

厚生労働科学研究費補助金（長寿科学研究事業）
分担研究報告書

高齢者のうつ、不眠、認知症の薬物療法に関する研究

研究分担者 水上勝義 筑波大学大学院人間総合科学研究科 教授

研究要旨：高齢者に対する安全な薬物治療に関するガイドライン作成のため、引き続き、認知症の行動心理症状（BPSD）、不眠症、うつ病に関する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。リサーチクエッション（RQ）を作成し、それぞれのエビデンスの質・推奨度を評価しサマリー、本文、ならびにストップ・スタートリストを作成した。その後関連学会からの査読を受けた。

A. 研究目的

高齢者に対する安全な薬物治療に関するガイドラインのうち、BPSD、不眠症、うつ病に関するガイドラインを作成することを目的とした。

B. 研究方法

日本語並びに英文データベースから、BPSD、不眠症、うつ病、高齢者などをキーワードとして文献を検索し、エビデンスの収集と系統的レビューを行った。リサーチクエッションを作成し、それぞれのエビデンスの質・推奨度を評価したのち、サマリー、本文、ならびにストップ・スタートリストを作成した。

C. 研究結果

サマリーは以下のとおりである。

【BPSD】

1. RQ:BPSD に対して薬物療法は有効か？

薬物療法を実施する前に、まず非薬物療法を実施すべきである。（エビデンスレベル低、推奨度強）。とくにレビー小体型認知症が疑われる場合、安易に抗精神病薬を使用しない。（エビデンスレベル中、推奨度強）

2. RQ:BPSD に対して抑肝散は有効か？

薬物療法においては、錐体外路症状や抗コリン症状がみられない抑肝散が有用である。（エビデンスレベル中、推奨度強）

3. RQ:BPSD に対して非定型抗精神病薬は有効か？

非定型抗精神病薬は、BPSD のうち、幻覚・妄想などの精神病症状や興奮、攻撃性などに効果が期待できる。ただしプラセボと比較して差がなかったとする報告もあり、効果は大きいとはいえない。（エビデンスレベル中、推奨レベル弱）

4. RQ:BPSD に対して定型抗精神病薬は有効か？

ハロペリドールなどの定型抗精神病薬は、非定型抗精神病薬と比べて、効果は同等か弱く、また錐体外路症状、傾眠などの副作用が多くみられるので、BPSD に対する使用は

控えるべきである。(エビデンスレベル高、推奨レベル強)

5. RQ; 認知症患者に抗精神病薬を使用すると死亡率や脳血管障害のリスクが高まるか?

非定型抗精神病薬および定型抗精神病薬の使用により死亡率や脳血管障害のリスクは同等に高まるため、慎重に使用する必要がある(エビデンスレベル高、推奨レベル強)。

6. RQ; 使用期間や使用量は、抗精神病薬の副作用のリスクを高めるか。また中止によりBPSDは悪化するか?

抗精神病薬の使用量が多く、使用期間が長いほど副作用が出現しやすい。また中止による悪化が報告される一方で、中止してもBPSDが悪化しないという報告があることから、使用は必要最低限の量と期間に留める。(エビデンスレベル低、推奨レベル強)

7. RQ; アルツハイマー病のBPSDに対してメマンチンは有効か?

中等症以降のアルツハイマー病のBPSDに対しては、メマンチンの効果が報告されている。(エビデンスレベル高、推奨レベル強)

8. RQ; アルツハイマー病のうつ状態に対して抗うつ薬は有効か? アルツハイマー病のうつ状態に対して有効な治療薬はあるか?

アルツハイマー病のうつ状態に対して三環系抗うつ薬は認知機能低下のリスクがあり、使用するべきではない(エビデンスレベル中、推奨レベル強)。またSSRIの効果について肯定する報告と否定する報告があり、大きな効果は期待できない。ドネペジルはアルツハイマー病のうつ状態に対する効果が報告されている。

(エビデンスレベル高、推奨レベル強)

【不眠症】

1. RQ; 高齢者の不眠症に対して非薬物療法は有効か?

高齢者の不眠症に対しては、まず非薬物療法を実施すべきである

(エビデンスレベル中、推奨レベル強)

2. RQ; 非薬物療法と薬物療法の併用は有効か?

非薬物療法が無効の場合、薬物療法を検討するが、その場合も非薬物療法と薬物療法を併用することが、それぞれを単独で実施するよりも有効である。

(エビデンスレベル高、推奨レベル強)

3. RQ; 高齢者の不眠症に対して睡眠薬は有効か?

高齢者の不眠症に対して睡眠薬は、睡眠潜時や総睡眠時間などに効果が認められる。

(エビデンスレベル高、推奨レベル低)

4. RQ; ベンゾジアゼピン系薬剤は高齢者に安全か?

ベンゾジアゼピン系睡眠薬は、認知機能低下、転倒・骨折、日中の倦怠感などのリスクがあるので使用はできる限り控える。(エビデンスレベル高、推奨レベル高)

