

文献管理番号	タイトル	誌名	発行年	巻	号	ページ	目的	研究デザイン	エビデンスレベル	対象者(疾患/病態)	サイズ	セッティング	セッティング(その他)	予知因子・介入/要因母義と対照	エンドポイント(アウトカム)	主な結果と結論	効果指標値/統計学的解析法	コメント	引用NO	Ro分類
DEF00819	Frequency and predictors of hyperkalemia in patients 70 years of age with heart failure undergoing intense medical therapy.	The American journal of cardiology	2012	109	5	693-8	高齢者の心不全治療において、治療薬に伴う高カリウム血症の予知因子が何であるかを解析した。	[ランダム:1つ以上のランダム化比較試験による]	[レベルII:1つ以上のランダム化比較試験による]	NYHA分類III以上、60歳以上、1年以上の入院歴あり、NT-BNP値が平時の2倍以上、急性心筋梗塞10日以内、PCI一ヶ月以内、CABG三ヶ月以内、は除外	566	[多施設]		ACE阻害薬、ARB、β遮断薬、スピロラクソンの内服	高カリウム血症の頻度	ベースラインのカリウム値、ベースラインでのスピロラクソン内服、スピロラクソンの用量増加、危険因子であった。CKD、NYHA分類が高い患者、通風患者も危険因子であった。	多変量ロジスティック解析		22	1
DEF00790	Appropriateness of spironolactone prescribing in heart failure patients: a population-based study.	Journal of cardiac failure	2006	12	3	205-10	心不全患者においてスピロラクソンによる高カリウム血症の危険性について検討した。	[コホート:分析疫学的研究/コホート研究]	[レベルIVa:分析疫学的研究/コホート研究]	オンタリオ州の病院を退院した心不全患者	9165	[多施設]		スピロラクソンの処方と高カリウム血症に影響を与えかねない因子について	高カリウム血症の発症等	本研究でスピロラクソンを処方された患者ではRALES研究で処方された患者より高齢で女性が多かった。18%において高カリウム血症が入院中に認められ、23%ではカリウム補充療法が併用された。	カイニ乗検定等	Juurinkの文献をさらに詳しく年齢、腎機能、性別などについてみたもの。	27	1
DEF00731	A propensity score analysis of the impact of angiotensin converting enzyme inhibitors on long-term survival of older adults with heart failure and perceived contraindications.	American heart journal	2005	149	4	737-43	高齢心不全患者に対してACE阻害薬が適用しにくい患者の長期予後がどうであるかについて調査した。	[コホート:分析疫学的研究/コホート研究]	[レベルIVa:分析疫学的研究/コホート研究]	アラバマ州の11の病院を退院した295名の高齢心不全患者。	295	[多施設]		18%の患者にACE阻害薬をさけるべき合併症があった。合併症: 血圧90mmHg、Cre 2.5mg/dl以上、血清カリウム2.5以上、大動脈弁狭窄	生存率4年間の追跡。	ACE阻害薬が一般に使用できない高齢患者に対して、特にクレアチニン値の高い患者では使用したほうがよいと思われる。	Kaplan Meier method, Cox proportional hazard analysis		35	1
DEF00717	Quercetin prescribing for heart failure in elderly residents of long-term care facilities.	The Canadian journal of cardiology	2005	21	3	281-6	心不全を有する介護施設入所者におけるジゴキシン使用頻度やその使用に影響を与える因子を調査し、ジゴキシン中毒の起こりうる危険度を評価した。	[横断:横断研究]	[レベルIVb:分析疫学的研究/症例対照研究/横断研究]	心不全を有する介護施設入所者	1223		介護施設	ジゴキシンの内服	ジゴキシン使用の頻度、使用に影響する因子、ジゴキシン濃度(中毒の可能性)	入所者で心不全を有するものの1/3でジゴキシンを内服していた。心房細動が最も処方に影響する病態であった。25%においてジゴキシン中毒の危険性がうかがえた。	カイニ乗検定、フィッシャー直接法、t検定、ANOVA、Hosmer-Lemeshow法		51	1
DEJ00256	Multicenter Prospective Investigation on Efficacy and Safety of Carperitide as a First-Line Drug for Acute Heart Failure Syndrome With Preserved Blood Pressure: COMPASS. Carperitide Effects Observed Through Monitoring Oxygen in Acute Deкомпensated Heart Failure Study.	Circulation Journal	2008	72	11	1777-1786	カルペリチドを第一選択薬として急性心不全患者に使用した場合の有効性につき評価を行った。	[コホート:分析疫学的研究/コホート研究]	[レベルIVa:分析疫学的研究/コホート研究]	急性心不全等で入院となり、心不全の初期治療としてカルペリチドを使用した患者を登録した。	1832	[多施設]	市販後臨床調査:平均75.1歳	modified Borg scaleを使用した症状の改善度	カルペリチドは50.4%の患者では、0.0025-0.05で使用する、83.2%では単剤治療で改善が認められた。	ANOVA、カイニ乗検定などが使用された。	カルペリチドの有効率は4.84%で認められ、このうち3.55%は低血圧であった。0.71%は重篤な有害事象であり、低血圧、心筋梗塞、心不全、心室性不整脈、腎不全、脳梗塞、hypovolemic shock、急性腎不全であった。		20	1
DEJ00249	Multicenter Prospective Investigation on Efficacy and Safety of Carperitide for Acute Heart Failure in the 'Real World' of Therapy	Circulation Journal	2005	69	3	283-290	カルペリチド(HANP)の市販後臨床調査	[コホート:分析疫学的研究/コホート研究]	[レベルIVa:分析疫学的研究/コホート研究]	カルペリチドにより治療中の心不全患者	3598	[多施設]		心不全患者における心不全の予後および有害事象	カルペリチド使用の82%の患者で改善が認められた。年齢群による治療の優位性は認められなかった。有害事象の多かったものとして血圧低下(9.45%)、BUN上昇(1.99%)、血清Cre(1.72%)	ロジスティック回帰分析		31	1	
DEC00554	Titration to target dose of bisoprolol vs. carvedilol in elderly patients with heart failure: the OBIS-ELD trial.	European journal of heart failure	2011	13	6	670-80	ビソプロロールとカルベジロールを高齢心不全患者において同様な増量できるかを比較検討した。	[ランダム:1つ以上のランダム化比較試験による]	[レベルII:1つ以上のランダム化比較試験による]	心不全患者に対するβ遮断薬治療は有用であるが、用量が少ないと思われる。高齢心不全患者における用量増加に対する服用性について評価した。	883	[多国多施設]		カルベジロール対ビソプロロール	12週間後の用量増加に対する服用性。	服用性については2群間でかわらず、カルベジロール群が25%、ビソプロロールで24%であった。		27	1	
DEC00529	Feasibility of evidence-based diagnosis and management of heart failure in older people in care: a pilot, randomised controlled trial.	BMC geriatrics	2012	12		70	介護施設における循環器疾患治療チームの訪問が心不全診断および適切な管理を行うことができるかどうかを評価した。	[非ランダム:非ランダム化比較試験による]	[レベルIII:非ランダム化比較試験による]	65歳~100歳の介護施設入所者で心収縮不全を有する患者	28名	[多施設]	介護施設	循環器治療チームの介護施設訪問による治療の有効率	6か月後のACE阻害薬およびβ遮断薬の適正用量の処方率	循環器チームの介入によりACE阻害薬やβ遮断薬の処方頻度は高かったが、有意差は出なかった。6か月後の入院率、QoL、死亡率に差が出なかった。	特記すべき効果指標値なし/カイニ乗検定	パイロット研究で対象人数が少ない、全てに有意差なし。本試験の結果が待たれる。	1	
DEC00525	Incidence, clinical predictors, and prognostic impact of worsening renal function in elderly patients with chronic heart failure on intensive medical therapy.	American heart journal	2012	163	3	407-14, 414-61	高齢心不全患者における検査値や治療法より腎機能悪化の予測因子を探る。	[ランダム:1つ以上のランダム化比較試験による]	[レベルII:1つ以上のランダム化比較試験による]	60歳以上でNYHA分類II以上、12か月以内の心不全入院歴あり、NT-BNP 400ng/l以上(75歳未満)800ng/l以上(75歳以上)、血清クレアチニン値2.5mg未満	566			血清クレアチニン値0.3未満の上昇は12%、0.5未満の上昇が19%、0.5以上の上昇が22%認められた。増悪因子として、腎機能障害の合併、スピロラクソンによる治療、ループ利尿薬のベースライン時での高用量使用および用量の高用量増加が悪化因子であった。	高齢心不全患者ではループ利尿薬の高用量やスピロラクソンによる治療が腎機能悪化と関連した。	スピロラクソンでOR 1.88(1.17-2.93)、フロセミド40mg相当でOR 1.15(1.06-1.25)、フロセミド40mg増量相当でOR 1.15(1.17-1.23)/多変量ロジスティック回帰分析	腎機能悪化以外の有害事象についての記載なし。サブ解析		1	

