

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。

#### D. 考察と結論

BPSD に対する抗精神病薬の使用や不眠症に対する睡眠薬の使用は、いずれも副次事象に対するリスクを考慮し慎重な使用が必要である。高齢者のうつ病に対しては、SSRI や SNRI が三環系抗うつ薬より比較的安全と考えられる。

#### E. 研究発表

##### 1. 学術論文

1. 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
2. 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
3. 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.
4. 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
5. 水上勝義 : アルツハイマー病と漢方薬. Brain Medical, 25: 29-33, 2013.
6. 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

7. 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
8. 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
9. 水上勝義：薬剤性せん妄. 精神科治療学, 28: 1005-1009, 2013
10. 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

## 2. 著書

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

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

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

## 2. 学会発表

### シンポジウム

- 1) 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
- 2) 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
- 3) 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

## 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。

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

「高齢者における排尿障害の薬物療法に関する研究」

分担研究者 堀江重郎 順天堂大学大学院医学研究科泌尿器外科学 教授

研究要旨：

高齢者の排尿症状の改善と安全性をアウトカムとした排尿機能関連および安全性の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。排尿障害領域では 207 件の文献が一次選択され、このうち 50 件が二次選択された。αブロッカー、抗コリン剤、PDE5 阻害剤などの排尿障害治療薬の高齢者に対する使用に際して、排尿障害の改善および安全性が示された。また一部の排尿治療薬が高齢者の QOL を改善させる事、多剤処方を改善させる可能性も示された。

A. 研究目的

本邦においては年々高齢化が進み、平成 24 年度の総人口に占める 65 歳以上人口の割合は 24.1%となっている。また、その半数は 75 歳以上の後期高齢者が占めており、今後もその傾向は続き、頻尿や尿失禁などの排尿障害は加齢と共に増加の一途をたどる。高齢者の病態は若年者とは異なるという認識が高まり、老年症候群として注目されており、この内容は日本老年医学会より“高齢者に対する適切な医療提供の指針”として示されている。

高齢者ではこれらのような加齢現象とともに、一人の患者が多数の疾患を持つため循環器疾患や脳神経疾患に起因する排尿障害や多薬剤処方となる事に留意が必要である。薬剤投与数が 5 種類以上になると転倒リスクが上昇すると報告されている。高齢者ではこれらを念頭に治療を行って行く必要がある。

本研究は、排尿回数や尿意切迫感をアウトカムとした高齢者における排尿障害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

前立腺肥大症、下部尿路症状、過活動膀胱を対象疾患とした。

## 3. 文献検索

### ①Research Question の設定

上記疾患に関して、排尿症状の改善および安全性を"outcome"とした Research Question(RQ)を設定した。

### ②Key words の選択

排尿障害関連の key words としては疾患名に加えて高齢者を選定した。高齢者は65歳以上と定義し、さらに75歳以上を後期高齢者と定義した。

### 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

排尿障害領域では207件の文献が一次選択された。このうち50件が二次選択され、構造化抄録作成の対象となった。リサーチクエスチョン(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 $\alpha$ 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 $\beta$ 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)。

#### D. 考察と結論

RQ1 下部尿路症状を有する高齢者への $\alpha$ 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）

- $\alpha$ 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。
- $\alpha$ ブロッカーのうち、 $\alpha$ 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？（4文献）

- 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。
- $\alpha$ 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？（8文献）

- $\alpha$ 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？（26文献）

- 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？（7文献）

- 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？（3文献）

- 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？(2文献)

- 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。

今回の検討により、高齢者の排尿障害に対しても $\alpha$ 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及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。

E. 研究発表

1. 論文発表

2. 学会発表

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

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

「介護施設の薬物療法に関する研究」

分担研究者 神崎恒一 杏林大学医学部高齢医学 教授

研究要旨：

介護施設における薬物療法に関して、Cochrane、MEDLINE および医学中央雑誌の文献について必須 Keywords（高齢者、介護施設、Nursing homes）に加え、次の6つの Keywords：薬物有害事象、Adverse drug events（略語：ADEs）；不適切な薬剤処方、Potentially Inappropriate medication use（略語：PIM）；Beers criteria；多剤、Polypharmacy、STOPP criteria、START criteria を設定しキーワード検索を行った（一次検索）。次いで、タイトル・抄録・本文査読を行い、最終的に、MEDLINE：63 文献、Cochrane：8 文献、医学中央雑誌：11 文献を抽出した（二次検索）。リサーチクエスト（RQ）として、RQ1：介護施設での薬剤服用状況、RQ2：介護施設での不適切薬剤投与状況と頻度の高い薬剤、RQ3：不適切薬剤投与と outcome（薬剤有害事象）との関連、RQ4：薬剤有害事象を減らす介入試験、RQ5：介護施設における認知症患者の向精神薬の投与の如何を設定、エビデンスレベル I の7 文献と比較検討した。RQ に耐えうる文献が散見され一定の解答が得られたが、将来のメタアナリシスのためのさらなるエビデンスレベルの高い研究の蓄積が期待される。

A. 研究目的

本分担研究では、高齢者の安全な薬物療法ガイドライン改訂のうち、介護施設における薬物療法に関するエビデンスレベルの研究を調査し、ガイドラインを作成することにある。特に、介護施設入所者は、高齢かつ多くの合併症を抱え、薬剤の多剤併用の影響を受けやすい群であり、不適切薬剤投与

(Potentially Appropriate Medication: PIM) や薬剤有害事象 (Adverse Drug Event: ADE) をキーワードに文献データベースを用いてエビデンスレベルの高い文献収集を行った。今年度はキーワード検索により一次選択し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

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。

①Cochrane 1972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

②MEDLINE 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

③医学中央雑誌 年代 1983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：症例報告を除く

2. 文献検索（図1・図2）

①Research Questionの設定

介護施設での高齢者の服薬状況、多剤併用、薬物有害事象をもとに、入院や死亡を outcome とした、また適切や薬剤処方への介入を Research Question (RQ) として設定した。

②Key words の選択

必須キーワードを 高齢者、介護施設、Nursing homes とし、次の6つの Keywords を設定した。

Keyword 1: 薬物有害事象、Adverse drug events（略語：ADEs）

Keyword 2: 不適切な薬剤処方、Potentially Inappropriate medication use（略語：PIM）

Keyword 3: Beers criteria

Keyword 4: 多剤、Polypharmacy

Keyword 5: STOPP criteria

Keyword 6: START criteria

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。

はじめに、

i) 検索1：“介護施設 or nursing homes” X

“keyword1” or “介護施設 or nursing homes” X

“keyword2” or “介護施設 or nursing homes” X

“keyword3” …

の検索式で、

次いで、

ii) 検索2: 高齢者 X “介護施設 or nursing homes” X “薬物有害事象関連キーワード (keyword1 or keyword2)” X “keyword 3 or 4 or 6 or 7) の検索式で文献検索を行った。

