

博 士 論 文

高齢患者における薬物有害作用とポリファーマシーの
関連について

小島 太郎

博士論文

高齢患者における薬物有害作用と
ポリファーマシーの関連について

東京大学大学院医学系研究科

生殖・発達・加齢医学専攻 加齢医学講座

小島 太郎

(指導教員：秋下雅弘)

目 次

1. 略語表	• • • • • p.1
2. 要旨	• • • • • p.2
3. 序文	• • • • • p.3
4. 目的	• • • • • p.7
5. 方法	• • • • • p.10
6. 結果	• • • • • p.18
7. 考察	• • • • • p.39
8. 結論	• • • • • p.49
9. 引用文献	• • • • • p.51
10. 謝辞	• • • • • p.65

1. 略語表

QOL quality of life ; 生活の質

ADR adverse drug reactions ; 薬物有害作用

ADE adverse drug events ; 薬物有害事象

PIM potentially inappropriate medication ; 特に慎重な投与を要する薬剤

ADL activity of daily living ; 日常生活基本動作

BMI body mass index ; ボディマス指数 (体重 / 身長²)

ROC receiver operating characteristics ; 受信者動作特性

2. 要旨

近年、薬物有害作用（ADR）を発症する高齢患者が増加しており、そのリスクの詳細な解明が必要とされている。本研究では、高齢患者の服用薬剤の種類や数を検討し、薬剤数の多いポリファーマシーの高齢入院患者で薬物有害作用（ADR）が増加することを明らかにし、さらに高齢外来患者では易転倒性、さらに転倒の頻度の上昇を明らかにした。また、入院患者ではADRにより長期入院となりやすいことが認められた。入院患者では6種類以上でADRが有意に増加し、外来患者では5種類以上で転倒の頻度が有意に増加していたことから、高齢者の疾患治療においては、疾患治療同様にポリファーマシーへの配慮が必要であることが示唆された。

3. 序文

医師が治療を必要とすべき疾患を診断した場合、急性疾患の中には薬物療法や外科的な根治手術治療より治癒を目標とすることが可能であるが、慢性疾患では根治が難しいゆえに病状の安定化を目標とすることが多い。

高齢者は生活習慣病を中心とした慢性疾患を複数有していることが多く、その病状の管理のために薬物療法は欠かせない。慢性疾患は一般に治癒しにくいため、罹病期間は長く数十年にわたり治療が必要となったり、重症度が高くなったり、他の臓器障害を伴ったりすることもあり、若年者と比較してより複雑な病状を呈することが多い。成人患者を診療する際に、臨床医は原則として最新のエビデンスやエビデンスを中心に作成された疾患診療ガイドラインにより治療方針を決定するが、これらのガイドラインの中で重症例を治療する場合には薬の併用療法や高用量の薬物投与を勧めるものが多い。

さらに、エビデンスの多くは若中年者を対象として研究された結果に基づいたものであり、疾患診療ガイドラインを高齢患者に適用して治療をすることによる有用性と有害性について十分にわかっていないものもあると考えられる^{1)・3)}。

高齢者では慢性疾患の管理のみならず、老年症候群と呼ばれる病状についても管理が必要である^{4)・6)}。老年症候群は高齢者に特有もしくは高頻度にみられる症候で包括的な対処を要するものでありながら、原因が多岐にわたるため治療薬があっても十分な効果が上がらず複数の薬剤が必要となる場合がある。例えば、便秘や尿失禁、不眠、転倒、物忘れ、など、非常に多くの病状が老年症候群に該当する。これらの病状は日常生活の QOL に大きく影響を及ぼす。例えば、高齢者は血圧の高さよりも便秘や不

眠のつらさをより深刻に考える可能性があり、便秘薬や睡眠薬を処方してもすぐに症状が改善されないことも多い。一方で、患者は慢性疾患の予防薬や予後を改善する薬剤よりも苦しみ（症状）を改善する薬剤のほうの優先順位が高いと報告され^{7),8)}、高齢患者では慢性疾患と共に老年症候群の治療薬により薬が増加する懸念がある。このように高齢患者では重症例や臓器障害、合併症を有することが少なくないため、高齢患者では薬が増えていくことが多くなる。一般的に薬が多い患者は、多病を有していることが原因であり、必要であるがゆえにその状態に陥ったと考えるのが一般的であった。薬の多さはポリファーマシー（polypharmacy）と呼称されるが、具体的に何種類以上をポリファーマシーと呼ぶか定まったものはないが、5種類以上とされることが多い^{9), 10)}。

人口のさらなる高齢化により多数の薬剤を服用する高齢患者が増加することは当然であるが、近年さまざまな観点から大きな問題として取り上げられるようになった。経済的な観点からは、高齢者の残薬だけで年間 470 億円以上が無駄になっていると報告されている¹¹⁾。

さらに重大な問題は薬物有害作用（ADR）あるいは薬物有害事象（ADE）の発生である（両者は同義であるため、本研究では ADR に統一する）。一般に副作用と呼ばれているものは、薬物に対するアレルギーなど確率的有害作用（狭義の副作用）や薬物特有の好ましくない副反応などを指すが、ADR はこれらの他に薬効が強く出過ぎることによって起きる有害作用や血中濃度の過上昇によってもたらされる臓器障害なども含めたものの総称である。高齢者では、若年者に比べて薬物有害作用の発生が多く、急性期病院の入院患者では 6～15%に薬物有害作用が認められ^{9),12),13)}、60 歳

未満に比べて 70 歳以上では 1.5～2 倍の出現率を示す。海外では介護施設において 1 年あたり入所者の 15～20%に薬物有害作用が出現した¹²⁾。高齢者における薬物有害作用がいかに多く、日常的に注意が必要であることがうかがえる。高齢者の薬物有害作用は複数の臓器障害をもたらす、重症例が多い。過去に東京大学医学部附属病院老年病科の入院症例を対象とした調査では、若中年者では皮膚症状、肝機能異常、消化器症状など比較的軽度の症状が大半を占めたのに対し、高齢者では白血球減少や血小板減少など血液障害、意識障害など精神神経障害、低血圧や徐脈など循環器障害、腎障害など多臓器に重い症状を呈する率が高かった⁹⁾。このように ADR は高齢者の健康に大きな影響を与えるものであり、避けることができるのであれば、その対策をあらかじめ講じることは大変重要である。薬剤の中には *potentially inappropriate medication* (PIM)¹⁴⁾⁻¹⁶⁾と呼ばれる高齢者において特に慎重な投与を要する薬剤があり、ADR の頻度が高いものや頻度が低くても重篤な ADR を起こしうる薬剤などが多く含まれている。例として、ベンゾジアゼピン系薬剤¹⁷⁾⁻²⁰⁾や抗精神病薬²¹⁾⁻²⁵⁾、抗コリン作用を有する薬剤²⁶⁾などが該当する。ポリファーマシー患者ではこれらの PIM を服用している頻度が高く、そのために ADR が起きやすいのではないかと仮定されているが、高齢患者ではこれらを服用していない患者においても ADR は認められており、特にわが国における実態調査は欠落している。

高齢者の ADR の発症予防には薬剤の適切な使用が欠かせないが、前述したように複数疾患や老年症候群の発症を背景に薬の多さが混乱の原因の一つではないかとも考えられる。また、過去に処方された薬剤が漫然と継続され、その継続の適否が十分に判断できないことからそのまま継続されることもある。

今後さらに一層高齢化が進むわが国において、高齢者の適切な医療提供の方法について解明し普及させることが喫緊の課題である。本研究では、高齢者の ADR の影響を検討したうえで、ポリファーマシーが ADR とどのように関連するか、入院患者と外来患者それぞれにつき調査を行った。ポリファーマシーと ADR が関連していれば、ポリファーマシーの回避、すなわち減薬を進めることが高齢者医療の質の向上につながる可能性が示唆されることとなる。

