

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  
分担研究報告書

認知症高齢者にやさしい薬物療法のための研究

研究分担者 小島太郎 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。本研究では、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、認知症者ではポリファーマシーが多く、予後の悪化につながる事が明らかとなったと同時に、ポリファーマシーは要介護状態が契機となる可能性が示唆された。また、老年科入院病床では一部の薬剤の見直しが行われ、減薬が試みられていたが、逆に増加している薬剤もあった。本研究結果からも認知症者において薬剤の見直しが難しいながらも予後の改善のために見直しを推進する必要性が明らかとなった。

A. 研究目的

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、薬物有害事象のリスクが高いと考えられる。逆に、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が、処方状況を含めて薬物療法の実態はよくわかっていない。そのような認知症者における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、今年度は地域在住の医療でレセプトデータおよび介護データをもとに認知症の頻度や薬剤数に関する実態調査を行った。

B. 研究方法

研究1. 自治体における認知症診療の実態調査

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い、同市在住の認知症者の処方実態を調査することとした。具体的には対象者の属性に加え、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。

集計レセプトは2017年4月の医科入院外・調剤とした。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。認知症者や要介護高齢者に対し薬物有害事象が起きやすい薬剤、すなわち potentially inappropriate medication(以下 PIM)と呼ばれる薬剤群のスクリーニングを行う際には、日本老年医学会の「高齢者の安全な薬物療法ガイドライン2015」における「特に慎重な投与を要する薬剤」のリストに掲載の薬剤を用いた。抗コリン作用の強さを調査する際には、anticholinergic risk scale (ARS) (Rudolph JL, Arch Int Med 2008)を用いて抗コリン作用薬とその強さから算出した。複数の医療機関において同一の処方がある場合には1種類として集計を行った。

認知症者の特定には、主治医意見書の認知症高齢者の日常生活自立度のII以上とした。

## 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(老健)

### (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ヵ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ヵ月あたりで算出した。

## 研究3. 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(認知症疾患医療センターおよび老年科病床)

認知症診療を実施する現場における認知症者の薬物療法の実態と薬剤調整の現状について調査をすべく、老年科入院病床(東京大学、大阪大学)や認知症疾患医療センターの物忘れ外来(国立長寿医療研究センター、杏林大学医学部付属病院)とした。

老年科の入院患者の認知症者のデータベースを作成し、後ろ向き調査にて認知症を有する入院患者における薬剤数や薬剤の内容、

退院時点での薬剤の変化について検討を行った。とりわけ、認知機能や日常生活動作(ADL)など高齢は総合機能評価(CGA)の評価も含めて解析を行い、薬剤では向精神薬など認知症者に頻繁に処方される薬剤の見直しについて検討した。

#### 研究4. 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)

本研究1は、東京大学医学部研究倫理審査委員会にて審査され、匿名化されたデータの解析を行うとともに個人情報を取り扱う可能性がないことが確認された。過去のレセプトデータを取り扱うことからオプトアウトにより参加者の同意は直接とらず研究を行うこととした。研究情報の公開は東京大学医学部附属病院のホームページにて行った (<http://geriatrics.umin.jp/outpatient/information.php#200108>)。

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。

研究3は各病院全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

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(国保39.4%、後期60.6%、男性40.6%)であった。詳細を表1に示す。認知症高齢者の日常生活自立度から推定された認知症者は6033名(9.0%)であった。

また、認知症の有無による属性を解析したところ、平均年齢はそれぞれ認知症あり、なしの順で85.4±6.9歳、76.4±7.5歳(t検定,  $p<0.05$ )、平均薬剤数で4.6±4.2歳、3.5±3.7歳(t検定,  $p<0.05$ )、6種類以上のポリファーマシーの比率で40.5%、26.4%であり、認知症者は高齢かつ薬剤数が多く、PIMの服用率も42.2%対34.4%、平均ARS7.0%対6.1%と有意に高かった。

表1. レセプト研究の対象者の属性

	全体	年齢群(years)							
		65-69	70-74	75-79	80-84	85-89	90-94	≥95	
N	-	67,236	13,655	14,252	14,525	11,874	7762	3768	1410
男性	40.6%	44.5%	45.3%	44.0%	39.6%	31.5%	26.6%	18.4%	
通院医療機関数	1.3±1.0	0.9±0.9	1.2±1.0	1.4±1.0	1.4±1.0	1.4±1.0	1.2±0.9	1.1±0.8	
認知症	9.0%	1.1%	1.7%	4.5%	12.0%	23.9%	32.0%	36.6%	
要介護度									
認定無し	81.0%	97.2%	95.1%	90.4%	75.4%	52.3%	32.8%	18.9%	
要支援 1,2	6.6%	0.8%	1.7%	3.9%	10.4%	17.2%	19.6%	13.1%	
要介護 1&2	6.5%	1.1%	1.7%	3.4%	8.1%	16.8%	22.7%	25.6%	
要介護 3-5	6.0%	1.0%	1.5%	2.4%	6.1%	13.4%	25.0%	42.4%	
薬剤数	3.6±3.8	2.2±3.0	2.9±3.3	3.7±3.7	4.5±4.0	4.9±4.2	4.6±4.2	4.0±3.9	
(6種以上の処方)	27.7%	13.5%	20.0%	28.6%	37.4%	42.7%	41.2%	35.7%	
PIM 処方	35.3%	23.6%	29.8%	37.4%	43.0%	45.3%	44.0%	39.9%	