文献検索のフローチャートと Key words 設定は図1、図2に示す。

### 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。

### 5. 解析

作成した構造化抄録をもとに、英文文献のエビデンスレベル I~IV (エビデンスレベル V, VI を除く) の研究を抽出し、設定した Key words から派生するその他の重要な研究カテゴリーを、IBM SPSS Text Analytics for Survey 4.01 を用いたテキストマイニングにより介護施設における薬剤使用の研究状況の推定を行った。

(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

### 1. 検索結果

図1の検索のフローチャートのごとく文献検索を行い、MEDLINE: 76 文献、Cochrane: 18 文献、医学中央雑誌: 51 文献を抽出した。薬剤有害事象の keywords を必須にすると、医学中央雑誌からは検索2では文献が検索されないため、検索1を採用した(図1、図2)。

さらに、タイトル・抄録査読、次いで本文査読を経て、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。

### 2. 構造化抄録作成とエビデンスレベル (図3)

MEDLINE、Cochrane からはシステマティックレビューを含む、エビデンスレベルの高い研究が検索されたが、邦文文献ではエビデンスレベル I~III に相当する文献は1件も検索されなかった(図3)。

### 3. IBM SPSS Text Analytics for Survey 4.01 による解析

作成した構造化抄録をもとに、エビデンスレベルの比較的高い、英文論文 64 件 (I~IV)、テキストマイニングを行った。

#### ① 抄録からの重要カテゴリーの抽出

まず、文献の抄録のテキストマイニングから他の重要なキーワードが浮かび上がってきた(図4)。Dementia といった疾患に関する語、psychotropic Drug といった施設介護者に多く使われる可能性があつて、有害事象や、poor outcome につながる薬剤に関するエビデンスのある研究が検索されたことが明らかになった。また研究デザインも、横断研究の他、前向き研究、一部介入研究も該当していた。

#### ② 設定 keywords から浮かび上がる関連研究の現状

次いで、分担研究者らが構造化抄録作成の際に記入した研究目的を元に、設定 keywords から派生する、介護者の薬物療法に関する現状を解析した。研究目的の欄は、対象と行ったことと結果が端的にわかる簡潔な文章を心がけ、重要単語は日本語と英語を併記した。

まず、Keyword1 薬物有害事象: Adverse drug events に関連する研究は、薬剤投与と不適切薬剤療法との関連の域を出ておらず、特に頻度ではなく前向きのインシデントや、アウトカムを目的にした研究が少ないことが推定された(図5)。

次いで、不適切薬剤投与に関わる Keywords、また多剤併用に関する研究であるが、これも不適切薬剤投与を防ぐシステムによる介入研究や薬剤投与の削減による経済効果に関する研究は多くないことが推定された。

#### ③ 本分野でのエビデンスレベル I の研究の現状

今回の検索で7件のシステマティックレビューが検索されたが、多くが種々の理由(スタディーデザインが一致しない、必要なデータの不備など)でメタアナリシスができておらず、narrative review と呼んだほうがふさわしいかもしれない。しかし、これらのレビューが対象としている研究は、主に RCT の介入研究をまとめており、概して質が高い(図6)。

#### ④ 重要文献の解説 (添付資料参照)

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(文献 DEF02124、文献 DEF02136)、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(文献 DEF02124、文献 DEF02136)、RQ3 不適切薬剤投与と outcome (薬剤有害事象) との関連は?(DEF02119)、RQ4 薬剤有害事象を減らす介入試験は存在するか(DEC00059、



DEC01461、DEC01585)、RQ5 介護施設における認知症患者の向精神薬の投与の如何 (DEC00063)。それぞれの RQ に対するレビュー文献は図 6 のとおりである。

#### D. 考察と結論

設定した RQ に対し一定の解答が得られるエビデンスレベルの研究が検索されたが、将来のメタアナリシスのためのさらなるエビデンスレベルの高い介護施設高齢者の安全な薬物治療のための介入研究の蓄積が望まれる。

#### E. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) 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—。日本老年医学会雑誌 51 (2): 2014. In press.
- 2) Koji Shibasaki, Sumito Ogawa, Shizuru Yamada, Katsuya Iijima, Masato Eto, Koichi Kozaki, Kenji Toba, Masahiro Akishita and Yasuyoshi Ouchi: Association of decreased sympathetic nervous activity with mortality of older adults in long-term care. Geriatr Gerontol Int 14: 159-166, 2014.
- 3) Tanaka M, Nagai K, Koshihara 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.
- 4) Kumiko Nagai, Shigeki Shibata, Masahiro Akishita, Noriko Sudoh, Toshimasa Obara, Kenji Toba, Koichi Kozaki: 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(2): 365-370, 2013.
- 5) Masahiro Akishita, Shinya Ishii, Taro Kojima, Koichi Kozaki, Masafumi Kuzuya, Hidenori Arai, Hiroyuki Arai, Masato Eto, Ryutaro Takahashi, Hidetoshi Endo, Shigeo Horie, Kazuhiko Ezawa, Shuji Kawai, Yoza Takehisa, Hiroshi Mikami, Shogo Takegawa, Akira Morita, Minoru

Kamata, Yasuyoshi Ouchi, Kenji Toba. : Priorities of Health Care Outcomes for the Elderly. JAMDA 14: 479-484, 2013.

- 6) 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.
- 7) 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.
- 8) 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.

##### 2. 学会発表

- 1) 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. 25.
- 2) 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.
- 3) 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票の活用. 第 55 回日本老年医学会学術集会, 大阪, 2013. 6. 6.
- 4) 神崎恒一: 認知症医療連携～薬剤師に求めること～. 西部薬剤師会講演会, 東村山, 2013. 10. 27.

