

博士論文

ケースクロスオーバーデザインによる
中枢神経系用薬使用と骨折発症との
関連性に関する研究

徳島文理大学大学院薬学研究科
薬学専攻 博士課程

小原 依里

指導教授 飯原なおみ

令和三年提出

目次

略語一覧	1
第一章 日本における高齢化と医療.....	3
1-1. 高齢化率の推移.....	3
1-2. 平均寿命と健康寿命	3
1-3 高齢者医療における問題.....	5
第二章 ケースクロスオーバーデザイン	8
2-1. 疫学研究の研究デザイン	8
2-2. コホート研究	8
2-3. ケースコントロール研究.....	9
2-4. 観察研究における限界	10
2-5. ケースクロスオーバーデザイン.....	11
第三章 薬効別 CNS 薬の使用と脆弱性骨折発症リスク	16
3-1. はじめに.....	16
3-2. 目的	16
3-3. 方法	16
3-4. 結果	23
3-5. 考察	24
3-6. 小括	27
第四章 CNS 薬の併用と脆弱性骨折発症リスク	33
4-1. はじめに.....	33
4-2. 目的	33
4-3. 方法	33
4-4. 結果	35
4-5. 考察	36

4-6. 小括	38
第五章 総括	46
引用文献	47
発表論文	58
謝辞	59

図目次

図 1 世界各国の高齢化率の推移.....	3
図 2 わが国の平均寿命の推移	4
図 3 介護が必要となった主な原因	5
図 4 交絡因子	11
図 5 ケースクロスオーバーデザイン	12
図 6 本研究におけるウィンドウの設定.....	19
図 7 ケースおよびコントロールウィンドウの日数を変化させた追加分析	22
図 8 フローチャート	28
図 9 薬効別 CNS 薬の脆弱性骨折発症リスク	31
図 10 CNS 薬成分数と脆弱性骨折発症リスク	39
図 11 CNS 薬成分数と 1 ヶ月間にかかった医療機関数.....	40
図 12 CNS 薬成分数と脆弱性骨折発症リスク（サブグループ解析）	43
図 13 頓服薬使用者を除いた集団における CNS 薬成分数と脆弱性骨折発症リスク （サブグループ解析）	44

表目次

表 1 高齢者で薬物有害事象が増加する要因	6
表 2 ATC 分類に含まれないが日本で使用されている医薬品.....	21
表 3 使用日数を 365 日と定義した自己注射薬	22
表 4 患者背景	29
表 5 ケースおよびコントロールウィンドウにおける CNS 薬の使用パターン	30
表 6 薬効別 CNS 薬の脆弱性骨折発症リスク	31
表 7 薬効別 CNS 薬の脆弱性骨折発症のリスク (ケースおよびコントロールウィ ンドウの長さを変えた感度分析)	32
表 8 1 日あたりの CNS 薬成分数と脆弱性骨折発症リスク	39
表 9 CNS 薬成分数と脆弱性骨折発症リスク (サブグループ解析)	41
表 10 CNS 薬成分数と脆弱性骨折発症リスク (ケースおよびコントロールウィ ンドウの長さを変えた感度分析)	45

略語一覧

ADL	activities of daily living, 日常生活動作
ATC 分類	Anatomical Therapeutic Chemical Classification, 解剖治療化学分類
BMI	body mass index, ボディマス指数
CCI	Charlson Comorbidity Index, チャールソン併存疾患指数
CI	confidence interval, 信頼区間
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel, コクラン マンテル ヘンツェル
CNS	central nervous system, 中枢神経系
DPC	Diagnosis Procedure Combination, 診断群分類
GLP	glucagon-like peptide, グルカゴン様ペプチド
hdPS	high-dimensional propensity score, 高次元傾向スコア
HR	hazard ratio, ハザード比
IQR	interquartile range, 四分位範囲
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 疾病及び関連保健問題の国際統計分類
MI	myocardial infarction, 心筋梗塞
NDB	National Database of Health Insurance Claims and Specific Health Checkups of Japan, レセプト情報・特定健診等情報データベース
PRN	<i>pro re nata</i> , 頓服薬
PRN-CNS	<i>pro re nata</i> -central nervous system, 頓服使用される中枢神経系用薬
OR	odds ratio, オッズ比
PIMs	potentially inappropriate medications, 潜在的に不適切な処方
PS	propensity score, 傾向スコア
RANKL	receptor activator of NF κ B ligand, NF κ B 活性化受容体リガンド
RCT	randomised controlled trial, ランダム化比較試験
RR	relative risk, 相対リスク
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology, 疫学に

における観察研究の報告の強化

WHO World Health Organization, 世界保健機関

第一章 日本における高齢化と医療

1-1. 高齢化率の推移

わが国の総人口に占める高齢者人口の割合は、2020年10月現在28.7%である¹。総人口が減少する中でもこの割合は今後も上昇を続け2040年には35.3%になると見込まれている。世界各国の高齢化率の推移（図1）を比較してみると、日本の高齢化率は戦後5%程度と下位であったが、1990年代に10%台で中位、2005年には20%と最も高い水準となり、今後も高水準を維持していくことが見込まれている。グラフの勾配からも日本の高齢化が世界的にも例を見ない非常に速い速度で進展したことがわかる。

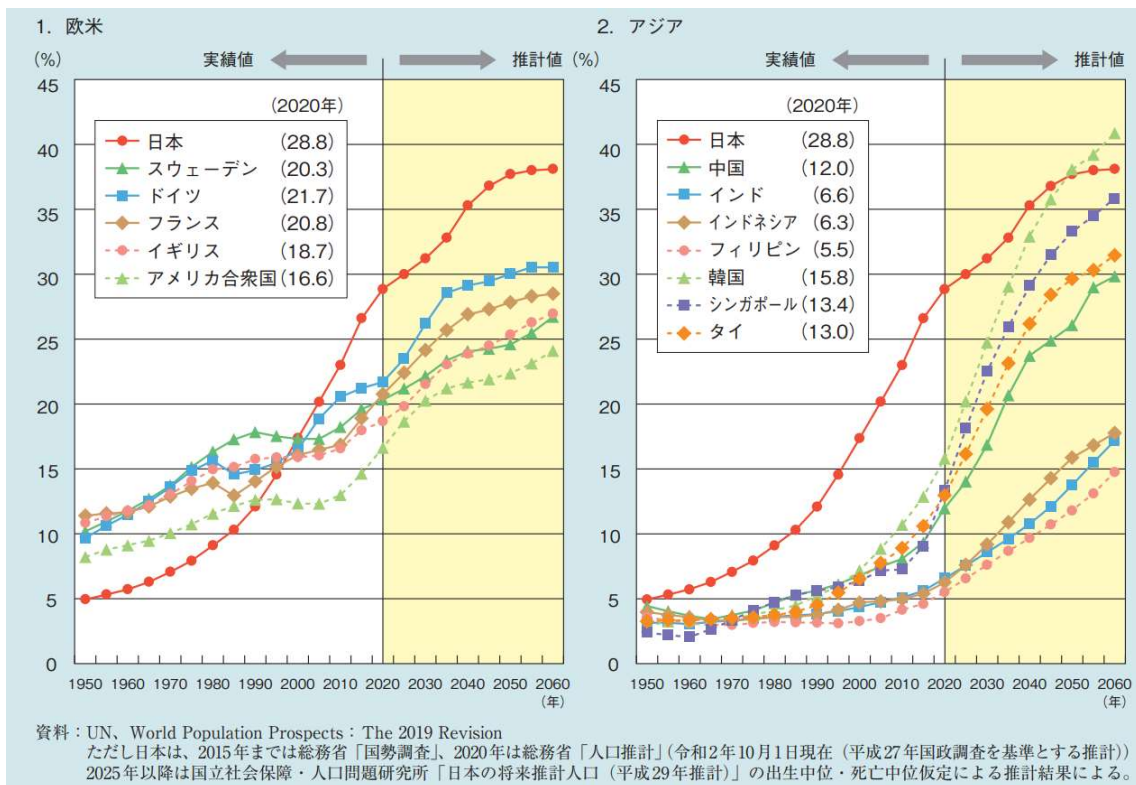


図1 世界各国の高齢化率の推移²⁷

内閣府 令和3年版高齢社会白書¹より

1-2. 平均寿命と健康寿命

日本の平均寿命は2019年現在、男性81.41年、女性87.45年で前年に比べて男性は

0.16年、女性は0.13年上回った。今後男女とも平均寿命は延びて2065年には男性84.95年、女性91.35年となり、女性は90年を超えると見込まれている（図2）¹。

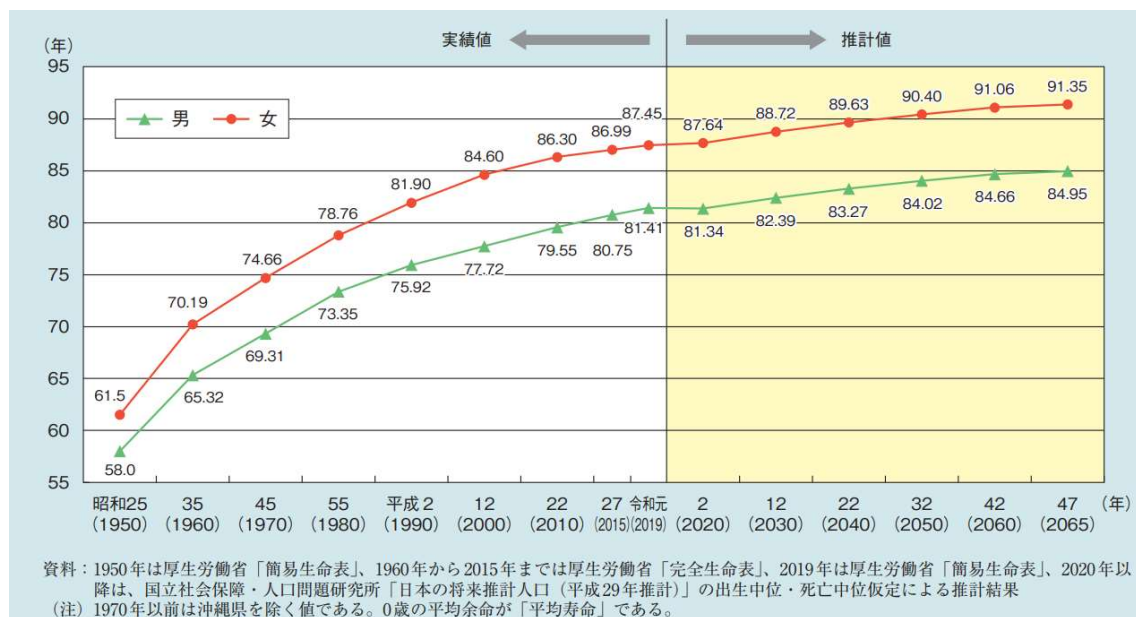


図2 わが国の平均寿命の推移

内閣府 令和3年版高齢社会白書¹より

2000年にWHO（世界保健機関）が日常的に介護や医療に依存しないで自立した生活ができる生存期間として健康寿命を提唱して以来、寿命の質が問われるようになった。わが国の2016年の平均寿命と健康寿命、および平均寿命から健康寿命を差し引いた期間は、男性で $80.98 - 72.14 = 8.84$ （年）、女性で $87.14 - 74.79 = 12.35$ （年）であった¹。つまり男性で約9年、女性で約12年、日常生活に制限のあり、何らかの介助や介護が必要となる期間が存在することになる。最新（2019年）の国民生活基礎調査²によると、介護が必要となった原因として男性では高い順に脳血管疾患、認知症、高齢による衰弱が、女性では認知症、骨折・転倒、関節疾患があげられる（図3）³。国内外の疫学研究では男性よりも女性において寿命が長い、その一方、日常生活動作（activities of daily living: ADL）が低下しやすいことが示されており、また介護が必要となった原因にも性差があることから男女で異なった対策をとることが求められている⁴。介護と医療は別々の保険制度の下運営されているが、健診（保健指導）、医療、介護の情報を個人単位で紐付けし、制度をまたいで突合が可能な国保データベース（KDB）システム

を使った分析によると、要介護認定者の一人当たり医療費は「要支援・要介護認定あり」が「要支援・要介護認定なし」の2倍以上と報告されている⁵。疾病予防のみならず、介護予防によって平均寿命と健康寿命の差を短縮することができれば、個人の生活の質の低下を防ぐとともに、医療費や介護給付費等の社会保障負担の軽減も期待できる。

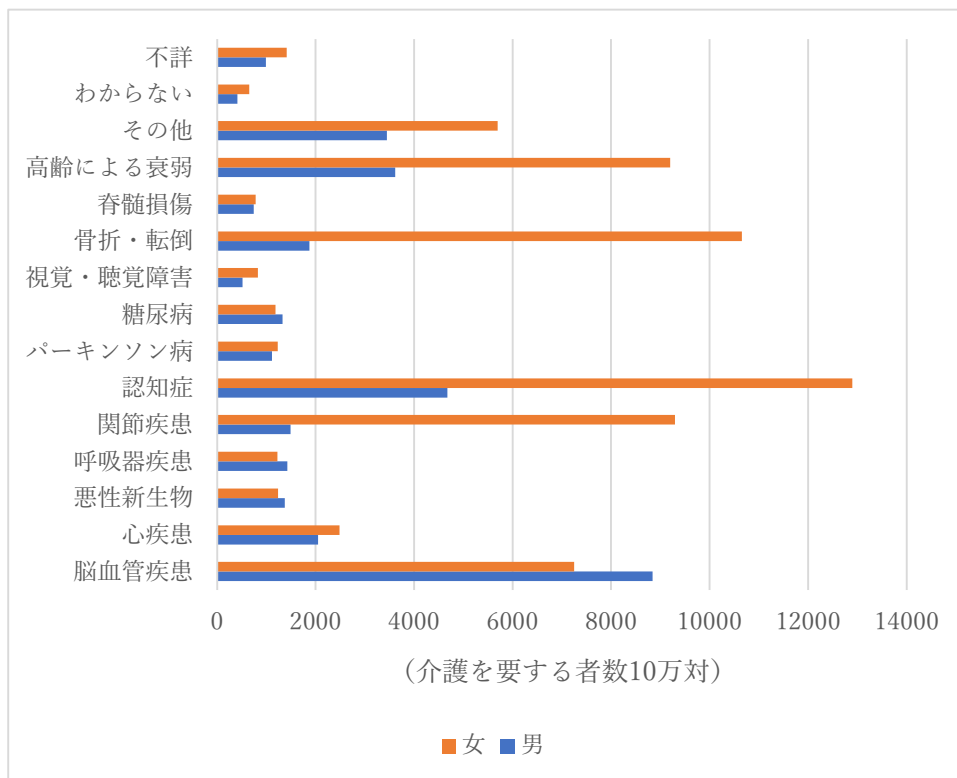


図 3 介護が必要となった主な原因

厚生労働省 令和元年国民生活基礎調査²より作成

1-3 高齢者医療における問題

日本では医師の専門化が進んだ中で医療が行われており、また患者自体が専門医志向であることもあって、臓器別医療が一般的である⁶。高齢者では複数の疾患を有する頻度が高くなるので、さまざまな診療科にかかって受診率が高くなり、同時に処方箋数や薬剤数も多くなる。老年科外来の多施設調査では70歳で平均6種類以上服用していたという報告⁷がある他、東京都の75歳以上の外来患者を対象としたレセプト研究では、一人当たりの処方薬剤数の中央値は6種類であり、5種類以上の処方があった者は全体の64%を占めることが報告されている⁸。その結果、高齢者では服用薬剤数の増加

に加え、薬物動態と薬力学の加齢変化による薬物感受性の増大により、薬物有害事象の発現頻度が高くなる（表 1）⁹。急性期病院の入院症例では高齢者の 6-15%に薬物有害事象をみとめており、60 歳未満に比べて 70 歳以上では 1.5-2 倍の出現率を示すという報告がある¹⁰⁻¹²。高齢者における薬物有害事象の回避には、投与量の調節と多剤併用への対策が不可欠であると言える。

表 1 高齢者で薬物有害事象が増加する要因

疾患上の要因	複数の疾患を有する→多剤併用，併科受診 慢性疾患が多い→長期服用 症候が非定型的→誤診に基づく誤投薬，対症療法による多剤併用
機能上の要因	臓器予備能の低下（薬物動態の加齢変化）→過量投与 認知機能，視力・聴力の低下→アドヒアランスの低下，誤服用，症状発現の遅れ
社会的要因	過少医療→投薬中断

高齢者の安全な薬物治療ガイドライン 2015⁹より

海外では 1990 年代頃から高齢者に対する医療についての研究が盛んになり、高齢者医療の指針となりうる基準として 2003 年に米国の Beers criteria¹³，2008 年に英国の STOPP/START criteria¹⁴ がそれぞれ公表されている。我が国では 2005 年に日本老年医学会による高齢者の安全な薬物治療ガイドライン⁹，2008 年に日本版ビーズ基準¹⁵，2018 年にフレイル診療ガイド¹⁶などが発表されている。これらガイドラインを活用し、潜在的に不適切な処方（potentially inappropriate medications, PIMs）と緊急入院との関連性に関する研究¹⁷や、薬剤師による介入効果¹⁸⁻²¹を評価した報告はあるものの、日本における高齢者への薬剤処方のガイドラインはほとんど普及していないのが実情である²²。その理由として、高齢者への薬剤処方のガイドラインはリスト化されたスクリーニングツールであり、疾患別治療ガイドラインのように診断と検査値に基づいた明確な指針ではなく拘束力が弱いことがあげられるのではないだろうか。リストに載った医薬品であっても、個別事例におけるリスクベネフィットバランスを考慮した上で投

与開始・継続となるケースは多いにあり得る。また、市販後の薬剤疫学調査のエビデンス不足も理由の一つとして考えられる。多くの場合、市販前における薬剤評価は高齢者を対象としてはおらず、また海外における研究は日本とは異なる住環境や生活様式の下で行われているため、結果をそのまま適応することは難しい。したがって、医薬品適正使用のエビデンスとなる、日本の高齢患者を対象とした疫学研究が必要であると考える。そこで筆者は、薬物有害事象のひとつであり、介護が必要となった原因として高順位をとる骨折と、中枢神経系に作用する医薬品（CNS 薬）との関連性に関する研究を2つの観点から行った。1つ目の研究では、CNS 薬の薬効別に、高齢者に特徴的な骨折である脆弱性骨折²³⁻²⁶の発症リスクを推定することを目的とし、具体的な内容については第三章で述べている。2つ目の研究では、CNS 薬の複数使用に伴う脆弱性骨折リスクの推定を目的とし、第四章で述べている。また次章では、第三章および第四章で用いた研究デザインであるケースクロスオーバーデザインについて概説した。

第二章 ケースクロスオーバーデザイン

2-1. 疫学研究の研究デザイン

疫学研究の研究デザインには、ランダム化比較試験 (randomised controlled trial: RCT), コホート研究, ケースコントロール研究, 横断研究などがあり, それぞれのリサーチクエスチョン, 予算, 使用するデータソースに相応しいデザインを選択する必要がある. 最も優れた研究デザインは, ランダム化により交絡を除去し, 唯一因果関係を証明することができる RCT であると言われている. しかし経済的・時間的に大きなコストがかかる他, 介入の種類によっては盲検化できない場合がある. また, 研究対象者のリクルートが困難で十分なサンプルサイズが確保されないような場合はランダム化ができない. さらに臨床研究において研究対象者が母集団からランダムサンプリングされることは少ないために一般化可能性が低いなどの問題は依然として残されており, 完璧な研究デザインという訳ではない. 従来のエビデンスレベルでは, RCT が一番高いレベルにあり, 次に前向きコホート研究, 続いて後ろ向きコホート, ケースコントロール研究などの観察研究, そして最後に横断研究, 症例集積と続く. しかし, むしろエビデンスレベルが劣るとされる観察研究の方が, 設定したリサーチクエスチョンに適したデザインである, または研究者のおかれた環境や入手できるデータによってはそれしか選択の余地がないという場合も少なくない.