5. RQ; 非ベンゾジアゼピン系薬剤は高齢者に安全か?

ゾルピデムなど非ベンゾジアゼピン系薬剤にも転倒・骨折のリスクがあるため使用には慎重さが求められる。(エビデンスレベル高、推奨レベル低)

6. RQ; 新規睡眠薬のラメルテオンは、高齢者に安全か?

ラメルテオンはベンゾジアゼピン系睡眠薬比較して安全である可能性がある。(エビ

デンスレベル中、推奨レベル低)

【うつ病】

1. RQ; 高齢者のうつ病に抗うつ薬は有効か？

高齢者のうつ病に抗うつ薬は有効である。ただし 65 歳以上あるいは 75 歳以上の解析で有効性を否定した報告もあり、後期高齢者に対しては非薬物療法も重要である。(エビデンスレベル中、推奨レベル低)

2. RQ; 高齢者のうつ病に対して、三環系抗うつ薬、セロトニン選択的再取り込み阻害剤、セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤、あるいはそのほかの抗うつ薬に効果の違いはあるか？

三環系抗うつ薬と、セロトニン選択的再取り込み阻害剤、セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤、あるいはそのほかの抗うつ薬の効果に違いはない。(エビデンスレベル高、推奨レベル該当しない)

3. RQ; 高齢者のうつ病に対して三環系抗うつ薬は安全か？

三環系抗うつ薬は、他の薬剤に比べて抗コリン作用が強く、使用は控えるべきである。(エビデンスレベル高、推奨レベル強)

4. RQ; 高齢者のうつ病に対して SSRI は安全か？

SSRI も三環系抗うつ薬と同等の転倒のリスクがあるため、使用の際には注意が必要である。(エビデンスレベル高、推奨レベル強)

D. 考察

BPSD に対して薬物療法を行う前に、非薬物療法を実施すべきである。また薬物療法においては、抗精神病薬を使用する前に漢方薬などの比較的安全な薬剤を試みる。定型抗精神病薬と非定型抗精神病薬の効果に大きな違いは無いが、定型抗精神病薬は副作用がより現れやすいため、定型抗精神病薬はできるだけ使用を控えるべきである。またオランザピンとクエチアピンは、糖尿病患者に対しては禁忌である。

高齢者の不眠症に対しても睡眠衛生指導などの非薬物療法が優先される、ベンゾジアゼピン系薬剤の使用により、認知機能低下、転倒・骨折、過鎮静などのリスクが高まる。ただし非ベンゾジアゼピン系薬剤も同様の副作用のリスクがあり、ストップリストに挙げた。比較的新しい睡眠薬としてメラトニン受容体作動薬ラメルテオンとオレキシン受容体阻害作用を有するスボレキサントが上市された。これまでのベンゾジアゼピン系薬のような副作用が生じにくい可能性はある。

高齢者のうつ病に対して、三環系抗うつ薬は抗コリン作用による認知機能低下、便秘のほか誤嚥性肺炎、排尿障害の悪化のリスクがあり、可能な限り使用を控える。またセロトニンノルアドレナリンさい取り込み阻害薬も排尿障害悪化のリスクがある。また抗うつ薬は、心血管疾患、緑内障、てんかんなどの悪化のリスクがある。これらの身体疾患がある場合、使用禁忌の抗うつ薬があるため注意する。また比較的安全と考えられている選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (SSRI) も転倒・骨折のリスクが報告されているので注意が必要である。

以上高齢者のBPSD、不眠症、うつ病に対しては、副作用に注意し、安全性が比較的高い薬剤を選択する必要がある。

E. 結論

高齢者に対する安全な薬物治療に関するガイドライン作成のため、BPSD、不眠症、うつ病に関する系統的レビューを行い、サマリーおよび本文を作成した。BPSDに対する抗精神病薬、不眠症に対するベンゾジアゼピン系薬、うつ病に対する三環系抗うつ薬はできるだけ使用を控える薬剤といえる。

F. 研究発表

1. 論文発表

Mizukami K

Kampo therapy and behavioral and psychological symptoms of dementia.

Traditional & Kampo Medicine 1: 11-18, 2014

Mizukami K, Abrahamson EE, Mi Z, Ishikawa M, Watanabe K, Kinoshita S, Asada T, Ikonovic
Immunohistochemical analysis of ubiquilin-1 in the human hippocampus: association with neurofibrillary tangle pathology. Neuropathology 34:11-18, 2014

Tamura M, Nemoto K, Kawaguchi A, Kato M, Arai T, Kakuma T, Mizukami K, Matsuda H, Soya H, Asada T

Long-term mild-intensity exercise regimen preserves prefrontal cortical volume against aging. Int J Geriatr Psychiatry. 2014 Oct 29. [Epub ahead of print]

