

寄 稿

ポリファーマシーがフレイル・老年症候群に及ぼす影響の多角的検討

長谷川 章^{1,2}¹ 藤田医科大学 医学部 薬物治療情報学,² 国立研究開発法人 国立長寿医療研究センター 長寿医療研修部 高齢者薬学教育研修室

A Multidimensional Investigation of the Impact of Polypharmacy on Frailty and Geriatric Syndromes

Sho Hasegawa^{1,2}¹ Department of Pharmacotherapy and Informatics, Fujita Health University,² Department of Education and Innovation, Training for Pharmacy, National Center for Geriatrics and Gerontology

要旨

高齢者は加齢に伴い慢性疾患および老年症候群を併存することが多く、その過程で要介護状態の前段階であるフレイルに至る。慢性疾患に伴う薬剤数の増加は、有害事象や処方カスケードの発生リスクを高める。本研究では、高齢者のポリファーマシーとフレイル・老年症候群との関係を多角的に検討した。

レセプトデータ解析では、薬剤起因性老年症候群のうち食欲不振の頻度が高く、約34%で処方カスケードの疑いが認められた。ロコモフレイル外来患者を対象とした解析では、降圧薬の減薬が身体機能改善と関連する可能性が示された。さらに、転倒リスク診断モデルの構築に成功し、社会的孤立の改善・悪化が薬剤数の増減と関連することも確認された。

このように、本研究では高齢者のポリファーマシーとフレイル・老年症候群について、多角的な視点から検討を重ね、その関連の全体像を明らかにしてきた。今後も得られた知見を深化させ、さらなる研究の発展につなげていく。

Key words: 高齢者、ポリファーマシー、処方カスケード、老年症候群、フレイル

1. レセプトデータを用いた薬剤起因性老年症候群と処方カスケードの実態把握¹⁾

高齢者に多くみられる老年症候群は、認知機能障害、転倒、体重減少、抑うつ、尿失禁など、多因子が関与して発症する症候群であり、機能低下や入院、死亡リスクの増加と関連する^{2,3)}。高齢者は加齢による臓器予備能の低下、併存疾患、薬物動態の変化などにより薬剤有害事象が発生しやすく、薬物療法が老年症候群の発症や悪化に寄与することがある^{2,4)}。特に「処方カスケード」と呼ばれる現象は、有害事象を新たな疾患と誤認して追加処方が行われることで薬剤負担が増し、結果的に老年症候群を悪化させる可能性がある^{2,5)}。海外では老年症候群起因薬のリスト化やリスク評価が進んでおり、その使用は入院リスクを最大2.3倍に高めると報告されている⁶⁾。しかし、日本において薬剤起因性老年症候群の発現頻度や特徴は十分に明らかになっていない。そこで本研究では、レセプトデータによる薬剤起因性老年症候群

と処方カスケードの実態把握を目的とした。

本研究では2018年10月から2019年3月までの宮崎県における後期高齢者医療制度に該当する外来受診患者137,781人を対象にしたレセプトデータベースを用いた。老年症候群およびその起因薬は、「高齢者の医薬品適正使用の指針 総論編」⁷⁾を参考にした。起因薬の処方後に、該当する老年症候群の診断が確認された患者を「薬剤起因性老年症候群」と定義した。複数の起因薬が別日に処方され、それぞれに対応する老年症候群の診断が確認された場合も薬剤起因性老年症候群として扱った。老年症候群の診断が起因薬の処方より先に記録されている場合は対象から除外した。起因薬の処方後に、該当する老年症候群の診断に対して新たな薬剤が処方された場合を「処方カスケード」と定義した。さらに、起因薬の処方後に該当する老年症候群の診断に対して新たな薬剤処方が別日に複数回行われた場合も、処方カスケードとしてカウントした。老年症候群の診断に基づく薬剤処方に新たに起因薬が処方された場合や、老年症候群の診断

