

を示すものが多かった。さらに症例を登録しつつ CGA や老年症候群、介護状況につき検討することとしている。

#### D. 考察と結論

5つの大学病院老年病科の入院患者における ADR と関連する因子につき、初年度の進捗につき報告した。これまでの 6.3～15.8%と報告されており (Arai H, et al. *Geriatr Gerontol Int* 2005)、今回の 15.6%はこれに矛盾しない研究結果であった。この研究は本研究同様5つの大学病院の老年病科における調査であったが、本研究では現在までのところこの報告と比較して平均年齢では約9歳、平均薬剤数でも約2剤、と高齢で薬剤数も多い。また入院患者における疾患の重症度を示す Charlson Comorbidity Index も平均  $5.9 \pm 1.8$  点と高値を認めた。これまでの検討により ADR の危険因子として polypharmacy 患者、特に6種以上の薬剤を内服している患者において有意に多いことが明らかであり (Kojima, et al. *Geriatr Gerontol Int* 2012)、おそらく疾患数や老年症候群の数の多い集団であることが予想される。

今回の中間調査では解析することができなかったが、起因となった薬剤についても検討することとしている。最近の高齢救急外来受診患者における米国の報告によれば、ワーファリンやインスリン、抗血小板薬、さらに経口糖尿病薬の順に多いとされており (Budnitz DS, et al. *NEJM* 2011)、本研究においても出血 (消化管出血と合わせて

5.8%) や低血糖の頻度が高いことと関連していると考えられる。本研究でも経口糖尿病薬やインスリンによる血糖値異常が目立つが、消化器系や神経系の異常がより多く認められており、老年病科入院の患者であり抗認知症薬や抗精神病薬などの処方頻度が高いことにより、消化器系の異常や肝障害、過鎮静をはじめとした意識障害が多いことが示唆された。

本研究では CGA の結果や介護度をも取り入れた研究となっている。これまでの検討結果により服薬管理を必要とする患者では、介護状況により薬物有害事象の頻度が違うことが明らかとなっている (Akishita M, et al. *JAGS* 2002)。おそらく要介護者では服薬管理に問題があり、アドヒアランスの低下や飲み忘れ、飲みすぎなどが発生していることが推察され、それに伴い何等かの有害事象が起きたと示唆される。このような事象の関連について本研究のように包括的に調査を行うことで明らかにされるものと考えられる。

最後に本研究で発生した ADR についてはその発現の仕方についても調査を行うこととしている。これまでの研究においては ADR の要因として、ア) アレルギー反応によるもの、イ) 臓器障害を考慮した推奨用量でありながら発生した好ましくない事象、ウ) 意図しない過量投与、さらにはエ) その他副次的効果 (転倒、窒息を含む) と分類しているが (Vervloet D, et al. *BMJ* 1998, Budnitz DS, et al. *JAMA* 2006)、それぞれの具体的な頻度については報告が少

ないが、意図しない過量投与が約 65%であったとする報告もある (Budnitz DS, et al. NEJM 2011)。ア) のアレルギー以外の事象については加齢により増加するものであり、本研究ではこれらに加えて前述したアドヒアランスや薬物中止に伴う有害事象も一項目として加えた。そもそも医療者は ADR の約 20%を受診時に見逃していると指摘されており (Kloptowska, et al. Eur J Clin Pharmacol 2013)、これらの要因の頻度を検討することにより ADR を見極めるためのより具体的な方策が明らかとなることが期待される。

#### E. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Ishii S, Tanaka T, Akishita M, Iijima K. Re: Growing research on sarcopenia in Asia. *Geriatr Gerontol Int* 15:238-9, 2015
- 2) Ishii S, Tanaka T, Ouchi Y, Akishita M, Iijima K. Development of conversion formulae between 4-m, 5-m and 6-m gait speed. *Geriatr Gerontol Int* 15:233-4, 2015
- 3) Ishii S, Tanaka T, Akishita M, Ouchi Y, Tuji T, Iijima K; Kashiwa study investigators. Metabolic syndrome, sarcopenia and role of sex and age: cross-sectional analysis of Kashiwa cohort study. *PLoS One*. 2014;9:e112718
- 4) Ishii S, Kojima T, Yamaguchi K, Akishita M on behalf of the study group of the Ministry of Health, Labour and Welfare. Guidance statement on appropriate medical services for the elderly. *Geriatr Gerontol Int* 14: 518-525, 2014
- 5) Iijima K, Ito Y, Son BK, Akishita M, Ouchi Y. Pravastatin and olmesartan synergistically ameliorate renal failure-induced vascular calcification. *J Atheroscler Thromb*. 21:917-29, 2014
- 6) Brand JS, Rovers MM, Yeap BB, Schneider HJ, Tuomainen TP, Haring R, Corona G, Onat A, Maggio M, Bouchard C, Tong PC, Chen RY, Akishita M, Gietema JA, Gannagé-Yared MH, Undén AL, Hautanen A, Goncharov NP, Kumanov P, Chubb SA, Almeida OP, Wittchen HU, Klotsche J, Wallaschofski H, Völzke H, Kauhanen J, Salonen JT, Ferrucci L, van der Schouw YT. Testosterone, sex hormone-binding globulin and the metabolic syndrome in men: an individual participant data meta-analysis of observational studies. *PLoS One*. 9:e100409, 2014
- 7) Umeda-Kameyama Y, Iijima K, Yamaguchi K, Kidana K, Ouchi Y, Akishita M. Association of hearing loss with behavioral and psychological symptoms in patients with dementia. *Geriatr Gerontol Int* 14:727-8, 2014
- 8) Chen LK, Liu LK, Woo J, Assantachai P, Auyeung TW, Bahyah KS, Chou MY, Chen LY, Hsu PS, Krairit O, Lee JS, Lee WJ, Lee Y, Liang CK, Limpawattana P, Lin CS, Peng LN, Satake S, Suzuki T, Won CW, Wu CH, Wu SN, Zhang T, Zeng P, Akishita M, Arai H. Sarcopenia in Asia: consensus report of the asian working group for sarcopenia. *J Am Med Dir Assoc*. 15:95-101, 2014
- 9) Arai H, Akishita M, Chen LK. Growing research on sarcopenia in Asia. *Geriatr Gerontol Int*. 14(Suppl 1):1-7, 2014
- 10) 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. *Osteoporos Int.* 25:1099-105, 2014
- 11) Shibasaki K, Ogawa S, Yamada S, Iijima K, Eto M, Kozaki K, Toba K, Akishita M, Ouchi Y. Association of decreased sympathetic nervous activity with mortality of older adults in long-term care. *Geriatr Gerontol Int.* 14:159-66, 2014