神戸泰紀、織茂智之、安田朝子、木之下徹、河野禎之、川瀬康裕、森田昌宏、奥村歩、長光勉、榊原隆次、水上勝義、朝田隆、小阪憲司：

DLBの自律神経障害および睡眠 -多施設共同観察研究-

老年精神医学雑誌 25(11)1243-1253, 2014

河野禎之、永田真吾、安田朝子、木之下徹、神戸泰紀、川瀬康裕、森田昌宏、奥村歩、長光勉、水上勝義、織茂智之、朝田隆、小阪憲司：

レビー小体型認知症の人の生活のしづらさに関する調査票 (the Subjective Difficulty Inventory in the daily living of people with DLB: SDI-DLB) の開発と信頼性、妥当性及び有用性の検討. 老年精神医学雑誌 25(10)1139-1152, 2014

水上勝義 DLBの早期診断 認知症学会誌 28(2)176-181, 2014

水上勝義 抗認知症薬による薬物療法の基本的な考え方. 総合診療のGノート 1(2) 211-218, 2014

水上勝義 認知症疾患の行動・心理症状の漢方治療. 漢方と最新治療 23(3)207-212, 2014

水上勝義 認知症の行動心理症状 (BPSD)、不眠症、うつ病.
Geriat Med 52(8):905-907, 2014

2. 学会

水上勝義

レビー小体型認知症の初期症状

第 29 回日本老年精神医学会、2014 年 6 月 13 日東京

水上勝義

第 65 回日本東洋医学会、2014 年 6 月 29 日、東京
認知症治療における漢方の臨床面への期待

水上勝義

第 19 回認知神経科学会、2014 年 7 月 26 日、東京
認知症患者の夜間にみられる行動・心理症状

水上勝義

第 23 回日本脳神経外科漢方医学会、2014 年 11 月 8 日、東京
認知症の治療とケアの最前線 ～アルツハイマー病と漢方薬～

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

高齢者における排尿障害の薬物療法に関する研究

分担研究者 堀江重郎 順天堂大学大学院医学研究科 泌尿器外科学 教授

研究協力者 青木裕章 順天堂大学大学院医学研究科 泌尿器外科学 助教

研究要旨：高齢者における排尿障害、とくに過活動膀胱と前立腺肥大症に対する薬物治療での症状改善と安全性をアウトカムとした排尿機能関連および安全性の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。排尿障害領域では207件の文献が一次選択され、このうち50件が二次選択された。

この結果をもとに各文献のエビデンスレベルを評価し、各薬剤の安全性を考慮した推奨度を設定。かかりつけ医を対象とした高齢者の排尿障害に対する薬物療法のガイドラインを作成した。また排尿障害治療薬における推奨薬剤と注意すべき薬剤のリストおよび排尿障害を誘発させる薬剤のリストを作成した。

今回の検討では前立腺肥大症に対するサブタイプ選択的 $\alpha 1$ アドレナリン受容体遮断薬（選択的 $\alpha 1$ 遮断薬）、 5α 還元酵素阻害薬(5α RI)の高齢者に対する有効性および安全性が示された。また、過活動膀胱においてはムスカリン受容体拮抗薬の有効性が示されたが、安全面から少量からの投与が推奨された。近年発売された $\beta 3$ アドレナリン受容体刺激薬($\beta 3$ 刺激薬)はムスカリン受容体拮抗薬と同等の効果が期待できかつ副作用が軽減できる可能性が示唆された。今回の検討ではサブタイプ非選択的 $\alpha 1$ アドレナリン受容体遮断薬（非選択的 $\alpha 1$ 遮断薬）と経口オキシブチニンは、その副作用から可能な限り使用を控えるべきであると判断された。

A. 研究目的

本邦においては年々高齢化が進み、平成24年度の総人口に占める65歳以上人口の割合は24.1%となっている。また、その半数は75歳以上の後期高齢者が占めており、今後もその傾向は続く。頻尿や尿失禁などの排尿障害は加齢と共に増加の一途をたどると考えられる。

高齢者の病態は若年者とは異なるという認識が高まり、老年症候群として注目されており、この内容は日本老年医学会より“高齢者に対する適切な医療提供の指針”として示されている。

高齢者ではこれらのような加齢現象とともに、一人の患者が多数の疾患を持つため循環器疾患や脳神経疾患に起因する排尿障害や多薬剤処方となることに留意が必要である。薬剤投与数が5種類以上になると転倒リスクが上昇すると報告されている。高齢者ではこれらを念頭に治療を行って行く必要がある。

本研究は、排尿回数や尿意切迫感をアウトカムとした高齢者における排尿障害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している。今年度は昨年作成された構造化抄録をもとに、各文献のエビデンスレベルを評価し、さらに排尿障害のうち疾患を前立腺肥大症と過活動膀胱を対象を絞り、既存のガイドライン、実際の泌尿器科診療との整合性をもとに各薬剤の推奨レベルを設定し、ガイドラインの作成と薬剤リストの作成を行った。