本稿第三章, および第四章で述べる研究において筆者が選択したケースクロスオーバーデザインは, 観察研究の一つであるケースコントロール研究から派生した研究デザインである. ここではまず観察研究であるコホート研究, ケースコントロール研究それぞれの特徴について概説し, その後ケースクロスオーバーデザインについて述べたい.

2-2. コホート研究

コホート (cohort) は“軍隊”という意味をもつ. コホート研究では時間軸を現在から未来に向かって, 共通した特徴をもった研究対象者の集団をある一定の期間フォローアップし, アウトカムを測定する. まず初めにベースライン時の研究対象者集団の特

性（予測因子）を測定し、その後アウトカムの測定を行いながらコホートを追跡する。比較対象群をもつ分析的コホート研究と対象群をもたない記述的コホート研究があるが、ここでは前者についてとりあげる。例えば、予測因子である医薬品の曝露を受けた群と、受けなかった群をそれぞれ追跡し、期間内に骨折（アウトカム）を発症した割合を比較するのがコホート研究である。コホート研究では、累積発生率（*risk, cumulative incidence*）および人時発生率（*person-time incidence*）を求めることができる。累積発生率は、一定期間内にアウトカムを発生した人の数を、該当期間内にリスクを有していた（「*at risk*」であった）人々の数で除す。曝露群の累積発生率を非曝露群の累積発生率で除すると、相対リスク（*relative risk*, 累積発生率比）が求められる。人時発生率は、ある一定期間に新規に発生したアウトカムの発生件数の合計を、研究対象者のリスク期間の合計（単位は人年）で除す。曝露群の発生率を非曝露群の発生率で除すと、発生率比が求められる。この期間内に集団に新規に発生したアウトカムの割合である発生率を計算できることがコホート研究の利点であり、予測因子への曝露、あるいは予防によってアウトカムの発生に影響があるかどうかを調べることができるという意義がある。また、コホート研究ではアウトカムが発生する前に予測因子を測定するため、発症に至るまでの時間的な発生順序を明らかにできるのも利点である。さらに、同時に複数のアウトカムを設定し、追跡することも可能である。欠点としては、研究にかかる費用と時間が膨大であることや、アウトカムの発生頻度が稀な場合はサンプルサイズを大きく設定しなければならず、効率が悪いことがあげられる。また、時間軸を遠い過去から近い過去へ向かって追跡する後ろ向きコホート研究では、全てのデータの測定が過去の時点で完了しているため、データの欠損や質が問題となる場合がしばしばある。

2-3. ケースコントロール研究

ケースコントロール研究は、あるイベントを発生したケース（症例）と、しなかったコントロール（対照）を過去にさかのぼって予測因子への曝露の有無や、その他のアウトカムに影響を及ぼす因子を測定し比較検討する。コホート研究とはちょうど反対のアプローチをする研究デザインである。ケースコントロール研究では、当該イベントを発生した人々がケースとして設定されるので、発生した時点ですでに「*at risk*」ではな

くなり、コホート研究のように発生率および相対リスクを求めることはできない。ここで得られるデータは「ケースにおける予測因子への曝露の確率」と「コントロールにおける予測因子への曝露の確率」である。ケースとコントロールそれぞれについて、予測因子への曝露ありの人数を曝露なしの人数で除しオッズを算出し、ケースのオッズをコントロールのオッズで除すことでオッズ比 (odds ratio) が求められる。オッズ比は、アウトカムが稀な場合は相対リスクの近似として解釈することができる。ケースコントロール研究の利点は、稀な疾患の場合や、曝露からアウトカム発生までの潜伏期間が長い場合にも効率よく調査することが可能な点にある。サンプルサイズもコホート研究ほど大きくなくて済み、また一度に多くの予測因子を設定して、アウトカムとの関連を効率よく調べることもできる。欠点は、一度に測定できるアウトカムが一つに限られること、発生率や相対リスクを直接推定できないこと、アウトカムが発生した後で予測因子を測定するため、観察の時間的な順序と因果の順序が逆であり、サンプリングバイアス、測定バイアスの影響を受けやすくなることにある。サンプリングバイアスは、ケースを選ぶ際に母集団を代表しない偏った対象者を抽出してしまうことで、結果として一般化可能性に問題が生じる。例えば、医療機関を受診しないような疾患がアウトカムの場合や、診断が難しい疾患の場合などがこれにあたる。測定バイアスとは、過去の予測因子への曝露についてアウトカム発生後に測定するため、記憶の不正確さが問題になる。ケース群の方がコントロール群よりも曝露について詳細に思い出す傾向がある (リコールバイアス) とも言われている。

2-4. 観察研究における限界

観察研究において予測因子とアウトカムの関連性を評価する際には、見出された結果が偶然誤差、バイアス、結果一原因関係、交絡の影響によって間違っして示されたものではなく、因果関係によって正しく見出されたことを示さなくてはならない。この中でも、疫学は交絡との戦いとも言われるほど観察研究において交絡への対処は非常に重要で、交絡する可能性のある因子を見極めて測定し、調整する必要がある。交絡因子とは、①アウトカムに影響を与える、②予測因子と関連する、③中間因子 (mediator variable) ではないの 3 点が条件である (図 4)。たとえば、3 章で述べる筆者らの研究

においては、アウトカムを骨折の発症、予測因子をポリファーマシーともいわれる医薬品の複数使用としているが、これらの関連性を評価する場合、対象患者の多疾患罹患 (multimorbidity) が交絡因子となる。つまり、薬をたくさん使用したから骨折をしたのか、多くの病気にかかっていたから骨折したのかわからなくなってしまい、注目している医薬品の複数使用と骨折との関連性を正しく示すことができないのである。交絡への対処として、研究デザインの段階ではマッチングや対象者を限定するなどの方法が、解析の段階では層化、多変量解析による統計学的調整などがある。筆者は、交絡を制御するためにケースクロスオーバーデザインによるセルフマッチングを選択した。

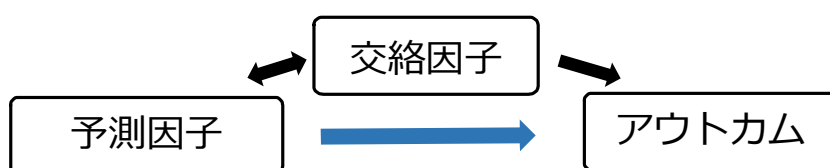


図 4 交絡因子

2-5. ケースクロスオーバーデザイン

ケースクロスオーバーデザインは、ケースコントロール研究から派生した研究デザインである。ケースコントロールデザインでは、アウトカムを発生した「人」(ケース)と発生しなかった「人」(コントロール)の予測因子への曝露の割合を比較するが、ケースクロスオーバーデザインでは同じ研究対象者の、アウトカムを発生する直前の一定の「期間」(ケースウィンドウ)における予測因子への曝露と、発生する以前の一定「期間」(コントロールウィンドウ)における曝露を比較する。つまり、ケースとなった対象者自身がそのコントロールとなり、同一個人の違う時間における曝露を比較するものである。ケースとコントロールの時間的な配置を

図 5 に表す。

本研究ではそれぞれのウィンドウを 3 日間、ケースとコントロールの間隔を約 1 ヶ月としているが、時間の単位は研究者が任意に設定することができる。この間隔はウォッシュアウトウィンドウと呼ばれ、ウィンドウ間の持ち越し効果 (キャリーオーバー)を防いでいる。解析は、Mantel-Haenszel 法、条件付きロジスティック回帰モデル、条件付きポアソン回帰モデルが使用される。分析に使用される医薬品使用パターンは、ケー

スで予測因子への曝露があり，コントロールで曝露がなかったパターンと，その逆の（ケースで予測因子への曝露がなく，コントロールで曝露があった）パターンである．ケース，コントロールとも曝露があったパターンと，ケースコントロールとも曝露がなかったパターンは，分析には寄与しない．

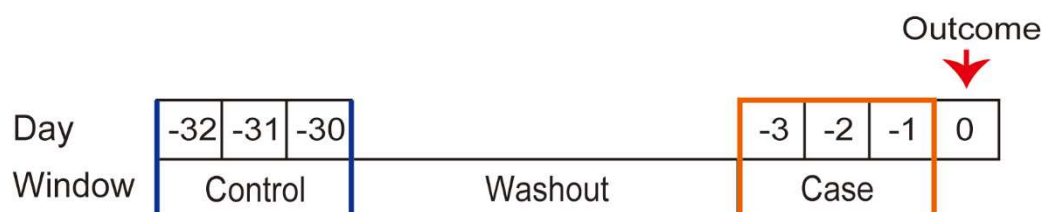


図 5 ケースクロスオーバーデザイン

通常コホート研究やケースコントロール研究のマッチングでは，年齢，性別，BMI (body mass index) などいくつかのカテゴリーでマッチングできても，合併症や使用している医薬品，ADL まで患者背景を揃えることは難しく，これらが交絡の原因となり結果に偏りが生じてしまう．これに対して近年，傾向スコア (propensity score, PS) を用いたマッチングがよく使用されている．ある疾患の治療に対するアウトカムを評価する場合，既に知られている交絡因子（年齢，性別，BMI，既往歴，検査値，医薬品の使用など）のデータを用いて個々の対象者が一方の治療をうける傾向をスコア化し，傾向スコアが近似している対象者を抽出するマッチング方法である．しかし，使用するデータベースの種類によっては入手困難な変数も存在する．例えばレセプトデータに検査値は含まれず，単一病院の電子カルテデータでは患者単位での使用医薬品の追跡は不可能である．このように入手できないデータがある場合，未測定交絡因子 (unmeasured confounders) は制御されないため，それは残差交絡として結果に偏りを生む．この問題に対しては，膨大な診断，処方，処置のデータを未測定交絡因子の代理変数としてとらえ，間接的に未測定交絡を制御して分析精度を上げる方法として高次元傾向スコア (high-dimensional propensity score, hdPS) が知られているが，これも完全に未測定交絡因子を制御できるものではない．本研究で用いたケースクロスオーバーデザインの利点は，ここにある．ケースとなった対象者自身がコントロールとなるため，時間によ

って変化しない因子は、測定済みであるか未測定であるかに関わらず、完全に制御することが可能である。これによって、飲酒、喫煙などの嗜好品や、サプリメントの摂取、薬物代謝酵素などの遺伝的要因、その他の検査値など通常の医療データベースには記録されない測定不可能な因子の影響を受けることなく、予測因子への曝露とアウトカムとの関連性について評価することが可能になる。

ここからは、ケースクロスオーバーデザインについて詳しく利点および欠点をあげながら概説したい。ケースクロスオーバーデザインは、1991年に Maclure らによって開発された方法であり²⁸、「この出来事は、直前に起こった何か異常なことが引き金になったか？」という問いに答えるための科学的な方法であるとその論著で端的にあらわしている。彼らは、心筋梗塞 (myocardial infarction, MI) の発生率が午前中にピークをむかえることについての仮説をケースコントロール研究で検証しようとしていたが、コントロール群を設定することが難しかった。様々な思考の末に、午後の MI の症例と午前中の MI の症例を比較することを思い付き、その延長線上に、同じ患者の前日の同じ時間に完全に一致するコントロールを得ることができると気づいたという²⁹。それ以来、激しい運動³⁰、怒り³¹、性行為³²、コカインの使用³³、死別³⁴などが MI の引き金となることを報告していた。さらに大気汚染が呼吸器や心血管系のアウトカム³⁵や、死亡率³⁶や、処方薬が薬物関連有害事象に与える影響に関する研究に活用されてきた。ケースクロスオーバーデザインは、Guilia らの報告によると薬剤疫学分野では 96%が医薬品の安全性を調べるために適応されてきたとされている³⁷。最もよく調査された医薬品の薬効分類は、向精神薬 (24%)、鎮痛薬 (17%)、抗生物質 (10%)、心血管・脳血管 (7%)、呼吸器 (7%)、ワクチン (7%) であり、最も多く調査されたアウトカムは、入院 (23%)、心血管・脳血管疾患 (21%)、自動車衝突事故 (9%)、消化器疾患 (9%)、転倒 (6%) であった³⁷。この方法が開発された当初、このデザインは、予測因子への曝露が断続的で、アウトカムへ与える影響が即時的かつ一過性であり、またアウトカムが突然に現れる場合 (急性症状) に適しているとされていた。つまり、長期間にわたって予測因子への曝露が続くような場合や、じわじわと進行し発症時点を特定できないようなアウトカムの場合には適しないとされている。しかし、Maclure らが初めてケースクロスオーバーデザインを使用してから 10 年以降、この条件にはあてはまらない研

究も多く発表されてきた²⁹。最もよく調査されてきたとされる向精神薬や、呼吸器³⁷に作用する医薬品は、実臨床においては慢性的に使用される場合が多いと推察される。また、曝露効果が長期にわたって持続すると仮定できるワクチンの領域³⁸でもでも適応されてきた。これら慢性的に使用される医薬品への曝露や、急性ではないアウトカムに対して、ケースクロスオーバーデザインが使用できるのかについては、Wang ら³⁹による次のような報告がある。慢性的に使用されるステロイド、ジゴキシン、オピオイドの曝露と、じわじわと進行する中枢神経系（CNS）障害をアウトカムとして関連性を解析している。また、一般的に CNS に悪影響を及ぼさないビタミンおよびスタチンの曝露と CNS 障害との関連性をネガティブコントロールとして、ケースクロスオーバーデザインが間違った関連性を検出する可能性についても検討している。結果、3つの慢性的に使用される医薬品はどれも CNS 障害リスクが有意に高く、ネガティブコントロールであるビタミンとスタチンは、どちらも有意なリスクは示されなかった。この報告によって、ケースクロスオーバーデザインが、慢性的に使用される医薬品への曝露や、遅発性またはじわじわと発症するアウトカムを対象とした研究にも有用であることが示されたと Wang らは結論している。一方、慢性的に使用される医薬品への曝露が結果に偏りを生じる持続使用者バイアス（persistent user bias）について、イベントの発生していない対照群を設けて曝露の時間的変動（トレンド）を取り除くケース・時間コントロール（case-time-control）デザイン⁴⁰によって評価した研究⁴¹では、結果を中程度大きく見積もってしまうことが示されている。Kitsiaryna らのシミュレーション研究⁴²においては、全対象者が曝露した期間を 30 日、180 日、2 年と変化させ、さらにシミュレーション時間の終わりまで曝露したままであった持続使用者の割合を 10%、30%、50%、70%、90%と変化させた解析で、持続使用者の割合が増えるほど、結果は大きく見積もられることが分かっている。それでも、全対象者が曝露した期間を 30 日、180 日、2 年と有限であった場合、ケースクロスオーバーデザインでもケース・時間コントロールデザインでもほぼ同等の結果が示され、結果の偏りはなかったと報告されている。

このように、ケースクロスオーバーデザインは、予測因子への曝露が一過性で、アウトカムの発現が突然でなければならないという条件があるものの、医療データベースなどのデータの限られた環境において非常に有効な研究デザインであると言えるだろう。

<二章 参考文献>

1. Stephen B. Hulley 著; 木原雅子, 木原正博 訳, 医学的研究のデザイン: 研究の質を高める疫学的アプローチ, メディカル・サイエンス・インターナショナル, 2014
2. Brian L. Strom 編; 青木事成ほか 訳, ストロムの薬剤疫学, 2019
3. 康永秀生, 山名隼人, 岩上将夫 編著, 超絶解説医学論文の難解な統計手法が手に取るようにわかる本, 金原出版, 2019.
4. 景山茂, 久保田潔, 薬剤疫学の基礎と実践, 医薬ジャーナル社, 2016

第三章 薬効別 CNS 薬の使用と脆弱性骨折発症リスク

3-1. はじめに

中枢神経系用薬（CNS 薬）は、特に高齢者において骨折のリスクを高めることが報告されている⁴³⁻⁴⁶。高齢者の骨折は日常生活の活動性の低下、自立度の低下、医療費・介護費の負担や死亡率の上昇をまねく^{26, 47}。これまでに、CNS 薬は特に高齢者において骨折のリスクを高めることが国内外で報告されているが、抗てんかん薬、抗うつ薬、統合失調症薬、ベンゾジアゼピン系薬剤、オピオイドなど、限られた薬効分類の、もしくはいくつかの限定された個別の CNS 薬にとどまり^{43-45, 48-54}、CNS 薬を幅広く取り上げて骨折リスクとの関連性を解析した報告は存在しない。

3-2. 目的

ケースクロスオーバーデザイン²⁸を用いて、日本の麻薬非使用で入院していない比較的健康的な高齢者における CNS 薬使用と脆弱性骨折発症リスクとの関連性を、CNS 薬の薬効別に推定した。

3-3. 方法

倫理面への配慮

本研究は 2015 年 9 月に徳島文理大学倫理審査委員会で承認を受けた（H27-8）。レセプトデータを用いた後ろ向き観察研究であるため、インフォームド・コンセントは不要であった。報告は、疫学における観察研究の報告の強化（STROBE）声明⁵⁵に準拠して行った。

