

原 著

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

早川 裕二¹, 溝神 文博¹, 長谷川 章¹, 天白 宗和¹, 間瀬 広樹¹, 小林 智晴¹¹ 国立研究開発法人国立長寿医療研究センター薬剤部

Study on the Extent of Drug Reduction Desired by Patients or Caregivers and Patient Background Factor

Yuji Hayakawa¹, Fumihito Mizokami¹, Sho Hasegawa¹, Munekazu Tempaku¹, Hiroki Mase¹ and Tomoharu Kobayashi¹¹Department of Pharmacy, National Center for Geriatrics and Gerontology

Received, July 6, 2021; Accepted, December 13, 2021

Abstract

Polypharmacy involves problems related to not only the use of many medications but also improper drug administration. The questionnaires used at the time of admission were retrospectively investigated to determine the number of drugs that patients would like to reduce. Most patients wanted to reduce the number of drugs prescribed to them. The target patients were those who visited the National Center for Geriatrics and Gerontology and met the criteria during the hospitalization period from August 1, 2020 to November 30, 2020. In all, we selected 313 patients: 68 in the drug reduction group and 245 in the non-drug reduction group. We investigated the extent of desired reduction and the patient background factors for both groups. Multivariate analysis revealed significant differences between the groups in family management with an adjusted odds ratio of 2.62 (95% CI 1.30–5.29, $P < 0.01$) and in the number of drugs with an adjusted odds ratio of 1.20 (95% CI 1.09–1.31, $P < 0.01$). Analysis of the area under the receiver operating characteristic curve (AUC) was carried out for all the cases. The cutoff for self-management was six points (AUC = 0.73, 95% CI 0.64–0.81, $P < 0.01$). Patients on polypharmacy who are taking more than six drugs, especially family-managed patients, often wish to reduce the number of medications and prescribe it from a pharmaceutical point of view. This aspect needs to be reviewed further.

Key words : polypharmacy, caregiver, drug reduction, elderly, family management

緒 言

ポリファーマシーは単に多剤併用という問題ではなく、不適切な薬剤投与が問題となる。多剤併用は転倒リスクの増加¹⁾ や有害事象発生率の上昇²⁾ や、再入院の増加³⁾、予定外受診の増加⁴⁾、フレイル合併⁵⁾等を認めている。不適切な多剤併用を回避するために医師、薬剤師などのチーム医療の中で定期的に処方内容を見直すことが重要⁶⁾であり、入院中の処方介入だけでなく、退院後も多職種による継続的なアプローチが再入院を有意に減らす⁷⁾。しかし、一律的な介入ではなく、疾患などを考慮した処方介入が必要⁸⁾である。国立長寿医療研究センター（以下、当院）では多剤併用患者に対して、多職種で総合的にアプローチを行うポリファーマシーチームによる処方介入が行われており、減薬・処方適正化が図られている。また、当院薬剤部では独自に、入院時に薬剤管理指導を行うために必要なアレルギー歴、副作用歴、

薬剤管理方法、転倒歴、減薬希望の有無等を問診表に基づいて聴取している。6種類以上の服用は有害事象発生率が上昇²⁾することや、処方剤数が3剤以上になると患者が服薬負担を軽減するために内服薬の一包化を希望する報告⁹⁾があるが、その根底にある多剤併用に対して、患者や服薬を介助する家族がどの程度の服薬数から負担に感じ薬剤数を減らす希望を訴えるのか調査した報告は少ない。今回、我々は入院時に用いた問診表をもとに後方視的に調査し、患者が減薬を希望する薬剤数を明確化することを主目的とする研究を行った。また、副次的に減薬を希望する場合の薬剤数と背景因子との関連性を調査することで、多剤併用患者へのアプローチに必要な患者群の特定を検討する研究を行った。

