

## 短 報

高齢者におけるポリファーマシーと関連する処方背景の  
後ろ向き多施設共同研究早川 裕二<sup>1</sup>, 溝神 文博<sup>1</sup>, 鈴木 亮平<sup>2</sup>, 間瀬 広樹<sup>1,3</sup>, 平野 隆司<sup>1</sup><sup>1</sup> 国立研究開発法人国立長寿医療研究センター薬剤部, <sup>2</sup> 独立行政法人国立病院機構東名古屋病院薬剤部,<sup>3</sup> 独立行政法人国立病院機構金沢医療センター臨床研究部Association between Polypharmacy and Prescription Background  
in Older Adults: A Retrospective Multicenter StudyYuji Hayakawa<sup>1</sup>, Fumihiro Mizokami<sup>1</sup>, Ryohei Suzuki<sup>2</sup>, Hiroki Mase<sup>1,3</sup> and Ryuji Hirano<sup>1</sup><sup>1</sup>Department of Pharmacy, National Center for Geriatrics and Gerontology,<sup>2</sup>Department of Pharmacy, National Hospital Organization Higashinagoya National Hospital,<sup>3</sup>Department of Clinical Research, National Hospital Organization Kanazawa Medical Center

Received, January 24, 2020; Accepted, May 12, 2020

## Abstract

Polypharmacy is common among older adults with multiple chronic comorbidities and has been associated with adverse outcomes. This study aimed to investigate the clarify an efficient approach to eliminate polypharmacy. The primary endpoint was a multivariate logistic regression analysis that was performed to compare the effects of each factor in the polypharmacy and non-polypharmacy groups. The secondary endpoint was the relation between the period until the unscheduled visit within three months, measured by Cox proportional hazards model. In the multivariate analysis, the number of diseases (odds ratio = 1.01;  $P = 0.04$ ) and more. Cox proportional hazards model was performed on the factors related to the unscheduled visit, and a significant difference was found in the relation with drug-drug interaction (hazard ratio = 1.51;  $P = 0.03$ ) and more. The results of this study suggest the possibility of more efficiently leading to the correction of polypharmacy.

**Key words :** polypharmacy, elderly patients, unplanned hospitalizations, drug interaction, drug reduction

## 緒 言

高齢者では、慢性疾患の増加、多科受診などによりポリファーマシーに陥りやすく、多剤併用は有害事象の発現頻度を上昇させる<sup>1)</sup>。また、高齢者では有害事象が重症化しやすく、さらに潜在的で非定型であることが多く、生命予後の悪化等に繋がることもある。ポリファーマシーを克服するため、潜在的に不適切な処方 (Potential Inappropriate Medications: PIMs) に対して警鐘をならす目的でこれら薬剤を列挙したリストが作成されている。海外では、Beers criteria が 2015 年に更新された<sup>2)</sup>。Beers criteria とは、高齢者における潜在的に不適切な処方を認識するために提唱された基準と、それに合致した薬の一覧である。高齢者の医療において有害な副作用 (薬物有害事象) を減少するための方策と考えられている。日本では日本老年医学会による「高齢者の安全な薬物療法ガイドライン 2015」が策定された。ガイドラインでは、「特に慎重な投与を要する薬物」(Screening

Tool for Older Person's appropriate. Prescriptions for Japanese : STOPP-J) のリストが列挙されており、PIMs に対して慎重な投与を促している<sup>3)</sup>。高齢者の安全な薬物療法ガイドライン 2015 では STOPP-J リスト作成の目的は薬物有害事象の回避と服薬数の減少に伴うアドヒアランスの改善であると明記されており、リストの薬剤は高齢者では安全性に比べて有効性に劣る、もしくは、より安全な代替薬がある薬剤と記載されている<sup>3)</sup>。しかし、PIMs 以外の不適切な薬物の投与とポリファーマシーとの関連性は未だ不明な点も多い。現状把握やポリファーマシーの是正、薬物有害事象の潜在的なリスクの事前予測などの臨床現場における有益な情報を得るため、本研究では、ポリファーマシーに至る処方背景や、ポリファーマシーを含めた不適切な処方によって起こる薬物関連問題への影響を明らかにすることを目的に調査を行った。

## 方 法

2017年6月1日から2017年6月30日の期間中に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（以下、研究参加施設）に入院開始し、下記の選択基準、除外基準により採択された患者を対象とした。選択基準は、①入院開始時点での年齢が75歳以上とし、性別は問わない、②入院前に1種類以上毎日内服薬を服用している患者とした。除外基準は、①電子カルテまたはカルテより臨床情報の入手が不可能な患者、②調査期間中の血清クレアチニン値を取得できない患者とした。なお本研究においての持参薬とは、入院前より毎日内服している薬剤と定義した。また、ポリファーマシーは諸外国においては5種類以上との報告が多いが、日本においては診療報酬上の薬剤総合評価調整加算において6種類以上が加算対象となっており本研究においては6種類以上をポリファーマシーと定義した。合剤は1銘柄あたり1種類と算出した。血清クレアチニン値は入院日に最も近い採血日のデータで取得した。調査項目は、レセプト病名、年齢、性別、入院期間、持参薬の使用薬剤名、持参薬の用法用量、血清クレアチニン値、退院後3か月以内の予定外受診歴とした。調査項目より、持参薬数、ポリファーマシーの有無、STOPP-Jリスト該当薬剤数、日本腎臓薬物療学会より推奨される薬剤量との乖離の有無（同学会編集、腎機能別薬物投与量POCKET BOOKを使用し推奨投与量の範囲を逸脱している場合「有」と判断する）、認知機能低下の有無（軽度認知機能障害を含む認知症の診断がある、またはドネペジル塩酸塩、ガランタミン臭化水素酸塩、リバスチグミン、メマンチン塩酸塩のいずれかの認知症治療薬を投与されている場合「有」と判断する）、薬効重複の有無、予定外受診の有無を判断した。薬物相互作用・併用禁忌薬の有無は調査開始時点での添付文書情報より判断した。評価項目は、主要評価項目として、入院時にポリファーマシー群と非ポリファーマシー群において、患者背景要因として腎機能や併存疾患などに差があるか、また薬剤背景要因として、腎機能から判断した過量投与、薬物相互作用、薬効の重複、複数のSTOPP-Jリスト該当薬を持つなどの不適切な薬剤の使用の有無に差があるか評価した。副次評価項目として、薬剤背景因子と予定外入院の有無に差があるかを評価した。統計解析について、ポリファーマシー群と非ポリファーマシー群での各因子単独の比較を次のように行った。年齢、レセプト病名数、在院日数、eGFR ( $\text{ml/min/1.73m}^2$ ) の中央値についてはFisherの直接確率検定を行い、性別、認知機能低下の有無、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、予定外入院の有無、救急受診の有無、主な疾

患、主な薬効分類については $\chi^2$ 乗検定を行った。次にポリファーマシー群と非ポリファーマシー群での患者背景要因と薬剤背景要因のそれぞれについて各因子間の影響を考慮した比較は、多変量ロジスティック回帰分析を行った。退院後3か月以内の予定外受診までの期間と各背景因子との関連はCox比例ハザードモデルを用いた。各背景因子の組み入れは増減法 ( $P < 0.2$ ) を用いて行った。いずれの検定も有意水準は5%（両側）とした。統計ソフトは株式会社 社会情報サービスのエクセル統計 Ver.3.20を使用した。

## 倫理的配慮

本研究は参加施設ごとに倫理委員会の承認を得て、個人情報保護に配慮し行った（当院承認番号：1107-2）。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。

## 結 果

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。ポリファーマシー群と非ポリファーマシー群の単変量解析において、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。