## 2. 学会発表

- 1) Akishita M (Lecture): Health Care Services for Older People in Japan. International Conference for Integrated Care in Aging Societies. Taipei, Taiwan, 2014.10.25.
- 2) Akishita M (Lecture): Health Care Services for Older People in Japan. International Conference for Integrated Care in Aging Societies. Kaohsiung, Taiwan, 2014.10.24.
- 3) 秋下雅弘 (特別講演) : 性差から考えるフレイルの予防と治療. 日本老年医学会東北地方会, 福島, 2014. 11. 11.
- 4) 秋下雅弘 (シンポジウム) : 認知症一次予防の科学的な根拠と期待. 認知症予防と生活習慣病. 日本認知症予防学会学術集会, 東京, 2014. 9. 26.

- 5) 秋下雅弘 (シンポジウム) : 高齢がん治療のエッセンスー高齢者のための薬の使い方. 日本癌治療学会学術集会, 横浜, 2014. 8. 28.
- 6) Akishita M (Lecture): Quality control among frail, multi-morbid people. Berzelius symposium 88: Personalized Geriatric Medicine. Stockholm, Sweden, 2014.8.22.
- 7) 秋下雅弘 (シンポジウム) : 高齢透析患者対策を考えるー非透析高齢者医療の課題. 日本透析医学会学術集会, 神戸, 2014. 6. 14.
- 8) 秋下雅弘 (認知症診療の実践セミナー) : 高齢者の薬物療法. 日本老年医学会学術集会, 福岡, 2014. 6. 13.

## 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

東北大学加齢医学研究所 富田尚希  
大阪大学大学院医学系研究科 竹屋 泰

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

高齢者の抗血栓薬ならびに抗不整脈薬の安全性に関する研究

分担研究者 江頭 正人 東京大学 特任准教授

研究要旨：高齢者における抗血栓薬ならびに抗不整脈薬の安全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の収集をおこない、系統的レビューを行った。まず、クリニカルクエッションを作成し、キーワードを選択、網羅的文献検索をおこなった。一次選択された文献を精読し、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。抗血栓薬領域では9件が二次選択され、構造化抄録作成の対象となった。抗不整脈薬領域では2件が二次選択され、構造化抄録作成の対象となった。また、エビデンスをもとにクリニカルクエッションに対する推奨を作成し、推奨レベルとエビデンスレベルを付与した。加齢が抗血栓薬関連の出血事象の強い危険因子であることが示唆された。

A. 研究目的

本研究は、高齢者における抗血栓薬ならびに抗不整脈薬の安全性を明らかにするため、これらの薬物の薬物関連有害事象をアウトカムとした文献に関して、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している。昨年度はクリニカルクエッションの作成とキーワードを選択し、網羅的文献検索をおこない、さらに一次選択された文献の中から精読によって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。本年度は、クリニカルクエッションに対する推奨を作成し、それぞれにエビデンスレベルと推奨レベルを付与した。

B. 研究方法

1. 対象文献

2005年から2013年に出版された英語文献。

2. 対象

抗血栓薬ならびに抗不整脈薬に関する薬物有害事象を対象とした。

3. 文献検索

①クリニカルクエッションの作成と Key words の選択

クリニカルクエッションとして

抗血栓薬関連では、

1. RQ：加齢は、抗血栓薬服用者において大出血の危険因子になりますか？

2. RQ：複数の抗血栓薬の併用療法は、大出血の危険因子になりますか？
3. RQ：抗凝固薬服用患者における大出血の危険因子は何ですか？
4. RQ：抗凝固薬間で、大出血リスクに違いはありますか？

の4つを作成した。

抗不整脈薬関連では、

1. RQ：抗不整脈薬をつづけるべきかどうかは、どのように決定すればよいですか？
2. RQ：ジギタリスは、少量であればジギタリス中毒はおこさないでしょうか？
3. RQ：COPD患者に $\beta$ 遮断薬は使用可能でしょうか？

の3つを作成した。

共通のkey wordsとして aged, geriatrics, elder, older を選定した。

抗血栓薬関連では、anticoagulants, antiplatelets, bleeding, adverse events を選定した。

抗不整脈薬関連では、antiarrhythmia, adverse events 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 とした。