データソース

レセプト情報・特定健診等情報データベース（NDB Japan）⁵⁶のレセプトデータを使用した。NDB Japan は、厚生労働省が保有する保険診療レセプトデータで、労災保険、自賠責、生活保護、自費などで支払われた一部の患者を除くすべての日本国民の医療保険請求情報が保存されている。高い悉皆性をもつために日本国民全体の診療状況を正

確に把握することが期待できる。プライバシーを保護する目的で個人特定につながる氏名情報はハッシュ関数を用いて匿名化されており、保険者番号・記号番号・生年月日・性別から生成された匿名化 ID 1, および氏名・生年月日・性別から生成された匿名化 ID 2 として保有されている。

本研究は、NDB Japan から特別抽出された、2012 年 4 月から 2014 年 9 月までの医科（入院）、医科（外来）、DPC、および調剤レセプトのデータセットの提供を受けて実施した。これらのデータには、上記の 2 つの匿名化 ID、性別、5 歳刻みの年齢階層、傷病名コード、傷病名に付随する修飾語コード、各病院・診療所で傷病名コードが付与された日付、入院日、X 線撮影コード、医薬品コードの情報が含まれてる。

研究対象者

本研究対象者の包含基準は、次の 3 つの条件を満たす者とした。(1) 2013 年 5 月から 2014 年 9 月までの時点で 65 歳以上であり、上腕骨近位部、橈骨遠位部、脊椎、大腿骨頸部に脆弱性骨折を発症した者、(2) 骨折発生前に少なくとも 13 ヶ月間入院していない者、(3) 骨折発症前に麻薬非使用で、医薬品処方記録がある者。本研究では、入院患者や緩和ケアを受けている麻薬使用者のような、病状が急変する可能性のある患者は除外し、比較的健康的な高齢者に着目した。

骨折の特定

骨折は、骨折の傷病名が付与された日（診療開始日）に、付与された施設において、単純 X 線写真が撮影された場合とし、最初の骨折を骨折発症と定義した。脆弱性骨折は、上腕骨近位部、橈骨遠位部、脊椎、大腿骨頸部の 4 箇所いずれかの骨折とし、骨折傷病名コードとそれに付随された修飾語コードの両方を用いて確認した。これらの部位以外の骨折は、転倒などのわずかな外力ではなく、高所からの転落や交通事故などの大きな外力が原因である可能性が高いため、本研究では脆弱性骨折から除外した。

上腕骨近位部の骨折は、上腕骨頸部、大結節または小結節、上腕骨頭の骨折を含めた。橈骨遠位部の骨折は、橈骨茎状突起、尺骨切痕、背側結節、および橈骨遠位端骨折に伴う尺骨遠位端骨折を含めた。脊椎骨折は、下部胸椎（T9-T12）または腰椎の圧迫骨折を

含めた。大腿骨頸部骨折は、大転子、小転子の骨折、および大腿骨近位部の骨折を含めた。頸椎圧迫骨折、上位または中位胸椎圧迫骨折（T1-T8）、横突起または棘突起骨折は、転倒以外の外傷によって引き起こされる可能性が高いため、脊椎骨折とはみなさなかつた。大腿骨頭または転子下骨折、股関節骨折、および骨盤骨折は、同様の理由で除外した。

腋窩や下腹部など、脆弱性骨折とは考えにくい修飾語をもつ骨折傷病名を除外した後、骨折傷病名と修飾語の組み合わせから、本研究の脆弱性骨折の定義と合致しているかを医師が評価した。

発症した骨折が、外来治療されたか入院治療されたかを特定するために、骨折発生日と入院日の最小値を比較した。骨折発生日が入院日の最小値より前であれば外来での治療とし、入院日が外来レセプトの骨折傷病名付与日と一致するか、または DPC レセプトの入院理由が骨折である場合に入院治療と定義した。なお、入院レセプトまたは DPC レセプトの骨折は、入院後に骨折した可能性があるため、骨折による入院治療の定義から除外した。DPC レセプトには診療開始日が記載されていないことから、DPC レセプトの入院理由が骨折の場合は、入院日を骨折診断日とした。

患者背景

骨折発症日以前の傷病名コードを用いて、骨折の既往歴や合併症を確認し、Charlson Comorbidity Index (CCI: チャールソン併存疾患指数)⁵⁷を算出した。CCIは、17種類の併存疾患それぞれに割り当てられた重みづけスコアを合計して算出した。2種類のICD (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems) -10コードアルゴリズム (Quan ら⁵⁸のアルゴリズム、および Sundararajan ら⁵⁹のアルゴリズム)を使用した。糖尿病の傷病名にマッピングされた ICD-10⁶⁰の多くは4文字を持たないことから、合併症のある糖尿病と合併症のない糖尿病の区別はせず(上記アルゴリズムにおける本来の重みづけスコアはそれぞれ2点と1点)、本研究では糖尿病の重みを2点とした。

骨折を含む疾患を特定する際には、疑い病名は除き、厚生労働省の疾病分類表で使用されている疾病と ICD-10 コードの対応表を参考にした。

研究デザイン

本研究ではケースクロスオーバーデザインを採用した。脆弱性骨折発生直前の 3 日間をケースウィンドウと定義し、3つのコントロールウィンドウ（骨折日前の 31–33 日目、34–36 日目、37–39 日目）を設けた（図 6）。

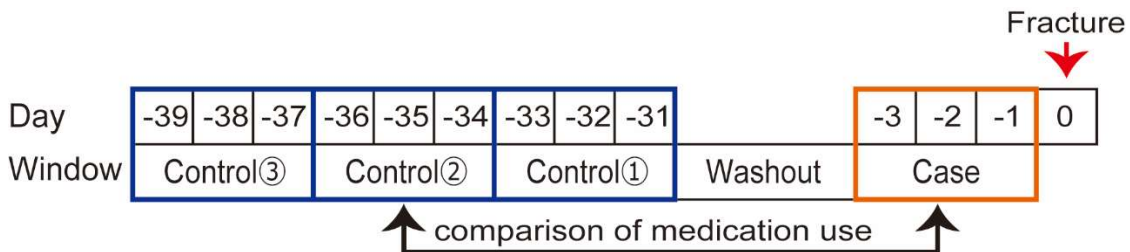


図 6 本研究におけるウィンドウの設定

コントロールウィンドウとケースウィンドウの間に設けたウォッシュアウトウィンドウは、医薬品作用の持ち越し効果を回避し、一方で、フレイルや重症度などの病状の変化を最小限に抑えるために、27日間とした。

対象医薬品

処方された医薬品は、世界保健機関 (WHO) の Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) 分類⁶¹に従って分類した。ATC リストに含まれない医薬品は、日本における主な適応症と作用機序から類推して分類した（表 2）。

CNS 薬の分類は、抗てんかん薬 (ATC コード: N03A)、抗パーキンソン薬 (N04)、統合失調症薬 (N05A)、抗不安薬 (N05B)、睡眠薬と鎮静薬 (N05C)、抗うつ剤 (N06A)、抗認知症薬 (N06D) の 7 群とした。

CNS 薬の使用と脆弱性骨折発症の関連性を評価するにあたり、交絡因子となり得る骨代謝に関連する 12 群と、転倒に関連する 8 群の医薬品を多変量解析の調整因子として含めた。骨代謝に関連する医薬品は、プロトンポンプ阻害薬 (A02B)、全身用副腎皮質ステロイド (H02A, H02B)、甲状腺製剤 (H03A)、抗エストロゲン剤 (L02AE, フルベストラント [L02BA], L02BG)、ビタミン D (A11C)、カルシウム (A12A)、蛋白同化ステロイド (A14A)、ビタミン K (B02B)、エストロゲンアゴニスト (G03A, G03C,

G03E, G03F, G03G, G03X, H01C, L02BA (フルベストラントを除く)), 下垂体前葉ホルモンと類似体および抗副甲状腺製剤 (H01AC, テリパラチド[H05A], H05BA), ビスフォスフォネートおよびRANKL (receptor activator of NFkappa B ligand) 阻害薬 (M05B) とした。

転倒に関連する医薬品は、インスリンと類似体 (A10A)、インスリンを除く血糖降下薬 (A10B)、硝酸剤・勃起不全剤 (C01DA, G04BE)、抗アドレナリン剤および血管平滑筋を弛緩させる血管拡張剤 (C02A, C02C, C02DB, G04C)、利尿剤 (C03)、 β 遮断薬 (C07)、カルシウム拮抗薬 (C08, C10BX)、レニン・アンジオテンシン系作用薬 (C09) とした。

上記医薬品の剤形が、経口薬、全身作用のある貼付薬 (ロチゴチン, リバスタチグミン, エストロゲン, 硝酸薬, β 遮断薬), および注射剤の場合に、調整因子として変数に含めた。吸入薬, 点眼薬などの局所作用を目的とした外用剤は除外した。経口薬の使用日は、調剤日と投与日数から日単位で特定した。貼付剤の場合は、調剤された総量は記録されているが投与期間のデータがないため、総量を添付文書の標準維持量 (維持量に幅がある場合は平均値) で除して使用日を特定した。注射剤の投与日は調剤日のみとし、インスリン, GLP (glucagon-like peptide) -1 等の自己注射剤は 365 日使用したものと定義した (表 3)。

表 2 ATC 分類に含まれないが日本で使用されている医薬品

Classification	Group, ATC class ^a	Non-proprietary name
CNS agents	Antipsychotics, N05A	Blonanserin Chlorpromazine, promethazine, and phenobarbital Clozapramine Nemonapride Propericiazine Perospirone Spiperone Timiperone
CNS agents	Anxiolytics, N05B	Flutazolam Flutoprazepam Oxazolam
CNS agents	Hypnotics and sedatives, N05C	Haloxazolam Nimetazepam Rilmazafone
CNS agents	Antidepressant, N06A	Setiptiline Tandospirone
CNS agents	Antiepileptics, N03A	Phenytoin and phenobarbital Phenytoin, phenobarbital, and caffeine and sodium benzoate
CNS agents	Anti-Parkinson agents, N04	Istradefylline Piroheptine Talipexole
Bone metabolism-related agents	Steroids, H02A and H02B	Betamethasone, and <i>d</i> -chlorpheniramine
Bone metabolism-related agents	Vitamin Ds, A11C	Eldecalcitol Falecalcitriol
Bone metabolism-related agents	Bisphosphonates and RANKL-targeted antibody, M05B	Minodronic acid
Fall-inducing agents	Hypoglycaemic agents except for insulin, A10B	Anagliptin Glycopyramide Luseogliflozin Mitiglinide and voglibose Teneligliptin Tofogliflozin
Fall-inducing agents	Antiadrenergic agents and vasodilators, C02A, C02C, C02DB, and G04C	Bunazosin Guanabenz Naftopidil
Fall-inducing agents	Diuretics, C03	Benzylhydrochlorothiazide Benzylhydrochlorothiazide, reserpine, and carbazochrome
Fall-inducing agents	Beta-blocking agents, C07	Amosulalol Arotinolol Nipradilol Tilisolol
Fall-inducing agents	Calcium channel blockers, C08 and C10BX	Aranidipine Aranidipine Efonidipine
Fall-inducing agents	Renin-angiotensin-system-acting agents, C09	Alacepril Azilsartan and amlodipine Valsartan and cilnidipine

ATC, Anatomical Therapeutic Chemical; CNS, central nervous system; RANKL, receptor activator of NF-kappa B ligand
^a The group and ATC class to which the medication was assigned in this study

表 3 使用日数を 365 日と定義した自己注射薬

Classification	Group, ATC class	Non-proprietary name
Fall-inducing agents	Insulins, A10A	Insulin
Fall-inducing agents	Hypoglycaemic agents, except for insulin, A10B	Exenatide Liraglutide Lixisenatide

主要解析

CNS 薬による脆弱性骨折発症リスクを、7群の薬効別（抗てんかん薬、抗パーキンソン薬、統合失調症薬、抗不安薬、睡眠薬と鎮静薬、抗うつ剤、抗認知症薬）に推定した。ケースおよびコントロールウィンドウの長さは、それぞれ 3 日間と定義した。

感度分析

ケースおよびコントロールウィンドウの長さを、それぞれ 3 日間から 5 日間、10 日間、15 日間に変化させ、ウィンドウを延長した場合の影響を感度分析として評価した（図 7）。

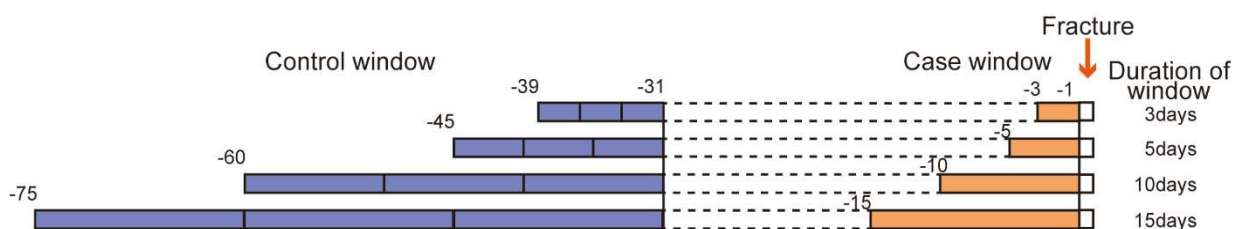


図 7 ケースおよびコントロールウィンドウの日数を変化させた追加分析

また、CNS 薬、特に抗不安薬、睡眠薬、鎮静薬は、頓服薬として処方されることが多いと推察される。CNS 薬の頓服薬（PRN-CNS 薬）は、患者が実際に服用した時期が不明であるため、リスク推定に影響を及ぼすと考えられた。そこで、ケースまたはコントロールウィンドウに PRN-CNS 薬が調剤された患者（PRN-CNS 薬使用者）を除外したコホートでも脆弱性骨折発症リスクを推定した。PRN-CNS 薬の使用は、レセプトの用法コードなどで頓服が指定されている場合とした。

統計

脆弱性骨折発症リスクの推定には、1:3 マッチングの条件付きロジスティック回帰モデルを用いた。条件付きロジスティック回帰分析から推定されたオッズ比は、ケースクロスオーバーデザインでは曝露の同一被験者内依存の影響⁶²によりバイアスが生じることが知られていることから、Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) 法を用いた粗オッズ比も推定した。統計的有意は両側検定で $p < 0.05$ とした。データ処理および検定には、SAS Enterprise Guide 7.13 (SAS Institute Inc., Cary, NC, U.S.A.) を用いた。

3-4. 結果

【対象者】

厚労省へ抽出を依頼し、提供を受けたデータセットには 2,493,550 人が含まれていた。そのうち、2013 年 5 月から 2014 年 9 月までの時点で 65 歳以上であり、脆弱性骨折発症と特定され、骨折発症以前に入院していなかった者は 490,138 人であった、この中から、骨折発症前に処方記録がない者と麻薬使用者を除外した、本研究の適格基準を満たした患者は、446,101 人であった (図 8)。また、PRN-CNS 薬を使用した患者を除外したコホートは 352,828 人であった。

各コホートの患者背景を表 4 にまとめた。両コホートともに、女性が約 80%、80 歳以上が約 50%であった。脆弱性骨折の種類は脊椎骨折が最も多く (60%)、橈骨遠位端骨折と大腿骨頸部骨折の発生率はそれぞれ約 17%であった。統合失調症、うつ病、パーキンソン病などの精神・神経系疾患を有する患者の割合は、PRN-CNS 薬使用者を除いたコホートでは、これらの患者を含む全体集団に比べて低かった。

【薬効別 CNS 薬の使用と脆弱性骨折発症リスク】

ケースおよびコントロールウィンドウの薬効別 CNS 薬使用パターンを表 5 に示す。抗てんかん薬は、ケースウィンドウで使用しコントロールウィンドウで不使用のパターンが 0.9%、逆にケースウィンドウでは使用せずコントロールウィンドウで使用したパターンが 0.5%と、2つのパターンの比率がその他の CNS 薬に比べて大きい傾向にあった。同様に、PRN-CNS 薬使用者を除外したコホートでの抗てんかん薬の使用パタ

ーンは、それぞれ 0.5%と 0.3%であった。

脆弱性骨折発症に対する抗てんかん薬の調整オッズ比は、2.40 (95% Confidence interval [CI], 2.28–2.53), PRN-CNS 薬使用者を除くコホートでは 2.59 (2.39–2.80) であり、薬効別 CNS 薬の中で抗てんかん薬の調整オッズ比が最も高かった (表 6 上部, 図 9 (a)). 抗認知症薬, 統合失調症薬, 抗パーキンソン薬, 抗うつ薬の調整オッズ比は、約 1.0–1.5 の間にあった。これらのうち、抗認知症薬と統合失調症薬が抗パーキンソン薬, 抗うつ薬に比べてわずかに高い値を示した。抗認知症薬は 1.54 (1.46–1.63), 統合失調症薬は 1.47 (1.37–1.57) を示し、PRN-CNS 薬を除くコホートでは、抗認知症薬 1.48 (1.37–1.59), 統合失調症薬 1.52 (1.37–1.69) であった (表 6 下部, 図 9 (b)). 睡眠薬と鎮静薬および抗不安薬の調整後オッズ比は、いずれのコホートにおいても統計的に有意ではなかった。

CMH 法で推定されたオッズ比は、ロジスティック回帰の粗オッズ比と比較すると、特にオッズ比が比較的大きい抗てんかん薬 (1.74 vs. 2.45) で低くなったが、その他の薬効分類では同等の値を示した (表 6)。ロジスティック回帰の粗オッズ比と調整オッズ比は、どの薬効分類でもほぼ同じ値を示した。

ケースおよびコントロールウィンドウの長さを変化させた感度分析では、すべての薬効分類でウィンドウが長くなるにつれて調整オッズ比が大きくなる傾向にあったが、その大きさにはばらつきがあった (表 7)。睡眠薬と鎮静薬, 抗不安薬は 3 日のウィンドウでは有意差は認められなかったが、15 日のウィンドウではわずかながら有意な関連性が示された。

3-5. 考察

この研究では、CNS 薬の中で抗てんかん薬が最も脆弱性骨折のリスクが高いことが明らかになった。この結果は、先行研究ともほぼ一致する。Shen ら⁶³によるメタアナリシスによると、抗てんかん薬の骨折リスクは、コホート研究では相対リスク (RR) が 2.0, ケースコントロール研究では 1.8 であった。2007 年の Takkouche ら⁴³による別のメタアナリシスでは、非バルビツール酸系では RR が 1.5, バルビツール酸塩では RR が 2.2 であった。Shiek らは、発作のない患者と発作のある患者を比較して、抗てんか

