

<研究課題>

多剤処方が地域在住高齢者の身体機能・認知機能・精神的健康状態に及ぼす影響

代表研究者 東京都健康長寿医療センター研究所 研究部長 石崎達郎

共同研究者 東京都健康長寿医療センター研究所 研究員 吉田祐子

【まとめ】地域在住高齢者（平均年齢 76.8 歳、男性 47.2%）を対象に、多剤処方が心身の健康状態（握力、歩行速度、認知機能、精神的健康状態）と関連するかどうか検討した。多変量ロジスティック回帰分析の結果、性別・年齢・慢性疾患数の影響を調整しても、多剤処方（基準：薬剤なし）は握力低値（5～9 種類：オッズ比 1.43、10 種類以上：オッズ比 1.90、 $P<0.05$ ）、精神的健康状態不良（10 種類以上：オッズ比 1.76、 $P<0.05$ ）と有意に関連していた。

1. 研究の目的

高齢者、特に 75 歳以上の後期高齢者は複数の慢性疾患を抱えている者が多く、多剤処方の者が多い。多剤処方は、薬剤有害事象の発生リスクを高めるため、その対策は高齢者医療における優先課題である。

多剤処方による有害事象発生に関する研究は、健康アウトカムとして合併症や老年症候群の発生を捉えており、生活機能や認知機能、精神的健康状態に対する検討は十分ではない。多剤処方の高齢者の心身への影響に関する研究報告は、海外では、フレイルや歩行機能、栄養状態などの報告があるが、わが国のエビデンスは乏しい。

後期高齢者が増加するわが国では、生活機能や QOL を重視した高齢者医療・福祉が必要であり、高齢者糖尿病診療ガイドライン 2017（日本糖尿病学会・日本老年医学会、2017）は、患者の生活機能や認知機能を評価し、患者の特性に適した治療戦略の策定を示してい

る。高齢者診療においては生活機能・QOL が重視されており、多剤処方による生活機能や認知機能、精神的健康状態への影響を評価・検討することは、安全な医薬品使用のあり方を検討する際に必要不可欠である。そこで本研究は、地域在住高齢者を対象に処方薬剤情報と心身の健康状態に関する情報を分析し、多剤処方が心身の健康状態と関連しているかどうか検討することを目的とする。

2. 研究の方法・経過

2-1 対象者

本研究の対象者は、関東（板橋区・西多摩地区）と関西（伊丹市・朝来市）で実施した健康長寿研究（SONIC（Septuagenarians, Octogenarians, Nonagenarians Investigation with Centenarians）研究）のベースライン調査参加者（70 歳群：70±1 歳、80 歳群：80±1 歳、90 歳群：90±1 歳）である。

2-2 使用した変数

参加者が持参したお薬手帳や薬剤情報提供書等から薬剤に関する情報を収集し、内服薬に限定して薬剤種類数を数え、内服薬なし（0 種類）、1～4 種類、5～9 種類、10 種類以上に区分した。

健康状態は、身体機能として握力と歩行速度、認知機能、精神的健康状態を用いた。握力と歩行速度の状況は、Asian Working Group for Sarcopenia の基準（Chen LK, et al. JAMDA 2014;15:95-101）を用いて、握力は男性 26kg 未満、女性は 18kg 未満、歩行速度は男女とも

に0.8m/分未満の場合に、それぞれ握力(低値)、歩行速度(低値)とした。認知機能は Montreal Cognitive Assessment 日本語版 (MoCa-J) を用い、25 点以下を軽度認知機能障害(あり)とした。精神的健康状態は世界保健機関が作成した WHO-5 精神的健康状態表を用い、得点 12 点以下を精神的健康状態(不良)とした。

2-3 分析方法

本研究において薬剤種類数と各種健康状態との関連を分析する際、調整変数として年齢階級、性別、慢性疾患数を用いた多変量ロジスティック回帰分析を実施した。本研究において、有意水準は5%(両側)とした。

2-4 倫理的配慮

本研究は、所属研究機関の研究倫理委員会の承認を得て実施した。文部科学省・厚生労働省「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に基づいて研究を実施し、参加者から文書による説明と同意を受けた。参加者はフレイル状態にある者が多いため、調査会場では調査開始直前の体調チェック、調査中は体調変化の早期発見と事故防止に最大限の注意を払った。

