

厚生労働科学研究費補助金・長寿科学総合研究事業
「高齢者の薬物治療の安全性に関する研究」
(H25-長寿-指定-001)

分担研究報告書

処方せん調剤薬局のデータベース検索による高齢者薬物療法の現状分析

研究分担者 鈴木裕介 名古屋大学大学院医学系研究科地域包括ケアシステム学 准教授

研究要旨：高齢者の薬物療法の実態を把握することを目的に、処方箋のデータベースをもとに調査を行った。平成 26年10月の1か月間に、585店舗の処方箋調剤薬局で調剤を行った全ての65歳以上の患者180,673名を対象とした。平均処方薬剤数は年齢とともに上昇する傾向が観察された。2005年に日本老年医学会が作成した「高齢者に対して特に慎重な投与を要する薬物のリスト」に該当する薬剤が全処方の24.9%を占め、年齢とともに上昇する傾向であった。処方実態に基づく調査により、高齢者に慎重な投与を要する薬物が予想以上に多く処方されている実態が明らかになり、安全な薬物療法のためには、処方医の意識向上のみでなく薬剤師、看護師等多職種の職能を生かし処方をレビューするシステム作りの必要性が示唆された。

A. 研究目的

地域医療における患者の高齢化にともない、薬剤による有害事象に対して脆弱な高齢者に対して安全な薬物療法を提供する体制の構築が望まれる。今回、高齢者に対する薬物療法の実態把握を目的として、処方箋調剤薬局の処方データの解析を行った。

B. 研究方法

平成 26年 10 月1日～31日の連続した31日間に、585店舗の処方箋調剤薬局で調剤を行った全ての65歳以上の患者180,673名（男性 79,318 名、女性 101,373 年齢 76.1 ± 7.7歳）を対象とした。

(倫理面への配慮)

処方データは匿名化されており、個人情報の秘匿義務に十分な配慮がされている。

本研究のプロトコールは名古屋大学医学部生命倫理審査委員会による審査、承認を得ている。

C. 研究結果

平均処方薬剤数は、 4.0 ± 3.2 錠であった。6剤以上処方されている患者は、25.0%であった。平均処方薬剤数は年齢とともに上昇する傾向が観察された。2005年に日本老年医学会が作成した「高齢者に対して特に慎重な投与を要する薬物のリスト」に該当する薬剤が全処方の24.9%を占め、処方率は年齢とともに増加していることがわかった。最も多く処方されていたのは、ロキソプロフェン（頓服、外用を除く）(3.5%)、次いでプロチゾラム (3.4%) の順であった。

D. 考察

処方実態に基づく調査により、高齢者に慎重な投与を要する薬物が予想以上に多く処方している実態が明らかになった。注目すべき点として、ベンゾジアゼピン系薬物を漫然と投与することの高齢患者におけるリスクに対する処方医の意識の低さが今回の調査で改めて明らかになった。地域医療の現場でも病院と同様に、処方医の意識向上のみでなく薬剤師、看護師を含む多職種職能を生かした処方をレビューするシステム作りが安全な高齢者の薬物療法における急務である。

E. 結論

今回の処方箋データベースの調査により、年齢が高くなるにつれ処方数、慎重投与を要する薬剤の処方率の増加が観察された。医師のみならず薬剤師、看護師等の多職種職能の関わりによる取り組みの必要性が示唆された。

F. 健康危険情報 特になし

G. 研究発表

1. 論文発表
1. Hirose T, Hasegawa J, Izawa S, Enoki H, **Suzuki Y**, Kuzuya M. Accumulation of geriatric conditions is associated with poor nutritional status in dependent older people living in the community and in nursing homes. *Geriatr Gerontol Int* 14 198-205 2014
2. Makino T, Umegaki H, **Suzuki Y**,

- Yanagawa M, Nonogaki Z, Nakashima H, Kuzuya M. Relationship between small cerebral white matter lesions and cognitive function in patients with Alzheimer's disease and amnesic mild cognitive impairment. *Geriatr Gerontol Int* 14 819-826 2014
3. Shiraishi N, **Suzuki Y**, Matsumoto D, Jeong S, Sugiyama M, Kondo K, Kuzuya M. The effect of additional training on motor outcomes at discharge from recovery phase rehabilitation wards -A survey from multi-center stroke data bank in Japan- *PLOS ONE* 13; 9(3) e91738 2014
 4. Sakakibara M, **Suzuki Y**, Kamei H, Nabeshima T Expertise of pharmacists expected in the framework of long-term care Insurance. *Geriatr Gerontol Int* (in press) 2015
 5. Shiraishi N, **Suzuki Y**, Hirose T, Jeong S, Shimada T, Okada K, Kuzuya M Predictors of decreased skeletal muscle mass in community-dwelling older adults. *J Aging Res & Clin Practice* (in press)
 6. 辻典子、広瀬貴久、**鈴木裕介**、葛谷雅文 介護支援専門員が通常業務において感じる課題の検証 日本老年医学会雑誌 51 (2) 192 2014

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

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
杉浦地域医療振興財団 榊原幹夫

厚生労働科学研究費補助金（長寿科学研究事業）
「高齢者の薬物治療の安全性に関する研究」
分担研究報告書

高齢者における脂質異常症、糖尿病の薬物療法に関する研究

研究分担者 荒井秀典 国立長寿医療研究センター 副院長

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、脂質異常症、糖尿病に関する系統的レビューを行い、関連学会からの査読も得て、これらの分野におけるストップ、スタートリストを作成した。