ん薬による治療中に骨折の発生頻度が高いことを報告している⁶⁴。その背景には、抗てんかん薬を介した肝酵素誘導による骨密度低下^{63,65}や抗てんかん薬使用に伴う眠気⁶³が関与していることが報告されている。本研究はレセプトデータを使用しているため、脆弱性骨折発症前の発作の有無については不明であるが、ケースウィンドウ（骨折発生直前）では抗てんかん薬を使用し、対照ウィンドウでは抗てんかん薬を使用しなかった高齢者の割合は、逆のパターンよりも確実に高く、発作の発生ではなく抗てんかん薬の使用が脆弱性骨折の原因となっていることが示唆された。これは、発作が骨折を引き起こした場合、骨折発症後に抗てんかん薬が処方されるはずだからである。

抗精神病薬と抗うつ薬については、既知のコホート研究、症例対照研究、メタアナリシス研究からの知見と一致している。抗精神病薬のRRは1.6⁴³、ハザード比（HR）は1.4⁴⁵（第一世代の抗精神病薬のオッズ比は1.7、第二世代の抗精神病薬のオッズ比は1.3）、抗うつ薬のRRは1.6⁴³、選択的セロトニン再取り込み阻害薬（SSRI）のRRは1.7^{49,50}。SSRIとセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬（SNRI）のHRは1.7⁵¹、三環系抗うつ薬のRRは1.5⁵²または統計的有意差なしとの報告もあった⁴⁵。また、Leachらによるケースクロスオーバーデザインでも、抗精神病薬とSSRIでそれぞれ1.5のオッズ比が示されている⁴⁴。

SSRI^{45,50,51}、抗精神病薬⁴⁵や高用量レボドパ⁶⁶などの薬剤の使用は、骨折の危険因子であることが報告されているが、精神・神経系疾患それ自体と骨折リスクとの関連を示す報告もある。うつ病^{67,68}やパーキンソン病⁶⁹は骨密度の低下と、パーキンソン病^{66,70}やアルツハイマー病^{71,72}は骨折リスクの上昇と関連しているとされている。したがって、本研究結果から、処方された薬が治療目的とする原因疾患による交絡（適応による交絡）の可能性を完全に排除することは難しい。

催眠薬と鎮静薬、抗不安薬の使用に関連した脆弱性骨折のリスクは、3日間のウィンドウでは統計的に有意ではなかったが、ウィンドウを延長した解析ではわずかに有意であった。先行研究では、Takkoucheら⁴³のメタアナリシスとLeachら⁴⁴のケースクロスオーバー研究では有意な関連性はなく、他の2つのメタアナリシスではRRは1.5⁵³と1.2⁵⁴であった。

本研究にはいくつかの限界がある。第一に、骨折の直前に発症した何らかの体調変化

に関連していた可能性がある（時間変動交絡因子）。また先に述べたように、処方が必要とする疾患により交絡（適応による交絡）が存在していた可能性は否めない。しかし、ケースクロスオーバーデザインには、測定可能、測定不能、または未知のものであっても、時不変の交絡因子をコントロールできるという利点がある。また、ケースウィンドウとコントロールウィンドウは各 3 日、ウォッシュアウトウィンドウは、27 日と短く設定している。先行研究によると、これまでに発表されてきたケースクロスオーバー研究で設定されてきたケースウィンドウの長さは、6 時間から 5 カ月と幅があり、最も多いのは 1 カ月（31%）であった。この報告からすると 3 日というウィンドウは短いと言えるだろう。したがって、今回の結果が交絡因子の影響を受ける可能性は低いと考えられる。

第二に、持続使用者バイアス⁴¹により、脆弱性骨折リスクが過大評価されている可能性がある。一度処方されると慢性的に継続して使用される医薬品の場合、ケースウィンドウでは薬物を使用し、コントロールウィンドウでは薬物を使用しないという医薬品使用のパターンは、ウィンドウの長さが延長するのにもなって、逆のパターンよりも出現確率が増加することが推察される。実際、ウィンドウを長くすると、抗てんかん薬、抗認知症薬、抗パーキンソン薬、抗うつ薬の脆弱性骨折のオッズ比は増加するが、抗精神病薬のオッズ比はほぼ変わらないことが示された。その理由は、前者 4 つの薬効をもつ医薬品は治療開始後に継続的に使用されていたが、高齢者では認知症とともに幻覚・妄想・焦燥感が現れるため、その症状を管理する目的で抗精神病薬を短期間使用していたと推定される⁷³⁻⁷⁵。

第三に、症例交差デザインで条件付きロジスティック回帰を用いた場合には、被験者内曝露依存性があり⁶²、リスクの過大評価の原因となっている。この問題については、Vines らが CMH 法の推定がほぼ偏りのない結果であったと報告していることから、条件付ロジスティック回帰に加えて CMH 法を用いて脆弱性骨折の粗オッズ比を推定した⁶²。実際、本研究では、CMH 法の推定値は条件付きロジスティック回帰よりも低く、特に抗てんかん薬では 1.74 対 2.45 であった。しかしながら、オッズ比の過大評価については、第二章で紹介した先行研究の結果を踏まえると、結果が有意ではないと覆るほどではなく、影響は中程度であると考えられる。また条件付きロジスティック回帰から算出

された粗オッズ比と調整オッズ比はほぼ近い値であった。したがって、抗てんかん薬のオッズ比はおよそ 2.0 と解釈できるだろう。

また、レセプトデータに基づくため、レセプト病名や実際の服薬に関する情報の不正確さは否定できない。医療保険のレセプトデータベースと診療録との連携が確立されていない日本では、精度を確認するためのバリデーション研究⁷⁶を行うことは困難である。このため、バリデーション研究は実施できなかったが、方法の項で述べたように、診断コード、診断日、レントゲン検査に加えて、診断コードと修飾コードを結びつけて、脆弱性骨折の特定を慎重に行った。

以上のような限界はあるものの、本研究は日本の麻薬非使用の高齢者において、抗てんかん薬の使用が脆弱性骨折のリスクを高めることを明らかにした。これは、PNR-CNS薬の使用や、ケースおよびコントロールウィンドウの長さを考慮した感度分析においても同様であり、結果の頑健性が示された。抗てんかん薬単剤での投与に限らず、抗認知症薬や抗精神病薬などのオッズ比が高い CNS 薬クラスと抗てんかん薬を併用している高齢者は、注意深く観察すべきである。

3-6. 小括

日本の比較的健康的な高齢者に処方された CNS 薬の中で、抗てんかん薬が最も脆弱性骨折発症リスクが高いことを示した。脆弱性骨折のオッズ比は抗てんかん薬で約 2.0 であった（条件付きロジスティック回帰による調整オッズ比は 2.45、CMH では 1.74）。抗認知症薬、統合失調症薬、抗パーキンソン薬、抗うつ薬のオッズ比は、約 1.0–1.5 であった。これらの結果は、PNR-CNS 薬の使用や、ケースおよびコントロールウィンドウの長さを考慮した解析においても頑健であった。抗てんかん薬を使用している高齢者や、抗てんかん薬とほかの CNS 薬を組み合わせ使用している高齢者を注意深く観察していく必要がある。

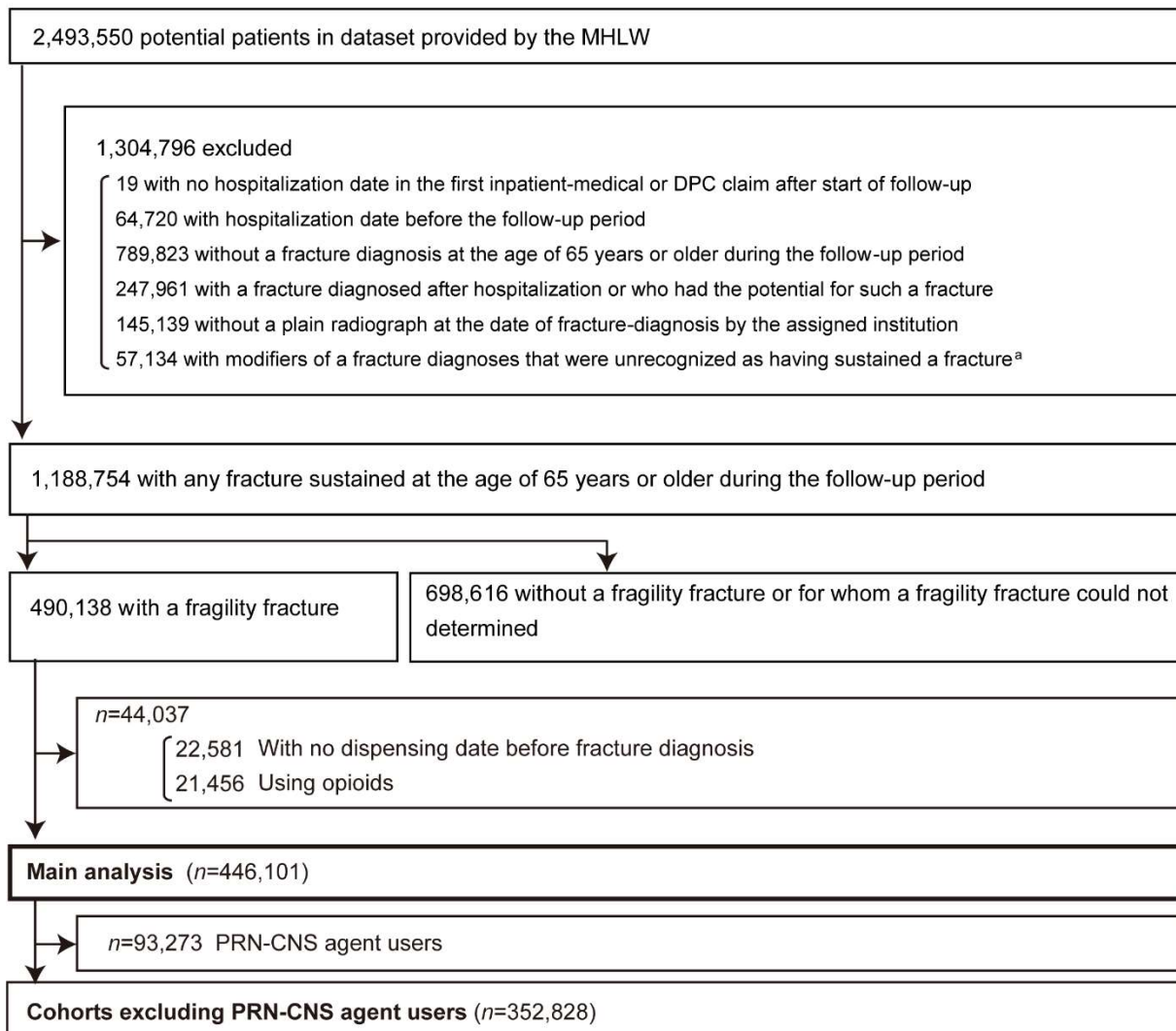


図 8 フローチャート

MHLW, Ministry of Health, Labour and Welfare; CNS, central nervous system; PRN, *pro re nata* (as needed)

^a Modifiers such as after effect, chronic phase, and prophylaxis

表 4 患者背景

Characteristic	Including PRN-CNS agent users n=446,101 n (%)	Excluding PRN-CNS agent users n=352,828 n (%)
Sex		
Male	83,656 (18.8)	69,279 (19.6)
Female	362,445 (81.2)	283,549 (80.4)
Age, years		
65–69	47,589 (10.7)	42,061 (11.9)
70–74	70,327 (15.8)	58,937 (16.7)
75–79	91,794 (20.6)	72,622 (20.6)
80–84	101,476 (22.7)	76,541 (21.7)
≥85	134,915 (30.2)	102,667 (29.1)
Complication: code ^b		
Malignant neoplasm: C00–97	43,610 (9.8)	33,134 (9.4)
Anaemia: D50–64	75,871 (17.0)	55,921 (15.9)
Diabetes mellitus: E10–14	137,338 (30.8)	104,400 (29.6)
Hyperlipidaemia: E78.0–78.5	210,952 (47.3)	160,366 (45.5)
Schizophrenia: F20	13,241 (3.0)	5897 (1.7)
Depression: F32–33	42,607 (9.6)	20,495 (5.8)
Nervous system disease		
Parkinson’s disease: G20	14,543 (3.3)	7185 (2.0)
Alzheimer’s disease: G30	55,687 (12.5)	31,838 (9.0)
Epilepsy: G40–41	12,214 (2.7)	6357 (1.8)
Sleep disorder: G47	156,090 (35.0)	91,917 (26.1)
Nerve, nerve root and plexus disorder: G50–59	26,273 (5.9)	18,252 (5.2)
Polyneuropathy and peripheral nervous system: G60–64	92,141 (20.7)	64,107 (18.2)
Cerebral palsy and paralytic syndrome: G80–83	5107 (1.1)	3719 (1.1)
Other disorder of nervous system: G90–99	24,949 (5.6)	14,782 (4.2)
Inner ear disease		
Vestibular dysfunction and vertiginous syndrome: H81–82	30,620 (6.9)	21,155 (6.0)
Essential hypertension: I10	291,876 (65.4)	222,149 (63.0)
Angina: I20	84,650 (19.0)	59,630 (16.9)
Heart failure: I50	92,706 (20.8)	66,669 (18.9)
Cerebrovascular disease		
Cerebral infarction: I63 and I69.3	95,450 (21.4)	66,683 (18.9)
Excluding cerebral infarction: I60–69 excluding I63 and I69.3	46,133 (10.3)	33,270 (9.4)
Hypotension: I95	4641 (1.0)	2977 (0.8)
Asthma: J45–46	56,152 (12.6)	41,333 (11.7)
Rheumatoid arthritis: M05–06	21,057 (4.7)	15,862 (4.5)
Osteoporosis: M80–82	190,575 (42.7)	142,334 (40.3)
CCI		
0	104,923 (23.5)	94,546 (26.8)
1–2	171,055 (38.3)	135,800 (38.5)
3–4	112,121 (25.1)	83,154 (23.6)
≥5	58,002 (13.0)	39,328 (11.2)
Fracture history ^c		
No	354,375 (79.4)	285,633 (81.0)
Yes	91,726 (20.6)	67,195 (19.0)
Fragility fracture location		
Proximal humerus	23,832 (5.4) ^d	18,616 (5.3) ^e
Distal radius	75,256 (17.0) ^d	62,156 (17.7) ^e
Vertebra	268,702 (60.5) ^d	210,442 (59.9) ^e
Femoral neck	76,296 (17.2) ^d	60,099 (17.1) ^e

PRN, *pro re nata* (as needed); CNS, central nervous system; CCI, Charlson comorbidity index

^a Patients analysed using a 3-day case window

^b International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th revision codes

^c Defined as any fracture disease code predating fracture occurrence that was recorded in claims data from April 2012; therefore, these data do not reveal fracture history from birth

^d Patients with a fragility fracture at one location. The percentage was obtained by dividing the shown number of patients by 444,086

^e Patients with a fragility fracture at one location. The percentage was obtained by dividing the shown number of patients by 351,313

表 5 ケースおよびコントロールウィンドウにおける CNS 薬の使用パターン

Class	Case window vs Control windows ^a			
	Use vs Use	Use vs Non-use	Non-Use vs Use	Non-use vs Non-use
	<i>n</i> (%) ^b	<i>n</i> (%) ^b	<i>n</i> (%) ^b	<i>n</i> (%) ^b
Including PRN-CNS agent users, <i>n</i> =446,101				
Antiepileptic agents	50,398 (3.8)	12,167 (0.9)	7006 (0.5)	1,268,732 (94.8)
Anti-dementia agents	103,066 (7.7)	9515 (0.7)	7102 (0.5)	1,218,620 (91.1)
Antipsychotics	52,021 (3.9)	6845 (0.5)	5119 (0.4)	1,274,318 (95.2)
Anti-Parkinson agents	31,757 (2.4)	2116 (0.2)	1626 (0.1)	1,302,804 (97.3)
Antidepressants	54,938 (4.1)	5545 (0.4)	4813 (0.4)	1,273,007 (95.1)
Hypnotics and sedatives	166,388 (12.4)	29,056 (2.2)	28,497 (2.1)	1,114,362 (83.3)
Anxiolytics	146,366 (10.9)	21,223 (1.6)	20,910 (1.6)	1,149,804 (85.9)
Excluding PRN-CNS agent users, <i>n</i> =352,828				
Antiepileptic agents	21,769 (2.1)	5525 (0.5)	3044 (0.3)	1,028,146 (97.1)
Anti-dementia agents	49,204 (4.7)	4802 (0.5)	3697 (0.4)	1,000,781 (94.6)
Antipsychotics	19,981 (1.9)	2696 (0.3)	1960 (0.2)	1,033,847 (97.7)
Anti-Parkinson agents	13,647 (1.3)	996 (0.1)	781 (0.1)	1,043,060 (98.5)
Antidepressants	20,888 (2.0)	2065 (0.2)	1736 (0.2)	1,033,795 (97.7)
Hypnotics and sedatives	69,922 (6.6)	12,512 (1.2)	12,241 (1.2)	963,809 (91.1)
Anxiolytics	62,951 (6.0)	9022 (0.9)	9020 (0.9)	977,491 (92.4)

CNS, central nervous system; PRN, *pro re nata* (as needed)

^a Use of CNS agent classes in control windows was defined as 'use' if they was used in either window of three control windows

^b Number of combination of case window and each control window was 1,338,303 for a group including PRN-CNS agent users and 1,058,484 for a group excluding those because it was calculated by multiplying three (number of control windows) by number of patients. The percentages were estimated by dividing the number identified as each use pattern by 1,338,303 for a group including PRN-CNS agent users or 1,058,484 for a group excluding those

