

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

Research 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。

Key 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。

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。リサーチクエスチョン(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)

RG2 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、スピロノ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 / ARB 1 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いづれ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疾患や心収縮障害では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

