

□. 総括研究報告

令和元年度 厚生労働科学研究費補助金(認知症政策研究事業)

認知症の人やその家族の視点を重視した認知症高齢者にやさしい薬物療法のための研究
総括研究報告書

研究代表者 秋下 雅弘 東京大学医学部附属病院 老年病科

研究要旨

認知症に対する薬物治療は認知機能のみならず、合併疾患や日常生活動作、住居環境にも影響される可能性があり、ポリファーマシーや服薬アドヒアランス不良をきたすと薬物有害事象の増大の危険性もある。本研究の一つとして自治体(保険者)から認知症患者(被保険者)に薬物療法の適正化に向けた処方提案の効果を検討する予定であったが、要介護度や薬剤について実態調査を行うべく、広島県呉市在住の高齢認知症者の医療レセプトデータおよび介護データの解析を行い、認知症患者では非認知症者に比べて平均で約3剤多く処方されており、特に機能障害が少ない者、及び前期高齢者においてポリファーマシーになりやすいことが示唆された。また、介護老人保険施設における認知症者の入所中の薬剤の変化について検討したところ、薬剤コストの減少が認められたが、抗認知症薬の処方が減少し、抗コリン作用を有する薬物は減少しないなど、処方状況に改善の余地があることが示唆された。今後、薬剤調整の実態を調査すると同時に認知症を含め高齢患者向けの薬剤適正化ツールの作成を行っていくことが重要と考えられた。

分担研究者

楽木 宏実(大阪大学大学院医学系研究科)
水上 勝義(筑波大学大学院人間総合科学研究科)
神崎 恒一(杏林大学医学部附属病院)
鈴木 裕介(名古屋大学医学部附属病院)
小島 太郎(東京大学医学部附属病院)
大野 能之(東京大学医学部附属病院)
溝神 文博(国立長寿医療研究センター)
浜田 将太(医療経済研究・社会保険福祉

協会)

協力研究者

竹屋 泰(大阪大学大学院医学系研究科)

A. 研究目的

認知症者に対する最適な医療提供を考える上で薬物療法の適正化は非常に重要な位置づけとなる。しかしながら、認知症患者は併存疾患や症状緩和のためにポリファーマシーとなりがちであり、また BPSD などのために potentially inappropriate medication と

呼ばれる薬剤の使用頻度も高く、薬物有害事象のリスクが高いと考えられる。逆に、服薬アドヒアランス不良や病識欠如、ネグレクト等に関連して過少医療となる可能性もあるなど、適正な医療提供を受けにくい状況となっていることが予想され、処方状況を含めて薬物療法の実態調査が必要である。本研究では薬物療法の実態と取り組みの成果を調査解析し、認知症者と家族の視点も踏まえた適正な薬物療法へのステップを検討すべく、入院診療を行った認知症者と地域在住の認知症者、さらには施設入所の認知症者における服用薬とその変化に関する実態調査を行っている。二年目となる令和元年度の検討結果についてまとめた。

B. 研究方法

二年目となる令和元年度は以下の研究を行った。

研究1. 自治体における認知症診療の実態調査と薬剤適正化の取り組みの評価

データの解析を行うにあたり、呉市の医療レセプトデータを取り扱う株式会社データホライゾン(本社 広島県広島市)の協力のもと、広島県呉市(担当:福祉保健課健康政策グループ)と共同研究を行う研究契約の締結を行ったあと、同市在住の認知症者の処方実態を調査することとした。具体的には患者属性のほか、所属保険者(国民健康保険または後期高齢者)、薬剤種類数、受診医療機関数、調剤薬局数、院内処方の有無、主要疾患の有無、さらには介護保険データから要介護状態区分、認定状況の変動、介護保険請求額、介護保険利用者負担額、公費請求額、障害高齢者の日常生活自

立度(寝たきり度)、認知症高齢者の日常生活自立度などを調査した。

今年度は2017年4月30日時点で65歳以上の高齢市民全体のうち、国民健康保険あるいは後期高齢者医療の保険証を有する者のうち認知症者を抽出し、その属性や薬剤数について検討した。

集計レセプトは2017年4月の医科入院外・調剤とし、通院した医療機関の数と利用した保険薬局の数も調査対象とした。薬剤数のカウントは頓服薬や短期のみ使用する薬剤を除くために14日以上処方されている内服薬を対象とした。複数の医療機関において同一の処方がなされている場合には1種類として集計を行った。

認知症者の特定には、ICD10において「認知症」の病名を含むものおよびピック病やアルツハイマー病など認知機能障害をきたす神経変性疾患を対象とした。

研究2. 認知症診療の現場における薬剤適正化のプロセスの検証

今年度は老人保健施設における認知症診療について検証した。

(1) データソース

全国老人保健施設協会の調査研究事業(2015年)で得られたデータを用いた。調査項目は、患者の人口統計学的及び医学的背景及び入所から入所2ヵ月時までの薬剤処方データ(定期処方薬)である。65歳以上の1,324人分(350施設)のデータが含まれるデータベースとして整備されている。