### 4. 文献の二次選択と構造化抄録の作成

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。二次選択された文献を詳読し、構造化抄録を作成した。

### 5. クリニカルクエッションに対する推奨の作成と推奨レベル、エビデンスレベルの決定

構造化抄録にもちいた文献やすでに作成されている各種ガイドラインを参考に、クリニカルクエッションに対する推奨を作成した。それぞれの推奨に関して、エビデンスレベルと推奨レベルを付与した。

(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

抗血栓薬領域では66件の文献が一次選択された。このうち9件が二次選択され、構造化抄録作成の対象となった。抗不整脈薬領域では10件の文献が一次選択された。このうち2件が二次選択され、構造化抄録作成の対象となった。これらの文献に加えて、既存のガイドラインを参考に、それぞれのクリニカルクエッションに対する推奨を作成、それぞれの推奨に対する推奨レベルとエビデンスレベルを付与した。

その結果、抗不整脈薬関連では、

1. RQ：抗不整脈薬をつづけるべきかどうかは、どのように決定すればよいですか？  
効果（症状の改善、再発予防など）の明らかでない抗不整脈薬は、継続が必要かどうか

か見直しすべきである。(Quality of Evidence: 低, Strength of Recommendation: 弱)

2. RQ: ジギタリスは、少量であればジギタリス中毒はおこさないでしょうか?

ジギタリスでは、少量の投与においても血中濃度の増大を来す危険性がある。

(Quality of Evidence: 低, Strength of Recommendation: 弱)

3. RQ: COPD 患者にβ遮断薬は使用可能でしょうか?

COPD 患者に対しては非選択的β遮断薬の使用は控える。(Quality of Evidence: 高, Strength of Recommendation: 強)

以上の推奨を作成した。

また、抗血栓薬関連では、

1. RQ: 加齢は、抗血栓薬服用者において大出血の危険因子になりますか?

抗血栓薬服用患者において、年齢が高いことは大出血の危険因子である。(Quality of Evidence: 中, Strength of Recommendation: 強)

2. RQ: 複数の抗血栓薬の併用療法は、大出血の危険因子になりますか?

複数の抗血栓薬の併用療法は、単独療法と比較して大出血リスクを上昇させる。

(Quality of Evidence: 高, Strength of Recommendation: 強)

3. RQ: 抗凝固薬服用患者における大出血の危険因子は何ですか?

抗凝固薬服用患者において高血圧、腎障害、肝障害、脳卒中の既往、出血の既往または出血性疾患、不安定なPT-INR (ワルファリン)、高齢 (75歳以上)、抗血小板薬 (またはNSAIDs) の併用、が大出血リスクと関連する。(Quality of Evidence: 高, Strength of Recommendation: 強) 高齢の抗凝固薬服用患者では、加えて、がん、転倒の既往、薬剤数が多いこと、が大出血リスクと関連する。(Quality of Evidence: 中, Strength of Recommendation: 弱)

4. RQ: 抗凝固薬間で、大出血リスクに違いはありますか?

高齢の心房細動患者において、ダビガトラン (220mg/日) とワルファリンは、大出血リスクは同等である。リバーロキサバンもワルファリンと大出血リスクは同等である。アピキサバンは、ワルファリンよりも大出血リスクが低い。(Quality of Evidence: 中, Strength of Recommendation: 弱)

以上の推奨を作成した。

#### D. 考察

加齢にともない脳梗塞、心筋梗塞、静脈血栓塞栓症などのリスクが高まるため抗血栓薬を投与する機会がふえるが、抗血栓薬の投与は、出血リスクを高める可能性があり、安全

性と有効性のバランスを考えた適応を考慮しなければならない。今回のガイドラインにおいて、抗血栓薬の種類にかかわらず、加齢が抗血栓薬関連の出血リスク増加と関連すること（推奨レベル強）、抗血栓薬の併用は出血リスクの増加と関連すること（推奨レベル強）、抗凝固薬服用中の高齢者では一般的な危険因子に加えてがん、転倒の既往、薬剤数が多いことが出血リスクと関連すること（推奨レベル弱）、を推奨した。また、高齢者におけるNOACs とワルファリンの大出血リスクの比較についても推奨をおこなった（推奨レベル弱）。今後、高齢者における抗血栓薬のリスクベネフィットを各薬剤ごとに的確に予測する方法の開発が必要と考えられた。

抗不整脈薬関連の文献に関しては、十分なエビデンスレベルをもつ文献がきわめて少なかった。今後、この領域における研究の進展が必要と考えられる。

## E 結論

高齢者に対する抗不整脈薬と抗血栓薬の安全性に関して、システマティックレビューをおこないエビデンスに基づいた診療ガイドラインを作成した。本ガイドラインが、安全な高齢者薬物療法の普及に寄与することが期待されるとともに、さらなる研究の必要性が示唆された。

## H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得  
該当なし

2. 実用新案登録  
該当なし

3. その他  
該当なし

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（東京大学大学院加齢医学講座 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54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

①Research 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。

②Key words の選択

Key words としては AGED, ELDER, SENILER, OLDER, AGING, GERIATRICS, GERIATRIC ASSESSMENT, heart failure, diuretic, beta blocker, ACE inhibitor,

angiotensin receptor blocker, adverse drug reaction, oxygen, adverse events, fall, nocturia, dizziness, depression, と高齢医学や薬剤に関わる用語を加えて検索を行った。

### 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 56 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 7 つを設定した。

RQ1: 少量のジギタリスの処方高齢者でも安全か?

