

高齢者への医薬品の適正使用に関する検討

Research on the Appropriate Use of Pharmaceutical Medicines for Elderly

令和2年度入学 小林 正太郎 (Kobayashi, Shotaro)

薬物有害事象発現の回避や、早期発見、早期治療への取り組みとして、医薬品適正使用を推進していくことは重要である。特に、臨床試験で検討が不十分な特殊背景を持つ集団への医薬品使用では、想定されない薬物関連有害事象発現の可能性もあり、特殊な背景を持つ患者への医薬品使用の実態を把握することが必要である。

特殊な背景の例として、高齢者は重要な論点の一つである。日本は世界に比べ高齢化が進んでおり、高齢化率（高齢者人口比率）も高い。また、高齢者は複数の診療科を受診する機会も多く、結果として服用薬剤の種類が増えることによりポリファーマシーに陥りやすい。

高齢者の特徴の一つとして、腎機能低下が挙げられる。腎機能に応じた医薬品適正使用は薬物有害事象発現のリスク低減のためにも重要である。既報にて、プライマリケアを受けている高齢者の CKD（Chronic kidney disease）ステージ3の42.5%とステージ4の患者の58.1%が、少なくとも1つの不適切な処方を受けていた。しかし、多様な診療場面、例えば入院外来などの場面がある中で、どの状況で腎機能に基づく処方変更が不実施となりやすいかは明らかでない。

高齢者のもう一つの特徴として、高齢認知症が挙げられる。認知症患者は様々な疾病や脆弱性を有し、そのために薬剤が増加しやすく、副作用も増加する。認知症患者に多い併存症として、心房細動などの不整脈が挙げ

られしばしば生命予後や QOL に影響するが、その機序は不明であり、医薬品の副作用である可能性がある。例えば、抗認知症薬として、コリンエステラーゼ阻害薬（ChE-I）と NMDA 受容体拮抗薬のメマンチンが使用されるが、ChE-I であるドネペジルの添付文書では徐脈性不整脈、メマンチンの添付文書でも不整脈が頻度不明として記載されている。さらに、ChE-I とメマンチンは臨床では併用され得る薬剤であるが、併用療法の不整脈との関連は不明である。

このような背景を鑑みて、申請者は1つ目の研究として、診療体制の違い、外来・入院において汎用される薬剤で腎機能に応じた適切な使用が実施されているか、実態を調査した。2つ目の研究として、抗認知症薬使用と不整脈の関連について、抗認知症薬の単剤使用と併用使用も含め、国内の副作用自発報告データベースを使用して調査を行った。これらの研究活動を通じ、高齢者における医薬品適正使用の実施に貢献することを目的とした。

1. 入院・外来高齢患者における腎機能に応じた医薬品適正使用の実態調査

同じ医療圏において、高齢者への腎機能に応じた医薬品の適正使用に関して、外来処方と入院処方を比較し、それぞれの場面において汎用される薬剤の調整状況を調査した。添付文書や関連するガイドラインにて CKD ステージに応じて投与量調節が必要な薬剤がその通りに使用されない場合、変更の必要性を見落とし、腎機能の総合的評価によって適切との判断、意図的な添付文書外の使用、など原因は複数推定され、真の不適切さを定義するのは困難である。そのため、そのような処方では腎機能に応じた医薬品使用における潜在的な不適切処方（RIM: Renally inappropriate medication）と呼ばれる。グループ病院の3施設において、65歳以上の患者を対象とし、2020年10月1日から2021年1月31日の期間において、100回以上処

方がなされた内服薬について調査した。外来と入院におけるRIMの割合は、カイ2乗検定またはフィッシャーの直接確率検定を用いて比較した。処方ベースで検討した場合、RIMが繰り返される可能性があったため、同じ患者にRIMが2回以上繰り返された場合、繰り返しRIMとして別途集計した。また、共変量として、入院外来別の他に年齢、性別、eGFRカテゴリ分類、ポリファーマシーの有無を考慮してロジスティック回帰分析を用いてRIMに対する多変量解析を行った。

外来患者 1,779 人、入院患者 615 人が調査対象となった。調査対象薬は外来処方 9,895 回、入院処方 5,990 回処方された。対象内服薬は検査前処置として使用される薬剤などを除き、345 剤であり、そのうち腎機能に応じた適正使用が必要な内服薬は50種類であった。

RIMは外来で 611 回
(6.17%)、入院で 317 回
(5.29%) が観察された (表
1-1)。RIMの繰り返しRIM
に注目すると、外来 476/611