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

前立腺肥大症、過活動膀胱を対象疾患とした。

3. 文献検索

①Research Question の設定

上記疾患に関して、構造化抄録をもとに排尿症状の改善および安全性を"outcome"とした Research Question(RQ)を設定した。

②Key words の選択

排尿障害関連の key words としては疾患名に加えて高齢者を選定した。高齢者は65歳以上と定義し、さらに75歳以上を後期高齢者と定義した。

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.エビデンスレベル、推奨度の設定

構造化抄録で選択された文献をもとに各文献のエビデンスレベルを設定した。既存のガイドライン、実際の泌尿器科診療との整合性をもとに各薬剤の推奨レベルを設定した。

(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

ガイドラインの作成

エビデンスレベル、推奨度をもとに、前立腺肥大症および過活動膀胱に対する高齢者の薬物療法ガイドラインを作成した。また排尿障害を誘発する薬剤を含め、排尿障害領域での STOP（使用を控える）、START（開始が推奨される）薬剤をリスト化し明示した。

D. 考察と結論

今回のガイドラインで設定した Research Question は疾患別に下記の通り設定した。

① 過活動膀胱

1. RQ1：高齢者にムスカリン受容体拮抗薬は安全に使用可能でしょうか？

高齢者の活動膀胱症状に対してはムスカリン受容体拮抗薬が有効であるが、有害事象の発現に注意が必要である。主な副作用は口渇、便秘、めまい、残尿量の増加等である。（エビデンス：高／推奨度：強）

2. RQ2：ムスカリン受容体拮抗薬を使用する際の投与量、投与方法は若年者と同様でよいでしょうか？

ムスカリン受容体拮抗薬の副作用は用量依存に上昇する。膀胱選択性の高い薬剤や投与経路の変更で副作用の軽減が期待できる。（エビデンス：高／推奨度：強）

3. RQ3：ムスカリン受容体拮抗薬の投与で認知機能は低下しますか？

ムスカリン受容体拮抗薬は中枢神経系の副作用を及ぼす可能性があり、メタ解析が行われている。経口オキシブチニンは認知機能を低下させる可能性があり、高齢者には可能な限り使用を控える。（エビデンス：高／推奨度：強）

4. RQ4： $\beta 3$ 受容体刺激薬は高齢者に対して安全に使用可能でしょうか？また、その有効性はどうか？

$\beta 3$ 受容体刺激薬であるミラベグロンはムスカリン受容体拮抗薬と同等の効果が期待でき、高齢者でも副作用は軽微であるとされているが、心血管系の副作用に注意が必要である。（エビデンス：中／推奨度：強）

② 前立腺肥大症

1. RQ1：高齢者前立腺肥大症患者に対する薬物治療の第一選択は何でしょうか？

前立腺肥大症に対する受容体サブタイプ選択的 $\alpha 1$ アドレナリン受容体遮断薬（以下 $\alpha 1$ 遮断薬）は排尿症状と尿流量を改善する。高齢者に対しても有用かつ安全であり、前立腺肥大症を有する男性患者の排尿障害の第一選択薬である。（エビデンス：高／推奨度：強）

2. RQ2：前立腺肥大症治療の効果判定はどのように行えばよいでしょうか？

前立腺肥大症の重症度および治療効果判定には国際前立腺症状スコア（IPSS）を用いる。前立腺症状スコアが8点以上の場合は泌尿器科専門医への紹介を考慮する。（エビデンス：高／推奨度：強）

3. RQ3： α 1 遮断薬はどの薬剤を選択すればよいでしょうか？
 受容体サブタイプ非選択的 α 1 遮断薬には血圧低下の副作用があるため、テラゾシン、プラゾシン、ウラピジルは使用をさける。(エビデンス：中／推奨度：強)
4. RQ4：尿閉の既往歴のある患者に α 1 遮断薬の予防投与は有効でしょうか？
 尿閉の既往がある前立腺肥大症患者は α 1 遮断薬の服用により、尿道カテーテル再留置率を減少できる。(エビデンス：低／推奨度：弱)
5. RQ5：高齢者前立腺肥大症患者に対してデュタステリドはどのように使用すればよいでしょうか？ またその際注意する点は？
 α 1 遮断薬の効果が不十分な前立腺肥大症ではデュタステリドの併用で症状の改善が期待できる。デュタステリドは心血管系についての副作用報告はないが、肝機能障害に注意が必要である。また少数であるが性欲の低下と勃起不全のリスクがある。デュタステリドの服用により血清 PSA 値は約 50%低下する。その後 PSA 値が再上昇するときは悪性度の高い前立腺癌を伴うことがあり注意を要する。このため定期的な PSA 測定が推奨される。(エビデンス：高／推奨度：強)
- RQ：高齢者前立腺肥大症患者に対してデュタステリドはどのように使用すればよいでしょうか？ またその際注意する点は？
6. RQ6：高齢者前立腺肥大症患者に対して抗アンドロゲン剤の使用は有効でしょうか？
 抗アンドロゲン剤は心不全や血栓症、糖尿病のリスクがある。(エビデンス：低／推奨度：強)
7. RQ7：高齢者前立腺肥大症患者に対して PDE5 阻害薬は投与可能でしょうか？
 α 1 遮断薬の頻尿に対する効果が不十分な場合は PDE5 阻害薬であるタダラフィルの併用で症状の改善が期待できる。軽症の頻尿ではタダラフィル単剤でも有効である。(エビデンス：中／推奨度：弱)
8. RQ8：高齢者前立腺肥大症患者に対してムスカリン受容体拮抗薬は投与可能でしょうか？
 前立腺肥大症による過活動膀胱症状に対してはムスカリン受容体拮抗薬を α 1 遮断薬と併用することで症状の改善が期待できる。ムスカリン受容体拮抗薬は低容量からの開始が推奨され、また膀胱選択性の高い薬剤の使用が望まれる。ムスカリン受容体拮抗薬は尿閉の発現の可能性があるため、単独での処方控える。(エビデンス：高／推奨度：強)
9. RQ9：高齢者前立腺肥大症患者に対して α 1 遮断薬の代替薬はありますか？

