

博士論文（要約）

論文題目 都市部地域在住高齢者における多剤併用と  
認知機能障害との関連

氏名 新川 祐利

## 1. 序文

多剤併用は複数の薬を使用している状態と定義され、服薬数とその判断基準となる。加えて、薬物有害反応に関連する高齢者にとって不適切な薬剤の使用についても多剤併用の判断基準に使用されることがある。高齢者は複数の疾患を抱えていることが多く、多剤併用になりやすい。これまで、高齢者の多剤併用を扱った研究としては、多剤併用の出現頻度や多剤併用の原因、薬物有害反応との関連の調査といった報告がなされている。そのどれもが多剤併用は高齢者において健康問題を引き起こすものであった。本邦における多剤併用の出現頻度については、処方箋データを用いた大規模調査が行われている。しかしこの調査は、個人ごとの処方箋が統合されていない。高齢者は複数の医療機関を受診していることもあり、複数の処方箋を使用していると過少評価されてしまう可能性がある。また、処方箋を使用していない、つまり服薬をしていない人を含めた地域在住高齢者における出現頻度を明らかにすることができない。

多剤併用は薬物有害反応の危険因子であり、これまで多剤併用が原因と考えられる転倒やせん妄の増加、入院率や死亡率の上昇などが報告されている。高齢者で注意しなければならない薬物有害反応のひとつに認知機能障害がある。いくつかの薬剤、特に向精神薬や抗コリン薬は認知機能障害を引き起こすことが知られているが、近年、国外の報告ではあるが、多剤併用自体が認知機能障害を引き起こすことが指摘されている。しかし、調べ得た限りでは本邦においてこれに関する報告は見あたらない。また、これまでの報告では認知機能障害に影響を与える特定の薬剤を交絡因子として調整しておらず、多剤併用と認知機能障害との関連が明確になっていない。一方、多剤併用が認知機能障害の原因になるのではなく、認知機能障害が多剤併用の原因になる可能性もある。多剤併用と認知機能障害との間には双方向性の関連があり、両者が悪循環を形成して多剤併用に起因する薬物有害反応のリスクを高めている可能性がある。多剤併用の出現頻度、多剤併用と認知機能障害との関連について調査することは、多剤併用を避ける新たな根拠となり、高齢者の安全な薬物治療、ひいては高齢者の生活の質向上に寄与すると考えられる。

## 2. 目的

本研究の目的は以下の3点である。

解析1 地域在住高齢者の多剤併用の出現頻度を明らかにする。

解析2 多剤併用は認知機能障害の関連要因か。

解析3 認知機能障害は多剤併用の関連要因か。

## 3. 方法

調査方法は郵送調査と訪問調査を組み合わせ実施した。まず、東京都近郊 A 市の調査対象地区の 65 歳以上のすべての高齢者 7,682 名を対象に、郵送留置き回収法による自記式質問紙調査を悉皆で実施した。質問紙では人口統計学的要因として、性別や年齢、教育年数

などを確認した。次に、この 7,682 名から性別と年齢で 3,000 名を層化無作為抽出し、調査方法を訓練された看護師と調査員が自宅に訪問し、服薬状況や認知機能検査、現病歴、コミュニケーション能力を含む訪問調査を行った。認知機能の評価には Mini-Mental State Examination - Japanese (MMSE-J) を使用した。服薬数は、訪問した調査員がお薬手帳（もしくは薬剤情報）を確認できたものだけを対象とした。本研究では、6 剤以上の服薬を多剤併用と定義した。ステップワイズ法を使用し、段階的多変量ロジスティック回帰分析を行い、多剤併用と認知機能障害の関連を解析した。

はじめに、認知機能障害を目的変数とし関連する要因を分析した。多剤併用が関連要因となるかを分析するため、多剤併用を説明変数とし、調整変数には性別、年齢、教育年数、向精神薬服用の有無、抗コリン薬服用の有無、併存疾患数、精神神経疾患の有無、コミュニケーション能力障害の有無を使用した（解析 2）。次に、多剤併用を目的変数とし関連する要因を分析した。認知機能障害が関連要因となるかを分析するため、認知機能障害を説明変数とし、調整変数には性別、年齢、教育年数、併存疾患数、コミュニケーション能力障害の有無を使用した（解析 3）。

#### 4. 結果

##### 解析 1 多剤併用の出現頻度について

3,000 名のうち、1,341 名が訪問調査に参加し、訪問調査の項目にすべて回答した 1,270 名（42.3%）を有効回答者とした。このうち、118 名はお薬手帳（もしくは薬剤情報）の確認が出来ず解析から除外し、1,152 名を服薬の解析に使用した。267 名（23.2%）は服薬をしておらず、服薬数の平均（ $\pm$  標準偏差）は 3.79（ $\pm$  3.44）であった。多剤併用は 323 名（28.0%）に見られた。

