

論文の内容の要旨

論文題目 高齢患者における薬物有害作用とポリファーマシーの関連について

氏 名 小 島 太 郎

本研究では、高齢者の薬物有害作用（Adverse Drug Reaction: ADR）の影響を検討したうえで、ポリファーマシーと ADR とに関連が認められるか、入院患者と外来患者それぞれにつき調査を行った。ポリファーマシーと ADR が関連していれば、ポリファーマシーの回避、すなわち減薬を進めることが高齢者医療の質の向上につながる可能性が示唆されることとなる。

本研究は高齢患者の ADR とポリファーマシーとの関連につき検討した研究である。研究の遂行にあたり、以下の4つの研究に分割して検討を行った。

研究1 高齢入院患者における長期入院の危険因子の検討

われわれは、疾患数や入院前の日常生活動作（ADL）に加えて ADR が入院日数の長期化に影響をすると仮定し、当院における高齢入院患者のデータベースを用いて入院日数の長期化のリスクにつき検討を行った。対象は、東京大学医学部附属病院老年病科において1995年～2010年に入院した65歳以上の患者1616名（平均78.3±7.0歳、男性52.0%）で検討を行った。入院日数のほか、年齢、性別、BMI、疾患、薬剤、緊急入院、薬物有害作用、Barthel Index、さらに老年症候群の有無につき調査を行った。ADR は入院中の担当医がその有無の判定を行った。

平均入院日数は27.3±22.6日で、長期入院と関連する因子の解析を行ったところ、まず単変量解析では、高齢、男性、緊急入院、ADR、BMI 低値、疾患数の多さ、薬剤数の多さ、さらに老年症候群の複数合併、が関連しており、これら統計学的有意な項目のみを採用して行った多変量解析（重回帰分析）では、低年齢や BMI 低値、ADL 低下（Barthel Index 低値）、ADR、疾患数の増加、さらに老年症候群の数、が入院日数の長期化と有意に関連していた。以上より、長期入院のリスクの一つとして ADR が関連していることが示唆された。

研究2 高齢入院患者における ADR の頻度とポリファーマシーの関連の検討

上述の通り、長期入院の要因として ADR があげられたことから、次に ADR のリスクを検討した。特にポリファーマシー（多剤併用）は多疾患を有する高齢患者では頻繁に認められ、薬数の増加はそれだけ薬剤の副作用や有害事象の増加につながりやすいと考えられる。そこで、

ADR とポリファーマシーの関連について検討を行い、ADR が起こりやすい薬剤数は何種類以上であるのかを明らかにすることとした。

対象は東京大学医学部附属病院老年病科において 1995 年～2010 年の 16 年間に入院した 65 歳以上の患者 2412 名（平均 78.7 ± 7.3 歳、男性 51.3%）とした（研究 1 と異なり、薬剤数と ADR のデータがあるものすべてを解析の対象とした）。薬剤数は平均 6.6 ± 3.6 剤であり、ADR は 252 名（10.5%）において認められた。ADR の認められた患者では認められなかった患者と比較し、薬剤数が有意に多かった（ 7.6 ± 3.8 対 6.4 ± 3.5 、 $P < 0.0001$ ）。薬剤数は、年齢・性で調整した多変量ロジスティック回帰分析において ADR と有意な関連を認め、薬剤数 1 種増加あたりのオッズ比は 1.09（95%CI 1.05-1.12、 $p < 0.0001$ ）であった。ROC 曲線解析では、ROC 曲線下面積（AUC）は 0.591 と低かったが、最適なカットオフ値は薬剤数 6 種以上の時で、感度は 0.710、1-特異度は 0.560 であった。以上より、入院患者では薬剤数 6 種以上が ADR の危険因子であることが示唆された。

研究 3 高齢外来患者における易転倒性とその危険因子に関する横断研究

転倒に伴う骨折は、寝たきりを引き起こす主要な原因の一つであり、年間で 10%以上の地域在住高齢者が転倒していると報告されているが、高齢患者では疾患や服薬の要素が転倒のリスクとなる可能性が示唆されている。そこで本研究では外来通院患者において、易転倒性の指標と関連する要素を疾患や薬剤から探索した。東京都内の A クリニックに通院中の 65 歳以上の高齢患者のうち、2006 年～2007 年に高血圧や糖尿病、骨粗鬆症などの慢性疾患で 2 週～4 週に 1 回の頻度で通院している患者すべてを対象とした。すべての患者は独歩可能の者とし、病状が悪く不安定な者、明らかな認知症を有するものは除外した。

すべての対象者は以下の 4 つの易転倒性の指標を評価した：(1) 過去 1 年間の転倒歴（有または無）、(2) 厚生労働省研究班により 22 項目のアンケートからなる転倒スコア、(3) 同研究班による 13 点満点の簡易転倒スコア、(4) 開眼片足立ち時間。

対象者数は 262 名（男性 32.1%、平均 76.2 ± 6.8 歳）で、高血圧が 64.1%、脂質異常症が 47.7%、糖尿病が 18.7%で認められ、脳卒中（6.5%）、冠動脈疾患（3.4%）、がん（5.3%）は少数であった。Ca 拮抗薬や ARB、スタチン、アスピリンがそれぞれ 20%以上の患者で処方されていた。インスリンや NSAID、抗凝固薬の処方全対象者の 10%以下でしか処方されておら

