

長寿医療研究開発費 2021年度 総括研究報告

薬剤のあらゆる不適正問題としてのポリファーマシーがフレイル状態の高齢者に
与える影響に関する研究（20-42）

主任研究者 溝神 文博 国立長寿医療研究センター 薬剤部（薬剤師）

研究要旨

ポリファーマシーは、フレイル同様、注目されている概念である。フレイル状態では、ポリファーマシーの割合が上昇することや長期的なポリファーマシーがフレイルを増加させること、ポリファーマシーかつフレイル状態の高齢者では入院中の薬物有害事象の発現頻度は非常に高いことが報告されているなど、フレイルとポリファーマシーは密接に関連する。一方で、ポリファーマシーは、以前は単に服用薬剤数が多いだけことを指していたが、厚生労働省の高齢者医薬品適正使用検討会において、「薬物有害事象や服薬アドヒアランスの低下、不要な処方、あるいは必要な薬が処方されないことや過量・重複投与など薬剤のあらゆる不適切な問題」がポリファーマシーと捉えるべきとしている。このような包括的概念として発展しているが、ポリファーマシーかつフレイル状態の高齢者で薬剤のあらゆる不適正問題がどの程度含まれるか今までに研究されていない。そこで本研究では、フレイル状態の高齢者でポリファーマシーを薬剤のあらゆる不適正問題と捉えた場合、どのくらい薬物関連問題が含まれるかを明らかにし、薬剤のあらゆる不適正問題としてのポリファーマシーの現状を明らかにしたい。本研究では、①ポリファーマシーに関連する薬物関連問題の整理を行う、②ポリファーマシーかつフレイル状態の高齢者での薬物関連問題の現状把握を前向きコホート研究のデータベースを対象に収集し解析し、さらにフレイル高齢者で特に問題になると予想される③薬剤起因性老年症候群の背景因子の解析を特化して行う予定である。これらの結果を踏まえた上で、ポリファーマシーかつフレイル状態の高齢者に対する薬物関連問題への予防アプローチへとつなげる。期待される成果として、ポリファーマシーに関連する薬物関連問題が日本人でどの程度発生しているかに関してこれまでの報告は少ないため全容を把握することで予防的なアプローチを行う際の手助けになると予想され、薬物療法の安全性に貢献することで、薬物有害事象の削減、服薬アドヒアランスの向上、更には医療費の抑制に貢献できるものと考ええる。

主任研究者

溝神 文博 国立長寿医療研究センター 薬剤部（薬剤師）

分担研究者

長谷川 章 国立長寿医療研究センター 薬剤部（薬剤師）

A. 研究目的

ポリファーマシーは、「Poly」+「Pharmacy」で多くの薬を示す造語である。海外では5剤以上が最も一般的な定義である。日本では2016年4月から追加された薬剤総合評価調整加算・管理料において6剤以上という定義がなされており、6剤以上をポリファーマシーとすることが多い。しかし、多くの薬を服用することにより薬物-薬物・薬物-疾患相互作用、処方複雑化、服薬アドヒアランスの低下、薬物有害事象、残薬など様々な薬物関連問題を引き起こすことが知られており、多剤併用ということ自体が問題ではなく、「問題のある処方」が見直されない結果、薬物関連問題を引き起こすことが問題である。そのため、厚生労働省 高齢者医薬品適正使用検討会が2018年に作成した「高齢者の医薬品適正使用の指針（総論編）」において、ポリファーマシーは薬物有害事象や服薬アドヒアランスの低下、不要な処方、あるいは必要な薬が処方されないことや過量・重複投与など薬剤のあらゆる不適切な問題がポリファーマシーであると定義した。

また、フレイル状態ではポリファーマシーの割合が上昇することや長期的なポリファーマシーがフレイルを増加させること、ポリファーマシーかつフレイル状態の高齢者では入院中の薬物有害事象の発現頻度が33%と非常に高いことが報告されているなど、フレイルとポリファーマシーは密接に関連する。しかし、このようなデータは海外における研究であり、とりわけ薬剤数とフレイルの関連性である。