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作成のため、脂質異常症、糖尿病に関する系統的レビューを行い、中止を考慮すべき薬剤もしくは使用法のリスト及び強く推奨される薬剤もしくは使用法のリストを作成する。

B. 研究方法

MEDLINE、Cochrane、医中誌から、脂質異常症、糖尿病、高齢者などをキーワードとして文献の精査を行い、構造化抄録を作成した。構造化抄録を基に、脂質異常症、糖尿病に関するエビデンステーブルと解説を作成した。

C. 研究結果

今回作成したエビデンステーブルと解説は添付資料の通りである。

D. 考察

脂質異常症に対する治療法に関しては、75歳以上の高齢者に対する一次予防のエビデンスは乏しいため、積極的な薬物治療の対象にはならないが、高齢者の二次予防及び前期高齢者の一次予防においては、リスクが高く、脂質低下薬による治療の適応がある場合には、スタチンが推奨される。一方、糖尿病に関しては、大血管症予防のためには、HbA1cを7%未満に管理することが望ましいとされるが、高齢者においてはHbA1cを8%未満を目標としても好いケースがあると考えられる。血糖降下薬を使用する際には、低血糖の発現に注意すべきであり、低血糖をおこしにくい処方工夫が必要である。

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、脂質異常症、糖尿病に関する系統的レビューを行い、高齢者の脂質異常症治療に関してスタチンを推奨し、糖尿病に関して投与中止を考慮すべき複数の薬剤を挙げた。本リストが日常臨床における患者管理において有益な情報となることが期待される。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1 論文発表

- 1) J. Woo, H. Arai, T. P. Ng, A. A. Sayer, M. Wonga, H. Syddall, M. Yamada, P. Zeng, S. Wu, T. M. Zhang, Ethnic and geographic variations in muscle mass, muscle strength and physical performance measures, *Eur Geriatr Med*, 5:155-164, 2014.
- 2) Sewo Sampaio PY, Sampaio RA, Yamada M, Ogita M, Arai H, Comparison of frailty among Japanese, Brazilian Japanese descendants and Brazilian community-dwelling older women. *Geriatr Gerontol Int*. in press, 2014.
- 3) Nishiguchi S, Yamada M, Fukutani N, Adachi D, Tashiro Y, Hotta T, Morino S, Shirooka H, Nozaki Y, Hirata H, Yamaguchi M, Arai H, Tsuboyama T, Aoyama T, Differential Association of Frailty With Cognitive Decline and Sarcopenia in Community-Dwelling Older Adults. *J Am Med Dir Assoc*. in press, 2014.
- 4) Cruz-Jentoft AJ, Landi F, Schneider SM, Zúñiga C, Arai H, Boirie Y, Chen LK, Fielding RA, Martin FC, Michel JP, Sieber C, Stout JR, Studenski SA, Vellas B, Woo J, Zamboni M, Cederholm T, Prevalence of and interventions for sarcopenia in ageing adults: a systematic review. Report of the International Sarcopenia Initiative (EWGSOP and IWGS), *Age Ageing*, 43:748-59, 2014.
- 5) Tien DN, Kishihata M, Yoshikawa A, Hashimoto A, Sabe H, Nishi E, Kamei K, Arai H, Kita T, Kimura T, Yokode M, Ashida , AMAP1 as a negative-feedback regulator of nuclear factor- κ B under inflammatory conditions. *Sci Rep*. 4:5094, 2014.
- 6) Arai H, Ding YA, Yamashita S, Impact of the integrated guidance on the care of familial hypercholesterolaemia, *J Atheroscler Thromb*. 21:366-7, 2014.
- 7) Arai H, Sasaki J, Teramoto T, Comment on the new guidelines in USA by the JAS guidelines committee, *J Atheroscler Thromb*. 21:79-81, 2014.
- 8) Tanigawa T, Takechi H, Arai H, Yamada M, Nishiguchi S, Aoyama T, Effect of physical activity on memory function in older adults with mild Alzheimer's disease and mild cognitive impairment, *Geriatr Gerontol Int*, 14:758-62, 2014.
- 9) Sampaio PYS, Sampaio RAC, Yamada M, Arai H, Comparison of frailty between users and non-users of a day care center using the Kihon Checklist in Brazil, *J Clin Gerontol Geriatr*, 5:82-85, 2014.
- 10) Miyata C, Arai H, Suga S, Nurse manager's recognition behavior with staff nurse in Japan -Based on semi-structures interviews, *Open Journal of Nursing*, 4:1-8, 2014.
- 11) 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(2):95-101, 2014.
- 12) Arai H, Akishita M, Chen LK, Growing research on sarcopenia in Asia, Geriatr Gerontol Int, 14 Suppl 1:1-7. , 2014.
- 13) Yamada M, Moriguch Y, Mitani T, Aoyama T, Arai H, Age-dependent changes in skeletal muscle mass and visceral fat area in Japanese adults from 40 to 79 years-of-age. , Geriatr Gerontol Int, 14 Suppl 1:8-14, 2014.
- 14) Sampaio RA, Sewo Sampaio PY, Yamada M, Yukutake T, Uchida MC, Tsuboyama T, Arai H, Arterial stiffness is associated with low skeletal muscle mass in Japanese community-dwelling older adults, Geriatr Gerontol Int, 14 Suppl, 1:109-14, 2014.