RQ2: 高齢心不全患者に対するループ利尿薬処方の注意点は何か?

RQ3: 高齢心不全患者に対しても  $\beta$  遮断薬は有効かつ安全か?

RQ4: 高齢者でも ACE 阻害薬や ARB は若中年者同様に心不全で推奨されるか?

RQ5: 高齢心不全患者に対してスピロノラクトンは安全か?

RQ6: 高齢心不全患者に対して抗うつ薬は処方してよいか?

RQ7: 高齢心不全患者に対してチアゾリジン誘導体は安全か?

以上の 7 つの RQ に従い構造化抄録を作成し、エビデンスレベルおよび推奨度を GRADE アプローチに評価を行った。以下、その結果を示す。

#### 1. RQ: 少量のジギタリスの処方高齢者でも安全か?

ジギタリスは、少量の投与においても血中濃度の増大を来す危険性があり、0.125mg/

日以下で使用する。(エビデンスレベル: 中, 推奨度: 強)

2. RQ: 高齢心不全患者に対するループ利尿薬処方 of 注意点は何か?

心不全患者に対するループ利尿薬の長期投与では、予後の悪化や骨量減少が報告されており、低用量にとどめる必要がある (Quality of Evidence: 低, Strength of Recommendation: 弱)。しかし、ループ利尿薬には腎機能悪化や起立性低血圧、電解質異常などの有害事象も多くみられるため、すべての高齢者で低用量にとどめる必要がある (Quality of Evidence: 中, Strength of Recommendation: 強)。

3. RQ:  $\beta$  遮断薬 (保険適応はビソプロロールとカルベジロール) は高齢者心不全に対しても予後の改善効果があり、一般には安全である。非選択的  $\beta$  遮断薬 (カルベジロールを除く) は保険適応もなく、気管支喘息、COPD 患者では、呼吸器疾患の悪化を認める恐れがあり中止すべきである。それ以外の高齢患者においても慎重に使用する。(Quality of Evidence: 高, Strength of Recommendation: 強)

4. RQ: 高齢者でも ACE 阻害薬や ARB は若中年者同様に心不全で推奨されるか? ACE 阻害薬は高齢者の心不全治療に有用な薬剤である (エビデンスレベル: 高, 推奨度: 強)。しかしながら、高カリウム血症が起こりやすいためすべての高齢者において、ARB を含む他のレニン・アンジオテンシン・アルドステロン系の薬剤との併用は避ける。ARB は ACE 阻害薬が使用できない場合の代替薬として、ACE 阻害薬同様に使用する (エビデンスレベル: 高, 推奨度: 強)。

5. RQ: 高齢心不全患者に対してスピロラク톤は安全か?

すべての高齢者に対し 25mg より高用量でのスピロラク톤の使用は高カリウム血症が起こりやすく、25mg 以下での使用が推奨される。(Quality of Evidence: 中, Strength of Recommendation: 強)

6. RQ: 高齢心不全患者に対して抗うつ薬は処方してよいか?

三環系抗うつ薬やルジオミールは心血管疾患を増大とするため、心血管疾患を有する高齢患者では使用を控える。特に三環系抗うつ薬およびルジオミールは心筋梗塞回復期には禁忌である (エビデンスレベル: 中, 推奨度: 強)。

7. RQ: 高齢心不全患者に対してチアゾリジン薬は安全か?

心不全患者に対するチアゾリジン薬の投与により、心疾患の発症や死亡率の悪化の恐れがあるため可能な限り使用を控える。使用する場合は、少量から開始し慎重に投与する  
高齢心不全患者に対してチアゾリジン薬は安全か?

心不全患者に対するチアゾリジン薬の投与により、心疾患の発症や死亡率の悪化の恐れがあるため可能な限り使用を控える。使用する場合は、少量から開始し慎重に投与する (Quality of Evidence: 中, Strength of Recommendation: 弱)。

以下、これらのサマリーを導き出した根拠を記述する。

心不全に対するジギタリスの有用性は DIG trial(1)により明らかとなったが、介護施設入所者における心不全患者について検討したところ、26%の患者に潜在的なジギタリス中毒の可能性があることが報告され(2)、処方にあたっては心拍数や心電図、血中濃度の計測を定期的に行う必要がある。STOPP/START や Beers Criteria 2012 などの高齢者薬物療法ガイドラインに準じて 0.125mg/日以上の使用は控えることが重要である。また、0.125mg/日以下でもジギタリス中毒のリスクがあるため、血中濃度や心電図によるモニターが難しい場合には中止を考慮する。

ループ利尿薬は日本循環器学会の慢性心不全治療ガイドラインにおいて NYHA II 度以上の患者に対して Class 1 としているが、症候性心不全に対する体液貯留緩和のためには必須の薬剤であり、エビデンスの構築が難しいことから、エビデンスレベルは C となっている。ループ利尿薬を使用している患者は非内服群と比較して重症であるのは当然であるが、ループ利尿薬の慢性使用は予後が悪化することが示されており(3-5)、DIG trial(1)のサブ解析ではループ利尿薬内服群で非内服群と比較し死亡でハザード比 (HR) 1.50 ( $p=0.003$ )、心不全入院で HR が 1.48( $p=0.005$ )と高いことが示された(3)。わが国の JCARE-CARD でも高齢患者でループ利尿薬を内服していた群では、総死亡や心臓死、さらに全死亡と再入院の合算で HR 1.236 ( $p=0.040$ ) と有意な増大が認められた(5)。病状の改善とともにループ利尿薬は減量や中止を試みるべきと考えられる。