以上の学術的背景を踏まえた上で本研究は、薬剤のあらゆる不適正問題としてのポリファーマシーの現状を明らかにした上で、予対策を研究することを目的とする。

B. 研究方法

研究背景および、これまでの研究をもとに本研究では、ポリファーマシーかつフレイル状態の高齢者で薬物有害事象を含む薬物関連問題がどの程度含まれるかを明らかにし、薬剤のあらゆる不適正問題としてのポリファーマシーの現状を明らかにするための研究を試みる。

本研究の概要として、①ポリファーマシーに関連する薬物関連問題の調査、②薬剤のあらゆる不適切問題としてのポリファーマシーの現状調査、③薬剤起因性老年症候群の背景因子の解析を行う予定である。これらの結果を踏まえた上で、ポリファーマシーかつフレイル状態の高齢者に対する薬物関連問題への予防アプローチへとつなげる。

①ポリファーマシーに関連する薬物関連問題の整理

PubMedを用いて2021年1月までに発表された論文を調査した。検索時のキーワードは、「polypharmacy」を必須として、「adverse drug reaction」、「adverse drug event」。

「compliance」、「medication adherence」、「drug with the same indication」、「drug-drug interaction」、「potentially inappropriate medications」、「prescribing cascade」、「renal dysfunction」、「undernutrition」、「unknown prescription」、「under use」、

「potential prescribing omission」の計 13 ワードを AND でつなぎ検索した結果、2080 報が該当し、重複している文献を除外した 1,828 報を対象とした。

②薬剤のあらゆる不適切問題としてのポリファーマシーの現状調査

まず本調査において、特に慎重な投与を要する薬物の使用 PIMs の割合、同種同効薬の重複投与、腎機能低下時の薬物投与、薬物相互作用の発生割合を調査することとした。国立長寿医療研究センター、金沢医療センター、東名古屋病院に研究協力を依頼し、2017 年 6 月 1 日から 2017 年 6 月 30 日の期間中に選択基準、除外基準により採択された患者を対象とし調査を行った。

③薬剤起因性老年症候群の背景因子の解析

機械学習を用いた薬物有害事象の発生予測 予備研究

本研究では、ポリファーマシー対策チームのデータを用いて薬物有害事象の発生予測のためのアルゴリズム構築を行うことを目的として予備研究を行った。まず、発生頻度が比較的高い低血圧症を予測する 2 値分類器を構築し、Leave One Out による評価を行う。分類器として連続値、離散値、欠損値をそのまま扱える決定木(C4.5)、XGBoost、RIPPER、識別パターン発見子法を用いた連関分類器を用いる。また、後 3 者で得られた規則の妥当性について、医療的見地から議論する。

決定木 (C4.5) による分類とは、C4.5[Quinlan 93]は ID3 のアルゴリズムを拡張した決定木生成のアルゴリズムである。C4.5 では欠損値・離散値・連続値を保有するデータをそのまま扱え、得られた木は人間にとって理解しやすい構造である。

XGBoost [Chen 16] は GBDT (Gradient Boosting Decision Tree) の実装の一つであり、高い精度を持つモデルとして人気がある。GBDT では決定木を複数作成し、2 つ目以降の木は前の決定木の予測値の差に対して学習を行うことで決定木を構築していく。

RIPPER (Repeated Incremental Pruning to Produce Error Reduction) [Cohen 95] は規則の成長・枝刈り・最適化の 3 段階の工程で規則を作成するアルゴリズムである。

ECHO (Exhaustive Covering in Hybrid Domain) は頻出パターン発見子法である FP-growth を拡張し、連続値・離散値を同時に扱うようにした識別パターン発見子法である。

④降圧薬減薬による効果解析 (ロコモフレイルセンターデータベース解析)

2016 年 3 月から 2019 年 7 月において、ロコモフレイルセンターの初診から 1 年間に、フレイル状態が改善あるいは、健常状態を維持し、降圧薬を減薬した 9 人および継続した 23 人を対象とした後方視的カルテ調査を行った。対象患者は、医師、栄養士、理学療法士、薬剤師、およびソーシャルワーカーによる多職種による介入が行われていた。基本チェックリスト (日常生活関連動作、運動器の機能、栄養状態、口腔機能、閉じこもり、認知機能、抑うつ気分、および合計点数)、転倒リスク点数、Short Physical Performance Battery (SPPB) (バランス点数、歩行速度点数、椅子立ち上がり点数、および合計点数)、体重、および骨格筋指数 (SMI) をフレイルの指標として初診から 1 年間の変動を調査した。

