

RQ4 薬剤有害事象を減らす介入試験は存在するか (DEC01461)

目的: 'care homesにおける高齢者の薬剤処方最適化への介入効果

対象: 選択基準 65歳以上の施設入所者 (institutionalised care facilities)が対象。patient-randomised controlled trials (P-RCT)とcluster-randomised controlled trials (C-RCT)研究のシステマティックレビュー。

データベース検索は、Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), The Cochrane Library (Issue 11, 2012); EPOC Group Specialised Register, Reference Manager; MEDLINE, OvidSP(1980 on); EMBASE, OvidSP (1980 on); Ageline, EBSCO (1966 on); CINAHL (Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature), EBSCO (1980 on); International Pharmaceutical Abstracts, OvidSP (1970 on); PsycINFO, OvidSP (1980 on); Web of Science, Conference Proceedings citation Index - SSH (ISI Web of Knowledge)(1990 on); Web of Science, Conference Proceedings citation Index - science (ISI Web of Knowledge)(1990 on)より行った。

検索語は

プライマリアウトカムとして、薬剤有害事象 (adverse drug events);入院事象 (hospital admissions);致死率 (mortality)のいずれかを、セカンダリアウトカムとして、QOL、薬剤関連問題 (medication-related problems); 適切な薬剤投与 (medication appropriateness); 薬剤費 (medicine costs)のいずれかを含む。

最終的に8トライアルを検討。平均年齢は81.2歳 (Furniss 2000)から87.2歳 (Gurwitz 2008)。入居者は女性が多く、59.7% (Crotty 2004a)から77% (Zermansky 2006)。

エンドポイント:

プライマリアウトカム

1. 薬剤有害事象 (adverse drug events)
2研究、Crotty 2004b, Gurwitz 2008で評価。

2. 病院への入院事象 (hospital admissions)
4研究、Furniss 2000, Roberts 2001, Crotty 2004b, Zermansky 2006で評価。

3. 死亡率 (Mortality)
3研究、Furniss 2000, Roberts 2001, Zermansky 2006で評価。

セカンダリアウトカム

1. QOL
該当する研究なし。

2. 薬剤関連問題 (medication-related problems)
6研究で検討。Strikwerda 1994, Claesson 1994, Furniss 2000, Robeerts 2001, Crotty 2004b, Zermansky 2006で。

3. 適切な薬剤投与 (medication appropriateness)
2研究、Crotty 2004a, Crotty 2004bで評価。両者ともMAI (Medication Appropriateness Index)を使用。

4. 薬剤費 (medicine costs)
4研究、Furniss 2000, Roberts 2001, Crotty 2004a, Zermansky 2006で評価。

(DEC01461) 続き Part1

主な結果:

対象の8研究のうち、C-RCTsは、Strikwerda 1994, Claesson 1998, Furniss 2000, Roberts 2001, Crotty 2004a, Gurwitz 2008。P-RCTsはCrotty 2004b, Zermansky 2006。

介入に関しては、薬剤レビューが7研究 (Strkwerda 1994, Claesoon 1998, Furniss 2000, Roberts 2001, Crotty 2004a, Crotty 2004b, Zermansky 2006)、3研究では多面的ケースカンファレンスを行い (Claesoon 1998, crotty 2004, Crotty 2004b)、2研究ではcare homeスタッフに対する教育を行っている (Roberts 2001, Crotty 2004a)。臨床決定サポート技術 (Clinical decision support technology) を用いたもの (Gurwitz 2008)、ステークホルダー (看護師や薬剤師) への (従来医師が行っていた役割に代わって) 新たな専門的役割を導入したもの (Roberts 2001)、薬剤情報の転送 (Crotty 2004b) なども行われた。

初めに6985件が検索され、タイトルと抄録から48件を抽出。詳細に内容を検討し、最終的に、スタディデザイン、対象、介入のタイプいずれをも満たす8件 (13レポート) に対し検討を行った。

プライマリーアウトカム

1. 薬剤有害事象 (adverse drug events)

Crotty 2004bでは、薬剤師の患者転入の際の関与は薬剤有害事象に効果なし (RR=1.05 95%CI 0.66-1.68)。Gurwitz 2008では、臨床決定サポート技術を使用し薬剤有害事象 (adjusted rate ratio 1.06 95%CI 0.92-1.23) あるいは予防可能 (preventable) な薬剤有害事象に効果なしと判定 (adjusted rate ratio 1.02 95%CI 0.81-1.30)。