さらに、ループ利尿薬は高齢者において骨量を減少させることが報告されている。男性では利尿薬の非使用例、間歇使用例、常用例の 3 群に分割したところ、平均 4.6 年の間に大腿骨骨密度が DXA 法でそれぞれ平均-0.33%、-0.58%、-0.78%減少していた(6)。女性においても平均 4.4 年の間に大腿骨 DXA 法で非使用例では-0.70%、常用例では-0.90%と有意に減少した(7)。この研究における多変量解析での最も骨密度に影響の強い要因はループ利尿薬の使用であった。ループ利尿薬の使用においては、骨量減少や骨折への配慮が必要である。

$\beta$  遮断薬は US Carvedilol study(8)や CIBIS-II(9)、COPERNICUS(10) などのエビデンスにより軽症から重症までの慢性心不全に頻用されるようになった。高齢心不全患者に対しカルベジロールとビソプロロールの最大用量への増量の忍容性を比較した CIBIS-ELD trial(11)では、12 週間後に両群とも 25%前後と少ないながらも異常なく増量することができており、合併症に配慮しつつ使用することができると思われる。一方で STOPP/START で示される通り、気管支喘息、COPD 患者に対する非選択的  $\beta$  遮

断薬は気管支攣縮を来たす恐れがあり、中止すべきである。カルベジロールも非選択性であるが、COPD 合併心不全で 1 秒量低下が認められるものの COPD 自体は増悪しなかったとの報告もあり(12)、また心不全予後改善効果のエビデンスが多いことから、ストップには分類せず有効性と安全性に配慮しながら慎重に使用する。

アンジオテンシン酵素 (ACE) 阻害薬やアンジオテンシン受容体拮抗薬 (ARB) は初期 (ステージ A) より推奨される薬剤であり、高齢者においても高齢ハイリスク患者において心不全発症予防効果(13, 14)や予後の改善効果(15,16)があるため、初期 (ステージ A) からの開始が推奨される。腎機能低下例については慎重投与が必要で、特に腎機能障害 (クレアチニクレアランス 30ml/min/m<sup>2</sup> 未満) を有する高齢心不全患者では忍容性の低下が認められた(17)。ARB についても、心筋梗塞後の患者を中心に行われた VALIANT 研究における高齢者の検討では、バルサルタンの平均使用用量は加齢に伴い 65 歳~74 歳、75 歳~84 歳、85 歳以上でそれぞれ 256±100mg、240±110mg、221±118mg と著しい差は認められず、ACE 阻害剤との併用がない群では高カリウム血症の頻度は高齢者でも約 2%に留まった(18)。高齢心不全患者においても安全に使用される薬剤と考えられる。

スピロラクトンも心不全に有用な薬剤であるが、高齢者では高カリウム血症の頻度が 13.4%~18%と高く(19-21)、中央値 25mg の用量においても高齢者では高カリウム血症に伴う入院や死亡が多く認められたとする報告(21)もあり、Beers Criteria2012 に記載の通り 25mg より高用量は推奨されない。

高齢者では心不全とうつの合併頻度が高く、うつは心不全の増悪因子である。その一方で治療薬である抗うつ薬についても服用中の患者において心不全が増悪することが報告されている。抗うつ薬開始 12 週後のうつや心イベントが SSRI のセルトラリン投与群とプラセボ群で有意差がなかったとする報告のみならず(22)、抗うつ薬を処方されている NYHA 分類の II 度、III 度の患者においてむしろ死亡率が有意に増大する (HR1.49) とする報告(23)がある。一般的には高齢の心不全患者においては抗うつ薬により心血管イベントの発症率が高いことに留意する必要であり、特に三環系抗うつ薬は心筋梗塞回復初期および QT 延長症候群に禁忌で、ルジオミールは心筋梗塞回復初期には禁忌である。

また、糖尿病治療薬のチアゾリジン薬には心不全のない患者においても心不全を発症させる危険性が報告されており(24, 25)、心不全患者、心不全の既往者には使用すべきではない。それ以外の高齢者では少量から開始する。

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  $\beta$  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  $\beta$  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心不全とこれらの症状・症候に関連する論文を見つけることはできなかった。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。

とはいえ、 $\beta$ 遮断薬や抗うつ薬、チアゾリジン薬など心不全患者では注意すべき薬剤についてのエビデンスは十分に検討できたと考えられており、これらの薬剤がストップかどうか、などについてはエビデンスに基づいた提言ができるものと考えており、高齢患者の適切な医療提供という観点でよいレビューとなったと思われる。

#### E. 研究発表

##### 1. 論文発表

なし

##### 2. 学会発表

- 1) 第56回 日本老年医学会学術集会、2014.6.12-14、福岡。(シンポジウム) 高齢者薬物療法の現状と問題点、漢方の可能性
- 2) 第56回 日本老年医学会学術集会、2014.6.12-14、福岡。(ポスター) 高齢入院患者における慎重投与薬処方のアジアでの国際比較
- 3) Taro Kojima. 10th Congress of the European Union Geriatric Medicine Society. Venice, Italy, 2014.9.17-20. (Symposium) Epidemiology and disease burden of herpes zoster in Japan.

