



## 入所前後の適切な投薬内容の評価は 高齢者介護施設での薬物療法の安全性を向上させる

～高齢者介護施設における薬剤性有害事象および薬剤関連エラーの臨床疫学研究～

本研究成果のポイント

- 高齢化社会に伴い高齢者介護施設(以下、介護施設)の入所者は年々増加し、また入所者の多くが慢性疾患の治療のために複数の薬剤を服用しているが、介護施設での薬物療法の安全性に関する報告は世界的に乏しく、特に欧米諸国以外からはほとんどない状況であった。
- 4つの介護施設の介護記録を元に、薬剤性有害事象(薬剤の使用に伴う健康被害。以下、ADE)および薬剤関連エラー(薬剤の使用に伴う予期せぬ逸脱。以下、ME)について調査を行った結果、ADEおよびMEは100入所月あたり約36件および18件生じており、ADEの3分の1はMEを伴っており、MEの約7割が投与後の観察段階で生じていた。また有意差はなかったが、薬剤の減量や中止に伴うADEは、それ以外のADEと比較して重症度が高い傾向にあった(8.3% vs 3.5%,  $p=0.067$ )。
- 本調査は確立された方法論により介護記録を網羅的に調べることで、世界で最も高齢化が進む我が国の介護施設入所者のADEおよびMEの頻度を明らかにし、安全な薬物療法を行う上で、入所前後の投薬内容の評価が重要であることを示した点で意義がある。

独立行政法人国立病院機構 舞鶴医療センターの臨床研究部長で、本学大学院医学研究科精神機能病態学 客員講師の綾仁信貴らの研究グループは、高齢者介護施設(以下、介護施設)の入所者における薬剤性有害事象(Adverse Drug Event: 薬剤の使用に伴う健康被害。以下、ADE)および薬剤関連エラー(Medication Error: 薬剤の使用に伴う予期せぬ逸脱。以下、ME)の発生頻度についての臨床疫学的調査を行い、本研究に関する論文が英国医学雑誌「BMJ Quality & Safety」(オンライン版:2022年4月21日)に掲載されました。本研究は4つの高齢者介護施設の協力のもと、本学大学院医学研究科精神機能病態学 成本迅教授、桑原明子助教、大矢希病院助教、北岡力大学院生、兵庫医科大学臨床疫学 森本剛教授、作間未織講師と共同で行ったものです。

本研究はJADE-Study(日本薬剤性有害事象研究)の一環として、2016年8月からの1年間に4つの介護施設(介護老人保健施設2施設、特別養護老人ホーム2施設)に入所したショートステイ以外の全入所者を対象に、介護記録を前向きに調査する方法で行われました。調査の結果、ADEおよびMEは100人月(※1人が1か月入所すると1人月)あたり36件および18件生じており、ADEの3分の1はMEを伴っており、またMEの約7割が投与後の観察段階で生じていたことが明らかにされました。また統計的な有意差はないものの、薬剤の減量や中止に伴うADEは、他のADEと比較して重症度の高いADE(致命的または命に係るもの)の比率が高いという傾向が示されました(8.5% vs 3.5%,  $p=0.068$ )。

海外で行われた過去の研究結果と比較すると、本研究での ADE や ME の頻度は約 2-20 倍と高いものでしたが、調査対象者の特徴や原因薬剤の内訳は似通っており、また本研究の調査手法が詳細な記録を元にした精緻なものであったことから、本研究の結果は介護施設における ADE や ME の実態をより正確に明らかにしていると考えられました。また多くの ME が薬剤投与後の観察段階で発生していたことや、薬剤の減量や中止に伴う ADE においてより重症の ADE の比率が高かったことについて、我が国では施設入所後は通常一人の医師が入所者のほとんどの薬剤処方を担当していることも考慮すると、総合診療医や薬剤師などの介入により、施設入所前の投薬内容の適切な評価と調整に加え、入所後の薬剤投与による影響の適切な評価が行われることが、介護施設における薬物療法の安全性を高めるために重要であると考えられました。

今後世界の多くの国で高齢化が進んでいく中、世界で最も高齢化が進んだ我が国の介護施設における薬物療法の疫学が明らかにされたことは、我が国のみならず高齢化の進む諸外国においても、介護施設における薬剤使用の安全性と質の向上に寄与すると期待されます。