2. 病院への入院事象 (hospital admissions)

4研究、Furniss 2000, Roberts 2001, Crotty 2004b, Zermansky 2006で評価。

Furniss 2000では、介入群で入所者1人あたりの入院日数の減少 (0.55 vs. 1.26) を報告も、少数で統計解析不可。Roberts 2001では、介入効果なし。Crotty 2004bでは、救急受診と病院への再入院をあわせたものが、フォローアップ中生存していた入所者で解析した場合に、介入群で減少 (RR=0.38 95%CI 0.15-0.99) も、亡くなった入所者を入れると介入効果なし (RR 0.58 95%CI 0.28-1.21)。Zermansky 2006では、入所者あたりの入院回数に差がなし (RR=0.75 95%CI 0.52-1.07)。

3. 死亡率 (Mortality)

3研究、Furniss 2000, Roberts 2001, Zermansky 2006で評価。

Furniss 2000では、介入群で死亡率の減少 (4 vs. 14, p=0.028)。しかし観察期間を考慮に入れると、死亡数は28 vs. 26であった。Roberts 2001では、介入群で亡くなった方の割り合いは改善なく、生存解析 (survival analysis) で介入群で効果ありとの判定 (HR=0.85 95%CI 0.75-0.96)。しかし、clustering effectを考慮に入れると介入効果なし (HR=0.85 95%CI 0.68-0.06)。Zermansky 2006では、死亡数に介入効果なしとの判定 (RR=1.06 95%CI 0.70-1.64)。

セカンダリーアウトカム

1. QOL

該当する研究なし。

(DEC01461) 続き Part2

2. 薬剤関連問題 (medication-related problems)

6研究で検討。Strikwerda 1994, Claesson 1994, Furniss 2000, Roberts 2001, Crotty 2004b, Zermansky 2006。Strikwerda 1994では、122件の薬剤関連問題を報告。結果、9薬剤が中止。4薬剤が減量。最も多かった事象は薬剤相互作用(51.42%)。Claesson 1994では、819件の薬剤関連問題を報告。最も多かった事象は薬剤選択(348.43%)。Furniss 2000では、261の薬剤に関する勧告を行い、92%が担当医師により了解された。結果、144処方の変更につながる。Roberts 2001では、137の薬剤レビューにより54件(39%)で変更が行われたと報告。Crotty 2004bでは、最も多かった問題点は入所によるかかりつけ医の変更と報告。Zermansky 2006では、少なくとも1件の推奨が256名(77%)にあったと報告。

3. 適切な薬剤投与 (medication appropriateness)

2研究、Crotty 2004a, Crotty 2004bで評価。

Crotty 2004aでは、介入群でMAIによる適切薬剤投与が改善と報告(介入群 vs. コントロール群: MAI mean change 4.1 95%CI 2.1-6.1 vs. 0.4 95%CI -0.4-1.2)。Crotty 2004bでは、MAIによる適切薬剤投与は介入群では変化がなかったのに対し、コントロール群では悪化した(MAI変化 2.5, 95%CI 1.4-3.7 vs. 6.5 95%CI 3.9-9.1, $p=0.007$)。

4. 薬剤費 (medicine costs)

4研究、Furniss 2000, Roberts 2001, Crotty 2004a, Zermansky 2006で評価。

Furniss 2000では、介入群で $\$22$ /入所者の減少と報告。Roberts 2001では、 $\$AU16$ /入所者/年の介入群での減少。Crotty 2004aでは、介入による薬剤削減効果なし。Zermansky 2006でも介入による薬剤削減効果なしと報告。

結論:

介入が様々で多岐にわたるため、meta-analysisが出来なかったと解説。よりhigh-qualityな研究の蓄積が必要とコメント。

RQ4 薬剤有害事象を減らす介入試験は存在するか (DEC00059)

目的:高齢者における多剤併用(polypharmacy)の適切な薬剤使用を進める介入効果—システムティックレビュー

対象:選択基準 randomised controlled trials (RCTs)が対象、controlled before and after studiesを含む。患者の80%以上が65歳以上あるいは平均年齢が65歳以上の研究が対象。除外基準 単一疾患による慢性期状態や、短期の多剤併用、たとえば病気の末期や化学療法を受けているがん患者は除外。MEDLINE-OVID<1947->, In-process, Dayly Update>, EMBASE-OVID<1947->, PsyINFOVID<1806->, AARP AgeLine-OVID<1978->, OVID Evidence Based Medicine (EBM) collection, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL); ACP Journal Club; DARE; NHS-EED <全データ>, CENTRAL-Wiley, CINAHL<1980->, The EPOC Specialized Register, Science Citation Index; Social Sciences Citation Index<1975->, Clinical Trials Registryを検索。