#### 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

研究要旨：筋骨格領域において臨床医にとって特に治療が複雑であると考えられた骨粗鬆症、関節リウマチの2疾患を対象として特に薬物療法の高齢者における治療効果と有害事象に焦点を置いて臨床的疑問を設定し、系統的文献検索を行った。またその検索結果に基づいて薬物療法のガイドラインの作成を行った。ガイドラインにはスタート（強く推奨される薬剤もしくは使用法）およびストップ（中止を考慮すべき薬剤もしくは使用法）のリストも含まれており、これらの簡便なリストは実際の臨床現場においても有用であると考えられる。

#### A. 研究目的

骨密度は年齢が高くなるにつれ低下するため、骨粗鬆症は年齢に伴って有病率が増加する。また閉経前後に大きく骨密度が低下することもあり女性に多い疾患である。関節リウマチは50歳代前後の発症が多く、女性に多く見られる。発症年齢のピークは骨粗鬆症と比べるとやや低いものの、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。その一方で治療には多くの薬剤が用いられ治療も複雑である。そのため、筋骨格系疾患の中でも特にこの二疾患を対象とし、特に薬物療法の高齢者における治療効果と有害事象に焦点を置いて臨床的疑問を設定した上で文献検索を行った。

#### B. 研究方法

文献検索にはデータベースとしてMEDLINE, Cochrane, 医中誌を用いた。対象とした期間は英文論文では1972年1月1日から2013年6月30日、和文論文では1983年1月1日から2013年6月30日である。言語としてMEDLINE, 医中誌においては日本語、英語を指定した。症例報告は検索結果から除いている。

骨粗鬆症に対しては以下のような臨床的疑問を設定した。

1. RQ：ビスホスホネートはどのような有害事象と関連しているか、またその対策としてはどのようなものがあるか？
2. RQ：ビスホスホネートはどのような有害事象と関連しているか、またその対策としてはどのようなものがあるか？
3. RQ：デノスマブはどのような有害事象と関連しているか、またその対策としてはどのようなものがあるか？
4. RQ：SERMはどのような有害事象と関連しているか、またその対策としてはどのようなものがあるか？
5. RQ：カルシウムはどのような有害事象と関連しているか、またその対策としてはどのようなものがあるか？

これらの臨床的疑問に答えるために文献検索を行った。用いたキーワードは下記の通りである。

AGED, ELDER, SENILER, OLDER, AGING, GERIATRICS, GERIATRIC ASSESSMENT

bisphosphonate, SERM (selective estrogen receptor modulator), denosumab, vitamin D, parathyroid hormone, calcium, vitamin K, DMARDs (Disease-modifying antirheumatic drugs), Steroid, non-steroidal anti-inflammatory drugs

関節リウマチに対しては以下のような臨床的疑問を設定した。

1. RQ：DMARDsはどのような有害事象と関連しているか、またその対策としてはどのようなものがあるか？
2. RQ：非ステロイド性消炎鎮痛薬(NSAIDs)はどのような有害事象と関連しているか、またその対策としてはどのようなものがあるか？
3. RQ：関節リウマチの治療においてステロイドの効果は有害事象の危険性を大きく上回るか、また有害事象の危険性が高い場合どのように用いるべきか？

これらの臨床的疑問に答えるために文献検索を行った。用いたキーワードは下記の通りである。

AGED, ELDER, SENILER, OLDER, AGING, GERIATRICS, GERIATRIC ASSESSMENT

rheumatoid arthritis, osteoarthritis, DMARDs (Disease-modifying antirheumatic drugs), Steroid, NSAIDs (non-steroidal anti-inflammatory drugs)

検索の結果としてMEDLINEで184件、Cochraneで152件、医中誌において242件が見出された。これらの検索によって見出されたものの抄録を確認し、今回の研究において設定した臨床的疑問と無関係と思われるものを除外した。その結果、採択されたものはMEDLINEで48件、Cochraneで26件、医中誌で13件であった。ここで、検索式として関節リウマチの文献を検索した際に骨粗鬆症のキーワードが入っていた事が判明したため追加検索を行い、MEDLINEで57件、Cochraneで16件、医中誌で74件が新たに見出され、抄録を確認してMEDLINEで23件、

Cochraneで0件、医中誌で1件が採択された。

この後にさらに手動で検索を行った文献を追加し、また本文を確認した上での除外作業を行い、骨粗鬆症関連の文献では22件、関節リウマチ関連の文献においては8件を採択するにいたった。これらの文献に対しては予め定められたフォーマットに基づいて系統的に研究結果の抽出を行った。これらの採択された文献を元に薬物療法の留意点についてガイドラインを作成した。

作成されたガイドラインは外部委員(関節リウマチについては東京都健康長寿医療センター 膠原病リウマチ科杉原 毅彦先生、骨粗鬆症については近畿大学医学部奈良病院整形外科・リウマチ科宗圓 聰先生)によって査読された。

#### (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. 研究成果

文献検索の結果に基づいてガイドラインを作成した。それぞれの領域(関節リウマチ、骨粗鬆症)において結果のまとめであるサマリー、2,000字程度での本文、さらにスタート(強く推奨される薬剤もしくは使用法)およびストップ(中止を考慮すべき薬剤もしくは使用法)のリストを作成した。今回作成したガイドラインを添付する。