植物製剤は安全に使用可能であり、 $\alpha 1$ 阻害薬が使用困難な症例や $\alpha 1$ 遮断薬との併用が検討される。(エビデンス：不十分／推奨度：弱)

これらの結果をもとに薬剤リストの作成を行った。薬剤リストには排尿障害を誘発させる薬剤も記載した。

排尿障害を誘発させる薬剤としては抗コリン作用のある抗鬱薬や抗パーキン病治療薬、抗コリン吸入薬、鎮痙薬が挙げられた。

今回の目的は、かかりつけ医を対象とした高齢者の排尿障害薬に対する安全性の薬剤リストの作成である。今回の検討ではとくに 排尿障害を前立腺肥大症、過活動膀胱に分類し、それぞれの疾患における薬剤の検討を行った。

前立腺肥大症においては選択的 $\alpha 1$ 遮断薬や 5α RI の有効性と安全性が確認され、使用を推奨する薬剤としてスタートリストに記載した。逆に非選択的 $\alpha 1$ 遮断薬は起立性低血圧の副作用から、可能な限り使用を控えるようストップリストに記載した。抗アンドロゲン薬もエビデンスが少なく、血栓症や糖尿病のリスクが否定できないため、ストップリストに記載した。また、新規薬剤である PDE 5 阻害薬のタダラフィル(商品名：ザルティア)は安全に使用できるとの報告が出てきているが、エビデンスが不足しており、冠動脈疾患の既往症のある症例への投与に危険性があるためストップリストに記載した。

過活動膀胱においては、一般に使用されるムスカリン受容体拮抗薬は、高齢者に対しても安全に使用可能であるとの報告も多数認めるが、同時に副作用の報告も多く、その面から低用量からの使用を推奨するよう記載した。特に経口オキシブチニンは認知機能低下の副作用が否定できないため、可能な限り使用しないよう記載した。新規薬剤である β 刺激薬のミラベグロン (商品名：ベタニス) は安全に使用できるとの報告が出てきているが、エビデンスが不足しており、不整脈を増悪させる可能性が否定できないためストップリストに記載した。過活動膀胱においてはスタートリストに記載する薬剤は認めなかった。

以下に薬剤リストを示す。

表 1：ストップ薬剤リスト

薬剤 (クラスまたは 一般名)	代表的 な 商品名	対象と なる 患者群	主な副作用・ 理由	推奨される 使用法	参考にした ガイドライン または文献
-----------------------	-----------------	------------------	--------------	--------------	--------------------------

抗うつ薬(SSRIを除く)	トリプタノール、ルジオミール、トレドミン、レスリン	前立腺肥大症	抗コリン作用やノルアドレナリン再取り込み阻害作用により症状悪化・尿閉のリスク	三環系抗うつ薬、ルジオミール、トレドミンは排尿障害がある男性患者には可能な限り使用を控える。それ以外の薬剤を慎重に用いる。	Verhamme KM et al, 2008 QoE 低と RS 強
三環系抗うつ薬	トリプタノール®、アナフラニール®、トフラニール®など	すべての高齢者	認知機能低下 便秘、口渇、誤嚥性肺炎 排尿症状悪化、尿閉	可能な限り使用を控える 代替薬:SSRI、SNRI、ミルタザピン	Beers,2012,Table 2 Beers,2012,Table 3 DEF00219/Thompson S, Herrmann N, Rapoport MJ, et al. Efficacy and safety of antidepressants for treatment of depression in Alzheimer's disease: a metaanalysis. Can J Psychiatry 2007;52(4):248-55. Am J Gastroenterol 2003; 98:1107-1111(1) American Geriatrics Society updated Beers Criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. J Am Geriatr Soc 2012;60(4):616-31. O' Mahony D, Gallagher P, Ryan C, et al. STOPP & START criteria: A new approach to detecting potentially inappropriate prescribing in old age. J Test Eval 2010;1:45-51 4)8)13) Field TS, Gurwitz JH, Avorn J, et al. Risk factors for adverse drug events among nursing home residents. Arch Intern Med 2001;161(13):1629-34. QoE 高 RS 強

