

わが国の高齢者の不適切処方の実態調査

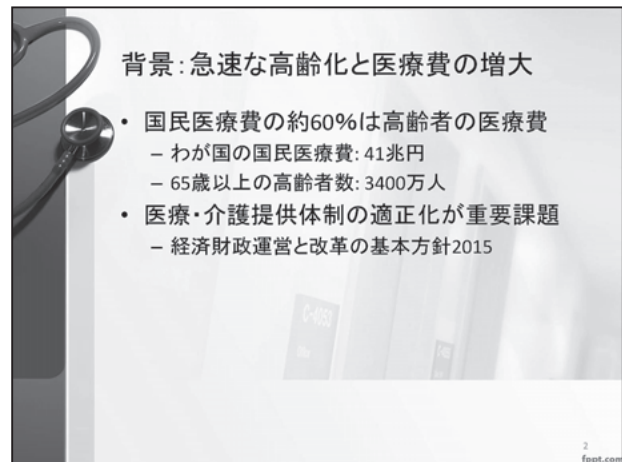
竹内 正人

京都大学大学院医学研究科 社会健康医学系専攻薬剤疫学分野 准教授
 (京都大学大学院医学研究科 社会健康医学系専攻薬剤疫学分野 特定助教 佐藤 泉美氏の代理として発表)

スライド 1



スライド 2



【スライド 1】

本日、本演題と次の演題の本来の発表者である佐藤、川上の代理を務めさせていただきます。佐藤は、現在、薬剤疫学の研修のため米国留学中で、川上は、他の大学との教育カリキュラムの会議で今日は終日時間を拘束されるということで、私が代理を務めさせていただきます。

発表に当たってディスカッションは十分やってきたつもりではあるのですが、研究内容について全部把握しているわけではございませんので、そこら辺に関してはご理解いただければと思います。

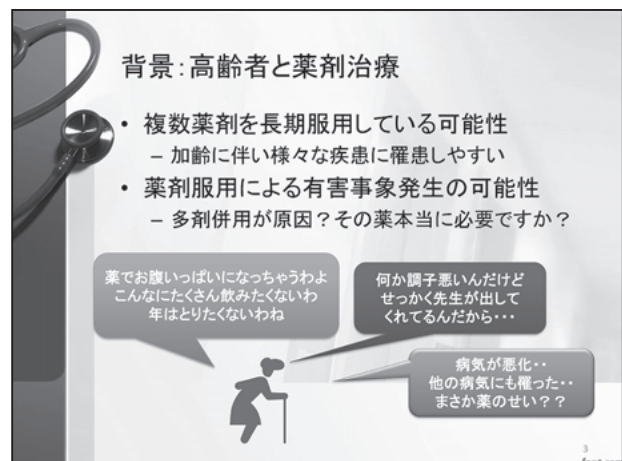
【スライド 2】

まず、現在のわが国の状況ですが、国民医療費の大半が高齢者の医療費に費やされております。規模としては大体41兆円ぐらいです。それに対して、政府もいろいろと案を練っている状況です。

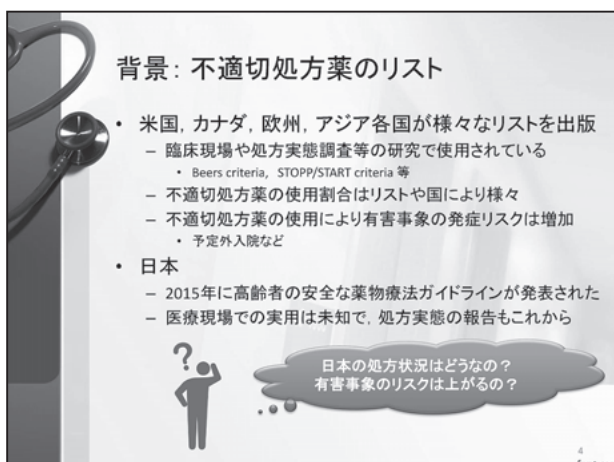
【スライド 3】

患者さんレベルで見えますと、先ほどから何回か出ているポリファーマシーなどの問題があります。

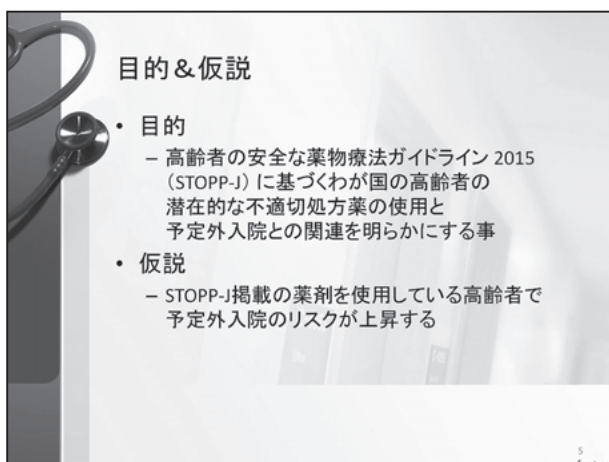
スライド 3



スライド 4



スライド 5



【スライド 4】

これに対して、各国もさまざまな取り組みを行っております。第1題目の演題にございましたSTOPP criteria などがあるのですが、日本においては2015年に『高齢者の安全な薬物ガイドライン』が発表されました。このガイドラインは国内外の論文からの知見をもとに発表されたのですけれども、実際には医療現場で適用可能かに関しては未知でありまして、処方実態の報告もこれからといった背景がございます。

【スライド 5】

それに対して、今回私たちは『高齢者の安全な療法ガイドライン 2015 (STOPP-J)』に基づく、わが国の高齢者の潜在的な不適切処方薬の使用と予定外入院との関連を明らかにすることを目的としました。

仮説としては、STOPP-J掲載の薬剤を使用している高齢者では予定外入院のリスクが上昇するかどうかという点です。

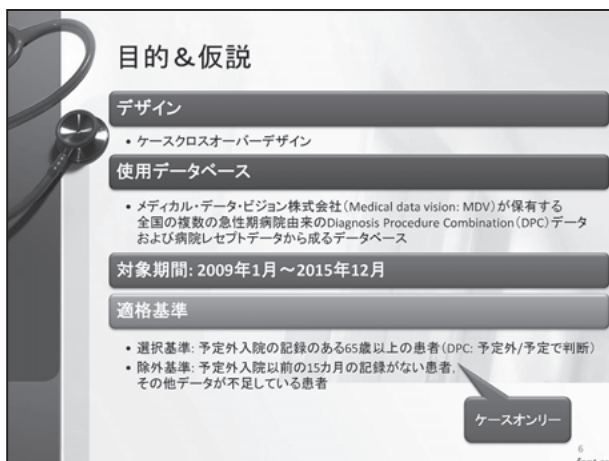
【スライド 6】

デザインに関しては、また後ほど説明させていただきます。

使用したデータですが、私たちの教室は医療用のいわゆるビッグデータを使うことを割と頻繁に行っておりまして、そのうちのメディカル・データ・ビジョン株式会社さまから頂いた急性期病院のDPCデータベースとレセプトデータベースをもとに解析を行いました。

対象期間はスライドに記載した6年間で、適格基準は予定外入院の記録のある65歳以上の患者さんで、除外基準としては、予定外入院以前の15

スライド 6



カ月の記録がない患者さん、あるいは…ここはいろいろあるのですが、その他データが不足している患者さんとさせていただきました。

【スライド7】

研究デザインですが、今回はケースクロスオーバーデザインを使わせていただきました。ちょっと馴染みがないので説明させていただきたいと思います。

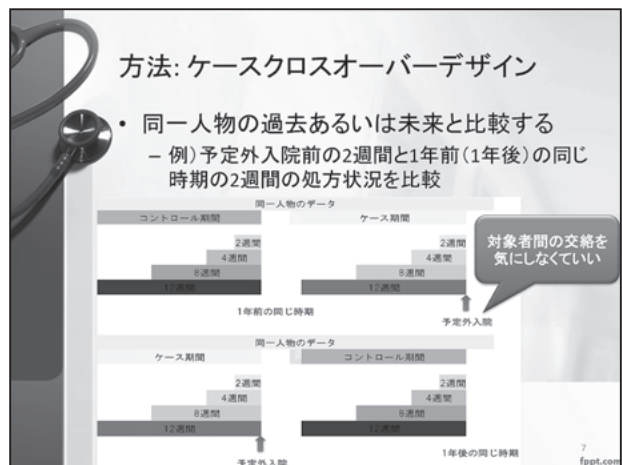
不適切処方があった方、なかった方を比較しなければいけないわけですが、単純に処方の有無だけでの比較というのは、間違った結果につながる可能性がございます。といいますのも、患者さん、60歳台、70歳台、80歳台で同じ薬を処方されても、やはりリスクは違うと思いますし、その方のお持ちの体質、持病のようなものもありますので、比較に当たってはできる限り似た2人を比較しないといけないという背景が、まずございます。一方で、ビッグデータは、確かに患者さんの数も多く、取れる情報もたくさんありますけれども、一方で取れない情報もたくさんございます。医療用のビッグデータに関して言いますと、医療費の請求に関わる項目…例えば使われた薬剤とか、処置とか、そういったものに関してはほぼ漏れなく記載されているのですが、その方の体質とか、あるいは、例えば高齢者がある薬を内服後に転倒、骨折を起こして入院されたといった場合、その方の足腰の弱さとか、居住環境とか、そういうデータベースで取れないものが影響している可能性もあります。