連絡先：長谷川章 〒470-1192 愛知県豊明市沓掛町 町田楽ヶ窪 198 藤田医科大学 医学部 薬物治療情報学
e-mail: sho.hasegawa@fujita-hu.ac.jp

が確認されない患者は対象から除外した。

起因薬の処方がない32,259人中、老年症候群と診断された患者は7,342人であった。一方、起因薬が処方されている105,522人中、老年症候群の診断があった患者は8,347人であり、これを薬剤起因性老年症候群の疑いとした。症状別の比較では、薬剤起因性老年症候群疑い群で食欲不振の頻度が有意に高かった(図1)。さらに、この8,347人のうち約34%(2,826人)で処方カスケードの疑いが認められた(図1)。

本研究により、薬剤起因性老年症候群および処方カスケードの発生状況が明らかとなった。今後は、これらを早期に検出、予防、および是正するシステム構築が急務である。

2. 口コモフレイル外来患者を対象としたレジストリデータ解析

薬物治療に対するフレイルへの影響を調査した。本研究では2016年3月から2021年11月までに国立長寿医療研究センター口コモフレイル外来を初診で受診した患者を対象としてレジストリデータを用いた。

2.1 降圧薬の減薬が及ぼすフレイルへの影響⁸⁾

フレイルは高齢社会における重大な課題であり、転倒、入院、身体障害、死亡などの健康被害と関連する脆弱な状態である^{9,10)}。高血圧は脳血管、心臓、腎臓疾患を介してフレイルのリスク因子となり、精神機能にも悪影響を及ぼす可能性がある^{11,12)}。一方、低血圧や複数の降圧薬処方はポリファーマシーや多疾患併存を通じて高齢者に有害な影響を与える。薬剤性低血圧はフレイル高齢者の罹患率および死亡率の増加と関連する¹²⁾。しかし、降圧薬の中止によるフレイルへの影響を検討した報告は乏しい。本研究は、口コモフレイル外来患者を対象とし

たレジストリデータを用いて、降圧薬中止が外来高齢者のフレイル症候群に及ぼす影響を検討することを目的とした。

2016年3月から2019年11月にレジストリデータに登録された498人のうち、初診時に降圧薬を服用し、1年間フォローされた78人を対象とした。このうち19人は降圧薬を中止(中止群)、59人は継続(継続群)していた。降圧薬は、総務省の「日本標準商品分類における中分類87 医薬品及び関連製品」¹³⁾に基づき定義した。

フレイル評価には基本チェックリスト(全25問、点数が高いほどフレイル傾向)を用い、日常生活動作、運動機能、栄養状態、口腔機能、閉じこもり、認知機能、および意欲を評価した。

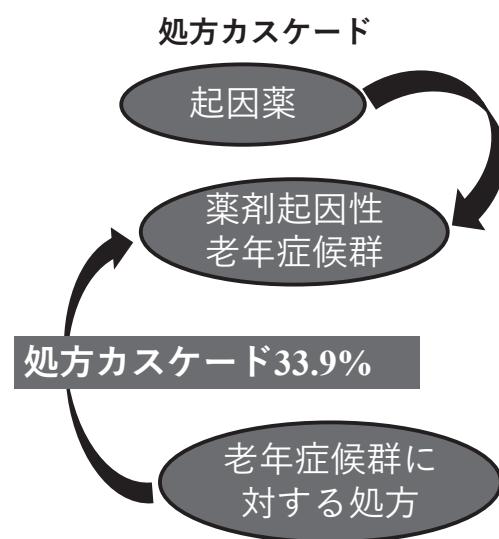
中止群と継続群を比較して、年齢および性別に差は認められなかった。初診時における体重、降圧薬の種類、活性型ビタミンD製剤、病歴、収縮期血圧、拡張期血圧、平均動脈圧、脈圧、血中25-hydroxyvitamin D濃度、および血中アルブミン濃度の各群間の差も認められなかった。一方、初診時における中止群のSkeletal Muscle Mass Index(骨格筋指数)は継続群と比較して有意に高い値であった。