(倫理面への配慮)

研究課題ごとに必要に応じて倫理・利益相反委員会に申請を行い、個人情報保護に配慮し行った。なお、本研究を遂行するにあたり「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」を遵守した。(該当受付番号：1344、1504)

C. 研究結果

①ポリファーマシーに関連する薬物関連問題の整理

1,828 報のうち、「adverse drug reaction」に該当する報告は 52 報、「adverse drug event」に該当する報告は 604 報、「compliance」に該当する報告は 467 報、「medication adherence」に該当する報告は 448 報、「drug with the same indication」に該当する報告は 23 報、「drug-drug interaction」に該当する報告は 143 報、「potentially inappropriate medications」に該当する報告は 8 報、「prescribing cascade」に該当する報告は 16 報、「renal dysfunction」に該当する報告は 17 報、「undernutrition」に該当する報告は 10 報、「unknown prescription」に該当する報告は 31 報、「under use」に該当する報告は 3 報、「potential prescribing omission」に該当する報告は 6 報であった。このうち、「adverse drug reaction」および「adverse drug」に該当する項目について、表題、要約、および本文から review article および meta-analysis を除外し、内容の妥当性を考慮したところ、「adverse drug reaction」に該当する報告は 52 報中 38 報が除外され、計 14 報、「adverse drug」event」に該当する報告は 604 報中 477 報が除外され、計 127 報となった。「adverse drug reaction」の 14 報の内、2 報は「renal dysfunction」および 4 報は「potentially inappropriate medications」に関連する報告であった。「adverse drug」event」の 129 報の内、13 報は「drug-drug interaction」、35 報は「potentially inappropriate medications」、5 報は「renal dysfunction」、3 報は「compliance」、1 報ずつ「under use」、「potentially inappropriate medications、compliance、および drug-drug interaction」、「potentially inappropriate medications および drug-drug interaction」、「potentially inappropriate medications および renal dysfunction」、「compliance および potentially inappropriate medications」、「compliance および under use」に関連する報告が認められた。詳細は現在調査中である。

②薬剤のあらゆる不適切問題としてのポリファーマシーの現状調査

対象症例は 533 例であった。症例の基本統計量と単変量解析の結果について表 1 に示す。薬物相互作用の発生頻度は全体で、121 名 (22.7%) であった。腎機能低下に対する過量投与は、全体で 36 名 (6.8%) であった。STOPP-J 薬を 2 剤以上含む投薬は、358 名 (67.2%) であった。さらに、薬効重複は全体で 270 名 (50.7%) であった。さらに、ポリファーマシー (6 剤以上服用) 群と非ポリファーマシー (5 剤未満服用) 群の単変量解析において、年

年齢、eGFR、レセプト病名数、心不全、高血圧、難治性逆流性食道炎、薬物相互作用あり、腎機能から判断した過量投与あり、STOPP-J リスト該当薬数 2 種類以上あり、薬効重複ありにおいて有意差を認めた。