文献管理番号	タイトル	誌名	発行年	巻	号	ページ	目的	研究デザイン	エビデンスレベル	対象者(疾患/病期)	サイズ	セッティング	セッティング(その他)	予知因子:介入/要因曝露と対照	エンドポイント(アウトカム)	主な結果と結論	効果指標値/統計学的解析法	コメント	引用NO	RQ分類
DEF00817	Age- and gender-related differences in quality of care and outcomes of patients hospitalized with heart failure (from OPTIMIZE-HF)	The American journal of cardiology	2009	104	1	107-15	心不全治療における性差や年齢差に伴う治療法の違いが実際にあるのか、検討した。	コホート:分析疫学的研究/コホート研究	[レベルIVa:分析疫学的研究]	259の病院の入院している高齢心不全患者	48612	[多施設]				高齢者の心不全治療においては性差は認められなかったが、75歳以上の高齢者のほうが死亡率が高かった。女性のほうが退院時の説明がされていないことが多く、入院期間が長かった。	一般化推定方程式		30	2
DEF00734	Influence of patient age and sex on delivery of guideline-recommended heart failure care in the outpatient cardiology practice setting: Findings from IMPROVE-HF	American heart journal	2009	157	4	754-62.e2	年齢や性別によりガイドライン推奨の心不全治療が影響されるかについてIMPROVE-HF研究のデータを基に検討された。	コホート:分析疫学的研究/コホート研究	[レベルIII:非ランダム化比較試験による]	心不全を有する患者またはEF 35%以下の患者。	15381	[多施設]	性別、あるいは年齢群(64歳以下、65歳~76歳、77歳以上)	7つの治療群(ACE阻害薬/ARB、β遮断薬、抗アルドステロン薬、抗凝固薬、CRT、ICD/CRT-D、心不全教育)の継続率	高齢者では、各種心不全治療薬、心不全教育の比率が低く、女性においてICD治療、抗凝固薬、心不全教育の導入が低かった。特に高齢女性においてガイドライン推奨の治療を受けにくいことが明らかとなった。	一般化推定方程式		22	2	
DEC00538	Sex differences in clinical characteristics and outcomes in elderly patients with heart failure and preserved ejection fraction: the Ibesartan in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction (I-PRESERVE) trial	Circulation. Heart failure	2012	5	5	571-8	心機能の保たれている高齢の心不全患者における性差を調査した。	コホート:分析疫学的研究/コホート研究	[レベルIVa:分析疫学的研究]	心収縮機能の保たれている心不全患者男性1637名、女性2491名	4128名	[多施設]	性差	1)心血管疾患による初回入院または死亡 2)心血管疾患死、心不全死または心不全入院、心不全によるOOL低下、NYHA分類の増悪など	男性と比較して女性は年齢が高く、肥満、CKD、高血圧が多い傾向にあったが、虚血性心疾患・心筋細胞・COPDが少なかった。女性のほうがエンドポイントの疾患などについては有意に少なかった。	Cox proportional hazard 解析	心不全だけの入院や死亡には性差なし。	33	2	
DEF00818	Influence of renal function on the use of guideline-recommended therapies for patients with heart failure.	The American journal of cardiology	2010	105	8	1140-6	心不全患者において腎機能がどれほどガイドラインで規定されている治療方針に影響したかについて検討した。	コホート:分析疫学的研究/コホート研究	[レベルIVa:分析疫学的研究]	EF35%以下の心不全でIMPROVE HF試験にエントリーされた患者	15381	[多施設]	腎機能ごとに使用された7つの治療群 (ARB/ACE阻害薬、β遮断薬、抗アルドステロン薬、抗凝固薬、CRT、ICD/CRT-D、心不全教育)	腎機能別に見た7つの治療群の継続率	ARB/ACE阻害薬のみCKDのステージが多量なロジスティック一般化推定方程式		24	3		
DEF00811	Differences between bisoprolol and carvedilol in patients with chronic heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial.	Respiratory medicine	2011	105	Suppl 1	S44-9	COPDと心不全を合併する患者においてビソプロロールとカルベジロールの有効性について評価した。	ランダム:1つ以上のランダム化比較試験による	[レベルII:1つ以上のランダム化比較試験による]	EF40%未満の心不全患者でCOPDを合併する患者	63	[大学病院]	PROBE法	ビソプロロール対カルベジロール	呼吸機能の変化、NT-proBNP、ヘモグロビン、クレアチニン、血清カリウム値	COPDがあるにも関わらず、ビソプロロールで49%、カルベジロールで30%の患者が有害事象がなく用量を増やすことができた。	t検定、カイニ乗検定、Mann-Whitney U検定	547ページにAE 24のAEが19名で報告。ビソプロロールで6例、カルベジロールで13例。ビソプロロール群で3例中止(低血圧2、徐脈1)、カルベジロール群で5例(低血圧2、嘔吐1、呼吸器1、浮腫1)	23	3
DEJ00260	Loop Diuretic Use at Discharge Is Associated With Adverse Outcomes in Hospitalized Patients With Heart Failure: A Report From the Japanese Cardiac Registry of Heart Failure in Cardiology (JCARE-CARD)	Circulation Journal	2012	76	8	1920-1927	心不全患者における利尿薬退院時処方者が死亡率や再入院に関連するかどうかを検討した。	コホート:分析疫学的研究/コホート研究	[レベルIVa:分析疫学的研究]	JCARE-CARDに登録された心不全患者	2549	[多施設]		利尿剤を退院時処方された患者 対 そうでない患者	総死亡、心臓死、再入院、composite	ルーチンでの利尿剤継続での退院は心不全患者の長期予後に悪影響を与える可能性がある。	Kaplan-Meier method Cox regression hazard model	高齢、非虚血性疾患、非糖尿病疾患、EF40%以上では利尿剤の使用はリスクとなる。	46	3
DEC00552	Efficacy and safety of nebivolol in elderly heart failure patients with impaired renal function: insights from the SENORS trial.	European journal of heart failure	2009	11	9	872-80	高齢心不全患者へのネビボロールの有効性は示されたが、腎機能別にみた安全性については更なる検討が必要であるため、行われた。	ランダム:1つ以上のランダム化比較試験による	[レベルIII:非ランダム化比較試験による]	70歳以上の有症状の心不全患者	2112	[多施設]	サブ解析	ネビボロール群対プラセボ群、最低4週間	1次:全死亡と心疾患入院のcomposite 2次:全死亡、入院、全死亡、全入院、心疾患入院、心疾患死亡	low eGFR(55未満)にも耐受性がよく、プラセボよりも有用であった。	Cox regression modelなど	腎機能別にみた安全性のサブ解析	36	3
DEC00545	Effects of nebivolol in elderly heart failure patients with or without systolic left ventricular dysfunction: results of the SENORS echocardiographic substudy.	European heart journal	2006	27	5	562-8	ネビボロールの高齢心不全患者に対する有用性が示されたが、左室収縮障害の有無によりどのような影響があるのかについて検討した。	ランダム:1つ以上のランダム化比較試験による	[レベルII:1つ以上のランダム化比較試験による]	70歳以上の高齢心不全患者(心不全の入院歴またはEF35%以下)	104	[多国多施設]		左室収縮障害の有無	ネビボロールあるいはプラセボ投与12ヶ月後の左室収縮障害の有無別による心機能の変化	左室収縮障害を有する群においてネビボロールはEFおよび左室系を改善した。	心機能の変化は一般化推定方程式により調べられた。	38	3	