検索語は、polypharmacyと関連語(Beer's criteria, over-prescribing, under-prescribing, optimal/suboptimal prescribing, ACOVE (Assessing Care of Vulnerable Elders)で行った。最終的に10のトライアルを検討。高齢者における多剤併用(polypharmacy)の適切な薬剤使用を進める介入効果を検討。10のstudyは、Bucci 2003, Crotty 2004a, Crotty 2004b, Hanlon 1996, Schmader 2004, Spinewine 2007, Tamblyn 2003, Taylor 2003, Trygstad 2005, Trygstad 2009。そのうち、settingsがnursing homesのものは、3トライアル(計8320名)。Crotty 2004a, Trygstad 2005, Trygstad 2009。また、Crotty 2004b(110名)は病院からlong-term careへ転院の際の介入研究であった。

介入は次の4つ。

1. 処方者に向けた教育プログラムなど専門家向け介入、2. 多職種協同(skill-mix changes)のような組織的介入、3. incentiveを与えるような経済面での介入、4. 政府のポリシーや法令の変化など処方に影響を与える介入、適切な処方Beers criteriaあるいはMedication appropriateness index(MAI)によって評価。適切な薬剤数はScreening Tool to Alert doctors to the Right Tool (START) criteriaで評価。

エンドポイント:

プライマリアウトカム 多剤併用(polypharmacy)の適切な薬剤の変化。有効な検査バッテリーで適切処方を評価。

セカンダリアウトカム 薬剤関連の問題(medication-related problems)—薬剤有害事象(adverse drug reactions)、薬剤相互作用(drug-drug interactions)、薬物誤用(medication errors)など、服薬アドヒランス、QOL。

主な結果:

初めに2657件が検索され、タイトルと抄録から139件を抽出。詳細に内容を検討し、55件をさらにデザインの不備等で除外し、別な51件はアウトカムが該当せず同様に除外した。最終的に、スタディデザイン、対象、介入のタイプいずれをも満たす10件に対し検討を行った。

ここでは、対象の4研究について結果と結論を概説する。

1. Crotty 2004a

southern adelaideの10のnursing homesでの研究。介入はmedication reviewと、多職種のケースカンファレンス。介入の結果は3か月後。介入の効果は適切な薬剤投与(MAIで評価)と入所者の行動(Nursing Home Behavior Problem Scaleで評価)で。

結果 介入群でMAIが改善(介入群 MAI mean change 4.1 95%CI 2.1-6.1 vs. コントロール群 MAI mean change 0.4 95%CI -0.4-1.2, $p < 0.000$)。ベンゾジアゼピン系薬剤で削減効果が認められた。行動面の変化はなし。

(DEC00059) 続き

2. Trygstat 2005

North Carolinaのmedicare-dependentのnursing homes 253施設6344名でのcontrolled before and after study(3ヶ月)。90日で少なくとも18調剤を行った患者が対象。コントロール群は参加を表明しなかった施設に設定。介入は薬剤師によるmedication reviewと、薬剤変更の提言。不適切薬剤投与はBeers Criteriaを使用。

結果 薬剤に対する提言に対し、医師は件数の59.8%に同意。薬剤費用も低下。

3. Trygstat 2009

North Carolinaのmedicare-dependentのnursing homes患者5255名でのcontrolled before and after study(3ヶ月)。90日で少なくとも18調剤を行った患者が対象。介入は、前後に90日ずつのbaseline, postintervention期間を設けた。介入の際にはTargeted (value added)のDrug Regimen Reviews (DRRs)を行った。コンピュータのアルゴリズムを用い、5タイプの警告を行いスクリーニングをした。この中にはBeers drug alert (不適切薬剤), Prescription Advantage List (PAL) alerts (推奨薬剤), Clinical Initiatives alerts, duration alerts for specific drugs data (服用期間), therapeutic duplication alerts (重複処方)であった。