#### 【論文基礎情報】

掲載誌情報	雑誌名 BMJ Quality & Safety 発表媒体 <input checked="" type="checkbox"/> オンライン速報版 <input type="checkbox"/> ペーパー発行 <input type="checkbox"/> その他 雑誌の発行元国 英国 (BMJ Publishing Group) オンライン閲覧 可 URL: <a href="https://qualitysafety.bmj.com/content/early/2022/04/20/bmjqs-2021-014280">https://qualitysafety.bmj.com/content/early/2022/04/20/bmjqs-2021-014280</a> 掲載日 2022 年 4 月 21 日 (オンライン速報版)
論文情報	論文タイトル :Epidemiology of adverse drug events and medication errors in four nursing homes in Japan: the Japan Adverse Drug Events (JADE) Study (日本の 4 つの高齢者介護施設における薬剤性有害事象および薬剤関連エラーの疫学調査)  <b>【代表著者】</b> 京都府立医科大学大学院 精神機能病態学 独立行政法人国立病院機構 舞鶴医療センター 精神科 綾仁信貴 <b>【共同著者】</b> 兵庫医科大学臨床疫学 森本 剛 兵庫医科大学臨床疫学 作間未織 京都府立医科大学 大学院医学研究科 精神機能病態学 大矢 希 京都府立医科大学 大学院医学研究科 精神機能病態学 北岡 力 京都府立医科大学 大学院医学研究科 精神機能病態学 桑原明子 京都府立医科大学 大学院医学研究科 精神機能病態学 成本 迅  <b>【研究費に関する情報】</b> 文部科学省科学研究費補助金若手(B)「高齢者介護施設利用者における薬剤性有害事象および薬剤関連エラーの臨床疫学的研究」(代表研究者:綾仁信貴) 科学技術振興機構センターオブイノベーションプログラム「真の社会イノベーションを実現する革新的「健やか力」創造拠点」(代表研究者:中路重之)

## 【論文概要】

### 1 研究分野の背景や問題点

人口の高齢化は世界的な課題となっており、2020年における先進国における65歳以上の高齢者（以下、高齢者）の割合（高齢化率）は、アメリカ16.6%、カナダ18.1%、イギリス18.7%、フランス20.8%、ドイツ21.7%、イタリア23.3%であり、世界全体の高齢化率（9.3%）と比べて高い傾向にあります。中でも我が国は28.1%（3600万人以上）と世界で最も高齢化率の高い国となっており、高齢化に伴って日常生活にサポートを必要とする高齢者も増加しています。我が国の介護サービスを利用する高齢者はこの20年間で180万人から550万人と約3倍に増加し、高齢者の16%が何らかの介護サービスを利用しているという状況です。高齢者向け居住施設の利用者も同様に増加しており、2018年の時点で介護サービス利用者の約4割（210万人）が施設でのケアを受けています。他の先進国でもこの傾向は同様であり、例えば米国では2016年の時点で高齢者の12%（570万人）が介護サービスを利用し、このうち33%（190万人）が施設ケアを受けていますが、世界的な高齢化の進行に伴い、今後多くの国で施設ケアを含む高齢者向け介護サービスの需要が増加していくことが予想されています。

多くの高齢者は慢性疾患に対して薬物療法を受けていますが、高齢者介護施設（以下、介護施設）入所者の40%が9種類以上の薬を服用しているという報告があり、介護施設入所者は薬剤性有害事象（Adverse Drug Event: 薬剤の使用に伴う健康被害。以下、ADE）および薬剤関連エラー（Medication Error: 薬剤の使用に伴う予期せぬ逸脱。以下、ME）といった、薬の使用に関わる安全上のリスクを抱えていると言えます。しかし介護施設での薬物療法の安全性に関する報告は世界的に乏しく、特に欧米諸国以外からの報告は対象者の少なさに加え、調査内容も限られており、我が国を含む非欧米諸国における介護施設の薬物療法の疫学は明らかではありませんでした。

### 2 研究内容・成果の要点

JADE-Study（日本薬剤性有害事象研究）は日本の様々な治療現場におけるADE・MEを調査する観察研究で、共同研究者の兵庫医科大学臨床疫学 森本剛教授により確立された緻密な調査方法（経過記録・処方歴・検査結果を含む全てのケアに関する記録に加え、施設内で発生した事故やエラーの報告（インシデント・レポート）、薬局からの問い合わせ（疑義紹介）を網羅的に調査し、得られた情報を複数名の医師により検証する方法）により、施設内で生じたADE・MEを高い精度で収集するとともに、同時に収集した調査対象者の背景情報との関連を調査することが出来る特徴があります。