Table 1

		項目名	ポリファーマシー群(n=318)	非ポリファーマシー群(n=215)	検定
入院時	患者背景	基礎因子			
		年齢中央値（歳）	83[75-102]	81[75-98]	0.03 *
		性別（n=男性）	152	104	0.89 **
		eGFR<60中央値[<i>min-max</i>]（ <i>ml/min/1.73m²</i> ）	54.5[5.9-297]	63.4[5.5-182]	<0.001 *
		認知機能低下	74	36	0.07 **
	疾患数中央値[<i>min-max</i>]（疾患数/人）	23[1-172]	15[1-106]	<0.001 *	
	主な疾患	心不全 [†]	171	76	<0.001 **
		高血圧 [†]	158	85	0.021 **
		維持療法の必要な難治性逆流性食道炎 [†]	94	40	0.004 **
		便秘症 [†]	143	96	0.942 **
		肺炎 [†]	130	73	0.106 **
		不眠症	99	47	0.019 **
		2型糖尿病	87	36	0.004 **
	相互作用		104	17	<0.001 **
	内訳	禁忌 [†]	1	2	
		原則禁忌 [†]	0	0	
		重要な併用注意 [†]	94	11	
		併用注意 [†]	25	5	
		腎機能に対し過量投与	30	6	<0.027 **
	STOPP-J薬を2剤以上含む	272	86	<0.001 **	
	薬効重複	221	49	<0.001 **	
	主な薬効分類	降圧剤 [†]	43	3	<0.001 **
消化性潰瘍剤 [†]		40	2	<0.001 **	
その他の血液・体液用薬 [†]		32	5	<0.001 **	
糖尿病薬 [†]		29	5	0.002 **	
利尿剤 [†]		29	2	<0.001 **	
退院時以降	在院日数中央値[<i>min-max</i>]（日）	16[1-223]	14[1-335]	0.19 *	
	予定外受診の有無	100	84	0.07 **	
	救急受診の有無	14	7	0.5 **	

*Fisherの直接確率検定
 **χ²乗検定
 †症例の重複を含む
 単位は() 以外はすべて症例数

③薬剤起因性老年症候群の背景因子の解析

薬剤起因性老年症候群の発生予測を行うため、機械学習を用いて解析するための予備研究とするため当センターポリファーマシーチームのデータを用いて研究を行った。全ての患者属性を用いた場合の分類結果を表 2、薬効分類番号のみを用いた場合の分類結果を表 3 に示す。

表 2: 全ての属性を使用した場合における分類結果

分類器	XGBoost	C4.5		RIPPER		ECHO		
		枝刈りあり	枝刈りなし	枝刈りあり	枝刈りなし	I	II	III
適合率	0.136	0.625	0.250	0.500	0.000	0.116	0.125	0.086
再現率	0.400	0.333	0.400	0.200	0.000	0.333	0.333	0.200
F 値	0.203	0.435	0.308	0.286	0.000	0.172	0.182	0.120

表 3: 薬効分類番号のみを使用した場合における分類結果

分類器	XGBoost	C4.5		RIPPER		ECHO		
		枝刈りあり	枝刈りなし	枝刈りあり	枝刈りなし	I	II	III
適合率	0.167	0.625	0.240	0.571	0.400	0.194	0.240	0.450
再現率	0.200	0.333	0.400	0.267	0.133	0.933	0.400	0.600
F 値	0.182	0.435	0.300	0.364	0.200	0.322	0.300	0.514

表4 III (関連度カイ二乗値) の条件において薬効分類番号のみを使用した場合の ECHO による識別パターン				
事例数	適合率	再現率	カイ二乗値 (参考: F 値)	パターン
5	0.833	0.333	0.321 (0.476)	112, 133
3	1.000	0.200	0.200 (0.333)	112, 213, 214, 217, 218
3	0.750	0.200	0.188 (0.315)	112, 114, 214, 217
3	0.750	0.200	0.188 (0.315)	112, 114, 311
3	0.750	0.200	0.188 (0.315)	112, 214, 449
3	0.750	0.200	0.188 (0.315)	214, 217, 225, 311
2	1.000	0.133	0.133 (0.235)	114, 119, 217, 218, 232, 234, 313, 339
2	1.000	0.133	0.133 (0.235)	119, 214, 217, 218, 232, 313, 339, 396
2	1.000	0.133	0.133 (0.235)	213, 214, 217, 232, 313, 339, 394
2	1.000	0.133	0.133 (0.235)	214, 218, 234, 325
2	0.666	0.133	0.122 (0.222)	214, 217, 218, 223, 232, 396
2	0.666	0.133	0.122 (0.222)	217, 218, 232, 249, 339, 399
2	0.428	0.200	0.122 (0.272)	213, 214, 313