結果 21.63ドル/人/月の薬剤費削減につながった。10%で薬剤処方の薬剤調合の変更があり、実質的にはalertsの40%が削減につながった。入院事象の相対リスクに低減効果が認められた(RR=0.84, 95%CI 0.71-1.00)。

4. Crotty 2004b

110名の患者(56名の介入群と54名のコントロール群)が南オーストラリア、アデレードの病院からlong-term residential care facilityへ転院する際に、介入群では、かかりつけ医(family physician)と地域の薬剤師に担当薬剤師がまとめた薬剤情報のサマリーをファックスした。また転院後には元の担当薬剤師がエビデンスに基いた薬剤レビューをコーディネートし、これは転院10日から14日の間に地域の薬剤師が導入した。14日から28日の間に症例検討を元担当薬剤師とかかりつけ医、地域の薬剤師、看護師の間で行った。適切薬剤投与の評価はMAIで行った。

結果 MAIによる適切薬剤投与は介入群では変化がなかったのに対し、コントロール群では悪化した(MAI変化 2.5, 95%CI 1.4-3.7 vs. 6.5 95%CI 3.9-9.1, p=0.007)。また、痛みの悪化、病院の利用に関して保護的に働いた。しかし、薬剤有害事象(adverse drug events)、mobility、behaviors、confusionには差がなかった。病院の利用に関して死亡症例を含めると病院利用に関して両者に差異を認めなかった。結論 施設入所者への薬剤投与への介入は、適切な薬剤投与や薬剤費削減につながるが患者の健康状態の利益に供与するかは不明である。

データを統合し(pooled data)、ランダムエフェクトモデル(random-effects model)を用いて介入効果と95%信頼区間を算出も、施設入所者に関する研究のみではメタアナリシスが困難であった。

「高齢者における GERD および便秘の薬物療法に関する研究」

分担研究者 須藤紀子 杏林大学医学部高齢医学 非常勤講師

研究要旨：

GERD や便秘治療の効果と安全性をアウトカムとした高齢者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。消化器領域では 219 件の文献が一次選択され、このうち 132 件が二次選択された。

便秘については lubiprostone や prucalopride の有効性と安全性が示され、高繊維食や介助者による適切な介入が便秘のリスクを軽減することが示唆された。

GERD については PPI をベースとした step-down 療法の有効性と安全性が示された。さらに、適切な PPI の選択や投与量の検討が再燃のリスクを軽減すること、併存疾患の存在に応じた制酸剤の選択が有害事象予防となる可能性が示唆された。

A. 研究目的

本研究は、GERD や便秘治療の効果と安全性をアウトカムとした高齢者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 1 月 1 日から 2013 年 6 月 30 日に出版された英語および日本語文献。

2. 対象疾患

消化器疾患（GERD・便秘）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、高齢者の GERD および便秘治療の効果と安全性を"outcome"とした Research Question(RQ)を設定した。

②Key words の選択

GERD 関連の key words としては疾患名に加えて proton pump inhibitors,

Histamine 2-receptor antagonists, selective 5-HT4 agonists, functional gastrointestinal disorders を選定した。また、便秘関連 の key words としては疾患名に加えて saline laxatives, stimulant laxatives, chloride channel activators, chinese traditional herbal medicine を選定した。△△についての key words は××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

消化器疾患領域では 219 件の文献が一次選択された。このうち 132 件が二次選択され、構造化抄録作成の対象となった。リサーチクエスチョン(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(別添資料参照)

今回の検討により便秘については、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。

一方 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。

D. 考察と結論

便秘の治療については、久しく新薬のなかった下剤のなかで、lubiprostone (type-2 chloride channels activator) や prucalopride (5-HT4 receptor agonist, 日本未発売)、linaclotide (guanylate cyclase C receptor agonist, 日本未発売) といった新薬のランダム化試験が行われ、その有効性と安全性が示された。また既存の下剤でのランダム化試験としては PEG (polyethylene glycol) 3350 と prucalopride との慢性便秘改善効果についてのランダム化試験はあり PEG3350 の有効性が示されているが、日本では大腸内視鏡検査の前処置薬としてしか認められていない。一方漢方や高繊維食が慢性便秘の症状を改善させ、かつ下剤の使用頻度を減少させることのエビデンスは報告されている。薬物療法の補助となるのが、腹部のマッサージであったり、ナーシングホームでの患者に個別化した下剤の投与法の工夫であったりする。OTC では薬剤師による下剤の管理と助言が便秘の管理に有用であることも報告された。新薬に関する trial 以外は小規模の横断研究がほとんどであり、エビデンスレベルとしては低い。しかし、高齢者の慢性便秘に対する既存の下剤の有効性や費用対効果、有害事象に関する前向きの大規模研究を企画したものやシステマティックレビューを試みたものもあるが、いずれも症例があまり集まらなかったり、方法・質・サンプルサイズ・期間・エンドポイントなどが多種多様のため解析にいたっていないのが現状である。