パーキンソン病 治療薬 (トリヘキシフェニ ジル、ピペリデ ン)	アーテン、 トレミン アキネトン	すべての高 齢者	認知機能低下 せん妄 過鎮静 口渇 便秘 排尿症状悪化、尿閉	可能な限り使用を控える 代替薬：L-ドーパ	4)8)13) Am J Gastroenterol 2003; 98:1107-1111(1) DEF03378H/American Geriatrics Society updated Beers Criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. J Am Geriatr Soc 2012;60(4):616-31. DEF03379H/O' Mahony D, Gallagher P, Ryan C, et al. STOPP & START criteria: A new approach to detecting potentially inappropriate prescribing in old age. J Test Eval 2010;1:45-51. QoE:中 RS:強
吸入抗コリン薬 (SAMA, LAM A)	テルシガン、 チオトロピウ ム、 グリコピロニ ウム	閉塞隅角緑 内障もしくは 前立腺肥大 症合併COP D	緑内障の悪化もしくは 尿閉および下部尿路 症状	長時間作用性β2刺激薬 (LABA)を選択する。	1)2)6) (QoE:高 RS:強)
受容体サブタイ プ非選択的α1遮 断薬	ハソメッド ミニプレス エブランチル カルデナリン など	すべての高 齢者	起立性低血圧、転倒	可能な限り使用を控え る。 代替薬： (高血圧)その他の降圧 薬 (前立腺肥大症)ハルナ ール、ユリーフ、フリバ ス、植物製剤など	Sirkin AJ, Rosner NG. Hypertensive management in the elderly patient at risk for falls. J Am Acad Nurse Pract 2009;21(7):402-8. Garwood CL, Corbett TL. Use of anticoagulation in elderly patients with atrial fibrillation who are at risk for falls. Ann Pharmacother 2008;42(4):523-32. Beers Criteria 2012 (QoE:中 RS:強)
鎮痙剤	ブスコパン®、 コリオパン®、 硫酸アトロピ ン®	すべての高 齢者	認知機能低下 せん妄 便秘 口渇	可能な限り使用を控え る。使う場合は一時的な 使用にとどめる。	Am J Gastroenterol 2003; 98:1107-1111(1) American Geriatrics Society updated Beers Criteria for

			排尿症状悪化、尿閉		potentially inappropriate medication use in older adults. J Am Geriatr Soc 2012;60(4):616-31. O' Mahony D, Gallagher P, Ryan C, et al. STOPP & START criteria: A new approach to detecting potentially inappropriate prescribing in old age. J Test Eval 2010;1:45-51 4)8)13) .QoE:中 RS:強
オキシブチニン (経口)	ボラキス	すべての高齢者	尿閉、認知機能低下、せん妄のリスクあり。口渇、便秘の頻度高い	可能な限り使用しない。代替薬として他のムスカリン受容体拮抗薬、ベタニス、ブラダロンなど	Beers Criteria 2012 Table 2,9 Paquette A, Gou P, Tannenbaum C. Systematic review and meta-analysis: do clinical trials overactive bladder adequately measure central nervous system adverse events? J Am Geriatr Soc 2011;59(7):1332-9. Pagoria D, O'Connor RC, Guralnick ML. Antimuscarinic drugs: review of the cognitive impact when used to treat overactive bladder in elderly patients. Curr Urol Rep 2011;12(5):351-7. QoE:高 RS:強
ムスカリン受容体拮抗薬 (ソリフェナシン、トルテロジン、フエソテロジン、イミダフェナシン、塩酸プロピベリン、オキシブチニン 経皮吸収型)	ベシケア デトルシトール トピエース ウリトス ステーブラ ネオキシテ ブ バップ オー	すべての高齢者	口渇 便秘 排尿症状の悪化、尿閉 認知機能低下の可能性がある	低用量から使用 前立腺肥大症の場合はα1遮断薬との併用 必要時下剤を併用する 代替薬 ベタニス、ブラダロン	Beers Criteria 2012 Table9 Capo JP, Lucente V, Forero-Schwanhaeuser S, et al. Efficacy and tolerability of solifenacin in patients aged ? 65 years with overactive bladder: post-hoc analysis of 2 open-label studies. Postgrad Med 2011;123(1):94-104.

						<p>Kraus SR, Ruiz-Cerda JL, Martire D, et al. Efficacy and tolerability of fesoterodine in older and younger subjects with overactive bladder. <i>Urology</i> 2010;76(6):1350-7.</p> <p>Wagg A, Wyndaele JJ, Sieber P. Efficacy and tolerability of solifenacin in elderly subjects with overactive bladder syndrome: a pooled analysis. <i>Am J Geriatr Pharmacother</i> 2006;4(1):14-24.</p> <p>Kessler TM, Bachmann LM, Minder C, et al. Adverse event assessment of antimuscarinics for treating overactive bladder: a network meta-analytic approach. <i>PLoS One</i> 2011;6(2):e16718.</p> <p>Yamaguchi O, Kakizaki H, Homma Y, et al. Solifenacin as add-on therapy for overactive bladder symptoms in men treated for lower urinary tract symptoms--ASSIST, randomized controlled study. <i>Urology</i> 2011;78(1):126-33.</p> <p>Kaplan SA, He W, Koltun WD, et al. Solifenacin plus tamsulosin combination treatment in men with lower urinary tract symptoms and bladder outlet obstruction: a randomized controlled trial. <i>Eur Urol</i> 2013;63(1):158-65.</p> <p>Lee KS, Choo MS, Kim DY, et al. Combination treatment with propiverine hydrochloride plus doxazosin controlled release gastrointestinal therapeutic system</p>

