

長寿医療研究委託事業
総括研究報告書

高齢者に対する多剤投与等による影響把握と症状別の投与選択法に係る研究

研究代表者 古田勝経 国立長寿医療センター 副薬剤部長

研究要旨

高齢者における多剤投与の実態について、国立長寿医療センターの入院データベース（2009年1月～2009年12月）から、65歳以上の2,484名のうち内服薬を服用していた2,001名を対象に解析した。6剤以上の多剤投与は全体の37.5%、平均処方薬剤数は4.9剤であった。Beers Criteriaに関連する薬剤は80%の患者に処方され、薬効別の処方薬剤数の割合は、循環器用剤(30.1%)や消化性潰瘍治療剤(11.2%)で高い割合を示した。認知症患者では平均薬剤数が5.5剤、うつ病患者では7剤と多剤投与の傾向があった。今回の調査において当センターでもっとも処方数の多い薬剤は下剤、抗血小板剤、抗Ca剤の順に多かった。秋下は6剤以上の多剤投与では有害作用を発現する割合が高まり、抑うつとも関連するとの報告があった。当センターの75歳以上の退院患者を対象に入院時及び退院時処方薬剤数の変化を調査したが、3.1%の減少であった。減少薬剤は、主病名ではなく合併症に対する薬剤が削減対象となる可能性が高いと考えられた。

<研究分担者名>

遠藤英俊 国立長寿医療センター
包括診療部長
服部英幸 国立長寿医療センター
行動・心理療法科医長
徳田治彦 国立長寿医療センター
臨床検査部長
清水敦哉 国立長寿医療センター
救急診療医長
小幡由紀 金城学院大学 講師
秋下雅弘 東京大学医学部附属病院
准教授

<研究協力者>

末永正機 国立長寿医療センター
野田康弘 金城学院大学薬学部
小出由美子 国立長寿医療センター
溝神文博 国立長寿医療センター
野呂岳志 国立長寿医療センター

A. 研究目的

高齢者は多剤投与等の影響で薬物有害作用が出やすいとされる。

そのため欧米ではBeers Criteriaやカナダ基準などが作成され、注意喚起されている。我が国では日本老年医学会ガイドラインや日本版 Beers

Criteria が公表されたが臨床現場からはエビデンス不足との意見が多い。本研究では臨床現場において高齢者の薬物療法に活用しやすい薬品リストの作成を目的とするが、初年度では、国内外の文献検索による情報収集を行い、入院患者症例データを用いてレトロスペクティブな解析を行うことにより、薬物有害事象および多剤併用の要因に関する包括的な検討、また多剤投与の現状を把握することとした。

B. 研究方法

国立長寿医療センターは入院症例データ（2009年1月～12月）に対してデータベース構築用に開発したソフトを用いてデータ抽出し、患者が服用している処方薬剤の現状を分析した。主な疾患別の多剤投与についても調査した。高齢者における代表的な疾患として、うつ病、高血圧症、糖尿病、認知症、脳梗塞、心不全、パーキンソン病を対象として検討した。

東京大学医学部附属病院老年病科（以下、東大病院）では60歳以上の入院症例データベース（1995年～2004年）から有害事象の有無について記載のある1,047名の患者について、1）薬物有害事象の有無を目的変数としたロジスティック重回帰解析、2）入院時薬剤数を目的変数とした重回帰分析を行った。また高齢者に対する注意すべき薬品リストに関する文献検索はPubMedから「多剤併用・薬物有害作用」などをキーワードに検索し、情報を収集した。

（倫理面への配慮）

入院患者データ抽出時、患者名（イニシアルを含む）は匿名化して個人情報保護した。

C. 研究結果

国立長寿医療センターの1年間の入院患者で薬剤が処方された患者を対象にデータを抽出し、解析した結果、注射薬を含む2,484名のうち2,001名（80.6%）は内服薬のみの処方であった。対象となった患者の平均年齢は78.0±7.6歳（65歳～100歳）であり、年齢階級別にみると、60～69歳343名（17.1%）、70～79歳901名（45.0%）、80～89歳613名（30.6%）、90～99歳（7.0%）、100歳以上3名（0.1%）であった。性別は男性1,038名（52%）、女性963名（48%）、であり、入院期間は18.9±21.2日（1日～236日）であった。入院時患者一人当たりの平均処方薬剤数は4.9剤あり、1～5剤は1,250（62.5%）名、6～10剤は580（29.0%）名、11～15剤は149（7.4%）名、16～20剤21（1%）名、20剤以上は1（0.1%）名であった。6剤以上を処方された患者は751名（37.5%）と高かった。また内服薬を服用する患者に対するBeers criteriaに記載されている薬剤が処方されている患者の割合は2,001人中1,595人で（80%）であった。2,001名の内服薬服用患者に対して9,710剤の薬剤が処方されており、薬効別の処方薬剤数の割合は、循環器用剤2,920剤（30.1%）でもっとも多く、次いで消化性潰瘍治療剤1,090剤