学会発表

- 1) Arai H, Review of Dyslipidemia Guidelines from the Japan Atherosclerosis Society (Symposium: Asia-Pacific Guidelines for the Management of Dyslipidaemias and Hypertension), 9th Congress of the Asian-Pacific Society of Atherosclerosis and Vascular Diseases and 16th Diabetes and Cardiovascular Risk Factors-East Meets West Symposium, Sep. 25-28, 2014, Hong Kong.
- 2) Arai H, Living well with dementia in Japan: Cross-cultural care of dementia in Asia, 10th Congress of the EUGMS 2014 (International Congress of the European Union Geriatric Medicine Society), Sep. 17-19, 2014, Rotterdam. The Netherlands.
- 3) Ogita M, Okura M, Yamamoto M, Nakai T, Numata T, Arai H, Social participation is associated with physical frailty in Japanese older adults, 10th Congress of the EUGMS 2014 (International Congress of the European Union Geriatric Medicine Society), Sep. 17-19, 2014, Rotterdam. The Netherlands.
- 4) Okura M, Ogita M, Yamamoto M, Nakai T, Numata T, Arai H, More social participation is associated with less dementia and depression in Japanese older adults irrespective of physical frailty, 10th Congress of the EUGMS 2014 (International Congress of the European Union Geriatric Medicine Society), Sep. 17-19, 2014, Rotterdam. The Netherlands.
- 5) Yamada M, Arai H, Mail-Based Intervention For Sarcopenia Prevention Increased Skeletal Muscle Mass, Vitamin D And Igf-1 In Community-Dwelling Japanese Older Adults -Ine Study- 36th ESPEN Congress on Clinical Nutrition & Metabolism (The European Society for Clinical Nutrition and Metabolism) Sep. 6-9, 2014, Geneva, Switzerland.
- 6) Arai H, Frailty Checklist in Japan; Does it work? (SYMPOSIUM) FRAILTY RESEARCH: EVIDENCE FROM JAPAN, ICFSR 2014 (International Conference on Frailty & Sarcopenia Research), Mar. 12-14, 2014, Barcelona, Spain.
- 7) Arai H, Management of frailty and sarcopenia by multidisciplinary approach in Japan. (SYMPOSIUM) SARCOPENIA AND FRAILTY RESEARCH: ASIAN PERSPECTIVES, ICFSR

2014 (International Conference on Frailty & Sarcopenia Research), Mar. 12-14, 2014, Barcelona, Spain.

- 8) 荒井秀典, サルコペニアの診断・治療に関する最新知見 (シンポジウム 5「生活習慣病とサルコペニア」), 脳心血管抗加齢研究会 2014, 2014年12月6~7日, 大阪
- 9) 小村富美子, 荒井秀典, 在宅医療における薬剤師業務に対する医師の重要度認識~京都府医師会所属医師の在宅医療・多職種連携に対する意識調査より~, 第24回日本医療薬学会年会, 2014年9月27日~28日, 愛知
- 10) 荒井秀典, 高齢者の終末期医療を考える(シンポジウム), 第40回京都医学会, 2014年9月28日, 京都
- 11) 小村富美子, 荒井秀典, 京都府における医師の在宅医療・多職種連携に対する意識調査, 第56回日本老年医学会 学術集会 2014年6月12日~14日, 福岡
- 12) 荒井秀典, フレイルの簡便なスクリーニング法の開発(シンポジウム1『フレイル研究の最前線~診断から介入への展望~』)第56回日本老年医学会 学術集会, 2014年6月12日~14日, 福岡

H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

脂質異常症

【検索 KW】

AGED, ELDER, SENILER, OLDER, AGING, GERIATRICS, GERIATRIC ASSESSMENT
statin, fibrate, niacin, ezetimibe, probucol, resin, eicosapentaenoic acid

【サマリー】

1. RQ：スタチンは高齢者における心血管イベント発症リスクを低下させるか？
スタチンは前期・後期高齢者における二次予防、前期高齢者における一次予防において心血管イベント発症リスクを低下させる。
(エビデンス高、推奨強)
2. RQ：スタチンは高齢者において新規糖尿病発症リスクを増やすか？
スタチンは高齢者において、糖尿病の新規発症を有意に増やすが、心血管イベント抑制効果のベネフィットのほうが大きい。
(エビデンス高、推奨強)

【本文】

脂質異常症に対する薬物療法に関するレビューを行った。その結果、「ストップ」に該当するエビデンスはなかったが、他の領域における薬物治療同様に有害事象の発現に注意して、慎重な投与を心がけるべきである。本レビューの結果を踏まえて、高齢者に対する脂質異常症治療の留意点を述べる。

高齢者においても脂質異常症は心血管イベントと関連するため、動脈硬化性疾患予防ガイドラインが提唱している包括的リスク評価に基づく治療方針の決定が必要であるが、後期高齢者の一次予防患者にリスクチャートによる絶対リスク評価は適用されない。絶対リスクが高く、高 LDL コレステロール血症を示す場合には、スタチンが第一選択薬として推奨される。