##### 解析 2 多剤併用は認知機能障害の関連要因か

MMSE-J の平均（ $\pm$  標準偏差）は 27.17（ $\pm$  3.22）であった。23/24 点をカットオフにした場合、118 名（10.2%）に認知機能障害を認めた。認知機能障害の有無で特徴を比較したところ、認知機能障害ありの人は、平均年齢（ $U = 38741, p < 0.001$ ）が高く、多剤併用（服薬数  $\geq 6$ ）（ $\chi^2 = 26.76, p < 0.001$ ）、向精神薬服用（+）（ $\chi^2 = 8.01, p = 0.005$ ）、抗コリン作用薬服用（+）（ $\chi^2 = 5.35, p = 0.021$ ）、併存疾患数（ $\geq 3$ ）（ $\chi^2 = 6.58, p = 0.010$ ）、精神神経疾患（+）（ $\chi^2 = 60.58, p < 0.001$ ）、コミュニケーション能力障害（+）（ $\chi^2 = 37.29, p < 0.001$ ）の頻度が有意に高かった。平均教育年数（ $U = 32027, p < 0.001$ ）は有意に低かった。性別（ $\chi^2 = 0.06, p = 0.803$ ）については有意差を認めなかった。多変量ロジスティック回帰解析では、調整変数で調整しても、認知機能障害と多剤併用の関連が認められた（OR: 1.81; 95%CI: 1.09 - 3.01;  $p = 0.022$ ）。

##### 解析 3 認知機能障害は多剤併用の関連要因か

多剤併用の有無で比較したところ、多剤併用の人はそうでない人に比べて、平均年齢 ( $U = 89785, p < 0.001$ ) が高く、認知機能障害 (+) ( $\chi^2 = 26.76, p < 0.001$ )、併存疾患数 ( $\geq 3$ ) ( $\chi^2 = 280.88, p < 0.001$ )、コミュニケーション能力障害 (+) ( $\chi^2 = 15.09, p < 0.001$ ) の頻度が有意に高かった。平均教育年数 ( $U = 118076, p = 0.001$ ) は有意に低かった。性別 ( $\chi^2 = 0.11, p = 0.739$ ) については有意差を認めなかった。多変量ロジスティック回帰解析では、調整変数で調整しても、多剤併用と認知機能障害の関連が認められた (OR: 2.08; 95%CI: 1.28 - 2.38 ;  $p = 0.003$ )。

## 5. 考察

解析 1 の結果から、東京都市部地域在住高齢者における多剤併用の出現頻度は 28%であった。訪問調査でお薬手帳（もしくは薬剤情報）を確認し、実際に内服している薬剤を確認した。それゆえに、処方箋データによる調査よりも、地域在住高齢者における服薬数の実態をより正確に把握できたと考えられる。

潜在的交絡因子で調整しても多剤併用と認知機能障害との間に双方向性の関連が認められた。解析 2 の結果から、向精神薬服用の有無など認知機能障害に関連しうる調整変数で調整しても、多剤併用が認知機能障害の関連要因であることが認められた。高齢者における多剤併用は、特定の薬剤による影響だけではなく、薬物相互作用の影響も大きくなり、薬物代謝機能も低下していることから認知機能障害といった薬物有害反応が生じていると考えられる。一方、解析 3 の結果から、逆の視点として、認知機能障害が多剤併用の関連要因であることが認められた。認知機能障害や視力や聴力といったコミュニケーション能力に問題があると、医師と適切なやり取りをすることが難しくなり、治療方針の理解や適切な服薬管理が困難となる。医師はそれに気づかず、効果が不十分と判断し、もしくは薬物有害反応を新しい症状と判断し、新たな処方を行うといった悪循環になりやすいといったことが考えられた。

本調査の限界には以下があげられる。第一に、本調査は横断調査であり、多剤併用と認知機能障害の因果関係を推定するには限界がある。今後、縦断研究によって、この問題を明らかにしていく必要がある。第二に、服薬期間の評価を行っておらず、一時的に内服している薬も定期薬に数えている可能性がある。第三に、処方薬のみを対象とし、Over The Counter (OTC) 医薬品は対象としていないため、その影響を除外できない。第四に、通院している医療機関の数を聞き取っておらず、処方医の質の問題なのか、医療システムが多剤併用の原因になっているかが評価できない。第五に、服薬数が多いと服薬管理が困難となり、お薬手帳や薬剤情報で確認した薬剤を実際には内服できていない可能性がある。第六に、併存疾患の評価は、診療録を確認するクリニックや病院の調査とは異なり、本人もしくは家族による申告でありため結果の解釈には注意を要する。第七に、本調査の参加率は 42%であり、選択バイアスを考慮する必要がある。第八に、本研究は都市部の一地域における調査研究であり、結果の一般化には注意を要する。

## 6. 結論

都市部地域在住高齢者における多剤併用の出現頻度は 28.0%であり、多剤併用と認知機能障害との間に双方向性の関連がある。高齢者における多剤併用の薬物有害反応の一つに認知機能障害があることが示唆され、これまでの関連研究を支持する結果となった。本邦は高齢化が著しく、安全に高齢者の薬物治療を行うためには、薬剤の必要性を慎重に検討し、多剤併用を避ける必要がある。