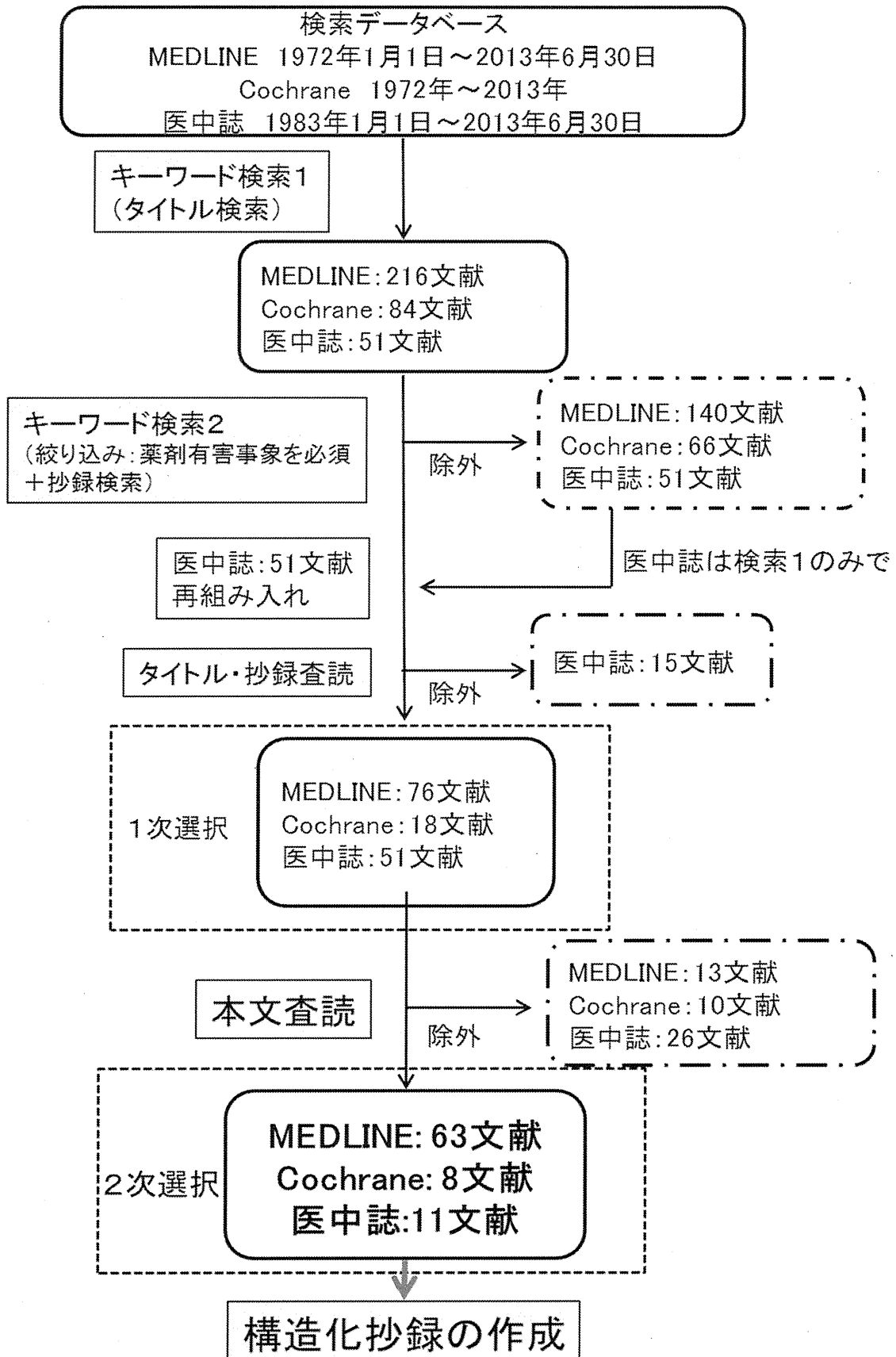
#### F. 知的財産権の出願・登録状況

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

杏林大学医学部高齢医学 松井敏史

図1: 文献検索のフローチャート



## 図2: キーワード検索

必須キーワード: 高齢者、介護施設(Nursing homes)

キーワード1: 薬物有害事象(Adverse drug events : ADES)

キーワード2: 不適切な薬剤処方

(Potentially Inappropriate medication use : PIM)

キーワード3: Beers criteria

キーワード4: 多剤併用(Polypharmacy)

キーワード5: STOPP criteria

キーワード6: START criteria

### キーワード検索1(タイトルのみのキーワード検索)

主題: 高齢者、介護施設

“介護施設(Nursing homes)” AND “キーワード1”

or

“介護施設(Nursing homes)” AND “キーワード2”

or

介護施設(Nursing homes)” AND “キーワード3”...

注1: 薬物処方・薬物利用・医療過誤をキーワードに追加

### キーワード検索2(絞り込み+抄録検索)

薬害有害事象(キーワード1、2)を必須キーワードに

“高齢者”

AND

“介護施設(nursing homes)”

