

寄稿

高齢者における薬物有害事象発症リスク要因の同定 および実臨床、人材教育への応用

水野 智博¹¹ 藤田医科大学医学部薬物治療情報学

Identification of Risk Factors for Adverse Drug Events in Old Patients and Application of the Research Outcome to Clinical Practice and Education

Tomohiro Mizuno¹¹ Department of Pharmacotherapeutics and Informatics, Fujita Health University School of Medicine

要旨

筆者はこれまでに高齢者における薬物有害事象発症リスク要因の探索を行ってきた。さらにそれらの成果を実臨床および老年薬学領域における人材教育へフィードバックしてきた。糖尿病、心血管イベントの既往歴をシスプラチン誘発性腎障害のリスク因子として同定し、それらの因子を用い、高齢者に特化した発症予測モデルの構築に成功した。ポリファーマシーによる薬物有害事象の克服を目指し、高齢者の処方解析を行う際、解剖治療化学コードを用いたスクリーニングが有用であること、薬物のみならず身体症状等を加味した評価方法を実施することにより、緊急入院のリスクが低下することを報告した。加えて、院内ポリファーマシーチームの設立および費用対効果の検証、老年薬学領域の人材育成を目的としたオンラインチーム基盤型学習の有用性についても報告しており、研究成果の実臨床・人材教育への応用を実現してきた。

Key words: シスプラチン誘発性腎障害, 抗コリン薬, マッピングアプローチ, オンラインチーム基盤型学習

1. 高齢者における シスプラチン誘発性腎障害の発症予測

高齢化に伴い、悪性腫瘍を罹患する患者数は増加している。近年、分子標的薬が多数上市され、治療のファーストラインとなることも多いが、シスプラチンは、30年以上、固形がん治療に広く使用されてきた。その有効性も認められているが、最も頻度の高い有害事象として、腎障害が挙げられる。シスプラチンによる腎障害発症メカニズムは、薬物の腎尿細管細胞への取り込みに伴う、組織障害である。尿細管障害を予防するため、大量補液と利尿剤投与によるハイドレーションが広く実施されている。また、補液量を減らして、酸化マグネシウムを追加処方するレジメンもある。

Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) 基準¹⁾を用いた、尿量や血清クレアチニン値によるモニタリングが一般的であるが、尿細管機能不全に伴う電解質異常が随伴することも少なくない。近年、acute kidney injury (AKI), acute kidney disease のような概念も提唱されており²⁾、今後、定義が変更される

可能性もあるが、これらの基準で評価するためには、尿量測定が必要となる。化学療法は外来で実施されることも多く、尿量評価が難しいため、抗がん剤による有害事象の重症度評価には Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Grade が汎用されている。

これまでに、筆者はシスプラチン誘発性腎障害 (Cis-AKI) のリスク因子として糖尿病、心血管イベントの既往歴を因子として報告した³⁾。また、シスプラチン投与量⁴⁾、体表面積⁵⁾等も因子として報告されている。これらの因子を用い、ニューラルネットワークおよび勾配ブースティング木による、高齢者に特化したシスプラチン誘発性腎障害発症予測モデルの構築を試みた(図1)⁶⁾。なお、Cis-AKIはCTCAE grade ver4.0を用い、表1に基づいて定義した。現在は、ver5.0以降が用いられているため、Grade 3以上のみ定義が記載されているが、ver4.0はクレアチニンの基準値のみであれば、KDIGO基準に近い。ver4.0を研究に採用した。

ニューラルネットワークとは、機械学習の手法の一つであり、人間の脳内細胞を数式化することにより、複数因子の関連性を踏まえ、事象を予測する手法である。勾

連絡先：水野智博 〒470-1192 愛知県豊明市沓掛町田楽ヶ窪1-98 藤田医科大学 医学部 薬物治療情報学 藤田医科大学病院 薬剤部 e-mail: tomohiro.mizuno@fujita-hu.ac.jp

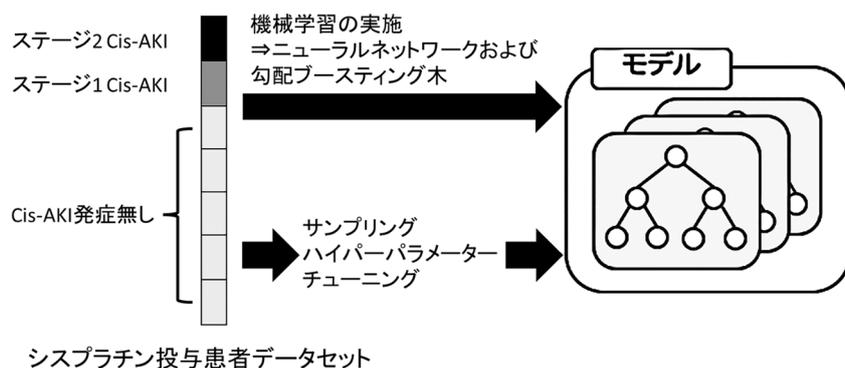


図1 シスプラチン誘発性腎障害発症予測モデルの構築
Cis-AKI：シスプラチン誘発性腎障害

表1 Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) ver.4.0 による急性腎障害定義

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
急性腎障害	クレアチニンが > 0.3mg/dL 増加またはベースラインの 1.5-2 倍に増加	クレアチニンがベースラインの > 2-3 倍に増加	クレアチニンがベースラインよりも > 3 倍または > 4.0mg/dL 増加, 入院を要する	生命を脅かすもしくは人工透析を要する

勾配ブースティング木とは、深層学習における「誤差」が最小となるパラメータ推定に用いる「勾配降下法」、条件分枝による手法である「決定木」、モデルを組み合わせる「ブースティング」、の三者を組み合わせた予測方法である。Cis-AKIの定義はGrade 1以上とし、これらの機械学習手法を用い、シスプラチン投与患者データの解析を行った。なお、2006年4月から2013年12月までに、藤田医科大学病院にてシスプラチン投与を受けた患者(1,240名)を対象とした。モデルの作製は、2006年4月から2012年12月までの患者データ(1,014名)で行い、モデルのバリデーションは2013年1月から12月末までのデータ(226名)を使用した。解析を行った結果、75歳以上の患者群では、予測精度指標であるarea under the curve (AUC) = 0.76, Accuracy = 0.71, Precision = 0.31, Recall = 1.00, F-measure = 0.47という結果が得られた。さらに、予測に寄与した因子について解析を行い、糖尿病の既往歴、体表面積(1.76-1.96m²)、血清アルブミン値(3.40-3.60mg/dL)の順に寄与度が高いことを明らかにした。低栄養やサルコペニア傾向ではなく、比較的基準値に近い高齢患者でのCis-AKI発症予測精度が高い点は、大変興味深い⁶⁾。一方で、65歳未満の患者では、心疾患イベントの既往歴や血清アルブミン低値(1.30-3.20mg/dL)が予測寄与度の高い因子として同定されており、高齢患者とは異なる傾向が得られた。

論文公表時、シスプラチン誘発性腎障害発症予測モデルは存在せず、高齢者に特化した予測モデルの構築に成

功しており、新規性の高い成果を得ることができた。また、モデル構築に使用した因子は、病院の規模に関わらず、すべて日常診療で入手可能な情報であるため、他施設での汎用性も高いモデルであると考えられる。ただし、本研究の限界点として、単施設データの解析を行い、後方視的にデータ収集を行ったため、新規Cis-AKI予測マーカーである好中球ゼラチナーゼ結合性リポカリン(NGAL)やL型脂肪酸結合蛋白(L-FABP)は未測定であった。さらに、体格が小柄な高齢者に対するシスプラチンCも大半が未測定であった。これらの要因が予測精度に影響していると考えられるため、今後の検討課題である。

2. 抗コリン薬が高齢びまん性大細胞型B細胞リンパ腫(DLBCL)患者の感染症発症に与える影響

DLBCLは非ホジキンリンパ腫の中で最も頻度が高く、80歳以上の高齢者の罹患率は年々増加しており、約20%程度となっている⁷⁾。National Comprehensive Cancer Network-international prognostic index (NCCN-IPI)を用いた予後評価では、高齢、乳酸脱水素酵素濃度、Ann Arbor stage、Performance statusが予後規定因子として挙げられており、高齢であるほど治療成績は不良である。特に、化学療法中の感染併発例が多く、予後に影響するため、80歳以上の高齢DLBCL患者の感染発症に関わる因子を同定することは、治療成績の向上につながる。