(2) 対象者の選択

前年度の検討に基づき、認知症高齢者の日常生活自立度(認知症自立度)がランクI以上であり、障害高齢者の日常生活自

立度のデータの記録がある 1,201 人を解析対象とした。

(3) 主な評価項目

入所時及び入所 2 ヶ月後の認知機能ごとの抗認知症薬の処方、抗コリン作用を有する薬物の処方、認知機能ごとの薬剤費。抗コリン作用を有する薬物は、高齢者の医薬品適正使用の指針(平成 30 年)を参照して特定した。薬剤費は薬価と使用量に基づいて 1 入所者 1 ヶ月あたりで算出した。

研究3. 認知症患者に対する推奨薬剤評価ツールの構築

ここまでの検討結果を基に、抗認知症薬や向精神薬を中心に認知症患者に対する段階的推奨度を示す薬剤評価ツールを新たに構築し、最終アウトカムとすることとした。高齢患者に対する推奨薬剤の評価ツールとしてドイツで FORTA (A ~ D の 4 段階; Pazan F, et al. Drugs Aging. 2016)が開発され、ウェブやモバイル用アプリでも公開されているが、本研究では認知症領域における FORTA 日本語版を作成責任者の Heidelberg 大学の Martin Wehling 教授の許可のもと作成する。

(倫理面への配慮)

研究1は東京大学医学部研究倫理審査委員会にて審査され承認済みである。

研究2は全国老人保健施設協会の倫理審査委員会による承認が得られた後に実施しており、調査対象者あるいは代諾者から調査参加の同意が得られている。データ収集にあたっては匿名化処理が施された後、データが収集された。

C. 研究結果

研究1. 自治体における認知症診療の実態調査と薬剤適正化の取り組みの評価

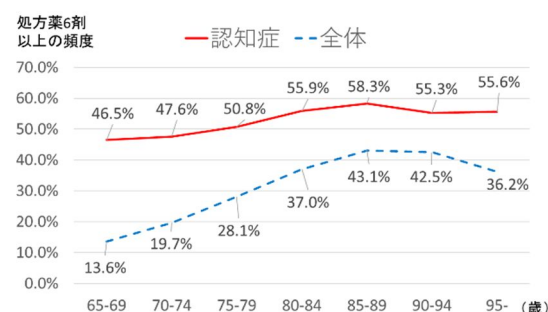
解析対象は国民健康保険(国保)あるいは後期高齢者医療(後期)に加入している 67,236 名であり(国保 39.4%、後期 60.6%)このうち 3710 名(5.5%)が認知症であった。

表1. 対象者の属性

	認知症あり(n=3710)	認知症なし(n=63578)
男性	31.3%	41.1%
平均年齢	84.1±6.8歳	76.8±7.7歳
後期高齢医療	92.8%	58.8%
医療機関数	1.6±0.8	1.2±1.0
	中央値1 (1-7)	中央値1 (1-11)
利用薬局数	0.8±0.6	0.6±0.6
	中央値1 (1-5)	中央値1 (1-6)
平均薬剤数	6.1±4.0	3.4±3.7
6種以上の比率	54.9%	26.1%

認知症の頻度は 5.5%であり、表1のとおり認知症者と非認知症者と比較したところでは、平均年齢が高く(84.1±6.8歳 vs 76.8±7.7歳)、平均薬剤種数が多かった(6.1±4.0剤 vs 3.4±3.7剤)。

図1. 年齢と薬剤数6種以上の頻度の関係

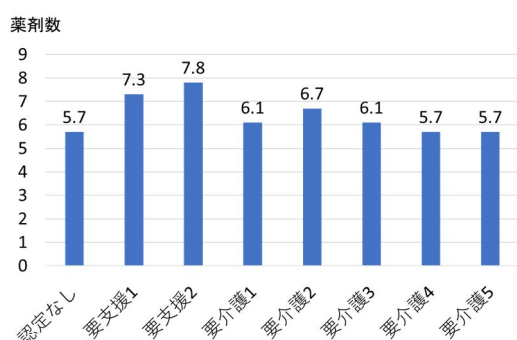


次に、ポリファーマシーの頻度について年齢群ごとの分布を検討したところ、図1のとおり 6 剤以上の頻度は認知症者で多く

(54.9%vs 26.1%)、特に年齢の低い群(65歳～69歳)では顕著であった。

また、要介護度ごとの平均薬剤数について検討を行ったところ、図2の通り要支援1や要支援2では高い傾向がみられ、要介護度が高くなると低くなる傾向が観察された。

図2.