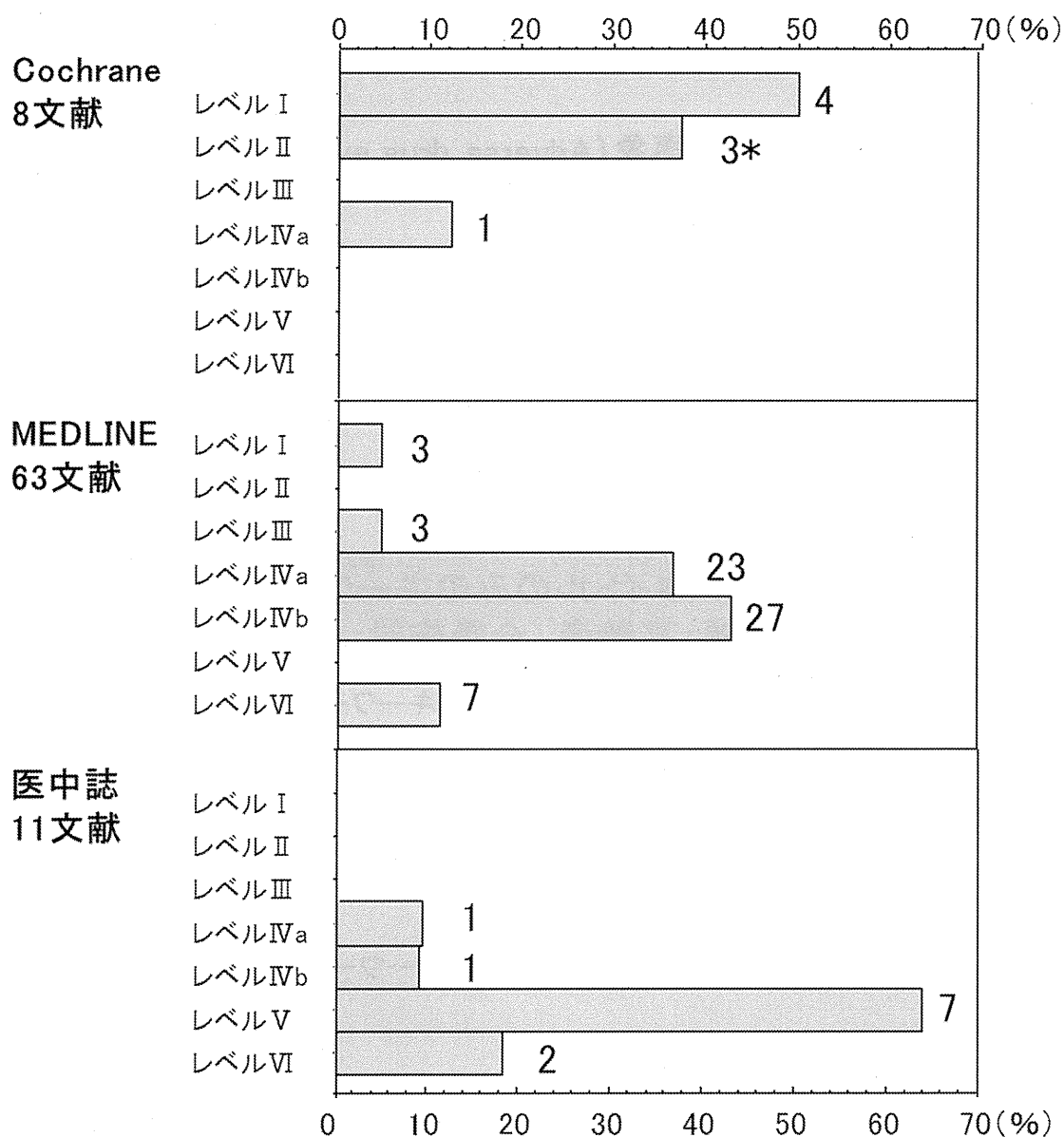
AND

“薬物有害事象関連キーワード(キーワード1、2)”

AND

“キーワード3 or 4 or 5 or 6”

図3. 各検索文献のエビデンスレベル



- [レベル I : システマティック・レビュー/メタアナリシス]
- [レベル II : 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]
- [レベル IVa: 分析疫学的研究:コホート研究]
- [レベル IVb: 分析学的研究:症例対照研究, 横断研究]
- [レベル V : 記述研究(症例報告やケースシリーズ)]
- [レベル VI : 患者データに基づかない, 専門委員会や専門家個人の意見]

図4. 英文文献(エビデンスレベルI~IV: 64文献)の抄録のテキストマイニングによる関連キーワードの抽出と相関 (IBM SPSS Text Analytics for Survey 4.01)