方 法

1. 対象および調査項目

2020年8月1日から2020年11月30日の期間中に当

連絡先：早川裕二 〒474-8511 愛知県大府市森岡町七丁目430番地

院に入院を開始し、入院時に薬剤部で使用している問診表（図1）を用いて聴取した患者のうち、当院の基準により減薬希望の聴取を行わなかった眼科、歯科、検査目的で2泊3日以内の短期入院をした患者、および減薬希望の有無を聴取できなかった患者を除外した。なお本研究における持参薬とは、頓服薬および外用薬、注射薬を除く、入院前より連日内服するよう処方され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。調査項目は、電子カルテより入院時の年齢、性別、副作用歴、アレルギー歴、一般用医薬品・サプリメント、お薬手帳の持参状況、自宅等での薬剤管理方法、かかりつけ薬局の有無、減薬希望、処方機関数、受診診療科数、入院時の持参薬とした。また半年間の転倒歴、半年間の予定外受診歴は多剤併用との関連が報告されている^{1,4)}ため、交絡の影響を考慮し調査項目に加えた。

■持参薬評価

病棟：		ID：	薬剤師：
名前：		様	
副作用歴	○なし ○あり（ ）		
アレルギー歴	○なし ○あり（ ）		
一般用医薬品・サプリ	○なし ○あり（ ）		
お薬手帳の活用	○なし ○あり（持参） ○あり（未持参）		
薬剤管理方法	○自己管理 ○自己管理+家族の支援 ○家族管理 ○その他		
入院目的	○眼科、歯科、短期検査目的 ←該当する場合、聴取はここまでで結構です。		
かかりつけ薬局	どの医療機関の処方箋でも同じ薬局から薬をもらっていますか？ ○もらっている ○決まった薬局には行っていない		
調整希望	患者や家族から服薬困難の訴えや薬剤調整 ○希望あり ○希望なし		
生活状況	ここ半年の間に転倒しましたか？ ○なし ○あり ここ半年の間に緊急（予約外）で病院を受診しましたか？○なし ○あり		
処方機関	処方機関数 施設 【○不明の場合はチェック】 処方機関名：		
薬剤総合評価	入院時の内服薬剤数 種類 (頓服薬や服用4週間未満の内服薬を除き、同一銘柄は1種類と計算) ○65歳以上で、高齢者の安全な薬物療法ガイドライン2015「特に慎重な投与を要する薬物のリスト」に該当する薬剤あり ○服薬管理能力の低下あり（認知力低下や視力障害、難聴、手指の機能障害など） ○同効薬の重複投与の観点から、多剤併用に関して検討対象となる薬剤あり ○効果や副作用の観点から、多剤併用に関して検討対象となる薬剤あり ○薬物相互作用の観点から、多剤併用に関して検討対象となる薬剤あり ○患者の疾患や肝・腎機能などの観点から、多剤併用に関して検討対象となる薬剤あり 【自動入力】個別化eGFR：_____		
薬剤調整に関する検討の必要性 ○なし ○あり	上記該当項目に関する詳細		

図1 薬剤部で持参薬評価に使用している問診表

2. 評価項目

主要評価項目として、薬剤減薬希望群と非希望群において減薬を希望する剤数を明確化した。副次評価項目として患者背景因子と薬剤減薬希望についての関連、持参薬を自己管理および家族管理している患者での減薬希望剤数のカットオフを調査した。

3. 統計解析

薬剤減薬希望群と非希望群での各因子単独の比較を次のように行った。連続変数はすべて平均±標準偏差にて示した。両群間での各因子単独の比較は、性別、副作用歴、アレルギー歴、一般用医薬品・サプリメント、お薬手帳の持参状況、入院時の持参薬の薬効分類、自宅での薬剤管理方法、かかりつけ薬局の有無、半年間の転倒歴、半年間の予定外受診歴については χ^2 検定を用いた。入院時の年齢、処方機関数、受診診療科数、入院時の持参薬数、1日の服用回数についてはMann-Whitney U testを用いた。群間での各因子間の影響を考慮した比較は、ステップワイズ法（変数増減法）（ $P < 0.1$ ）にて因子の投入を行い、線形結合している変数があった場合、