(11.2%)、下剤 769 剤 (7.9%)、睡眠剤 595 剤 (6.1%)、消炎鎮痛薬 539 剤 (5.6%)、抗精神病薬・抗うつ薬 444 剤 (4.6%)、呼吸器系疾患治療薬 427 剤 (4.4%)、ビタミン剤 381 剤 (3.9%)、消化器系治療薬 379 剤 (3.9%)、抗生剤 317 剤 (3.3%)、糖尿病治療薬 315 剤 (3.2%)、アルツハイマー病治療薬 224 剤 (2.3%)、抗パーキンソン病薬 189 剤 (1.9%)、ホルモン剤 160 剤 (1.6%)、抗アレルギー薬 144 剤 (1.5%)、抗てんかん薬 102 剤 (1.1%)、泌尿器系疾患治療薬 102 剤 (1.1%)、麻薬 59 剤 (0.6%)、抗がん剤 37 剤 (0.4%)、その他は 399 剤 (4.0%) の順に減少した。

2,001 名のうち認知症患者は 310 名で、平均年齢 81.54 ± 6.80 歳 (65~99 歳)、平均薬剤数は 5.5 剤であり、循環器用剤が 23% と最も多く、処方中 11.7% がバイアスピリンであった。

うつ病患者は 327 名で平均年齢 79.34 ± 7.20 歳 (65~98 歳)、平均薬剤数は 7.0 剤であり、睡眠剤、抗不安薬が 24.6% と最も多く、処方中 15.7% がアモバンであった。

高血圧症患者は 1,012 名で、平均年齢 78.54 ± 7.68 歳 (65~100 歳)、平均薬剤数は 5.2 剤であり、循環器用剤 (血圧降下剤や血管拡張剤、利尿剤など) が 33.7% と最も多く、処方中 10.4% がバイアスピリンであった。

糖尿病患者は 841 名で、平均年齢は 77.34 ± 6.91 歳 (65~100 歳)、平均薬剤数は 5.5 剤であり、循環器用剤が 34.6% と最も多く、処方中 12.0% がバ

イアスピリンであった。

脳梗塞患者は 691 名、平均年齢 78.87 ± 7.26 歳 (65~100 歳)、平均薬剤数は 5.7 剤であり、循環器用剤が 33.8% と最も多く、処方中 12.3% がバイアスピリンであった。

心不全患者は 492 名、平均年齢 80.83 ± 7.83 歳 (65~100 歳)、平均薬剤数は 6.2 剤であり、循環器用剤が 39.8% と最も多く、処方中 10.5% がバイアスピリンであった。

パーキンソン病患者は 142 名、平均年齢 80.46 ± 7.42 歳 (67~95 歳)、平均薬剤数は 6.9 剤であり、神経内科用剤が 23.3% と最も多く、処方中 19.8% がマドパーであった。

調査対象とした認知機能障害、高血圧症、糖尿病、脳梗塞、心不全、では、バイアスピリンが最も多く投与されていた。また、うつ病やパーキンソン病患者では、6 割以上の患者で 6 剤以上の多剤投与がみられた。

全患者において多く処方されていた薬剤はセンノシド 365 剤 (3.7%)、バイアスピリン 311 剤 (3.1%)、ノルバスク 271 剤 (2.7%)、ロキソニン 269 剤 (2.7%)、ガスポート D239 剤 (2.4%)、ラシックス 231 剤 (2.3%)、アモバン 220 剤 (2.2%)、パンテチン 200 剤 (2.0%) などであった。

一方、長寿センの 75 歳以上の退院患者を対象に入院時及び退院時処方薬剤数の変化を調査した結果は、患者 68 名、平均年齢 83.2 歳であった。平均疾患数は 4.3 で、認知症 60.3%、循環器疾患 51.5%、糖尿病 44.1%、

神経疾患 36.8%、精神疾患 29.4%、消化器疾患 29.4%、呼吸器疾患 29.4%などであった。入院時平均薬剤数 6.8 剤に対して退院時平均薬剤数 6.1 剤と減少していた。薬効分類による内訳は、循環器系薬剤が 1.2%増加、内分泌系薬剤が 0.2%増加、神経内科系薬剤が 2.1%増加、下剤・制酸剤が 2.1%増加、呼吸器系薬剤が 0.1%増加であった。また削減された薬剤は、消化器系薬剤が 2.9%、精神科薬剤が 1.2%、抗生剤が 0.6%、消炎鎮痛剤が 0.2%、その他が 2.2%などであった。

東大病院の 60 歳以上で薬物有害事象の有無について記載のある 1,047 名を対象とした 1) 薬物有害事象の有無を目的変数としたロジスティック重回帰解析では、多剤併用 (6 剤以上 vs. 5 剤以下、オッズ比 1.76)、緊急入院 (vs. 待機入院、オッズ比 1.65)、うつ傾向 (Geriatric Depression Scale 10/30 以上 vs. 9/30 以下、オッズ比 2.10) が有意な説明変数であったが、年齢、性、ADL 低下は有意な説明変数ではなかった。また 2) 入院時薬剤数を目的変数とした重回帰分析では、疾患数 (標準回帰係数 $\beta = 0.293$)、長谷川式認知機能評価スケール ($\beta = 0.174$)、うつスケール ($\beta = 0.105$)、年齢 ($\beta = 0.098$) が有意な説明変数であった。