文献管理番号	タイトル	誌名	発行年	巻	号	ページ	目的	研究デザイン	エビデンスレベル	対象者(疾患/病期)	サイズ	セッティング	セッティング(その他の)	予知因子/介入/経過観察と対照	エンドポイント(アウトカム)	主な結果と結論	効果指標値/統計学的解析法	コメント	引用NO	RO分類
DEJ00281	Comparative study of therapeutic effects of short- and long-acting loop diuretics in outpatients with chronic heart failure (GOLD-CHF)	Journal of Cardiology	2012	50	3	352-358		[ランダム]1つ以上のランダム化比較試験による	[レベルII]1つ以上のランダム化比較試験による			[多施設]	アンゼミド群とフロシド群 3ヶ月後の指標を比較した。	BNP, ANP, TEI index, 体重減少, GFR	アンゼミド群においてBNP, ANP, 体重, GFRはいずれも低下し, TEI indexは上昇した。	paired t 検定, カイ二乗検定, Mann-Whitney U test		28	4	
DECO0546	Effects of nebivolol on left ventricular function in elderly patients with chronic heart failure results of the ENECA study	European Journal of Heart Failure	2005	7	4	631-0	65歳以上の高齢心不全患者においてネビボロールが左室機能改善を促すかを検証した。	[ランダム]1つ以上のランダム化比較試験による	[レベルII]1つ以上のランダム化比較試験による	65歳以上で心不全入院・通院をしたもので, NYHAのI, II, III, IV未済	260	[多国多施設]	ネビボロールを使用するか否か。	症状の変化, QOL, 心不全における入院や死亡を減らすことができます。	ネビボロール投与により高齢心不全患者における入院や死亡を減らすことができます。		260人中ネビボロール群の90.1%, コントロールの78.0(%)が1つ以上のAE。These patients suffered 152 different AEs, which occurred 380 times in total. 186 in the nebivolol group and 174 in the control group. Of the 186 AEs in the nebivolol group, 22 (12.0%) were rated as severe (Table 5), while of the 174 AEs in the control group, 26 (15.0%) were classified as severe. The AEs with the highest frequencies were worsening of CHF (nebivolol group: 14 vs. placebo group: 16), ventricular tachycardia (nebivolol group: 5 vs. placebo group: 7), and atrial fibrillation (nebivolol group: 4 vs. placebo group: 8). Together, 54 AEs were reported to be drug-related (nebivolol group: 40 vs. placebo group: 14; aO/O/O). The most frequent drug-related AEs were as follows: bradycardia (nebivolol group: 9 vs. placebo group: 2), hypotension (nebivolol group: 8 vs. placebo group: 4), and dizziness (nebivolol group: 5 vs. placebo group: 2).	33	4	
DECO0547	Benefits and safety of candesartan treatment in heart failure are independent of age results from the Candesartan in Heart Failure—Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity programme	European Heart Journal	2008	29	24	Aug-22	心不全患者において加齢がAE発生に与える影響を評価する効果や影響があるかを検証した。	[ランダム]1つ以上のランダム化比較試験による	[レベルII]1つ以上のランダム化比較試験による	NYHA分類2-4の心不全患者7699名 3169人は71歳以上であった。	7599	[多国多施設]	カンデサルタン対プラセボ, 50-59/60-69/70-79/80-の年齢群	総死亡, 心血管死亡, 心不全入院の合計	安全性と忍容性に関しては, 低血圧, 血尿, クラスタチン上昇, 高カリウム血症について詳細しているが, いずれについても年齢群や治療で有意差は認めず, 60歳代でもカンデサルタン2mgまで増量できたのは43.4%	Kaplan-Meier method, proportional hazard modelで評価	13	4		
DECO0546	Effects of losartan ACE-inhibitor therapy in elderly vascular disease patients	European Heart Journal	2007	28	11	1382-8	高齢心不全患者におけるβ遮断薬のネビボロールの有効性につき検証した。	[ランダム]1つ以上のランダム化比較試験による	[レベルII]1つ以上のランダム化比較試験による	65歳以上のNYHA2-4の心不全でEF 35%以下の患者。急性冠症候群患者, PCI/CABG3ヶ月以内, 重大心臓病, 頻脈などが除外。	260	[多施設]	nebivolol投与群対プラセボ群 12ヶ月の観察。	EF値の変化。	ネビボロール群にてLVEFは6.5%, プラセボ群では3.97%改善を認めた。	EF値の変化について検定	33	4		