従って、今言った2点…できる限り似た2人を比べたいということがまず一つと、もう一つは、似ているかどうかは、通常、多変量解析などで調整を行うのですが、必ずしも全ての項目がデータベースから取れるわけではないということで、このデザインで解析を行いました。

簡単に言いますと、例えば1年前の自分と比べる、1年後の自分と比べる、といったようなデザインだとしてご理解いただければいいと思います。当然、1年経つと人は変わりますが、大体1年前・1年後であればそんなに大きく背景因子は変わらないだろうところが、まずこのデザインを使った理由に相当します。

もう一つは、処方から入院までの期間をどれくらいまでさかのぼって辿ればいいのかということに関しては、明確な基準はございません。このため、2週間ではどうか、4週間ではどうか、8週間ではどうか、12週間ではどうかということで、さまざまな検討をさせていただきました。

スライド7



【スライド8】

主要評価項目は予定外入院の発生。解析に関してはスライド記載の通り行っております。

倫理委員会の承認を受けております。

【スライド9】

STOPP-Jにある29薬剤カテゴリーです。

次の発表でもありますので、時間を取って幾つか見ていただきたいのですが、精神科疾患に使うお薬とか、糖尿病に使うもの、あるいは心臓病に対して使うものなどが代表例として挙げられております。この中でインスリンに関しては、量が取れなかったということもあって、省略させていただきました。

【スライド10-1】

結果に移ります。

不適切処方処方割合は全体の17.6%の患者さんで見られました。

【スライド10-2】

左側が日本の基準に挙げられている不適切処方のなかった患者さん、右側があった患者さんですけれども、まず、併用薬剤数が少し背景が違うというのが一つあります。

スライド 8

方法: 統計解析・倫理

主要評価項目

- 予定外入院の発生

解析

- 患者背景を記述統計学手法でまとめる
- 予定外入院発生のオッズ比と95%信頼区間を算出
- 条件付きロジスティック回帰モデル
 - ケース期間 (1, 2, 4, 8, and 12 週) vs 同コントロール期間
- SAS9.4, Pvalue; 両側5%

潜在的な不適切処方の定義

- 高齢者の安全な薬物療法ガイドライン 2015該当した薬剤処方 (あるいは薬剤処方と疾患の組合せの医療記録) かつ当該の薬剤処方日数が1ヵ月以上あった場合

倫理的配慮

- 京都大学大学院医学研究科・倫理委員会の承認
- 2016年4月22日承認。受付番号: R0541

スライド 9

STOPP-J一覧: 29薬剤カテゴリー

各地方の内訳	対象条件
1 抗精神病薬全般	認知症患者
2 ベンゾジアゼピン系鎮痛薬・抗不安薬	
3 非ベンゾジアゼピン系鎮痛薬・抗不安薬	
4 三環系抗うつ薬	
5 SSRI	消化管出血
6 スルピリド	
7 パーキンソン病治療薬(抗コリン薬)	
8 経口ステロイド薬	慢性安定型のCOPD患者
9 抗血小板薬	心房細動患者
10 アスピリン	上部消化管出血の既往
11 複数の抗血栓薬併用	
12 ジゴキシン	>0.125mg/day 以上の使用
13 ループ利尿薬	
14 アルドステロン拮抗薬	
15 非選択的β遮断薬	気管支喘息・COPD
16 受容体サブタイプ非選択的α1受容体遮断薬	
17 H2受容体拮抗薬(第一世代)	
18 H2受容体拮抗薬	
19 制酸薬	
20 酸化マグネシウム	腎機能低下
21 スルホニル尿素薬	
22 ビタミンB12	
23 ナアリジン薬	
24 α-グルコシターゼ阻害薬	インスリンはスライディングスケールが必要だったため省略
25 オキサリタン(経口)	SGLT薬は未上梓だったため省略
26 ムスクリリン受容体拮抗薬	
27 NSAID _o	