ラメルテオンやスボレキサントのような睡眠薬の使用頻度が高まってきているが、依然として抗コリン作用を持つ睡眠薬の使用頻度は高い。抗コリン作用薬は、認知機能低下、運動機能障害、消化器症状、口腔機能低下、排尿障害等の原因となる。これらの症状は、加齢に伴う身体変化と区別が付きにくく、薬剤性老年症候群として認識されなければ、処方カスケードの要因となる。高齢DLBCL患者も例外ではなく、抗コリン作用を持つ睡眠薬を服用していれば、上記症状が発現する。特に口腔機能低下、排尿障害については、感染を助長する可能性があり、化学療法による免疫低下状態の患者では、重症化する恐れもある。そこで、抗コリン作用を持つ睡眠薬（ベンゾジアゼピン系薬）の使用が高齢DLBCL患者の感染症発症に与える影響について、調査を行った。

2005年1月から2020年3月に、藤田医科大学病院にて、初回の化学療法を受けた80歳以上のDLBCL患者を対象とした。なお、初回ケールを完遂できなかった患者とデータ欠損のある患者は除外した。

65名の患者が対象となり、感染症群（19名）と非感染症群（46名）の2群に分類し、多変量解析を行ったところ、NCCN-IPIが6以上の患者では、6未満の患者と比較して、2.811倍感染症を発症しやすかった（ $p = 0.081$ ）。ベンゾジアゼピン系薬を服用している患者では、非服用患者よりも感染症発症率が4.131倍となった（ $p = 0.022$ ）。以上の結果より、抗コリン作用を持つベンゾジアゼピン系薬の使用は、80歳以上のDLBCL患者の感染リスクを高める可能性が示された⁸⁾。本研究内では、詳細なメカニズム解析は実施できていないが、鎮静作用を示す薬物の使用は、唾液分泌の低下⁹⁾や胃酸の逆流¹⁰⁾を引き起こすため、これらの要因が感染リスクを高めた可能性がある。さらに、先行研究より、ジアゼパムは免疫抑制作用を示す可能性があること¹¹⁾、抗コリン作用の比較的少ないエスゾピクロンやゾルピデムであっても感染症のリスクを高めることが報告されている¹²⁾。本研究は単施設であることに加え、症例数が限られている点が研究の限界点として示されているが、化学療法時に抗コリン薬を投与する場合は、易感染となるリスクを考慮する。

睡眠薬以外に抗コリン作用を示す薬物として、抗ヒスタミン薬が挙げられる。特に第一世代の抗ヒスタミン薬は、抗コリン作用が強く、パクリタキセル等の抗がん剤によるアレルギー反応抑制目的で広く使用されている。継続して投与される薬物ではないため、その影響は限定的ではあるものの、感染リスクが高まるかどうか、今後調査を行う必要がある。

3. 潜在的に不適切な薬剤（PIMs）スクリーニング手法の検討

3.1 マッピングアプローチによるPIMs検出法

これまでに個々の薬物による有害事象発症リスク要因の同定を行ってきたが、薬剤性老年症候群は、併存疾患、薬物相互作用の影響が大きい。そのため、複数の要因を網羅して処方解析を行う必要があるが、煩雑であり、見落としのリスクもある。そこで、解剖治療化学（ATC）コードを活用し、その薬剤が本来持つ薬理作用、効能に沿った投薬がなされているかどうか、検討を行った¹³⁾。

国立長寿医療研究センター、岐阜県総合医療センター、三重中央医療センターにて、2012年1月から2013年10月まで、計5,667名の入院患者について、処方解析を実施した。なお、65歳以上かつ5剤以上の薬剤が処方されていた患者を対象とした。マッピングアプローチ（MAP）は、以下の4段階で実施した。

①処方薬に割り当てられた慢性疾患・解剖学的分類コードを確認する。

②患者の疾患に対応する慢性疾患・解剖学的分類コードを確認する。

③①と②で得られたコードが一致するかどうか確認する。

④一致しない場合は、個々の患者背景を確認し、疾患に応じた投薬がなされているか確認する。

MAPのPIMs検出能を確認するため、2012年版Beers criteria¹⁴⁾を用い、処方解析を行った。

全処方のうち、MAPでは73.2%に1剤以上のPIMsが確認された。一方、Beers criteriaでは43.8%に留まった。PIMsの内訳は、MAPでは「ロキソプロフェン」「アスピリン」「ランソプラゾール」「センシド」「レバミピド」の順であった。Beers criteriaでは、「ロキソプロフェン」「ゾルピデム」「スピロラクソン」「トリアゾラム」「チクロピジン」となっていた。保険適用上の診断名とATCコードが一致していない場合は、PIMs疑いとなるため、カルテへの病名登録の有無に影響を受けることが、MAPの限界点でもある。しかし、Beers criteriaでは、「スピロラクソン」や「チクロピジン」は背景となる疾患が明らかに想定される状況であるが、PIMs疑いとされた。特に鎮痛薬やプロトンポンプ阻害薬は、漫然投与による薬剤性老年症候群の被疑薬となることが多いため、MAPの方が疾患ベースでの解釈が容易であり、PIMsの検出力が高い可能性が示された。