表5 II (関連度 F 値, 最小適合率 0.5) の条件において全ての属性を使用した場合の ECHO による識別パターン				
事例数	適合率	再現率	F 値	パターン
7	0.700	0.466	0.560	112, 214, 75.5 ≤ 年齢 < 94.5, ADL ≤ B2, 1.154 ≤ BSA < 1.502, 性別:女性
7	0.700	0.466	0.560	112, 81.5 ≤ 年齢 < 94.5, 介護度 ≤ 要介護度 2, 1.154 ≤ BSA < 1.502, 性別:女性
6	0.857	0.400	0.545	214, 76.5 ≤ 年齢 < 85.5, 要支援度 2 ≤ 介護度 ≤ 要介護度 2, J2 ≤ ADL ≤ B2, 1.371 ≤ BSA < 1.520
6	0.750	0.400	0.521	217, 72.5 ≤ 年齢 < 85.5, 介護度 ≤ 要介護度 2, ADL ≤ B2, 1.469 ≤ BSA < 1.543
8	0.500	0.533	0.516	214, 83.5 ≤ 年齢 < 94.5, 要支援度 1 ≤ 介護度 ≤ 要介護度 2, J2 ≤ ADL ≤ C1, 1.154 ≤ BSA < 1.520
8	0.500	0.533	0.516	214, 84.5 ≤ 年齢 < 94.5, ADL ≤ C1, 1.154 ≤ BSA < 1.520
8	0.500	0.533	0.516	76.5 ≤ 年齢 < 86.5, 要支援度 2 ≤ 介護度 ≤ 要介護度 2, 1.154 ≤ BSA < 1.520
7	0.538	0.466	0.500	214, 72.5 ≤ 年齢 < 89.5, 2 ≤ 基本チェックリスト合計点 < 21, ADL ≤ A1, 1.263 ≤ BSA < 1.543
7	0.538	0.466	0.500	214, 75.5 ≤ 年齢 < 89.5, 8.5 ≤ 基本チェックリスト合計点 < 21, J2 ≤ ADL ≤ B2, 1.285 ≤ BSA < 1.520

全ての患者属性を用いた場合では、決定木が最も F 値が高く、ECHO で発見した識別パターンを用いた分類では適合率・F 値 が比較的低い結果になった

次に行った解析では、RIPPER や決定木では規則では 112 (催眠鎮静剤・抗不安剤) や 133 (鎮量剤) のみが出現していた。一方、ECHO による識別パターン (表 4) ではこれに加えて 214 (血圧降下剤) や 217 (血管拡張剤) など、低血圧症の原因となる薬剤が抽出されたことを確認できた。そのため、得られる規則は薬効分類番号においては、貧欲的子法である決定木・RIPPER よりも識別パターンの方が好ましいと考えられた。一方、患者属性をすべて使った場合 (表 5)、識別パターンにおける連続値の条件の範囲が非常に広く、条件を絞り込めていないという問題が発生した。

④降圧薬減薬による効果解析 (ロコモフレイルセンターデータベース解析)

初診から 1 年間に於いて、降圧薬を減薬あるいは継続した場合のフレイル関連評価項目の変動を検討した。その結果、基本チェックリストの合計 ($p < 0.05$) と閉じこもり点数 (減薬: $p < 0.05$ 、継続: $p < 0.01$) は、減薬および継続した場合に有意に減少していた。基本チェックリストの運動器の機能は、減薬した場合に有意に低かった ($p < 0.05$) が、継続した場合ではそのような傾向は認められなかった。基本チェックリストの栄養状態 ($p < 0.05$) および抑うつ気分 ($p < 0.05$) の有意な減少は、継続した場合に認められたが、減薬した場合には認められなかった。基本チェックリストの日常生活関連動作、口腔機能、および認知機能の変動は減薬または継続いずれにおいても変動していなかった。以上の結

