセミド・アゾセミド共に3か月後のカリウム値や腎機能の上昇が認められず2群間でも有意差はな

かったが、アゾセミドにおいてBNPや体重の改善に有意な差があった。

総括すると今回の検討により、RCTの研究に登録された患者では β 遮断薬以外では有害事象が全般に少なかったが、高齢者心不全の薬物治療において薬物特有の副作用の頻度が多く、特に腎機能が低下している患者ではRAS系阻害薬による高カリウム血症やクレアチニン値上昇、ジゴキシン中毒の頻度が増加することが改めて示された。臓器障害の中でも閉塞性肺炎や心収縮障害では β 遮断薬は高齢者でも有用である可能性があり、女性では治療が難しいことが示唆された。

D. 考察と結論

本研究では文献レビューを基に高齢者の心不全治療における薬物有害事象について検討した。高齢者では薬物有害事象として従来から知られている薬物特有の副作用の他、転倒やADL低下、意識障害など老年症候群として知られる事象を生じることが多いが、残念ながら本レビューにおいてこれらの事象を検討した論文は発見することができなかった。しかしながら高齢者における薬物療法の安全性について検討した論文は散見されており、そのような論文についてRQごとに検討した。

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。普段われわれが普段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者で容易に適用しにくいことが示唆される。

高齢者では前述したような老年症候群の評価対象とした研究が不足していることを認識した。老年症候群は高齢者の予後に大きく影響するため、このような研究が今後なされることが期待される。

E. 研究発表

1. 論文発表

1) Akishita M, Ishii S, **Kojima T**, et al. Priorities of health care outcomes for the elderly. *J Am Med Dir Assoc.* 7:479-84, 2013.

2) 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. 日本老年医学会雑誌 51:89-96, 2014.

2. 学会発表

1) 小島太郎、秋下雅弘、遠藤英俊、鳥羽研二、大内尉義. 薬物療法グループワークの検討から見た高齢者薬物療法の課題と対策 (続報). 日本老年医学会学術集会, 大阪, 2013.6.6.

2) Taro Kojima (Symposium) : Inappropriate Prescribing of Asian Geriatric Inpatients. 20th IAGG World Congress of Gerontology and Geriatrics. Seoul, Korea, 2013. 6. 24

3) Taro Kojima (State of Art Lecture): Connection of acute care hospital and LTC facilities in Korea and Japan. International Training Programs for Geriatric Medicine Center, Kaohsiung, Taiwan, 2014. 11.13-15

4) Taro Kojima, Shinya Ishii, Yumi Kameyama, Yasuhiro Yamaguchi, Sumito Ogawa, Masahiro Akishita. (Poster): Low BMI is associated with adverse drug reactions in geriatric inpatients. International Conference on Sarcopenia and Frailty Research 2014, Barcelona, Spain, 2014. 3.12-14

F. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし