

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）。リサーチクエスチョン (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病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起こない、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。

Cochrane 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

MEDLINE 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

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）

Research 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。

Key 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

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からはシステム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。

抄録から的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る、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。

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、介護者の薬物療法研究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。

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件のシステム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ないおらず、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)。

重要文献の解説(添付資料参照)

リサーチクエスチョン(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

症患者の向精神病薬の投与の如何(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, Sumi to Ogawa, Shizuru Yamada, Katsuya Iijima, Masato Eto, Koichi Kozaki, Kenji Toba, Masahiro Akishita1 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, Koshiba 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, Yozo 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たした症例 . 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表の活用 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

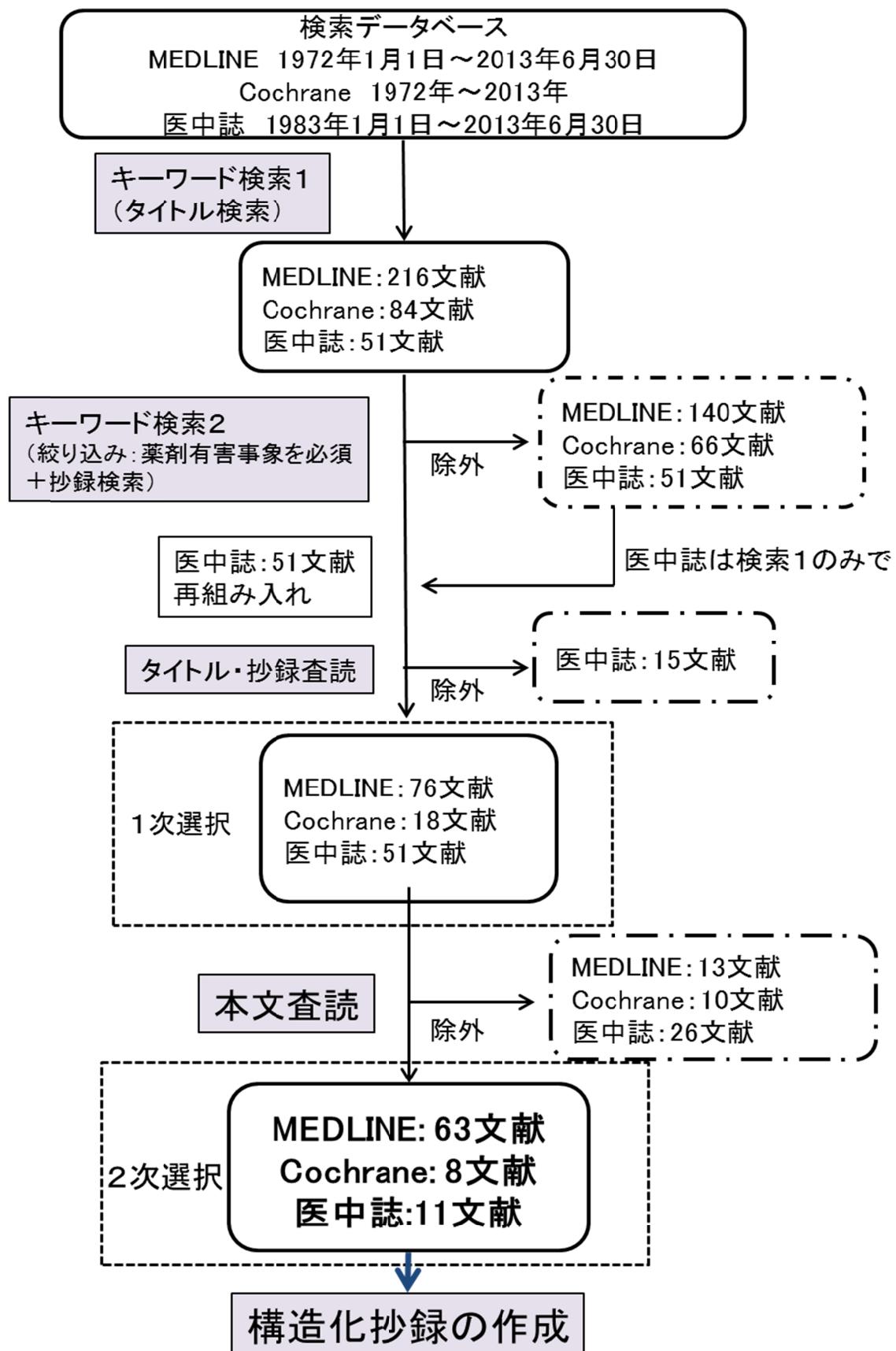


図2:キーワード検索

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)”

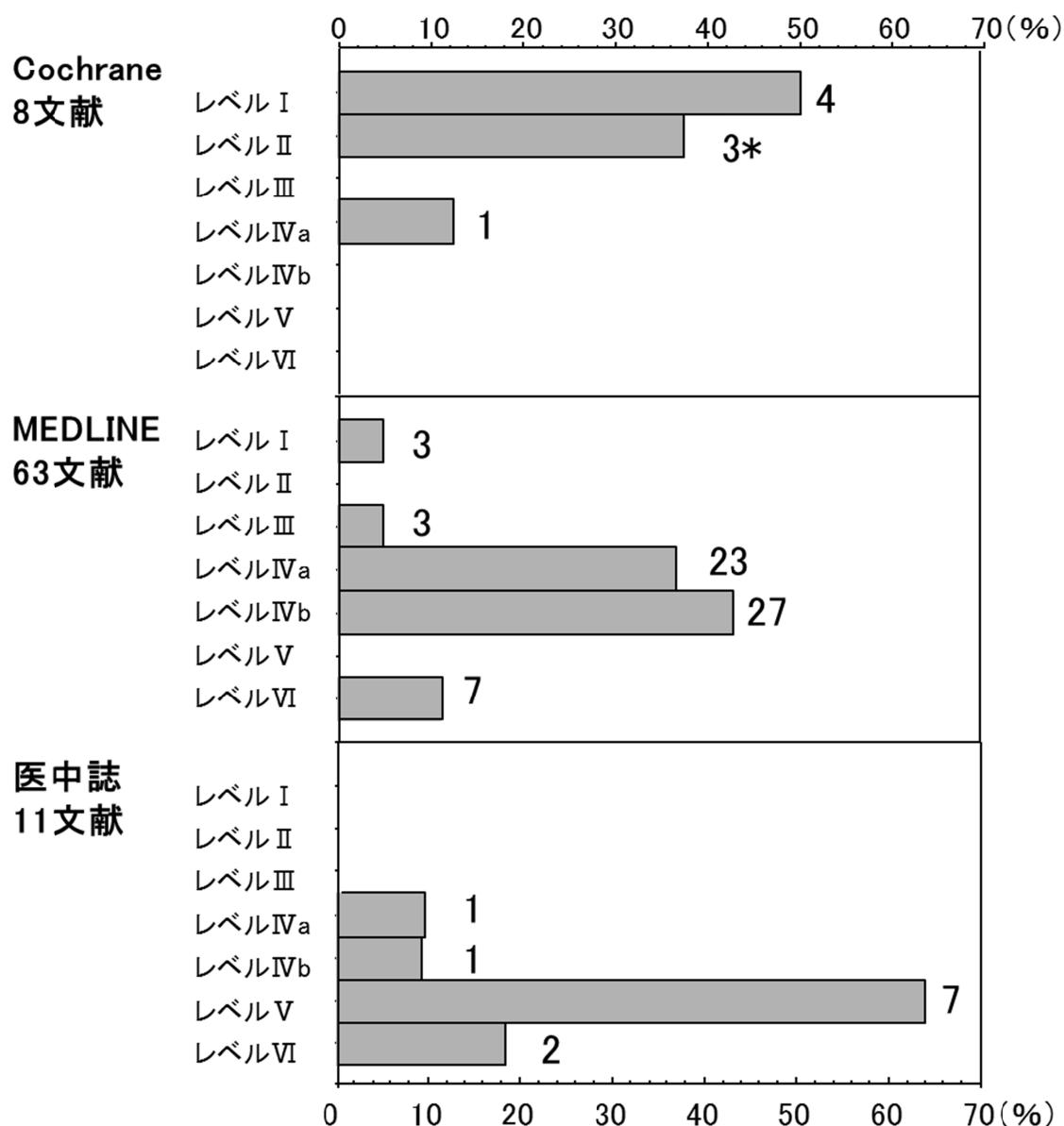
AND

“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)

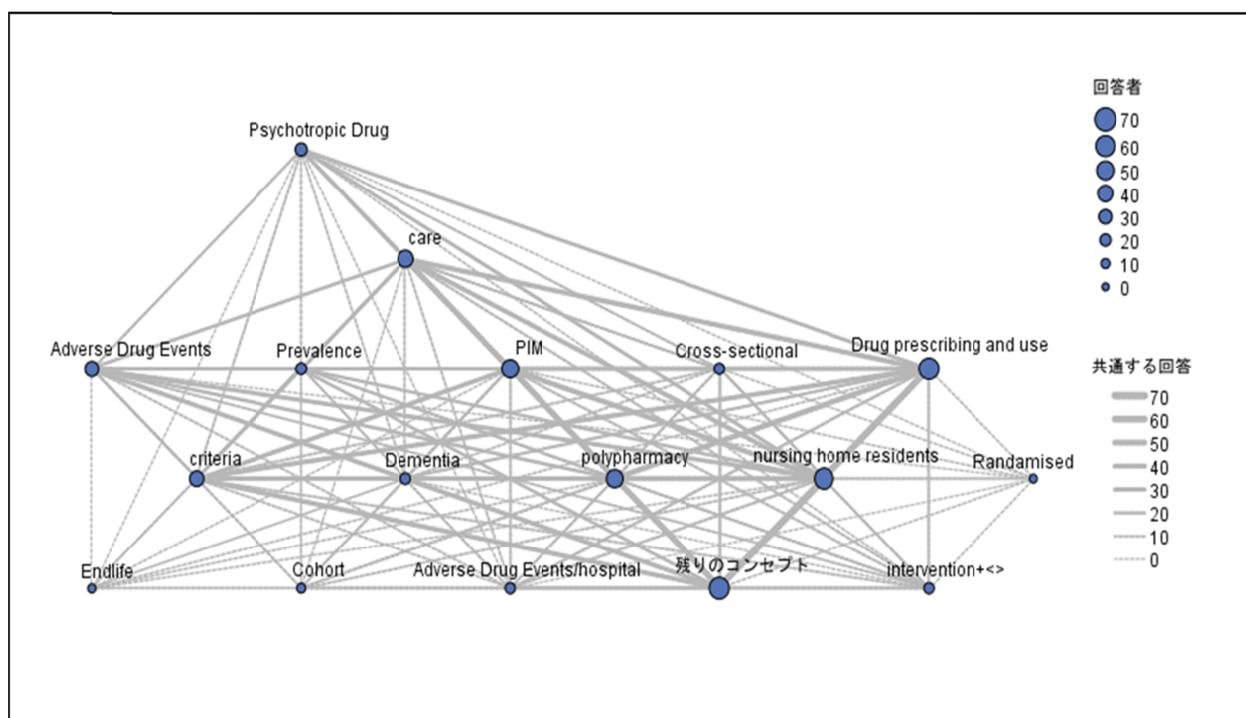
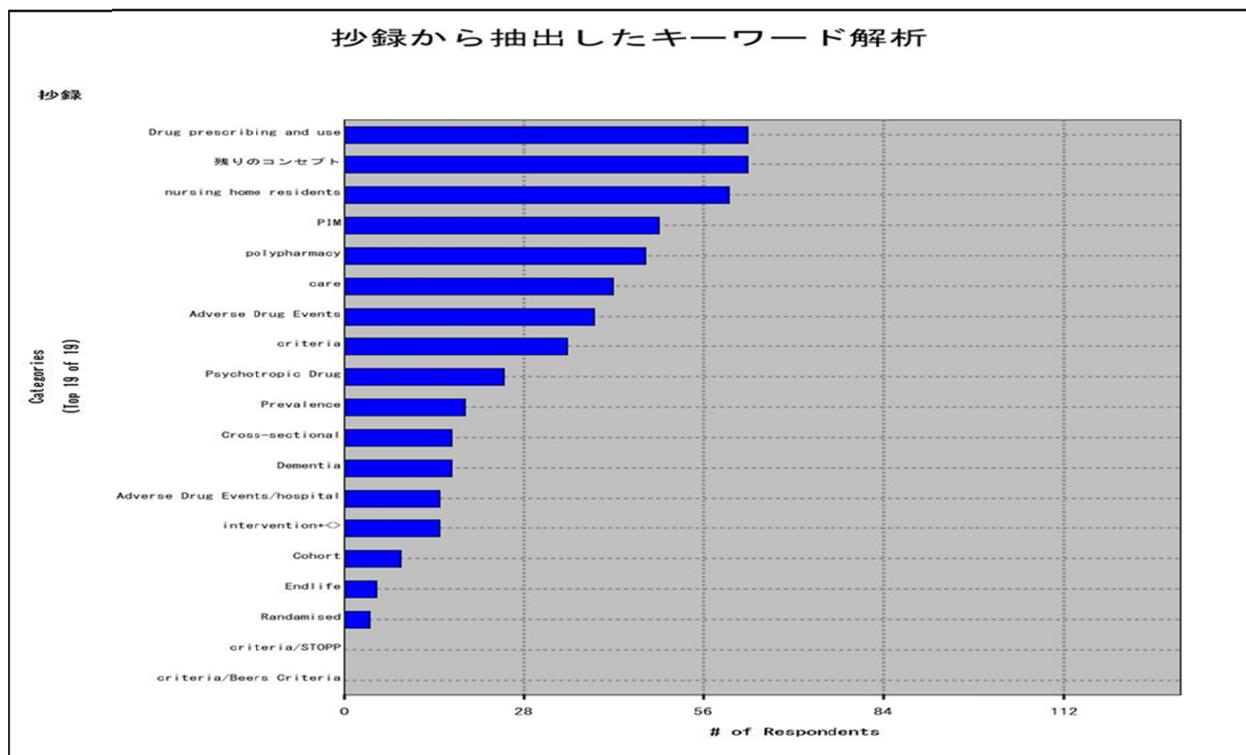
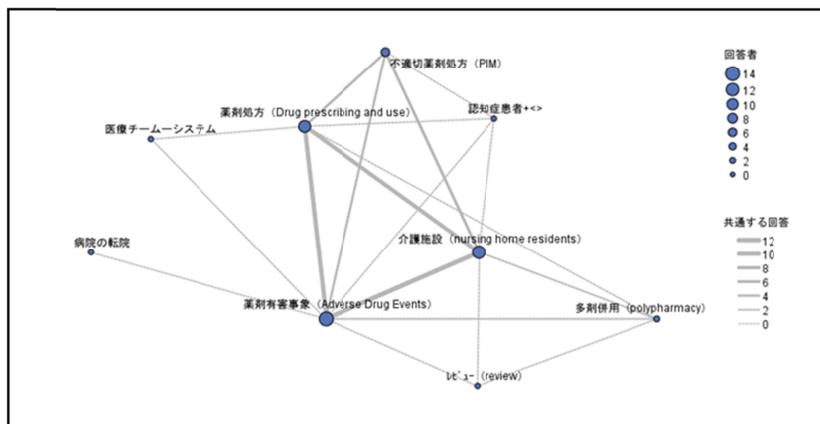
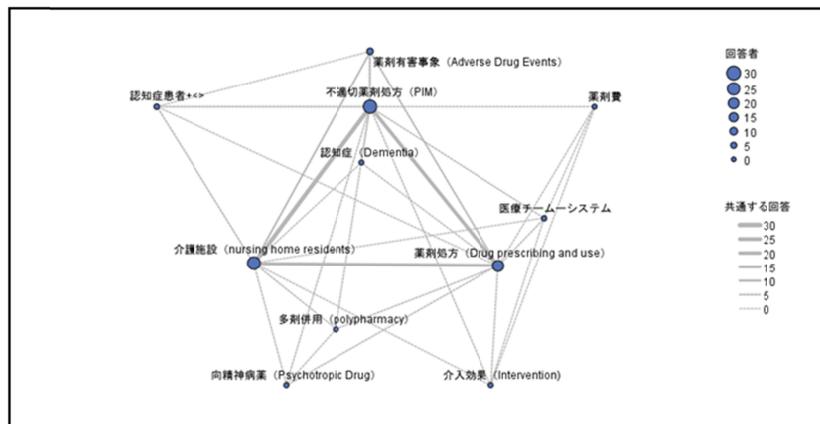