DECO0536	A randomized double-blind trial of enalapril in older patients with heart failure and preserved ejection fraction effects on exercise tolerance and arterial distensibility	Circulation Heart Failure	2010	3	4	477-85	EFが保たれている高齢患者においてACE阻害薬による運動耐用量が改善するかを検証した。	[ランダム]1つ以上のランダム化比較試験による	[レベルII]1つ以上のランダム化比較試験による	EF50%以上の心不全患者	59	[大学病院]	12ヶ月間, エナラプリル20mg群対プラセボ群	運動耐用量(サイクルマシンによる呼吸分析)	最大酸素消費量には有意差がなく, 左室容積や神経ホルモンプロファイルにも差は認めず。		57	4		
DECO0532	Mortality and morbidity remain high despite enalapril and/or Valsartan therapy in elderly patients with left ventricular systolic dysfunction, heart failure, or both after acute myocardial infarction results from the Valiant in Acute Myocardial Infarction Trial (VALIANT)	Circulation	2005	112	22	Sep-01	心不全あるいは心筋梗塞後の高齢患者に対するValsartan治療による死亡率改善につき評価を行った。	[非ランダム]非ランダム化比較試験による	[レベルIII]非ランダム化比較試験による	18歳以上の緊急心筋梗塞患者に対して, Valsartan治療による3年後のイベントを評価した。	14703	[多国多施設]	カプトプリル対Valsartan群対両方, 年齢48歳以上を除外。	死亡, 心疾患死亡, 心不全再入院, 脳卒中, 野生可能であった心筋停止の割合	3群ともに有意差は認めず。	Kaplan Meier method, Cox proportional hazard modelにて解析した。	30	4		
DECO0527	Effects of angiotensin-converting enzyme inhibition with perindopril on left ventricular remodeling and clinical outcome results of the randomized Perindopril and Remodeling in Elderly with Acute Myocardial Infarction (PERAMI) Study	Archives of Internal Medicine	2006	166	6	659-66	ACE阻害薬ベリンドプリルによる高齢心筋梗塞後の死亡および再入院率を評価するかどうかを検証した。	[ランダム]1つ以上のランダム化比較試験による	[レベルIII]非ランダム化比較試験による	65歳以上の確固した心筋梗塞患者	1252	[多国多施設]	ベリンドプリル対プラセボ	1次エンドポイント: 死亡, 心不全入院, 脳卒中, 野生可能, 2次エンドポイント: 心疾患死亡, 心不全入院, 血行再建術	ベリンドプリル群にてイベントは有意に少なかった。	Kaplan Meier method, log rank test, Cox regression model	29	4		
DECO0521	Tolerability and dose-related effects of nebivolol in elderly patients with heart failure: data from the Study of the Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalization in Seniors with Heart Failure (SENESHS) trial	American Heart Journal	2007	154	1	109-15	高齢心不全患者に対してネビボロールの忍容性・用量依存性を検証した。	[ランダム]1つ以上のランダム化比較試験による	[レベルII]1つ以上のランダム化比較試験による	70歳以上の高齢心不全患者	2128	[多国多施設]	ネビボロール低用量から高用量まで, さらにプラセボ	総死亡および心血管疾患による入院の合計	ネビボロール用量のほがよりいっす後があり, 心不全患者にネビボロールは忍容性が高かった。	Kaplan-Meier 法およびCox proportional hazard法	4	4		
DECO0442	FAST-TRAC randomized trial to determine the effects of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admissions in elderly patients with heart failure (SENESHS) trial	European Heart Journal	2005	26	3	215-25	EFが保たれている高齢心不全患者に対するβ遮断薬の有効性につき検証した。	[ランダム]1つ以上のランダム化比較試験による	[レベルII]1つ以上のランダム化比較試験による	12ヶ月以内の心不全入院歴または6ヶ月以内にEFが35%未満であった70歳以上の高齢患者	2128	[多国多施設]	ネビボロール (nebivolol) 1.25mgより開始し, 2.5mgから50mgまで増量。薬量群対プラセボ群で行われた。平均20ヶ月の観察。	全死亡, 心不全, 心血管疾患による初入院の合計	ネビボロール群において上記エンドポイントは31.1% vs. 35.0%(95%CI 0.74-0.89)で有意にプラセボ群より少なかった。	Cox proportional hazard model	34	4		
DECO0559	An angiotensin receptor blocker reduces the risk of congestive heart failure in elderly hypertensive patients with renal insufficiency	Hypertension research official Journal of the Japanese Society of Hypertension	2005	28	5	415-28	腎機能低下を有する高齢血圧患者においてカンデサルタンが心不全イベントを抑制するかどうかを検証した。	[非ランダム]非ランダム化比較試験による	[レベルIII]非ランダム化比較試験による	60歳-76歳の第1高血圧症で血清クレアチニン値1.2~2.0mg/dlのもの	141	[一般病院]	カンデサルタン群対従来治療群 (PROBE法)	心筋梗塞, 脳卒中, 心不全のいずれかによる入院	心血管疾患の低血圧患者において, カンデサルタンによる心不全予防効果が認められた。	カイ二乗検定	31	4		