内外の文献から Beers Criteria を検証した以下の 4 点を比較検討した。① Satoko Niwata : BMC Geriatrics 2006, 6:1 10. 1186、② Budnitz DS : Ann

Intern Med. 2007;147 (11) :755-65、③ Daniela Fialová : JAMA. 2005; vol293, No11 1348-1358、④ P. J. Barry MB: Journal of clinical pharmacy and therapeutics(2006) 31, 617-626、⑤ Min Zhang, etc : BMJ 2009;338:a2752

これらの①-④文献に共通した点は、高齢者を対象とし、Beers Criteria に該当する薬剤のうち、循環器系薬剤が代表的な薬剤とされていた。⑤によると、高齢者においては加齢ではなく、合併症が薬物有害作用に関係することを示していた。

D. 考察

東大病院の秋下からは、6 剤以上を服用する患者では薬物有害作用の発生と関連性が強いとの結果が示されたために、投与薬剤数は 5 剤以下へ減らすことが必要と考えられた。特に循環器系薬剤や消化性潰瘍治療剤、下剤の多剤投与など使用頻度が高い薬剤に対する選択や使用法、整理の方法について検討することが重要になるものと考えられる。さらに、抑うつ、疾患数は強く薬物有害作用発生に関係しており、国立長寿医療センターでの調査結果においてもうつ病患者の平均薬剤数 7 剤と最も高く、薬物有害作用の発現リスクが高いと予測された。

多剤投与の頻度が高いパーキンソン病では薬剤数の削減の余地があると考えられる。国立長寿医療センターのパーキンソン病患者は 70 歳以上が 94.4%を占め、90 歳以上は 13.4%と高齢化が認められた。睡眠剤や抗うつ

剤が多く処方されており、運動障害を持つ患者に対する転倒リスクを上昇させることが予測される。また、消化性潰瘍治療剤も多く処方されており、胃酸分泌の低下によりドーパミン薬剤の吸収低下が起こりドーパミン系薬剤の作用減弱のリスクが考えられた。脳梗塞では70歳以上が82%を占め、睡眠剤や抗不安薬、糖尿病治療薬が多く処方されていた。

国立長寿医療センターにおける疾患別の調査では疾患ごとで若干の違いはみられるものの多剤投与の実態が明らかになった。特に抗血小板剤バイアスピリンの処方が目立った。また全患者を対象とした処方薬剤の上位品目には下剤や睡眠剤があり、薬剤の副作用による腺分泌の抑制や不安などが要因になっている可能性が推察され、さらに調査が必要と考えられる。

入院時処方と退院時処方の薬剤数の比較を試行的に行った結果から、主科の薬剤と考えられる薬剤は不変か増加傾向にあり、副科や一時的な合併症に対する併用薬剤は減少傾向にあることが伺える。

今後広く疾患ごとに調査する必要性がある。内服薬服用患者のうち80%がBeers Criteriaで示された高齢者に対して投与すべきでない薬剤が含まれており、投与を中止するべきか、あるいは投与を継続するためにはどのような条件が必要なのか、それらの使い方について現存するその他の薬品リストも含めて検討しなければならない。また、内服薬のみならず、外

用薬についても多剤投与による組織への吸収および移行性等についても検討することが必要と考えられる。

E. 結論

各種の薬品リストに掲載されている医薬品と疾患における使用法や注意点などに関してさらに詳細な解析や検討が必要とされる。認知機能については、関連性が強いとするデータがあるが、相反するデータもある。うつ病患者の平均薬剤数は7剤と最も高く、その他の疾患も平均薬剤数よりも高いため、これらの疾患を含めて合併症による影響についても検討事項に追加する必要があるものと考えられる。循環器系薬剤の使用頻度が高く、Beers Criteriaにも多く掲載されていることから、重点的に検討する必要がある。今後は前向きな調査と、多剤併用に対する介入研究が必要である。高齢者に対する注意すべき薬品リストに関する文献検索はPubMedを参考に「多剤併用・薬物有害作用」などをキーワードに検索し、さらに情報を収集することも必要である。

F. 健康危機情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

秋下雅弘, 荒井啓行, 荒井秀典, 稲松孝思, 葛谷雅文, 鈴木裕介, 寺本信嗣, 水上勝義, 森本茂人, 鳥羽研二: 老年病専門医の副作用経験と処方

態度に関するNHKとの共同アンケート調査（高齢者薬物療法のガイドライン作成のためのワーキンググループ委員会報告）．日老医誌 46:271-274, 2009.

2. 学会発表

小出由美子, 溝神文博, 古田勝経、遠藤英俊: 高齢患者の多剤併用における実情と課題. 第20回日本老年医学会東海地方会, 名古屋, 2009. 10. 17

秋下雅弘: (教育講演) 高齢者の服薬管理. 日本老年医学会学術集会, 横浜, 2009. 6. 19

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 なし