3. 研究の成果

3-1 対象者の特徴

分析対象者は2,243人で、男性47.2%、平均年齢76.8(標準偏差6.8)歳であった。年齢階級の内訳は、70歳群44.5%、80歳群43.4%、90歳群12.1%であった。慢性疾患数は、0個25.2%、1個26.4%、2個24.7%、3個以上13.9%であった。

薬剤種類数は、平均3.7(標準偏差3.3)種類で、0種類20.8%、1~4種類44.2%、5~9種類29.0%、10種類以上6.0%であった。

3-2 薬剤種類数と握力

握力は2,209人に測定し、平均22.4(標準偏差8.3)kg、握力低下者は39.3%であった。薬剤種類数4区分別にみた握力(低下)の割合(表)は、0種類が30.0%、1~4種類が36.7%、5~9種類が46.0%、10種類以上が58.0%であり、薬剤種類数が増えるにつれて握力低下の割合は高くなっていた。多変量ロジスティック回帰分析において、性別・年齢・慢性疾患数の影響を調整しても、薬剤種類数が5~9種類群(オッズ比1.43、P=0.013)、10種類以上群(オッズ比1.90、P=0.004)では、0種類群と比べて握力測定値は有意に低かった。

3-3 薬剤種類数と歩行速度

歩行速度は2,178人で評価可能であり、平均0.91(0.23)m/分、歩行速度(低下)者は33.1%であった。薬剤種類数4区分別にみた歩行速度低下者の割合(表)は、0種類が31.3%、1~4種類が28.9%、5~9種類が37.8%、10種類以上が47.6%で、服薬があった者の中では、薬剤種類数が増えるにつれて歩行速度低下の割合は高くなっていたが、多変量ロジスティック回帰分析の結果では、薬剤種類数と歩行速度との間に有意な関連は認められなかった。

3-4 薬剤種類数と認知機能

認知機能は2,223人で評価可能であり、平均22.1(4.2)点、軽度認知機能障害(あり)の者は全体の79.2%を占めていた。薬剤種類数4区分別にみた軽度認知機能障害ありの割合(表)は、0種類が79.5%、1~4種類が77.8%、5~9種類が79.2%、10種類以上が87.9%で、薬剤種類数と軽度認知機能障害との関連は認められなかった。多変量ロジスティック回帰分析においても、薬剤種類数と認知機能との間に有意な関連は認められなかった。

3-5 薬剤種類数と精神的健康状態

精神的健康状態は 2,224 人で評価でき、WHO-5 の値は平均 16.4 (5.0) 点、精神的健康状態 (不良) の者は 21.0%であった。薬剤種類数 4 区分別にみた精神的健康状態 (不良) の割合 (表) は、0 種類が 18.8%、1~4 種類が 19.6%、5~9 種類が 23.0%、10 種類以上が 29.1%であり、薬剤種類数が増えるにつれて精神的健康状態 (不良) の割合は高くなっていった。多変量ロジスティック回帰分析では、性別・年齢・慢性疾患数の影響を調整しても、薬剤種類数が 0 種類群を基準とすると、10 種類以上群で有意に精神的健康状態 (不良) が多かった (オッズ比 1.76、P=0.013)。

4. 今後の課題

4-1 多剤処方の定義

多剤処方の定義 (Masnoon, et al. BMC Geriatr 2017;17:230) は、5 剤以上、または、0~4 剤/5~9 剤/10 剤以上などがわが国で用いられており、海外で歩行機能低下や認知機能障害への多剤処方の影響を検討した研究では、多剤処方を 5 剤以上と定義した報告もあるが (Langeard A, et al. Front Pharmacol 2016;7:296)、国内外において統一された定義は無いことから、多剤処方の定義を検討する必要がある。

4-2 薬剤種類数と各種健康指標との関連

①身体機能：握力と歩行速度

握力と歩行速度は健康アウトカムと関連することが多数報告されているが (Cooper R, et al. BMJ 2010;341:c4467)、歩行速度の評価が可能な者は歩行可能な程度の健康状態にある者に限定される点に注意が必要である。