表 6 薬効別 CNS 薬の脆弱性骨折発症リスク

Class	Logistic regression		CMH
	Crude OR (95% CI)	Adjusted OR (95% CI) ^a	Crude OR (95% CI)
Including PRN-CNS agent users, <i>n</i> =446,101			
Antiepileptic agents	2.45 (2.33, 2.59)	2.40 (2.28, 2.53)	1.74 (1.67, 1.81)
Anti-dementia agents	1.57 (1.48, 1.65)	1.54 (1.46, 1.63)	1.34 (1.28, 1.40)
Antipsychotics	1.59 (1.49, 1.70)	1.47 (1.37, 1.57)	1.34 (1.27, 1.41)
Anti-Parkinson agents	1.52 (1.35, 1.71)	1.32 (1.18, 1.49)	1.30 (1.19, 1.43)
Antidepressants	1.25 (1.17, 1.34)	1.13 (1.06, 1.22)	1.15 (1.09, 1.22)
Hypnotics and sedatives	1.03 (1.00, 1.06)	1.01 (0.99, 1.04)	1.02 (1.00, 1.04)
Anxiolytics	1.02 (0.99, 1.06)	1.00 (0.96, 1.03)	1.02 (0.99, 1.04)
Excluding PRN-CNS agent users, <i>n</i> =352,828			
Antiepileptic agents	2.66 (2.46, 2.87)	2.59 (2.39, 2.80)	1.82 (1.71, 1.93)
Anti-dementia agents	1.50 (1.39, 1.62)	1.48 (1.37, 1.59)	1.30 (1.22, 1.38)
Antipsychotics	1.67 (1.50, 1.85)	1.52 (1.37, 1.69)	1.38 (1.27, 1.49)
Anti-Parkinson agents	1.48 (1.25, 1.75)	1.28 (1.08, 1.52)	1.28 (1.12, 1.46)
Antidepressants	1.32 (1.17, 1.48)	1.19 (1.06, 1.33)	1.19 (1.09, 1.30)
Hypnotics and sedatives	1.04 (0.99, 1.08)	1.02 (0.98, 1.07)	1.02 (0.99, 1.06)
Anxiolytics	1.00 (0.95, 1.05)	0.97 (0.92, 1.02)	1.00 (0.96, 1.04)

CNS, central nervous system; CMH, Cochran-Mantel-Haenszel; PRN, *pro re nata* (as needed); OR, odds ratio; CI, confidence interval

^a Adjusted for all CNS agent classes listed in this table and the pre-defined potential confounding medication groups of 12 groups of bone metabolism-related agents and 8 groups of fall-induced agents

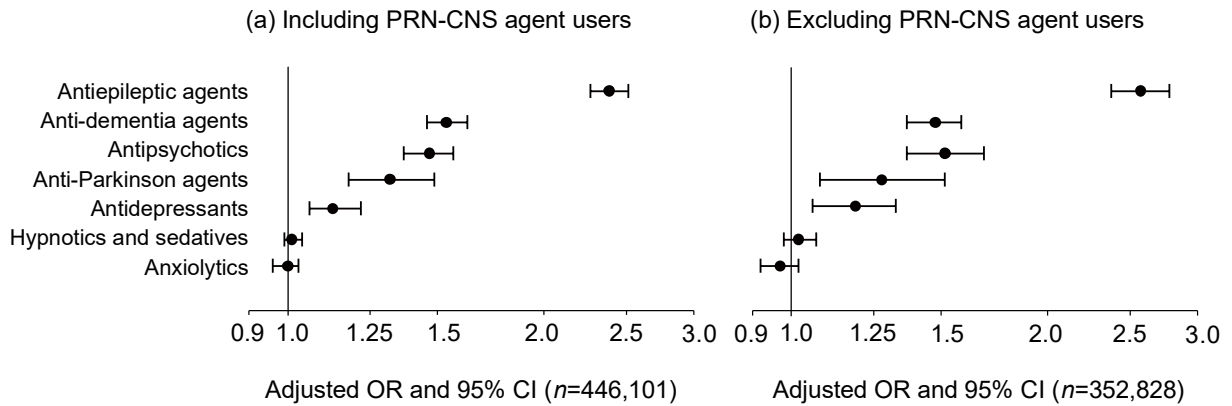


図 9 薬効別 CNS 薬の脆弱性骨折発症リスク

CNS, central nervous system; PRN, *pro re nata* (as needed); OR, odds ratio; CI, confidence interval

表 7 薬効別 CNS 薬の脆弱性骨折発症のリスク（ケースおよびコントロールウィンドウの長さを変えた感度分析）^a

Class	Length of window			
	3 days Adjusted OR (95% CI)	5 days Adjusted OR (95% CI)	10 days Adjusted OR (95% CI)	15 days Adjusted OR (95% CI)
Including PRN-CNS agent users	<i>n</i> =446,101	<i>n</i> =446,101	<i>n</i> =446,101	<i>n</i> =446,101
Antiepileptic agents	2.40 (2.28, 2.53)	2.46 (2.34, 2.72)	2.59 (2.46, 2.72)	2.62 (2.50, 2.75)
Anti-dementia agents	1.54 (1.46, 1.63)	1.65 (1.56, 1.98)	1.86 (1.76, 1.98)	2.09 (1.97, 2.22)
Antipsychotics	1.47 (1.37, 1.57)	1.52 (1.42, 1.62)	1.53 (1.43, 1.62)	1.51 (1.42, 1.60)
Anti-Parkinson agents	1.32 (1.18, 1.49)	1.32 (1.17, 1.74)	1.54 (1.37, 1.74)	1.67 (1.49, 1.88)
Antidepressants	1.13 (1.06, 1.22)	1.18 (1.10, 1.39)	1.30 (1.21, 1.39)	1.37 (1.27, 1.46)
Hypnotics and sedatives	1.01 (0.99, 1.04)	1.03 (1.00, 1.07)	1.04 (1.01, 1.07)	1.08 (1.05, 1.11)
Anxiolytics	1.00 (0.96, 1.03)	1.01 (0.97, 1.07)	1.04 (1.00, 1.07)	1.05 (1.01, 1.08)
Excluding PRN-CNS agent users	<i>n</i> =352,828	<i>n</i> =350,881	<i>n</i> =347,535	<i>n</i> =345,4493
Antiepileptic agents	2.59 (2.39, 2.80)	2.72 (2.51, 2.94)	2.86 (2.65, 3.08)	2.89 (2.69, 3.11)
Anti-dementia agents	1.48 (1.37, 1.59)	1.56 (1.45, 1.69)	1.79 (1.65, 1.94)	2.08 (1.91, 2.26)
Antipsychotics	1.52 (1.37, 1.69)	1.58 (1.42, 1.75)	1.61 (1.45, 1.79)	1.57 (1.42, 1.74)
Anti-Parkinson agents	1.28 (1.08, 1.52)	1.33 (1.11, 1.58)	1.60 (1.34, 1.91)	1.74 (1.46, 2.08)
Antidepressants	1.19 (1.06, 1.33)	1.25 (1.11, 1.41)	1.33 (1.18, 1.50)	1.34 (1.19, 1.50)
Hypnotics and sedatives	1.02 (0.98, 1.07)	1.04 (1.00, 1.09)	1.04 (1.00, 1.09)	1.08 (1.03, 1.13)
Anxiolytics	0.97 (0.92, 1.02)	1.00 (0.95, 1.06)	1.06 (1.01, 1.11)	1.08 (1.03, 1.13)

CNS, central nervous system; OR, odds ratio; CI, confidence interval

^a Adjusted for all CNS agent classes listed in this table and the pre-defined potential confounding medication groups of 12 groups of bone metabolism-related agents and 8 groups of fall-induced agent

第四章 CNS 薬の併用と脆弱性骨折発症リスク

4-1. はじめに

高齢者は複数の併存疾患を有し、同時に複数の医薬品を併用することが知られている⁷⁷⁻⁸⁰。不必要な医薬品の使用は、薬物有害事象のリスク上昇、生活の質の低下につながり、医療政策における大きな問題にもなっている^{17,81-83}。

中枢神経系（CNS）薬を含む複数の医薬品の使用は、骨折のリスクを高めると報告されているが⁸⁴⁻⁹⁰、これは主に CNS 薬が眠気、めまい、ふらつきに関連しており、転倒のリスクが高まるためである^{43,86,91-98}。しかし、高齢者における複数の医薬品使用と骨折リスクとの関連を性・年齢別に分析した報告は1件のみで、十分なサブグループ分析は行われていない⁸⁶。

4-2. 目的

本研究では、日本のほぼ全国民のデータをカバーしているレセプト情報・特定健診等情報データベース（NDB Japan）⁵⁶を用いて、日本の比較的健康的な高齢者における複数の CNS 薬の併用について、以下の2項目を明らかにする目的で解析を行った。

① CNS 薬の併用と脆弱性骨折発症のリスク

ケースクロスオーバーデザイン²⁸を用いて、高齢者における複数の CNS 薬の併用と、脆弱性骨折の発症リスクとの関連性を、サブグループ解析を含めて推定した。

② CNS 薬成分数と医療機関数との相関

CNS 薬の成分数と患者が受診した医療機関数との相関係数を算出した。

4-3. 方法

本研究は、前述の第三章 薬効別 CNS 薬の使用と脆弱性骨折発症リスクと同様の方法を用いた。

倫理面への配慮

第三章を参照.

データソース

第三章を参照.

研究対象者

第三章を参照.

骨折の特定

第三章を参照.

患者背景

第三章を参照.

研究デザイン

第三章を参照.

対象医薬品

第三章を参照.

主要解析

① CNS 薬の併用と脆弱性骨折発症のリスク

CNS 薬による脆弱性骨折発症リスクを、同時に使用された成分数の観点から推定した。CNS 薬の使用成分数の指標として、患者ごとに 1 日あたりの CNS 薬の成分数 (CNS 薬成分数, Daily number of CNS agents) を求めた。用量や剤形が異なる同一成分の医薬品の場合は 1 剤とカウントした。例えば、1 日目に 1 成分、2 日目に 0 成分、3 日目に 0 成分の CNS 薬を使用した場合は、CNS 薬成分数は 3 日間の平均値である 0.33 とした。

② CNS 薬成分数と医療機関数との相関

患者が受診した医療機関数と CNS 薬成分数との相関係数を算出した。患者が受診した医療機関数は、1 ヶ月当たりの医療機関数とし、脆弱性骨折発生日を含まない、脆弱性骨折発生までの 2 ヶ月間に受診した病院・診療所の数の平均値を算出した。これは、CNS 薬を処方した医療機関数を特定できなかったために、患者が 1 ヶ月間に受診した医療機関数（レセプト通番のカウント）で代用した。CNS 薬成分数は 3 つのコントロール期間の平均値を用いた。

感度分析

性、年齢、CCI、骨折歴、脆弱性骨折部位で層別化したサブグループにおいて、脆弱性骨折発症リスクを推定した。

また三章と同様に、ケース期間とコントロール期間の長さを、それぞれ 3 日間から 5 日間、10 日間、15 日間に変化させ、期間を延長した場合の影響を感度分析として評価した（図 7）。さらに、ケース期間またはコントロール期間に PRN-CNS 薬が調剤された患者（PRN-CNS 薬使用者）を除外したコホートでも脆弱性骨折発症リスクを推定した。

4-4. 結果

主要解析

① CNS 薬の併用と脆弱性骨折発症のリスク

1 日あたりの CNS 薬成分数と脆弱性骨折発症の粗オッズ比と調整オッズ比を表 8（上部）と図 10（a）に示した。脆弱性骨折の調整オッズ比は、1 日あたりの CNS 薬成分数に応じてほぼ直線的に増加した（trend $p < 0.001$ ）。CNS 薬成分数が 0, 0-1, 1-2, 2-3, 3-4, 4-5, 5 超過の場合の調整オッズ比（95%CI）はそれぞれ、1.00, 1.21（1.18-1.23）, 1.40（1.35-1.46）, 1.58（1.49-1.67）, 1.89（1.74-2.05）, 1.80（1.60-2.03）, 1.90（1.61-2.23）であった。

② CNS 薬成分数と医療機関数との相関

図 11 は、医療機関数と CNS 薬成分数の散布図である。医療機関数の最大値は

患者 1 人当たり月 12.5 件 (interquartile range [IQR], 1.0–2.0) であり, CNS 薬成分数の最大値は患者 1 人当たり 16.0 成分 (IQR, 0.0–1.0) であった. スピアマンの相関係数 (95%CI) は 0.27 (0.27–0.28) で, 弱い相関を示した.

感度分析

性別, 年齢, CCI, 骨折既往歴, 脆弱性骨折部位の患者背景別に層別したサブグループ解析では, 層別しない場合と同様に, 1 日 CNS 薬成分数が増加するにつれて骨折リスクがほぼ直線的に増加した (表 9 左, 図 12). 85 歳以上の, より高齢の患者で直線傾向は顕著であった. また, 男性, 骨折歴のない患者で, CNS 薬成分数が多いほど高い骨折リスクを示す傾向があった.

PRN-CNS 薬使用者を除いたコホート ($n=352,828$) では, 主解析と比較して CNS 薬成分数が増えるほどオッズ比が直線的に高くなる傾向が強く見られた (表 8 下部, 図 10 (b)). PRN-CNS 薬使用者を除いたコホートにおける患者背景別に層別したサブグループ解析でも, 同様の傾向が見られた (表 9 右, 図 13)

ケースおよびコントロールウィンドウの長さを変化させた感度分析では, ウィンドウが長くなる (5 日, 10 日, 15 日) ごとにオッズ比が高くなった (表 10). 1 日に 5 成分超過の CNS 薬を使用した場合の脆弱性骨折発症リスクのオッズ比は, 主解析 (3 日間で推定) では 1.90 であったが, 15 日間で推定した場合は PRN-CNS 薬使用者を含めたコホートで 2.86, PRN-CNS 薬使用者を除いたコホートで 4.66 であった.

4-5. 考察

本研究では, 高齢者が使用する CNS 薬成分数の増加に伴い, 脆弱性骨折のリスクがほぼ直線的に増加することが明らかになった. この結果は, サブグループ, PRN-CNS 薬の使用, ウィンドウの長さに関わらず頑健であった.

1 日あたりの CNS 薬成分数が 0, 0-1, 1-2, 2-3, 3-4, 4-5, 5 超過の場合の調整オッズ比 (95%CI) はそれぞれ, 1.00, 1.21 (1.18-1.23), 1.40 (1.35-1.46), 1.58 (1.49-1.67), 1.89 (1.74-2.05), 1.80 (1.60-2.03), 1.90 (1.61-2.23) であった. サブグループ解析では, 調整オッズ比は男性の方が女性よりも高く, 高齢者 (85 歳) の方が若年者よ

りも高く、骨折歴のある患者よりも骨折歴のない患者の方が高いことが明らかになった。Nurminen ら⁹³による向精神薬と骨折リスクとの関連性に関する報告では、男性で有意な関連があった一方、女性ではみられなかった。これは、女性は医薬品使用に関わらず骨折を発症する傾向があることを示唆している。女性、若年者、骨折歴のある患者における脆弱性骨折は、CNS 薬の成分数以外の要因による影響を強く受けていることが示唆されると考える。Ishizaki ら⁸の因子分析を使った報告では、日本の高齢者におけるポリファーマシーの危険因子のひとつに男性であることがあげられている。本研究で特定された脆弱性骨折発症者の男女比は、20% 対 80%と女性で高かったが、男性は女性と比較して併用成分数が多くなりがちで、また脆弱性骨折に関しては CNS 薬使用の影響を受けやすい傾向にあると言えるかもしれない。

ウィンドウの長さを変化させた感度分析では、ケースおよびコントロールウィンドウが長いほど、短いウィンドウに比べてリスクが増加した。この傾向は、研究1でも述べたように、Wang ら³⁹のケースクロスオーバーデザインを用いた報告と一致している。

本研究ではケースクロスオーバーデザインにより、時間不変の交絡因子^{44,99}の影響を排除することが可能であった。したがって、脆弱性骨折の主要な危険因子である骨密度、虚弱性、日常的なサプリメントの摂取、喫煙、受けている治療の質、および薬物代謝酵素などの遺伝的素因は、おそらく自然にコントロールされていたと考えられる。さらに、性別、年齢、多疾患罹患などの交絡因子は、コホート研究やケースコントロール研究とは対照的に、ケースクロスオーバーデザインでは多変量解析に含める必要はない。コホート研究やケースコントロール研究で、互いに相関係数の高い交絡因子を調整することによって生じる多重共線性の問題⁸⁵が生じにくいと考えられる。

本研究では、患者は月に最大12.5件の医療機関受診していることが明らかになった。CNS 薬の成分数と受診医療機関数の間には弱い相関関係があり、これは受診医療機関数の多さがポリファーマシーの危険因子のひとつであると報告した先行研究と一致する⁸。我が国の医療は、国民皆保険制度を通じて世界最高レベルの平均寿命と保健医療水準を実現しているが、いつでも何度でも、自由に医療機関を受診することができる反面、診療科ごとに高度に医療が専門化されていることもあいまって、高齢者では特に受診率が高くなり、同時に処方箋数や薬剤数も多くなってしまふ。その結果として患者に

起こりえる薬物有害事象を回避するためには、医療機関を超えてすべての医療従事者間で患者の使用している医薬品の情報を共有する包括的なシステム¹⁰⁰⁻¹⁰²が必要である。また同時に、そこで得られたデータを用いて、イギリスのNHSが提唱しているような患者を中心としたポリファーマシー対策¹⁰³も進めなければならない。2021年10月より、医療機関窓口でマイナンバーカードを用いた健康保険証のオンライン資格確認が開始する¹⁰⁴。それに伴い、患者の同意を取得した上で、医師・歯科医師・薬剤師が患者の医薬品情報と特定健診・後期高齢者健診情報を閲覧することが可能となる。このシステムを用いることで、おくすり手帳の提示を受けなくても、患者が使用した過去3年分のすべての医薬品情報と、過去5年分の健診での検査値を参照することができる。しかしながら、レセプト情報を元にしていないために情報の反映にはタイムラグが生じ、使用している医薬品情報をリアルタイムでは確認はできないことや、閲覧できる項目に処方元の医療機関名が含まれていない(2022年夏から追加予定)などの問題も残る。2021年8月現在のマイナンバーカードの保険証利用登録件数はおよそ5,060,000人で、普及率は約4%程度である。今後、医薬品情報の一元管理が安全な薬物治療に欠かせないものとして国民の理解を得ることができれば、徐々にこのシステムも浸透していくことが期待できる。本研究はレセプトデータを用いて医療機関をまたいで脆弱性骨折発症者のCNS薬の使用状況を一元的に集計しその関連性を解析しており、医療政策を推進するためのエビデンスとしても意義を持つものである。

4-6. 小括

高齢者における併用されたCNS薬の成分数の増加に伴い、脆弱性骨折のリスクがほぼ直線的に増加することが明らかになった。この結果は、サブグループ、PRN-CNS薬の使用、ウィンドウの長さに関係なく頑健であった。1日に5種類を超えるCNS薬を同時使用すると、CNS薬を使用しない場合と比較して骨折リスクが約2倍に増加すると推定された。また、CNS薬の成分数と受診医療機関数の間には弱い相関関係があった。医療者は患者の医薬品使用を一元的に把握するとともに、高齢者における骨折リスクを考慮して、CNS薬の併用には細心の注意を払う必要があると考える。