表1-1. 外来と入院におけるRIMの比較

Number of RIM	Outpatient (n=9895)	Inpatient (n=5990)	p-value
Yes	611 (6.2%)	317 (5.3%)	0.022
No	9,284 (93.8%)	5,673 (94.7%)	

回 (77.9%)、入院 267/317回 (84.2%)であり、入院処方の方が外来処方に
比べRIMが繰り返されている結果となった (表 1-2)。

表1-2. 外来と入院における繰り返しRIMの比較

Number of repeated RIMs	RIM of outpatient (n=611)	RIM of inpatient (n=317)	p-value
Yes (repeated RIMs)	476 (77.9%)	267 (84.2%)	0.022
No (a single RIM)	135 (22.1%)	50 (15.8%)	

単変量解析では外来処方が入院処方に比べ、RIMは有意なオッズ比とな
った (Odds ratio : 1.18, 95 %CI : 1.02 - 1.35, 表 2, model 1)。しかし、
全ての共変量を考慮すると外来処方のRIMのオッズ比は有意ではなくな
った (OR : 1.16, 95 %CI : 0.98 - 1.37, 表 2, model 4)。そこで共変量ごと
に層別の解析を実施する中で、eGFRのカテゴリ分類に応じたCKDステ
ージ分類において、外来と入院を比較検討すると、外来患者では腎機能が

比較的に保たれた CKD ステージ G 3a, G3bにおいて RIMの割合が高い傾向があり、入院患者では腎機能がより低下した CKD ステージ（4 または 5）での割合が高い傾向がみられた（表 3）。

表2. RIMについての入院処方に対する外来処方のオッズ比（モデルの検討）

Model	OR (95%CI)
model 1	1.18 (1.02-1.35)
model 2	1.28 (1.09-1.50)
model 3	1.19 (1.03-1.37)
model 4	1.16 (0.98-1.37)

model 1: 単変量解析（外来/入院におけるRIMに対するオッズ比）
model 2: 多変量解析（外来/入院+CKDステージ）
model 3: 多変量解析（外来/入院+年齢+性別+ポリファーマシー）
model 4: 多変量解析（外来/入院+年齢+性別+ポリファーマシー+CKDステージ）

は） 5 での割合が高い傾向がみられた（表 3）。

同じ医療圏において、高齢者への腎機能に応じた医薬品の適正使用を、

表3. 各CKDステージの違いにおけるRIM比較

	Outpatient (n=9,895)			Inpatient (n=5,990)		
	No	Yes	Total	No	Yes	Total
eGFR \geq 60	4,934 (99.9)	4 (0.081)	4,938	3,361 (100)	0 (0)	3,361
G3a 45~59	2,437 (95.2)	124 (4.84)	2,561	1,260 (98)	26 (2.02)	1,286
G3b 30~44	1,292 (92)	113 (8.04)	1,405	649 (98.5)	10 (1.52)	659
G4 15~29	349 (63.1)	204 (36.9)	553	304 (63.7)	173 (36.3)	477
G5 <15	272 (62.1)	166 (37.9)	438	99 (47.8)	108 (52.2)	207

外来患者と入院患者を比較し特徴をとらえたのは本研究が最初である。65歳以上の高齢者への処方において、外来処方が入院処方より RIMの発生率が高い傾向がみられ、また、入院患者ではより CKDステージの進行した腎機能低下患者において、注意を払う必要がある。

2. 副作用自発報告データベースを使用したコリンエステラーゼ阻害薬と

NMDA 受容体拮抗薬の不整脈との関連

認知症に適応がある内服薬、外用薬として我が国ではコリンエステラーゼ阻害薬（ChE-I）のドネペジル、リバスチグミン、ガランタミン、

NMDA 受容体拮抗薬のメマンチンが使用されている。日本の副作用自発報告データベースである JADER を使用して、これらの抗認知症薬と不整脈の関連を調査した。

2004年4月から2022年3月を対象期間とし、60歳以上で原疾患の記載があった副作用報告を対象とし、ChE-Iを複数併用している報告は除外として対象症例を抽出した。有害事象はMedDRA® ver. 25.0を使用し、上位SMQ不整脈(20000049)を指定し、下位SMQと関連する狭域の基本語(PT)を抽出した。結果として112語を対象とした。さらに、併存疾患としてSMQ慢性腎臓病(CKD, 20000213)を考慮したため、CKDとして39語を使用した。本研究ではシグナル検出の指標としてファーマコビジランス研究で使用されているReporting Odds Ratio (ROR)を使用した。