高齢者のみのメタ解析において、スタチン治療はプラセボと比較して総死亡を 15% (95%CI:7-22%)、冠動脈疾患死を 23% (95%CI:15-29%)、致死性・非致死性心筋梗塞を 26% (95%CI:22-30%)、致死性・非致死性脳卒中を 24% (95%CI:10-35%) 減少させた [1]。スタチン治療によるがんの発症はプラセボに比べ、1.06 (0.95-1.18) 倍に増えたが、有意ではなかった。AST、ALT の 3 倍以上の上昇、CK の 10 倍以上の上昇、試験中止といった有害事象はスタチンとプラセボで差が無かった。しかしながら、筋痛や消化器症状は有意にスタチン群で多かった [1]。糖尿病の新規発症に関しては 65 歳以上でもスタチン群で有意に多かった。

【薬剤リスト】

■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
なし

■スタート：強く推奨される薬剤もしくは使用法のリスト

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	エビデンスの質と推 奨度	参考にしたガイドラインまたは文献
スタチン	メバロチン、 リポバス、 リピトール、 リバロ、 クレストール、 ローコール	冠動脈疾患 の二次予 防、および 前期高齢者 の冠動脈疾 患、脳梗塞 の一次予防 を目的に使 用する	筋痛、CK 上 昇 糖尿病の新 規発症	エビデンスの質;高 推奨度;強	日本動脈硬化学会編. 動脈硬化性疾 患予防ガイドライン 2012 年版. 日 本動脈硬化学会, 2012. Roberts CG, Guallar E, Rodriguez A. Efficacy and safety of statin monotherapy in older adults: a meta-analysis. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2007;62(8):879-87. Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. Lancet 2005;366(9493):1267-78. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. Lancet 2010;376(9753):1670-81.

【引用文献】

- 1) Roberts CG, Guallar E, Rodriguez A. Efficacy and safety of statin monotherapy in older adults: a meta-analysis. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2007;62(8):879-87.

糖尿病

【検索 KW】

AGED, ELDER, SENILER, OLDER, AGING, GERIATRICS, GERIATRIC ASSESSMENT
sulfonylurea, biguanide, glinide, α -glucosidase inhibitor (α), DPP-4, glitazone, insulin, GLP-1

【サマリー】

1. RQ : SU 薬の中で、高齢者でより低血糖のリスクが少ない薬剤はあるか？
SU 薬の中では、グリベンクラミドによる低血糖が有意に多く、アセトヘキサミド、クロルプロパミドとともに使用を控えるべきである(エビデンス中、推奨強)。
2. RQ : 高齢者へのメトホルミンの投与は安全か？
メトホルミンは慎重に投与する。特に 75 歳以上の高齢者ではより慎重な判断が必要であり、原則として新規の患者への投与は推奨しない(エビデンス中、推奨強)。
3. RQ : チアゾリジン薬は、骨粗鬆症、心不全のリスクを上げるか？
チアゾリジン薬は骨折(女性)、骨粗鬆症、心不全のリスクを上げるため、少量から開始し、慎重に投与すべきである(エビデンス中、推奨弱)。

【本文】

糖尿病に対する薬物療法に関するレビューを行った。糖尿病治療薬としてはスルホニル尿素薬(SU 薬)をはじめ、高齢者においても多くの薬剤が使用できる。しかし、高齢者においてはシックデイに陥りやすく、また低血糖を起こしやすいため注意が肝要である。本レビューの結果を踏まえて、高齢者に対する糖尿病治療の留意点を述べる。

チアゾリジン薬(TZD)、メトホルミン、SU 薬服用者の観察研究の結果、TZD 服用者のほうがメトホルミン服用者に比べ、1.31 倍(95%CI、0.98-1.77)、SU 薬服用者に比べ、1.21 倍(95%CI、0.94-1.55)骨折の頻度が高い傾向にあったが、有意差はなかった[1]。別の 4 年間の観察研究の結果、女性において TZD 服用者は非服用者に比べ、骨密度の低下を認めたが、男性においてはその傾向は明らかではなかった[2]。メトホルミンによる症例対照研究において乳酸値の上限を超えた患者は非高齢者に比べ、高齢者において有意に多かった(31.7% vs. 22.4%, $p=0.02$) [3]。DPP-4 阻害薬と通常治療(SU 薬またはグリニド)を比較した症例対照研究において、低血糖発作の頻度が 1 回以上あった患者の頻度はそれぞれ 6.4%、20.1%、重篤な低血糖発作の頻度はそれぞれ 0.1%、2.4%でいずれも有意差を認め ($p<0.001$)、DPP-4 阻害薬のほうが安全性が高いことが示された[4]。心不全を有する糖尿病患者の症例対照研究において、1 年間の死亡率を解析すると TZD 群 30.1%、メトホルミン群 24.7%、それ以外での治療群では 36.0%であり、TZD 群、メトホルミン群の死亡率は有意に低かった[5]。同じ SU 薬であるグリベンクラミドとグリクラジド

を比較した RCT において HbA1c の低下効果はグリクラジドのほうが大きかったが、低血糖、体重増加、心血管イベントの発症はいずれもグリベンクラミド群で多かった[6]。別の RCT では空腹時血糖、HbA1c、血清脂質について両群間に有意な差は無かったが、低血糖の頻度に関してはグリベンクラミド群において有意に多く、13時から17時の間に最も多かった。さらにメトホルミンとトルブタミドを比較した RCT においては、トルブタミド群では、体重が有意に増加したが、メトホルミン群で有意に減少した[7]。DPP-4 阻害薬に関しては他の薬剤に比べ、低血糖など副作用は少ない傾向にあり、他剤との比較試験では、いずれも安全性に優れていた[8,9]。しかしながら、SAVOR-TIMI53 において DPP-4 阻害薬 saxagliptin による心不全入院の増加が認められた[10]。従って、心不全の既往を有する高齢者に対する DPP-4 阻害薬の投与は慎重であるべきである。