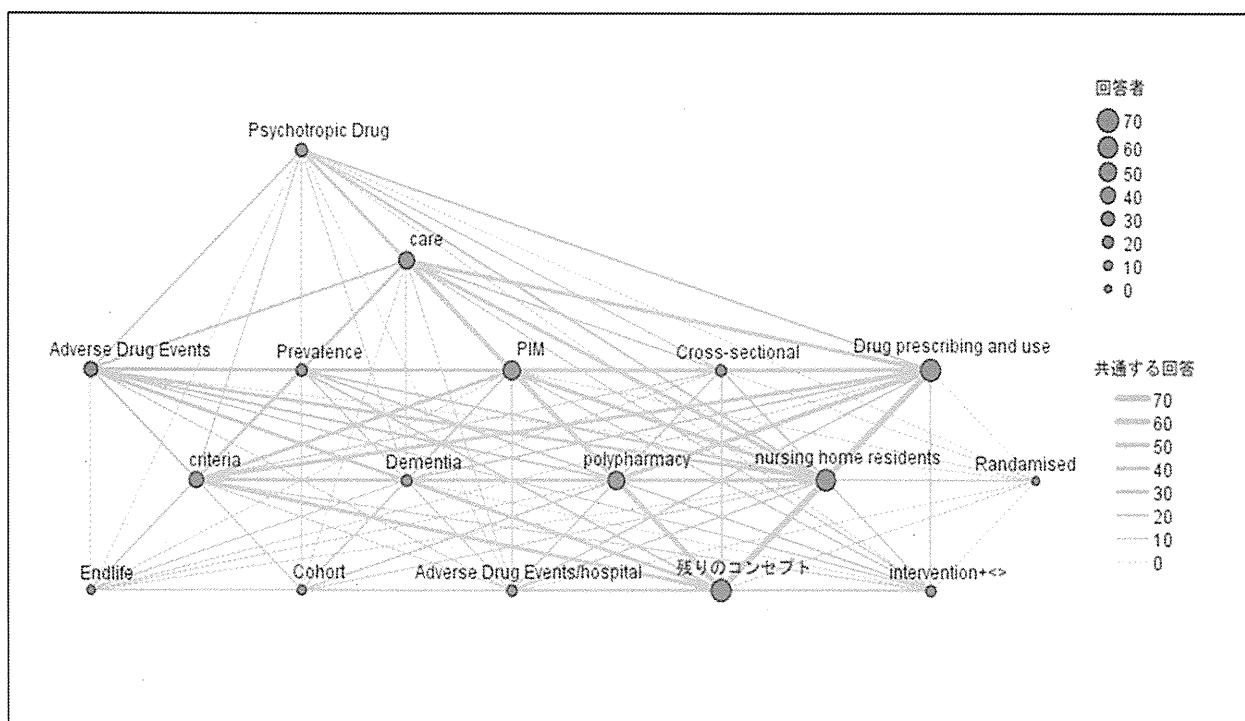
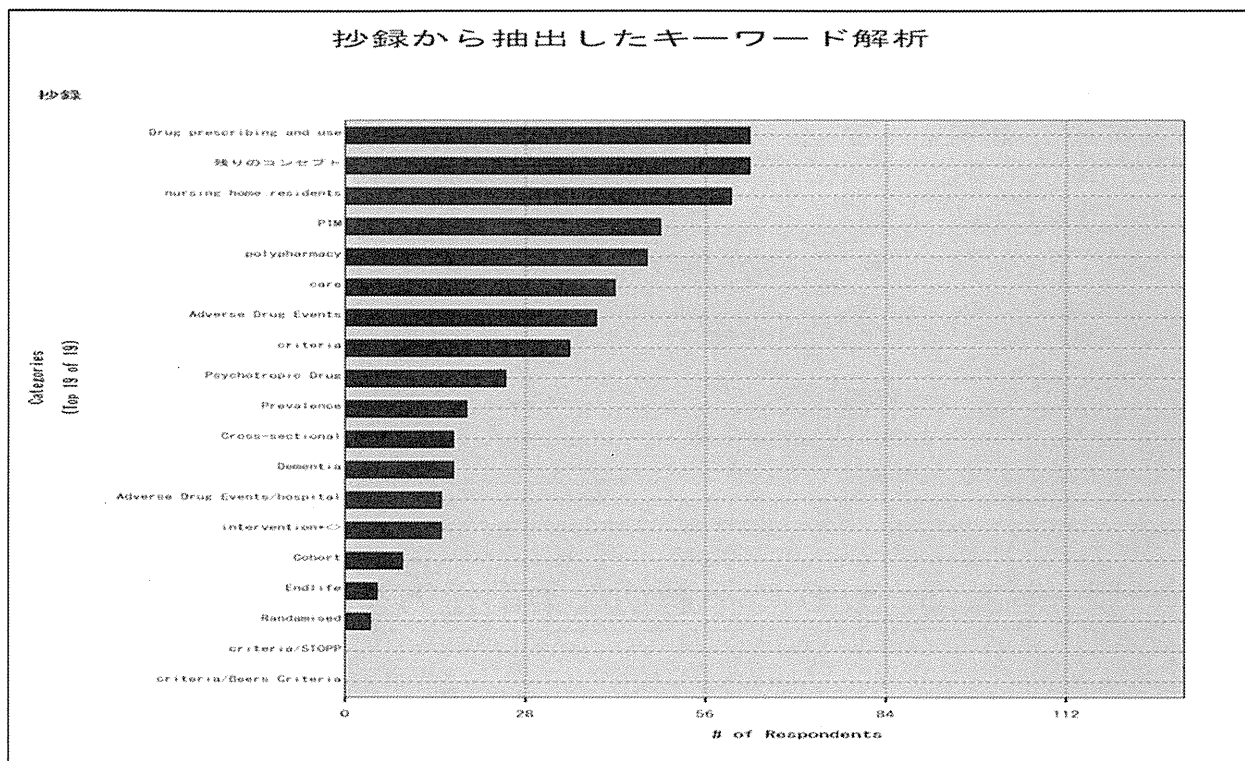
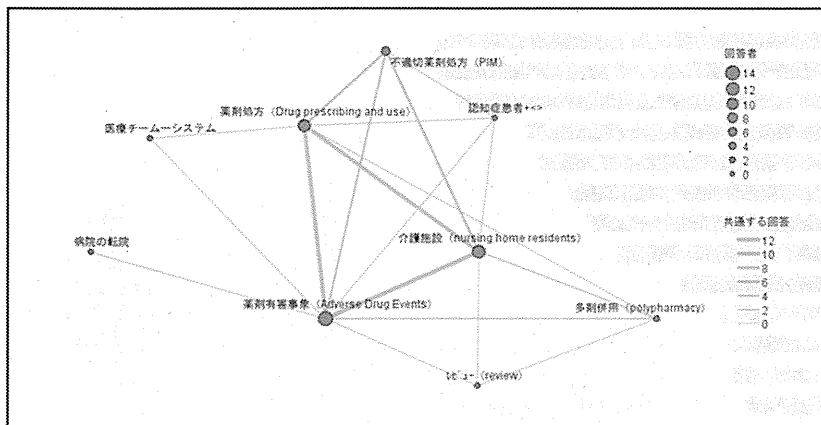
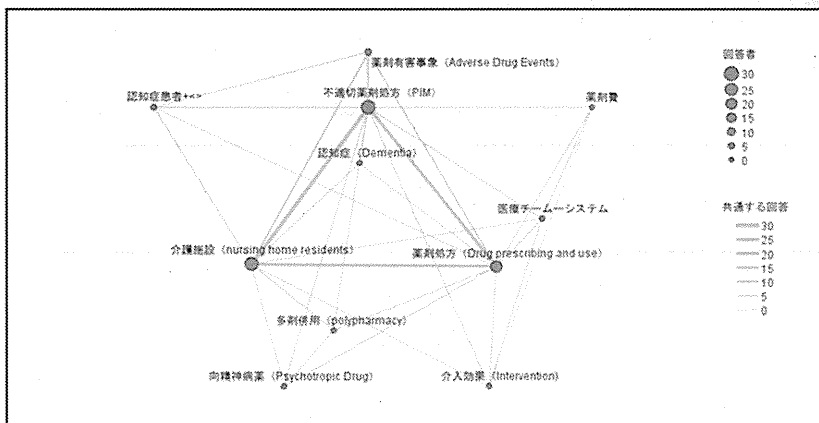


図5: 構造化抄録作業の研究目的入力項目のテキストマイニングによる介護施設における薬剤使用の研究状況の推定 (IBM SPSS Text Analytics for Survey 4.01)

キーワード1: 薬物有害事象を取り巻く研究状況



キーワード2、3、5、6、: 不適切な薬剤処方を取り巻く研究状況



キーワード4、: 多剤併用を取り巻く研究状況

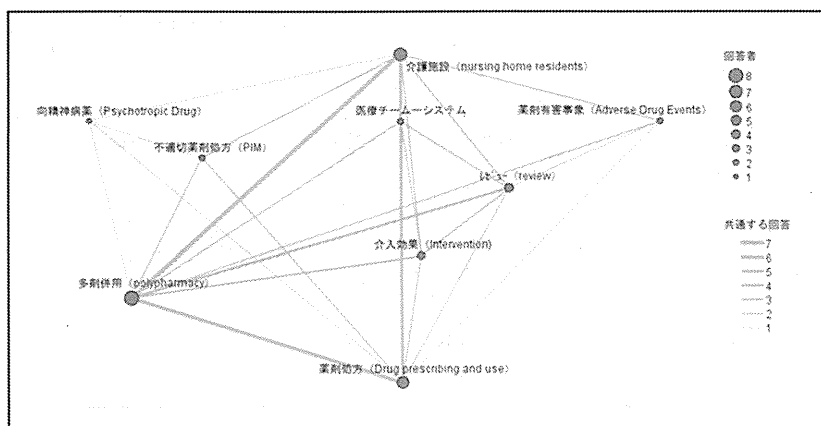


図6: 介護施設と安全な薬剤使用に関する  
システマティックレビューの現状

システマティックレビューの概要  
介護施設での薬剤服用状況に関するレビュー

(文献DEF02124: Ruggiero C, et al. Inappropriate drug prescriptions among older nursing home residents: the Italian perspective. *Drugs & aging*. 27;9:15-30, 2009.) (文献DEF02136: Furniss L, et al. Medication use in nursing homes for elderly people. *International journal of geriatric psychiatry*. 13;7: 433-9, 1998.)