図5:構造化抄録作業の研究目的入力項目のテキストマイニングによる介護施設における薬剤使用の研究状況の推定
(IBM SPSS Text Analytics for Survey 4.01)

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

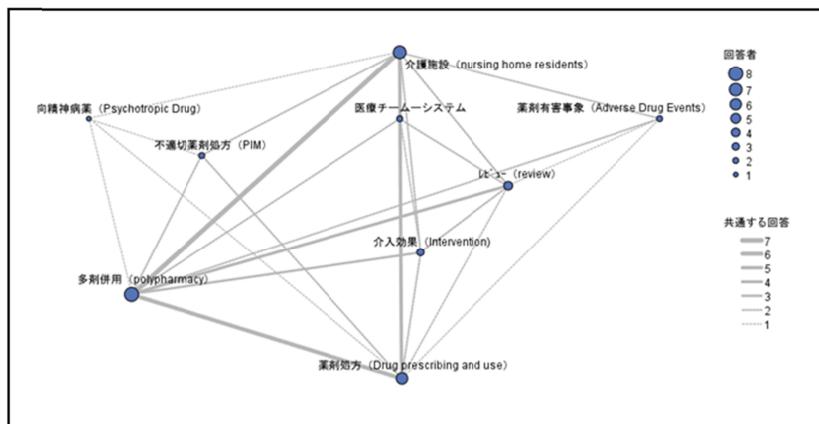


図6:介護施設と安全な薬剤使用に関するシステムティックレビューの現状

システム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

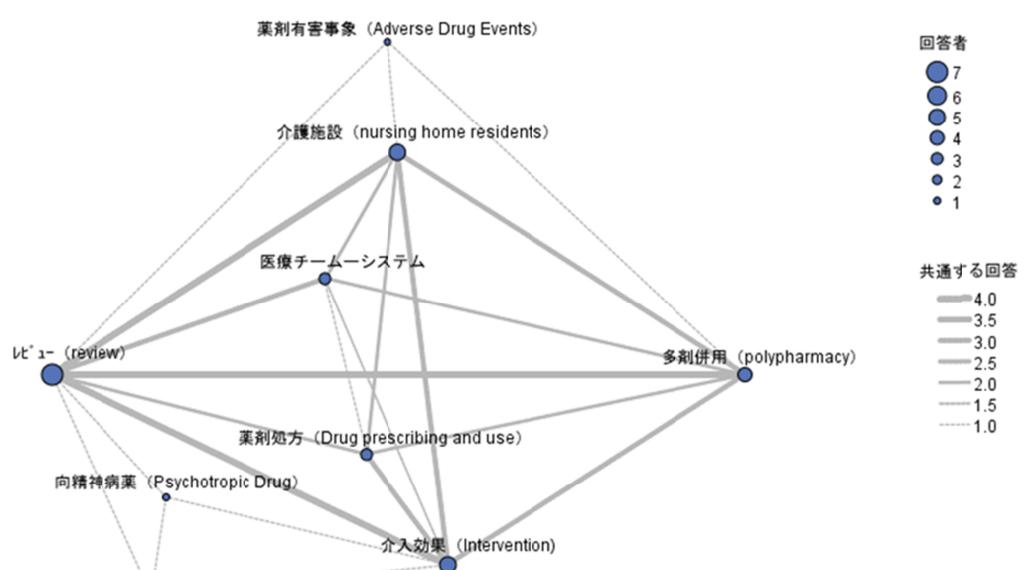
(DEF02119: Tamura BK, et al. Outcomes of polypharmacy in nursing home residents. *Clinics in geriatric medicine*. 28;2: 217-36, 2012.)

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nursing homesでは11%から74%の入居者において向精神病薬の処方がされ、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、向精神病薬を処方している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 における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 1 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、抗生素、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とのことである。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する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がある。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での処方を最適化する介入の効果に関するシステムティックレビュー'

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'、'education'、'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: 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)。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。

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の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)研究のシステムティックレビュー。

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

プライマリー・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、セカンダリー・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 apopriateness); 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:

プライマリー・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。

セカンダリー・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, Roberts 2001, Crotty 2004b, Zermansky 2006で。

3. 適切な薬剤投与(medication apopriateness)

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(Strikwerda 1994, Claesson 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(Claesson 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、少數で統計解析不可。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, Robeerts 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が出来なかつたと解説。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<1948-, In-process, Dayly Update>、EMBASE-OVID<1947->、PsyINFOOVID<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, Spinevine 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、適切な処方は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:

プライマリーアウトカム 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。

セカンダリーアウトカム 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נס、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medicade-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medicade-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イトし、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。