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みられ、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みられ、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出来るか (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。

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、有害事象が起こりやす

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