表 8 1 日あたりの CNS 薬成分数と脆弱性骨折発症リスク

Daily number of CNS agents/pt	Case window	Control windows			Crude OR (95% CI)	Adjusted OR (95% CI)
	1-3 days <i>n</i> (%)	31-33 days <i>n</i> (%)	34-36 days <i>n</i> (%)	37-39 days <i>n</i> (%)		
Including PRN-CNS agent users <i>n</i> =446,101						
0	292,363 (65.5)	294,238 (66.0)	294,181 (65.9)	294,637 (66.1)	1.00	1.00
>0 to 1	91,735 (20.6)	90,932 (20.4)	90,973 (20.4)	90,762 (20.4)	1.18 (1.15, 1.20)	1.21 (1.18, 1.23)
>1 to 2	36,087 (8.1)	35,554 (8.0)	35,522 (8.0)	35,445 (8.0)	1.36 (1.31, 1.41)	1.40 (1.35, 1.46)
>2 to 3	14,756 (3.3)	14,481 (3.3)	14,563 (3.3)	14,466 (3.2)	1.53 (1.45, 1.61)	1.58 (1.49, 1.67)
>3 to 4	6420 (1.4)	6209 (1.4)	6152 (1.4)	6130 (1.4)	1.83 (1.69, 1.98)	1.89 (1.74, 2.05)
>4 to 5	2792 (0.6)	2753 (0.6)	2788 (0.6)	2766 (0.6)	1.74 (1.55, 1.95)	1.80 (1.60, 2.03)
>5	1948 (0.5)	1934 (0.5)	1922 (0.5)	1895 (0.5)	1.83 (1.56, 2.15)	1.90 (1.61, 2.23)
Excluding PRN-CNS agent users <i>n</i> =352,828						
0	282,997 (80.2)	283,854 (80.5)	283,841 (80.5)	284,090 (80.5)	1.00	1.00
>0 to 1	44,862 (12.7)	44,470 (12.6)	44,495 (12.6)	44,339 (12.6)	1.17 (1.14, 1.21)	1.20 (1.16, 1.24)
>1 to 2	15,571 (4.4)	15,337 (4.4)	15,318 (4.3)	15,281 (4.3)	1.37 (1.30, 1.46)	1.41 (1.33, 1.50)
>2 to 3	5716 (1.6)	5564 (1.6)	5587 (1.6)	5554 (1.6)	1.61 (1.47, 1.76)	1.66 (1.51, 1.81)
>3 to 4	2192 (0.6)	2147 (0.6)	2108 (0.6)	2107 (0.6)	1.85 (1.61, 2.13)	1.90 (1.65, 2.19)
>4 to 5	877 (0.3)	862 (0.2)	879 (0.3)	866 (0.3)	1.82 (1.46, 2.25)	1.87 (1.51, 2.32)
>5	613 (0.2)	594 (0.2)	600 (0.2)	591 (0.2)	2.13 (1.57, 2.89)	2.20 (1.62, 2.98)

CNS, central nervous system; OR, odds ratio; CI, confidence interval; pt, patient

^a *P*-values for trend were estimated by substituting a continuum of 1, 2, 3, 4, 5, 6, and 7 for each daily number of CNS agents

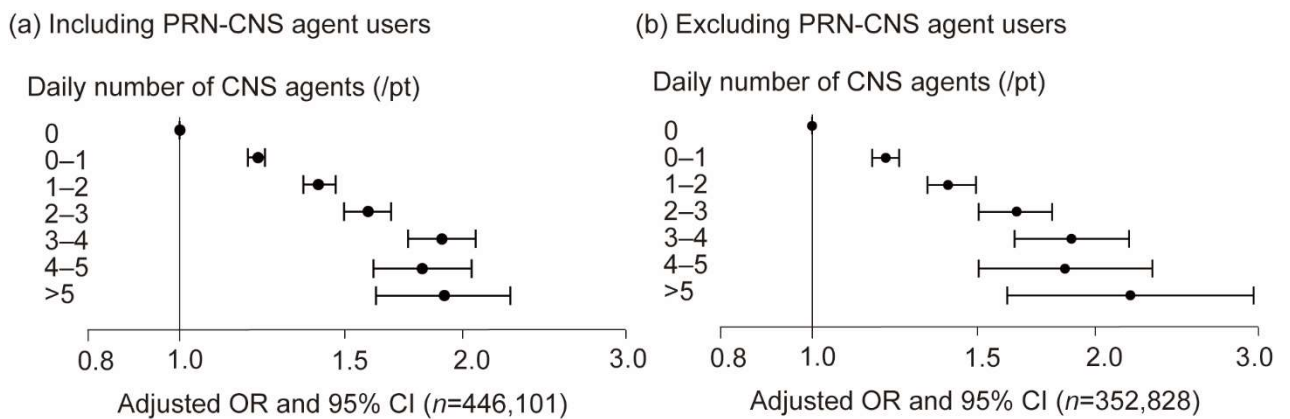


図 10 CNS 薬成分数と脆弱性骨折発症リスク ^a

CNS, central nervous system; OR, odds ratio; CI, confidence interval; pt, patient; 0-1, >0 to 1; 1-2, >1 to 2; 2-3, >2 to 3; 3-4, >3 to 4; 4-5, >4 to 5

^a Adjusted for predefined potential confounding medications: 12 groups of bone metabolism-related agents and 8 groups of fall-inducing agents

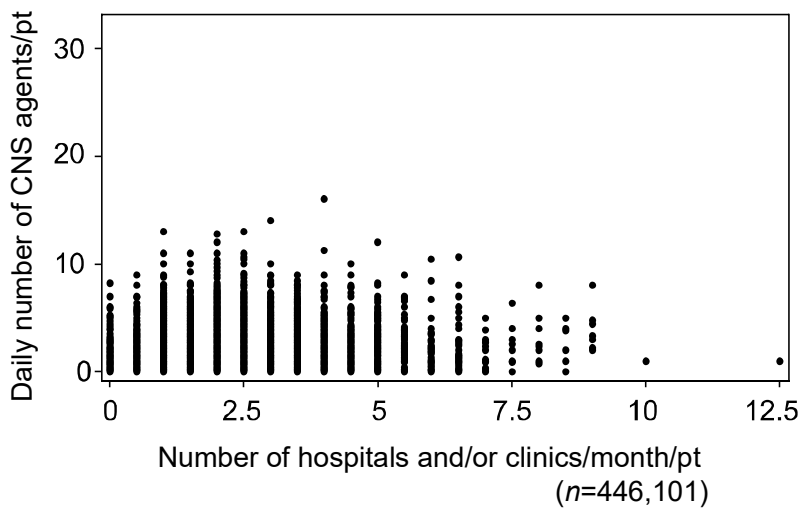


図 11 CNS 薬成分数と 1 ヶ月間にかかった医療機関数^a

CNS, central nervous system; pt, patient

^a Spearman's correlation coefficient: 0.27; 95% CI: 0.27-0.28

表 9 CNS 薬成分数と脆弱性骨折発症リスク（サブグループ解析）^a

Subgroup	Value of each index	Including PRN-CNS agent users <i>n</i> =446,101		Excluding PRN-CNS agent users <i>n</i> =352,828	
		Adjusted OR (95% CI)	Trend <i>P</i> ^b	Adjusted OR (95% CI)	Trend <i>P</i> ^b
Sex					
Male	0	1.00	<0.001	1.00	<0.001
	>0 to 1	1.32 (1.25, 1.41)		1.26 (1.16, 1.38)	
	>1 to 2	1.55 (1.40, 1.70)		1.39 (1.20, 1.61)	
	>2 to 3	1.78 (1.55, 2.04)		1.35 (1.09, 1.68)	
	>3 to 4	2.34 (1.92, 2.86)		1.87 (1.32, 2.65)	
	>4 to 5	1.66 (1.23, 2.25)		1.84 (1.06, 3.19)	
Female	0	1.00	<0.001	1.00	<0.001
	>0 to 1	1.18 (1.15, 1.22)		1.19 (1.15, 1.24)	
	>1 to 2	1.38 (1.32, 1.44)		1.41 (1.33, 1.51)	
	>2 to 3	1.54 (1.45, 1.64)		1.73 (1.56, 1.90)	
	>3 to 4	1.81 (1.66, 1.98)		1.90 (1.63, 2.22)	
	>4 to 5	1.82 (1.61, 2.07)		1.87 (1.48, 2.36)	
	>5	1.77 (1.48, 2.11)		1.84 (1.31, 2.56)	
Age, years					
65–69	0	1.00	0.004	1.00	0.003
	>0 to 1	1.14 (1.05, 1.24)		1.03 (0.92, 1.16)	
	>1 to 2	1.29 (1.12, 1.49)		1.19 (0.96, 1.48)	
	>2 to 3	1.11 (0.90, 1.36)		0.86 (0.62, 1.18)	
	>3 to 4	1.31 (1.00, 1.72)		1.16 (0.72, 1.86)	
	>4 to 5	1.10 (0.76, 1.59)		1.00 (0.52, 1.92)	
70–74	0	1.00	<0.001	1.00	0.008
	>0 to 1	1.20 (1.13, 1.27)		1.20 (1.10, 1.31)	
	>1 to 2	1.26 (1.13, 1.39)		1.30 (1.11, 1.53)	
	>2 to 3	1.19 (1.02, 1.38)		1.45 (1.14, 1.86)	
	>3 to 4	1.57 (1.28, 1.93)		1.75 (1.21, 2.53)	
	>4 to 5	1.26 (0.95, 1.68)		1.59 (0.95, 2.68)	
75–79	0	1.00	<0.001	1.00	<0.001
	>0 to 1	1.22 (1.16, 1.28)		1.30 (1.21, 1.40)	
	>1 to 2	1.48 (1.37, 1.60)		1.62 (1.43, 1.83)	
	>2 to 3	1.64 (1.46, 1.84)		1.99 (1.65, 2.40)	
	>3 to 4	1.67 (1.42, 1.97)		1.44 (1.07, 1.92)	
	>4 to 5	1.81 (1.44, 2.28)		1.84 (1.22, 2.78)	
80–84	0	1.00	<0.001	1.00	<0.001
	>0 to 1	1.24 (1.19, 1.30)		1.24 (1.15, 1.33)	
	>1 to 2	1.41 (1.31, 1.51)		1.40 (1.25, 1.56)	
	>2 to 3	1.65 (1.48, 1.83)		1.63 (1.37, 1.94)	
	>3 to 4	1.98 (1.69, 2.31)		1.83 (1.39, 2.41)	
	>4 to 5	1.73 (1.37, 2.18)		1.56 (1.01, 2.42)	
≥85	0	1.00	<0.001	1.00	<0.001
	>0 to 1	1.21 (1.16, 1.27)		1.18 (1.11, 1.26)	
	>1 to 2	1.49 (1.39, 1.59)		1.45 (1.31, 1.61)	
	>2 to 3	1.88 (1.70, 2.08)		1.91 (1.62, 2.26)	
	>3 to 4	2.57 (2.20, 3.01)		3.13 (2.39, 4.11)	
	>4 to 5	3.06 (2.35, 3.97)		3.42 (2.12, 5.53)	
	>5	3.94 (2.65, 5.87)		3.95 (1.79, 8.72)	
CCI					
0	0	1.00	<0.001	1.00	<0.001
	>0 to 1	1.15 (1.09, 1.22)		1.13 (1.05, 1.22)	
	>1 to 2	1.43 (1.29, 1.59)		1.31 (1.13, 1.52)	
	>2 to 3	1.77 (1.51, 2.09)		1.86 (1.46, 2.38)	
	>3 to 4	2.01 (1.58, 2.55)		1.56 (1.08, 2.27)	
	>4 to 5	1.11 (0.79, 1.56)		1.08 (0.64, 1.83)	
1–2	>5	1.29 (0.80, 2.08)		0.81 (0.39, 1.68)	
	0	1.00	<0.001	1.00	<0.001
	>0 to 1	1.23 (1.18, 1.27)		1.23 (1.16, 1.29)	
>1 to 2	1.41 (1.33, 1.50)	1.38 (1.26, 1.52)			

	>2 to 3	1.67 (1.53, 1.83)		1.71 (1.48, 1.97)	
	>3 to 4	1.79 (1.57, 2.04)		1.84 (1.47, 2.31)	
	>4 to 5	1.68 (1.39, 2.04)		2.28 (1.62, 3.22)	
	>5	1.79 (1.36, 2.36)		1.96 (1.20, 3.21)	
3-4	0	1.00	<0.001	1.00	<0.001
	>0 to 1	1.19 (1.13, 1.24)		1.18 (1.11, 1.26)	
	>1 to 2	1.32 (1.23, 1.42)		1.33 (1.20, 1.48)	
	>2 to 3	1.51 (1.37, 1.67)		1.56 (1.32, 1.84)	
	>3 to 4	1.85 (1.60, 2.13)		1.96 (1.52, 2.53)	
	>4 to 5	2.24 (1.82, 2.76)		2.45 (1.64, 3.67)	
	>5	1.85 (1.39, 2.48)		4.41 (2.47, 7.89)	
≥5	0	1.00	<0.001	1.00	<0.001
	>0 to 1	1.25 (1.18, 1.33)		1.29 (1.17, 1.42)	
	>1 to 2	1.54 (1.41, 1.68)		1.81 (1.56, 2.10)	
	>2 to 3	1.48 (1.31, 1.68)		1.71 (1.38, 2.11)	
	>3 to 4	2.15 (1.80, 2.58)		2.41 (1.71, 3.40)	
	>4 to 5	2.00 (1.53, 2.63)		1.32 (0.75, 2.31)	
	>5	2.74 (1.93, 3.89)		2.38 (1.14, 5.00)	
Fracture history					
No	0	1.00	<0.001	1.00	<0.001
	>0 to 1	1.22 (1.18, 1.25)		1.22 (1.18, 1.27)	
	>1 to 2	1.41 (1.35, 1.47)		1.48 (1.38, 1.58)	
	>2 to 3	1.62 (1.52, 1.73)		1.72 (1.56, 1.91)	
	>3 to 4	2.00 (1.82, 2.20)		2.10 (1.79, 2.47)	
	>4 to 5	2.13 (1.86, 2.45)		2.12 (1.65, 2.72)	
	>5	2.25 (1.86, 2.73)		2.62 (1.83, 3.75)	
Yes	0	1.00	<0.001	1.00	<0.001
	>0 to 1	1.17 (1.11, 1.23)		1.11 (1.03, 1.20)	
	>1 to 2	1.38 (1.28, 1.49)		1.20 (1.06, 1.35)	
	>2 to 3	1.46 (1.32, 1.63)		1.45 (1.21, 1.74)	
	>3 to 4	1.61 (1.38, 1.88)		1.37 (1.03, 1.82)	
	>4 to 5	1.17 (0.93, 1.46)		1.29 (0.84, 1.98)	
	>5	1.22 (0.90, 1.66)		1.32 (0.73, 2.39)	
Fragility fracture					
Proximal humerus	0	1.00	<0.001	1.00	0.013
	>0 to 1	1.12 (1.01, 1.25)		1.10 (0.94, 1.28)	
	>1 to 2	1.32 (1.12, 1.57)		1.44 (1.11, 1.86)	
	>2 to 3	1.34 (1.05, 1.71)		1.57 (1.08, 2.29)	
	>3 to 4	1.53 (1.09, 2.15)		3.05 (1.69, 5.51)	
	>4 to 5	1.98 (1.22, 3.21)		3.04 (1.28, 7.22)	
	>5	2.75 (1.41, 5.35)		3.76 (1.06, 13.3)	
Distal radius	0	1.00	<0.001	1.00	<0.001
	>0 to 1	1.14 (1.07, 1.21)		1.14 (1.05, 1.25)	
	>1 to 2	1.32 (1.19, 1.46)		1.42 (1.22, 1.66)	
	>2 to 3	1.45 (1.25, 1.69)		1.63 (1.27, 2.10)	
	>3 to 4	1.54 (1.22, 1.93)		1.50 (1.00, 2.24)	
	>4 to 5	1.41 (1.02, 1.95)		0.91 (0.50, 1.63)	
	>5	1.01 (0.64, 1.58)		0.50 (0.21, 1.20)	
Vertebra	0	1.00	<0.001	1.00	<0.001
	>0 to 1	1.21 (1.18, 1.25)		1.20 (1.15, 1.25)	
	>1 to 2	1.41 (1.35, 1.48)		1.42 (1.32, 1.53)	
	>2 to 3	1.54 (1.44, 1.65)		1.53 (1.37, 1.72)	
	>3 to 4	1.90 (1.71, 2.09)		1.66 (1.39, 1.99)	
	>4 to 5	1.67 (1.43, 1.93)		1.62 (1.22, 2.15)	
	>5	1.88 (1.53, 2.29)		2.63 (1.79, 3.86)	
Femoral neck	0	1.00	<0.001	1.00	<0.001
	>0 to 1	1.29 (1.21, 1.38)		1.34 (1.23, 1.47)	
	>1 to 2	1.53 (1.39, 1.68)		1.44 (1.25, 1.65)	
	>2 to 3	1.95 (1.71, 2.22)		2.26 (1.85, 2.77)	
	>3 to 4	2.37 (1.96, 2.86)		3.08 (2.25, 4.22)	
	>4 to 5	2.73 (2.08, 3.59)		4.11 (2.54, 6.65)	
	>5	2.75 (1.82, 4.13)		2.67 (1.26, 5.68)	

CNS, central nervous system; PRN, *pro re nata* (as needed); OR, odds ratio; CI, confidence interval; pt, patient; CCI, Charlson comorbidity index

^a Adjusted for pre-defined potential confounding medications: 12 groups of bone-metabolism-related agents and 8 groups of fall-inducing agents

^b *P*-values for trend were estimated by substituting a continuum of 1, 2, 3, 4, 5, 6, and 7 for value of each index

^c Patients with a fragility fracture at one location. *n*=444,086 for the analyses of daily number of CNS agent