4. 目的

本研究は高齢患者の ADR とポリファーマシーとの関連につき検討した研究である。研究の遂行にあたり、以下の 4 つの研究に分割して検討を行った。

研究 1 高齢入院患者における長期入院に影響を与える因子の検討

研究 2 高齢入院患者における ADR の頻度とポリファーマシーの関連の検討

研究 3 高齢外来患者における易転倒性とその危険因子に関する横断研究

研究 4 高齢外来患者における転倒とその危険因子に関する縦断研究

4-1. 研究 1 高齢入院患者における長期入院の危険因子の検討

高齢入院患者は一般的に入院日数が長いことが知られており、東京大学医学部附属病院老年病科においても平均在院日数も約 20 日と非常に長い。過去に他施設における高齢者の入院日数の長期化の要因を検討した研究では、入院前の基本的日常生活動作 (ADL) ^{27),28)}や入院中の新規疾患の発症 ²⁹⁾、転院先の調整・退院支援計画に対する家族の不同意 ³⁰⁾、などが有意な要因として報告されているが、治療薬の影響について検討した研究はほとんどない。

高齢者の疾患の特徴として、慢性疾患を中心に複数の疾患を有することや、転倒や不眠、老年症候群と呼ばれる病態が認められること、さらに ADR が多いこと、などがあげられる。特に高齢者では多剤を内服している患者が多く、薬物に伴う有害事象が起こっていてもすぐに ADR と気がつきにくいことが問題である。

そこでわれわれは、疾患数や入院前の ADL に加えて ADR が入院日数の長期化に影響をすると仮定し、当院老年病科における高齢入院患者のデータベースを用いて入

院日数の長期化に影響を与える因子について、前述した項目を網羅した包括的な検討を行った。

4－2．研究2 高齢入院患者における ADR の頻度とポリファーマシーの関連の検討

ポリファーマシーは多疾患を有する高齢患者では頻繁に認められる。すべての薬剤は有効性と有害性を兼ね備えており、高齢者を診療する医療者は有効性に関するエビデンスのみならず、有害性に関する潜在的危険性、すなわち ADR のリスクについても考慮をしなければならない。

ADR の発症予防を行うためには臨床医にポリファーマシーの危険性を啓発する必要があるが、その一助として ADR が起こりやすい薬剤数が何種類以上であるのかを明らかにすることが重要と考えられる。

そこで、研究2では当院老年病科の入院患者の解析を行い、ADR を最も効率的に予測可能な薬剤数のカットオフ値を検討した。

4－3．研究3 高齢外来患者における易転倒性とその危険因子に関する横断研究

転倒に伴う骨折は、寝たきりを引き起こす主要な原因の一つであり³¹⁾、年間で10%以上の地域在住高齢者が転倒していると報告されている^{32)・34)}。過去にも地域在住高齢者における検討では、歩行困難などの身体能力や住居環境などが主な原因と報告された^{32), 35), 36)}。しかしながら高齢患者では多疾患を有し、多剤を服用していることが多く、疾患や服薬の要素が転倒のリスクなるかの検討が必要である。そこで本研究で

は外来通院患者を登録し、4つの転倒の指標（①過去1年の転倒歴、②転倒スコア、③簡易転倒スコア、④開眼片足立ち時間）^{32), 37)}をそれぞれにおいて評価し、これらの4つの指標と関連をもつ要素を疾患や薬剤を中心に探索した。

4－4．研究4 高齢外来患者における転倒とその危険因子に関する縦断研究

研究4では、研究3で行われた横断研究の結果をもとに、同様の対象集団のコホートを作成し、実際の転倒イベントがどのような疾患を有し、どのような薬剤を内服していると発生しやすいか、縦断研究により明らかにすることとした。また、研究3同様にこれらの患者においても4つの易転倒性の指標（①過去1年の転倒歴、②転倒スコア、③簡易転倒スコア、④開眼片足立ち時間）をも評価し、これらの指標が実際の転倒イベントと関連するかについても検定を行った。

5. 方法

5-1. 研究1 高齢入院患者における長期入院の危険因子の検討

対象

東京大学医学部附属病院老年病科において1995年～2010年の16年間に入院した65歳以上の患者につき、同科の入院患者データベースを用いて後ろ向きに検討を行った。

データ登録

調査項目は入院日数のほか、年齢、性別、BMI、疾患データ、薬剤データ、緊急入院の有無、ADRの有無、ADL、さらに老年症候群と呼ばれる病態の有無につき調べられた。薬剤データは入院時のものとし、薬剤数は薬剤の種類の数としてそのうえで合剤は2種類に、漢方製剤は製剤ごとに1種類とした。ADLの評価方法としては、高齢者の基本的ADLの評価方法として標準的なBarthel Index（ADL良好で100点、不良で0点）を用いた。老年症候群とは物忘れや尿失禁、転倒、不眠、便秘、腰痛など、高齢者に頻繁に認められる病態の総称であり、複数の状態が起因となり諸症状を呈する上、生活に支障を来す症状が起こりやすく、多くの場合に薬物治療が必要となる病状である。ADRは薬物治療に伴って発生した予期しない、あるいは望ましくない有害な事象と定義し、入院中の担当医がその有無の判定を行った。ADRは入院時点および入院中を通してその有無が評価され、その他のデータについては入院時に記録された。欠損値を有するものについては解析より除外し、検討を行った。

倫理的配慮

本研究は東京大学大学院医学系研究科・医学部にて倫理的配慮に対する妥当性につき承認された（倫理審査番号 2630）。老年病科での診療の一環として採取された臨床情報のみを取り扱っているものであることから、患者からの同意書への署名は必要とせず、東京大学医学部附属病院老年病科ホームページにて研究内容を開示し同意を得ることとした。

統計学的解析

数値は平均±標準偏差で示した。入院日数を説明変数とし、それを関連する因子の解析を行うにあたりまず単変量解析では、性別や緊急入院、ADR の有無については t 検定を行った。連続変数同士の相関は Pearson の積率相関係数にて解析を行った。多変量解析は重回帰分析を行った。検定については、JMP version 9.0.2 (SAS Institute, Inc., Cary, NC) で行った。P 値<0.05 を統計学的に有意であるとした。

5－2．研究2 高齢入院患者における ADR の頻度とポリファーマシーの関連の検討

対象

東京大学医学部附属病院老年病科において 1995 年～2010 年の 16 年間に入院した 65 歳以上の患者につき、同科の入院患者データベースを用いて後ろ向きに検討を行った。

データ登録

研究1と異なり、薬剤数とADRのデータがあるものすべてを解析の対象とした。研究1同様に薬剤データは入院時のものとし、薬剤数は薬剤の種類の数としてそのうえで合剤は2種類に、漢方製剤は製剤ごとに1種類とした。ADRは薬物治療に伴って発生した予期しない、あるいは望ましくない有害な事象と定義し、入院中の担当医がその有無の判定を行った。ADRは入院時点および入院中を通してその有無が評価され、その他のデータについては入院時に記録された。

倫理的配慮

本研究は東京大学大学院医学系研究科・医学部にて倫理的配慮に対する妥当性につき承認された（倫理審査番号2630）。老年病科での診療の一環として採取された臨床情報のみを取り扱っているものであることから、患者からの同意書への署名は必要とせず、東京大学医学部附属病院老年病科ホームページにて研究内容を開示することにより同意を得た。

統計解析

数値は平均±標準偏差で示した。ADRの有無による薬剤数の差の検討ではt検定を用いた。引き続いてADRの発生を説明変数とし、薬剤数（種類）を独立変数とするロジスティック回帰分析を用いて薬剤数がADRの発生に及ぼすオッズ比を求めた。また、ADRの発生を最も効率的に予測する薬剤数のカットオフ値を Receiver