該当する変数を除いて多変量ロジスティック回帰分析を行った。持参薬を自己管理および家族管理している患者での、持参薬数と薬剤減薬希望とのカットオフはreceiver operating characteristic（以下、ROC）曲線より、Youden indexを用いて算出した。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。

4. 倫理的配慮

本研究は当院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：1504）。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

1. 基本統計量と単変量解析

対象症例は薬剤減薬希望群 68 例、非希望群 245 例の計 313 例であった。表 1 に各群の患者背景と基本統計量を示す。薬剤減薬希望群と非希望群の単変量解析において、その他の中枢神経系用薬 28 vs. 47（ $P < 0.01$ ）、自

表 1 各患者群の患者背景と基本統計量および単変量解析

	薬剤減薬希望群 ($n = 68$)	非希望群 ($n = 245$)	P 値
年齢 (歳)	77.4 ± 7.7	76.0 ± 10.4	0.31
性別 ($n =$ 男性)	35 (51.5%)	130 (53.1%)	0.82
副作用歴あり	6 (8.8%)	18 (7.3%)	0.69
アレルギー歴あり	4 (5.9%)	22 (9.0%)	0.42
一般用医薬品・健康食品あり	13 (19.1%)	51 (20.8%)	0.62
お薬手帳あり	52 (76.5%)	180 (73.5%)	0.65
消化性潰瘍用剤	40 (58.8%)	111 (45.3%)	0.05
その他の中枢神経系用薬	28 (41.2%)	47 (19.2%)	< 0.01**
血圧降下剤	27 (39.7%)	98 (40.0%)	0.97
その他の血液・体液用薬	25 (36.8%)	65 (26.5%)	0.10
高脂血症用剤	23 (33.8%)	80 (32.7%)	0.86
糖尿病用剤	21 (30.9%)	52 (21.2%)	0.10
自己管理	39 (57.4%)	175 (71.4%)	0.03*
自己+家族補助で管理	5 (7.4%)	8 (3.3%)	0.14
家族管理	19 (27.9%)	28 (11.4%)	< 0.01**
施設管理等	5 (7.4%)	34 (13.9%)	0.15
かかりつけ薬局あり	46 (67.6%)	169 (69.0%)	0.85
転倒歴あり (6 か月以内)	25 (36.8%)	59 (24.1%)	0.05
予定外受診歴あり (6 か月以内)	17 (25.0%)	64 (26.1%)	0.88
処方機関数	1.7 ± 0.8	1.6 ± 0.9	0.34
受診診療科数	2.0 ± 1.0	1.8 ± 1.0	0.17
持参薬数	7.8 ± 3.0	5.5 ± 3.3	< 0.01**
1 日の服用回数	3.8 ± 2.8	3.1 ± 2.5	< 0.01**

性別、副作用歴、アレルギー歴、一般用医薬品・サプリメント、お薬手帳の持参状況、各薬効分類、自宅での薬剤管理方法、かかりつけ薬局の有無、薬剤減薬希望、半年間の転倒歴、半年間の予定外受診歴、薬効： χ^2 検定

入院時の年齢、処方機関数、受診診療科数、入院時の内服薬剤数、1日の服用回数：Mann-Whitney U test

*: $P < 0.05$, **: $P < 0.01$

己管理 39 vs. 17 ($P = 0.03$), 家族管理 19 vs. 28 ($P < 0.01$), 持参薬数 7.8 ± 3.0 vs. 5.5 ± 3.3 ($P < 0.01$), 1日の服用回数 3.8 ± 2.8 vs. 3.1 ± 2.5 ($P < 0.01$) において有意差を認めた。

