

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。本年度は地域在住認知症者の医療レセプトデータおよび認知症治療の現場での処方解析を行った。レセプト解析で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、認知症疾患医療センターと老年科病床ではほぼ同程度の認知症・BPSD治療薬が処方されており、老年科病床において一部の薬剤の見直しが行われ、抗うつ薬を中心に減薬が試みられていた。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。

**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。本研究では認知症者に対す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、医療機関にて診療が行われ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の実態とその変化に関する調査を行った。

## B. 研究方法

令和2年度は自治体の調査(研究1)および認知症疾患医療センター／老年科病床における調査(研究3)を完了させ、認知症者に対する薬剤適正化ツールの作成を行った(研究4)。

### 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、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。

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 ARS 7.0% 対 6.1%と有意に高かった。

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、要介護(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%   |

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 の処方では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。

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)。

## 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%)

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<br>OR (95%CI) | Model 2<br>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

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)。中央値で見ると、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 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。

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3. 認知症疾患医療センターの対象者の属性(n=431)

|                 |           |            |       |
|-----------------|-----------|------------|-------|
| 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  | ベンゾ:       | 17.3% |
| MMSE:           | 20.4±7.3  | 非ベンゾ:      | 7.7%  |
| Barthel Index:  | 74.5±34.8 | 三環系抗うつ薬:   | 2.1%  |
| Lawton IADL:    | 4.0±2.5   | SSRI/SNRI: | 7.0%  |
| GDS-15:         | 4.8±3.7   | その他抗うつ薬:   | 2.3%  |
| Vitality index: | 8.7±2.0   |            |       |
| 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%  |

表4. 老年科病床入院患者の属性

| 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%          |

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られた(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

|                |             |             |       |
|----------------|-------------|-------------|-------|
| 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   |             |       |

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。

#### 研究4. 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評価を匿名化したまま結果を各評価者に返し、第二段階として匿名化による再評価を行った。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。

その結果、210の薬剤についてランク付けがなされ、そのうち抗認知症薬については、コリンエステラーゼ阻害薬でB判定、メマンチンでB判定と見なされた。これらは JAPAN-FORTA として英文論文により公開した(Pazan F, Arch Gerontol Geriatr 2020)。

#### 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く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. 秋下雅弘 (Meet the Expert) : How to〜ポリファーマシー. 日本サルコペニア・フ

- レイル学会大会, 東京, 2020.12.1-12.15.  
オンデマンド配信.
2. 秋下雅弘 (シンポジウム) : 高齢者の医薬品適正使用の指針に基づく薬剤師の関わり. 日本病院薬剤師会関東ブロック学術大会, 東京, 2020.10.31-11.8. オンデマンド配信.
  3. 秋下雅弘 (ガイドライン特別企画) : 高齢者のポリファーマシー対策のガイドライン. 日本老年医学会学術集会, 東京, 2020.8.4.
  4. 秋下雅弘 (教育講演) : Multimorbidity の老年医学的管理. 日本老年薬学会学術大会, 神戸, 2020.5.23.
  5. 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
  6. 楽木宏実 (口演 : 高齢 Polypharmacy 患者における関連因子の包括的検討. 日本老年医学会学術集会, 東京, 2020.8.6

**H. 知的財産権の出願・登録状況**  
なし