GERD 治療の中心となるのは制酸剤である。逆流症状や Los Angeles (LA) 分類を組み合わせ、軽症、重症と分けた場合、軽症では H2 receptor antagonists (H2RA) が、重症では Proton pump inhibitor (PPI) が選択される傾向にある。PPI をベースとした step-down による長期維持療法ではだいたい PPI:H2RA=2:1 の割合で選択されるが、高齢者では PPI を選択するケースが多い。とくに食道裂孔ヘルニアや亀背を合併している例、H.pylori 菌陰性でペプシノーゲン (PG) I/II 比が高い胃粘膜萎縮がない (すなわち胃酸分泌が保たれている) と考えられる症例で維持療法に PPI が選択される。PPI には現在日本では omeprazole, lansoprazole, rabeprazole, esomeprazole が処方可能であるが、esomeprazole が最も有効性が高い。一方

rabeprazole は代謝に CYP2C19 が関係しないことから、併用薬の多い高齢者でも使用しやすい薬剤である。剤型としては omeprazole, esomeprazole が比較的小さな剤型で、lansoprazole は口腔内容解錠 (OD 錠) があるが、患者満足度としては OD 錠よりも小さい剤型のものの方が好まれる。ただし嚥下困難例や経管栄養の症例などでは OD 錠が有用と考えられる。PPI は non-erosive GERD (NERD) 症例の治療にも有用である。NERD では六君子湯の併用や PPI 倍量投与などのほうが症状の改善がみられる。また、GERD の食道外症状 (咽喉頭違和感や呼吸器症状) にも PPI で症状改善がみられる。

うっ血性心不全患者では H2RA から PPI に変更することにより心不全症状が増悪する可能性があるため注意が必要である。今回の調査では GERD 治療薬に対する重篤な有害事象は報告されていなかった。

E. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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(2) 365-70, 2013
- 2) Tanaka T, Nagai K, Koshiba 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
- 3) 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
- 4) 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; 老年症候群把握のためのもの忘れセンター予診票の作成と検証. *日老医誌*, in press
- 5) 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

2. 学会発表

- 1) 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
- 2) 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
- 3) 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

- 4) 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・総会 2013.6, 大阪
- 5) 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
- 6) 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
- 7) 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
- 8) 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

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

「高齢者の薬物療法での薬局（薬剤師）の役割に関する研究」

分担研究者 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

研究要旨：

高齢者の薬物療法における薬局の役割（有用性）について、これをアウトカムとした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った。一次選択された文献の中からさらに絞り込み、二次選択された文献を用いて構造化抄録を作成した。115件の文献が一次選択され、このうち82件が二次選択された。退院指導、疑義照会、在宅における薬学的管理、薬剤師外来、Do 処方方の薬剤師管理など様々な場面における薬剤師の関与に対して、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。

高齢者の薬物投与の適正化、多剤投与の削減を目指し、「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、高齢者に対する薬効分類表を用いた多剤投与削減群は2.08剤、Beers criteria 2012を用いた群は0.43剤($p < 0.001$)であり、高齢者に対する薬効分類表を用いることにより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。

A. 研究目的

1. 文献検索

薬局や薬剤師の高齢者に対する薬物療法での有用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を収集し、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する。

2. 高齢者に対する新規多剤投与削減リストの作成と作成に伴う調査研究

高齢者の薬物投与の適正化、多剤投与の削減を目指し、日常診療で使用可能な薬物投与を適正化するリストを作成し、その有用性を検証するための予備調査研究である。多剤投与を克服するため、米国における Beers criteria、日本老年医学会による「高齢者に対して特に慎重な投与を要する薬物のリスト」等が策定されている。

しかし、地域医療レベルでの使用率は低く、また、順守して処方されている患者でも服用薬剤数が依然として高い患者も多い。そのため、より簡便かつ適切に投与薬剤を削減できるリストの作成が必要であると考えられる。