2. 多変量解析

それぞれの因子についてステップワイズ法 ($P < 0.1$) にて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。多変量解析の因子として消化性潰瘍用剤, その他の中枢神経系用薬, 自己管理, 家族管理, 転倒歴あり (6か月以内), 持参薬数, 1日の服用回数が投入され, ステップワイズ法により解析に組み入れられた因子は家族管理, その他の中枢神経系用薬, 持参薬数であった。多変量解析の結果, 家族管理 調整オッズ比 2.62 (95% confidence interval (以下, CI) 1.30-5.29, $P < 0.01$), 持参薬数 調整オッズ比 1.20 (95% CI 1.09-1.31, $P < 0.01$) について有意差を認めた。

3. ROC 解析

次に, 薬剤減薬希望と持参薬数においてカットオフをROC解析にて求めた。自己管理を行っている症例に限定して行ったものを図2に, 家族管理を行っている症例に限定して行ったものを図3にそれぞれ示す。自己管理では6種類 (area under the curve (以下, AUC) = 0.73;

95% CI 0.64-0.81; $P < 0.01$, false positive fraction (以下, FPF) 0.38, true positive fraction (以下, TPF) 0.74), 家族管理に限定した場合は8種類 (AUC = 0.66; 95% CI 0.50-0.82; $P = 0.04$, FPF 0.26, TPF 0.58) がそれぞれカットオフとなった。

考 察

近年, ポリファーマシーは一般的な概念となっている。ポリファーマシーの数の定義に関するシステム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, これが海外では最も一般的な定義である¹⁰⁾。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²⁾があり, また平成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²⁾。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->

表2 薬剤減薬希望と関連するリスク因子の多変量ロジスティック回帰分析

項目名	調整オッズ	95% CI		P 値
		下限値	上限値	
家族管理	2.62	1.30	5.29	< 0.01**
その他の中枢神経系用薬	1.86	0.99	3.49	0.06
持参薬数	1.20	1.09	1.31	< 0.01**

ステップワイズ法 ($P < 0.1$) で解析

*: $P < 0.05$, **: $P < 0.01$

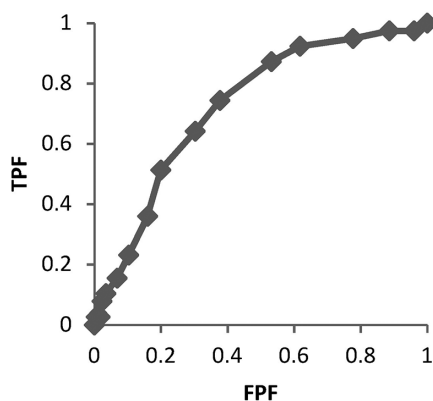


図2 減薬希望と薬剤数のROC曲線 (自己管理)
FPF: false positive fraction (偽陽性率), TPF: true positive fraction (真陽性率), カットオフ6種類 (AUC = 0.73, 95% CI 0.64-0.81, $P < 0.01$, FPF 0.38, TPF 0.74)

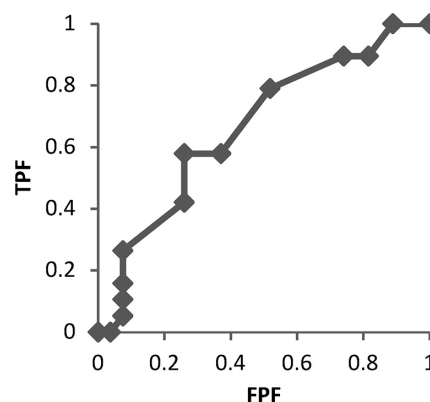


図3 減薬希望と薬剤数のROC曲線 (家族管理のみ)

FPF: false positive fraction (偽陽性率), TPF: true positive fraction (真陽性率), カットオフ8種類 (AUC = 0.66, 95% CI 0.50-0.82, $P = 0.04$, FPF 0.26, TPF 0.58)

Anzentaishakuka/0000209385.pdf, accessed 2018/7/9).