中止群では初診から1年後に運動機能が改善したのに対し、継続群では有意な変化はみられなかった(図2)。さらにShort Physical Performance Battery(SPPB:バランス、歩行速度、立ち上がりの3項目、点数が高いほど良好)で評価した結果、中止群では合計点数およびバランス項目が有意に向上し、継続群では変化がなかった(図2)。

これらの結果は、降圧薬中止が身体機能改善に寄与する可能性を示すが、中止理由が不明な症例も含まれており、症例数も少ないため、より大規模かつ詳細な検討が

老年症候群 vs. 薬剤起因性老年症候群

症状	老年症候群 (n = 7,342)	薬剤起因性老年症候群 (n = 8,347)
食欲不振	4.2%	18.7%
転倒	43.6%	47.3%
排尿障害	2.5%	2.0%
便秘	49.5%	22.6%
認知機能障害	10.9%	14.7%
抑うつ	2.5%	3.1%
せん妄	41.2%	33.9%



Geriatr Gerontol Int, 24: 61–67, 2024.

図1 薬剤起因性老年症候群と処方カスケード

必要である。

2.2 転倒のリスクとなる薬剤を含めた転倒リスク診断モデルの構築¹⁴⁾

高齢者の転倒は骨折や死亡を含む重大な健康被害の原因であり、日本では年間約20%が転倒するとされる¹⁵⁾。転倒には多剤併用や特定薬剤の使用、筋力低下、バランス障害、認知機能低下、環境要因など多くの要因が関与するため、リスク診断は困難である^{15,16)}。入院患者向けには複数の転倒リスク評価ツールが存在するが¹⁷⁾、日本の外来高齢者に特化したモデルは限られている。SPPBは下肢機能を簡便に評価でき、転倒リスクと関連するが、SPPBに基づく外来患者向け予測モデルは確立されていない。本研究では、SPPBに基づく転倒リスク診断モデルについて、機械学習によって構築することを目的とした。

以前の研究に基づき¹⁸⁾、SPPBスコアが男性は6点以下、女性は9点以下の場合は転倒リスク有りとして目的変数とした。説明変数は、年齢、性別、併存疾患、転倒リスク疾患数、常用薬剤数、転倒リスク薬剤数、Body mass index (BMI)、下腿周囲長、握力、および1年間の転倒歴とした。機械学習はPrediction One (Sony Corporation, 東京) を用いた。Prediction Oneは、Development datasetを用いてValidation datasetに対して最も良好な予測モデルとなるように構築される。Validation datasetに対する Receiver operating characteristic (ROC) curve およびその Area under the curve (AUC) は自動的に算出される。2016年3月から2021年11月にレジストリデータに登録された850人中、797人が対象となった。797人中、642人をDevelopment datasetとし155人をValidation datasetとした。また、構築結果の妥当性を評価するために、二項ロジスティッ

ク回帰分析を用いて評価した。

Development dataset および Validation dataset 間の各説明変数の統計学的な差は認められなかった。機械学習による結果は、AUC (0.78)、正解率 (0.74)、適合率 (0.46)、再現率 (0.81)、特異度 (0.71)、およびF値 (0.59) であった(図3)。二項ロジスティック回帰分析による結果は、AUC (0.77)、正解率 (0.75)、適合率 (0.47)、再現率 (0.67)、特異度 (0.77)、およびF値 (0.55) であり(図3)、機械学習の結果と同等であった。

本モデルは転倒リスク評価に有用であり、薬剤起因性老年症候群の検出システム構築に寄与する可能性がある。一方、本研究は転倒リスク診断モデルの構築であるため、外来患者向けの簡便な転倒予測モデルの開発に向けた検討が必要である。さらに、レセプトデータ解析で多く認められた薬剤起因性老年症候群(食欲不振)に対するリスク診断モデルおよび予測モデルの構築も課題である。