なお、骨粗鬆症領域においてはスタート、ストップに含まれる薬剤は見出されなかった。関節リウマチ領域においてはスタートでDMARDs(disease modifying anti-rheumatic drugs、疾患修飾抗リウマチ薬)、ストップでNSAIDs(非ステロイド性消炎鎮痛薬)が含まれている。

### D. 考察

今回、筋骨格領域において臨床医にとって特に治療が複雑であると考えられた骨粗鬆症、関節リウマチの2疾患を対象として臨床的疑問を設定した上で系統的に文献検索を行い、それに基づいてガイドラインの作成を行った。いずれの疾患も高齢者において有病率が高く、ガイドライン作成の意義は高いと考えられる。

今回の文献検索では薬物療法の治療効果だけでなく有害事象に焦点が置かれており、有害事象を経験しやすい高齢者での特性に配慮してどのように薬物療法を進めていくか、という視点でガイドラインの作成を行った。実際の臨床現場においては、虚弱なために有害事象に対する懸念から治療の選択肢が狭められることもまれではない。また、有害事象の予防という観点も重要であり、そのためには治療効果と比較して有害事象の危険性が高い薬剤の知識が重要である。今回作成したガイドラインでは治療効果と有害事象のバランスを考慮して、強く推奨される薬剤もしくは使用法をスタート、中止を考慮すべき薬剤もしくは使用法をストップとして同定しており、この簡便なリストは実際の臨床現場においても有用であると考えられる。

### E. 結論

今回、筋骨格領域において骨粗鬆症、関節リウマチの2疾患を対象として高齢者における治療効果と有害事象に焦点を置いて文献検索を行い、それに基づいてガイドラインの作成を行った。本ガイドラインは実際の臨床現場においても有用であると考えられる。

### F. 健康危険情報

患者を対象とした研究ではないため特になし

平成26年度分担研究報告書

プロブレムリストを通じた情報共有の問題点に関する研究

研究分担者 荒井 啓行 東北大学加齢医学研究所 教授

研究協力者 東北大学加齢医学研究所 富田尚希

研究要旨: 高齢患者は主たる疾患以外に複数の問題点を抱えることが多い。加えて医療の高度化により、患者のプロブレムが細分化される傾向にある。高齢者の薬物療法はその典型例で、情報の収集方法の検討に加え、収集した情報をいかに要約し多職種で共有するか検討する必要がある。薬物療法を含むプロブレム全体を効果的・効率的に俯瞰する方法として、「プロブレムリスト」が挙げられる。医療職の間では古典的に用いられている情報要約の基本的手法であるがプロブレム全体の俯瞰図として利用するには問題点が残されている。本研究はこの問題点を確認するために行った予備調査である。

A. 研究目的

本研究は医師を対象としたアンケート調査を通じ、プロブレムリストをめぐる医療現場の実態を明らかにすることを目的とした予備調査である。

B. 研究方法

東北大学病院所属の研修医を調査対象としてプロブレムリストの作成実態についてのアンケート調査を行った。具体的には、平成25年度に研修1年目と2年目の初期研修医（1年目14人、2年目18人；合計32人）と平成26年度に研修を開始した1年目の初期研修医（合計20人）を対象とした。

（倫理面への配慮）

無記名調査のため質問紙は誰が回答したものがわからないようになっている。つまり収集・集計・保存・管理は連結不可能匿名化された状態になっており、回答の状況で回答者に不利益が生じることはないよう配慮している。

C. 研究結果

調査対象となった初期研修医のうち25名から回答を得た。プロブレムリストは8割近くで「必要な時のみ作成する」を選択していた。プロブレムリストを作成する目的は、情報共有ではなく「自分の頭の整理」のため、という回答が多かった。

「疾患名」はリストアップされる傾向が強いが、「自分の担当との関連の強さ」に強く影響されていた。「症候名」「状態名」は疾患名ほどリストアップされていなかった。

D. 考察

初期研修医は、プロブレムリストの必要性を感じているものの、患者を選んで作成していることが確認された。また「疾患名」はリストアップされる割合が高いが、「症候名」「状態名」は疾患名ほどリストアップされておらず、ノンアドヒアランス等の薬物療法に関連した情報が抜ける可能性が高いと思われる。

E. 結論

現状では、研修医のプロブレムリストを情報共有のツールとするには問題点が多く存在する。今

後、アンケート調査の対象を広げ、プロブレムリストの問題点についてより詳細に検討し、対策を提案することが求められる。

#### F. 健康危険情報

該当なし

#### G. 研究発表

1. 論文発表：該当なし

2. 学会発表：

富田尚希ら プロブレムリスト作成に関する意識調査、第55回日本老年医学会学術集会ポスター発表 (P-155)、2014

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得：該当なし

2. 実用新案登録：該当なし

3. その他：該当なし

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

高齢者における肺炎、COPD の薬物療法に関する研究

研究分担者 大類 孝

（東北大学加齢医学研究所 高齢者薬物治療開発寄附研究部門 教授）

**研究要旨:** 高齢者における薬物療法ガイドライン作成のための系統的レビューを施行した。呼吸器領域においてはCOPD（Chronic Obstructive Pulmonary Disease:慢性閉塞性肺疾患）ならびに肺炎の2疾患に焦点をあててレビューを行った。その理由として、COPDならびに肺炎はいずれも加齢とともに罹患率および死亡率が上昇し、超高齢社会が進むわが国で今後益々問題となる重要な疾患だからである。初めに、平成25年度に選択した文献を基にリサーチクエスションを作成し、サマリーにその答えを推奨度を入れて略述した。次に、本文に、高齢者において使用を控えるべき薬剤（ストップ）および使用が奨められる薬剤（スタート）についてその理由を含めて詳述した。同時に、それらの薬剤をストップおよびスタートに分けて推奨度および参考文献を明示してリストを作成した。その後、それを呼吸器学会に所属する呼吸器専門医に送り、外部査読としてコメントを頂いた。現在、そのコメントに従い本文全体をpoint-by-pointに修正し、修正したものを再度外部査読者に送り回答待ちの状況である。