研究2. 認知症診療の現場における薬剤適正化のプロセスの検証

老健入所者の認知機能を軽度(ランク I)、中等度(ランク II)、高度(ランク III、IV、M)としたとき、その分布はそれぞれ 144 人(12%)、498 人(41%)、559 人(47%)であり、ほとんどが中等度以上であった。

入所時及び入所 2 ヶ月後の抗認知症薬の処方、中等度で 18% から 14%、高度で 24% から 14% といずれも有意に減少した ($P<0.01$) (軽度は処方が少なく評価対象外とした)。

抗コリン作用を有する薬物の処方は、入所時は 24.6%、入所 2 ヶ月後は 25.7% にみられた。頻度の高い薬物としては、H2 受容体拮抗薬 (13.5%→15.9%)、頻尿治療薬 (抗ムスカリン薬) (5.6%→5.3%)、三環系抗うつ薬・パロキセチン (2.1%→2.2%)、フェノチア

ジン系抗精神病薬・非定型抗精神病薬 (2.0%→1.9%) であった。

薬剤費は入所時から入所 2 ヶ月後で減少がみられた。入所時の薬剤費の平均値は約 11,000 円であり、認知機能にかかわらず同程度であったが、入所 2 ヶ月後には認知機能の低下が高度の入所者でやや低い傾向がみられた(軽度・中等度:約 7,700 円、高度:6,900 円)。中央値でみると、入所時から入所 2 ヶ月後で、軽度 9,269 円→5,042 円、中等度 8,216 円→5,336 円、高度 7,500 円→4,083 円であった。

研究3. 高齢患者に対する推奨薬剤評価ツールの構築

FORTA 日本版を作成するにあたり、高齢者で一般に使用される薬剤のリストを FORTA の原版を基に作成し、第一段階としてリスト掲載の薬剤すべてに対し研究責任者および研究分担者に個別に A~D (A:非常に有用、D:使用を控えたほうがよい) の 4 段階で評価を行った。個人の評価結果は研究者相互でわからないよう匿名化され、集計された結果の中で評価が分かれたものについては第二段階として再評価を行うこととした。第二段階でも評価が統一できないものについては、A:3 点、B:2 点、C:1 点、D:0 点として平均点を算出し、2.5 点以上を A、1.5 点以上 2.5 点未満を B、0.5 点以上 1.5 点未満を C、0.5 点未満を C とすることとした。次年度に評価結果を出すべく、遂行中である。

D. 考察

研究1の地域のレセプト研究で検討した対象者では非認知症者と比較して約 3 剤多いことが確認された。一般に抗認知症薬は単

剤の治療で行われるため、認知症者では抗認知症薬におけるプラス分以外に他の薬剤を内服していると示唆される。特にフレイルや要介護状態となる高齢者では多疾患を合併しており、多疾患とともにフレイルがポリファーマシーの一因とも考えられる。そのような意味ではポリファーマシーの是正がフレイルや要介護状態の予防に有用となる可能性があり、次年度に縦断研究を行い介護認定との関連を検討していきたい。

逆に近年の研究ではポリファーマシーにより薬物有害事象が増加するだけでなく、フレイル(Veronese N, JAMDA 2017, Saum KU, J Am Geriatr Soc 2017)、やサルコペニア(Konig M, J Gerontol A Bio Med Sci 2017)なども増加することが報告されており、要介護のリスクとなる可能性が示唆されている。

また、医療提供の現場の一つとして検証した研究2の介護老人保健施設における認知症医療の実態調査では、抗認知症薬の処方量が減少していたが、特に認知機能の低下が高度の入所者で顕著であることから、期待される治療効果が比較的小さいと判断された例での変更が多いと考えられた。一方で認知機能への悪影響等が懸念される抗コリン作用を有する薬物の処方には、入所後に減少はみられなかった。抗コリン作用を有する薬物は、特定の疾患に適応を持つ薬物に限られず多岐に渡るため、高齢者の安全な薬物療法ガイドライン 2015(日本老年医学会編)や高齢者の医薬品適正使用の指針(厚生労働省)等を活用して確認することが期待される。

研究1では研究2で行ったように抗認知症薬や抗コリン作用を有する薬剤など薬剤の種類についての検討が行えていない。薬剤

の種類、とりわけ抗認知症薬やBPSD治療薬がどのように処方されているか、検討が必要である。次年度ではこれらの検討についても行っていく予定である。また縦断研究を行い、要介護度や予期せぬ入院(肺炎等)が薬剤により影響を受けるかどうか、ポリファーマシーや特に慎重な投与を要する薬剤の有無などの関連を調査したい。