介護施設での不適切薬剤投与状況と頻度の高い薬剤に関するレビュー (文献DEF02124) (文献DEF02136)

不適切薬剤投与とoutcome(薬剤有害事象)との関連についてのレビュー

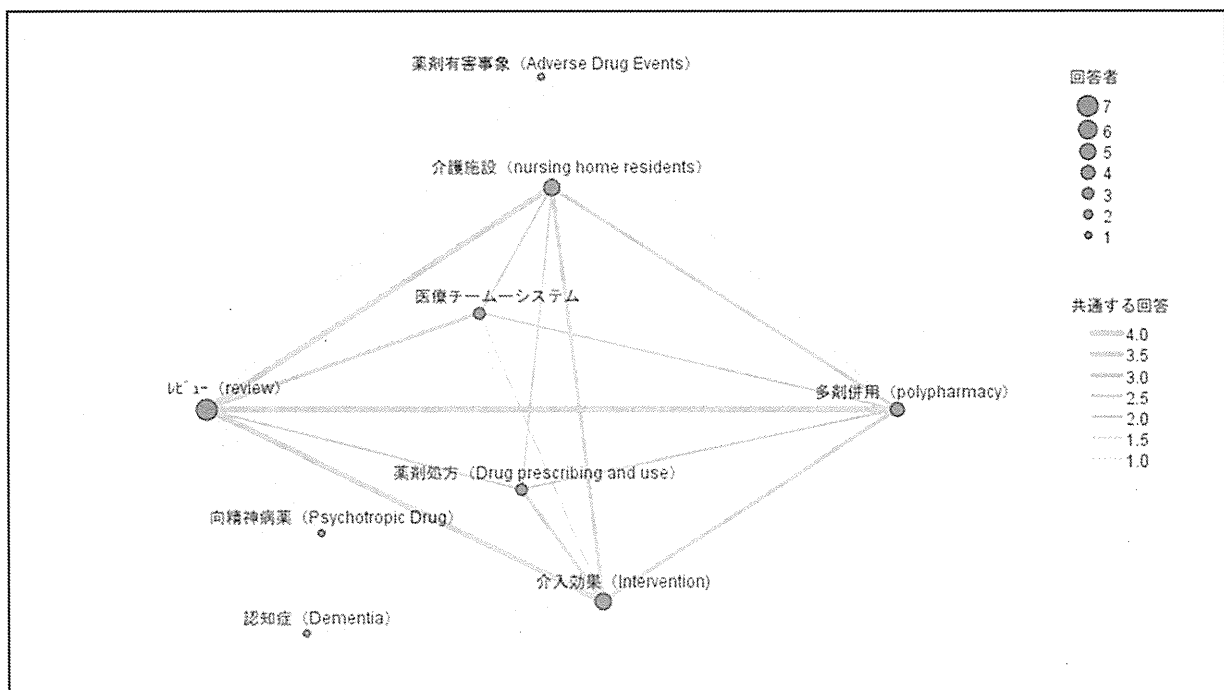
(DEF02119: Tamura BK, et al. Outcomes of polypharmacy in nursing home residents. *Clinics in geriatric medicine*. 28;2: 217-36, 2012.)

薬剤有害事象を減らす介入試験に関するレビュー

(DEC00059: Patterson SM, et al. Interventions to improve the appropriate use of polypharmacy for older people. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2012.) (DEC01461: Alldred D, et al. Interventions to optimise prescribing for older people in care homes. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2013.) (DEC01585: Loganathan M, et al. Interventions to optimise prescribing in care homes: systematic review (Structured abstract). *Age and Ageing*. 40;2: 150-162, 2011.)

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に関するレビュー

(DEC00063: Declercq T, et al. Withdrawal versus continuation of chronic antipsychotic drugs for behavioural and psychological symptoms in older people with dementia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2013.)



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  
(文献DEF02124)

目的: 'nursing homesでの不適切薬剤投与(不適切薬剤投与(inappropriate drug prescriptions:PIDP)のレビュー。

対象: 'nusing homes患者を対象としたレビューと、イタリアUmbriaの40のnursing homes496名に関するPIDPの頻度に関する予備研究。

エンドポイント:

1. USとカナダにおけるnursing homesのPIDP
2. Intermediate care facilitiesとVeterans Affairs ResidentsにおけるPIDP
3. 在宅患者とnursing homes入居者でのPIDPの比較
4. Drug Prescription Guideline実施の効果
5. nursing homesでのPIDPに関するコンセンサス
6. ヨーロッパのnursing homesにおけるPIDP
7. イタリアのnursing homesにおけるPIDP、予備研究

主な結果:

'PIDPの多くはBeers criteriaを用いた研究が多い。USおよびカナダのnursing homesでのPIDPの頻度は高く、15%~55%である。intermediate care facilitiesにおいては16%~25%と報告している。これら北米の研究にくらべヨーロッパにおける同様の研究は数が少ないが、PIDPの頻度は同等か高い(18%~70%)。北米およびヨーロッパにおけるcommonなPIDPは、抗精神病薬・抗うつ薬・長期作用型のベンゾジアゼピンである。

PIDPの患者側の要因は、女性・80歳未満・長期入所・低学歴・多剤併用(polypharmacy)・2か所以上の処方者・合併症の数である。精神疾患患者ではPIDPがそうでないものより高い。しかし、アルツハイマー型認知症/認知症はPIDPに対して、理由はわからないが保護的に作用する。

PIDPの環境要因は、ベッド数が多いこと・登録看護師対患者比率が低い(lower registered nurse-to-resident)あるいは看護師の入れ替わりが多いこと(high nurse turnover)である。医療保険ではMedicaid患者はPIDPが多く見える。また、認定看護師のいる施設はPIDPの頻度が低い。

PIDPを減らす介入研究やPIDPの発生率(incidence)を調査した研究は少ないが、USの観察研究で政府による薬剤レビューの規制後にPIDPが減った、あるいは特定の疾患に対する処方の質がよくなったとの報告が、またUKの研究では薬剤師による処方のレビューによりPIDP処方が減ったと報告している。

現時点でのエビデンスでの限界の一つは、多くの研究がBeers criteriaを用いているが、2003年版でもBeers criteriaの薬剤の中には、まだ完全に高齢者で禁忌とされていない薬剤(oxybutinin, amiodarone, nitrofurantoinなど)があり、ヨーロッパでは使われていない多くの薬剤を含んでいる。また、Beers criteriaになくとも、PIDPとしてあげられる事象、たとえば続発性の下腿浮腫に対するループ利尿剤や、心不全や腎不全患者でのNSAIDsなど、がある。