## A. 研究目的

薬物有害事象は高齢者における緊急入院の重要かつ予防可能な要因の一つである。本研究では、「高齢者における安全な薬物療法ガイドラインの改訂」のため、不適切薬剤投与や薬剤有害事象をキーワードに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うことを目的とする。今年度は、昨年度に二次選択された文献を用いてリサーチクエスション&アンサー、本文ならびに薬剤リストを作成し、完成したものを外部査読者に査読を依頼し修正中である。

## B. 研究方法

### 1. 対象文献

①MEDLINE 検索期間 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：疾患により設定

②Cochrane 1992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

③医学中央雑誌 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

### 2. 対象疾患

肺炎およびCOPDを対象疾患とした。

### 3. 文献検索

#### ①Research Question の設定

COPDおよび肺炎の薬物療法に関して、薬物の有効性および有害事象（Adverse drug event）を"outcome"とした Research Question(RQ)を設定した。

#### ②Key words の選択

COPD関連の key words として疾患名および高齢者に加えて薬物療法、薬剤名、有効性、安全性、予防策を選定した。肺炎についての key words は上記以外の RQ と共通のものとした。

#### ③検索

Key words に基づいて検索式（高齢者 X 疾患名 X 薬物療法 X 薬剤名 X 有効性 X 安全性 X 予防策）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タイトルならびに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。

6. サマリー、本文および薬剤リストの作成  
初めに、平成25年度に選択した文献を基にリサーチクエスチョンを作成し、サマリーにその答えを推奨度とともに略述した。次に、本文に、高齢者において使用を控えるべき薬剤（ストップ）および使用が奨められる薬剤（スタート）についてその理由を含めて詳述した。同時に、それらの薬剤をストップおよびスタートに分けて推奨度および参考文献を入れてリストを作成した。

その後、それを呼吸器学会に所属する呼吸器専門医に送り、外部査読としてコメントを頂いた。現在、そのコメントに従い本文全体を point-by-point に修正し、修正したものを再度外部査読者に送り回答待ちの状況である。

#### （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と考える。

### C. 研究結果

呼吸器領域では医中誌では肺炎62件、COPD59件（計121件）が、Medlineでは肺炎69件、COPD154件（計223件）が、Cochrane データベースでは計102件の文献が1次選択された。このうち32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5つが設定された。

RQ1 高齢COPD患者における吸入抗コリン薬使用時の注意点は？  
RQ2 COPD患者における吸入ステロイド/長時間作用性β2刺激薬配合薬の使用は安全か？  
RQ3 慢性安定期のCOPD患者における全身性ステロイド剤の投与は推奨されるか？  
RQ4 認知症患者における定型抗精神病薬の投与は肺炎の発症に関与するか？  
RQ5 高齢者において抗コリン作用を有する薬剤は安全か？

結果として、吸入長時間作用性抗コリン薬と閉塞隅角緑内障、COPD増悪、口渇および排尿障害との関連が、また、COPD患者での吸入ステロイド/長時間作用性β2刺激薬配合薬と肺炎発症（吸入ステロイドによる）の関連が示唆されたが、いずれ

の薬剤も呼吸機能および呼吸器症状を有意に改善させた。抗精神病薬と抗コリン作用を有する薬剤には誤嚥性肺炎発症との関連が示唆されたが、一方、一部の降圧剤ACE阻害剤ならびにインフルエンザワクチンおよび肺炎球菌ワクチンにはリスクを軽減させる可能性が示された。

#### D. E 考察ならびに結論

これまで、高齢者に対して回避もしくは慎重に投与すべき薬剤のリストが掲載されているが、近年、新たな薬剤の開発ならびに上市が目覚ましく改訂が重要である。これらの薬剤の管理を徹底する事で高齢者の薬物有害事象による入院を減らせる可能性が示唆される。

#### F.健康危険情報

省略

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

(1) 大類孝 高齢者肺炎の現状と新たな予防策 日老医誌 51:222-224, 2014

(2) 大類孝 特集高齢者の薬物療法ガイドライン セミナー2. 慢性閉塞性肺疾患(COPD)、肺炎の薬物療法 Geriatric Medicine 52 (8), 909-913, 2014

(3) Guo Y, Niu K, Okazaki T, Wu H, Yoshikawa T, Ohru T, Furukawa K, Ichinose M, Yanai K, Arai H, Huang G, Nagatomi R. Coffee treatment prevents the progression of sarcopenia in aged mice in vivo and in vitro. Exp Gerontol 50:1-8, 2014

#### 2. 学会発表

平成26年6月13日 第56回日本老年医学会学術集会 教育講演9「高齢者の誤嚥性肺炎」

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし