

博士論文の要旨及び審査結果の要旨

氏名	加瀬 真弓
学位	博士 (医学)
学位記番号	新大院博 (医) 第 1124 号
学位授与の日付	令和5年3月23日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
博士論文名	Relation of medical therapy and long-term care insurance and comorbidity in elderly patients with heart failure with systolic dysfunction. (左室収縮機能低下を伴う高齢心不全患者における薬物療法と介護保険と併存疾患の関連)
論文審査委員	主査 教授 中村 和利 副査 教授 川島 寛之 副査 講師 金子 佳賢

博士論文の要旨

背景

左室壁運動の低下を伴う心不全患者においては、ベータ遮断薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬 (ACEi) /アンジオテンシン受容体阻害薬 (ARB)、ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬 (MRA) などのガイドラインに推奨された薬物療法 (GDMT) を行うことで生命予後改善と QOL の向上が得られることが示されている。しかし同様の患者における薬物治療内容は必ずしも GDMT に沿っていない。

目的

申請者らは、高齢の左室壁運動を伴う心不全患者において、心不全治療薬の処方パターンと、介護保険認定や併存疾患の特徴を調査することを目的とした。

方法

本研究は新潟市内7病院の医療記録を参照した他施設共同観察研究である。対象は65歳以上で、2011年1月から2016年12月の間に心エコーが行われており、かつ左室駆出率が50%未満の患者1296例(年齢中央値:78歳、男性63.8%、左室駆出率中央値40%)とした。また介護保険認定を受けている患者は脆弱や障害を有するとみなした。患者の併存疾患評価はCharlson comorbidity index (CCI)を用いた。GDMTの定義は、ベータ遮断薬、ACEi/ARB、MRAなど、予後改善が期待される薬物療法の導入と定義した。ポリファーマシーは1日の内服薬剤の種類が5剤以上と定義した。

結果

対象患者においてGDMTの処方率は不十分であった(ACEi 27.0%、ARB 30.1%、ベータ遮断薬 54.1%、MRA 41.9%)。介護保険認定は、これら全薬剤の処方率の低さと独立して関連していた(ACEi/ARB: OR 0.591; 95% CI 0.449-0.778, $p=0.001$ 、ベータ遮断薬: OR 0.698; 95% CI 0.529-0.920, $p<0.001$ 、MRA: OR 0.743; 95% CI 0.560-0.985)。また介護保険認定を受けている患者は、ポリファーマシーとなる傾向があり、かつ処方されている利尿薬の量が多かった。

考察

高齢の左室収縮脳低下を伴う心不全患者において、介護保険認定として示した脆弱性および障害は、ACEi/ARB、ベータ遮断薬およびMRAの処方率の低さと独立して関連していた。今までのGDMTの根拠となった臨床試験は、申請者らの研究対象よりも、若年で脆弱性や障害がなく、併存疾患の少ない集団を対象としているものの、申請者らが示した関連性はこれらの臨床試験結果を部分的に裏付ける結果となった。今回対象としたような脆弱な高齢患者において、ポリファーマシーが比較的多いことは、対象者らの全身状態が深刻であることを示唆している。したがって、患者と医師の間で予後や治療目標に関する意思決定を詳しく行う必要性が強調された。

一般に、高齢者に対する薬物投与は、生理学的な加齢に伴う薬力学的変化、薬物副作用のリスク、患者の脆弱性、介護者の負担を考慮し、慎重に選択されなければならない。最近の大規模試験では、加齢に伴いGDMTに含まれる心不全治療薬の処方が減ることが示されているが、原因として併存疾患の割合が大きいことが推測されてきた。これらの先行研究とは対比的に、申請者らは非心臓合併症の重症度をCCIを用いて正確に評価を行った。高齢者では、単一の疾患よりも複数の疾患を併存することが多く、80歳以上の80%以上が2つ以上の慢性疾患を持ち、85歳以上では54%が4つ以上の慢性疾患を持つとされる。併存疾患の種類や組み合わせによっては、基礎疾患の適切な治療がさらに困難となると予測された。

脆弱で障害を伴う高齢者は非常に多いが、脆弱性や障害は患者の予後の悪化と関連しており、これもGDMTの処方率の低さの一因となっている可能性がある。日本の介護認定は身体機能障害、認知障害、社会的孤立を評価するツールとなりうるが過去に報告されているため、今回申請者らは介護認定を脆弱と障害のマーカーとして扱った。脆弱で障害を持つ患者においてGDMTが十分に行われていない理由としては、医師側が「介護認定を受けるような患者は薬物療法に対して副作用が出やすく、期待した治療効果が得られにくい」という認識をしていると考えられる。さらに、「現在の処方で臨床的に安定している」、「当該患者にとって、すでに最大容量を処方している」と担当医が認識している可能性も推測する。脆弱な高齢患者に対する処方内容を過去から更新せず処方し続けていけばACEi/ARB、ベータ遮断薬、MRAの処方率は低下する可能性がある。

加齢は平等に起きるが、健康問題や精神的問題は等しく生じるものでなく、年齢が健康問題、精神的問題を予測するわけではない。脆弱な集団の特性は、注意深いフォローアップと治療の最適化の努力の必要性を示している。重要なことは、介護認定がACEi/ARB、ベータ遮断薬、MRAの処方率の低さと独立して関連していることが明らかになったことである。これらの特徴を認識することは、適切なGDMTを含む心不全の臨床ケアの改善につながる可能性があり、今後は脆弱な高齢患者の治療方法についての前向き研究が必要である。

心不全患者では、臨床のガイドラインで、生命予後改善とQOLの向上のために多剤併用を推奨しているが、その上で心不全と心不全以外の疾患の両方に対し投薬を行えば容易にポリファーマシーとなりうる。しかし、多併存疾患を背景にもつ高齢者は、そもそも、過去の多くの臨床試験の対象外である。そもそもポリファーマシーの定義は、高齢の心不全患者向けに定められたものではないため、高齢心不全患者の薬物負担を有意義に表現し、適切な薬物治療を促進するためには、新しい定義が必要と考える。申請者らが示したように、重度の併存疾患を持つ患者にとって多剤併用やポリファーマシーはほぼ不可避である。興味深いことに、介護保険認定患者は、GDMTの処方率が低いにもかかわらず、多くの薬剤を処方されていた。この結果は、脆弱な高齢者における健康の優先順位の違いによって部分的に説明できる。患者が単なる延命よりも症状のコントロールや日常生活動作の維持、QOLの向上を望む場合、医師は必ずしも予後の改善を重視し、「余命」のみならず「健康寿命」を重視した選択をすることは限らないと予測された。介護保険認定患者において利尿剤の高い使用率が観察されたが、これは症状の緩和を優先していることを示唆している可能性があった。これは高齢化社会では予期しないことであり、これらの知見は、患者と医師が頻繁にコミュニケーションをとりながら集学的な介入を行うことが好ましいことを示唆している。

結論

心不全患者のGDMTは必ずしも容易ではなく、その原因の一つは、患者が背景としてもつ脆弱さにある。そのような集団において、各患者にとっての好ましい心不全治療を見定めるためには、医師と患者がよく意思疎通を行うことが必要である。

審査結果の要旨

左室壁運動低下を伴う心不全患者においてはガイドラインの薬物療法（GDMT）を行うことが推奨されるが、医療現場では必ずしもガイドラインに沿った治療は行われていない。本研究はそのような患者における心不全治療薬の処方パターン、介護保険認定、併存疾患の特徴を明らかにすることを目的とした。対象は新潟市内7病院の65歳以上で左室駆出率が50%未満の患者であった。調査内容は、介護保険認定、併存疾患(Charlson comorbidity index:CCI)、ポリファーマシー(5剤/日以上)であった。GDMTとは、ベータ遮断薬、ACEi/ARB、MRAの薬物療法である。GDMTの処方率はベータ遮断薬 54.1%、ACEi 27.0%、ARB 30.1%、MRA 41.9%であった。介護保険認定者のベータ遮断薬のオッズ比(OR)は0.698、ACEi/ARBのORは0.591、MRAのORは0.743と、介護保険認定者のGDMT処方率は非認定者と比較していずれも有意に低かった。また、介護保険認定はポリファーマシーと関連していた。結論として、心不全患者のGDMT処方率は低く、その重要な関連要因は患者のフレイルである。このような状況においてはGDMTの処方率を改善することは容易ではないため、医師と患者がよく意思疎通を行うことが重要である。本研究は、心不全治療の改善に資するエビデンスを提供した点に学位論文としての価値を認める。