一方で、患者側の視点から剤数と服薬負担を検討した報告は、国内では佐藤らの報告⁹⁾において3種類以上で約10%の患者が一包化を希望し、6種類以上では約50%の患者が希望すると述べられている。直接、服薬の負担を調査しているわけではないが、服用薬剤数の増加に伴う負担感の増加が伺える。今回、全症例中68症例(約22%)が減薬を希望し、解析結果より剤数が多いほど減薬を希望することが示唆された。平均使用薬剤数10種類のいわゆるハイパーポリファーマシー患者群において60%以上が多数の薬を服用していると感じて減薬を希望すると報告¹¹⁾されており、薬剤減薬希望群の平均持参薬数が7.8種類であったことから、減薬希望率は低い剤数が多いほど希望が増えることは妥当であったと考える。

本研究において薬剤数が独立因子として選択され、調整オッズ比が1.20であることから、薬剤数の増加に伴い減薬希望は増加した。特に自己管理においては6種類をカットオフ、家族管理ではAUC = 0.66とlow accuracyではあるものの、8種類をカットオフとして減薬希望が増えることが明らかとなった。高齢者においては服用薬の種類が増えるほど、薬物関連問題が起きることが報告されており、3種類以上で要支援率が増加¹²⁾、3.5種類以上で認知機能が低下⁵⁾、4.5種類以上で死亡リスクが上昇⁵⁾、6種類以上で要介護率が増加¹²⁾、6.5剤以上でフレイルのリスクが上昇する⁵⁾と報告されている。多種類の服薬は様々なリスクを引き起こすことがわかっており処方介入する1つの目安となっているが、6種類以上の患者においては有害事象の発生回避など医療上のリスク軽減メリットだけでなく、患者側からのニーズも高くなる傾向が明らかとなり、介入するか否かのスクリーニングにおいて一指標として有用であると考えられる。

自宅等で介護を行う患者家族において、鈴木らは約70%の介護者が服薬準備に負担を感じ、服薬管理と服薬介助の程度が服薬介助の負担感に有意に影響を与え、さらに服薬遵守の使命感がより負担を助長している可能性がある¹³⁾。本研究においても、薬剤管理が家族の場合、減薬希望に対する調整オッズ比は2.62であった。また、家族が管理する薬剤が8種類をカットオフとして減薬希望が増加する結果となった。経口与薬の実施・確認の負担度は体位変換や衣類の着脱介助と同程度であり、介護において服薬困難時の対応や薬の種類が多いときに負担感がより増大すると報告¹⁴⁾されており、今回の結果は既報を支持している。当院では薬剤総合評価調整加算の算定にあたり、ガイドライン¹⁵⁾に基づいて患者個々の状態から不適切な処方を検討するが、1日の服薬回数が多いほど、薬剤が正しく服用されにくくなる^{16,17)}と報告^{16,17)}や服薬回数が少ないほど服薬介護

者が管理しやすいとの理由から、まず服薬回数を減らす方針で改善を試みる傾向にある。しかし、本研究において減薬希望と1日の服用回数の間には単変量解析時では有意に差があったが、多変量解析時では有意な差はなく、1日の服用回数は減薬希望に影響しているとは言えない結果となった。この要因として患者本人は服薬回数が多いほど負担感が増すことは容易に想像できるが、服薬介助者においては、一包化などにより軽減される服薬準備に対する負担度合よりも口の中に薬剤を入れる、飲み込みを確認するなどの行為に対しより負担度合が増加する傾向があり¹³⁾、服薬回数が多くても与薬する薬剤数が少ない場合より服薬回数によらず1日あたりの与薬する薬剤数が多い方が、負担感が増大している可能性が示唆された。今回の結果は既報からみても妥当と思われ、家族が服薬介助している患者においてはより積極的に減薬希望について確認し介入していく必要があると考える。