以上の文献レビューの結果に、学会および添付文書の情報を加えてまとめる。

まず、第 1 世代 SU 薬及びグリベンクラミドの投与は避けるべきであるが、他の SU 薬についてもその使用は極めて慎重でなければならない。低血糖が疑わしい場合には減量するべきである。

ビグアナイド薬に関して、添付文書によれば、メトグルコを除くビグアナイド薬は高齢者に禁忌となっており、メトグルコは高齢者には慎重投与となっている。高齢者では腎機能、肝機能の予備能が低下していることが多いことから定期的に腎機能、肝機能や患者の状態を慎重に観察し、投与量の調節や投与の継続を検討すべきである。特に 75 歳以上の高齢者ではより慎重な判断が必要であり、原則として新規の患者への投与は推奨されていない。

チアゾリジン薬は骨折（女性）、心不全のリスクを上げるため、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。

α -グルコシダーゼ阻害薬は、高齢者において下痢、腹部膨満などの副作用が多く認められるため[11]、腸閉塞などの重篤な副作用に注意する。

Beers Criteria2012 年版によれば、高齢者におけるインスリンのスライディングスケールは、高血糖性昏睡を含む急性病態を除き、効果が低い割に低血糖発作が多いため、推奨されない。

SGLT2 阻害薬については、「SGLT2 阻害薬の適正使用に関する委員会」から高齢者への投与は慎重に適応を考えた上で開始すること、発売から 3 ヶ月間に 65 歳以上の患者に投与する場合に全例登録が必要であること、脱水防止について十分に対策を講じること、利尿薬との併用は推奨されないことなど、注意喚起がなされている。

【薬剤リスト】

■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

薬剤 (クラス または 一般名)	代表的 な 一般名(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	エビデンスの質 と推奨度	参考にした ガイドライン または文献
非定型 抗精神 病薬	リスペリドン (リスパダー ル)、オランザピ ン(ジプレキ サ)、アリピプラ	糖尿病	血糖値上昇の リスク	糖尿病患者に対して オランザピン、クエ チアピンは禁忌。抑 肝散、リスペリドン、 アリピプラゾール、	エビデンスの 質;低 推奨度;強	McKean A, Monasterio E. Indications of atypical antipsychotics in

	ゾール (エビリファイ)、クエチアピン (セロクエル)			ペロスピロンに変更		the elderly. Expert Rev Clin Pharmacol 2015;8(1):5-7.
第1世代 スルホ ニル尿 素薬 (SU 薬) およ びグリ ベンク ラミド	クロルプロパミド (アベマイド)、アセトヘキサミド (ジメリン)、グリベンクラミド (オイグルコン、ダオニール)	すべての 高齢者	低血糖とそれが遷延するリスク	1. 可能な限り使用を控える。 2. 代替薬として DPP-4 阻害薬や他の SU 薬 (グリミクロン、アマリールの少量) を考慮。	エビデンスの 質;中 推奨度;強	American Geriatrics Society updated Beers Criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. J Am Geriatr Soc 2012;60(4):616-31 Cooper JW. Probable adverse drug reactions in a rural geriatric nursing home population: a four-year study. J Am Geriatr Soc 1996;44(2):194-7. http://www.jds.or.jp/uploads/photos/797.pdf
ビグア ナイド 薬	ブホルミン (ジベトス)、メトホルミン (メトグルコ)	すべての 高齢者	低血糖、乳酸アシドーシス、下痢	可能な限り使用を控える。高齢者に対して、メトグルコ以外は禁忌	エビデンスの 質;中 推奨度;強	ビグアナイド薬の適正使用に関する委員会。ビグアナイド薬の適正使用に関する Recommendation (2014年3月28日改訂)。 Available at http://www.jds.or.jp/common/fckeditor/editor/filema

						nager/connectors/ php/transfer.php? file=/uid000025_7 265636F6D6D656E64 6174696F6E5F62696 775616E6964652E70 6466
チアゾ リジン 薬	ピオグリタゾン (アクトス)	すべての 高齢者	骨粗鬆症・骨折 (女性)、心不 全	心不全患者、心不全 既往者には使用しな い。高齢者では、少 量から開始し、慎重 に投与する。	エビデンスの 質;中 推奨度;弱	Masoudi FA, Inzucchi SE, Wang Y, et al. Thiazolidinedione s, metformin, and outcomes in older patients with diabetes and heart failure: an observational study. Circulation 2005;111(5):583-90. Lipscombe LL, Gomes T, Levesque LE, et al. Thiazolidinedione s and cardiovascular outcomes in older patients with diabetes. Jama 2007;298(22):2634-43 Schwartz AV, Sellmeyer DE, Vittinghoff E, et al. Thiazolidinedione use and bone loss