次にそれぞれの因子についての多変量ロジスティック回帰分析を行った結果を表2に示す。レセプト病名数（調整オッズ：1.01； $P = 0.04$ ）、心不全（調整オッズ：1.80； $P = 0.02$ ）、便秘症（調整オッズ：0.57； $P = 0.03$ ）、難治性逆流性食道炎（調整オッズ：2.03； $P = 0.02$ ）、薬物相互作用あり（調整オッズ：5.40； $P < 0.01$ ）、STOPP-Jリスト該当薬数2種類以上あり（調整オッズ：6.11； $P < 0.01$ ）、薬効重複あり（調整オッズ：3.01； $P < 0.01$ ）、降圧剤（調整オッズ：8.93； $P < 0.01$ ）、消化性潰瘍剤（調整オッズ：5.39； $P = 0.04$ ）について有意差を認めた。

次に、予定外受診までの期間と各背景因子についてCox比例ハザードモデルを用いて解析した結果を表3に示す。増減法による解析では、薬物相互作用あり、腎機能から判断した過量投与ありが統計学的に有意な変数として残存し、年齢、性別、eGFR < 60 未満、薬剤数6種類以上の有無、STOPP-J該当薬数が2種類以上あり、薬効重複ありは有意確率に至らず棄却された。最終解析に組み入れられた因子は、薬物相互作用あり（HR = 1.51； $P = 0.03$ ）、腎機能から判断した過量投与あり（HR = 1.84； $P = 0.03$ ）であった。

## 考 察

近年、ポリファーマシーは一般的な概念となってい

表 1 各患者群の患者背景

| 項目名   |      |                          | ポリファーマシー群<br>( <i>n</i> = 318)    | 非ポリファーマシー群<br>( <i>n</i> = 215) | <i>P</i> 値           |                      |
|-------|------|--------------------------|-----------------------------------|---------------------------------|----------------------|----------------------|
| 入院時   | 患者背景 | 基礎因子                     | 年齢（歳）                             | 83[75-102]                      | 81[75-98]            | 0.03 <sup>b)</sup>   |
|       |      |                          | 性別（ <i>n</i> = 男性）                | 152                             | 104                  | 0.89 <sup>c)</sup>   |
|       |      |                          | eGFR（ml/min/1.73 m <sup>2</sup> ） | 54.5[5.9-297]                   | 63.4[5.5-182]        | < 0.01 <sup>b)</sup> |
|       |      |                          | 認知機能低下                            | 74                              | 36                   | 0.07 <sup>c)</sup>   |
|       |      | レセプト病名数（病名数 / 人）         | 23[1-172]                         | 15[1-106]                       | < 0.01 <sup>b)</sup> |                      |
|       | 主な疾患 | 心不全 <sup>a)</sup>        | 171                               | 76                              | < 0.01 <sup>c)</sup> |                      |
|       |      | 高血圧 <sup>a)</sup>        | 158                               | 85                              | 0.02 <sup>c)</sup>   |                      |
|       |      | 便秘症 <sup>a)</sup>        | 143                               | 96                              | 0.94 <sup>c)</sup>   |                      |
|       |      | 難治性逆流性食道炎 <sup>a)</sup>  | 94                                | 40                              | < 0.01 <sup>c)</sup> |                      |
|       | 薬剤背景 | 薬物相互作用                   |                                   | 104                             | 17                   | < 0.01 <sup>c)</sup> |
|       |      | 内訳                       | 併用禁忌 <sup>a)</sup>                | 1                               | 2                    |                      |
|       |      |                          | 原則併用禁忌 <sup>a)</sup>              | 0                               | 0                    |                      |
|       |      |                          | 併用注意 <sup>a)</sup>                | 104                             | 15                   |                      |
|       |      | 腎機能から判断した過量投与の有無         |                                   | 30                              | 6                    | < 0.03 <sup>c)</sup> |
|       |      | STOPP-J リスト該当薬数 2 剤以上の有無 |                                   | 272                             | 86                   | < 0.01 <sup>c)</sup> |
|       |      | 薬効重複                     |                                   | 221                             | 49                   | < 0.01 <sup>c)</sup> |
|       |      | 主な薬効分類                   | 降圧剤 <sup>a)</sup>                 | 43                              | 3                    | < 0.01 <sup>c)</sup> |
|       |      |                          | 消化性潰瘍剤 <sup>a)</sup>              | 40                              | 2                    | < 0.01 <sup>c)</sup> |
|       |      |                          | その他の血液・体液用薬 <sup>a)</sup>         | 32                              | 5                    | < 0.01 <sup>c)</sup> |
|       |      |                          | 糖尿病薬 <sup>a)</sup>                | 29                              | 5                    | < 0.01 <sup>c)</sup> |
| 退院時以降 |      | 在院日数（日）                  |                                   | 16[1-223]                       | 14[1-335]            | 0.19 <sup>b)</sup>   |
|       |      | 予定外受診の有無                 |                                   | 100                             | 84                   | 0.07 <sup>c)</sup>   |
|       |      | 救急受診の有無                  |                                   | 14                              | 7                    | 0.50 <sup>c)</sup>   |

