

## 論文の内容の要旨

論文題目 生命予後が限られた高齢者に体しての薬物療法に関する研究

氏名 服部ゆかり

本研究では、生命予後の限られた高齢患者における薬物治療の実態と課題を明らかにすることを目的として、療養環境や病状の異なる高齢者を対象に研究を行った。薬剤中止にはどのような因子が関連したか、あるいはどういった薬剤は処方の見直しが困難であるかを検討したと同時に、処方が推奨されている薬剤を内服しない場合に予後にどのように影響したかを検討した。

研究1 急性期病院の老年科病床における認知症患者の抗認知症薬と向精神薬についての研究

老年科病棟に入院された認知症患者に関して、1)向精神薬や抗認知症治療薬の入退院時の処方割合の変化 2)総薬剤数の減薬および向精神薬の増加に関連する因子を明らかにするため、2018年4月~2019年3月に老年科病棟(東京大学医学部附属病院、大阪大学医学部附属病院、国立長寿医療研究センター)に入院した65歳以上の認知症高齢者211名(平均80.4±6.3歳、男性36.0%)で検討を行った。平均在院日数21.9±23.3日、認知症の病型ではアルツハイマー型が75.4%、レビー小体型が25.2%、血管性が9.5%であった。高齢者総合的機能評価においては、MMSE 20.2±5.9点、Barthel Index 82.1±21.1点、Lawton scale 4.3±2.4点、GDS-15 5.5±3.8点、Vitality Index 8.3±1.6点であった。全体の薬剤数は入院時に5.4±10.2、退院時に4.7±3.0と減少したが(P<0.01)、向精神薬と抗認知症薬の総数は減少しなかった(向精神薬:入院時0.24±0.56→退院時0.29±0.61、P=0.21、抗認知症薬:入院時0.28±0.48→退院時0.33±0.50、P=0.15)入院中の薬剤の変化として、抗認知症薬では、コリンエステラーゼ阻害薬は、軽度認知症者のグループで増加し(入院時14.4%退院時27.9%)、SSRI/SNRIは全体(入院時3.8%退院時9.5%(p<0.05))と軽度の認知症のグループ(入院時3.8%退院時13.5%(p<0.05))で増加し、非定型抗精神病薬は全体のグループで増加していた。その他の向精神薬(ベンゾジアゼピン系、非ベンゾジアゼピン系、三環系)に関して統計学的有意差は認めなかった。多変量ロジスティック回帰分析では、①全体の処方薬の減薬に関しては、薬剤数の多さ(OR 1.46、95%CI 1.26-1.68)とBarthel Indexの低さ(OR 0.97、95%CI 0.95-1.00)が関連しており、向精神薬の増加に関しては、入院期間1.02(1.01-1.04)、vitality indexが1.77(1.12-2.78)が関連していた。以上のことより、入院時と比較して、退院時の総薬剤数は減少したが向精神薬は減少せず、限られた生命予後の時期にあっても、向精神薬が処方される患者には一定の傾向があることが示された。

## 研究 2 療養型病院における胃瘻患者の薬物療法についての研究

医療療養病床 1 施設（溪仁会札幌西円山病院）における胃瘻患者の処方薬の状況、ポリファーマシーの実態を調査すると同時に、（背景疾患からは処方すべき薬剤だが処方されていない状態(Potentially prescribing omissions PPO)）、急性疾患の発症（脳梗塞の再発率、症候性てんかん、心血管系イベントの発症）の有無、などを検証し、胃瘻患者における適正な薬物療法を検討した。対象者は、2016 年 5 月の時点で、1)65 歳以上 2)胃瘻造設し、経管栄養を受けた 116 人（平均年齢  $85.3 \pm 10.2$  歳、女性 57.8%）で、2018 年 5 月の時点を終点ポイントとし、それまでに死亡した患者をグループ A ( $n=62$ )、この時点で生存していた患者をグループ B ( $n=54$ ) とした。患者一人あたりの薬剤数は、 $6.8 \pm 3.5$  剤、処方内容では、1 日当たりの薬剤数で、便秘薬(32)、胃腸薬(57)、抗てんかん薬(46)、利尿剤(50)、去痰薬(28)が高頻度に処方され、便秘薬や去痰薬を処方されている患者の 2/3 は、それらの症状に対して 2 剤以上を内服していた。PPO の割合は 53.3%で、最も多かった PPO は、心血管系の予防薬であった（抗凝固薬 48%、抗血小板薬 34%）。調査期間中に死亡した患者（A 群、 $n=62$ ）では、肺炎 ( $n=25$ 、誤嚥性肺炎：17、その他：8) が最も多く、次いで心不全 ( $n=18$ 、慢性心不全：13、急性心不全：5)、尿路感染症 ( $n=4$ )、胆嚢炎 ( $n=3$ )、がん ( $n=2$ )、その他 ( $n=10$ ) の順であった。入院を継続（生存）した患者（B 群、 $n=54$ ）では、急性症状として、誤嚥性肺炎、尿路感染症 3 回であった。多変量ロジスティック解析では、モデル 1 では、若齢、女性、血清アルブミン高値、BMI 高値が生存と関連していた。モデル 2 では、年齢グループ（75～84 歳、85 歳以上）、血清アルブミン高値、BMI 高値が生存と関連していた。以上のことより、本研究では 2 年以内に約半数以上が死亡退院となっており、生命予後が限られた高齢者であること示唆され、薬剤数も  $6.8 \pm 3.5$  剤と多剤併用を認めていることが分かった。また、半数以上が PPO に該当した。最も多かったのは心血管疾患の予防薬であったが、PPO の有無は 2 年後の生存との関連を認めず、心血管疾患の予防薬の内服は予後に影響が小さい可能性があり、薬剤の副作用や有害事象を考慮すると、限られた生命 予後の時期の予防薬は「PPO」ではない可能性が示唆された。