次に、ポリファーマシー（6種類以上）や PIM の処方と関連する因子について多変量解析を行った。まず、ポリファーマシーと有意に関連したものは、年齢群、性別、通院医療機関数を調整してロジスティック化回帰分析を行ったところ、加齢、女性、通院医療機関数の多さに加え、要支援（オッズ比 2.52、95%信頼区間 2.34-2.71）、要介護1・2（オッズ比 2.03、95%信頼区間 1.88-2.20）、要介護 3-5（オッズ比 1.53、95%信頼区間 1.41-1.66）であった一方、認知症は有意なリスクとならなかった（オッズ比 0.98、95%信頼区間 0.91-1.05）。同様に、PIM の処方と有意に関連したものは、年齢群、性別、通院医療機関数を調整してロジスティック化回帰分析を行った結果、加齢、女性、通院医療機関数の多さに加え、要介護 3-5（オッズ比 1.63、95%信頼区間 1.62-1.65）であり、やはり認知症は有意なリスクとならなかった（オッズ比 1.02、95%信頼区間 0.94-1.12）。本結果より、ポリファーマシーや PIM の処方については要介護状態のほうが認知症より影響力の強い共変数であると考えられた。

表2. 肺炎入院と関連する因子の解析  
(ロジスティック回帰分析、年齢・性補正)

	Model 1 OR (95%CI)	Model 2 OR (95%CI)
認知症 (vs 非認知症)	2.56 (2.34-2.81)*	2.62 (2.38-2.87)*
薬剤数6種類以上 (vs 未満)	1.29 (1.18-1.41)*	—
PIMの処方あり (vs 無)	—	1.17 (1.08-1.27)*
ARS > 0 (vs ARS =0)	1.32 (1.17-1.50)*	—

OR: オッズ比、CI: 信頼区間、\*: p<0.05

ポリファーマシーや PIM と予後との関連を調査するため、認知症者に多い肺炎によ

る入院をエンドポイントとした解析を行った。年齢群・性により調整した多変量ロジスティック解析を用いた検討を行ったところ、表2の通り Model1では認知症および薬剤数、ARS>0 のグループで有意に肺炎入院が多く、Model2の解析では認知症および PIM の処方でも有意に肺炎が多かった。本結果よりポリファーマシーや PIM の処方が予後の悪化と関連することが示唆された。

## 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(老健)

老健入所者 1201 名の認知機能を軽度（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 カ月後の抗認知症薬の処方は、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 カ月後は 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 カ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 カ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)。中央値で見ると、入所

平均年齢	80.4±6.3歳	認知症の病型 (頻度)	
男性	36.0%	アルツハイマー型	75.4%
BMI	22.0±4.8	レビー小体型	25.2%
入院時薬剤数	5.4±3.7 剤	血管性	9.5%
退院時薬剤数	4.7±3.0 剤	前頭側頭型	1.9%
MMSE	20.2±5.9 点	大脳皮質基底核変性	0.9%
Barthel Index	82.1±21.1 点	その他、不明	22.7%
Lawton scale	4.3±2.4		
GDS-15	5.5±3.8 点		
Vitality Index	8.3±1.6 点		

時から入所 2 カ月後で、軽度 9,269 円  
→5,042 円、中等度 8,216 円→5,336 円、高  
度 7,500 円→4,083 円と減少を認めた。

### 研究3. 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(認知症疾患医療 センターおよび老年科病床)

まず認知症疾患医療センターについて  
2018 年度に 2 カ所の物忘れ外来を受診さ  
れた 431 名(平均 80.9±6.3 歳、男性  
38.0%)について検討した。CGA による  
MMSE や Barthel index、Lawton IADL

抗認知症薬/向精神薬	入院時	退院時	
ChE阻害薬	22.7%	26.5%	
メマンチン	5.2%	6.1%	
ベンゾ系	10.4%	8.1%	
非ベンゾ系	5.7%	4.2%	
三環系	1.4%	0.9%	
SSRI/SNRI	3.8%	0.9%	p<0.05
非定型抗精神病薬	1.4%	4.7%	p<0.05
定型抗精神病薬	0.4%	0%	

scale、GDS-15 の平均値は表3に示す。未  
診断の認知症者が多いため、アルツハイマ  
ー型認知症やレビー小体型認知症の治療  
薬であるコリンエステラーゼ(ChE)阻害薬  
やメマンチンの処方率が低かったが、ベンゾ  
ジアゼピン系薬剤や非ベンゾジアゼピン系  
薬剤は合わせると 20%以上の受診者で使  
用されており、平均薬剤数は 5.3±3.7 剤で  
あった。