Operating Characteristics (ROC : 受信者動作特性) 曲線解析を用いて解析を行い、感度と特異度の和が最も大きいものを最適なカットオフ値とした。検定については、JMP version 9.0.2 (SAS Institute, Inc., Cary, NC) で行った。P 値<0.05 を統計学的に有意であるとした。

5－3．研究3 外来患者における易転倒性とその危険因子に関する横断研究 対象

東京都内の A クリニックに 65 歳以上の高齢者のうち、2006 年～2007 年に高血圧や糖尿病、骨粗鬆症などの慢性疾患で 2 週～4 週に 1 回の頻度で通院している患者をすべて対象とした。すべての患者は独歩可能であり、病状の悪い者や不安定な者、明らかな認知症を有するものは除外した。身体測定値や既往歴を含む疾患情報のほか、すべての処方薬の情報が外来主治医により聴取された。薬剤データは最初の登録時のものとし、薬剤数は薬剤の種類の数とし、そのうえで合剤は 2 種類に、漢方製剤は製剤ごとに 1 種類とした。この際、1 か月以内に処方の変更が行われたものについては研究より除外することとした。これにより、対象患者はすべて同じ薬剤を最低 1 か月以上は内服していることとなる。

倫理的配慮

本研究は医療法人財団秀行会倫理委員会にて倫理的配慮に対する妥当性につき承認された。すべての対象患者またはその代諾者により書面による同意を得た。

易転倒性の 4 つの指標

登録日に全ての対象者は以下の 4 つの易転倒性の指標を評価した：(1) 過去 1 年間の転倒歴（有または無）、(2) 厚生労働省研究班により 22 項目のアンケートからなる転倒スコア（表 1）、(3) 同研究班による 13 点満点の簡易転倒スコア（表 2）、(4) 開眼片足立ち時間。

過去 1 年間の転倒歴はこれまでの報告から転倒と関連する強いリスクとされており、本研究では本人または家族より聴取された。開眼片足立ち時間は狭い外来診察室でも評価可能な指標であり、本研究では左右両方の足で 1 回ずつ評価した上で、時間の長い方を解析に採用した。転倒歴は有か無の二値変数に、転倒スコアは該当した項目数を、簡易転倒スコアは点数を、開眼片足立ち時間は秒数をそれぞれ解析に用いた。

統計解析

数値は平均±標準偏差にて示した。転倒スコア・簡易転倒スコアと疾患や薬剤との関連は t 検定またはカイ二乗検定を使用した。連続変数同士の相関は Pearson の積率相関係数にて解析を行った。過去 1 年間の転倒歴に関連する因子を探る多変量解析ではロジスティック回帰分析を、その他の易転倒性の指標における多変量解析では重回帰分析を行った。薬剤の種類の数（以下、薬剤数）と易転倒性との関連を評価する解析では、分散分析（one-factor ANOVA）および Tukey-Kramer 検定を行った。P 値が 0.05 未満のものを統計学的に有意差があり、と見なした。本研究は JMP version 8.0.1（SAS Institute, Cary, NC, 米国）を使用して解析を行った。

表 1. 22 項目の転倒スコアと回答による配点

1)	過去 1 年に転んだ事がありますか？	はい = 1
2)	つまづく事がありますか？	はい = 1
3)	手すりにつかまらず、階段の昇り降りを出来ますか？	いいえ = 1
4)	歩く速度が遅くなってきましたか？	はい = 1
5)	横断歩道を青のうちにわたりきれますか？	いいえ = 1
6)	1 キロメートルくらい続けてあるけますか？	いいえ = 1
7)	片足で 5 秒くらいたっていますか？	いいえ = 1
8)	杖をつかっていますか？	はい = 1
9)	タオルを固く絞れますか？	いいえ = 1
10)	めまい、ふらつきがありますか？	はい = 1
11)	背中が丸くなってきましたか？	はい = 1
12)	膝が痛みますか？	はい = 1
13)	目が見えにくいですか？	はい = 1
14)	耳が聞こえにくいですか？	はい = 1
15)	物忘れが気になりますか？	はい = 1
16)	転ばないかと不安になりますか？	はい = 1
17)	毎日お薬を 5 種類以上飲んでいますか？	はい = 1
18)	家の中で歩く時暗く感じますか？	はい = 1
19)	廊下、居間、玄関によけて通るものがおいてありますか？	はい = 1
20)	家の中に段差がありますか？	はい = 1
21)	階段を使わなくてはなりませんか？	はい = 1
22)	生活上家の近くの急な坂道を歩きますか？	はい = 1

表 2. 13 点満点の簡易転倒スコア

1)	過去 1 年に転んだ事がありますか？	はい＝5 点、いいえ＝0 点
2)	歩く速度が遅くなってきましたか？	はい＝2 点、いいえ＝0 点
3)	杖をつかっていますか？	はい＝2 点、いいえ＝0 点
4)	背中が丸くなってきましたか？	はい＝2 点、いいえ＝0 点
5)	毎日お薬を 5 種類以上飲んでいますか？	はい＝2 点、いいえ＝0 点

合計 13 点

5－4. 研究 4 外来患者における転倒とその危険因子に関する縦断研究

対象

東京都内の A クリニックに 65 歳以上の高齢者のうち、2006 年～2007 年に高血圧や糖尿病、骨粗鬆症などの慢性疾患で 2 週～4 週に 1 回の頻度で通院している患者のうち、登録後 2 か月以内に追跡不能となった者以外の 190 名を対象とした。すべての患者は独歩可能であり、病状の悪い者や不安定な者、明らかな認知症を有するものは除外した。身体測定値や既往歴を含む疾患情報のほか、すべての処方薬の情報が外来主治医により聴取された。薬剤データは最初の登録時のものとし、薬剤数は薬剤の種類の数とし、そのうえで合剤は 2 種類に、漢方製剤は製剤ごとに 1 種類とした。この際、1 か月以内に処方の変更が行われたものについては研究より除外することとした。これらの患者を 2 年間追跡し、追跡できなくなったものは除外した。

転倒の発生について

患者または家族は年一回、転倒を起こしたかどうかの質問に回答し、「はい」と回答した場合に転倒あり、とした。すなわち、2年間の追跡期間中に1年後と2年後の計2回、この調査は行われた。

倫理的配慮

本研究は医療法人財団秀行会倫理委員会にて倫理的配慮に対する妥当性につき承認された。すべての対象患者またはその代諾者により書面による同意を得た。

統計解析

数値は平均（標準偏差）にて示した。2年間の転倒の有無を従属変数とし、疾患や薬剤との関連を見た単変量解析ではt検定またはカイ二乗検定を使用した。この解析において統計学的に有意な関連を認めたものはロジスティック回帰分析において独立変数として使用された。2年以内の転倒を予測する最も有用な薬剤数のカットオフ値を見出す解析においてはROC曲線解析が適用された。感度と特異度の和が最も大きいものが最適なカットオフ値とされた。本研究はJMP version 8.0.1 (SAS Institute, Cary, NC, 米国) を使用して統計解析が行われた。

6. 結果

6-1. 研究1 高齢入院患者における長期入院の危険因子の検討

対象は1995年から2010年までの東京大学医学部附属病院老年病科の入院患者で、入院直後にデータ収集を行いデータベースに入力完了できた1616名（平均78.3±7.0歳、男性52.0%）を解析の対象とし、調査項目の一つにでも欠損データがあるものは、解析から除外された。

平均入院日数は27.3±22.6日で最短で2日から最長で322日であった。ADRについては入院時の主治医・担当医によりその有無が調べられた。長期入院と関連する因子の解析を行ったところ、まず単変量解析では、表3のとおり高齢、男性、緊急入院の有無、ADRの合併、BMI低値、疾患数の多さ、薬剤数の多さ、さらに老年症候群の複数合併、が関連していた。これら統計学的有意な項目のみを採用して行った多変量解析（重回帰分析）では、低年齢やBMI低値、ADL低下（Barthel Index 低値）、ADRの合併、疾患数の増加、さらに老年症候群の数、が入院日数の長期化と有意に関連していた。以上より、ADRの合併が長期入院のリスクであることが明らかとなった。

表 3. 対象者の属性と入院日数と各項目との関連の単変量解析、多変量解析
(N=1,616)

		平均±SD または N (%)	単変量解析 (R or 平均日数±SD)	多変量解析 (β)
年齢 (歳)		78.3±7.0	0.001	-0.099***
性別	女性	778 (48.1%)	26.8±20.2 days	—
	男性	838 (51.9%)	27.6±24.6 days [†]	
緊急入院	有	300 (18.5%)	26.2±21.0 days	—
	無	1316 (81.5%)	31.8±28.2 days ^{†***}	
ADR	有	190 (11.8%)	26.4±19.5 days	0.078**
	無	1426 (88.2%)	33.3±38.1 days ^{†***}	
BMI (kg/m ²)		22.0±4.1	-0.59***	-0.062*
Barthel index (1 点あたり)		83.1±26.1	-0.178***	-0.13***
疾患数		5.3±2.3	1.43***	0.082**
薬剤数		6.8±3.6	0.411*	—
老年症候群の数		4.6±3.6	1.66***	0.19***

全データは入院時に取得された。単変量解析では、性別や緊急入院、ADR については t 検定を行った。多変量解析は重回帰分析を行った。*: p<0.05, **: p<0.005, ***: p<0.001。†: 女性、緊急入院有、または ADR 有に対しての比較。

6－2．研究2 高齢入院患者における ADR の頻度とポリファーマシーの関連の検討

対象は1995年から2010年までの東京大学医学部附属病院老年病科の入院患者で、薬剤数とADRの情報が欠損していない2412名（平均78.7±7.3歳、男性51.3%）を解析の対象とした。

処方されていた薬剤数は平均6.6±3.6剤（1剤～30剤）であり、ADRは252名（10.5%）において認められた。ADRの認められた患者ではADRの認められなかった患者と比較し、薬剤数が有意に多かった（7.6±3.8 対 6.4±3.5、 $P<0.0001$ ）。表4のとおり、薬剤数は年齢・性で調整したロジスティック回帰分析においてADRと有意な関連を認め、薬剤数1種あたりのオッズ比は1.09（95%CI 1.05-1.12、 $p<0.0001$ ）であった。さらにROC曲線の解析では、ROC曲線下面積（AUC）は0.591と低く、最適なカットオフ値は薬剤数6種以上の時で、感度は0.710、1-特異度は0.560であった。人数比で5分割できるよう、薬剤数を1～3種（493名）、4～5種（530名）、6～7種（527名）、8～9種（410名）、10種以上（452名）の5群に分割し、この薬剤数5群とADRの関連をロジスティック回帰分析で検討したところ、図の通り薬剤数の増加に伴いADRが上昇する傾向が認められた。以上より、入院患者では薬剤数6種以上がADRの危険因子であることが示唆された。

表 4. 薬剤数と ADR の関連を検討したロジスティック回帰分析 (N=2412)

	Univariate	Multivariate
	オッズ比 (95%CI)	オッズ比 (95%CI)
年齢(/歳)	1.01 (0.99-1.02)	1.00 (0.98-1.03)
性別 (男性=0, 女性=1)	1.34 (1.03-1.74)*	1.32 (0.99-1.71)
薬剤数 (/種)	1.09 (1.05-1.12)**	1.09 (1.05-1.12)**

*: $p < 0.05$, **: $p < 0.0001$. Multivariate は記載の項目で調整した。CI: 信頼区間。

図1．ADRの発症と薬剤数との関連を示したROC曲線

Area under the curve (AUC)は0.591と低く（感度71.0%、1-特異度56.0%）、予測可能に最適なカットオフ値は6種以上であった。

感度=1-特異度となる直線と平行で、この直線より最も離れたROC曲線上の点を通る直線を黄線で示す。

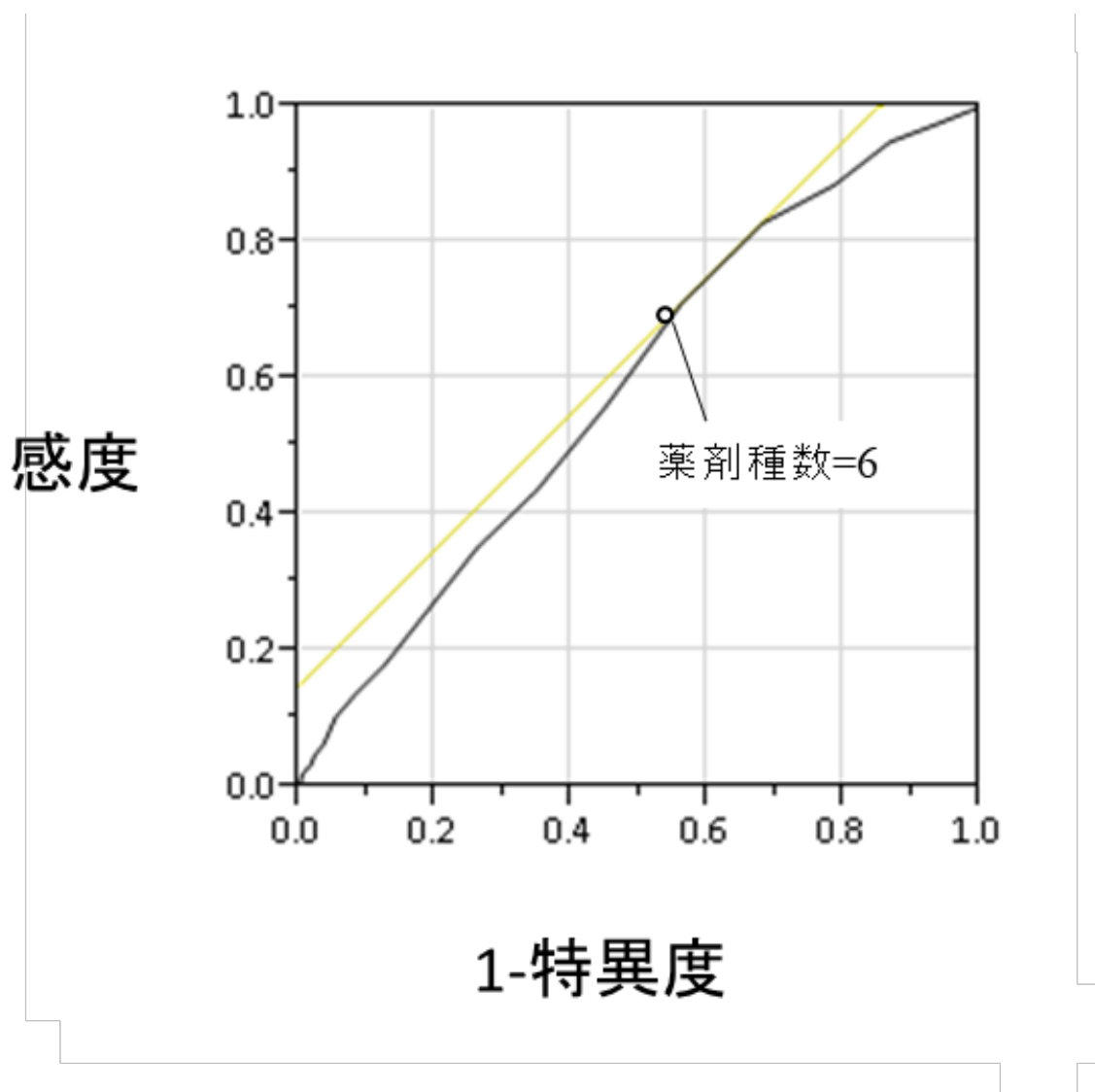
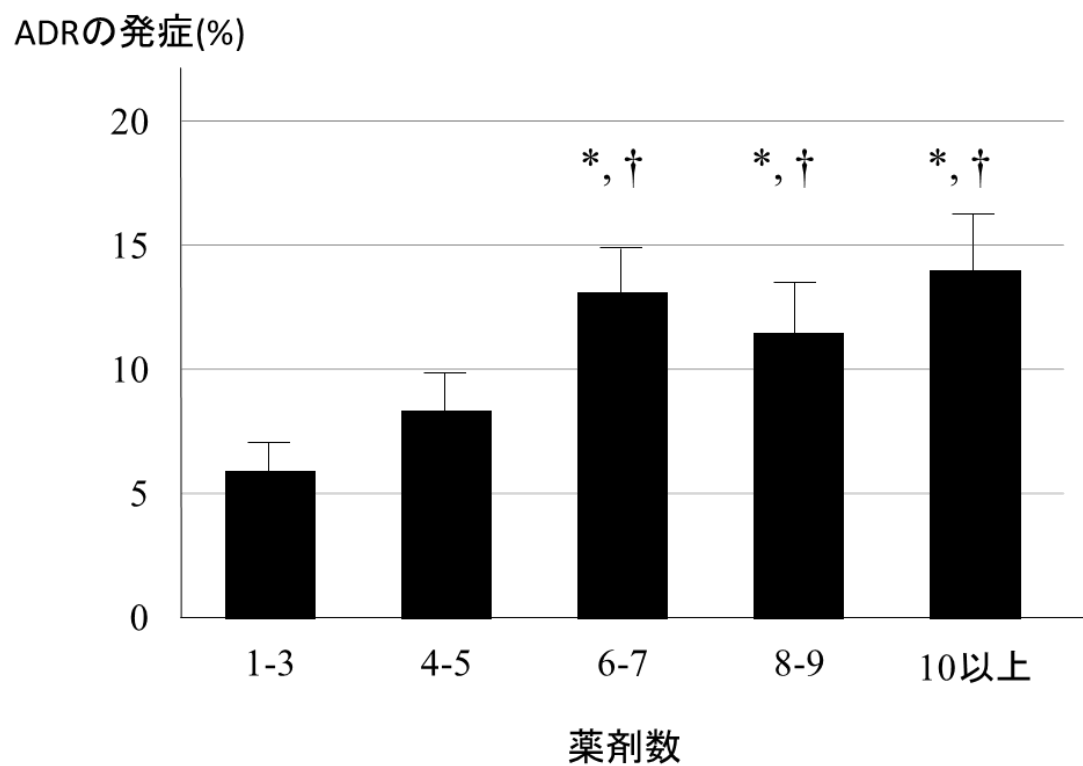


図 2. 薬剤数による対象者の 5 分割した群と ADR との関連 (N=2412)

* : $p < 0.05$ vs 1-3 種、† : $p < 0.05$ vs 4-5 種 (ロジスティック回帰分析)



6－3．研究3 外来患者における易転倒性とその危険因子に関する横断研究

本研究では 262 名の外来患者を登録したが、その特性を表 5 に示す。Ca 拮抗薬や ARB、スタチン、アスピリンがそれぞれ 20%以上の患者で処方されていた。Ca 拮抗薬はすべて長時間作用型であり、アスピリンの用量はすべて 100mg であった。インスリンや NSAID、抗凝固薬の処方全対象者の 10%以下でしか処方されておらず、抗精神病薬やパーキンソン病治療薬の処方はなかった。5 種以上の内服薬が処方されていたものは 36.3%に認められた。

易転倒性の 4 つの指標と関連する因子をまず単変量解析を行ったところ、転倒歴と関連するものは薬剤数のみであった（転倒歴なし／あり： $3.2 \pm 2.6 / 4.0 \pm 3.1$ ($p < 0.05$))。表 6 に示す通り、22 項目の転倒スコアや 13 点満点の簡易転倒スコア、開眼片足立ち時間は、高齢や女性、高血圧、骨粗鬆症、脳卒中の既往、疾患数、あるいは ARB、アスピリン、ビスホスホネート、睡眠薬、薬剤数などが統計学的に有意な関連を示した（転倒スコア・簡易転倒スコアには共に薬剤 5 種以上のポリファーマシーにより点数が高値になるが、この設問を除外した解析でも有意な関連を示した）。参考までに疾患数は年齢 ($r=0.32$, $p < 0.0001$) と薬剤数 ($r=0.62$, $p < 0.0001$) に相関を認めた。

次に易転倒性の 4 つの指標と関連する因子を評価する目的で多変量解析を行った。この解析においても転倒スコアや簡易転倒スコアからは「5 種以上のポリファーマシー」の設問の点数は除外して行った。すなわち、転倒スコアは 22 項目でなく 21 項目で、簡易転倒スコアは 13 点満点ではなく 11 点満点で解析した。4 つの指標を従属変数とし、単変量解析において 4 つの指標のいずれか一つとでも関連を認めた因子

はすべて多変量解析において独立変数として解析を行った。表 7 の通り、年齢・性を含めた解析において 4 つの指標すべてにおいて統計学的に有意な因子は薬剤数であった。しかしながら、本解析では各疾患の有無に加えて「疾患数」も解析に加えていたことから、疾患の重複勘定を避けるために表 8 の通り、年齢、性のほか疾患数と薬剤数のみでの多変量解析も検討した。その結果、薬剤数はすべての指標において有意に関連していたのに対し、疾患数は転倒歴と簡易転倒スコアと関連を認めた。

以上より薬剤数は易転倒性と関連することがわかったが、薬剤数と転倒歴以外の 3 つの指標について図示したところ、図 3 のように薬剤数の増加とともにステップワイズに易転倒性が増大することが明らかとなった。

表 5. 対象者の属性

全体			76.2±6.8 歳
男性	32.1%	(n=84)	75.3±6.6 歳
女性	67.9%	(n=178)	76.6±6.8 歳
平均疾患数		1.90±1.09 疾患	
高血圧		64.1% (n=168)	
脂質異常症		47.7% (n=125)	
糖尿病		18.7% (n=49)	
骨粗鬆症		24.0% (n=63)	
脳卒中の既往		6.5% (n=17)	
冠動脈疾患の既往		3.4% (n=9)	
がんの既往		5.3% (n=14)	
平均薬剤数		3.4±2.8	
降圧薬		57.6% (n=151)	
カルシウム拮抗薬		39.3% (n=103)	
ARB		34.7% (n=91)	
β 受容体遮断薬		6.9% (n=18)	
ACE 阻害薬		5.7% (n=15)	
利尿薬		5.0% (n=13)	
スタチン		24.4% (n=64)	
スルホニル尿素薬		6.5% (n=17)	
アスピリン製剤		20.6% (n=54)	
ビタミン D 製剤		4.6% (n=12)	
ビスホスホネート		6.5% (n=17)	
ヒスタミン H2 受容体拮抗薬		9.9% (n=26)	
プロトンポンプ阻害薬		6.5% (n=17)	
睡眠薬		18.3% (n=48)	