本研究はJADE-Studyの一環として、2016年8月からの1年間に4つの介護施設（介護老人保健施設2施設、特別養護老人ホーム2施設）に入所したショートステイ以外の全入所者を対象に、介護記録を前向きに調査する方法で行われました。介護施設の入所者は多くが認知症を有していることから、本調査は同様の調査に十分な経験を持つ内科医2名の指導のもと、高齢者のケアに十分な知識と経験を持つ精神科医5名と臨床心理士6名により行われました。収集されたイベントは医師全員により内容が検証され、ADE・MEに該当するか否か、原因薬剤は何かに加えて、ADEについてはその重症度と予防可能性が、

ME については発生した段階と責任職種が、それぞれ同定されました(図1)。

本研究には 459 名(総入所月数: 3315 人月)が参加し、入所期間の中央値は 7.6 月(四分位範囲: 2.6-12 月)で、調査期間中の新規入所者は 188 名でした。全入所者の 42%が調査期間中に退所し、退所者の 27%は死亡による退所でした。

平均年齢は 86.6 歳(標準偏差: 7.0)で、入所者の 64%が 85 歳以上であり、75%が女性でした。日常生活動作を評価するための尺度であるバーセルインデックス(以下、BI)の中央値は 50(四分位範囲: 25-80)で、BI に従った入所者の自立度の内訳は、自立(≥85)が 22%、軽度介助(≥60, <85)が 25%、中等度介助(≥40, <60)が 22%、重度介助(<40)が 32%でした。調査開始時に使用されていた薬剤数の中央値は 4(四分位範囲: 2-6)で、47%の入所者が 5 種類以上の薬剤を服用していました。

調査の結果、ADE は全対象者の 73%にあたる 336 人に対して 1207 件、ME は全対象者の 39%にあたる 177 人に対して 600 件同定され(図2)、その発生率(incidence)は 100 人月あたりそれぞれ 36.4 件(95%信頼区間: 34.4-38.5)と 18.1 件(95%信頼区間: 16.7-19.5)でした。また予防可能な ADE (ME を伴う ADE) と潜在的な ADE (ADE につながった可能性のある ME) の発生率は、100 人月あたりそれぞれ 13.2 人(95%信頼区間: 11.9-14.4)と 4.4 人(95%信頼区間: 3.2-5.7)であり、ADE 全体の 3分の1は、予防可能な ADE でした。