ず、抗精神病薬やパーキンソン病治療薬の処方はなかった。5 種以上の内服薬が処方されていたものは 36.3%に認められた。

易転倒性の 4 つの指標と関連する因子をまず単変量解析を行ったところ、転倒歴と関連するものは薬剤数のみであった；転倒歴なし／あり：3.2±2.6 剤／4.0±3.1 剤（ $p<0.05$ ）。22 項目の転倒スコアや 13 点満点の簡易転倒スコア、開眼片足立ち時間は、高齢や女性、高血圧、骨粗鬆症、脳卒中の既往、疾患数、あるいは ARB、アスピリン、ビスホスホネート、睡眠薬、薬剤数などが統計学的に有意な関連を示した（転倒スコア・簡易転倒スコアには共に「薬剤 5 種以上のポリファーマシー」により点数が高値になるが、この設問を除外した解析でも有意な関連を示した）。参考までに疾患数は年齢（ $r=0.32$ 、 $p<0.0001$ ）と薬剤数（ $r=0.62$ 、 $p<0.0001$ ）に相関を認めた。

次に易転倒性の 4 つの指標と関連する因子を評価する目的で多変量解析を行った。この解析においても転倒スコアや簡易転倒スコアからは「5 種以上のポリファーマシー」の設問の点数は除外して行った。4 つの指標を従属変数とし、単変量解析において 4 つの指標のいずれか一つとも関連を認めた因子はすべて多変量解析において独立変数として解析を行った。その結果、年齢・性を含めた解析において 4 つの指標すべてにおいて統計学的に有意な因子は薬剤数であった。

以上より薬剤数は易転倒性と関連することがわかったが、薬剤数と転倒歴以外の 3 つの指標について図示したところ、図 1 のように薬剤数の増加とともにステップワイズに易転倒性が増大することが明らかとなった。

研究 4 高齢外来患者における転倒とその危険因子に関する縦断研究

研究 4 では、研究 3 で行われた横断研究の結果をもとに、同様の対象集団のコホートを作成し、実際の転倒イベントがどのような疾患を有し、どのような薬剤を内服していると発生しやすいか、縦断研究により明らかにすることとした。

東京都内の A クリニックに 65 歳以上の高齢者のうち、2006 年～2007 年に高血圧や糖尿病、骨粗鬆症などの慢性疾患で 2 週～4 週に 1 回の頻度で通院している患者のうち、登録後 2 か月以内に追跡不能となった者以外の 190 名を対象とした。すべての患者は独歩可能であり、病状の悪い者や不安定な者、明らかな認知症を有するものは除外した。これらの患者を 2 年間追跡し、追跡できなくなったものは除外した。患者または家族は年一回、転倒を起こしたかどうかの

質問に回答し、「はい」と回答した場合に転倒あり、とした。すなわち、2年間の追跡期間中に1年後と2年後の計2回、この調査は行われた。

全190名中、登録後まもなく追跡できなくなった18名を除いた172名を追跡した。独歩可能の患者を対象としたため、結果的にパーキンソン病や片麻痺、著しい疼痛を伴うような下肢関節痛の患者は含まれなかった。

追跡開始1年後、1名がうつ血性心不全で死亡したため、残りの171名について一年間の転倒の有無を評価した。転倒は22名(12.8%)に認められたが、1年間の転倒と関連した因子を単変量解析で解析したところ、年齢(高齢)のみが有意な関連を認めた;転倒あり 76.4 ± 6.8 歳、転倒なし 81.0 ± 6.9 歳 ($p=0.004$)。

さらに1年後(登録から2年後)、1名の患者が肺癌で死亡したほか、さらに5名が追跡できなくなったため、2年目はこれらを差し引いた165名に対し転倒の有無の調査が行われた(男性26%、平均年齢 77.0 ± 7.0 歳)。その結果、登録時から2年間で32名(19.4%)が一回以上の転倒経験を認めた。単変量解析で転倒者と非転倒者で統計学的に有意差を認めたものは、年齢、疾患数、薬剤数、骨粗鬆症、の4つであった。これらと性別を加えて表2のように多変量ロジスティック回帰分析により2年間の転倒と有意な関連を認めたものは、薬剤数のみであった(オッズ比1.30、95%信頼区間1.08-1.57)。

薬剤数が転倒のリスクと考えられたため、転倒が有意に増加すると考えられる薬剤数のカットオフ値を解析することとしたROC曲線下面積(AUC)は0.731で最適なカットオフ値は薬剤数5の時で、感度は0.576、1-特異度は0.788であった。薬剤数の代わりに薬剤5種以上を多変量ロジスティック回帰解析に投入したところ、年齢、性、骨粗鬆症の有無、疾患数とは独立して有意な関連を認め、オッズ比が4.50、95%信頼区間は1.66-12.2であった。すなわち外来患者では5種類以上の高齢患者で転倒が有意に増加することが示唆された。

以上の研究結果から、高齢者の長期入院のリスクとしてADRが影響していることを表し、さらに転倒をはじめとするADRの危険因子としてポリファーマシーが関与していることを明らかにした。今後高齢患者の薬剤の適正化、すなわち定期的な薬剤投与必要性の見直しと不必要なポリファーマシーの是正に対していっそう臨床医による定期的な薬剤の見直しが期待される。