					<p>formulation for overactive bladder and coexisting benign prostatic obstruction: a prospective, randomized, controlled multicenter study. J Urol 2005;174(4 Pt 1):1334-8.</p> <p>Drugs Aging 2012;29: 539-548 (2)</p> <p>American Geriatrics Society updated Beers Criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. J Am Geriatr Soc 2012;60(4):616-31.</p> <p>O' Mahony D, Gallagher P, Ryan C, et al. STOPP & START criteria: A new approach to detecting potentially inappropriate prescribing in old age. J Test Eval 2010;1:45-51.</p> <p>Age and Ageing 43(5) Page:666-675 (2014) QoE: 高 RS: 強</p>
β3アドレナリン受容体刺激薬	ベタニス	過活動膀胱の高齢者のうち心血管系の合併症を有するもの	便秘 高血圧、 不整脈(QT延長、心室性不整脈の恐れ)	心血管系の既往歴の確認、既往のある患者では投与前に心電図を確認する。	<p>Chapple CR, Kaplan SA, Mitcheson D, et al. Randomized double-blind, active-controlled phase 3 study to assess 12-month safety and efficacy of mirabegron, a β(3)-adrenoceptor agonist, in overactive bladder. Eur Urol 2013;63(2):296-305.</p> <p>Otsuki H, Kosaka T, Nakamura K, et al. β-Adrenoceptor agonist mirabegron is effective for overactive bladder that is unresponsive to antimuscarinic treatment or is related to benign prostatic hyperplasia in men. Int</p>

					Urol Nephrol 2013;45(1):53-60. Khullar V, Amarenco G, Angulo JC, et al. Efficacy and tolerability of mirabegron, a β 3)-adrenoceptor agonist, in patients with overactive bladder: results from a randomised European-Australian phase 3 trial.. Eur Urol 2013;63(2):283-95. QoE 中 推奨度;強
PDE5 阻害剤	ザルティア	冠疾患を有する高齢者	亜硝酸剤の併用による血圧低下	α 遮断薬で効果不十分な症例 亜硝酸剤服用者は禁忌	Roehrborn CG, McVary KT, Elion-Mboussa A, et al. Tadalafil administered once daily for lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia: a dose finding study. J Urol 2008;180(4):1228-34. Yokoyama O, Yoshida M, Kim SC, et al. Tadalafil once daily for lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia: a randomized placebo- and tamsulosin-controlled 12-week study in Asian men. Int J Urol 2013;20(2):193-201. Hatorp V, Huang W C, Strange P. Pharmacokinetic profiles of repaglinide in elderly subjects with type 2 diabetes. J Clin Endocrinol Metab 1999;84(4):1475-8. QoE 中 推奨度;弱
ステロイド性抗アンドロゲン薬	プロスタール	前立腺肥大症の高齢者	心不全、血栓症、劇症肝炎、血糖の悪化、性功能障害など	α 遮断薬で効果不十分な症例で併用するが、デュタステリドの使用が優先される。 代替薬 アボルブ	前立腺肥大症診療ガイドライン 2012 Advances in Urology Volume 2013, Article ID 584678, 8 pages QoE 低 推奨度;弱

表2：スタート薬剤リスト

薬剤 (クラス または 一般名)	代表的 な 商品名	推奨される 使用法	注意事項	参考にしたガイドラインまたは文献
受容体サブタイプ選択的 α 受容体遮断薬 シロドシン、タムスロシン、ナフトピジル	ユリーフ フリバス ハルナール	前立腺肥大症による排尿障害 尿流量、自覚症状が改善 尿閉の既往がある(尿閉後の使用でカテーテル再留置率が減少)	起立性低血圧、射精障害に留意 α 受容体のサブタイプAおよびDの選択性が高いユリーフ、フリバス、ハルナールいずれかの薬剤が第一選択薬 代替薬 植物性剤(エビプロスタット、セルニルトン)	Kronmal RA, Barzilay JI, Smith NL, et al. Mortality in pharmacologically treated older adults with diabetes: the Cardiovascular Health Study, 1989–2001. PLoS Med 2006;3(10):e400. Miyakita H, Yokoyama E, Onodera Y, et al. Short-term effects of crossover treatment with silodosin and tamsulosin hydrochloride for lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia. Int J Urol 2010;17(10):869–75. Yokoyama T, Hara R, Fukumoto K, et al. Effects of three types of alpha-1 adrenoceptor blocker on lower urinary tract symptoms and sexual function in males with benign prostatic hyperplasia. Int J Urol 2011;18(3):225–30. Lucas MG, Stephenson TP, Nargund V. Tamsulosin in the management of patients in acute urinary retention from benign prostatic hyperplasia. BJU Int 2005;95(3):354–7.