						<p>in older diabetic adults. J Clin Endocrinol Metab 2006;91(9):3349-54.</p> <p>Solomon DH, Cadarette SM, Choudhry NK, et al. A cohort study of thiazolidinedione s and fractures in older adults with diabetes. J Clin Endocrinol Metab 2009;94(8):2792-8</p>
α-グル コシダ ーゼ阻 害薬	アカルボース (グルコバイ)、 ボグリボース (ベイスン)	すべての 高齢者	下痢、便秘、放 屁、腹満感	腸閉塞などの重篤な 副作用に注意する	エビデンスの 質:中 推奨度:弱	<p>Josse RG, Chiasson JL, Ryan EA, et al. Acarbose in the treatment of elderly patients with type 2 diabetes. Diabetes Res Clin Pract 2003;59(1):37-42.</p>
SGLT2 阻 害薬	すべての SGLT2 阻害薬	すべての 高齢者	重症低血糖、脱 水、尿路・性器 感染症のリス ク	可能な限り使用せ ず、使用する場合は 慎重に投与する	エビデンスの 質:低 推奨度:強	<p>「SGLT2 阻害薬の適正使用に関する委員会. SGLT2 阻害薬の適正使用に関する Recommendation (2014年8月29日改訂). Available at http://www.jds.or.jp/common/fckeditor/editor/filemanager/connectors/php/transfer.php?file=/uid000025_72656</p>

						36F6D6D656E646174 696F6E5F53474C543 22E706466 (参照 2014-12-18))
スライ ディン グスケ ールに よるイ ンスリ ン投与	すべてのインス リン製剤	糖尿病の 高齢者	効果が弱く、低 血糖のリスク が高い	高血糖性昏睡を含む 急性病態を除き、可 能な限り使用を控え る。	エビデンスの 質;中 推奨度;強	American Geriatrics Society updated Beers Criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. J Am Geriatr Soc 2012;60(4):616-31

■スタート：強く推奨される薬剤もしくは使用法のリスト

なし

【引用文献】

- 1) Solomon DH, Cadarette SM, Choudhry NK, et al. A cohort study of thiazolidinediones and fractures in older adults with diabetes. J Clin Endocrinol Metab 2009;94(8):2792-8.
- 2) Schwartz AV, Sellmeyer DE, Vittinghoff E, et al. Thiazolidinedione use and bone loss in older diabetic adults. J Clin Endocrinol Metab 2006;91(9):3349-54.
- 3) Ito H, Ohno Y, Yamauchi T, et al. Efficacy and safety of metformin for treatment of type 2 diabetes in elderly Japanese patients. Geriatr Gerontol Int 2011;11(1):55-62.
- 4) Penforinis A, Bourdel-Marchasson I, Quere S, et al. Real-life comparison of DPP4-inhibitors with conventional oral antidiabetics as add-on therapy to metformin in elderly patients with type 2 diabetes: the HYPOCRAS study. Diabetes Metab 2012;38(6):550-7.
- 5) Masoudi FA, Inzucchi SE, Wang Y, et al. Thiazolidinediones, metformin, and outcomes in older patients with diabetes and heart failure: an observational study. Circulation 2005;111(5):583-90.
- 6) Tessier D, Dawson K, Tétrault rault JP, et al. Glibenclamide vs gliclazide in type 2 diabetes of the elderly. Diabet Med 1994;11(10):974-80.
- 7) Josephkutty S, Potter JM. Comparison of tolbutamide and metformin in elderly diabetic patients. Diabet Med 1990;7(6):510-4.
- 8) Karyekar CS, Ravichandran S, Allen E, et al. Tolerability and efficacy of glycemic control with saxagliptin in older patients (aged > 65 years) with inadequately controlled type 2

diabetes mellitus. *Clin Interv Aging* 2013;8:419-30.

- 9) Doucet J, Chacra A, Maheux P, et al. Efficacy and safety of saxagliptin in older patients with type 2 diabetes mellitus. *Curr Med Res Opin* 2011;27(4):863-9.
- 10) Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, Hirshberg B, Ohman P, Frederich R, Wiviott SD, Hoffman EB, Cavender MA, Udell JA, Desai NR, Mosenzon O, McGuire DK, Ray KK, Leiter LA, Raz I; SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2013;369(14):1317-26.
- 11) Josse RG, Chiasson JL, Ryan EA, et al. Acarbose in the treatment of elderly patients with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2003;59(1):37-42.

厚生労働科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）

高齢者における高血圧および慢性腎臓病の薬物療法に関する研究

研究分担者 楽木宏実 大阪大学 老年・腎臓内科学 教授

研究要旨：「高齢者の薬物治療の安全性に関する研究」における高血圧、および慢性腎臓病領域を担当した。高血圧領域に関しては、禁忌、電解質異常、脱水、浮腫、および転倒をアウトカムとした高血圧関連指標の意義について、また慢性腎臓病領域に関しては、急性腎障害および電解質異常をアウトカムとした慢性腎臓病関連指標の意義について、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。平成 25 年度に作成した構造化抄録、それぞれ 138 件と 73 件をもとに、エビデンスの質・推奨度を評価し、RQ 形式によるガイドラインを作成した。高血圧領域では、利尿薬、 α 遮断薬、 β 遮断薬を中止を考慮すべき薬剤もしくは使用法のリストに、ACE 阻害薬を強く推奨される薬剤もしくは使用法のリストに提示した。また、慢性腎臓病領域では、利尿薬、NSAIDs, RA 系阻害薬と急性腎障害もしくは電解質異常との関連について、高齢者での使用の安全性に注意が必要であることを示した。

平成 26 年度は、上記文献をもとに、高血圧領

A. 研究目的

本研究の目的は、高血圧領域として、禁忌、電解質異常、脱水、浮腫、および転倒をアウトカムとした高血圧関連指標の意義を、また慢性腎臓病領域として、急性腎障害、および電解質異常をアウトカムとした慢性腎臓病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行ない、系統的レビューを行うことである。今年度は平成 25 年度に作成した構造化抄録、それぞれ 138 件と 73 件の論文をもとに、エビデンスの質・推奨度を評価し、RQ 形式によ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