「高齢者における筋・骨格疾患の薬物療法に関する研究」

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：

安全性をアウトカムとした高齢者筋・骨格疾患に対する薬物療法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。対象疾患としては高齢者において高頻度に見られ、かつ治療が複雑な骨粗鬆症および高齢者関節リウマチを対象とした。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。634 件の文献が一次選択され、このうち 98 件が二次選択された。

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ことが示唆された。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を示唆された。

高齢者関節リウマチ治療において、DMARDs では高齢者において感染を含めた副作用の危険性が高まる事が示唆された。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。

A. 研究目的

本研究は、安全性をアウトカムとした高齢者筋・骨格疾患に対する薬物療法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。筋・骨格疾患としては高齢者において高頻度に見られ、かつ治療が複雑かつ長期にわたる骨粗鬆症および高齢者関節リウマチを対象とした。高齢者関節リウマチにおいては治療の中心となる疾患修飾性抗リウマチ剤(DMARDs)および症状コントロールに頻用される非ステロイド性消炎鎮痛薬(NSAIDs)を主な対象とした。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

1972年から2013年に出版された英語および1983年から2013年に出版された日本語文献。

2. 対象疾患

骨粗鬆症、高齢者関節リウマチを対象疾患とした。

3. 文献検索

①Research Question の設定

上記疾患に関して、安全性および安全性と比較した治療効果、またそれらに対する年齢の影響を"outcome"とした Research Question(RQ)を設定した。

②Key words の選択

骨粗鬆症関連の key words としては疾患名に加えてビスフォスフォネート、bisphosphonate、SERM (selective estrogen receptor modulator、選択的エストロゲン受容体モジュレーター)、デノスマブ、denosumab、ビタミン D、vitamin D、副甲状腺ホルモン、parathyroid hormone、カルシウム、calcium、ビタミン K、vitamin K を選定した。高齢者関節リウマチについての key words は関節リウマチ、rheumatoid arthritis、変形性関節症、osteoarthritis、病態修飾性抗リウマチ薬、DMARDs (Disease-modifying antirheumatic drugs)、ステロイド、Steroid、非ステロイド性消炎鎮痛薬、NSAIDs (non-steroidal anti-inflammatory drugs)を選定した。

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。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。

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

筋・骨格領域では 634 件の文献が一次選択された。このうち 98 件が二次選択され、構造

化抄録作成の対象となった。リサーチクエスチョン(RQ)としては、下記の？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)

上記の RQ に従い、構造化抄録を作成した(別添資料参照)。

今回の検討により、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できることが示唆された。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を示唆された。

高齢者関節リウマチ治療において、DMARDs では高齢者において感染を含めた副作用の危険性が高まる事が示唆された。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。

D. 考察と結論

高齢者においては加齢に伴った薬物動態や薬力学の変化のため、有害事象が起りやす

い。また、疾患の自然経過も若年者と比べると異なっている場合がある。そのため、薬剤のリスク・ベネフィット評価が若年者と比べて異なってくる可能性が考えられる。従って、今回は特に安全性に焦点を当てて、筋・骨格領域における薬物療法のシステマティックレビューを行った。

骨粗鬆症は年齢に伴って有病率が増加し、また女性に多い疾患である。関節リウマチは30歳～50歳代の発症が多く、女性に多い疾患である。発症年齢はやや低いものの、長い経過をたどる疾患であり、高齢の患者も多い。従って、骨粗鬆症、関節リウマチのいずれもが高齢女性に比較的多くみられる疾患である。これらの疾患は慢性的な経過をたどるため、治療も長期にわたる。その一方で治療では多くの薬剤が用いられ治療方針も複雑である。そのため薬剤安全性レビューの対象としてふさわしいと考えられた。

今回、レビューの対象となった骨粗鬆症・関節リウマチ治療薬剤では、そのいずれもが高齢者に対して安全に用いることが可能であることが示唆された。データとしては限られるが、いくつかの薬剤においては高齢者においても若年者と同様の効果を持つことが示唆された。関節リウマチに用いられるDMARDsは感染の危険性を高めるが、高齢者においてはより高まる事が限られたデータから示唆されていた。ただ、リスク・ベネフィット評価に影響を与える程度ではなく、高齢者においても適応があると考えられた。従って、高齢者に対しても若年者と同様に用いることが可能であるが、用いる際にはより慎重に感染症の予防、評価を行うことが必要であると考えられる。NSAIDsにおいても同様に高齢者において特に上部消化管出血の危険性が高まることが示唆された。ただ、胃粘膜保護薬(Misoprostol)や胃酸分泌抑制薬(H₂ ブロッカー、プロトンポンプ阻害薬)の使用、選択的Cox2 阻害薬の使用によって消化管出血の危険性が下げられることが示されており、高齢者においてはより積極的にそうした薬剤を用いていく必要があると考えられる。

今回二次選択された98件の文献のうち、66件が骨粗鬆症、32件が関節リウマチを対象としたものであった。骨粗鬆症に対する臨床研究ではその全てにおいて被験者の平均年齢が60歳を超えており、一部の研究では被験者平均年齢が80歳を超えていた。これは加齢と共に大きく有病率が高まってくる骨粗鬆症の性質を反映していると考えられる。その一方で関節リウマチに対する臨床研究は被験者の適格基準として年齢の上限を設定したものは少ないものの、被験者の平均年齢として50歳代の研究が大半を占めた。また、高齢者と若年者で薬剤の効果を比較した研究も既存の臨床試験のサブ解析であった。従って、高齢者における関節リウマチのエビデンスは十分なものとは言えず、今後の更なる研究が待たれる。

結論として、骨粗鬆症・関節リウマチにおいては若年者に対して一般的に用いられる薬剤療法は高齢者に対しても有効であると考えられた。ただ、年齢によって危険性の高まる副作用もあり、それらの副作用に対しては慎重な予防、評価が必要である。ただ、高齢者において、特に関節リウマチに対して更なるエビデンスが必要であると考えられた。

E. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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 healthcare outcomes for the elderly. J Am Med Dir Assoc. 2013 Jul;14(7):479-84 [PMID: 23415841]
- 2) 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. Osteoporosis Int. 2014 Mar;25(3):1099-105 [PMID: 24318630]
- 3) 石井伸弥・秋下雅弘 認知症高齢者の薬物療法：課題と対応 老年精神医学雑誌 24:749-755,2013

2. 学会発表

- 1) 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.
- 2) 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.
- 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.

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

研究協力者

東京大学医学部附属病院 石井伸弥

「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」

研究分担者 荒井啓行 東北大学加齢医学研究所老年医学分野 教授

研究要旨:高齢者における薬物有害事象発生の現状を把握する目的で本調査を行った。調査対象は東北大学病院老年科で入院検査・治療を行った高齢患者で、診療録を後方視的に集計した。2013年4月から2014年2月までで115名の対象者の情報が収集され、薬物有害事象の発生割合は21名(18.3%)で2005年の調査よりも多かった。原因として今回の調査対象における平均使用薬剤数が7剤程度と、2005年の調査結果よりも多くなっていることが考えられた。

A. 研究目的

高齢者の薬物療法では使用薬全体の包括的な評価(Medication Review)を継続的に行う必要性が高い。Medication reviewは通常「Polypharmacy」「Adherence」「Potentially Inappropriate Medications in the elderly (PIM)」の評価を含み、共通して「薬物有害事象(Adverse drug reaction: ADR)」の発生を防ぐことがその目的のひとつとなっている。本分担研究では、ADRと、これらのMedication reviewに含まれる評価項目についてのデータとの関連性を検討する。

B. 研究方法

東北大学病院老年科で2013年4月以降に

入院検査・治療を行った高齢患者について、その診療記録を後方視的に調査し、調査集団の特徴とともに使用薬剤数とpolypharmacy、PIM薬剤数、薬物有害事象(Adverse drug reaction: ADR)を算出する。

C. 研究結果

現在までの集計患者数は2014年2月までの集計で115名(男性47名、女性68名)となっている。全体の平均年齢は79.2±7.7歳(男性79.3歳、女性79.1歳)。服用薬剤数の平均は7.05±3.9剤であった。そのうち有害事象が21名(18.3%)で確認されている。

有害事象内訳としては、ジギタリスによる徐脈、

α ブロッカーによる立ちくらみ、抗精神病薬による過鎮静、運動障害、ワーファリンと青汁と一緒に服用、無自覚低血糖、Ca拮抗剤による薬疹である。

D. 考察

2005年に同様の調査が行われている。その論文によると5つの大学病院入院高齢者1289名の調査で、ADRの発生割合は9.2%と報告されており、我々の集計した割合よりも少ない。理由として考えられるのは、①使用薬剤数が多い(2005年の調査での平均使用数は5剤程度であったが、今回の調査では使用薬剤数が平均7剤程度と多い)、②認知機能の低下がある患者の割合が多い、の2点が挙げられる。

現時点では調査は完全に終了しておらず、引き続き症例を集積していく予定である。

E. 結論

薬物有害事象の発生割合が使用薬剤数の増加、認知機能低下の双方の影響を受けている可能性が考えられる。

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

1) 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

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

研究協力者

東北大学加齢医学研究所 富田尚希

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

「高齢者における漢方薬治療に関する研究」

分担研究者 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

研究要旨：

高齢者の薬物治療の効果及び安全性をアウトカムとした漢方・中国伝統医学薬物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。漢方・中国伝統医学薬物治療領域では 537 件の文献が一次選択され、このうち 75 件が二次選択された。現在これらについて構造化抄録を作成中である。また中国に於いて伝統医学が高齢者医学・福祉行政に活用されている現状を上海で調査した。

A. 研究目的

本研究は、高齢者の薬物治療の効果及び安全性をアウトカムとした漢方・中国伝統医学薬物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、文献を二次選択した。

さらに、漢方の故郷中国で加の国の伝統医学である中医学が高齢者医療制度にどのように位置づけられ、活用されているかを調査し、今後の我が国の高齢者医療への取り組みの参考とした。

B. 研究方法

<構造化抄録について>

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

高齢者によく見られる疾患を対象疾患とした。

3. 文献検索

①Research Question の設定

上記疾患に関して、漢方・中国伝統医学薬物治療の高齢者の薬物治療における効果及び安全性を "outcome" とした Research Question (RQ) を設定した。

②Key words の選択

関連の key words としては疾患名に加えて参考資料の通り選定した。高齢者についての key words は漢方・伝統医学以外の RQ と共通のものとした。

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。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。

5.構造化抄録の作成

二次選択された文献を詳読し、構造化抄録を作成中である。

(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。

<中国に於ける伝統医学の高齢者医療制度への応用に関する調査>

平成 26 年 3 月 13 日、上海中医薬大学附属病院岳陽医院を訪問し、賈楊（ジアヤン）上海市衛生和計画生育委員会中医薬服務監管処副処長から、中国並びに上海市政府の高齢者医療制度全体およびその中で伝統医学の活用法について具体的な説明を得た。また上海市内にある民間の在宅介護支援事業所である夕悦願養服務機構(Joyway senior care service)を訪問し、現場に於ける状況を調査した。

C. 研究結果

<構造化抄録について>

漢方領域では 537 件の文献が一次選択された。このうち 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。当初予想もしなかった 75 本も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。

<中国に於ける伝統医学の高齢者医療制度への応用に関する調査>

我が国同様伝統医学を有し高齢化が進行している中華人民共和国上海市に於いて、伝統医学を高齢者医療福祉政策に活用している状況について調査した。

1. 上海中医薬大学附属岳陽医院における賈楊（ジアヤン）上海市衛生和計画生育委員会中医薬服務監管処副処長へのインタビュー

上海の高齢化率（65 歳以上）はまだ 15~17%に留まるが、2030 には 30%に達する見込み。上海当局としては、このうち 90%を在宅、7%をデイケア、3%を施設介護とする目標を立てている。中国では 20 年ほど前から全ての医科大学に老年科を設置し、また現在上海では全ての医院（中国語の「医院」とは日本で言う「病院」のこと）に老年科がある。また伝統医学の側に於いても、中華中医学會、上海市中医薬学会それぞれに「老年病分会」が設けられている。

中国では現在、日本で言う地域包括医療制度にあたる「基本公共衛生服務項目」が定められ、上海市にあ

る 17 の区毎の「社区卫生服務中心」に於いては、管轄住民の少なくとも 30%をこの活動に参加させる義務がある。この「項目」の中には乳幼児から高齢者まで区の住民全てに対する健康診断、医師の診察に基づいた健康相談、ワクチン接種など多くの取り組みが含まれている。2007 年、この制度に中医学も取り入れることが国家レベルで決定され、上海では昨年から実施されている。このため、健診に関わる医師に半年間中医学の基本講習を受けさせ、また中医弁証（診断）が簡単にできるよう診断ソフトが開発されている。これによって、住民健診では西洋医学的検査だけでなく、中医学的診断も同時に行われ、それに基づく健康相談やメンタルケアが行われる。また健診の場で按摩師による按摩も受けられる。一方母子健診やワクチン接種などの機会に母親に按摩の方法を教えたりする取り組みもある。これらは全住民に無料で行われている。またこうした仕組みを支えるため、上記各「社区卫生服務中心」の代表医師（日本で言えば地域の医師会長にあたる）が 2 年ごとに上海中医薬大学で再研修を受け、その人がさらに地区の医師全体の教育に当たって医師のレベル維持を図っている。また上海では 1995 年から西医（西洋医学の資格を持つ医師）にも 2 年間コースで中医学を研修する機会を設けており、既に 1 万人が受講している。現在上海で処方される中医薬処方箋の 7 割はこうした西医によって発行されたものとなっている。

2. 夕悦願養服務機構 (Joyway senior care service) 訪問

夕悦願養服務機構は民営の在宅医療介護事業所であり以下の事業を展開している。

1. 訪問看護（会員 1 回 60 元）：褥瘡管理、口腔ケア、疼痛、慢性疾患、術後、服薬指導、医師への紹介、メンタルケア、居住環境についてのアドバイスなど
2. ヘルパー派遣（会員 1 回 25 元）：家事、衛生管理、褥瘡予防、心理ケア、安全管理、食事、更衣、排便など ADL 介助
3. 家庭中医コンサルト（会員 1 回 160 元）：地域毎にあるヘルスケアセンターに複数の家庭中医（中医学の家庭医）が輪番で駐在し、中医学による診察と健康管理のコンサルトを行う。またこれらの中医師の指示により按摩などの施療を受けることも出来る。実際に施療を行うのは半年間の訓練を受けた按摩師。ちなみに中医師は中薬処方、鍼灸、按摩のいずれも自分で行えるが、按摩師は按摩のみ、艾灸師は灸のみを行うことが出来、いずれも半年で習得する。

D. 考察と結論

高齢者疾患に於いて漢方・中国伝統学、韓国伝統医学の有効性を示唆させる英論文が 500 件以上検索され、その内 RCT が 75 本であった。現在これらに関する構造化抄録を作成中である。

今回検索された文献で中国発のものが群を抜いて多かった。これは今回の取材で明らかとなったように、中国が国家の厚生行政の中に少子高齢化社会に対する処方箋の一つとして伝統医学を明確に位置づけ、その Evidence 構築にも多額の資金を投資しているからだと考えられる。これは公的医療に於いて伝統医学を「容認」するだけの日本政府の方針とは全く異なる。日本漢方は中医学とは内容的に異なるものがあるとは言え軌を一にする医学である。中国政府がこの様に少子高齢化に対する処方箋の一つとして伝統医学を推進する大きな理由は、やはり西洋医学だけで高齢化社会に対応しようとする場合に発生する様々な限界、例えば多

剤併用による有害事象の増加、虚証の高齢者（frail elderly）の増加、高騰する医療費問題などである。このためにいわば「要支援」の高齢者に対し健康維持のための按摩や伝統的知識に基づいた食事を含む生活指導を行ったり、中医師が介入して生活改善に取り組ませたりしているのである。さらに中医学（生薬治療のみならず、鍼灸、按摩、食養生、太極拳などの運動療法をも含む）の科学的レベルを上げエビデンスを確立することで西洋医にも受け入れやすいものとし、西洋医に中医を広めることで多剤併用などを減らせるのでは内科と期待されている。

E. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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.

2. 学会発表

- 1) 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爾富宮大酒店、平成 26 年 3 月 12-14 日

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

研究協力者

上海鼎瀚中医クリニック

藤田康介

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

「高齢者における肺炎、COPD の薬物療法に関する研究」

分担研究者 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

研究要旨:高齢者肺炎、COPD における薬物療法ガイドライン作成のための系統的レビューを施行した。初めに、文献データベースとして Medline、Cochrane、医中誌を選択し、Key word として肺炎、COPD、薬物療法、副作用、薬物有害事象、予防効果を入力し関連する文献の選択を行った（一次選択）。次に、一次選択された文献のタイトル、サマリー等を査読し、最終的に有用な文献の絞り込みを行った（二次選択）。その後、採択された文献を系統的にレビューして構造化抄録を作成し、高齢者肺炎ならびに COPD 治療薬の有益性ならびに有害事象等を明らかにした。その結果、医中誌では肺炎 62 件、COPD 59 件（計 121 件）が、Medline では肺炎 69 件、COPD 154 件（計 223 件）が、Cochrane データベースでは計 102 件の文献が一次選択され、このうち 32 件が二次選択された。結果として、COPD 患者での吸入ステロイド/長時間作用性 β 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誤嚥性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

A. 研究目的

薬物有害事象は高齢者における緊急入院の重要かつ予防可能な要因の一つである。本研究では、高齢者における薬物療法ガイドライン改訂のため、不適切薬剤投与や薬剤有害事象をキーワードに文献データベースを用いてエビデンスの収集を行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

①MEDLINE 検索期間 1972 年 1 月 1 日～

2013 年 6 月 30 日

言語：日本語、英語。種：ヒト（高齢者）に限定。研究デザイン：疾患により設定

②Cochrane 1992 年～2013 年

言語：データベースの機能上、言語の指定不可

種：高齢者に限定。研究デザイン：限定なし

③医学中央雑誌 1972 年 1 月 1 日～2013 年 6 月 30 日 言語：日本語、英語 種：ヒト（高齢者）に限定 研究デザイン：限定なし

②MEDLINE 検索期間 1972 年 1 月 1 日～ 2. 対象疾患

肺炎およびCOPDを対象疾患とした。

3. 文献検索

①Research Question の設定

COPDおよび肺炎の薬物療法に関して、薬物の有効性および有害事象 (Adverse drug event) を"outcome"とした Research Question(RQ)を設定した。