本研究の限界として、後ろ向きにデータを取得しているため、患者ごとのすべての薬剤のうちから減薬を希望するかは聴取しているが、具体的にどの薬剤について減薬を希望しているのか、またはどのような理由で減薬を希望したかは調査できておらず、減薬の希望はあくまでも患者の負担を主眼としており医療上必要かどうかは判断していない。また問診表の聞き取りを家族に行った場合、必ずしも服薬介助している家族とは限らず、すべての服薬介助者からのデータを聴取できていない。一包化についても患者負担への影響は大きいと考えられるが、すべての処方が一包化されている場合や一部の処方のみ一包化されている場合、患者希望によらず一包化またはpress through pack (PTP)での交付が行われている場合など様々であり、正確な一包化因子の評価が困難であると考え本研究の因子から除外している。今後前向きにデータ収集を行う際の追加事項としてより詳細に調査する必要がある。

厚生労働省 第11回高齢者医薬品適正使用検討会(資料1:<https://www.mhlw.go.jp/content/11125000/000622768.pdf>, accessed 2021/8/12)によると、入院時にポリファーマシーの回避・改善を行うべきと判断された患者のうち、実際に回避・改善がなされた患者は21.2%にとどまるとのデータが示されており、取り組みとしてうまく進んでいない施設も多くあることが推察される。当院薬剤部においても、対象患者を効率よくスクリーニングしポリファーマシー対策チームに繋げることが課題の1つとなっており、本研究結果はその一指標となると考える。また、スクリーニングにより抽出されたポリファーマシー症例が、疾患を踏まえた上で抽出できるようさらなる問診表の改良も今後の課題である。

本研究よりポリファーマシーの患者では、6種類以上の薬剤を服用している患者や、特に8種類以上の薬剤を

服薬介護される患者には潜在的に減薬希望がある場合が多く、薬学的な観点をもとに減薬にむけて処方見直しを行う必要がある。

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, 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.
- 2) 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.
- 3) Schuler J, Dückelmann C, Beindl W, Prinz E, Michalski T, Pichler M, Polypharmacy and inappropriate prescribing in elderly internal-medicine patients in Austria, *Wien Klin Wochenschr*, 2008, 120, 733-741.
- 4) 早川裕二, 溝神文博, 鈴木亮平, 間瀬広樹, 平野隆司, 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, *日老薬会誌*, 2020, 3, 35-40.
- 5) 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.
- 6) 野本愼一, 中西由佳, 中規模一般病院における後期高齢者に対する処方実態, *日老医誌*, 2011, 48, 276-281.
- 7) Ravn-Nielsen LV, Duckert ML, Lund ML, Henriksen JP, Nielsen ML, Eriksen CS, et al., Effect of an in-hospital multifaceted clinical pharmacist intervention on the risk of readmission: a randomized clinical trial, *JAMA Int Med*, 2018, 178, 375-382.
- 8) 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, *Geriatr Gerontol Int*, 2019, 19, 1275-1281.
- 9) 佐藤弘康, 門野冴美, 金高勇介, 平沢晋太郎, 難波静奈, 石王麻里乃ほか, 高齢患者における一包化調剤の要因, *社会薬学*, 2017, 36, 14-20.
- 10) 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.
- 11) Reeve E, Wiese MD, Hendrix I, Roberts MS, Shakib S, People's attitudes, beliefs, and experiences regarding polypharmacy and willingness to deprescribe, *J Am Geriatr Soc*, 2013, 61, 1508-1514.
- 12) 平井寛, 近藤克則, 尾島俊之, 村田千代栄, 地域在住高齢者の要介護認定のリスク要因の検討 AGES プロジェクト 3 年間の追跡研究, *日公衛誌*, 2009, 56, 501-512.
- 13) 鈴木弘道, 中田智雄, 介護者が感じる服薬介助負担のアンケート調査, *社会薬学*, 2013, 32, 48-53.
- 14) 今井幸充, 痴呆性高齢者の在宅服薬管理と介護負担の関連について, *治療*, 2005, 87, 433-442.
- 15) 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.
- 16) Claxton AJ, Cramer J, Pierce C, A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance, *Clin Ther*, 2001, 23, 1296-1310.
- 17) Osterberg L, Blaschke T, Adherence to medication, *N Engl J Med*, 2005, 353, 487-497.