今回の分析では、握力は有意差があり、歩行速度では差が出なかった点については、今後の課題であり、今後は、他の身体機能関連

指標 (筋力、バランス、総合力等) についても関連を検討する必要がある。その際、運動機能のどの部分に多剤が影響するのか明確にする必要がある。

②認知機能

本研究では認知機能評価に MoCA-J を用い、カットオフ値 25/26 点としたところ、対象者の約 8 割が軽度認知機能障害の疑いありという結果であった。MoCA-J のカットオフ値については再検討が必要であると考えられる。

③精神的健康状態

薬剤種類数が増えるにしたがって、抑うつ傾向者の割合は多くなったが、性・年齢・併存疾患数を調整すると 10 種類以上群においてのみ、内服薬 0 種類群よりも有意に精神的健康状態の不良な者が多かった。Holvast らが行った 60 歳以上高齢者の調査結果によると、抑うつ高齢者における服薬数は多いことが報告されており (Holvast F, et al. Fam Pract 2017;34:539-545)、同様の傾向を示していると考えられる。またこの Holvast らの研究は、抑うつ高齢患者は多剤であることに加え、抗コリン薬や鎮痛薬の慢性的な使用が多いことも報告している。他の健康アウトカムとの関連においてもそうであるが、処方薬の種類や組み合わせ、基礎疾患別にみた健康影響について検討する必要がある。

4-3 横断研究の限界

本研究は横断研究デザインであるため、因果関係を確定することはできない。逆因果 (健康状態が悪いため薬剤数が多い) の可能性も考えられることから、今後、追跡研究で得られたデータの追加分析が必要である。

5. 研究結果の公表方法

学術論文として学会誌へ投稿予定

表. 薬剤種類数と健康指標（握力、歩行速度、認知機能、精神的健康状態）との関連

		握力 (n=2,209)				歩行速度 (n=2,178)			
		低値	P-value*	オッズ比	P-value†	低値	P-value*	オッズ比	P-value†
性別	男性	29.5%	<0.001	1.00		31.8%	0.242	1.00	
	女性	48.0%		2.42	<0.001	34.2%		1.10	0.311
年齢	70 歳群	22.3%	<0.001	1.00		22.1%	<0.001	1.00	
	80 歳群	45.2%		2.82	<0.001	34.6%		1.79	<0.001
	90 歳群	81.5%		15.29	<0.001	72.5%		8.28	<0.001
慢性疾患	0 個	48.7%	<0.001	1.00		43.0%	<0.001	1.00	
	1 個	32.5%		0.99	0.933	26.2%		0.86	0.325
	2 個	36.2%		0.96	0.778	29.7%		0.91	0.524
	3 個以上	40.2%		1.00	0.993	34.2%		1.02	0.894
薬剤種類数	0 種類	30.0%	<0.001	1.00		31.3%	<0.001	1.00	
	1~4 種類	36.7%		1.24	0.108	28.9%		0.83	0.144
	5~9 種類	46.0%		1.43	0.013	37.8%		1.02	0.864
	10 種類以上	58.0%		1.90	0.004	47.6%		1.32	0.213

		軽度認知機能障害 (n=2,223)				精神的健康状態 (n=2,228)			
		あり	P-value*	オッズ比	P-value†	不良	P-value*	オッズ比	P-value†
性別	男性	81.1%	0.036	1.00		21.3%	0.671	1.00	
	女性	77.5%		0.78	0.024	20.6%		0.95	0.616
年齢	70 歳群	71.9%	<0.001	1.00		19.8%	0.474	1.00	
	80 歳群	82.6%		1.92	<0.001	22.0%		1.08	0.515
	90 歳群	93.9%		6.31	<0.001	21.5%		0.89	0.526
慢性疾患	0 個	81.6%	0.111	1.00		22.8%	0.253	1.00	
	1 個	78.5%		1.17	0.310	19.1%		0.77	0.100
	2 個	76.0%		0.90	0.499	19.4%		0.77	0.102
	3 個以上	80.6%		1.05	0.785	22.7%		0.93	0.648
薬剤種類数	0 種類	79.5%	0.067	1.00		18.8%	0.024	1.00	
	1~4 種類	77.8%		0.86	0.293	19.6%		1.04	0.773
	5~9 種類	79.2%		0.79	0.122	23.0%		1.28	0.114
	10 種類以上	87.9%		1.36	0.306	29.1%		1.76	0.013

*カイ二乗検定 †多変量ロジスティック回帰分析