B. 研究方法

1. 文献検索

1) 対象文献

1972年1月1日から2013年6月30日までに出版された英語および日本語文献。

2) 対象疾患

高齢者の薬物療法における薬局の役割を示すものとした。

3) 文献検索

①Key words の選択

薬局の役割の関連 key words としては「薬剤師、多剤併用、beers criteria、服薬指導、一包化、服薬回数、STOPP、START、お薬手帳、薬物有害事象、かかりつけ薬局、持参薬、アドヒアランス」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、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。

2. 高齢者に対する新規多剤投与削減リストの作成と作成に伴う調査研究

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。これらリストの感度をROC曲線を用いて算出し比較した。

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。

(倫理面への配慮)

患者情報に対しては個人が特定できないように取扱いには十分配慮した。

C. 研究結果

1. 文献検索

薬局の役割領域では Cochrane 32 件、MEDLINE 43 件、医中誌 40 件、総数 115 件の文献が一次選択された。このうち 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 処方の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。

2. 高齢者に対する新規多剤投与削減リストの作成と作成に伴う調査研究

「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」」を作成した(添付 1)。対象期間中の対象患者のうち、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(minimum-maximum; 67-99 歳)であり、男性は 51 名 (51%) であった。処方薬剤数の平均は、8.4 剤(minimum-maximum; 5-22 剤)であった。リスト中の疾患の罹患率は、高血圧 60 名、高脂血症 41 名、虚血性心疾患 48 名、慢性心不全 26 名、不整脈 37 名、高尿酸血症 7 名、糖尿病 50 名、うつ病 15 名、骨粗鬆症 34 名、パーキンソン病 8 名、アルツハイマー型認知症 10 名、消化性潰瘍 71 名、リウマチ 3 名、HIV 0 名、慢性疼痛 0 名、不眠 59 名、便秘 68 名、COPD 14 名、脳梗塞 38 名、てんかん 6 名、統合失調症 4 名であった。服用薬剤で最も多かったのは、低用量アスピリン 33 名であった。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 (minimum-maximum; 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、アンブロキシソール、クラリスロマイシンであった。

D. 考察と結論

1. 文献検索

薬剤師の高齢者における薬物療法への関与に対して有用性を示す論文を検索した結果、様々な関与方法で有用性を示す論文が検索された。その中の特徴的な研究として、薬剤師外来や在宅での訪問薬剤管理指導に関する研究がみられた。これらの研究は薬剤師が今後、取り組むべき分野であり、アドヒアランスの向上や医療費の削減、薬物有害事象の減少に繋がるデータが示されており、本邦でもこのような研究が増加することが期待される。

本邦と海外では、調剤方式の違い（ボトル調剤と一包化調剤など）により薬剤師の関与方法が異なる可能性があるため更に調査する必要があると考える。

2. 高齢者に対する新規多剤投与削減リストの作成と作成に伴う調査研究

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。

E. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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
- 2) 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]
- 3) 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.

- 4) 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
- 5) Takahashi Y, Isogai Z, Mizokami F, Furuta K, Nemoto T, Kanoh H, Yoneda M Location-dependent depth and undermining formation of pressure ulcers. J Tissue Viability. 2013 Aug;22(3):63-7.

2. 学会発表

- 1) 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.
- 2) 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.
- 3) 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.
- 4) 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.

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

添付1 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）
Redaction of polypharmacy for elderly patients with chronic conditions using mapping approach to pharmacotherapeutic classifications.

リスト概略

本リストは、高齢者の多剤投与を削減する目的で開発されたリストである。

高齢者では、薬物による有害事象の発生頻度が高く、重症化しやすい。薬物有害事象の最大の要因として、多剤投与が挙げられ、高齢者では慢性疾患の増加、多科受診などにより多剤投与に陥りやすく、多剤投与を克服するため、米国における Beers criteria、日本老年医学会による「高齢者に対して慎重な投与を要する薬物のリスト」等が策定されている。しかし、順守して処方されている患者でも服用薬剤数が依然として高い患者も多い。そのため、更なる投与薬剤の適正化を目指し、簡便かつ適切に投与薬剤を適正化することを目的としてリストを作成した。

使用方法

- ①患者が罹患する慢性疾患を調査する。
- ②患者に対して使用されている薬剤を調べる。
- ③使用されている薬剤と慢性疾患が一致しているか調べる。
- ④患者が罹患しない適応症に使用されている薬剤を削減候補薬とする。
- ⑤患者の全身状態等を確認し削減する。