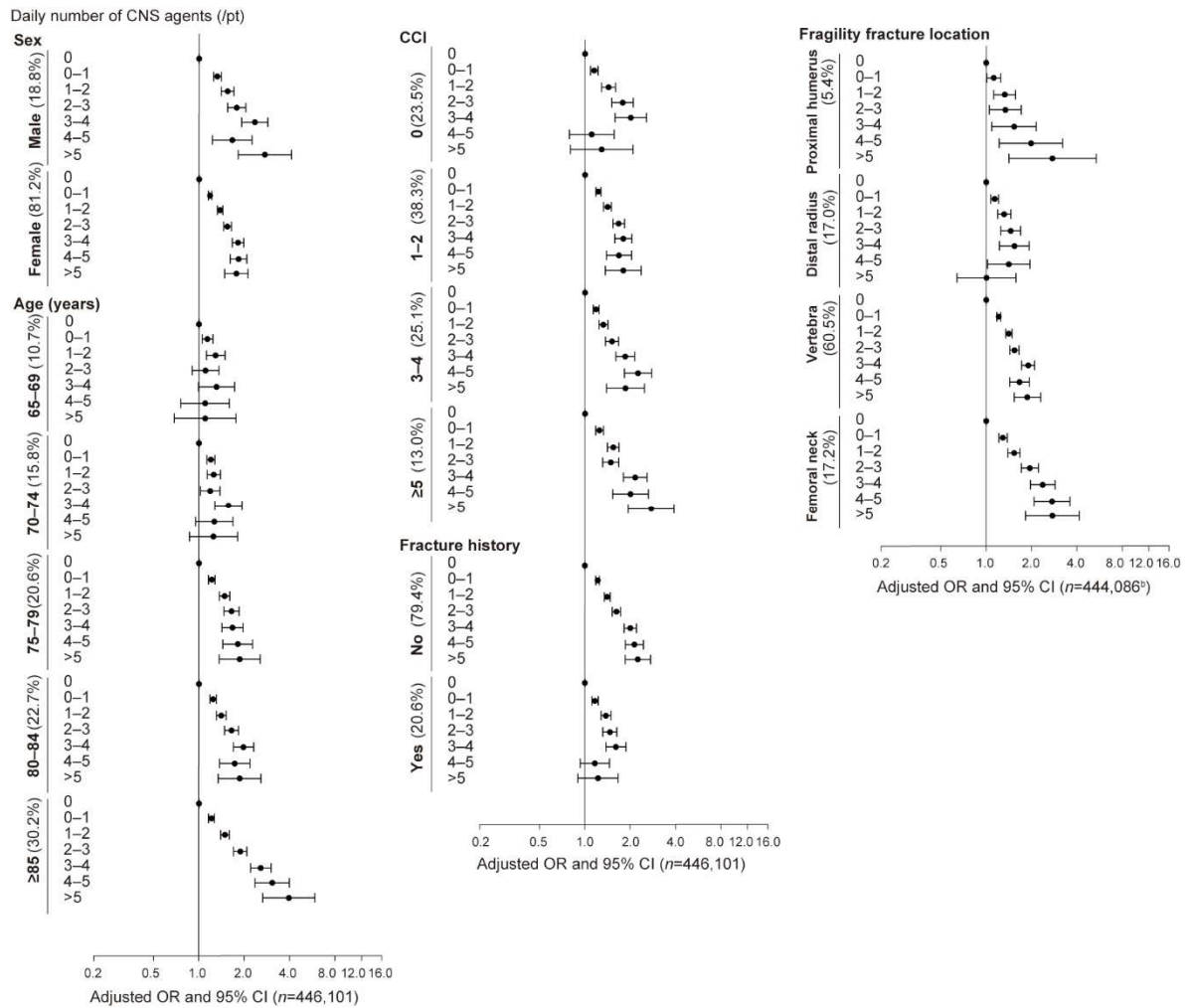


図 12 CNS 薬成分数と脆弱性骨折発症リスク (サブグループ解析) ^a

CNS, central nervous system; CCI, Charlson comorbidity index; OR, odds ratio; CI, confidence interval; pt, patient; 0-1, >0 to 1; 1-2, >1 to 2; 2-3, >2 to 3; 3-4, >3 to 4; 4-5, >4 to 5

^a Adjusted for predefined potential confounding medications: 12 groups of bone metabolism-related agents and 8 groups of fall-inducing agents

^b Patients with a fragility fracture at one location

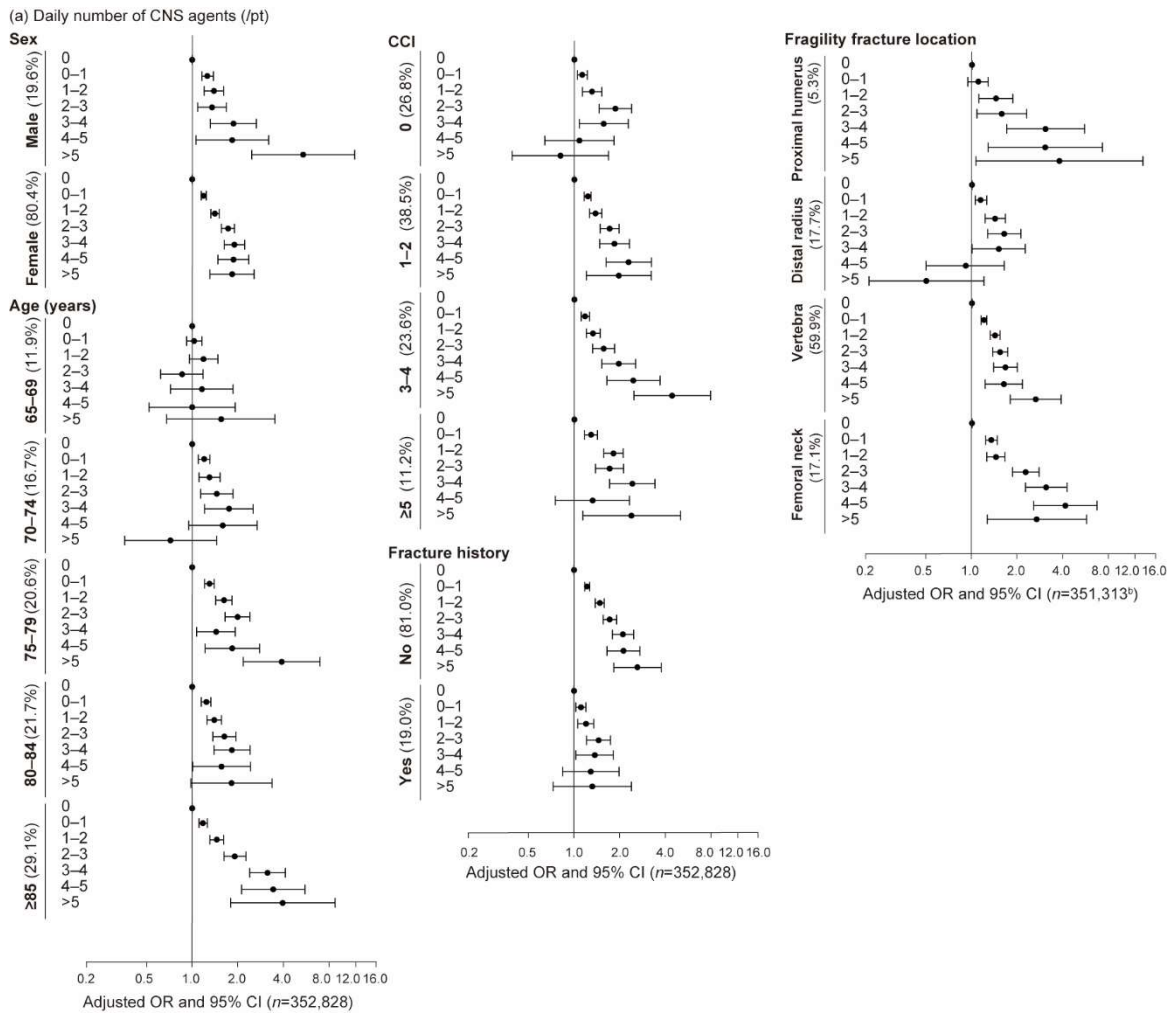


図 13 頓服薬使用者を除いた集団における CNS 薬成分数と脆弱性骨折発症リスク（サブグループ解析）^a

CNS, central nervous system; CCI, Charlson comorbidity index; OR, odds ratio; CI, confidence interval; pt, patient; 0-1, >0 to 1; 1-2, >1 to 2; 2-3, >2 to 3; 3-4, >3 to 4; 4-5, >4 to 5

^a Adjusted for predefined potential confounding medications: 12 groups of bone metabolism-related agents and 8 groups of fall-inducing agents

^b Patients with a fragility fracture at one location

表 10 CNS 薬成分数と脆弱性骨折発症リスク（ケースおよびコントロールウィンドウの長さを変えた感度分析）^a

Index	Window length							
	3 days		5 days		10 days		15 days	
	Adjusted OR (95% CI)	Trend <i>P</i> ^b	Adjusted OR (95% CI)	Trend <i>P</i> ^b	Adjusted OR (95% CI)	Trend <i>P</i> ^b	Adjusted OR (95% CI)	Trend <i>P</i> ^b
Including PRN-CNS agent users								
Daily number of CNS agents/pt	<i>n</i> =446,101		<i>n</i> =446,101		<i>n</i> =446,101		<i>n</i> =446,101	
0	1.00	<0.001	1.00	<0.001	1.00	<0.001	1.00	<0.001
>0 to 1	1.21 (1.18, 1.23)		1.22 (1.19, 1.25)		1.27 (1.24, 1.30)		1.33 (1.30, 1.36)	
>1 to 2	1.40 (1.35, 1.46)		1.45 (1.40, 1.50)		1.54 (1.48, 1.59)		1.66 (1.60, 1.72)	
>2 to 3	1.58 (1.49, 1.67)		1.67 (1.58, 1.76)		1.86 (1.76, 1.96)		2.08 (1.97, 2.19)	
>3 to 4	1.89 (1.74, 2.05)		2.03 (1.88, 2.19)		2.27 (2.11, 2.44)		2.49 (2.31, 2.68)	
>4 to 5	1.80 (1.60, 2.03)		1.99 (1.78, 2.22)		2.24 (2.01, 2.48)		2.58 (2.33, 2.86)	
>5	1.90 (1.61, 2.23)		2.15 (1.85, 2.51)		2.37 (2.05, 2.74)		2.86 (2.48, 3.30)	
Excluding PRN-CNS agent users								
Daily number of CNS	<i>n</i> =352,828		<i>n</i> =350,881		<i>n</i> =347,535		<i>n</i> =345,4493	
0	1.00	<0.001	1.00	<0.001	1.00	<0.001	1.00	<0.001
>0 to 1	1.20 (1.16, 1.24)		1.24 (1.20, 1.28)		1.33 (1.29, 1.37)		1.39 (1.35, 1.44)	
>1 to 2	1.41 (1.33, 1.50)		1.48 (1.40, 1.57)		1.61 (1.52, 1.70)		1.76 (1.67, 1.86)	
>2 to 3	1.66 (1.51, 1.81)		1.77 (1.62, 1.94)		2.00 (1.83, 2.18)		2.19 (2.02, 2.39)	
>3 to 4	1.90 (1.65, 2.19)		2.17 (1.89, 2.49)		2.38 (2.10, 2.71)		2.63 (2.32, 2.98)	
>4 to 5	1.87 (1.51, 2.32)		2.24 (1.83, 2.76)		2.60 (2.14, 3.16)		2.93 (2.42, 3.54)	
>5	2.20 (1.62, 2.98)		2.73 (2.03, 3.66)		3.35 (2.54, 4.43)		4.66 (3.52, 6.16)	

CNS, central nervous system; PRN, *pro re nata* (as needed); OR, odds ratio; CI, confidence interval; pt, patient; std, standardised

^a Adjusted for pre-defined potential confounding medications: 12 groups of bone metabolism-related agents and 8 groups of fall-inducing agents

^b *P*-values for trend were estimated by substituting a continuum of 1, 2, 3, 4, 5, 6, and 7 for each daily number of CNS agents and each total std daily dose of CNS agents

第五章 総括

わが国は超高齢社会にあり、医療費や介護給付費等の社会保障の負担が問題となっており、疾病予防と介護予防によって平均寿命と健康寿命の差を短縮し、個人の生活の質の低下を防ぐことが求められている。高齢者では併存疾患による服用薬剤数の増加に加え、薬物動態の加齢変化による薬物感受性の増大により、薬物有害事象の発現頻度が高くなる。高齢者における薬物有害事象の回避には、投与量の調節と多剤併用への対策が不可欠である。

高齢者医療の指針となりうる基準として海外では **Beers criteria**, **STOPP/START criteria** が、国内では高齢者の安全な薬物治療ガイドラインや日本版ビアーズ基準が公表されているが、日本における高齢者への薬剤処方のガイドラインはほとんど普及していない。したがって医薬品適正使用のエビデンスとなる、日本の高齢患者を対象とした疫学研究が必要である。そこで本著では、薬物有害事象のひとつであり、介護が必要となった原因として高順位をとる骨折と、中枢神経系に作用する医薬品（CNS 薬）との関連性に関する研究を行った。時不変の交絡を制御できるケースクロスオーバーデザインを用いて、薬効分類別にみた CNS 薬の使用と高齢者に特徴的な骨折である脆弱性骨折発症リスクとの関連性について、さらに CNS 薬の成分数使用と脆弱性骨折発症リスクとの関連性について、それぞれを明らかにした。データソースとして 65 歳以上のほぼすべての日本の高齢者を対象とした **NDB Japan** を利用したことで、幅広い CNS 薬のリスクを十分な統計力で推定することが可能であったことに加え、本研究結果の一般化可能性も高いものであると推察される。解析の結果、日本の高齢者における CNS 薬と脆弱性骨折発症リスクとの関連性が有意に示された。薬効別では特に抗てんかん薬のリスクが高く、同時に使用される CNS 薬の成分数が増えるほど骨折リスクは直線的に増加した。また、CNS 薬の成分数と受診医療機関数の間には弱い相関関係があった。医療者は高齢者に CNS 薬が使用される場合、脆弱性骨折の発症リスクを十分に考慮する必要がある。高齢者の医薬品適正使用のためには、患者ごとに医薬品使用状況を一元的に把握し、すべての医療機関で情報を共有しながら、患者を中心に医療者が職種を超えて連携できるシステムの構築を進める必要があると考える。

引用文献

1. 内閣府. 令和3年版高齢社会白書（全体版）.
https://www8.cao.go.jp/kourei/whitepaper/w-2021/zenbun/03pdf_index.html.
2. 2019年 国民生活基礎調査の概況. <https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/k-tyosa/k-tyosa19/index.html>.
3. 厚生労働省. 2019年 国民生活基礎調査の概況 2021.
<https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/k-tyosa/k-tyosa19/index.html>.
4. 日本老年医学会. 老年医学系統講義テキスト：カラー版. 西村書店; 2020.
5. 厚生労働省. 高齢者の特性を踏まえた保健事業 ガイドライン 第2版 2019.
6. 道場 信孝, 日野原 重明. 臨床老年医学入門：すべてのヘルスケア・プロフェッショナルのために. 医学書院; 2013.
7. 寶満 誠, 松田 晋哉. 福岡県の某健康保健組合における老人保健制度医療対象レセプトの解析：外来診療における個人単位分析, 多科・重複受診に関するレセプト解析. *日本公衆衛生雑誌*. 2001;48:551-559.
8. Ishizaki T, Mitsutake S, Hamada S, et al. Drug prescription patterns and factors associated with polypharmacy in >1 million older adults in Tokyo. *Geriatrics & Gerontology International*. 2020;20:304-311.
9. 日本老年医学会, 日本医療研究開発機構研究費・高齢者の薬物治療の安全性に関する研究研究班. 高齢者の安全な薬物療法ガイドライン. メジカルビュー社; 2015.
10. 鳥羽 研二, 秋下 雅弘, 水野 有三 ら 薬剤起因性疾患. *日本老年医学会雑誌*. 1999;36:181-185.
11. Rothschild JM, Bates DW, Leape LL. Preventable Medical Injuries in Older Patients. *Archives of internal medicine*. 2000;160:2717-2728.
12. 秋下 雅弘, 寺本 信嗣, 荒井 秀典 ら 大学病院老年科における薬物有害作用の実態調査. *日本老年医学会雑誌*. 2004;41:303-306.
13. Panel AGSBCUE. American Geriatrics Society 2019 Updated AGS Beers

Criteria® for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *J Am Geriatr Soc.* 2019;67:674-694.