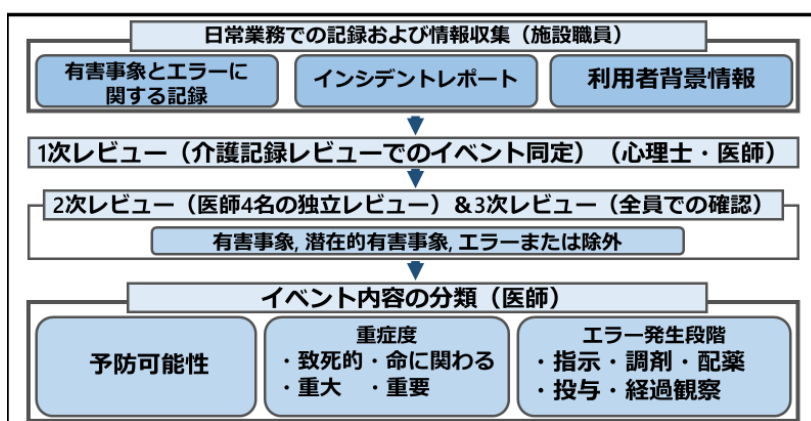


図1: 調査の流れ

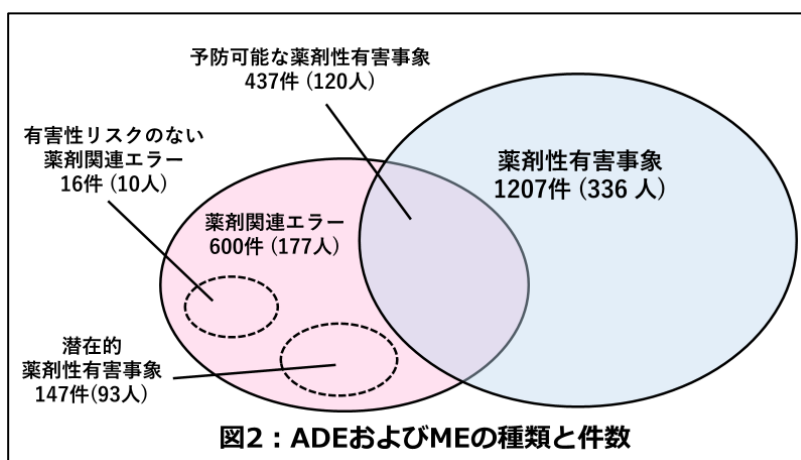


図2: ADEおよびMEの種類と件数

ADE の重症度(致命的、命に係る、重大、重要)別の件数は、それぞれ 10 件(0.8%)、35 件(2.9%)、153 件(12.7%)、1009 件(83.6%)であり、重症度別の発生率および 95%信頼区間は、100 人月あたりそれぞれ 0.3 (0.1-0.5)、1.1 (0.7-1.4)、4.6 (3.9-5.3)、30.4 (28.6-32.3) でした(表1)。致命的な ADE の 30%、生命に係る ADE の 40%が向精神薬(=精神症状の治療に用いられる薬剤)によって生じており、全 ADE の約 5%が薬剤の減量・中止によって生じていました。また統計的な有意差はありませんでしたが、致命的または命に係る ADE の割合は、薬剤の減量・中止によって生じた場合は、それ以外の場合と比べて高い傾向がありました(8.3% vs 3.5%, p=0.068)。ADE のカテゴリー別の内訳としては、神経・精神症状が全体の 46%と最も多く、次いで消化器

症状（26%）、循環器症状（11%）という結果でした。個々の症状では転倒が最も頻度が多く、全 ADE の 40% を占めていました。

ADE の原因薬剤としては、催眠薬（ベンゾジアゼピン受容体作動薬：BZDRA）と非定型抗精神病薬が 15.7% と最も多く、次いで降圧薬（9.9%）、緩下剤（9.5%）、気分安定薬（8.4%）、輸液を含む電解質薬（7.0%）の順で、全

ADE の約 60% が向精神薬によるものでした。

ME が生じた段階については、投与後の観察段階に最も多く生じており（全 ME の 72%）、薬剤の投与段階（19%）、処方指示段階（8%）、調剤段階（0.5%）の順に頻度が高く、予防可能な ADE では観察段階の頻度は全体の 89% とさらに高くなっていました。ME 発生の原因となった職種は医師が最も多く（59%）、次いで看護師（24%）、介護士（16%）の順でした。医師と看護師による ME の多くは観察段階で生じており（それぞれ 87% と 91%）、全 ME の約半数が処方指示後の不十分な観察（=ADE を生じた薬剤が繰り返し処方されている）によるものでした。

また多変量解析の結果からは、調査開始時の 5 種類以上の薬剤服用、および調査開始時の 1 種類以上の向精神薬服用は ADE の発生のリスクを 3 倍以上に高め、ME および予防可能な ADE については、調査開始時の 5 種類以上の薬剤服用に加え、介護度の重さが発生リスクを約 2 倍にすることが明らかとなりました（表 2）。

ADEの重症度	件数	ADEが生じた入所者数	100人月あたりの発生率 (Incidence)	95% 信頼区間
致命的	10件	9人 <sup>*a</sup>	0.3件	0.1-0.5
命に係る	35件	31人	1.1件	0.7-1.4
重大	153件	102人	4.6件	3.9-5.3
重要	1009件	324人	30.4件	28.6-32.3

\*a: 1人に対して2件致死的な薬剤性有害事象が生じていた

**表1：重症度別のADEの件数、発症者および頻度 (Incidence)**

リスク因子	入所者数	薬剤性有害事象		薬剤関連エラー		予防可能な薬剤性有害事象	
		件数 (%)	調整オッズ比 (95%信頼区間)	件数 (%)	調整オッズ比 (95%信頼区間)	件数 (%)	調整オッズ比 (95%信頼区間)
<b>投与薬剤数<sup>*a</sup></b>							
5剤未満	241	154 (64)	—	76 (32)	—	48 (20)	—
5剤以上	218	182 (83)	3.1 (2.0-5.0)	101 (46)	1.8 (1.2-2.7)	72 (33)	1.9 (1.2-3.0)
<b>向精神薬使用<sup>*a</sup></b>							
なし	234	142 (61)	—	82 (35)	—	48 (21)	—
あり	225	194 (86)	3.5 (2.1-5.8)	95 (42)	1.3 (0.9-2.0)	72 (32)	1.7 (1.1-2.7)
<b>バーセルインデックス</b>							
自立	100	67 (67)	—	27 (27)	—	18 (18)	—
軽度介助	113	83 (73)	1.6 (0.9-3.0)	39 (35)	1.5 (0.8-2.7)	28 (25)	1.7 (0.8-3.3)
中等度介助	100	84 (84)	2.7 (1.3-5.5)	49 (49)	2.4 (1.3-4.5)	35 (35)	2.5 (1.3-4.9)
重度介助	146	102 (70)	1.4 (0.8-2.6)	62 (42)	2.2 (1.2-3.9)	39 (27)	2.1 (1.05-4.0)