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  
(文献DEF02136)

目的: nursing homesにおける薬剤使用を評価、特に向精神病薬に関して、関心を高めるためのUKに向けた提言。

対象: Medline(1966 to date), Excerpta Medica(1988 to date), International Pharmaceutical Abstracts (IPA)(1970 to date), Pharmline1(1979 to date)データベースを検索。

エンドポイント:

- A. 向精神病薬、B. 抗精神病薬、C. 抗うつ薬および睡眠薬、D. 適応疾患への記述
- E. 向精神病薬の不要な効果
- F. 行動障害 (behavioural disturbance)における抗精神病薬の使用
- G. Omnibus Reconciliation Act 1987(OBRA-87)について
- H. 教育プログラム、I. 向精神病薬以外の薬剤、J. 薬剤師の関与

主な結果:

計239タイトルが検索された。

A. 向精神病薬

USAのnuring homesでは11%から74%の入居者において向精神病薬の処方され、6か月以上にわたる。UKにおいては、あまりデータがないがLunnらによれば26%の患者が中枢神経系の薬剤を使用しており、オーストラリアのデータでは、59%と報告。

B. 抗精神病薬

抗精神病薬の使用は、USAでは20%から50%と幅があり、オーストラリアでは27%と報告している。最近ではMcGrathらが24%、Passmoreらが19%と英国Belfastのnursing homesでの調査を報告している。

C. 抗うつ薬および睡眠薬

抗うつ薬はしばしば過小使用されている。使用頻度は6%から15%である。うつ症状の頻度は12%から32%とばらつきがあるが、Bassaらは、privateのnursing homesでの睡眠薬の使用が25%に対して、hospital continuing careでは8%であったと報告している。オーストラリアでは同様に27%の使用頻度と報告している。

D. 適応疾患への記述

向精神病薬を処方されている高齢入居者は精神疾患の記述が十分でない。Beardsleyらは、USAの526nursing homesの調査で、向精神病薬を処方されている182名のうち21%が精神疾患あるいは基質性脳疾患がなく、可能性として十分な疾患の記述がされていないと報告している。Garrardらも、nursing homesでは抗精神病薬を使用する理由の記述が不十分であったとしている。

E. 向精神病薬の不要な効果

多くの研究で抗精神病薬と、不穏・徘徊・尿失禁・転倒との関連をあげている。副作用とのバランスをとりながらの処方が必要で、パーキンソニズム、アカシジア、便秘などの副作用がある。長期使用では遅発性ジスキネジアや大腿頸部骨折のリスク上昇、繰り返す転倒との関連が取りざたされている。また、認知機能低下との関連もある。

## (文献DEF02136) 続き

### F.行動障害 (behavioural disturbance)における抗精神病薬の使用

認知症者のbehavioural disturbanceに抗精神病薬が使われるが、その効果は十分確立していない。Barnsらによるプラセボ研究では、thioridazineおよびloxapineはactive groupでの有用性を報告しているが、薬物の代替療法によってコントロールしうる。Schneiderらによれば、他の抗精神病薬に勝る特定の抗精神病薬は存在しない。もっともBurtonらは、抗精神病薬を飲んでいない患者より飲んでいる患者のほうで、行動異常の解決に結び付き、pacing, 徘徊、objectionable behaviourに改善がみられたと報告している。

### G.Omnibus Reconciliation Act 1987(OBRA-87)について

nursing homesにおける抗精神病薬の過量に対する懸念からOBRA-87が発せられ、ここでは抗精神病薬の使用は明らかに異常精神症状が存在する場合に限られること、不安や徘徊、不眠は適応でないことを明示している。Shorrによる9432名のnursing homes患者の、テネシー州で行われた研究では、OBRAが発効して27%の抗精神病薬の使用が減ったと報告している。夜間スタッフの配置増により抗精神病薬の使用が減っている。他の研究でもOBRA発効後、同様の結果となっている。

### H.教育プログラム

USAの連邦規則は抗精神病薬の不適切使用に対しペナルティを課しているが、行動異常に対しどのように対処するかの方策は示していない。2つの教育プログラムについて検討した研究があるが、両者とも抗精神病薬の使用を減らし、入居者の機能悪化もなかったと報告している。しかし、これらの薬剤の中止でうつ症状が悪化した例もある。Rayらによる研究では医師への教育では抗精神病薬の使用に効果がなかったと報告している。

### I.向精神病薬以外の薬剤

南アイルランドのnursing homesの研究によると、平均投与薬剤は4(1-14)剤、41%以上が5剤以上であった。これらの薬剤数はUSAよりも少ない。Beersらによれば平均6-7剤である。Beersらはさらに進めて、不適切薬剤(inappropriate medication)の同定をした。かれらによると居住者の40%が少なくとも一剤の不適切処方を受けていると報告している。これらの薬剤には、降圧剤、H2阻害薬、抗生剤、鎮痙剤が含まれる。

### J.薬剤師の関与

USAでは、すべてのnursing homesは相談する薬剤師を雇う法律があり、毎月処方薬剤をチェックしている。そうした薬剤師は全米で5000名になり、American Society of Consultant Pharmacistsという協会を作っている。彼らは薬剤に対して種々のアドバイスをを行うが、医師が薬剤師の勧めに同意する率は高く、60%から81%になる。Thompsonが記述していることは、臨床薬剤師が薬剤管理に全責任を負った場合、致死率・疾病率いずれも改善し、平均2剤の投与薬剤減少につながるのとことである。薬剤費の削減につながる。しかしこれらの研究の欠点は、コントロールをおいていないことと反対した患者のアウトカムの結果を使わないことである。UKでは、薬剤師の役割は薬剤の供給と記載事項や在庫に関しての基本的なアドバイスである。この問題点は薬剤相互作用や過量に関する対応が、(スクリーニングではなく)問題反応性にしか生じないことである。この状況は北ヨーロッパでも同じである。しかし、薬剤師からの薬剤アドバイスにかかりつけ医は73%同意し、14%の薬剤コスト削減につながったとCorbettらは報告している。したがって、薬剤師のこうした関与はcontinuous baseで行われるべきである。

結論 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では大事な問題である。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？ (DEF02119)

目的: 'nursing homeにおける多剤療法のoutcomesに関するreview

対象: 電子データベース (MEDLINE 1990年～) の英語文献を、次のキーワード:  
polypharmacy, medication, nursing home, long-term care, adverse effects, mortality,  
death, hospitalization, falls, cost、で検索。