果を下記表に示す。

降圧薬の減薬あるいは継続による基本チェックリストへの影響

		減薬	P value	継続	P value
日常生活関連動作	初診	1 (0-4)	p = 0.22†	1 (0-4)	p = 0.11†
	1年後	1 (0-3)		0 (0-5)	
運動器の機能	初診	4 (2-5)	p < 0.05†	3 (0-4)	p = 0.22†
	1年後	2 (0-4)		2 (0-5)	
栄養状態	初診	0 (0-1)	p = 0.18†	0 (0-1)	p < 0.05†
	1年後	0 (0-1)		0 (0-0)	
口腔機能	初診	1 (0-3)	p = 0.07†	1 (0-3)	p = 0.84†
	1年後	1 (0-2)		0 (0-3)	
閉じこもり	初診	1 (0-2)	p < 0.05†	0 (0-2)	p < 0.05†
	1年後	0 (0-1)		0 (0-1)	
認知機能	初診	1 (0-3)	p = 0.07†	0 (0-2)	p = 0.55†
	1年後	0 (0-2)		0 (0-2)	
抑うつ気分	初診	2 (0-4)	p = 0.13†	2 (0-5)	p < 0.01†
	1年後	0 (0-5)		1 (0-2)	
合計点数	初診	10 (3-20)	p < 0.05†	7 (1-16)	p < 0.01†
	1年後	6 (1-12)		5 (0-13)	

Values are median (range) † Wilcoxon's signed rank test

減薬および継続した場合に SMI は変動していなかった。転倒リスクの合計点数は、減薬 (p < 0.01) および継続 (p < 0.05) いずれでも有意に減少していた。SPPB 歩行速度点数 (p < 0.05) および SPPB 合計点数の有意な増加 (p < 0.01) が、減薬した場合に認められた。一方、継続した場合の SPPB 歩行速度点数 (p < 0.01) および SPPB 椅子立ち上がり点数は有意に増加 (p < 0.05) したが、SPPB バランス点数は有意に減少 (p < 0.01) していた。継続した場合の SPPB 合計点数に変動は認められなかった。以上の結果を下記表に示す。

降圧薬の減薬あるいは継続による運動器の機能への影響

			Deprescribing	P value	Continuing	P value
運動器の機能	転倒リスク点数	初診	12.0 ± 3.5	p < 0.01 ‡	9.9 ± 2.2	p < 0.05 ‡
		1年後	8.2 ± 3.6		8.4 ± 3.3	
	SPPB バランス点数	初診	2.9 ± 1.4	p = 0.08 ‡	3.7 ± 0.5	p < 0.01 ‡
		1年後	3.9 ± 0.3		3.2 ± 0.9	
	SPPB 歩行速度点数	初診	2.8 ± 1.2	p < 0.05 ‡	3.2 ± 0.8	p < 0.01 ‡
		1年後	3.7 ± 0.5		3.8 ± 0.4	
	SPPB 椅子立ち上がり点数	初診	3.2 ± 0.8	p = 0.22 ‡	3.3 ± 1.1	p < 0.05 ‡
		1年後	3.7 ± 0.7		3.8 ± 0.7	
	SPPB 合計点数	初診	8.9 ± 2.2	p < 0.01 ‡	10.2 ± 1.8	p = 0.11 ‡
		1年後	11.2 ± 0.8		10.8 ± 1.5	
	SMI (Kg/m ²)	初診	8.2 ± 1.8	p = 0.11 ‡	6.2 ± 0.9	p = 0.13 ‡
		1年後	7.5 ± 1.1		6.3 ± 1.0	

Values are mean ± SD. ‡ Paired t-test. SPPB: short physical performance battery, SMI: Skeletal muscle index

D. 考察と結論

①ポリファーマシーに関連する薬物関連問題の整理

上記の結果より、高齢者の「polypharmacy」と「adverse drug reaction および adverse drug event」の組み合わせが最も報告されており、1報で複数のキーワードが論じられている報告も認められた。一方、「potential prescribing omission」および「under use」の順に報告数が少なかった。以上の傾向は、ポリファーマシーの定義として、単に

服用薬剤数が多いだけことを指していた背景が関連していると考えられる。ポリファーマシーかつフレイル状態の高齢者でこれらのキーワードを含む研究は新規性が高いことが示唆される。また、129 報の内 2 報は未入手のため保留となったため入手後精査予定であり、今後残りの 11 のキーワードについても精査予定である。

②薬剤のあらゆる不適切問題としてのポリファーマシーの現状調査

ポリファーマシーを薬剤の不適正問題と考えると、患者ごとにおかれている状況が異なることから薬物療法の必要性は異なるため、個別に薬物療法を評価する必要があるが、ポリファーマシーが関連する問題として、①薬物有害事象の発現、②服薬アドヒアランス不良、服用困難、③特に慎重な投与を要する薬物の仕様など、④同種同効薬の重複投与、⑤腎機能低下、⑥低栄養、⑦薬物相互作用の可能性、⑧処方意図不明の存在、⑨処方カスケードの存在、⑩患者が処方を欲するなどが考えられる。

本研究では、ポリファーマシー状態での薬物相互作用 121 名 (22.7%)、腎機能低下に対する過量投与は 36 名 (6.8%) であった。PIMs 該当数 2 剤以上含む投薬は、358 名 (67.2%)、同種同効薬の重複投与 270 名 (50.7%) が明らかになった。今後その他情報も明らかにしていく予定である。

③薬剤起因性老年症候群の背景因子の解析

薬剤起因性老年症候群の発生予測を行うため、機械学習を用いて解析するための予備研究とするため当センターポリファーマシーチームのデータを用いて研究を行った。比較的精度の高い決定木 (枝刈りあり) および RIPPER (枝刈りあり) で得られる規則は非常に単純であり、少数の薬効分類番号のみの規則となっている。一方で、識別パターンを用いた分類では年齢や介護度などの多様な患者属性を含む規則が多く得られている。逆に、表 3 のように属性を薬効分類番号に絞った場合は識別パターンを用いた分類が最良となった。特に再現率が高く、低血圧症の発生を見逃すことが少ないことが分かる。

これはデータ全体の規模が大きいことや、有害事象が発生している患者のデータに偏りがあることが一因と考えられる。そのため、若年者や低血圧症を発症していない人物のデータを増やすことで識別パターンの洗練や分類精度の向上を検討する必要があると考えられた。

④降圧薬減薬による効果解析 (ロコモフレイルセンターデータベース解析)

基本チェックリストの運動器の機能点数は、降圧薬を減薬した場合に減少し、フレイル状態の改善が認められた。そこで、運動器の機能に注目し、詳細な評価項目を用いて調査した。転倒リスクの合計点数は、減薬した場合に有意に減少していた。SPPB 歩行速度点数および SPPB 合計点数の有意な増加が、減薬した場合に認められた。類似した変動は、降圧薬を継続した場合においても認められたが、基本チェックリストの運動器の機能点数は変動を認めず、SPBB バランス点数の悪化が認められた。起立性低血圧は、降圧薬を服用している高齢患者の 50~65% で認められると報告されている (*J Clin Pharm Ther.* 2005;30:173-8)。したがって、多職種介入による転倒予防および運動器の機能維持または向上に対する取り組みは、降圧薬の処方を中止する場合に有用であることが示唆され

た。本研究において、血圧測定は行われていたが、安静時血圧ではなかったため、詳細な検討が必要である。

研究全体 結論

ポリファーマシーが問題として取り上げられ一方で、多剤併用療法が必要な患者もいるのも事実である。ポリファーマシー自体が悪ではなく、多剤併用を医師・薬剤師などが適切な状態であるかどうか判断せずに漫然と繰り返し処方されてしまい薬物関連問題の発生による害が問題となる。ポリファーマシーに関連する薬物関連問題が日本人でどの程度発生しているかに関してこれまでの報告は少ないため全容を把握することで予防的なアプローチを行う際の手助けになると予想される。薬が中心の問題として薬物相互作用や重複投与、腎機能に合わない投与量などが多い。また、薬を減らせない場合でも適切に経過観察することで薬物有害事象を減少させられる可能性が高い。より多くの患者の薬物療法の安全性に貢献することで、薬物有害事象の削減、服薬アドヒアランスの向上、更には医療費の抑制に貢献できるものと考ええる。