## 研究 3 在宅医療を受ける高齢者の死亡前の薬物療法についての研究

在宅医療を受ける高齢患者に対して、心血管疾患の予防薬に焦点をあて、死亡 1 年前から死亡月にかけての処方割合の変化、心血管疾患の予防薬の中止 に関連する因子を明らかにするため研究を行った。レセプト情報・特定健診等情報データベース(NDB)の特別抽出データを用いて、2015~2017 年度に訪問診療サービスを受けた 75 歳以上の高齢者で、2017 年 1 月から 2017 年 12 月の間にデータ上で死亡が確認された 118,661 人(女性 71.5%, 90 代が 56.8%)を解析の対象とした。死亡 12 ヶ月前(M12)、3 ヶ月前(M3)、死亡前の 1 ヶ月間(M1)における処方割合を比較し、心血管疾患の予防薬の減少に関連した因子を検討した。死亡 12 ヶ月前(M12)の薬剤種類数が  $6.1 \pm 3.9$  種類、死亡 3 ヶ月前(M3)が  $6.0 \pm 4.0$  種類、死亡前 1 ヶ月間(M1)が  $5.5 \pm 4.4$  種類であった。5 剤以上内服している患者の割合は、M12 で 63.5%、

M3 で 61.8%、M1 で 54.7%であった。予防薬の薬剤種類数では、M12 が  $1.3\pm 1.5$  種類、M3 が  $1.2\pm 1.4$  種類、M1 が  $1.0\pm 1.4$  剤で、最も処方されていた薬剤は降圧剤で次に抗血小板薬であった。心血管疾患の予防薬では、死亡前 1 年間で減少がみられたが、死亡月においても依然として高い水準の薬剤も認められた。また症状緩和目的の薬剤として、鎮痛剤や去痰薬等の処方頻度が増加していた。多変量ロジスティック回帰分析では、M12 の時点で、1 剤以上の心血管系予防薬を服用する 72,593 人を解析対象とした。年齢、性別、居住場所は関連しておらず、長期の在宅医療期間（365 日以上）は、減少しにくいことが示された。疾患との関連では、癌、認知症、パーキンソン病は減少に関連している一方で、糖尿病、虚血性疾患、脳梗塞では減少しにくいことが示された。慢性疾患の数が多くなるほど、予防薬は減少されにくく、心血管疾患の予防薬の数が多い程、減少と関連した。以上のことより、本研究では患者の約 6 割が 90 代で認知症の診断があり、7 割以上が在宅医療を 1 年以上受けており、生命予後が限られた時期の高齢者であることが示唆された。また、心血管疾患の予防薬に焦点を当て、脂質異常症治療薬（主にスタチン）が最も減少し、抗凝固薬が最も減少しにくいことが示された。心血管疾患の予防薬は、糖尿病や虚血性心疾患の併存疾患があると減少しにくく、癌やパーキンソン病の併存疾患があると減少しやすいことが示され、限られた生命予後の時期でも、さらに各疾患のリスク・ベネフィットを踏まえた判断が必要と推測された。また、鎮痛剤や去痰薬等の症状緩和目的の処方が増えたことから、生命予後の限られた時期の特有の処方の傾向が示された。

以上の 3 つの研究から、生命予後が限られた時期の高齢者ではガイドラインに準じて処方を見直すのではなく、その時期特有の薬剤のリスクとベネフィットや、患者の背景疾患、ADL、QOL や価値観を包括的に評価したうえでの薬剤の提供が必要であることが示唆された。心血管疾患の予防薬に関しては、生命予後が限られた時期にいる患者に対して「予防薬の終了」も選択肢の一つとして提供できる可能性があり、さらなるエビデンスの蓄積が必要と考えた。今後、より個々人に適した薬物療法の提供を実現するために具体的な実践方法を検討する必要がある、本研究の成果はそれらの方法を検討するための重要な情報を与えたと考える。