3.2 clinical medication review (CMR) の有用性

前出のBeers criteriaやScreening Tool of Older Persons' potentially inappropriate Prescriptions (STOPP) criteria¹⁵⁾やMAP¹³⁾によるスクリーニングにより、処

方内のPIMsを検出することができる。これらのスクリーニングに加え、患者の併存疾患、身体活動、社会活動等、複数の要因から高齢患者処方解析する「clinical medication review」の有用性について、メタ解析による検討を行った。Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses ガイドラインに従い、文献スクリーニングを行った。1972年1月から2017年3月までに公表された文献を対象に、「CMR」または「medication review」をタイトルに含むもの、本文中に「elderly」、「elder adults」、「geriatric」、「polypharmacy」のいずれかを含む、ヒトを対象とした研究に関する文献を、PubMedとGoogle Scholarを用い、検索した。該当文献のうち、ランダム化比較試験であり、CMRによる介入結果のアウトカムとして「予定外入院」もしくは「再入院」を設定している文献を組み入れた。

9文献が解析対象となり、入院患者と外来患者のそれぞれでCMRの有用性を比較した。入院患者では、CMRにより、予定外入院が有意に減少した ($p = 0.02$)。一方で、外来患者では、減少は認められなかった。さらに、CMRの介入タイプ別での解析も行った。CMRによる介入タイプは以下の3パターンとした。

CMR type I：処方薬のみを考慮したCMRの実施

CMR type II：処方薬のみならず、患者のアドヒアランスを考慮したCMRの実施

CMR type III：処方薬、患者のアドヒアランスに加え、疾患や身体症状等を考慮したCMRの実施

CMR type IもしくはIIにて介入を実施した場合、「予定外入院」は有意に増加した ($p = 0.002$)。一方で、CMR type IIIで介入した場合は、有意な減少が認められた ($p = 0.001$)。よって、CMRは入院患者で介入効果が高いこと、さらに、処方薬、患者のアドヒアランスに加え、疾患や身体症状等を考慮したCMR type IIIの実

施が望ましいことが明らかとなった。

4. 研究成果の社会実装に向けた取り組み

1.3項で紹介した研究成果を実臨床へ応用するため、院内ポリファーマシーチームの設立および老年薬学領域の人材育成を目的とした新規教育ツールの作成を試みた。

4.1 急性期大規模病院における院内ポリファーマシーチーム設立

平均在院日数が10日前後と非常に短いこともあり、大学病院を始めとする急性期病院での院内ポリファーマシーチームの設立例は少なく、その有用性に関する報告もほとんどなかった。藤田医科大学病院薬剤部では、「高齢者医薬品適正使用推進事業に係るモデル医療機関調査」の一環として、厚生労働省より支援を受け、院内ポリファーマシーチームの設立とCMRによる介入の有効性について、検証を行った¹⁶⁾。

2021年6月に藤田医科大学病院薬剤部内に院内ポリファーマシーチーム (CMR チーム) を設立した。病棟担当薬剤師によるスクリーニングを実施した後、CMR チームは該当患者の処方に対して、検査値等を含む患者背景を踏まえ、処方カスケードの有無やPIMsの可能性について評価を行った。CMR チームの評価結果は病棟薬剤師と共有し、主治医や担当看護師と協議の上、主治医は処方変更および継続の判断を行った (図2)。

CMR チームによる介入の有効性を評価するため、CMR チーム設立前の2020年6月から12月までの病棟担当薬剤師による介入状況とチーム設立後の2021年6月から12月までの介入状況の比較を行った。傾向スコアマッチングを行い、解析を行ったところ、処方変更割合 (オッズ比 = 2.28)、2剤以上の中止割合 (オッズ比 = 2.19)、さらに病棟経験3年未満の薬剤師による介入割合 (オッズ比 = 5.67) のすべてにおいて、有意な改