<sup>a)</sup> 症例の重複を含む, <sup>b)</sup> Fisher の直接確率検定, <sup>c)</sup>  $\chi^2$  二乗検定

単位は ( ) のあるもの以外はすべて症例数

中央値 [ min - max ]

表 2 ポリファーマシーと関連するリスク因子の多変量解析

| 項目名                      | 調整オッズ | 95%信頼区間 |       | P 値      |
|--------------------------|-------|---------|-------|----------|
|                          |       | 下限値     | 上限値   |          |
| 年齢                       | 1.04  | 0.99    | 1.10  | 0.08     |
| 性別                       | 1.00  | 0.62    | 1.61  | 1.00     |
| eGFR                     | 1.00  | 0.99    | 1.01  | 0.40     |
| 認知機能低下                   | 1.22  | 0.67    | 2.24  | 0.52     |
| レセプト病名数                  | 1.01  | 1.00    | 1.03  | 0.04*    |
| 心不全                      | 1.80  | 1.08    | 3.00  | 0.02*    |
| 高血圧                      | 1.13  | 0.68    | 1.86  | 0.64     |
| 便秘症                      | 0.57  | 0.34    | 0.95  | 0.03*    |
| 難治性逆流性食道炎                | 2.03  | 1.11    | 3.70  | 0.02*    |
| 薬物相互作用あり                 | 5.40  | 2.75    | 10.61 | < 0.01** |
| 腎機能から判断した過量投与あり          | 1.96  | 0.64    | 5.97  | 0.24     |
| STOPP-J リスト該当薬数 2 種類以上あり | 6.11  | 3.64    | 10.25 | < 0.01** |
| 薬効重複あり                   | 3.01  | 1.73    | 5.24  | < 0.01** |
| 降圧剤                      | 8.93  | 2.25    | 35.53 | < 0.01** |
| 消化性潰瘍剤                   | 5.39  | 1.11    | 26.12 | 0.04*    |
| その他の血液・体液用薬              | 1.14  | 0.37    | 3.49  | 0.82     |
| 糖尿病薬                     | 1.38  | 0.44    | 4.32  | 0.58     |

\* :  $P < 0.05$  \*\* :  $P < 0.01$

表3 Cox 比例ハザードモデルによる薬剤背景因子と予定外受診との関連

| 項目名                   | 係 数  | 標準誤差 | ハザード比 | 95% 信頼区間 |      | P 値   |
|-----------------------|------|------|-------|----------|------|-------|
|                       |      |      |       | 下限値      | 上限値  |       |
| 薬物相互作用あり              | 0.41 | 0.19 | 1.51  | 1.04     | 2.20 | 0.03* |
| 腎機能から判断した過量投与あり       | 0.61 | 0.28 | 1.84  | 1.06     | 3.21 | 0.03* |
| 患者年齢                  |      |      |       |          |      |       |
| 性別 (男性)               |      |      |       |          |      |       |
| eGFR                  |      |      |       |          |      |       |
| 薬剤数 6 種類以上あり          |      |      |       |          |      |       |
| STOPP-J 該当薬数 2 種類以上あり |      |      |       |          |      |       |
| 薬効重複あり                |      |      |       |          |      |       |