平成 25 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。高血圧領域では 528 件の文献が一次選択され、このうち 138 件が二次選択された。慢性腎臓病領域では 302 件の文献が一次選択され、このうち 73 件が二次選択された。

域、および慢性腎臓病領域において、それぞれ 6 つの RQ を作成し、構造化抄録を作成した。さらに、エビデンスの質・推奨度を評価し、RQ 形式によるガイドラインを作成した。

（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

（高血圧領域）

高血圧領域における RQ およびサマリーは以下の通りである。

1. RQ：高齢者高血圧に対し、禁忌、および比較的禁忌となる薬剤はあるか？
短時間作用型二フェジピンは高齢者において慎重な投与が必要であり、原則として使用しない。
（エビデンスの質;高、推奨度;強）
2. RQ：高齢者高血圧に対し、禁忌、および比較的禁忌となる薬剤はあるか？
 β 遮断薬は、高齢者において禁忌や使用上の

注意が必要な場合が多く、慎重に投与する。
(エビデンスの質;高、推奨度;強)

3. RQ: Ca拮抗薬による浮腫の頻度は、高齢者で高いか? Ca拮抗薬の種類により浮腫の頻度は異なるか?

Ca拮抗薬による浮腫の頻度が高齢者で増加することを示す明らかなエビデンスはない。またCa拮抗薬の種類によって浮腫の頻度が異なるかについては、一定の見解が得られていない。

(エビデンスの質;不十分、推奨度;弱)

4. RQ: 高齢者の転倒と降圧治療に関連はあるか? 転倒を起こしやすい降圧薬はあるか? 高齢者の降圧治療は開始早期に転倒リスクの増加と関連する。転倒リスクの高い高齢者では、 α 遮断薬は使用を避け、使用する場合は少量より漸増する。起立性低血圧を有する場合は、利尿薬の中止または減量を考慮する。
(エビデンスの質;中、推奨度;強)

5. RQ: 高齢者高血圧において、合併症のある場合の積極的適応となる薬剤はあるか? 誤嚥性肺炎の既往(不顕性を含む)のある患者では、ACE阻害薬が推奨される。
(エビデンスの質;高、推奨度;強)

6. RQ: 高齢者高血圧において、合併症のある場合の積極的適応となる薬剤はあるか? 骨粗鬆症患者では、他に積極的適応となる降圧薬がない場合、サイアザイド系利尿薬が推奨される。
(エビデンスの質;高、推奨度;弱)

(慢性腎臓病領域)

慢性腎臓病領域におけるRQおよびサマリーは以下の通りである。

1. RQ: NSAIDs投与は腎機能低下のリスクを高めるか? 高齢者では軽度腎機能が低下していることが多く、NSAIDsはさらに腎機能を低下させるリスクが高いため、NSAIDsは腎機能を低下させるリスクが高いため、長期間の使用や

常用は避け、使用する場合は低用量とする。
(エビデンスの質;高、推奨度;強)

2. RQ: NSAIDsは電解質異常のリスクがあるか?

NSAIDsは腎機能低下以外に、自由水クリアランスの低下をきたすため、低Na血症に注意する。

(エビデンスの質;低、推奨度;弱)

3. RQ: 降圧薬治療中の高齢者は、NSAIDs投与により腎障害のリスクが高まるか?

NSAIDs、RA系阻害薬、利尿薬を併用した場合は、腎機能低下や低Na血症のリスクが増大する。

(エビデンスの質;中、推奨度;弱)

4. RQ: 高齢者に対するRA系阻害薬は安全に使用できるか?

高齢者では軽度腎機能が低下していることが多く、RA系阻害薬やアルドステロン拮抗薬服用により高K血症や腎機能低下のリスクが上昇する。

(エビデンスの質;高、推奨度;強)

5. RQ: 高齢心不全患者への利尿薬の投与は腎機能低下のリスクを高めるか?

高齢心不全患者では、高用量のループ利尿薬やアルドステロン拮抗薬により腎機能低下のリスクが増大する。

(エビデンスの質;中、推奨度;強)

6. RQ: 高齢心不全患者への利尿薬とRA系阻害薬の併用投与は安全か?

利尿薬を服用している高齢心不全患者では、RA系阻害薬服用により腎機能低下のリスクが高まる。

(エビデンスの質;中、推奨度;弱)

また、高血圧領域および慢性腎臓病領域ともに、上記サマリーを補足する本文と中止を考慮すべき薬剤もしくは使用法のリストを作成すると他の項目のガイドラインとの統一も図った。

D. 考察

（高血圧領域）

高血圧領域において、構造化抄録の138件の論文のなかで、RCTとそのメタアナリシス、およびシステムティックレビューは合計12本であり、実際に今回のRQに採用できたものは4件であった。それらを参考に、さらに①薬剤の注意すべき病態が高齢者に特に罹患率が高いもの②有害事象が発生した場合に高齢者で特に重篤となるものを加え、最終的に、注意すべき薬剤として、ループ利尿薬、スピロラクソン、 α 遮断薬、非選択的 β 遮断薬をリストアップした。また、推奨される薬剤としては、誤嚥性肺炎ハイリスクの高血圧に対するACE阻害薬をリストアップした。高血圧領域における高齢者の薬物有害事象に関するエビデンスは未だ不十分であるが、前回ガイドライン発表時の2005年以降、高齢者高血圧領域のエビデンスも徐々に蓄積していると考えられる。