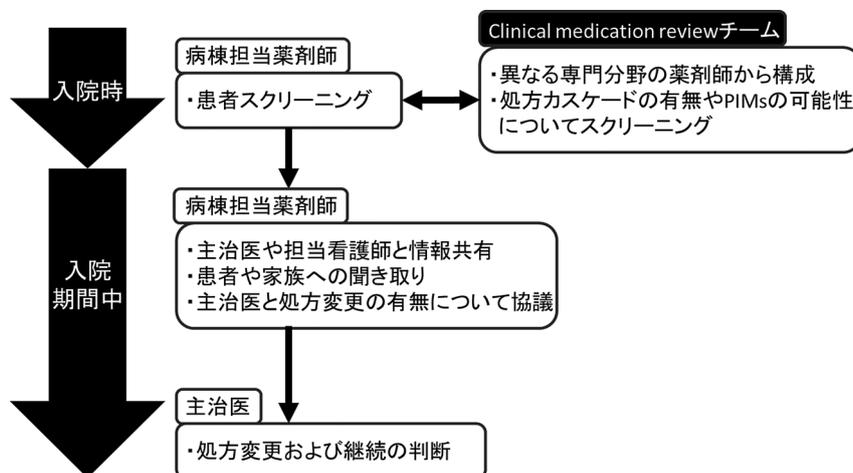


図2 院内ポリファーマシーチームによる clinical medication review

善が認められた。また、CMR チームの介入前後では、半年間で 98,360 円の費用対効果が認められた。以上の結果より、急性期大規模病院における院内ポリファーマシーチームの設立により、若手薬剤師への教育効果だけでなく、費用対効果も認められることが明らかとなった。

4.2 老年薬学領域におけるオンラインチーム基盤型学習 (TBL) の導入

TBL は個人とチームの双方から問題を解決していく能動的学習法であり、国内外の医学系教育に導入されている。しかしながら、新型コロナウイルスによるパンデミックにより、ほぼすべての研修で対面実施が困難となった。そのため、オンラインによる TBL の導入を行い、老年薬学領域の人材育成に有用であるかどうか、検討を行った¹⁷⁾。

オンラインで参加できる全国の薬局薬剤師を対象とし、TBL の事前課題として「高齢者の安全な薬物療法ガイドライン 2015」の該当箇所を指定した。TBL を含む研修は 1 回 210 分で全 3 回実施し、上記ガイドラインがすべて網羅できるように設定した。受講者は各群の薬剤師歴が均一になるよう事前にランダム化を行い、TBL 群と非 TBL 群に分類した。研修では課題に基づく多肢選択テスト：10 点満点 (individual readiness assurance test : IRAT) を行った。TBL 群では学習してきた知識のみでディスカッションをし、IRAT と同問である TRAT (team RAT) について、TBL 群各チームで回答をした。非 TBL 群は自己学習後に TRAT へ回答した。また、全 3 回を通じた脱落者に対する因子解析 (二項ロジスティック解析) も実施した。

各群 31 名ずつ参加し、薬剤師歴、研修認定薬剤師取得率、在宅業務の経験割合について、群間比較を行ったところ、差は認められなかった。1 回目の研修後は、TBL 群は非 TBL 群に比して、TRAT が有意に高値を示したが ($p = 0.010$)、2 回目の研修以降は、両群で差が認められなかった。脱落者の因子解析を実施したところ薬剤師歴 10 年未満の場合は特に脱落リスクが高く、在宅医療の経験がない場合も脱落傾向が認められた。以上の結果より、オンライン TBL の有用性は、一部で認められたものの、効果を高めるためには、在宅経験年数の浅い参加者へのサポート体制改善が必要であることが明らかになった。

5. 今後の課題について

高齢患者に対するがん化学療法の有害事象を予測する機械学習モデルについて、その予測能を改善するため、新規バイオマーカーの測定結果を追加する予定である。また、日本老年薬学会より公表された抗コリン薬リスクスケールを活用することにより、がん化学療法実施時の有害事象に対する、抗コリン薬の影響をより広範に精査

していく。研究成果の社会実装を目指した体制作りも引き続き進めていき、老年薬学領域に貢献していきたいと考えている。

謝 辞

国立長寿医療研究センター：溝神文博先生、名城大学情報工学部：亀谷由隆先生、藤田医科大学医学部薬物治療情報学：山田成樹先生、波多野正和先生、藤田医科大学医学部腎臓内科：坪井直毅先生、藤田医科大学医学部生体構造学：高橋和男先生、株式会社スギ薬局：相宮幸典先生に厚く御礼申し上げます。また、終始懇切な支援を賜りました藤田医科大学病院薬剤部の皆様、藤田医科大学医学部腎臓内科の皆様、厚生労働省の皆様に感謝致します。最後に、本稿執筆機会を頂きました日本老年薬学会 YIA 選考委員会委員の先生方、同編集委員の先生方に重ねて御礼申し上げます。