\*:  $P < 0.05$ 

る。ポリファーマシーの定義に関するシステマティックレビューにおいて 51 文献が 5 種類以上をポリファーマシーとしており、海外では最も一般的な定義である<sup>4)</sup>。日本では薬物有害事象の発現頻度が 6 種類以上で上昇するという報告<sup>1)</sup>や平成 28 年 4 月から追加された薬剤総合評価調整加算において 6 種類以上が対象とされており、薬剤数増加がポリファーマシーとして議論されることが多い。近年、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処方全般の問題であると解釈されている（厚生労働省 高齢者の医薬品適正使用の指針（総論編）について。https://www.mhlw.go.jp/file/04-Houdouhappyou-11125000-Iyakushokuhinkyoku-Anzentaishakuka/0000209385.pdf, accessed 2018/7/9)。

ポリファーマシーの主要因として複数の慢性疾患に罹患していることが考えられている<sup>5)</sup>。本研究においてもレセプト病名数の増加はポリファーマシーと関連する結果となった。さらに疾患のなかでも心不全、逆流性食道炎は他の疾患に比較して特に薬剤数の増加を生じやすいことが示唆された。心不全は一般に ACE/ARB、 $\beta$  遮断薬、MRA、利尿剤、抗不整脈薬、血管拡張剤、ジギタリス製剤、 $\omega$ -3 脂肪酸、HMG-CoA 阻害剤、抗凝固剤など複数の薬剤を使って治療されることが多い<sup>6)</sup>。また、高頻度で併存している高血圧、糖尿病、動脈硬化性疾患などへの治療も同時に必要となるため使用する薬剤が増える傾向になり易い。心不全患者のうち 19% から 40% がフレイルであり、フレイルは心不全患者の再入院や死亡といった予後悪化に関連するとの報告がある<sup>7,8)</sup>。ポリファーマシーはフレイルのリスク因子であり、薬剤数 6 種類または 7 種類以上がフレイルのハイリスクであると報告されている<sup>9,10)</sup>。多剤であることがフレイルを誘発し、フレイルが心不全を増悪させ、さらなる処方追加に至る負のカスケードが示唆された。しかし、心不全やその併存疾患に対する薬剤は治療上不可欠

な場合も多く、例え 6 種類以上であっても減薬できない、あるいは特に慎重な減薬が求められる。難治性逆流性食道炎がポリファーマシーと関連が認められた。ヘリコバクターピロリ菌の保菌患者は減少傾向にあるため、胃潰瘍患者は減少し、難治性逆流性食道炎患者は増えている<sup>11,12)</sup>。しかし胃潰瘍や難治性逆流性食道炎以外の患者においても、予防的または慢性的にプロトンポンプインヒビター（以下 PPI）が長期に処方されている。その結果、保険上病名のみ登録するケースが多いと推察される。さらに薬剤背景要因においても消化性潰瘍剤の重複が認められることから、長期にわたる PPI や胃粘膜保護剤の併用がポリファーマシーの一要因となっている実態が示唆された。また、薬剤背景要因では降圧剤、消化性潰瘍剤、薬物相互作用あり、STOPP-J リスト該当薬数 2 種類以上あり、薬効重複ありとの関連が示唆された。ただし、薬物相互作用あり、STOPP-J リスト該当薬数 2 種類以上あり、薬効重複ありについてはいずれも元々の薬剤数が多いことが結果として多くの不具合を生じるとの見方が時系列から推測でき、いわゆる処方カスケード<sup>13)</sup>が起こっている可能性は、今後さらに検討していく必要があると考える。