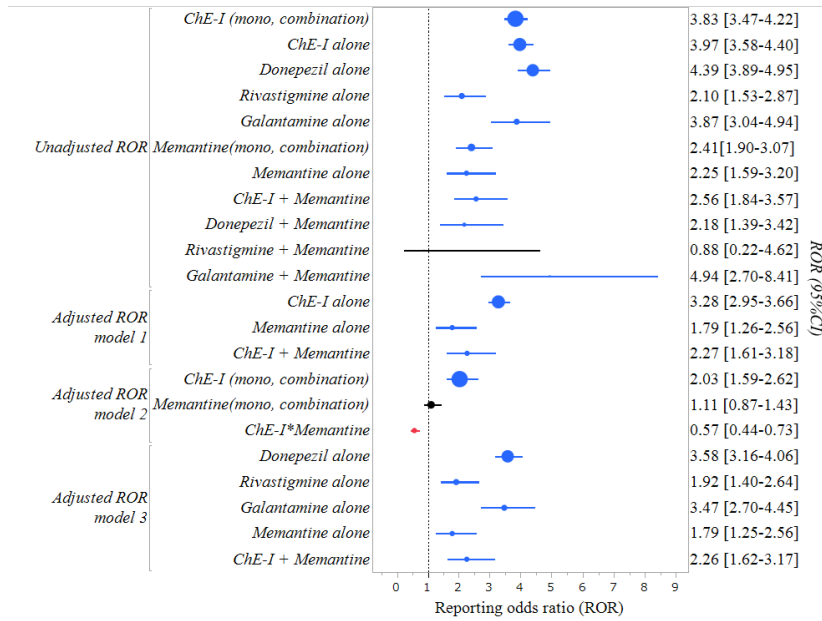
RORは各認知症薬単剤使用とChE-Iとメマンチン併用例についてそれぞれ算出した。多変量解析では、ChE-Iとメマンチン、およびその併用を別の項として解析するモデル(model 1)と、ChE-Iとメマンチンの交互作用を検討するモデル(model 2)、ChE-Iを成分ごとに分けて解析したモデル(model 3)を検討した。

解析対象の症例は333,702例であり、不整脈の副作用報告は6,718例であった。各認知症薬使用の不整脈についてのRORは、ドネペジル単独(ROR 4.39, 95% confidence interval [CI] 3.89–4.95)、リバスチグミン単独(2.10, 1.53–2.87)、ガランタミン単独(3.87, 3.04–4.94)、メマンチン単独(2.25, 1.59–3.20)、ChE-Iとメマンチン併用(2.56, 1.84–3.57)でありいずれも不整脈に対しシグナル検出された(表4. Unadjusted ROR.)。また、多変量解析結果でもシグナル検出される傾向であった(表4. Adjusted ROR.)。

しかし、交互作用を検討したmodel 2において、ChE-Iとメマンチンの交互作用は1を下回り、単独使用に比べ不整脈に対するRORを弱める負の乗法的交互作用を示した(0.57 [0.44–0.73])、併用により副作用報告は増加しなかった。もともと報告バイアスが想定されるデータベースではオッズ比の比較は難しいが、併用患者は相対的に重症であるために、不整脈の副

作用報告がなされ
ない可能性は
考えられる。
高齢者への医
薬品適正使用に
ついて2つの研
究を行った。ま
ず外来処方では
RIMの率が入院

表4. 単変量ROR、調整ROR (model1-3)



多変量解析 (モデル1~3) は共変量として、年齢、性別、CKD、抗不整脈薬使用を考慮した。

より高かった。入院処方では低腎機能でのRIMの率が高く、同じRIMが繰り返されやすかった。RIMのリスクの高い状況が示され、注意喚起の実施や、真に不適切 (あるいは適切) な処方の抽出に効果的となる対象が見いだされた。次に、高齢者において、抗認知症薬である ChE-I とメマンチンの不整脈との関連が示唆された。これらの薬剤使用の際は、単剤使用、併用使用に関わらず不整脈発現に注意する必要がある。

本研究結果は、高齢者における用法用量の調節の実態、高齢者に使用される薬剤のあまり知られていない副作用の実態を新たに明らかとし、医薬品適正使用の実施に貢献するものである。

《参考文献》

- 1) Kobayashi S., Sugama N., Nagano H., Takahashi M., Kushiyama A., *Hospital Practice*, **51**, 76-81 (2023).
- 2) Kobayashi S., Sugama N., Nagano H., Miyamori A., Takahashi M., Kushiyama A., *Drugs - Real World Outcomes*, **10**, 321-329 (2023).