

寄稿

# 要介護状態やエンドオブライフ期における 高齢者のポリファーマシーの実態

浜田 将太<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>一般財団法人 医療経済研究・社会保険福祉協会 医療経済研究機構 研究部,  
<sup>2</sup>東京薬科大学 薬学部 薬剤疫学講座

## Polypharmacy in Older Adults with Long-Term Care Needs or Those at the End of Life

Shota Hamada<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Research Department, Institute for Health Economics and Policy,  
Association for Health Economics Research and Social Insurance and Welfare,  
<sup>2</sup>Department of Pharmacoepidemiology, School of Pharmacy,  
Tokyo University of Pharmacy and Life Sciences

### 要旨

筆者はこれまで、介護施設入所者や在宅医療を受ける高齢者等における薬物治療の実態を明らかにしてきた。従来の課題である介護老人保健施設における薬剤にかかる費用については、(1)減薬、(2)後発医薬品への変更、(3)より安価な同種同効薬への変更によって、全体として費用が抑えられていることを明らかにした。その他、薬物相互作用、心血管疾患の予防・治療薬、向精神薬、抗コリン作用を有する薬物に着目した検討を行った。在宅療養高齢者の薬物治療については、匿名医療保険等関連情報データベース (NDB) を用いて、2015年から2019年で薬剤種類数に変化はなかったものの、処方内容に変化がみられた。臨床上好ましい変化としては、睡眠薬のうち、ベンゾジアゼピン系睡眠薬の処方減少し、新しい種類の睡眠薬の処方増加したことから、薬剤の中止が難しい場合であっても、より安全な代替薬が選択されたことが示唆される。継続的な課題としては認知症者への抗精神病薬の処方が減少していないことがあり、新たな課題としてはプロトンポンプ阻害薬の処方増加していることが挙げられた。これらの薬剤使用実態研究は、現状把握による課題の特定を得意とするところであり、医薬品の適正使用のための第一歩として重要である。次の段階としては対策の立案・実施・評価等を経て、薬物治療の質の向上につなげていくことが期待される。

**Key words:** 介護施設, 在宅医療, ポリファーマシー, レセプトデータ

### 1. はじめに

本稿は、筆者が日本老年薬学会の第1回 YIA を受賞したことを契機に寄稿するものである。筆者は、高齢者の中でも80歳以上の超高齢者、介護施設入所者、在宅医療を受ける高齢者等の薬物治療やその他の医療に焦点を当てて研究を行ってきた。これらの高齢者の薬物治療においては、薬物有害事象等のリスクが高い、臨床試験に基づくエビデンスが乏しい、比較的生命予後が限られており将来的な疾患発生リスクを低下させる予防薬の効果が限定的であるといった点から、その意思決定に際して困難を伴うことが多い。本稿では、筆者がこれまでにやってきた高齢者の薬物治療に関する研究のうち、介護

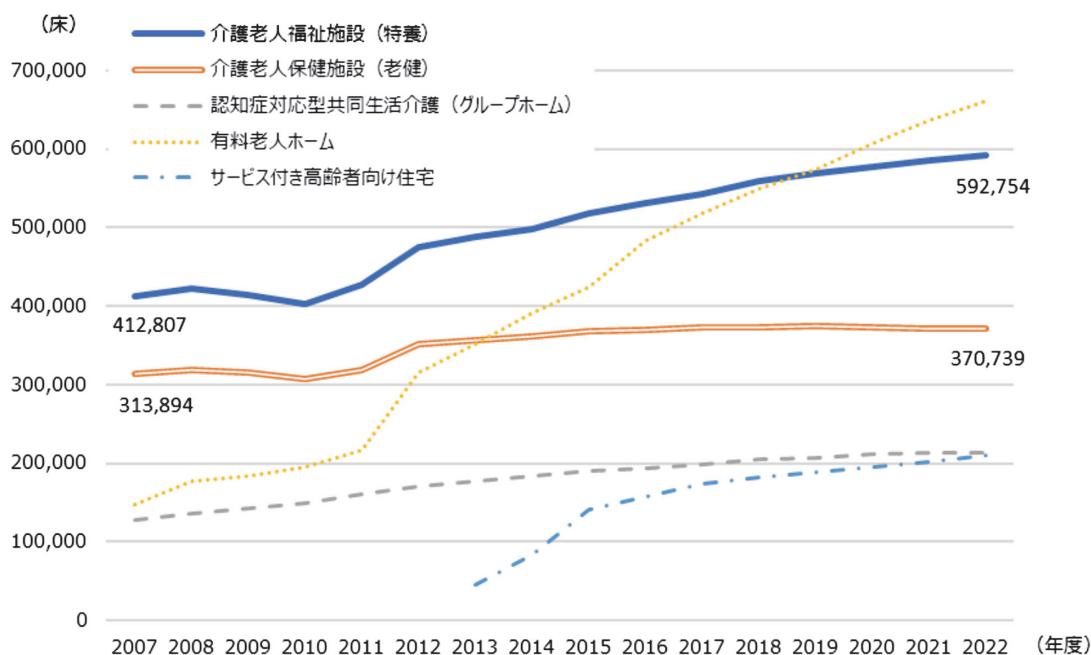
老人保健施設入所者と在宅療養高齢者を対象とした研究について紹介する。

### 2. 介護老人保健施設入所者

#### 2.1 介護施設の種類と定員数

高齢者が入所/入居する施設には様々な種類がある。図1に主な施設の定員数の変化を示す。このうち、介護保険施設にあたるものは介護老人福祉施設(特養)と介護老人保健施設(老健)である(他の介護保険施設として介護医療院があるが図1には示していない)。

介護保険施設は要介護者が利用する点では共通しているが、施設ごとに基本的な役割が異なる。特養は生活施設と位置付けられ、看取りや看取り前までのケアが提供



令和6年版高齢社会白書の公開データに基づき筆者作成

図1 介護施設等の定員数（病床数）の推移

されることが多い（医療機関に移送後に亡くなることもある）。老健では、入所の目的はより様々であり、看取りまで行われることもあるが、多くはリハビリ等を提供し在宅復帰を目指す施設である。2022年時点でそれぞれ59万人と37万人の要介護高齢者を収容できる。

## 2.2 医療保険と介護保険の給付調整

介護保険施設の利用者は、介護サービスだけでなく医療サービスの提供も必要とすることが多い。しかし、医療保険から支払われる医療サービスの範囲は施設の種類によって異なる。例えば、薬剤にかかる費用については、特養では医療保険から出来高で支払われる一方、老健では入所者の要介護度などに応じて設定される介護報酬の中に、一部の薬剤を除くほとんどの薬剤にかかる費用が包括される形となっている。

このような違いは、薬物治療の意思決定に影響を及ぼす可能性がある。すなわち、老健においては薬剤にかかる費用を抑制することが施設の経営上のメリットとなるため、減薬やより安価な薬剤への変更に対するインセンティブが働きやすい。ただし、一般に、包括支払いによりサービスの効率化が期待される一方、報酬が十分でない場合にはサービス提供の抑制による過少治療につながる恐れもある。

## 2.3 全国規模の質問紙調査

老健における薬物治療の実態把握・評価のため、2015年に全国の老健を対象とした質問紙調査が実施され、入所者の特性や入所2か月後までの薬物治療が調査された（各施設最大5名まで。回答率：約10%）<sup>1,2)</sup>。一般に、

老健では入所時に薬物治療の見直しが行われることが多いため、その影響も含めた実態把握が行えるような調査計画となっている。その後、65歳以上の最大1,324人（350施設）を対象として以下の検討を行った。

## 2.4 薬剤にかかる費用

入所時および入所2か月後の薬剤にかかる費用（薬価と投与量に基づいて、患者1人・1か月あたりで算出；本項では以下、薬剤費という）について検討した<sup>3)</sup>。評価対象は、介護報酬の包括対象範囲内となる定期処方薬（頓服指示の記録のある薬剤を除く）とした。

薬剤費には大きなばらつきがみられ、右に裾の長い分布を示した。薬剤費は中央値で入所時7,900円から入所2か月後4,700円に低下した（ドルから円に逆算した概算値、以下同様）。入所時から入所2か月後で抗認知症薬の使用率は減少したものの（18.0%から12.1%）、総薬剤費に占める割合はいずれの時点でも最も高かった（15.4%から12.4%）（表1）。降圧薬および胃酸分泌抑制薬は総薬剤費のうちそれぞれ11%および7%を占めていたが、いずれも約半数の入所者が使用しており、1人あたりの薬剤費でみると比較的低額であった。1人あたりの薬剤費が高額であった薬剤としては、抗認知症薬（入所時9,300円、入所2か月後7,500円）に続き、抗パーキンソン病薬があり、入所時7,200円および入所2か月後4,700円であった。1人あたりの薬剤費が高額な場合、それらの患者の受け入れは施設にとっては経済的な負担感が強いことが考えられた。また、多くの薬剤カテゴリー/クラスで、入所後に後発医薬品の処方割合が

表1 薬剤カテゴリーごとの処方割合と薬剤費（抜粋）

	処方割合 (%)	総薬剤費に 占める割合 (%)	使用者あたりの 平均薬剤費 (円) <sup>a</sup>
<b>入所時</b>			
抗認知症薬	18.0	15.4	9,300
降圧薬	53.2	11.1	2,300
胃酸分泌抑制薬	47.0	7.4	1,700
抗パーキンソン病薬	5.9	3.9	7,200
<b>入所2か月後</b>			
抗認知症薬	12.1	12.4	7,500
降圧薬	50.8	11.7	1,700
胃酸分泌抑制薬	43.3	7.3	1,200
抗パーキンソン病薬	5.7	3.6	4,700

<sup>a</sup>: ドルから円に逆算した概算値

表2 入所2か月後の心血管疾患の予防・治療薬の処方

	全体 (%)	寝たきり (%)	重度の認知機能障害 (%)
降圧薬	51	48	43
抗血小板薬	26	26	26
利尿薬	25	26	24
糖尿病治療薬	11	10	9
抗凝固薬	11	11	10
脂質異常症治療薬	10	9	7
硝酸薬	8	9	7

上昇した。なお、介護報酬に関わる要介護度と薬剤費との間に明確な関連はみられなかった。

次に、同種同効薬の選択肢がある場合、比較的高額な新薬からより安価な薬剤への切り替えが行われているのか、ジペプチジルペプチダーゼ4 (DPP-4) 阻害薬 (2009年発売) と心房細動患者への直接作用型経口抗凝固薬 (DOAC) (2011年発売) を例として検討した<sup>4)</sup>。結果として、いずれの場合にも入所時に新薬を使用していた入所者のうち20%弱により安価な薬剤への変更がみられ、関連して薬剤費の低下もみられた。

以上のことから、老健では (1) 減薬、(2) 後発医薬品への変更、(3) より安価な同種同効薬への変更によって、全体として薬剤費が低下していることを明らかにした。ただし、それらの変更が臨床的に適切かどうか、過少治療やより薬物有害事象等のリスクの高い薬剤への変更になっていないかは検証できていない。さらに、治療の高度化・高額化によって、現行の仕組みでは医療ニーズに十分に答えられない部分がある可能性もあり、制度の抜本的な見直しの必要性も指摘されている<sup>5)</sup>。

## 2.5 潜在的な薬物相互作用

入所2か月後に2種類以上の薬剤 (配合剤は含有成分ごとに計数) を処方された入所者 (1,222人) において、臨床的に重要なチトクロム P450 (CYP) を介した潜在的な薬物相互作用 (drug-drug interaction, DDI) につ

いて検討した<sup>6)</sup>。その結果、33人 (2.7%) に対し、42件の潜在的な DDI を特定した。潜在的な DDI に関係していた薬剤として頻度が高かったのは、ベンゾジアゼピン系薬、プロトンポンプ阻害薬、カルシウム拮抗薬、抗てんかん薬であった。また、薬剤種類数が増加するにつれ、潜在的な DDI が多いことを示した。

## 2.6 心血管疾患の予防・治療薬

一般に、予防薬の効果が得られるまでには一定の治療期間を要するため、生命予後が限られる場合には予防薬の終了を検討することが可能である<sup>7,8)</sup>。そこで、老健入所者における心血管疾患の予防・治療薬の処方実態について検討した<sup>9)</sup>。平均薬剤種類数は入所時6.0種類および入所2か月後5.4種類であり、心血管疾患の予防・治療薬はそれぞれ1.7種類および1.6種類と約3分の1を占めた。入所時において、降圧薬は半数、抗血小板薬や利尿薬は4分の1、糖尿病治療薬、経口抗凝固薬、脂質異常症治療薬は1割の入所者に処方されていた。入所後の心血管疾患の予防・治療薬の薬剤種類数の変化をみると、16%で減少、7%で増加、77%で変化なしであった。

身体/認知機能の違いによる入所2か月後のこれらの薬剤の処方割合としては、全体的にあまり違いはみられなかった (表2)。多変量解析の結果では、寝たきりの入所者では利尿薬の処方が多い一方、降圧薬、抗血小板

薬、脂質異常症治療薬の処方量が少なく、重度の認知機能障害の入所者では降圧薬および脂質異常症治療薬の処方量が少なかった。老健入所者において、身体/認知機能を考慮した心血管疾患の予防・治療薬の調整を試みる余地があることが示唆された。

## 2.7 認知症者における向精神薬および抗コリン作用を有する薬物

向精神薬や抗コリン作用を有する薬物は、高齢者において薬物有害事象のリスクが高く、特に慎重な投与を要する薬物 (PIMs) とされるものも多い。そこで、認知症を有する高齢者 (認知症高齢者の日常生活自立度ランク I 以上) におけるこれらの薬剤の処方状況について検討した<sup>10)</sup>。入所時から入所 2 か月後で、睡眠薬 (25.1% から 22.6%) および抗不安薬 (12.3% から 10.7%) の処方割合が低下した一方、抗精神病薬 (13.2% から 13.6%)、抗うつ薬 (7.4% から 6.7%)、抗てんかん薬 (7.1% から 7.8%)、抗コリン作用を有する薬物 (35.2% から 36.6%) では減少はみられなかった。いくつかの入所者特性が処方と関連しており、例えば、抗精神病薬に関しては、85 歳以上の高齢および寝たきりでは処方が少なく、重度の認知機能障害で処方が多かった。

個人単位でみると、入所時に向精神薬または抗コリン作用を有する薬物が処方されていた入所者のうち、4 分の 1 が入所 2 か月後にこれらの薬剤を 1 種類以上中止していた。向精神薬の中止と関連していたのは 85 歳以上の高齢 (認知症高齢者の日常生活自立度ランク II 以上に限定した場合) であった。一方で、抗精神病薬または抗コリン作用を有する薬物を中止した入所者数と、これらの薬剤を入所後に開始した人数が同程度であることも明らかにした。

## 3. 在宅療養高齢者

### 3.1 在宅医療

在宅医療は、通院困難であり、在宅で療養を行う人に対して提供される医療である。在宅医療において、薬剤師は、医師または歯科医師の指示に基づき、薬学的な管理および指導を行う訪問薬剤師業務を担う。令和 4 年 10 月には約 150 万件の薬剤師による居宅療養管理指導が提供されている<sup>11)</sup>。

在宅療養高齢者の薬物治療については、全国規模のアンケート調査に基づく研究<sup>12)</sup> や少数の医療機関をベースとした研究<sup>13~15)</sup> が報告されているものの、日本全国での薬物治療の経年的な変化や個人を縦断的に追跡した研究は乏しい。

### 3.2 データソース

匿名医療保険等関連情報データベース (NDB) は全国の医療レセプトデータを集約し、蓄積し続けているデータベースであり、日本において提供されたほぼすべ

ての医療サービスのデータが含まれる。本研究では、NDB の特別抽出データとして、75 歳以上の高齢者のデータから訪問診療料の算定のある在宅療養高齢者を選択した後、薬物治療の実態を評価した。なお、レセプトデータベースであるため、異なる医療機関から処方を受けていたり、異なる薬局から調剤を受けていたりしても保険償還に関わるすべてのデータが特定の個人に紐づけられることが強みのひとつである。

### 3.3 薬剤種類数や PIMs の処方変化

在宅療養高齢者の薬剤種類数や PIMs (高齢者の安全な薬物療法ガイドライン 2015 に基づく) に焦点を当てて、2015 年 (499,850 人) と 2019 年 (657,051 人) で比較した<sup>16)</sup>。薬剤種類数は、両年ともに中央値で 6 種類、四分位範囲で 4~9 種類であり、多剤処方 (5 種類以上の処方と定義) の割合も 70% で変化はなかった。処方頻度の高い PIMs では、ベンゾジアゼピン系睡眠薬/抗不安薬・非ベンゾジアゼピン系睡眠薬が 17.6% 減少し、H<sub>2</sub> 受容体拮抗薬が 35.3% 減少したものの、利尿薬や認知症者への抗精神病薬の処方に減少はみられなかった (表 3)。

PIMs 以外の薬剤の処方変化もあわせてみると、新たな知見が得られたため、以下に抜粋して示す。抗認知症薬では、コリンエステラーゼ阻害薬 (-11.9%) からメマンチン (+25.2%) へのシフトがみられた。その理由のひとつとしては、メマンチンの認知症の周辺症状 (BPSD) への有用性が期待されていることがあると推察される。一方で、抗精神病薬の処方は減少していなかったことから、少なくとも在宅医療の状況において、認知症者の BPSD への対応に苦慮していることを示唆するものと考えられ、継続的な課題といえる。

睡眠薬全体としては処方割合に変化はみられなかったものの (+5.8%)、その内訳は変化しており、PIMs であるベンゾジアゼピン系睡眠薬の処方が減少し (-27.6%)、新しい種類の睡眠薬 (ラメルテオンやスボレキサント) の処方が増加した (+162.9%)。このことから、薬剤の中止が難しい場合であっても、より安全な代替薬が選択されていることが示唆される。

胃酸分泌抑制薬のうち、PIMs である H<sub>2</sub> 受容体拮抗薬の処方が減少し (-35.3%)、プロトンポンプ阻害薬の処方が増加していた (+12.3%)。プロトンポンプ阻害薬は、高齢者の安全な薬物療法ガイドライン 2015 では PIMs とされていないものの、腎疾患、感染症、骨折等のリスクとの関連が報告されている。この場合、課題の解決 (H<sub>2</sub> 受容体拮抗薬の処方が減少) とともに、新たな課題 (プロトンポンプ阻害薬の処方が増加) が生じている可能性がある。

本研究により、近年、薬物治療の改善がみられているものの、継続的な課題や新たな課題を特定することがで

表3 多剤処方と主なPIMsの処方

	2015年 (%)	2019年 (%)	変化率 (%)
多剤処方 (5種類以上)	70.0	70.0	0.0
いずれかのPIMs	62.2	58.2	-6.5
抗精神病薬 (認知症者)	9.7	10.5	8.0
BZ系抗不安薬/睡眠薬, 非BZ系睡眠薬	25.6	21.1	-17.6
利尿薬	23.8	23.6	-0.8
H <sub>2</sub> 受容体拮抗薬	11.2	7.3	-35.3
過活動膀胱治療薬 (抗コリン薬)	6.3	4.7	-24.5
NSAIDs	10.1	8.2	-19.2

BZ: ベンゾジアゼピン, NSAIDs: 非ステロイド性抗炎症薬

きた。本研究の対象期間は、高齢者のポリファーマシーの解消に向けた動きが活発化した時期と一致している。主なものとして、高齢者の安全な薬物療法ガイドライン2015（日本老年医学会編，2015年）の発表、高齢者の医薬品適正使用の指針の発表（厚生労働省，2018年および2019年）、薬剤種類数の削減を診療報酬で評価する薬剤総合評価調整管理料/加算の新設（2016年）がある。本研究結果でみられた処方変化の背景としてこれらの影響や関連する啓蒙活動等の影響があったと考えられるが、いずれも比較的短期間の間に実施されたものであり、効果が表れるまでに一定の時間がかかることを考慮すると、効果的な施策の特定にはさらなる検討が必要であると考えられた。

### 3.4 死亡前1年間の薬物治療の変化

死亡12か月前時点で訪問診療料の算定のある患者（118,661人）において、死亡前1年間にわたる心血管疾患の治療・予防薬の処方変化について検討した<sup>17)</sup>。心血管疾患の治療・予防薬の処方数は減少するトレンドを示したものの、死亡前1か月間においても、降圧薬34.7%、抗血小板薬15.9%、抗凝固薬7.6%、糖尿病治療薬7.3%、脂質異常症治療薬6.1%の処方があった。死亡12か月前から死亡前1か月間において、減少率が最も高かったのは、脂質異常症治療薬で44.8%、最も低かったのは抗凝固薬で13.6%であった。

心血管疾患の治療・予防薬の薬剤種類数の減少に関連する因子として、90歳以上の高齢、がん、認知症、パーキンソン病の診断、死亡12か月前時点の心血管疾患の治療・予防薬数が特定された。一方、死亡12か月前時点で在宅医療期間が1年以上、糖尿病、虚血性心疾患、脳卒中の診断に該当すると減少しにくかった。

エンドオブライフ期において、症状改善薬の優先順位が高くなる中、予防薬を終了することでポリファーマシーを回避できる可能性がある。死期が近づくにつれ、死亡の予測可能性が高まることもあり、心血管疾患の治療・予防薬の終了をさらに進める余地があると考えられた。

## 4. おわりに

介護老人保健施設の薬物治療については、検討時点で最良のデータに基づいて様々な観点から検討を行った。全国調査とはいえ調査票の回収率が低いため、解析対象者の結果が老健入所者全体を反映していない可能性がある。今後は、2021年度に開始された科学的介護情報システム（LIFE）を活用した研究も期待される。在宅療養高齢者の薬物治療については、全国データを用いたという強みがある。いずれの検討においても、薬物治療の意思決定のプロセスや理由が不明で、個々の患者に応じた薬剤の適切性の評価等が十分に行えないことが研究の限界である。これらの観点を補完する臨床現場からの研究の実施が期待される。

本稿で紹介したような薬剤使用実態研究は、現状把握による課題の特定を得意とするところであり、医薬品の適正使用のための第一歩として重要である。次の段階としては対策の立案・実施・評価等を経て、薬物治療の質の向上につなげていくものである。今後は高齢者のポリファーマシー対策を効果的に臨床実践につなげるためのアプローチについても検討していきたい。

## 謝 辞

本稿で紹介した研究は以下の助成を受けて実施した：厚生労働省老人保健健康増進等事業（平成27年度テーマ番号85，平成28年度テーマ番号69），JSPS科研費（JP16H07487，JP18K17345，JP20K18868），日本医療研究開発機構（AMED）（JP19dk0207027），厚生労働科学研究費補助金（H30-ninchisho-ippan-001）。最後に、本稿の執筆機会をいただいた日本老年薬学会の先生方に御礼申し上げる。

## 利益相反

浜田将太：株式会社白恵テクノロジー，株式会社PROUMED，株式会社日本生物製剤，東和薬品株式会社，株式会社イエローエイト，株式会社スギ薬局

## 参考文献

- 1) 全国老人保健施設協会, 介護老人保健施設における薬物治療の在り方に関する調査研究事業報告書, 2016年3月.
- 2) 全国老人保健施設協会, 介護老人保健施設における薬剤調整のあり方とかかりつけ医等との連携に関する調査研究事業報告書, 2017年3月.
- 3) Hamada S, Kojima T, Sakata N, Ishii S, Tamiya N, Okochi J, et al., Drug costs in long-term care facilities under a per diem bundled payment scheme in Japan, *Geriatr Gerontol Int*, 2019, 19, 667-672.
- 4) Hamada S, Kojima T, Sakata N, Maruoka H, Hattori Y, Okochi J, et al., Changes in use of high-priced new drugs and drug costs among residents of long-term care facilities under a bundled payment system: case studies of DPP-4 inhibitors and direct oral anticoagulants, *Geriatr Gerontol Int*, 2020, 20, 842-844.
- 5) 全国老人保健施設協会, 介護老人保健施設利用者等に対する急変時等の治療方針に関する意思決定支援にかかる調査研究事業報告書, 2025年3月.
- 6) Hamada S, Ohno Y, Kojima T, Ishii S, Okochi J, Akishita M, Prevalence of cytochrome P450-mediated potential drug-drug interactions in residents of intermediate care facilities for older adults in Japan, *Geriatr Gerontol Int*, 2019, 19, 513-517.
- 7) Holmes HM, Min LC, Yee M, Varadhan R, Basran J, Dale W, et al., Rationalizing prescribing for older patients with multimorbidity: considering time to benefit, *Drugs Aging*, 2013, 30, 655-666.
- 8) Lee SJ, Leipzig RM, Walter LC, Incorporating lag time to benefit into prevention decisions for older adults, *JAMA*, 2013, 310, 2609-2610.
- 9) Hamada S, Kojima T, Maruoka H, Ishii S, Hattori Y, Okochi J, et al., Utilization of drugs for the management of cardiovascular diseases at intermediate care facilities for older adults in Japan, *Arch Gerontol Geriatr*, 2020, 88, 104016.
- 10) Hamada S, Kojima T, Hattori Y, Maruoka H, Ishii S, Okochi J, et al., Use of psychotropic drugs and drugs with anticholinergic properties among residents with dementia in intermediate care facilities for older adults in Japan: a cohort study, *BMJ Open*, 2021, 11, e045787.
- 11) 厚生労働省社会保障審議会介護給付費分科会 (第220回), 資料5 居宅療養管理指導, 2023年7月24日, (<https://www.mhlw.go.jp/content/12300000/001123921.pdf>), cited 17 May, 2025.
- 12) Onda M, Imai H, Takada Y, Fujii S, Shono T, Nanaumi Y, Identification and prevalence of adverse drug events caused by potentially inappropriate medication in homebound elderly patients: a retrospective study using a nationwide survey in Japan, *BMJ Open*, 2015, 5, e007581.
- 13) Huang CH, Umegaki H, Watanabe Y, Kamitani H, Asai A, Kanda S, et al., Potentially inappropriate medications according to STOPP-J criteria and risks of hospitalization and mortality in elderly patients receiving home-based medical services, *PLoS One*, 2019, 14, e0211947.
- 14) 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.
- 15) Kidana K, Ishii S, Osawa I, Yoneda A, Yamaguchi K, Yamaguchi Y, et al., Medication prescription in older people receiving home medical care services, *Geriatr Gerontol Int*, 2019, 19, 1292-1293.
- 16) Hamada S, Iwagami M, Sakata N, Hattori Y, Kidana K, Ishizaki T, et al., Changes in polypharmacy and potentially inappropriate medications in homebound older adults in Japan, 2015-2019: a nationwide study, *J Gen Intern Med*, 2023, 38, 3517-3525.
- 17) Hattori Y, Hamada S, Yamanaka T, Kidana K, Iwagami M, Sakata N, et al., Drug prescribing changes in the last year of life among homebound older adults: national retrospective cohort study, *BMJ Support Palliat Care*, 2024, 13, e1156-e1165.