Obreli らのコホート研究ではポリファーマシーは薬物相互作用に関連した副作用の重要な予測因子であると報告している<sup>14)</sup>。本研究においては従属変数に薬物相互作用ありを入れて多変量解析を行っており、厳密には意味合いは異なるが、互いに影響を与えていたことが示唆される。薬物相互作用は、本来の薬効を増強または減弱するだけでなく不要な副作用を誘発する要因であり、可能な限り回避すべきである。本研究での Cox 比例ハザードモデルの結果から、定期的に内服している薬剤にポリファーマシー、薬効重複、腎機能から過量投与、薬物相互作用といった不適切な処方の内、薬物相互作用のある薬剤の組み合わせがある場合や腎機能から過量投与となっている場合、またはその両方が含まれる場合にはそうでない群と比較して有意に 3 か月以内の予定外受診を



起こすことが明らかとなった。反対に、他の因子の影響を調整した場合、ポリファーマシー、薬効重複との関連には有意な差は認めなかった。このことからただ単に服薬剤数が多いことや、薬効が重複する薬剤を内服していること自体が問題ではなく、その中に薬物相互作用や過量投与により薬効が増強または減弱している問題点が含まれており、結果として薬物有害事象が誘発されている可能性が示唆された。溝神らによると、単に処方のみ評価した群とアドヒアランスまで評価した群での減薬は緊急入院のリスクを増加させ、疾患の包括的な評価をした上で減薬した群は緊急入院のリスクを減らしたと報告している<sup>15)</sup>。本研究結果より、入院時に持参薬を確認し、必要であれば保険薬局との連携を図り、相互作用を回避する薬剤への変更や、腎機能に応じた至適用量への変更など適切な是正を行っていくことで、薬剤師の介入においても予定外の受診を減少できる可能性が示唆された。減薬のアプローチとして過量投与となっている薬剤や薬物相互作用を有する薬剤から着手することは有害事象の発生を未然あるいは早期に回避できる可能性が高く臨床上有益なアプローチと考える。

本研究は後方視的調査であるため、今回調査した持参薬については可能な限り実薬、お薬手帳等の薬剤情報をもとに調査されているが、医療者側が把握できていない薬剤がある場合には集積から漏れている可能性がある。また、本研究では、腎機能の評価は薬剤の投与量を検討するため、本来であれば個別化 eGFR で行うべきであるが後方視的に血清クレアチニン値を取得したタイミングでの身長、体重を入手できなかったため標準化 eGFR を使用している。特に筋肉量の少ない高齢者においては標準化 eGFR を使用すると腎機能が過大に評価されている傾向にあるため、結果に影響した可能性が考えられる。また、他の医療機関に予定外受診・入院した場合の把握はできておらず予定外受診の結果に影響を与える可能性がある。また、腎機能から判断した過量投与あり、薬物相互作用あり、STOPP-J リスト該当薬数 2 種類以上あり、薬効重複ありについて、本来は因子ごとに目的変数に設定し調査を行う方が時系列として妥当と思われるが、ポリファーマシーをより助長するかを調査するため敢えて説明変数に加えている。レセプト病名数は、明らかにポリファーマシーの上流にある因子であるが、薬物相互作用あり、STOPP-J リスト該当薬数、薬効重複ありはポリファーマシーの上流なのか、下流なのかという点はさらなる議論が必要であり、本研究の限界と考えた。

長寿医療研究センターにおいては、2016 年 9 月よりポリファーマシー削減チームを立ち上げ、医師、看護師、薬剤師のみならず、管理栄養士、理学療法士など多数の職種を含め患者の状態を総合的に判断した上でポリファーマシーの削減に取り組んでいる。減薬の方法とし

て Beers criteria や STOPP-J リストに該当する薬剤を闇雲に削減することは各学会も推奨していない。あくまでも総合的に患者の状態を判断することを前提とした上で、適切な処方へ見直すことでより効率的にポリファーマシーの是正に繋がり、薬物相互作用のある薬剤の組み合わせや、腎機能に対して過量投与となっている薬剤を改善することで患者の薬物有害事象回避に寄与できると考えた。