エンドポイント:

多剤投与と、1.Potentially inappropriate drugs (PID)、2.Adverse drug events (ADEs), Drug-drug interactions (DDI)、3.転倒・骨折、4.入院と死亡、5.医療費、との関連。

主な結果:

1. 多剤療法はPIDに関係。Dhallらのnursing homesの44,562人の検討では、BeersのクライテリアでPIDを分類。薬剤が多くなればなるほどPIDが増加し、9種類以上の薬剤を服用する群は1剤～3剤服用群に比べて3.5倍のPIDとの結果。多剤療法とPID(Dhallら): 1.9 or >9 剤 vs. 1-3剤 (odds ratio, 3.5; 95% CI 3.2-3.8)

2. 多剤療法はADEsやDDIに関係。Ruthsらの1354人の検討では、投与薬剤数とADEs数は正の相関。Hosia-Randellらの1987人の検討では、DDIにさらされる患者は9剤以上の薬剤を服用しており、特にクラスD(避けるべき相互作用)の58.3%を占めると報告。服用薬剤数とADEs数(Ruthsら):  $r=0.14$ ;  $p<0.0001$

3. 多剤療法は転倒・骨折に関係。Baranziniらの221人の検討では、7剤以上の多剤と転倒関連の外傷との関連はないものの、抗不整脈薬あるいはパーキンソン病治療を行っている多剤療法者で転倒関連の外傷が増えると報告。しかし、その他の研究では結果は一致せず、関係ないとの報告もある。多剤療法(7剤以上)と転倒外傷数(baranziniら)  $p=0.50$ ; 多剤療法+抗不整脈薬あるいはパーキンソン病治療薬と転倒外傷数  $odds\ ratio\ 4.4$ ; 95% CI 1.21-15.36,  $p=0.024$ 。

4. 多剤療法は入院と死亡に関係。Dedhiyaらの7594人の検討では、1年あたりの投与薬剤数は入院事象に関係するものの、と死亡率は減らしたと報告。多剤療法と入院(Dedhiyaら)入院事象に関して1-10剤/年の患者と比べて、11-15剤/年(odds ratio 1.28, 95% CI 1.04-1.57,  $p=0.018$ ), 16-20剤(OR 1.46, 1.19-1.81,  $p<0.001$ ), 20剤超(OR 1.63, 1.32-2.02,  $p<0.001$ )。死亡率に関して、1-10剤/年の患者と比べて、11-15剤/年(odds ratio 0.75, 95% CI 0.66-0.86,  $p<0.001$ ), 16-20剤(OR 0.76, 0.66-0.88,  $p<0.001$ ), 20剤超(OR 0.75, 0.65-0.87,  $p<0.001$ )

5. 多剤療法と医療費に関してnursing homesでは最近の研究はないが、薬剤費のnursing homesに占める割合は高く、年々上昇し、おそらく関係がある。

nursing homesにおいて多剤療法はADEsやDDIs、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 (DEC01585)

目的: 'care homesでの処方をも最適化する介入の効果に関するシステマティックレビュー

対象: 1990年から2010年4月までのMEDLINE、EMBASE、International Pharmaceutical Abstracts、Cochrane Libraryをデータベース検索した。検索語句は、'nursing home', 'residential home', 'inappropriate prescribing', 'educaton', 'intervention'。  
組入基準: 1.ランダム化あるいは非ランダム化比較試験、2. 65歳以上、3. care home settings、4.適切な処方への改善あるいは不適切処方を減らす目的での介入。

### エンドポイント:

care homesでの処方をも最適化する介入の効果。介入の種類は次の4つ。

1. スタッフ教育(処方者 and/of care homeスタッフ;n=8)、
2. 多職種チームによるミーティング(multi-disciplinary team (MDT)meeting)(通常処方Dr.主導で行う`n=3)、
3. 薬剤師による薬剤調査(n=3)、
4. コンピューターによる臨床決定サポートシステム(computerised clinical decision support systems (CDSSs; n=2)。

### 主な結果:

計512研究が同定され、うち16研究が組入基準に該当した。研究はnursing homes, residential homes, long-term care facilities, mixed homesで行われた。これらの研究は次の4グループに分けられた`スタッフ教育(処方者 and/of care homeスタッフ;n=8)、多職種チームによるミーティング(multi-disciplinary team (MDT)meeting)(通常処方Dr.主導で行う`n=3)、薬剤師による薬剤調査(n=3)、コンピューターによる臨床決定サポートシステム(computerised clinical decision support systems (CDSSs; n=2)。各研究は大方質も高く、Downs and Black toolによるscoreでは20点以上であった。2研究は得点が低かったが、ひとつはselectionバイアスによるもの、もう一つは、部分的に制御された前後の研究で交絡があったことによる。メタ解析はアウトカムがまちまちで行えなかった。

#### 1. スタッフ教育による介入

8研究のスタッフ教育による影響を調べたが、6研究で処方の質が改善したと報告した。Fossey(UK)ら、Meador(USA)ら、Ray(USA)らの研究では、抗精神病薬に関して心理社会的ケアトレーニングの効果を検討した。結果、抗精神病薬の使用数、量、使用日数の減少につながった。Eide (Norway)らの報告では、睡眠剤に関して薬剤師主導の教育プログラムを行い、6つの指標のうち1つが改善、21時前に睡眠薬を飲む例が減少、が認められた。スタッフの教育は効果があり、特にacademic outreachに強いエビデンスがある。

#### 2. 薬剤師による薬剤調査の介入

3研究が薬剤師主導の薬剤処方に関する介入の効果を検討した。1研究が統計学的に効果があった。Zermanskyらの検討では、処方の数とタイプに変化があったが、総薬剤数には変化がなかったと報告した。他の2研究では有意な差がなかった。これはアウトカムの設定の問題もある、多剤併用がかならずしも処方の妥当性の判定には適さないかもしれない。

#### 3. 多職種チームによるミーティングによる介入効果

3研究のうち2研究で効果があったと報告。Schmidtらは、Swedish Medical Product Agencyの処方ガイドラインに準拠したMDTを毎月行い、結果抗精神病薬の処方減少につながった。MDTは関連職種のコミュニケーションを改善し、患者ケアをも最適化するのに効果があると思われる。

#### 4. コンピューターによる臨床決定サポートシステム(CDSSs)の介入

2研究のうちひとつでCDSSsに効果があったと報告。Field(CA)らは、CDSSにより腎不全患者の処方の改善につながったと報告。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。