高齢者に対する薬効分類表

疾患名	薬効分類番号	薬効分類名
不眠症	112	催眠鎮静剤、抗不安剤
	112	催眠鎮静剤、抗不安剤
うつ病	117	精神神経用剤
	113	抗てんかん剤
パーキンソン病	116	抗パーキンソン剤
統合失調症	117	精神神経用剤
認知症	1190	その他の中枢神経系用薬
	1161	アマンタジン製剤
	1190	その他の中枢神経系用薬
	2190	その他の循環器官用薬
	3399	他に分類されない血液・体液用薬
脳梗塞既往歴	4490	その他のアレルギー用薬
	2123	β -遮断剤
	213	利尿剤
	214	血圧降下剤
	217	血管拡張剤
高血圧症	219	その他の循環器官用薬
	218	高脂血症用剤
	211	強心剤
高脂血症	212	不整脈用剤
	2149	その他の血圧降下剤
	2171	冠血管拡張剤
	3332	ジクマロール系製剤
	3399	他に分類されない血液・体液用薬
虚血性心疾患	211	強心剤
	212	不整脈用剤
	2144	アンジオテンシン変換酵素阻害剤
	2149	その他の血圧降下剤
不整脈	211	強心剤
	212	不整脈用剤
	2149	その他の血圧降下剤
慢性心不全	211	強心剤
	212	不整脈用剤
	2149	その他の血圧降下剤
	2171	冠血管拡張剤

COPD	22	呼吸器官用薬
消化性潰瘍	232	消化性潰瘍用剤
	239	その他の消化器官用薬
便秘	234	制酸剤
	235	下剤、浣腸剤
	3133	パントテン酸系製剤
高尿酸血症	394	痛風治療剤
糖尿病	396	糖尿病用剤
	2449	その他のたん白同化ステロイド剤
骨粗鬆症	2473	エストラジオール系製剤
	2475	エストリオール系製剤
	3112	合成ビタミンD製剤
	3160	ビタミンK剤
	3999	他に分類されないその他の代謝性医薬品
リウマチ	114	解熱鎮痛消炎剤
	245	副腎ホルモン剤
	3999	他に分類されないその他の代謝性医薬品
	4420	刺激療法剤
	4222	メトトレキサート製剤
	6219	その他のサルファ剤
慢性疼痛	114	解熱鎮痛消炎剤
	811	あへんアルカロイド系麻薬
	821	合成麻薬
HIV	6250	抗ウイルス剤

「高齢者の在宅医療における薬物療法に関する研究」

分担研究者 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

研究要旨：

在宅療養高齢者の薬物療法に関する論拠の構築を目的として、文献データベースを用いて論拠の収集をおこない、系統的レビューを行った。一次選択された 66 文献の中からさらに対象や目的の妥当性の視点から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。在宅医療の領域では 66 件の文献が一次選択され、このうち 42 件が二次選択された。二次選択された文献のうち 18 件（42.9%）は横断研究であり、コホート研究 7 件（16.7%）や介入研究 5 件（11.9%のうち 2 件は非ランダム化試験）などより論拠として質の高い報告はごく限られたものであった。介入内容は退院前や直後の訪問や電話インタビューによるカウンセリングによる服薬遵守率の向上や再入院リスクの低下などであるが、対象となるサンプル数、介入効果とも報告によるばらつきがあった。今回の文献検索においては在宅療法高齢者のうち非通院の在宅医療をうけている脆弱高齢者に関する論拠はほとんど報告されていないことが明らかとなり、今後の益々増加する在宅療養高齢者の論拠構築の必要性を示唆するに至った。

A. 研究目的

本研究は、服薬遵守率や不適切薬剤の使用に対する介入効果等をアウトカムとした在宅医療における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

2013 年までに出版された英語および日本語文献。

2. 対象疾患

薬物療法を受けている在宅療養高齢者を対象とした

3. 文献検索

①Research Question の設定

在宅療養高齢者に関して、服薬遵守率、不適切処方の数等を"outcome"とした Research

Question(RQ)を設定した。

②Key words の選択

在宅医療関連の key words としては community-dwelling, elderly, homecare をキーワードとして選定した

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

在宅医療領域では 66 件の文献が一次選択された。このうち 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？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へ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(別添資料参照)

今回の文献検索により、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に及ぼす影響であり、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。