スライド 10-1

結果: 患者背景とPIM処方割合

- 不適切処方薬(PIM)の処方割合: 17.6%

	Not Receiving PIM		Receiving PIM		
	n = 204,332	%	n = 43,565	%	
Sex					
Male	108,976	53.3	24,013	55.1	
Female	93,356	46.7	19,552	44.9	
Age, yr					
Mean, ±SD	78.59	7.8	78.69	7.7	
<75	66,636	32.6	13,736	31.5	
≥75	137,696	67.4	29,829	68.5	
Charlson Comorbidity Index					
0-1	22,102	10.8	1,645	3.8	
2	53,167	26.0	2,673	6.1	
≥3	159,070	77.9	39,240	90.1	
Number of co-administered drugs					
Median, min-max	1-1	1-16	3	1-17	
	155,374	76.0	10,729	23.6	
	2-4	42,749	20.9	26,220	60.2
	>4	6,209	3.0	7,066	16.2
Number of PIMs					
Median, min-max	-	-	1	1-9	
	-	-	22,053	50.6	
	-	-	19,763	45.4	
	-	-	1,749	4.0	

スライド 10-2

結果: 患者背景とPIM処方割合

- 不適切処方薬(PIM)の処方割合: 17.6%

	Not Receiving PIM		Receiving PIM		
	n = 204,332	%	n = 43,565	%	
Sex					
Male	108,976	53.3	24,013	55.1	
Female	93,356	46.7	19,552	44.9	
Age, yr					
Mean, ±SD	78.59	7.8	78.69	7.7	
<75	66,636	32.6	13,736	31.5	
≥75	137,696	67.4	29,829	68.5	
Charlson Comorbidity Index					
0-1	22,102	10.8	1,645	3.8	
2	53,167	26.0	2,673	6.1	
≥3	159,070	77.9	39,240	90.1	
Number of co-administered drugs					
Median, min-max	1-1	1-16	3	1-17	
	155,374	76.0	10,729	23.6	
	2-4	42,749	20.9	26,220	60.2
	>4	6,209	3.0	7,066	16.2
Number of PIMs					
Median, min-max	-	-	1	1-9	
	-	-	22,053	50.6	
	-	-	19,763	45.4	
	-	-	1,749	4.0	

PIMの処方がない患者の併用薬数は1種類が多い

PIMの処方がある患者の併用薬数は2-4種類が多い

【スライド11】

主要な結果になりますが、先ほど言いましたように、予定外入院と処方とのそれぞれの期間を変えた解析で、どの期間を見てもリスク比、つまり Odds Ratio が2倍から大体4倍ぐらいに上昇しております。

【スライド12】

考察に移ります。

今、お示したように、STOPP-J 掲載薬は、高齢者の予定外入院の約2～4倍のリスクファクターとなります。

それと、処方から入院までの期間をさまざま変えて検討してみましたけれども、いずれでも結果は同じ方向を向きました。

限界点としては、実際にその患者さんが服用したかどうかというところは分からないというのが、まず一つございます。もう一つ、なぜ予定外入院が起きたかということに関しては、さまざまな疾患と薬剤の組み合わせがあるために検討しておりません。

これによるさらなる研究の方向性と言えるかもしれないのですが、例えば、どの薬の新規処方があれば、どのような疾患での入院が上がるかどうかというところは、今回の検討では、そこまでは追跡できなかったという点が挙げられます。

二つ目に、その処方がなぜ行われたかということ…直前に健康状態が悪化したからその処方開始されて、健康状態の悪化が理由で予定外入院が起きたという場合には、薬のせいというよりはその方の健康状態が主な入院の理由だったと考えられますけれども、今回の調査では、そこまでは検討を行っておりません。

以上が限界点となります。

【スライド13】

まとめと結論です。

『高齢者の安全な薬物療法ガイドライン2015』に掲載されている薬剤に該当する薬剤を使用している高齢者では、予定外入院が増加することが明らかになりました。

STOPP-J掲載薬を高齢者に使用する際には、以上のようなことを念頭に置く必要があ

スライド 11

結果: 予定外入院のリスク

- いずれの期間で見てもPIM処方有でリスク増

Duration of Risk	Number of Patients with PIMs		Odds Ratio	95% CI		p value
	Control Period	Hazard Period				
crossover period: One year prior to the unplanned hospitalization						
12 weeks	86,344	90,799	1.48	1.44	1.51	<.001
8 weeks	77,564	87,845	2.00	1.96	2.05	<.001
4 weeks	54,369	81,661	3.91	3.83	4	<.001
2 weeks	30,234	56,455	3.01	2.95	3.07	<.001
1 week	15,781	43,565	4.15	4.05	4.25	<.001
crossover period: One year after the unplanned hospitalization						
12 weeks	51,570	90,799	3.86	3.79	3.93	<.001
8 weeks	47,377	87,845	4.23	4.15	4.31	<.001
4 weeks	42,178	81,661	4.33	4.25	4.42	<.001
2 weeks	28,245	56,455	3.25	3.19	3.32	<.001
1 week	21,706	43,565	2.90	2.84	2.97	<.001