表3. 認知症疾患医療センターの対象者の

平均年齢:	80.9±6.3歳	ChE阻害薬:	13.8%
男性:	38.0%	メマンチン:	3.5%
BMI:	22.0 ±3.3		
MMSE:	20.4±7.3	ベンゾ:	17.3%
Barthel Index:	74.5±34.8	非ベンゾ:	7.7%
Lawton IADL:	4.0±2.5	三環系抗うつ薬:	2.1%
GDS-15	4.8±3.7	SSRI/SNRI:	7.0%
Vitality index	8.7±2.0	その他抗うつ薬	2.3%
薬剤数:	5.3±3.7	非定型抗精神病薬	3.0%
		定型抗精神病薬	1.6%

属性(n=431)

一方、老年科病床について検討を行っ  
た。2018 年度に 3 カ所での入院をされた 213  
名(平均 80.4±6.3 歳、男性 36.0%)の CGA  
の結果は MMSE、Barthel index、Lawton  
IADL scale、GDS-15 の平均値は表4の通り  
であり、男女比や認知機能は認知症疾患医  
療センターと同等であった。認知症の病型  
ではアルツハイマー型認知症が 75%、レビ  
ー小体型認知症で 25%であったが、複数病  
型の合併も認められた。

表4. 老年科病床入院患者の属性

老年科病床における入院中の薬剤の変  
化について検討したところ、表5の通り、  
ChE 阻害薬やメマンチンではわずかながら  
増加があったが、ベンゾジアゼピン系や非  
ベンゾジアゼピン系は減少の傾向は認めた  
が(有意差なし)、SSRI が有意に減少を認  
める一方、非定型抗精神病薬は有意な増  
加を認めた。

表5. 老年科病床における入院中の薬剤の  
変化

地域において認知症疾患医療センターの  
物忘れ外来の受診者と老年科に入院される

認知症者の向精神薬の使用状況がほぼ同等と考えられることから、認知症者は物忘れ外来受診前より向精神薬の使用が開始され、急性期疾患などにより老年科病棟で入院するまで大きな変更はなく、入院の際に一部は見直されるという現状が示唆された。

#### 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1剤多いことが確認されたが、薬剤数やPIMの処方の増加は主に要介護状態の出現により必要性が高まった結果と考えられ、要介護状態に至らなければ認知症となっても薬剤に変化は起きない可能性が示唆された。ただし、いったん要介護状態が出現するようになると、認知症疾患医療センターの受診者のように認知機能のみならずADLの低下も見られるようになると向精神薬が処方され、ポリファーマシーやPIM処方が多くなると考えられる。

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。

本研究ではPIMや抗コリン作用を有する薬剤など薬剤の種類について特定を試みたが、薬剤に偏りはなく多種多様の薬剤が処方されており、認知症者の処方の見直しが複雑だと医療者が感じる一因と考えられる。

レセプト調査においては、縦断的な検討を行い、ポリファーマシーやPIMが予後の悪化(肺炎入院の増加)と関連することが明らかとなった。本研究は観察研究であるため、ポリファーマシーやPIMの処方が肺炎の増加につながるのか、ポリファーマシーやPIMを必要とした認知症者が肺炎を起こしやすいのかについては、今後介入研究などにより明らかにしていく必要がある。

#### E. 結論

認知症者はポリファーマシーになりやすく、特に要介護状態が契機となる可能性が示唆され、予後の悪化にも関連した。入院・入所中に薬剤の見直しが行われ、一部の薬剤の減薬が検討されていることが明らかとなったが、本研究結果より今後ますます薬剤の見直しを認知症者において行っていかなければならない。厚労省による指針やガイドラインにより薬剤の見直しの方策が記されており、これらの実践が一層望まれる。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1) Hamada S, Kojima T, Hattori Y, Maruoka H, Ishii S, Okochi J, Akishita M. Use of

psychotropic drugs and drugs with anticholinergic properties among residents with dementia in intermediate care facilities for older adults in Japan: a cohort study. *BMJ Open* 2021;11(4):e045787

2) Kojima T, Mizokami F, Akishita M. Geriatric management of older patients with multimorbidity. *Geriatr Gerontol Int.* 2020; 20:1105-1111

3) 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.

4) Pazan F, Gercke Y, Weiss C, Kojima T, Wehling M; FORTA Raters (Akazawa H, Kojima T, Kumai R, Akishita M, Takeya Y, Ohno Y, Yamanaka T, Kozaki K, Suzuki Y, Mizukami K, Mizokami F, Ikeda Y, Shimizu A). The JAPAN-FORTA (Fit fOR The Aged) list: Consensus validation of a clinical tool to improve drug therapy in older adults. *Arch Gerontol Geriatr.* 2020, 91, 104217.

## 2. 学会発表

1) 小島太郎(シンポジウム):薬物療法と性差. 日本性差医学・医療学会学術集会, 東京, 2021.2.6

## H. 知的財産権の出願・登録状況

なし