（慢性腎臓病領域）

高齢者は除脂肪体重および体水分量が減少しており、潜在的に腎機能が低下している。従って、薬物動態的に薬剤性急性腎障害のハイリスク群であり、その発症の予防および早期発見が重要である。また、高齢者では尿細管機能も低下しており、水電解質異常をきたしやすい。腎機能が低下した高齢者に腎排泄性の薬剤を使用する場合は、体表面積補正をしない推算糸球体濾過量(eGFR; mL/min)で評価して、薬剤の減量や投与間隔の延長を行うとともに、少量からの開始や漫然とした継続投与を控えるなどの配慮が必要である。

E. 結論

高血圧領域において、ループ利尿薬、スピロラクソン、 α 遮断薬、非選択的 β 遮断薬の使用にあたっては、安全性に注意が必要であり、ストップ薬剤リストに推奨される使用法を示した。同様に、慢性腎臓病領域において、利尿薬、NSAIDs, RA系阻害薬等の使用にあたっては、安全性に注意が

必要であり、ストップ薬剤リストに推奨される使用法を示した。

F. 研究発表

1. 論文発表

「CKDの薬物療法」 猪阪善隆、楽木宏実
Geriatric Medicine 52(8) 923-925

「高齢者の水電解質異常の特徴と対処のすすめかた」 猪阪善隆、楽木宏実
Medical Practice 31(5) 779-782

「CKDを合併した高齢者高血圧の治療」猪阪善隆、楽木宏実
Geriatric Medicine 52(6) 651-653

「高齢者における利尿薬の位置づけ」猪阪善隆、楽木宏実
高齢者高血圧の治療と管理 50-51

「高血圧の薬物療法」 竹屋泰
Geriatric Medicine 52(8) 919-922

2. 学会発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

3. その他

研究協力者

大阪大学大学院医学系研究科老年・腎臓内科学

竹屋 泰

同上 猪阪善隆

研究成果の刊行に関する一覧表

主任研究者

秋下雅弘

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Ishii S, Tanaka T, <u>Akishita M</u> , Iijima K	Re: Growing research on sarcopenia in Asia	Geriatr Gerontol Int	15	238-9	2015
Ishii S, Tanaka T, Ouchi Y, <u>Akishita M</u> , Iijima K	Development of conversion formulae between 4-m, 5-m and 6-m gait speed	Geriatr Gerontol Int	15	233-4	2015
Ishii S, Tanaka T, <u>Akishita M</u> , 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	Epub		2014
Ishii S, Kojima T, Yamaguchi K, <u>Akishita M</u>	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
Iijima K, Ito Y, Son BK, <u>Akishita M</u> , Ouchi Y	Pravastatin and olmesartan synergistically ameliorate renal failure-induced vascular calcification	J Atheroscler Thromb	21	917-929	2014
Brand JS, Rovers MM, Yeap BB, Schneider H, J, Tuomainen TP, Harling R, Corona G, Onat A, Maggio M, Bouchard C, Tong PC, Chen RY, <u>Akishita M</u> , Gietema JA, Gannagé-Yared MH, Undén AL, Hautanen A, Goncharov NP, Kumarov 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	Epub		2014
Umeda-Kameyama Y, Iijima K, Yamaguchi K, Kidana K, Ouchi Y, <u>Akishita M</u>	Association of hearing loss with behavioral and psychological symptoms in patients with dementia	Geriatr Gerontol Int	14	727-728	2014

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, <u>Akishita M</u> , Arai H	Sarcopenia in Asia: consensus report of the asian working group for sarcopenia	J Am Med Assoc	15	95-101	2014
Arai H, Akishita M, Chen LK	Growing research on sarcopenia in Asia	Geriatr Gerontol Int	14	1-7	2014
Ishii S, Miyao M, Mizuno Y, Tanaka-Ishikawa M, <u>Akishita M</u> , Ouchi Y	Association between serum uric acid and lumbar spine bone mineral density in pre- and postmenopausal Japanese women	Osteoporos Int	25	1099-105	2014
Shibasaki K, Ogawa S, Yamada S, Iijima K, Etoko M, Kozaki K, Toba K, <u>Akishita M</u> , Ouchi Y	Association of decreased sympathetic nervous activity with mortality of older adults in long-term care	Geriatr Gerontol Int	14	159-66	2014

分担研究者

石井伸弥

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Ishii S, Tanaka T, Akishita M, Iijima K	Re: Growing research on sarcopenia in Asia	Geriatr Gerontol Int	15	238-9	2015
Ishii S, Tanaka T, Ouchi Y, Akishita M, Iijima K	Development of conversion formulae between 4 meter, 5 meter and 6 meter gait speed	Geriatr Gerontol Int	15	233-4	2015
Ishii S, Cauley JA, Greenland GA, Nielson C, Karvonen-Gutierrez C, Ruppert K, Karlamangla AS	Pleiotropic effects of obesity on fracture risk: The Study of Women's Health Across the Nation	J Bone Miner Res	29	2561-70	2014
Ishii S, Tanaka T, Akishita M, Ouchi Y, Tuji T, Iijima K	Metabolic syndrome, sarcopenia and role of sex and age: a cross-sectional analysis of Kashiwa cohort study	PLoS One	9	e112718	2014