最後に、認知症者でも評価可能な実用的な評価ツールを作成すべく、研究遂行を押し進めている。

E. 結論

認知症者はポリファーマシーになりやすく、入院・入所中に薬剤の見直しが行われ、減薬を検討されることが示唆された。適正性については今後対象者を増やしながらかその評価を行っていきたい。認知症者は薬物有害事象に暴露されやすく、引き続き薬物療法の適正化の方策を検討したい。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Ishizaki T, Mitsutake S, Hamada S, Teramoto C, Shimizu S, **Akishita M**, Ito H. Drug prescription patterns and factors associated with polypharmacy in >1 million older adults in Tokyo. Geriatr Gerontol Int. 2020 Feb 12. [Epub ahead of print] doi: 10.1111/ggi.13880.
- 2) Hamada S, Kojima T, Maruoka H, Ishii S, Hattori Y, Okochi J, **Akishita M**. Utilization of drugs for the management of

cardiovascular diseases at intermediate care facilities for older adults in Japan. Arch Gerontol Geriatr. 2020;88:104016. doi: 10.1016/j.archger.2020.104016.

3) Hashimoto R, Fujii K, Shimoji S, Utsumi A, Hosokawa K, Tochino H, Sanehisa S, **Akishita M**, Onda M. Study of pharmacist intervention in polypharmacy among older patients: Non-randomized, controlled trial. Geriatr Gerontol Int. 2020;20:229-237. doi: 10.1111/ggi.13850.

4) Kojima T, Matsui T, Suzuki Y, Takeya Y, Tomita N, Kozaki K, Kuzuya M, Rakugi H, Arai H, **Akishita M**. Risk factors for adverse drug reactions in older inpatients of geriatric wards at admission: Multicenter study. Geriatr Gerontol Int. 2020;20:144-149. doi: 10.1111/ggi.13844.

5) Kidana K, Ishii S, Osawa I, Yoneda A, Yamaguchi K, Yamaguchi Y, Tsuji K, **Akishita M**, Yamanaka T. Medication prescription in older people receiving home medical care services. Geriatr Gerontol Int. 2019;19:1292-1293. doi: 10.1111/ggi.13793.

6) Kase Y, Hattori Y, Umeda-Kameyama Y, Kojima T, Ogawa S, **Akishita M**. Improvement in polypharmacy and medication regimen complexity among older inpatients with dementia in a geriatric ward. Geriatr Gerontol Int. 2019;19:461-462. doi: 10.1111/ggi.13653.

7) Hamada S, Kojima T, Sakata N, Ishii S, Tamiya N, Okochi J, **Akishita M**. Drug costs in long-term care facilities under a per diem bundled payment scheme in Japan. Geriatr Gerontol Int. 2019;19:667-672. doi:

10.1111/ggi.13663.

8) Hamada S, Ohno Y, Kojima T, Ishii S, Okochi J, **Akishita M**. Prevalence of cytochrome P450-mediated potential drug-drug interactions in residents of intermediate care facilities for older adults in Japan. Geriatr Gerontol Int. 2019;19:513-517. doi: 10.1111/ggi.13652.

2. 学会発表

1) 秋下雅弘(特別講演):高齢者のポリファーマシー対策. 福岡県薬剤師会学術大会, 福岡, 2020.2.16.

2) 秋下 雅弘(基調講演):健康寿命の性差を考える. 日本性差医学・医療学会学術集会, 久留米, 2020.1.18.

3) 秋下雅弘(シンポジウム):糖尿病患者のサルコペニア予防. 糖尿病患者のポリファーマシーとサルコペニア. 日本成人病(生活習慣病)学会学術集会, 東京, 2020.1.12.

4) 秋下雅弘(特別講演):ポリファーマシーとサルコペニア・フレイル. 日本サルコペニア・フレイル学会大会, 新潟, 2019.11.9.

5) 秋下雅弘(プレナリーレクチャー):認知症とポリファーマシー. 日本認知症学会学術集会, 東京, 2019.11.7.

6) 秋下雅弘(合同シンポジウム):ポリファーマシーと薬剤性認知障害. 日本脳血管・認知症学会総会, 東京, 2019.8.3.

7) 秋下雅弘(講演):高齢者の薬物療法:ポリファーマシーとフレイルへの配慮. 日本内科学会生涯教育講演会 B セッション(第2回), 神戸, 2019.10.13.

8) 秋下雅弘(講演):高齢者の薬物療法:ポリファーマシーとフレイルへの配慮. 日本内科学会生涯教育講演会 B セッション(第

1 回) , 東京 , 2019.6.9.

9) Akishita M (Parallel Session): Aged Society and Hospital: Multidisciplinary Approach for Polypharmacy and Drug-related Geriatric Syndromes. Korean

Healthcare Congress 2019. Seoul, Korea, 2019.4.4.

H . 知的財産権の出願・登録状況
なし