利益相反

本稿に記載した研究の一部は株式会社スギ薬局の支援を得て実施した。

参考文献

- 1) Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group, KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury, *Kidney Int Suppl*, 2012, 2, 1-138.
- 2) Ostermann M, Bellomo R, Burdmann EA, Doi K, Endre ZH, Goldstein SL, et al., Controversies in acute kidney injury: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Conference, *Kidney Int*, 2020, 98, 294-309.
- 3) Mizuno T, Ishikawa K, Sato W, Koike T, Kushida M, Miyagawa Y, et al., The risk factors of severe acute kidney injury induced by cisplatin, *Oncology*, 2013, 85, 364-369.
- 4) de Jongh FE, van Veen RN, Veltman SJ, de Wit R, van der Burg ME, van den Bent MJ, et al., Weekly high-dose cisplatin is a feasible treatment option: analysis on prognostic factors for toxicity in 400 patients, *Br J Cancer*, 2003, 88, 1199-1206.
- 5) Stewart DJ, Dulberg CS, Mikhael NZ, Redmond MD, Montpetit VA, Goel R, Association of cisplatin nephrotoxicity with patient characteristics and cisplatin administration methods, *Cancer Chemother Pharmacol*, 1997, 40, 293-308.
- 6) Okawa T, Mizuno T, Hanabusa S, Ikeda T, Mizokami F, Koseki T, et al., Prediction model of acute kidney injury induced by cisplatin in older adults using a machine learning algorithm, *PLoS One*, 2022, 17, e0262021.
- 7) Tsutsué S, Tobinai K, Yi J, Crawford B, Nationwide claims database analysis of treatment patterns, costs and survival of Japanese patients with diffuse large B-cell lymphoma, *PLoS One*, 2020, 15, e0237509.
- 8) Ogiso A, Mizuno T, Ito K, Mizokami F, Tomita A, Yamada S, Use of benzodiazepines is the risk factor for infection in patients aged 80 years or older with diffuse large B-cell lymphoma: a single-institution retrospective study, *PLoS One*, 2022, 17, e0269362.

- 9) Sato K, Nakashima T. Human adult deglutition during sleep. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 2006, 115, 334-339.
- 10) Fass R, Quan SF, O'Connor GT, Ervin A, Iber C. Predictors of heartburn during sleep in a large prospective cohort study. *Chest*, 2005, 127, 1658-1666.
- 11) Falcón CR, Hurst NF, Vivinetto AL, López PHH, Zurita A, Gatti G, et al., Diazepam impairs innate and adaptive immune responses and ameliorates experimental autoimmune encephalomyelitis. *Front Immunol*, 2021, 12, 682612.
- 12) Joya FL, Kripke DF, Loving RT, Dawson A, Kline LE. Meta-analyses of hypnotics and infections: eszopiclone, ramelteon, zaleplon, and zolpidem. *J Clin Sleep Med*, 2009, 5, 377-383.
- 13) Mizokami F, Mizuno T, Mori T, Nagamatsu T, Endo H, Hirashita T, et al., Clinical medication review tool for polypharmacy: mapping approach for pharmacotherapeutic classifications. *Geriatr Gerontol Int*, 2017, 17, 2025-2033.
- 14) The American Geriatrics Society 2012 Beers Criteria Update Expert Panel, American Geriatrics Society updated Beers Criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc*, 2012, 60, 616-631.
- 15) O'Mahony D, O'Sullivan D, Byrne S, O'Connor MN, Ryan C, Gallagher P. STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 2. *Age Ageing*, 2015, 44, 213-218.
- 16) Hatano M, Mizuno T, Arakawa Y, Inagaki R, Kato A, Matsuzaki H, et al., Efficacy of a pharmacist team clinical medication review in older adults: a prospective and retrospective observational study. *Biol Pharm Bull*, 2022, 45, 1166-1171.
- 17) Aimiya Y, Mizuno T, Sakakibara M, Matsumoto N, Sugiura SY, Mizokami F, et al., Effectiveness of online team-based learning for pharmacists on how to conduct clinical medication reviews for old patients in Japan: a randomized controlled trial. *In Vivo*, 2024, 38, 460-466.