\*a: 調査開始時

**表2：各リスク因子のADE、ME、予防可能なADE発生への影響**

### 3 今後の展開と社会へのアピールポイント

本研究では、我が国の介護施設において ADE・ME が一般的であるということが示され、その頻度（ADE：36.4 件、予防可能な ADE：13.2 件、潜在的 ADE：4.4 件）は、同様の調査方法を用いた米国高齢者施設での先行研究の結果（ADE: 1.9-9.8 件、予防可能な ADE: 8.6 件、潜在的 ADE: 2.9 件）（※ME は本調査のカウント方法で再集計している）と比べ、2-20 倍と高いものでした。しかし、本研究での調査対象者の背景情報（年齢、性別、滞在



期間、投与薬剤数など）は先行研究と類似しており、また向精神薬が ADE の原因薬剤の多くを占めているという点も共通している一方で、本研究では重症度が低い ADE の割合が先行研究と比較して多く、また薬剤投与後の観察段階の ME を多く収集していたことから、本研究の結果は介護施設における ADE・ME の実態をより正確に表しているのではないかと考えられました。その理由としては、介護記録の内容が詳細であったこと、高齢者介護と臨床疫学調査に深い知識と経験を有する医師がデータ収集段階から深く関わっていたことなどが考えられました。

介護施設における ADE に関する過去の研究では、多剤併用（一人の患者に対し、多くの薬剤が同時に使用されること）や向精神薬使用によるリスクが指摘されており、今回の調査でも同様のリスクが認められましたが、これらのリスクに加えて、有意差はないものの減量・中止による ADE は他の ADE と比べてより重症となる傾向（致命的または命に係るものの割合：8.3% vs 3.5%,  $p=0.068$ ）が示されました。我が国では、複数の病気を抱えた患者さんが複数の専門医から別々に薬剤を処方されることが一般的ですが、施設に入所した後は通常一人の嘱託医から薬剤が処方されるようになるため、同時に複数の薬剤を調整する必要性が生じ、その過程の中で ADE や ME が発生する可能性があります。そのため、高齢者介護施設における薬物療法の安全性を向上させるためには、施設入所前後で総合診療医や薬剤師などによる介入を受けることにより、服用している複数の薬剤を適切に調整されることが望ましいと考えられます。

また今回の調査では投与後の観察段階での ME が多く同定され、また高い介護度は ME および予防可能な ADE 発生のリスク因子であることが示されました。長期間の施設生活での薬物療法において、使用されている薬剤による影響を定期的に評価することは、同じ ADE を繰り返さないために重要であると考えられます。介護度の高い入所者においては自ら不調を訴えることが十分できないことから、介護度の高い入所者では薬物療法において特に慎重なモニタリングが必要であると考えられます。

本研究にはいくつかの限界があります。まず今回の調査結果は特定の 4 つの介護施設におけるものであり、日本全体の介護施設における結果を示したものではありません。また介護記録に記載されていない情報は収集することができないため、ADE・ME の件数を過小評価している可能性があります。しかし ADE・ME の調査において、本研究の調査方法よりも正確に頻度を評価する方法は未だ開発されておらず、また調査が行われた 4 施設では標準的なケアが行われており、介護記録の内容も詳細であったことから、本研究の結果は我が国における高齢者介護施設における ADE・ME の頻度を概ね正確に反映しているのではないかと考えられました。また、本研究では ADE の原因薬剤として最も関与が疑わしい薬剤 1 種類だけが評価され、薬剤の投与量や複数の薬剤の併用による相互作用は評価できませんでした。多くの入所者は長期間にわたり様々な種類の薬剤を服用していることから、ADE・ME を減少させるための望ましい薬物調整を明らかにするためには、複数の薬剤の併用や薬剤の投与総量がどのように ADE・ME の発生に影響するのかを明らかにするためのさらなる研究が必要と考えられます。

<p>&lt;研究に関すること&gt; 京都府立医科大学大学院医学研究科 精神機能病態学 教授 成本 迅 電話:075-251-5612 E-mail:jnaru@koto.kpu-m.ac.jp</p>	<p>&lt;広報に関すること&gt; 京都府立医科大学 事務局企画広報課 担当:堤 電話:075-251-5804 E-mail:kouhou@koto.kpu-m.ac.jp</p>
--	---