## 謝 辞

本研究は、全国国立病院薬剤部科長協議会の研究助成金を受けて実施したものである。

## 利益相反

開示すべき利益相反はない。

## 引用文献

- 1) Kojima T, Akishita M, Kameyama Y, Yamaguchi K, Yamamoto H, Eto M, et al., High risk of adverse drug reactions in elderly patients taking six or more drugs: analysis of inpatient database, *Geriatr Gerontol Int*, 2012, 12, 761-762.
- 2) Masnoon N, Shakib S, Kalisch-Ellett L, Caughey GE, What is polypharmacy? A systematic review of definitions, *BMC Geriatr*, 2017, 17, 230.
- 3) 日本老年医学会・日本医療研究開発機構研究費・高齢者の薬物治療の安全性に関する研究研究班：高齢者の安全な薬物療法ガイドライン 2015, メジカルビュー社, 東京, 2015, p22-38.
- 4) Sutaria A, Liu L, Ahmed Z, Multiple medication (polypharmacy) and chronic kidney disease in patients aged 60 and older: a pharmacoepidemiologic perspective, *Ther Adv Cardiovasc Dis*, 2016, 10, 242-250.
- 5) Mizokami F, Koide Y, Noro T, Furuta K, Polypharmacy with common diseases in hospitalized elderly patients, *Am J Geriatr Pharmacother*, 2012, 10, 123-128.
- 6) 浦部晶夫, 島田和幸, 川合眞一, 今日の治療薬 (2019 年版), 41, 株式会社南江堂, 東京, 2019, p657-677.
- 7) McNallan SM, Singh M, Chamberlain AM, Kane RL, Dunlay SM, Redfield MM, et al., Frailty and healthcare utilization among patients with heart failure in the community, *JACC Heart Fail*, 2013, 1, 135-141.
- 8) Lupon J, Gonzalez B, Santaeguenia S, Altimir S, Urrutia A, Mas D, et al., Prognostic implication of frailty and depressive symptoms in an outpatient population with heart failure, *Rev Esp Cardiol*, 2008, 61, 835-842.
- 9) Gnjdjic D, Hilmer SN, Blyth FM, Naganathan V, Waite L, Seibel MJ, et al., Polypharmacy cutoff and outcomes: five or more medicines were used to identify community-dwelling older men at risk of different adverse outcomes, *J Clin Epidemiol*, 2012, 65, 989-995.
- 10) Moulis F, Moulis G, Balardy L, Gerard S, Sourdet S, Rouge-Bugat ME, et al., Searching for a polypharmacy threshold associated with frailty, *J Am Med Dir Assoc*, 2015, 16, 259-261.
- 11) Labenz J, Blum AL, Bayerdorffer E, Meining A, Stolte M, Borsch G, Curing *Helicobacter pylori* infection in patients with

- duodenal ulcer may provoke reflux esophagitis, Gastroenterology, 1997, 112, 1442-1447.
- 12) 加藤元嗣, 久保公利, 間部克裕, 【Helicobacter pylori 感染陰性時代の消化管疾患】 Helicobacter pylori 感染の疫学, 日本内科学会雑誌, 2017, 106, 10-15.
- 13) Rochon PA, Gurwitz JH, Optimising drug treatment for elderly people: the prescribing cascade, BMJ, 1997, 315, 1096-1099.
- 14) Obreli Neto PR, Nobili A, de Lyra DP Jr., Pilger D, Guidoni CM, de Oliveira Baldoni A, et al., Incidence and predictors of adverse drug reactions caused by drug-drug interactions in elderly outpatients: a prospective cohort study, J Pharm Pharm Sci, 2012, 15, 332-343.
- 15) Mizokami F, Mizuno T, Kanamori K, Oyama S, Nagamatsu T, Lee JK, et al., Clinical medication review type III of polypharmacy reduced unplanned hospitalizations in older adults: a meta-analysis of randomized clinical trials, Geriatrics and Gerontology International, 2019, in press.