ARB：アンジオテンシン II 受容体拮抗薬、ACE：アンジオテンシン変換酵素、
数値は頻度（%）または平均±標準偏差にて表示。

表 6. 各因子と転倒スコア、簡易転倒スコア、開眼片足立ち時間、の 3 つの転倒指標との関連について（単変量解析）

		転倒スコア（項目）	簡易転倒スコア（点）	開眼片足立ち時間（秒）
年齢		0.23***	0.23***	-0.46***
女性	No/Yes	7.0±3.1 / 8.4±4.0**	3.8±3.3 / 4.7±3.6*	19.7±11.7 / 16.2±11.7*
高血圧	No/Yes	7.2±3.6 / 8.4±3.8*	3.7±3.3 / 4.8±3.5*	18.9±11.1 / 16.2±12.1
骨粗鬆症	No/Yes	7.6±3.7 / 8.9±4.0*	4.3±3.6 / 4.8±3.1	17.9±11.7 / 15.6±11.9
脳卒中の既往	No/Yes	7.8±3.7 / 9.7±4.1*	4.3±3.4 / 5.6±4.1	17.9±11.8 / 8.5±8.7**
疾患数		0.27***	0.17*	-0.24***
降圧薬	No/Yes	7.3±3.6 / 8.5±3.8*	3.7±3.3 / 4.9±3.5*	18.8±11.4 / 15.9±12.0
ARB	No/Yes	7.6±3.7 / 8.7±3.8*	3.9±3.4 / 5.2±3.5**	17.6±11.5 / 16.3±12.2
カルシウム拮抗薬	No/Yes	7.6±3.7 / 8.5±3.7	4.1±3.5 / 4.8±3.5	18.8±11.6 / 14.3±11.6**
アスピリン	No/Yes	7.7±3.8 / 8.9±3.8*	4.1±3.5 / 5.5±3.7*	18.0±11.8 / 13.5±11.5*
ビスホスホネート	No/Yes	7.8±3.8 / 9.9±2.5*	4.3±3.5 / 6.5±2.7*	17.3±11.8 / 14.9±11.7
睡眠薬	No/Yes	7.6±3.6 / 9.7±4.1***	4.2±3.6 / 5.2±3.1	17.6±11.9 / 15.2±11.3
薬剤数		0.30***†	0.27***†	-0.35***

数値は頻度（％）または平均±標準偏差にて表示し、統計はピアソンの相関係数または t 検定により求めた。†：薬剤数の解析においては、転倒スコアや簡易転倒スコアからは「5 種以上のポリファーマシー」の設問の点数は除外して行った。すなわち、転倒スコアは 22 項目でなく 21 項目で、簡易転倒スコアは 13 点満点ではなく 11 点満点で解析した。統計学的に有意差を認めなかった因子については本表では表示していない。*: p<0.05, **: p<0.005, ***: p<0.0005

表 7. 各因子と転倒歴（過去 1 年間）、転倒スコア、簡易転倒スコア、開眼片足立ち時間、の 4 つの指標との関連について（多変量解析）

	転倒歴（過去 1 年間） (No: 0, Yes: 1)	転倒スコア (21 項目 [†])	簡易転倒スコア (11 点 [†])	開眼片足立ち時間 (秒)
	オッズ比 (95%CI)	β	β	β
年齢	1.00 (0.96 to 1.05)	0.073	0.127	-0.370***
女性	(No=0/Yes=1) 2.36 (1.12 to 5.00)*	0.199**	0.197**	-0.149*
高血圧	(No=0/Yes=1) 1.87 (0.61 to 5.76)	0.166	0.218*	-0.110
骨粗鬆症	(No=0/Yes=1) 0.67 (0.28 to 1.60)	0.093	0.027	0.023
脳卒中の既往	(No=0/Yes=1) 1.43 (0.38 to 5.45)	0.080	0.032	-0.083
疾患数	0.60 (0.38 to 0.95)*	-0.062	-0.237*	-0.024
降圧薬	(No=0/Yes=1) 0.52 (0.18 to 1.54)	-0.141	-0.158	0.142
アスピリン	(No=0/Yes=1) 1.59 (0.72 to 3.50)	0.053	0.046	0.002
ビスホスホネート	(No=0/Yes=1) 2.27 (0.73 to 7.07)	0.055	0.105	0.033
睡眠薬	(No=0/Yes=1) 0.84 (0.33 to 2.15)	0.094	-0.018	0.084
薬剤数	1.24 (1.07 to 1.45)*	0.247**	0.335***	-0.250**

転倒歴については、ロジスティック回帰分析を、その他の指標については、重回帰分析を行った。本解析で表示した因子は単変量解析にていずれか一つで統計学的に有意であったもののみで検討した。[†]：薬剤数の解析においては、転倒スコアや簡易転倒スコアからは「5 種以上のポリファーマシー」の設問の点数は除外して行った。すなわち、転倒スコアは 22 項目でなく 21 項目で、簡易転倒スコアは 13 点満点ではなく 11 点満点で解析した。*: $p<0.05$, **: $p<0.005$, ***: $p<0.0005$. CI: 信頼区間、 β : 標準回帰係数。

表 8. 疾患数、薬剤数と 4 つの転倒指標（転倒歴（過去 1 年間）、転倒スコア、簡易転倒スコア、開眼片足立ち時間）との関連について（多変量解析）

	転倒歴（過去 1 年間） (無: 0, 有: 1) オッズ比 (95%CI)	転倒スコア (21 項目 [†]) β	簡易転倒スコア (11 点 [†]) β	開眼片足立ち時間 (秒) β
年齢	1.00 (0.96 to 1.05)	0.101	0.115	-0.376***
性別 (男性=0/女性=1)	1.73 (0.90 to 3.34)	0.207**	0.191**	-0.110
疾患数	0.63 (0.45 to 0.89) *	0.073	-0.137	-0.034
薬剤数	1.23 (1.08 to 1.41)*	0.223*	0.316***	-0.233**

転倒歴については、ロジスティック回帰分析を、その他の指標については、重回帰分析を行った。[†]: 薬剤数の解析においては、転倒スコアや簡易転倒スコアからは「5 種以上のポリファーマシー」の設問の点数は除外して行った。すなわち、転倒スコアは 22 項目でなく 21 項目で、簡易転倒スコアは 13 点満点ではなく 11 点満点で解析した。*: $p < 0.05$, **: $p < 0.005$, ***: $p < 0.0005$. CI: 信頼区間、 β : 標準回帰係数。

図3. 3つの易転倒性の指標と薬剤数との関係

薬剤数と (A) 「5 種以上のポリファーマシー」 の設問を除く転倒スコア、 (B) 「5 種以上のポリファーマシー」 の設問を除く簡易転倒スコア、 (C) 開眼片足立ち時間。ANOVA による解析を行い、 (A) で $p<0.0001$ 、 (B) で $p<0.005$ 、 (C) で $p<0.0001$ であった。Post hoc 解析にて*: $p<0.05$ vs. 薬剤数 0、 †: $p<0.05$ vs. 薬剤数 1~3、 ‡: $p<0.05$ vs. 薬剤数 4~6 で示した。図は平均±標準誤差にて表示した。

(A)

転倒スコア
(21項目)