②Key words の選択

COPD関連の key words として疾患名および高齢者に加えて薬物療法、薬剤名、有効性、安全性、予防策を選定した。肺炎についての key words は上記以外の RQ と共通のものとした。

③検索

Key words に基づいて検索式 (高齢者 X 疾患名 X 薬物療法 X 薬剤名 X 有効性 X 安全性 X 予防策) 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タイトルならびに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と考える。

C. 研究結果

呼吸器領域では医中誌では肺炎62件、COPD59件(計121件)が、Medlineでは肺炎69件、COPD154件(計223件)が、Cochrane データベースでは計102件の文献が1次選択された。このうち3

2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5つが設定された。

RQ1 COPD治療薬の長時間作用性 β 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?(文献1、7、11、15、27)

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?(文献6、12、16、19、28)

RQ3 COPD治療薬の長時間作用性抗コリン薬LAMAの副作用は?(文献3、4、9、10、14、18、20)

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(文献2、25)

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?(文献2、5、21、24、30)

上記のRQに従い、構造化抄録を作成した(別添資料参照)。構造化抄録32文献のうちCOPD関連は21文献(内訳:エビデンスレベルIは0件、レベルIIは17件、その他4件)で、肺炎関連は11文献(内訳:エビデンスレベルIは2件、レベルIIは5件、その他4件)であった。

結果として、COPD患者での吸入ステロイド/長時間作用性 β 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。

D. E 考察ならびに結論

これまで、高齢者に対して回避もしくは慎重に投与すべき薬剤のリストが掲載されているが⁽¹⁻³⁾、近年、新たな薬剤の開発ならびに上市が目覚ましく改訂が重要である。これらの薬剤の管理を徹底する事で高齢者の薬物有害事象による入院を減らせる可能性が示唆される。

F. 参考文献

- 1) 秋下雅弘：高齢者のための薬の使い方。ぱーそん書房，東京，2013
- 2) The American Geriatrics Society 2012 Beers Criteria Update Expert Panel: American Geriatrics Society Updated Beers Criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. J Am Geriatr Soc DOI:10.1111/j.1532-5415.2012.03923.x, 2012.
- 3) 日本老年医学会編：高齢者の安全な薬物療法ガイドライン。メディカルビュー社，2005

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 秋下雅弘：高齢者のための薬の使い方。9、嚥下障害・誤嚥 p 106-110 ぱーそん書房，東京，2013
2. 大類孝「超高齢社会における誤嚥性肺炎の現状」日本老年医学会雑誌 Vol. 50, No. 4 pp458-60. 2013
3. 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」 Geriat. Med.

51(8)：789-793, 2013

4. 大類孝、寺本信嗣 他「嚥下性肺疾患の診断と治療（改訂版）」
5. 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」日本老年医学会雑誌 第50巻（4号）p 458-460, 2013
6. 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」 Geriat. Med. 51(8):839-845, 2013
7. 大類孝「認知症ハンドブック」医学書院 p 311~316
8. 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
9. Niu K, Guo H, Guo Y, Ebihara S, Asada M, Ohru 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].

1 0. Ina K, Hayashi T, Araki A, Kawashima S, Sone H, Watanabe H, Ohru 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.doi:10.1111/ggi.12168.

1 1. Guo Y, Niu K, Okazaki T, Wu H, Yoshikawa T, Ohru 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.doi:pjii:S0531-5565(13)00334-3.10.1016/j.exger.2013.11.0005.[Epub ahead of print]

2. 学会発表

平成 25 年 6 月 5 日 学会一般演題ポスター発表 第 28 回日本老年学会総会および第 55 回日本老年医学会学術集会 大阪国際会議場 「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」 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

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

「高齢者のうつ、不眠、認知症の薬物療法に関する研究」

分担研究者 水上勝義 筑波大学大学院人間総合科学研究科 教授

研究要旨：

「高齢者の薬物治療の安全性に関する研究」において、認知症の行動心理症状（BPSD）、不眠症、うつ病を担当した。担当領域の安全性と効果をアウトカムとし、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。BPSD 領域では、一次選択された 50 件の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 18 件文献を用いて構造化抄録を作成した。不眠症領域では 66 件の文献が一次選択され、このうち 14 件が二次選択された。またうつ病領域では 52 件の文献が一次選択され、このうち 24 件が二次選択された。BPSD に対する抗精神病薬の使用に対しては、ある程度の効果が報告されているが、死亡率や脳血管障害を増加させるリスクとの関連が示唆された。高齢者の不眠症に対する睡眠薬の使用は日中の認知機能の低下や転倒などのリスクとの関連が考えられたが、メラトニン受容体作動薬のラメルテオンはそれらのリスクを軽減させる可能性が考えられた。高齢者のうつ病に対して、三環系抗うつ薬と、SSRI や SNRI などは効果に大差はないと考えられるが、後者は抗コリン症状や副作用による中止のリスクを軽減させる可能性がある。

A. 研究目的

高齢者の精神医学領域において、において認知症とうつ病は 2 大疾病である。BPSD、不眠症、うつ病に対しては、薬物療法がしばしば行われる。前回 2005 年に高齢者における薬物療法ガイドラインが作成されたが、それ以降、新規薬剤が登場し、それらの効果や副作用を加味した新たなガイドラインの作成が必要となった。

本研究は、BPSD、高齢者の不眠症やうつ病領域で用いられる薬剤に関する効果や副作用をアウトカムとし、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 1 月から 2013 年 6 月に出版された英語および日本語文献。

2. 対象疾患

BPSD、不眠、うつ病を対象疾患とした。

3. 文献検索

①Research Question の設定

上記疾患に関して、安全性・有効性を"outcome"とした Research Question(RQ)を設定した。

②Key words の選択

BPSD 関連の key words としては症状名に加えて治療 (treatment)、効果 (effect)、副作用 (adverse effect, adverse event, adverse reaction) を選定した。

不眠症関連の key words は症状以外 BPSD と共通のものとした。

うつ病関連の key words としては疾患名以外 BPSD と共通のものとした。

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。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。

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

BPSD 領域では 50 件の文献が一次選択された。このうち 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 66 件の文献が一次選択された。このうち 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 52 件の文献が一次選択された。このうち 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