E. 健康危険情報：なし

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Nakanishi M, Mizuno T, Mizokami F, Koseki T, Takahashi K, Tsuboi N, Katz M, Lee JK, Yamada S. Impact of pharmacist intervention for blood pressure control in patients with chronic kidney disease: A meta-analysis of randomized clinical trials. J Clin Pharm Ther. 2021 Feb;46(1):114-120.
2. Okawa T, Hanabusa S, Ikeda T, Mizokami F, Koseki T, Takahashi K, Yuzawa Y, Tsuboi N, Yamada S, Kameya Y., Prediction model of acute kidney injury induced by cisplatin in older adults using a machine learning algorithm PLOSE ONE 2021 In press.
3. 早川裕二, 溝神文博, 長谷川章, 天白宗和, 間瀬広樹, 小林智晴. 患者および介護者からの減薬希望剤数と患者背景因子に関する研究. 日本老年薬学会学術雑誌 2021年 In press.
4. Takahashi, Y., Mizokami, F., Tanaka, M., Nemoto, T., & Isogai, Z. Backrest elevation in the semi-lateral position: Case of a sacral pressure ulcer with undermining formation. Journal of Tissue Viability, 2021. 30(3), 418-420.
5. 間瀬広樹, 溝神文博, 有原大貴, 川端康次, 清水敦哉, 新屋智之, 北俊之, 秋山哲平. 経口フルオロウラシル系抗癌剤とワルファリンの併用が PT-INR へ及ぼす影響. 医療 75 巻 2 号 162-165(2021)

2. 学会発表

1. 溝神文博, 清水敦哉, Multidisciplinary approach for medication review to older inpatients with polypharmacy, 第 86 回日本循環器学会学術集会 2022.3.11-3.13. WEB 開催

2. 溝神文博、入院中の多職種連携による骨折予防を考慮した処方見直しの実践、 第 9 回日本脆弱骨折ネットワーク学会 2022. 3. 4-5. WEB 開催
3. 溝神文博、ポリファーマシーに対する処方適正化に関する研究 第 7 回学術集会 D&I 科学研究会 2021. 11. 20. WEB 開催
4. 溝神文博 バイタルサインを活用する臨床推論 ポリファーマシー患者のバイタルサインは どのように考えたら良いですか？ 医療薬学フォーラム 2021 第 29 回クリニカルファーマシーシンポジウム 2022. 7. 24-25. WEB 開催
5. 溝神文博 新しい「高齢者の医薬品適正使用の指針」、及び近年のポリファーマシー対策に関する知見 第 14 回日本在宅薬学会学術大会 2021. 7. 17-18. ハイブリッド開催（現地+WEB）金沢市
6. 溝神文博、機械学習を用いたポリファーマシー・薬物有害事象の発生予測モデル構築を目指して 第 32 回日本老年学会総会／第 63 回日本老年医学会学術集会 2021. 6. 11-13. WEB 開催
7. 溝神文博 症例の書き方レクチャー（教育研修委員会企画シンポジウム 10） 第 5 回日本老年薬学会学術大会 2021. 5. 15-16. 東京
8. 溝神文博 ポリファーマシーの地域連携 病院薬剤師の心構え（シンポジウム 2） 第 5 回日本老年薬学会学術大会 2021. 5. 15-16. 東京
9. 長谷川章、川 麗子、谷本正智、飯塚祐美子、堀川良太、渡邊 剛、骨折予防教室参加者の資料の重要性（参加者アンケート結果より）、第 23 回日本骨粗鬆症学会／第 39 回日本骨代謝学会学術集会、2021. 10. 8-10. WEB 開催
10. 長谷川章、溝神文博、間瀬広樹、早川裕二、清水敦哉、松井康素、降圧薬の減薬また続行によるフレイル関連因子の変動、第 53 回日本動脈硬化学会総会・学術集会、2021. 10. 23-24. 京都
11. Sho Hasegawa, Fumihiro Mizokami, Hiroki Mase, Yuji Hayakawa, Atsuya Shimizu, Yasumoto Matsui, Effects of frailty syndrome by deprescribing of antihypertensive drugs in outpatients visited to the Center for Frailty and Locomotive Syndrome; 1-year retrospective study., ACCP 2022 in Nagoya, 2022. 02. 11-13. WEB 開催

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得：なし
2. 実用新案登録：なし
3. その他：なし