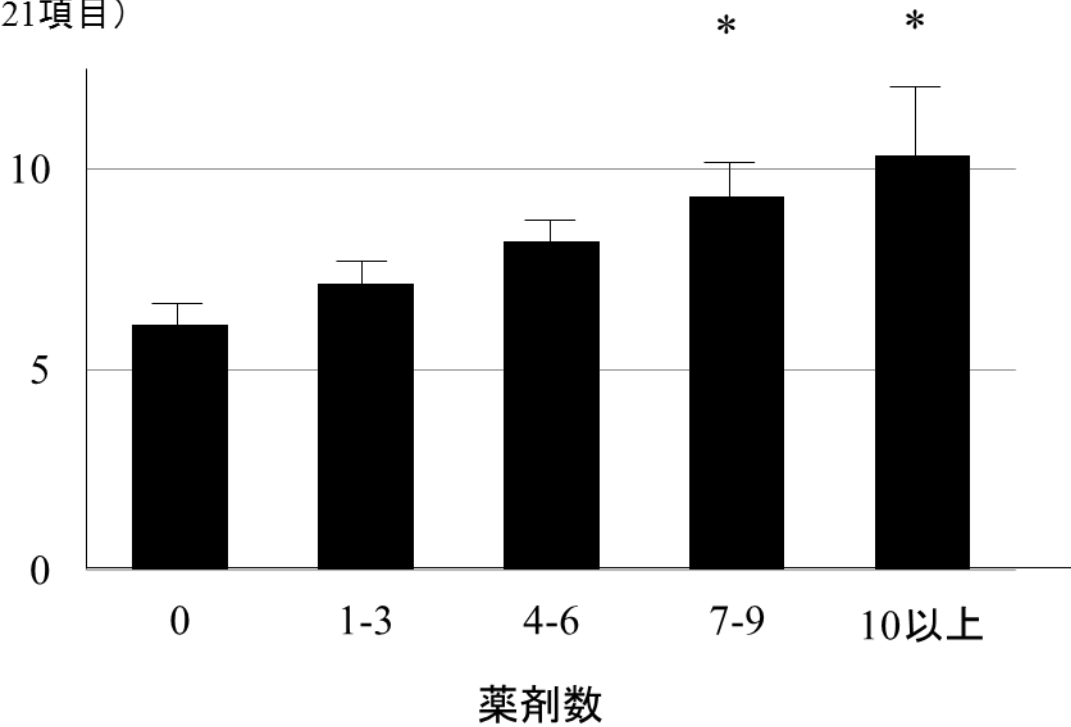
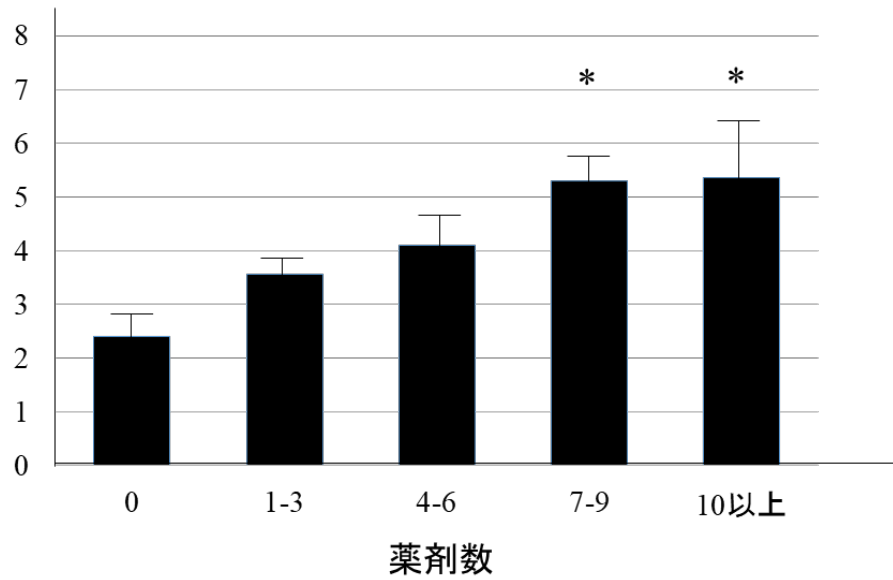


図3. 易転倒性の指標と薬剤数との関係について (続き)

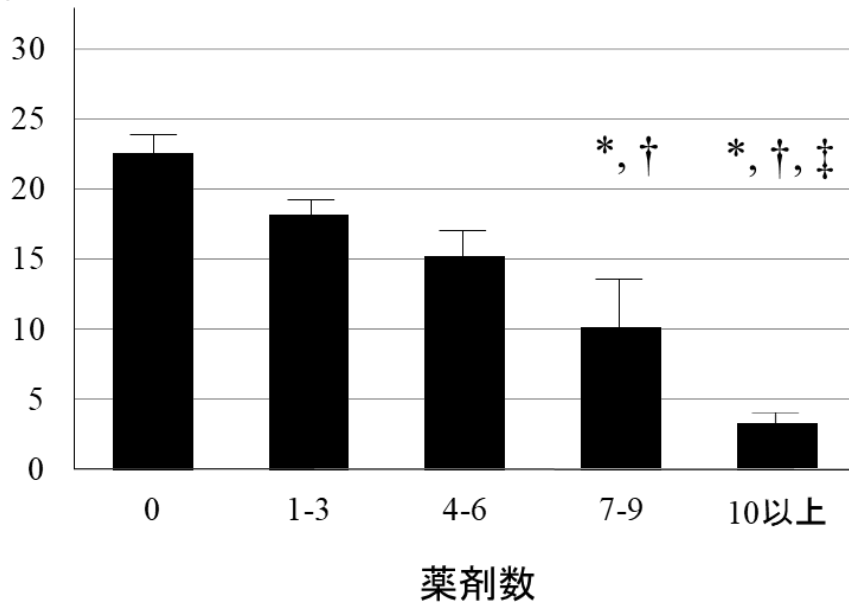
(B)

簡易転倒スコア
(13点満点)



(C)

開眼片足立ち時間
(秒)



6－4．研究4 高齢外来患者における転倒とその危険因子に関する縦断研究

全 190 名中、登録後まもなく追跡できなくなった 18 名を除いた 172 名を追跡した。独歩可能の患者を対象としたため、結果的にパーキンソン病や片麻痺、著しい疼痛を伴うような下肢関節痛の患者は含まれなかった。

追跡開始 1 年後、1 名がうっ血性心不全で死亡したため、残りの 171 名について一年間の転倒の有無を評価した。転倒は 22 名 (12.8%) に認められたが、1 年間の転倒と関連した因子を単変量解析で解析したところ、年齢 (高齢) のみが有意な関連を認めた ; 転倒あり 76.4 ± 6.8 歳、転倒なし 81.0 ± 6.9 歳 ($p=0.004$)。

さらに 1 年後 (登録から 2 年後)、1 名の患者が肺癌で死亡したほか、さらに 5 名が追跡できなくなったため、2 年目はこれらを差し引いた 165 名に対し転倒の有無の調査が行われた (男性 26%、平均年齢 77.0 ± 7.0 歳)。その結果、登録時から 2 年間で 32 名 (19.4%) が一回以上の転倒経験を認めた。この 165 名における転倒の有無と疾患や薬剤などの各項目を表 9 に示す。処方されていたカルシウム拮抗薬はすべて長時間作用型であり、アスピリンはすべて 100mg 分 1 で処方されていた。薬剤のうち、スルホニル尿素剤 (SU 剤) や ACE 阻害薬、 β 遮断薬、 α 遮断薬、抗凝固薬、NSAIDs、さらにインスリンなどは、全患者の 5%未満 (8 名未満) と少数でしか処方されておらず、表 9 に示していない。抗

精神病薬やパーキンソン病治療薬を処方されているものはいなかった。

表 9 のとおり単変量解析で転倒者と非転倒者で統計学的に有意差を認めたものは、年齢、疾患数、薬剤数、骨粗鬆症、の 4 つであった。これらと性別を加えて表 10 のように多変量ロジスティック回帰分析により 2 年間の転倒と有意な関連を認めたものは、薬剤数のみであった（オッズ比 1.30、95%信頼区間 1.08-1.57）。

薬剤数が転倒のリスクと考えられたため、転倒が有意に増加すると考えられる薬剤数のカットオフ値を解析することとした。転倒増加を予測する最適な薬剤数のカットオフ値の ROC 曲線を図 4 に示す。ROC 曲線下面積（AUC）は 0.731 で最適なカットオフ値は薬剤数 5 の時で、感度は 0.576、1-特異度は 0.788 であった。薬剤数の代わりに薬剤 5 種以上を多変量ロジスティック回帰解析に投入したところ、年齢、性、骨粗鬆症の有無、疾患数とは独立して有意な関連を認め、オッズ比が 4.50、95%信頼区間は 1.66-12.2 であった（表 10）。図 5 の通り、薬剤数ごとの転倒の頻度をまとめたところ、薬剤 5 種以上で転倒の頻度が上昇しており、その頻度は約 40%に及ぶことが明らかとなった。