2.3 社会的孤立と薬剤数の関連¹⁹⁾

高齢者では社会的孤立が一般的であり、日本の地域在住高齢者では約3割が孤立状態にあると報告されている²⁰⁾。先行研究において、多剤併用は孤独や社会的孤立と関連し、その背景には副作用の蓄積、罹患率の上昇、身体機能や認知機能の低下などが関与する可能性が示されている²¹⁾。しかし、社会的孤立の改善や悪化が服薬数にどのような影響を及ぼすかは明らかでない。本研究では、社会的孤立と薬剤数の関連について明らかにすることを目的とした。

社会的ネットワークの評価には、簡便で国際的にも利用される Lubben Social Network Scale-6 (LSNS-6) が有用であり、日本語版でも妥当性が確認されている。本研究では、LSNS-6を用いて1年間のフォローアップを

基本チェックリスト (初診から1年後)

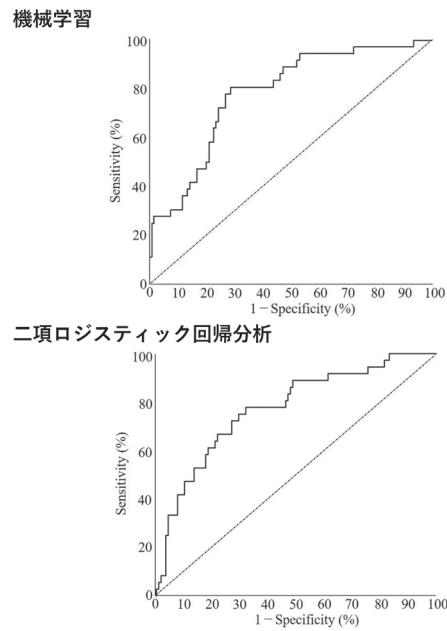
項目	中止群 (n = 19)	継続群 (n = 59)
日常生活動作	N.S.	N.S.
運動機能	↑	N.S.
栄養状態	N.S.	N.S.
口腔機能	N.S.	N.S.
閉じこもり	↑	↑
認知機能	N.S.	N.S.
意欲	N.S.	↑
合計点数	↑	↑

SPPB (初診から1年後)

SPPB	中止群 (n = 19)	継続群 (n = 59)
バランス	↑	↓
歩行速度	↑	↑
立ち上がり	N.S.	↑
合計点数	↑	N.S.

SPPB : Short Physical Performance Battery
J Int Med Res, 50: 3000605221130716, 2022.

図2 降圧薬の中止によるフレイルへの影響



項目	パラメーター
AUC	0.78
正解率	0.74
適合率	0.46
再現率	0.81
特異度	0.71
F値	0.59

項目	パラメーター
AUC	0.77
正解率	0.75
適合率	0.47
再現率	0.67
特異度	0.77
F値	0.55

AUC : Area under the curve
Digit Health, 9: 20552076231219438, 2023.

図3 機械学習と二項ロジスティック回帰分析を用いた転倒リスク予測モデルの構築

行い、社会的孤立の改善または悪化が服薬数に与える影響、さらにどの種類の薬剤の中止・追加が関与するのかを探索的に検討した。

社会的孤立の評価には LSNS-6（点数が低いほど社会的ネットワークの低下）を用いた。2016年3月から2019年11月に登録された498人中、初診から1年間で LSNS-6 が改善または悪化した193人を対象とし、84人が改善群、109人が悪化群であった。

改善群と悪化群を比較して、年齢および性別に差は認められなかった。また、初診から1年間の疾患数はいずれの群においても変化は認められなかった。改善群では薬剤数が有意に減少し、特に鎮痛薬の中止が多かった。一方、悪化群では薬剤数の変化はなく、ビスホスホネート製剤や活性型ビタミンD 製剤の追加が有意に多かった。なお、初診から1年後において、痛みの評価をロコモ25（全25問、点数が高いほどロコモティビシンドローム傾向）を用いて行ったところ両群とも改善が認められた。

これらの結果は、処方の変化が社会的孤立の改善や悪化に影響する可能性を示し、それに基づく介入の必要性を示唆した。一方、本研究は単施設および一診療科での観察研究であるため、今後は多施設かつ診療科を拡大した検討が必要である。

3. まとめ

本稿で示した4つの研究は、異なるデータおよび分析手法を用い、多剤併用がフレイル・老年症候群に及ぼす影響を多角的に検討したものである。薬剤起因性老年症候群は処方カスケードのリスクとなる可能性があり、その検出・予防・是正のためのシステム構築が急務である

ことが示唆された。また、降圧薬の減薬による身体機能改善、転倒リスク診断モデルの構築、薬剤数の変動と社会的孤立との関連は、ポリファーマシーが単なる薬剤数の問題ではなく、患者の身体的・社会的背景と密接に関係していることを示している。

本研究で用いたのはレセプトデータおよびロコモフレイルレジストリデータであるが、今後は実臨床における薬剤起因性老年症候群・処方カスケードや、他診療科領域での薬物療法によるフレイルへの影響も検討する予定である。その成果をもとに、臨床現場で活用可能なポリファーマシー検出システムの基盤開発に寄与したい。

謝 辞

本研究の実施にあたり、国立長寿医療研究センター（溝神文博先生、松井康素先生、清水敦哉先生、渡邊剛先生）、株式会社データホライゾン（薮武志様）、名城大学情報工学部（亀谷由隆先生）、藤田医科大学医学部薬物治療情報学（水野智博先生）、国立病院機構長良医療センター（間瀬広樹先生）、国立病院機構名古屋医療センター（早川裕二先生）ならびに、国立長寿医療研究センター（薬剤部、リハビリテーション科部、栄養管理部、ロコモフレイル外来スタッフ一同）に感謝いたします。なお、本研究は、長寿医療研究開発費「20-42, 22-1」、JSPS 科研費「22K15352」、および厚生労働科学研究費補助金「21GB1002」にて実施された。最後に、本稿執筆機会を頂きました日本老年薬学会 YIA 選考委員会委員の先生方、同編集委員の先生方に重ねて御礼申し上げます。

利益相反

本論文に関して開示すべき利益相反はない。

参考文献

- 1) Hasegawa S, Mizokami F, Mizuno T, Yabu T, Kameya Y, Hayakawa Y, et al., Investigation of geriatric syndromes associated with medication in Japan using insurance claims data, *Geriatr Gerontol Int*, 2024, 24, 61–67.
- 2) Saraf AA, Petersen AW, Simmons SF, Schnelle JF, Bell SP, Kripalani S, et al., Medications associated with geriatric syndromes and their prevalence in older hospitalized adults discharged to skilled nursing facilities, *J Hosp Med*, 2016, 11, 694–700.
- 3) Bell SP, Vasilevskis EE, Saraf AA, Jacobsen JM, Kripalani S, Mixon AS, et al., Geriatric syndromes in hospitalized older adults discharged to skilled nursing facilities, *J Am Geriatr Soc*, 2016, 64, 715–722.
- 4) Akkawi ME, Mohd Taufek NH, Abdul Hadi AD, Nik Lah N, The prevalence of prescribing medications associated with geriatric syndromes among discharged elderly patients, *J Pharm Bioallied Sci*, 2020, 12, S747–S751.
- 5) Rochon PA, Gurwitz JH, Optimising drug treatment for elderly people: the prescribing cascade, *BMJ*, 1997, 315, 1096–1099.
- 6) Wang J, Shen JY, Yu F, Conwell Y, Nathan K, Shah AS, et al., Medications associated with geriatric syndromes (MAGS) and hospitalization risk in home health care patients, *J Am Med Dir Assoc*, 2022, 23, 1627–1633.e3.
- 7) 厚生労働省：高齢者の医薬品適正使用の指針 総論編 2018, <<https://www.mhlw.go.jp/stf/seisaku-000011121000/kourei-tekisei-web.pdf>>, cited 11 August, 2025.
- 8) Hasegawa S, Mizokami F, Mase H, Hayakawa Y, Shimizu A, Matsui Y, Effects of discontinuation of antihypertensive drugs on frailty syndrome in outpatients: a 1-year prospectively designed retrospective chart-review pilot study, *J Int Med Res*, 2022, 50, 3000605221130716.
- 9) Feng Z, Lugtenberg M, Franse C, Fang X, Hu S, Jin C, et al., Risk factors and protective factors associated with incident or increase of frailty among community-dwelling older adults: a systematic review of longitudinal studies, *PLoS One*, 2017, 12, e0178383.
- 10) Cesari M, Leeuwenburgh C, Lauretani F, Onder G, Bandinelli S, Maraldi C, et al., Frailty syndrome and skeletal muscle: results from the Invecchiare in Chianti study, *Am J Clin Nutr*, 2006, 83, 1142–1148.
- 11) Endomba FT, Mazou TN, Bigna JJ, Epidemiology of depressive disorders in people living with hypertension in Africa: a systematic review and meta-analysis, *BMJ Open*, 2020, 10, e037975.
- 12) Benetos A, Petrovic M, Strandberg T, Hypertension management in older and frail older patients, *Circ Res*, 2019, 124, 1045–1060.
- 13) 総務省：中分類 87 医薬品及び関連製品, 1990, <https://www.soumu.go.jp/main_content/000294493.pdf>, cited 11 August, 2025.
- 14) Hasegawa S, Mizokami F, Kameya Y, Hayakawa Y, Watanabe T, Matsui Y, Machine learning versus binomial logistic regression analysis for fall risk based on SPPB scores in older adult outpatients, *Digit Health*, 2023, 9, 20552076231219438.
- 15) Nakanishi T, Ikeda T, Nakamura T, Yamanouchi Y, Chikamoto A, Usuku K, Development of an algorithm for assessing fall risk in a Japanese inpatient population, *Sci Rep*, 2021, 11, 17993.
- 16) Kojima T, Akishita M, Nakamura T, Nomura K, Ogawa S, Iijima K, et al., Polypharmacy as a risk for fall occurrence in geriatric outpatients, *Geriatr Gerontol Int*, 2012, 12, 425–430.
- 17) Chu WM, Kristiani E, Wang YC, Lin YR, Lin SY, Chan WC, et al., A model for predicting fall risks of hospitalized elderly in Taiwan-A machine learning approach based on both electronic health records and comprehensive geriatric assessment, *Front Med (Lausanne)*, 2022, 9, 937216.
- 18) Veronese N, Bolzetta F, Toffanello ED, Zambon S, De Rui M, Perissinotto E, et al., Association between Short Physical Performance Battery and falls in older people: the Progetto Veneto Anziani Study, *Rejuvenation Res*, 2014, 17, 276–284.
- 19) Hasegawa S, Mizokami F, Hayakawa Y, Matsui Y, Relationship between social networks and medication counts: a 1-year follow-up pilot study, *Geriatr Gerontol Int*, 2024, 24, 324–326.
- 20) Oe N, Tadaka E, Differences in loneliness and social isolation among community-dwelling older adults by household type: a nationwide survey in Japan, *Healthcare (Basel)*, 2023, 11, 1647.
- 21) Svensson M, Ekstrom H, Elmstahl S, Rosso A, Association of polypharmacy with occurrence of loneliness and social isolation among older adults, *Arch Gerontol Geriatr*, 2024, 116, 105158.