				代替薬 Int Urol Nephrol 1995;27:61-66 前立腺肥大症診療ガイドライン 2012 QoE;高 推奨度;強
5 α 還元酵素阻 害薬	アボルブ	前立腺肥大症を有する症例 α 遮断薬との併用	PSA 値が約 50%低下する 使用前に前立腺癌の有無に留意す る。 性機能の低下、勃起不全のリスクがあ る	Roehrborn CG, Siami P, Barkin J, et al. The effects of combination therapy with dutasteride and tamsulosin on clinical outcomes in men with symptomatic benign prostatic hyperplasia: 4-year results from the CombAT study. Eur Urol 2010;57(1):123-31. QoE;高 推奨度;強

E. 研究発表

なし

2. 学会発表

なし

F. 知的財産権の出願・登録状況

なし

介護施設の医療に関する研究

分担研究者 松井敏史 杏林大学医学部高齢医学講座 准教授

研究要旨

昨年度までに、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検索を行いリサーチクエスチョン(RQ)を設定した。

1. 本年度は、実際にガイドライン改訂の作業を行い、担当分のサマリー・本文・薬剤リストを作成。A. 多剤投与が薬物有害事象(ADEs)につながることに、B. 介護施設において ADEs を起こす頻度の高い薬剤は、利尿薬、抗精神病薬、NSAIDs で、利尿薬は低用量の使用にとどめ、適宜電解質・腎機能のモニタリングを行うこと、C. 施設入所者の ADEs 関連の入院および関連死に関与するのは、NSAIDs, ジゴキシン、血糖降下薬、抗精神病薬であること、D. 病院から施設入所の際に ADEs が起こること、E. 介護施設における適切な薬剤使用における介入が有用であること、との結論に至った。

2. また、東京大・東北大・名古屋大・大阪大各老年科病棟での薬剤有害事象に関する研究に参加し、病院入院前後の薬剤投与について解析を行った。A. 患者は入院前に平均 7.1 種類の薬剤を使用していたが、平均 1 剤が退院時には減薬となっていたこと。B. 1 臓器あたり 3 剤以上の処方が減薬対象になっていたこと、C. 降圧薬の他、利尿薬、抗精神病薬が減薬対象になっていた、との知見を得た。

B. 研究方法

研究 1：次の手順に従い、介護施設における薬物療法に関するサマリー・本文・薬剤リストを作成した。

- a. エビデンスレベルの評価・推奨度の判定;
- b. サマリー・本文・薬物リストの見直し
- c. クロスチェックと本文執筆・リスト作成
- d. 外部査読; 最終版サマリー・本文・薬剤リストの作成

研究 2：杏林大学附属病院高齢診療科での介護施設者の服薬状況調査

- a. 入院患者の薬剤使用状況について

平成 25 年 1 月 1 日から 12 月 31 日までに杏林大学附属病院高齢診療科に入院した 327 名のうち、在宅からの入院患者（205 名）と施設からの入院患者（72 名）、計 277 名を対象。調査期間中 2 回目以上の入院事象（38 名）と病院からの転院患者 7 名およびデータに不備

がある5名は解析から除外した。

b. 介護施設入所者の入院前後の薬剤変更の調査について

また72名の介護施設からの入院患者のうち、経口摂取が可能(内服治療が可能)なまま介護施設に退院した30名を対象に入院前後の使用薬剤の調査を行った。

(倫理面への配慮)

研究1に関しては、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。研究2は、本学倫理委員会に臨床疫学研究審査申請を行い、承認を得た。

C. 研究結果

研究1:

a. エビデンスレベルの評価・推奨度の判定

昨年度の構造化抄録より抽出したエビデンスレベルの高い文献と、リサーチクエスション(RQ)に設定した論旨に適う1.3論文について推奨度検討を行った。即ち、エビデンスの質(QoE)を高・中・低・不十分の4段階で、推奨度(RS)を強・弱の2段階で判定した(図1)推奨度判定をもとにサマリー・本文・薬剤リストの草稿を作成した。

b. サマリー・本文・薬剤リストの見直し

暫定薬剤リストをもとに、班会議での討議でRQや薬剤リストのQoE, RSの再検討を行い、サマリー・本文・薬剤リストの修正を行った。

c. クロスチェックと本文執筆・リスト作成

更に修正されたサマリー・本文について研究班内でクロスチェックを行い、サマリー・本文を修正した。また薬剤リストは使用薬剤がオーバーラップする他分野(うつ、不眠、認知症の薬物療法; 心不全の薬物療法; 高血圧および慢性腎臓病の薬物療法)と意見交換をしながら、整合性を図るべく、STOPPおよびSTART薬剤の選択、また文言の統一を行った。