14. Gallagher P, Ryan C, Byrne S, Kennedy J, O'Mahony D. STOPP (Screening Tool of Older Person's Prescriptions) and START (Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment). Consensus validation. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2008;46:72-83.
15. 今井 博久, Beers MH, Fick DM. 高齢患者における不適切な薬剤処方 of 基準-- Beers Criteria の日本版の開発. *日本医師会雑誌.* 2008;137:84-91.
16. 荒井 秀典. *フレイル診療ガイド*: 日本老年医学会; 2018.
17. Sato I, Yamamoto Y, Kato G, Kawakami K. Potentially Inappropriate Medication Prescribing and Risk of Unplanned Hospitalization among the Elderly: A Self-Matched, Case-Crossover Study. *Drug safety.* 2018;41:959-968.
18. Ogura F, Kimura T, Uda A, et al. Pharmaceutical Intervention to Manage Polypharmacy in Elderly Patients based on STOPP Criteria. *Iryo Yakugaku (Japanese Journal of Pharmaceutical Health Care and Sciences).* 2016;42:78-86.
19. Tachi T, Kanematsu Y, Aoyama S, et al. Analysis of Adverse Reactions Caused by Potentially Inappropriate Prescriptions and Related Medical Costs That Are Avoidable Using the Beers Criteria: The Japanese Version and Guidelines for Medical Treatment and Its Safety in the Elderly 2015. *Biological and Pharmaceutical Bulletin.* 2019;42:712-720.
20. Hamano J, Ozone S, Tokuda Y. A comparison of estimated drug costs of potentially inappropriate medications between older patients receiving nurse home visit services and patients receiving pharmacist home visit services: a cross-sectional and propensity score analysis. *BMC Health Serv Res.* 2015;15:73.
21. Hamano J, Tokuda Y. Inappropriate prescribing among elderly home care patients in Japan: prevalence and risk factors. *J Prim Care Community*

- Health*. 2014;5:90-96.
22. 今井 博久, 福島 紀子. これだけは気をつけたい高齢者への薬剤処方. 医学書院; 2014.
 23. Friedman SM, Mendelson DA. Epidemiology of fragility fractures. *Clinics in geriatric medicine*. 2014;30:175-181.
 24. Silva MJ. Biomechanics of osteoporotic fractures. *Injury*. 2007;38 Suppl 3:S69-76.
 25. Ensrud KE. Epidemiology of fracture risk with advancing age. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2013;68:1236-1242.
 26. Cummings SR, Melton LJ. Epidemiology and outcomes of osteoporotic fractures. *Lancet (London, England)*. 2002;359:1761-1767.
 27. 令和 3 年版高齢社会白書. 内閣府ホームページ2021.
 28. Maclure M. The case-crossover design: a method for studying transient effects on the risk of acute events. *American journal of epidemiology*. 1991;133:144-153.
 29. Maclure M, Mittleman MA. Should we use a case-crossover design? *Annual review of public health*. 2000;21:193-221.
 30. Mittleman MA, Maclure M, Tofler GH, Sherwood JB, Goldberg RJ, Muller JE. Triggering of acute myocardial infarction by heavy physical exertion. Protection against triggering by regular exertion. Determinants of Myocardial Infarction Onset Study Investigators. *N Engl J Med*. 1993;329:1677-1683.
 31. Mittleman MA, Maclure M, Sherwood JB, et al. Triggering of Acute Myocardial Infarction Onset by Episodes of Anger. *Circulation*. 1995;92:1720-1725.
 32. Muller JE, Mittleman MA, Maclure M, Sherwood JB, Tofler GH. Triggering myocardial infarction by sexual activity. Low absolute risk and prevention by regular physical exertion. Determinants of Myocardial Infarction Onset

- Study Investigators. *JAMA*. 1996;275:1405-1409.
33. Mittleman MA, Mintzer D, Maclure M, Tofler GH, Sherwood JB, Muller JE. Triggering of myocardial infarction by cocaine. *Circulation*. 1999;99:2737-2741.
 34. Mostofsky E, Maclure M, Sherwood JB, Tofler GH, Muller JE, Mittleman MA. Risk of acute myocardial infarction after the death of a significant person in one's life: the Determinants of Myocardial Infarction Onset Study. *Circulation*. 2012;125:491-496.
 35. Carracedo-Martínez E, Taracido M, Tobias A, Saez M, Figueiras A. Case-crossover analysis of air pollution health effects: a systematic review of methodology and application. *Environ Health Perspect*. 2010;118:1173-1182.
 36. Kwon H-J, Cho S-H, Nyberg F, Pershagen G, et al. Effects of Ambient Air Pollution on Daily Mortality in a Cohort of Patients with Congestive Heart Failure. *Epidemiology*. 2001;12:413-419.
 37. Consiglio GP, Burden AM, Maclure M, McCarthy L, Cadarette SM. Case-crossover study design in pharmacoepidemiology: systematic review and recommendations. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2013;22:1146-1153.
 38. Ki M, Park T, Yi SG, Oh JK, Choi B. Risk analysis of aseptic meningitis after measles-mumps-rubella vaccination in Korean children by using a case-crossover design. *Am J Epidemiol*. 2003;157:158-165.
 39. Wang PS, Schneeweiss S, Glynn RJ, Mogun H, Avorn J. Use of the case-crossover design to study prolonged drug exposures and insidious outcomes. *Annals of epidemiology*. 2004;14:296-303.
 40. Suissa S. The case-time-control design. *Epidemiology*. 1995;6:248-253.
 41. Hallas J, Pottegård A, Wang S, Schneeweiss S, Gagne JJ. Persistent User Bias in Case-Crossover Studies in Pharmacoepidemiology. *American journal of epidemiology*. 2016;184:761-769.
 42. Bykov K, Wang SV, Hallas J, Pottegård A, Maclure M, Gagne JJ. Bias in

- case-crossover studies of medications due to persistent use: A simulation study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2020;29:1079-1085.
43. Takkouche B, Montes-Martinez A, Gill SS, Etminan M. Psychotropic medications and the risk of fracture: a meta-analysis. *Drug safety.* 2007;30:171-184.
 44. Leach MJ, Pratt NL, Roughead EE. Psychoactive medicine use and the risk of hip fracture in older people: a case-crossover study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2015;24:576-582.
 45. Bolton JM, Morin SN, Majumdar SR, et al. Association of Mental Disorders and Related Medication Use With Risk for Major Osteoporotic Fractures. *JAMA Psychiatry.* 2017;74:641-648.
 46. Obayashi K, Araki T, Nakamura K, et al. Risk of falling and hypnotic drugs: retrospective study of inpatients. *Drugs R D.* 2013;13:159-164.
 47. Ensrud KE. Epidemiology of fracture risk with advancing age. *The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences.* 2013;68:1236-1242.
 48. Lee SH, Hsu WT, Lai CC, et al. Use of antipsychotics increases the risk of fracture: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2017;28:1167-1178.
 49. Khanassov V, Hu J, Reeves D, van Marwijk H. Selective serotonin reuptake inhibitor and selective serotonin and norepinephrine reuptake inhibitor use and risk of fractures in adults: A systematic review and meta-analysis. *International journal of geriatric psychiatry.* 2018;33:1688-1708.
 50. Wu Q, Bencaz AF, Hentz JG, Crowell MD. Selective serotonin reuptake inhibitor treatment and risk of fractures: a meta-analysis of cohort and case-control studies. *Osteoporos Int.* 2012;23:365-375.
 51. Moura C, Bernatsky S, Abrahamowicz M, et al. Antidepressant use and 10-year incident fracture risk: the population-based Canadian Multicentre

- Osteoporosis Study (CaMoS). *Osteoporos Int.* 2014;25:1473-1481.
52. Wu Q, Qu W, Crowell MD, Hentz JG, Frey KA. Tricyclic antidepressant use and risk of fractures: a meta-analysis of cohort and case-control studies. *J Bone Miner Res.* 2013;28:753-763.
 53. Donnelly K, Bracchi R, Hewitt J, Routledge PA, Carter B. Benzodiazepines, Z-drugs and the risk of hip fracture: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2017;12:e0174730.
 54. Xing D, Ma XL, Ma JX, Wang J, Yang Y, Chen Y. Association between use of benzodiazepines and risk of fractures: a meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2014;25:105-120.
 55. von Elm E, Altman DG, Egger M, et al. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Epidemiology.* 2007;18:800-804.
 56. 厚生労働省. レセプト情報・特定健診等情報の提供に関するホームページ 2021. https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/iryuuhoken/reeseputo/index.html.
 57. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis.* 1987;40:373-383.
 58. Quan H, Sundararajan V, Halfon P, et al. Coding algorithms for defining comorbidities in ICD-9-CM and ICD-10 administrative data. *Med Care.* 2005;43:1130-1139.
 59. Sundararajan V, Henderson T, Perry C, Muggivan A, Quan H, Ghali WA. New ICD-10 version of the Charlson comorbidity index predicted in-hospital mortality. *J Clin Epidemiol.* 2004;57:1288-1294.
 60. ICD-10 Version:2019. <https://icd.who.int/browse10/2019/en>.
 61. Whocc. WHOCC - ATC/DDD Index. 2021.
 62. Vines SK, Farrington CP. Within-subject exposure dependency in case-

- crossover studies. *Statistics in medicine*. 2001;20:3039-3049.
63. Shen C, Chen F, Zhang Y, Guo Y, Ding M. Association between use of antiepileptic drugs and fracture risk: a systematic review and meta-analysis. *Bone*. 2014;64:246-253.
 64. Shiek Ahmad B, Hill KD, O'Brien TJ, Gorelik A, Habib N, Wark JD. Falls and fractures in patients chronically treated with antiepileptic drugs. *Neurology*. 2012;79:145-151.
 65. Lee RH, Lyles KW, Colon-Emeric C. A review of the effect of anticonvulsant medications on bone mineral density and fracture risk. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2010;8:34-46.
 66. Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Fracture risk associated with parkinsonism and anti-Parkinson drugs. *Calcif Tissue Int*. 2007;81:153-161.
 67. Cizza G, Primma S, Coyle M, Gourgiotis L, Csako G. Depression and osteoporosis: a research synthesis with meta-analysis. *Horm Metab Res*. 2010;42:467-482.
 68. Mezuk B, Eaton WW, Golden SH, Wand G, Lee HB. Depression, antidepressants, and bone mineral density in a population-based cohort. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2008;63:1410-1415.
 69. Torsney KM, Noyce AJ, Doherty KM, Bestwick JP, Dobson R, Lees AJ. Bone health in Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014;85:1159-1166.
 70. Kalilani L, Asgharnejad M, Palokangas T, Durgin T. Comparing the Incidence of Falls/Fractures in Parkinson's Disease Patients in the US Population. *PLoS One*. 2016;11:e0161689.
 71. Tolppanen AM, Lavikainen P, Soininen H, Hartikainen S. Incident hip fractures among community dwelling persons with Alzheimer's disease in a Finnish nationwide register-based cohort. *PLoS One*. 2013;8:e59124.
 72. Zhao Y, Shen L, Ji HF. Alzheimer's disease and risk of hip fracture: a meta-

analysis study. *TheScientificWorldJournal*. 2012;2012:872173.

73. Farlow MR, Shamliyan TA. Benefits and harms of atypical antipsychotics for agitation in adults with dementia. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2017;27:217-231.
74. Arai H, Nakamura Y, Taguchi M, et al. Mortality risk in current and new antipsychotic Alzheimer's disease users: Large scale Japanese study. *Alzheimers Dement*. 2016;12:823-830.
75. かかりつけ医のための B P S D に対応する向精神薬使用ガイドライン.
<https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000135953.html>.
76. Iwagami M, Aoki K, Akazawa M, et al. Task force report on the validation of diagnosis codes and other outcome definitions in the Japanese receipt data (in Japanese). *Jpn. J. Pharmacoepidemiol*. 2018;23:95-146.
77. Secora A, Alexander GC, Ballew SH, Coresh J, Grams ME. Kidney function, polypharmacy, and potentially inappropriate medication use in a community-based cohort of older adults. *Drugs & aging*. 2018;35:735-750.
78. Suzuki Y, Sakakibara M, Shiraishi N, Hirose T, Akishita M, Kuzuya M. Prescription of potentially inappropriate medications to older adults. A nationwide survey at dispensing pharmacies in Japan. *Archives of gerontology and geriatrics*. 2018;77:8-12.
79. Maust DT, Gerlach LB, Gibson A, Kales HC, Blow FC, Olfson M. Trends in central nervous system-active polypharmacy among older adults seen in outpatient care in the United States. *JAMA internal medicine*. 2017;177:583-585.
80. Kantor ED, Rehm CD, Haas JS, Chan AT, Giovannucci EL. Trends in prescription drug use among adults in the United States from 1999-2012. *JAMA*. 2015;314:1818-1831.
81. Hyttinen V, Jyrkka J, Valtonen H. A systematic review of the impact of potentially inappropriate medication on health care utilization and costs

- among older adults. *Med Care*. 2016;54:950-964.
82. Harrison SL, Kouladjian O'Donnell L, Bradley CE, et al. Associations between the Drug Burden Index, potentially inappropriate medications and quality of life in residential aged care. *Drugs & aging*. 2018;35:83-91.
 83. Lau DT, Kasper JD, Potter DE, Lyles A, Bennett RG. Hospitalization and death associated with potentially inappropriate medication prescriptions among elderly nursing home residents. *Arch Intern Med*. 2005;165:68-74.
 84. Thorell K, Ranstad K, Midlov P, Borgquist L, Halling A. Is use of fall risk-increasing drugs in an elderly population associated with an increased risk of hip fracture, after adjustment for multimorbidity level: a cohort study. *BMC geriatrics*. 2014;14:131.
 85. Park HY, Kim S, Sohn HS, Kwon JW. The association between polypharmacy and hip fracture in osteoporotic women: a nested case-control study in South Korea. *Clinical drug investigation*. 2019;39:63-71.
 86. Pan HH, Li CY, Chen TJ, Su TP, Wang KY. Association of polypharmacy with fall-related fractures in older Taiwanese people: age- and gender-specific analyses. *BMJ Open*. 2014;4:e004428.
 87. Aspinall SL, Springer SP, Zhao X, et al. Central nervous system medication burden and risk of recurrent serious falls and hip fractures in veterans affairs nursing home residents. *J Am Geriatr Soc*. 2019;67:74-80.
 88. Gray SL, Marcum ZA, Dublin S, et al. Association Between Medications Acting on the Central Nervous System and Fall-Related Injuries in Community-Dwelling Older Adults: A New User Cohort Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2020;75:1003-1009.
 89. Pratt NL, Ramsay EN, Kalisch Ellett LM, Nguyen TA, Barratt JD, Roughead EE. Association between use of multiple psychoactive medicines and hospitalization for falls: retrospective analysis of a large healthcare claim database. *Drug safety*. 2014;37:529-535.

90. Shuto H, Imakyure O, Matsumoto J, et al. Medication use as a risk factor for inpatient falls in an acute care hospital: a case-crossover study. *Br J Clin Pharmacol.* 2010;69:535-542.
91. Park H, Satoh H, Miki A, Urushihara H, Sawada Y. Medications associated with falls in older people: systematic review of publications from a recent 5-year period. *European journal of clinical pharmacology.* 2015;71:1429-1440.
92. Huang AR, Mallet L, Rochefort CM, Eguale T, Buckeridge DL, Tamblyn R. Medication-related falls in the elderly: causative factors and preventive strategies. *Drugs & aging.* 2012;29:359-376.
93. Nurminen J, Puustinen J, Piirtola M, Vahlberg T, Kivela SL. Psychotropic drugs and the risk of fractures in old age: a prospective population-based study. *BMC Public Health.* 2010;10:396.
94. Woolcott JC, Richardson KJ, Wiens MO, et al. Meta-analysis of the impact of 9 medication classes on falls in elderly persons. *Arch Intern Med.* 2009;169:1952-1960.
95. Ziere G, Dieleman JP, Hofman A, Pols HA, van der Cammen TJ, Stricker BH. Polypharmacy and falls in the middle age and elderly population. *Br J Clin Pharmacol.* 2006;61:218-223.
96. Lai SW, Lin CL, Chen WC, Liao KF. Correlation Between Use of Zopiclone and Risk of Hip Fracture in Elderly Adults: A Case-Control Study in Taiwan. *J Am Geriatr Soc.* 2015;63:2534-2537.
97. Hung SC, Lin CH, Hung HC, Lin CL, Lai SW. Use of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors and Risk of Hip Fracture in the Elderly: A Case-Control Study in Taiwan. *Journal of the American Medical Directors Association.* 2017;18:350-354.
98. Boudreau RM, Hanlon JT, Roumani YF, et al. Central nervous system medication use and incident mobility limitation in community elders: the Health, Aging, and Body Composition study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.*

- 2009;18:916-922.
99. de Groot MC, Candore G, Uddin MJ, et al. Case-only designs for studying the association of antidepressants and hip or femur fracture. *Pharmacoepidemiology and drug safety*. 2016;25 Suppl 1:103-113.
 100. Greenhalgh T, Stramer K, Bratan T, Byrne E, Russell J, Potts HW. Adoption and non-adoption of a shared electronic summary record in England: a mixed-method case study. *BMJ*. 2010;340:c3111.
 101. Munck LK, Hansen KR, Molbak AG, Balle H, Kongsgren S. The use of shared medication record as part of medication reconciliation at hospital admission is feasible. *Danish medical journal*. 2014;61:A4817.
 102. Munck LK, Hansen KR, Mølbak AG, Balle H, Kongsgren S. The use of shared medication record as part of medication reconciliation at hospital admission is feasible. *Danish medical journal*. 2014;61:A4817.
 103. nhs_sps. Polypharmacy, oligopharmacy & deprescribing: resources to support local delivery. 2020.
 104. 厚生労働省. マイナンバーカードの保険証利用について 2021. https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_08277.html.

発表論文

Central Nervous System Agent Classes and Fragility Fracture Risk among Elderly Japanese Individuals in a Nationwide Case-Crossover Design Study.

Eri Ohara, Yoshinori Bando, Tomoji Yoshida, Masaki Ohara, Yutaka Kirino, and Naomi Iihara
Biological and Pharmaceutical Bulletin; 43(2), 340–347 (2020)

Fracture risk increased by concurrent use of central nervous system agents in older people: Nationwide case-crossover study.

Eri Ohara, Yoshinori Bando, Tomoji Yoshida, Masaki Ohara, Yutaka Kirino, and Naomi Iihara
Research in Social and Administrative Pharmacy; 17(6):1181-1197 (2021)

謝辞

本論文作成と研究の遂行にあたり御指導，ご鞭撻を賜り，研究のみならず人生における教訓を与えて下さった本学医療薬学講座 教授，飯原なおみ先生に心より御礼申し上げます。本論文を査読していただき，御助言を賜りました本学医療薬学講座 教授，二宮昌樹先生，同教授，芳地一先生，衛生薬学講座 教授，野地裕美先生，ならび近畿大学薬学部 教授，細見光一先生に心より感謝いたします。学部生の折から一方ならぬご支援を賜りました本学解析化学講座 教授，山口健太郎先生に心より御礼申し上げます。本研究を進めるにあたり，多大なる御尽力を頂きました共同研究者である，元本学保健福祉学部 教授，坂東義教先生，本学 保健福祉学部 教授，吉田知司先生，綾川町国民健康保険陶病院 院長，大原昌樹先生，本学薬学部 教授，桐野豊先生に心より厚く御礼申し上げます。

また，地域医療を支える臨床薬剤師としての視点を与えてくださった，有限会社正木薬局 代表取締役，正木浩二先生ならびに正木薬局の皆様，心より御礼申し上げます。和やかな雰囲気を出し，研究への刺激も与えてくださった本学医療薬学講座の皆様，折に触れて励まして下さった本学大学院の先輩，同期，後輩の皆様，心より御礼申し上げます。離れていても心の支えとなってくれる青春時代の友人たちに感謝いたします。

薬剤師としてのあり方を背中で見せてくれた父に，遠路遥々泊まり込みで家事育児を助けに来てくれた母に感謝します。私の可能性を信じ，学ぶことを後押ししてくれた二人の祖母に感謝いたします。いつも私たち家族を優しく見守ってくださる義父母に感謝いたします。どんな時にも生きる喜びを与えてくれる二人の子供たちと，小さな四つ足の家族たち，そして常に私を尊重してくれる我慢強い夫に，心からの愛と感謝をささげます。

以上，この場を借りて御礼申し上げますとともに，皆様のご健康とご多幸を心よりお祈りいたします。

2021年 初秋