11
fjpt.com

スライド 12

考察&限界

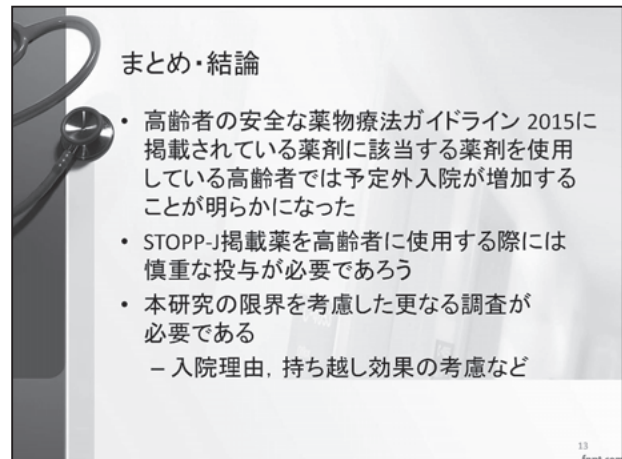
- 考察
 - STOPP-J掲載薬は高齢者の予定外入院のリスクファクター
 - いずれのケース期間でも予定外入院のリスク上昇
 - 経年での病気の悪化を考慮し一年後をコントロール期間とした場合も同様の傾向
- 限界
 - 薬剤アドヒアランス、持ち越し効果は考慮していない
 - 予定外入院の理由は調査していない

12
fjpt.com

ると思います。

先ほど申しましたように、全てが明らかになったわけではなくて、限界点もございまして、これに関しては今後の検討とさせていただきたいと思います。

スライド 13



まとめ・結論

- 高齢者の安全な薬物療法ガイドライン 2015に掲載されている薬剤に該当する薬剤を使用している高齢者では予定外入院が増加することが明らかになった
- STOPP-J掲載薬を高齢者に使用する際には慎重な投与が必要であろう
- 本研究の限界を考慮した更なる調査が必要である
 - 入院理由, 持ち越し効果の考慮など

質疑応答

会場： 項目の中で、どの種類の薬で予定外入院が多いとか、そのような調査はされていますでしょうか。

竹内： 佐藤は行ってないようです。申し訳ございません。そこは大変興味のあるところで、ご指摘のとおり伝えておきます。

会場： どの項目が該当が多かったとか、そういうところも…。

竹内： 今回は、全体のリスクまでしか検討に挙げていないようです。

会場： 分かりました。ありがとうございます。

会場： ちょっと教えていただきたいのは、STOPP-Jに掲載されている薬剤とPIMはイコールではないですね。

竹内： イコールではないと思います。

会場： このタイトルから、不適切処方があると予定外入院が高いということを言いたいのかなと思って聞いていたのですけれども、発表を聞くと、STOPP-Jに掲載されている薬剤を使うと入院が多い、と。というのは、どちらかという、体調が悪くなったから、そういうちょっとシビアな薬を出して、その結果もあって入院

が増えたとも考えられるのですが、不適切処方かどうかというのはどこで確かめているのですか。

竹内：そこは全くもっておっしゃるとおりです。スライド11の表のpはポテンシャルで、可能性があるとしか言いようがございませんが、日本語に関しては適切な訳語は当てられていないと思いますので、これを恐らく使ったのではないかと思います。ご指摘のように、時間的な順序関係が当然分らないと、そこに関してはちょっと踏み込めないところです。残念ながら私たちが使用したデータでは、どちらが先に起きたのかというのは検討できないので、もしやるとしたら、やはり新たな調査でないとなりません。このデータではちょっと難しいかと思います。

座長：今の不適切のお話に関連するのですが、やはり処方をされるのは医師ですね。医師の判断が入るわけで、初めからそれが不適切だという上で処方することはあり得ませんね。あくまでも受けたほうが「これは不適切だ」と判断されたわけですね。

竹内：処方している医師側は、恐らく適切と思って処方していると思います。

座長：治療に必要なだからこそ処方されるわけです。それがSTOPP-Jに載っているからリスクが高くなるというのは分かるのですが、その辺をもう少し明確に解析されたいかなと思います。よろしくお願いします。

竹内：伝えておきます。