表 9.2 年間における転倒者と非転倒者の属性および両群の群間差を見た単変量解析の結果 (N=165)

		全体	非転倒者 (n=133)	転倒者 (n=32)	p 値 (転倒者 vs. 非転倒者)
年齢 (歳)		77.0±7.0	76.3±6.9	80.0±6.9	0.007
BMI (kg/cm ²)		22.7±3.2	22.7±3.3	22.7±3.1	0.98
疾患数		1.9±1.1	1.8±1.1	2.3±0.9	0.009
女性	(n=122)	—	72.9%	78.1%	0.66
高血圧	(n=106)	—	62.4%	71.8%	0.41
脂質異常症	(n=76)	—	47.3%	40.6%	0.56
糖尿病	(n=23)	—	12.8%	18.8%	0.40
骨粗鬆症	(n=59)	—	30.8%	56.3%	0.01
脳卒中の既往	(n=6)	—	2.3%	9.4%	0.09
心筋梗塞の既往	(n=3)	—	0.8%	6.3%	0.10
がんの既往	(n=8)	—	5.3%	3.1%	0.99

数値は% または 平均±標準偏差 にて表示した。各疾患は、登録時にその有無を評価した。(次頁に続く)

表 9（続き）. 2 年間における転倒者と非転倒者の属性および両群の群間差を見た単変量解析の結果（N=165）

		全体	非転倒者 (n=133)	転倒者 (n=32)	p 値（転倒者 vs. 非転倒者）
薬剤数（種類）		3.2±2.8	2.8±2.7	4.9±2.5	<0.0001
カルシウム拮抗薬	(n=59)	—	33.3%	46.9%	0.16
ARB	(n=56)	—	33.3%	37.5%	0.68
スタチン	(n=40)	—	23.5%	28.1%	0.65
アスピリン	(n=31)	—	19.0%	24.1%	0.61
ビスホスホネート	(n=9)	—	4.6%	9.4%	0.38
ヒスタミン H2 受容体拮抗薬	(n=9)	—	3.8%	12.1%	0.80
プロトンポンプ阻害薬	(n=11)	—	5.3%	12.1%	0.23
睡眠薬	(n=31)	—	16.7%	28.1%	0.14

ARB：アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬、数値は% または 平均±標準偏差 にて表示した。

各薬剤は、登録時にその使用の有無を評価した。

表 10. 年齢、性、および単変量解析において統計学的に有意となった項目について 2 年間における転倒を調査したロジスティック回帰分析

	Unadjusted	Adjusted	Adjusted
	Odds Ratio (95%CI)	Odds Ratio (95%CI)	Odds Ratio (95%CI)
年齢(/歳)	1.08 (1.03-1.13) [†]	1.06 (0.99-1.13)	1.06 (0.99-1.13)
性別 (男性=0, 女性=1)	1.39 (0.56-3.48)	0.98 (0.29-3.23)	0.75 (0.23-2.38)
骨粗鬆症 (無=0,有=1)	3.12 (1.43-6.84) [†]	2.76 (0.92-7.38)	3.02 (0.96-6.15)
疾患数 (/疾患)	1.63 (1.14-2.32) [*]	0.90 (0.55-1.47)	0.99 (0.62-1.56)
薬剤数 (/種)	1.29 (1.12-1.48) [‡]	1.30 (1.08-1.57) [*]	—
薬剤 5 種以上 (無=0,有=1)	5.04 (2.25-11.3) [‡]	—	4.50 (1.66-12.2) [†]

*: $p<0.05$, †: $p<0.005$, ‡: $p<0.0005$. Unadjusted は調整なし、Adjusted は数値が記載されている項目すべて（薬剤については薬剤数または薬剤 5 種以上のいずれか）を含めた多変量解析で調整した。疾患、薬剤は登録時にその有無を評価した。CI: 信頼区間。

図 4.2 年間の転倒の発症を予測する薬剤数との関連を示した ROC 曲線

Area under the curve (AUC)は 0.731 であり（感度 57.6%、特異度 78.8%）、予測可能に最適なカットオフ値は 5 種以上であった。感度=1-特異度となる直線と平行で、この直線より最も離れた ROC 曲線上の点を通る直線を黄線で示す。

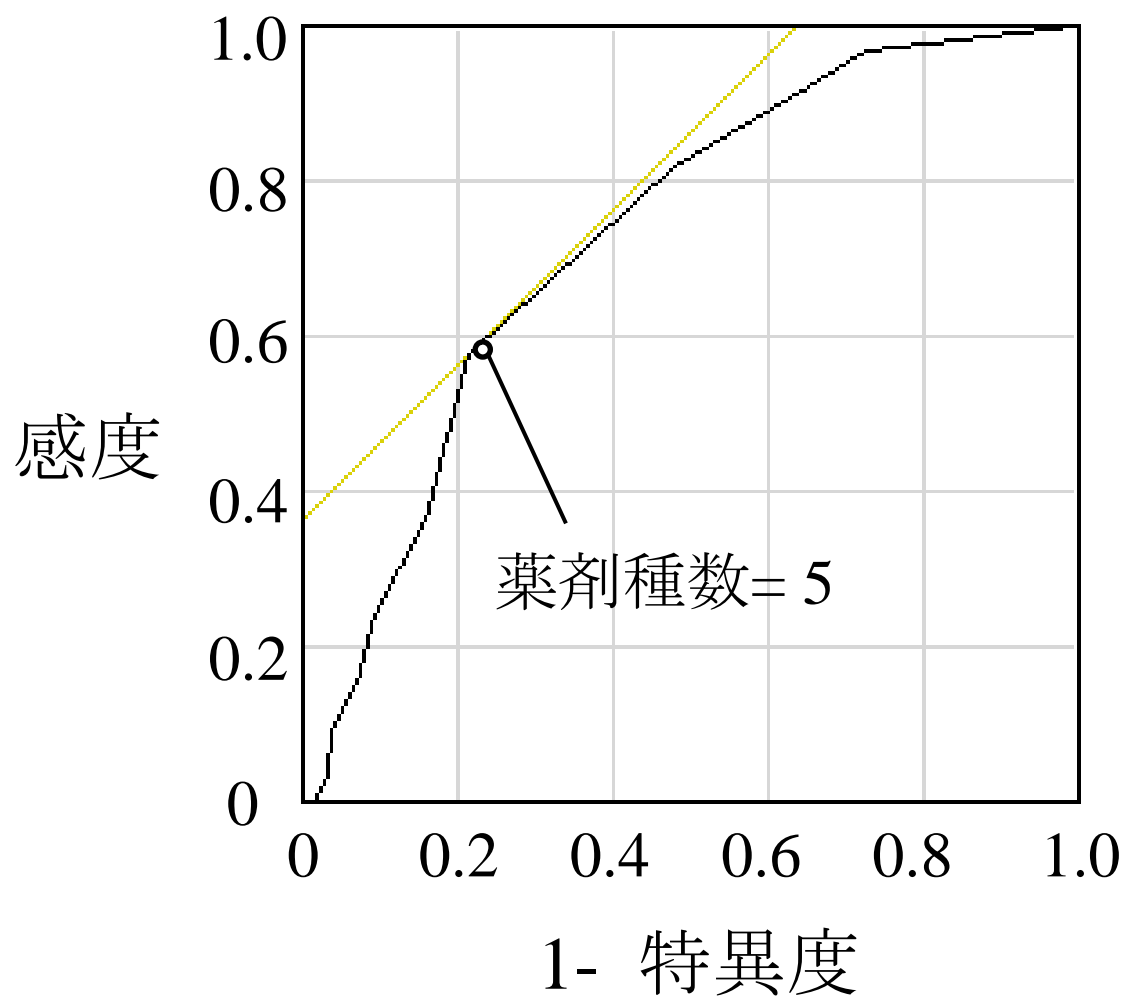
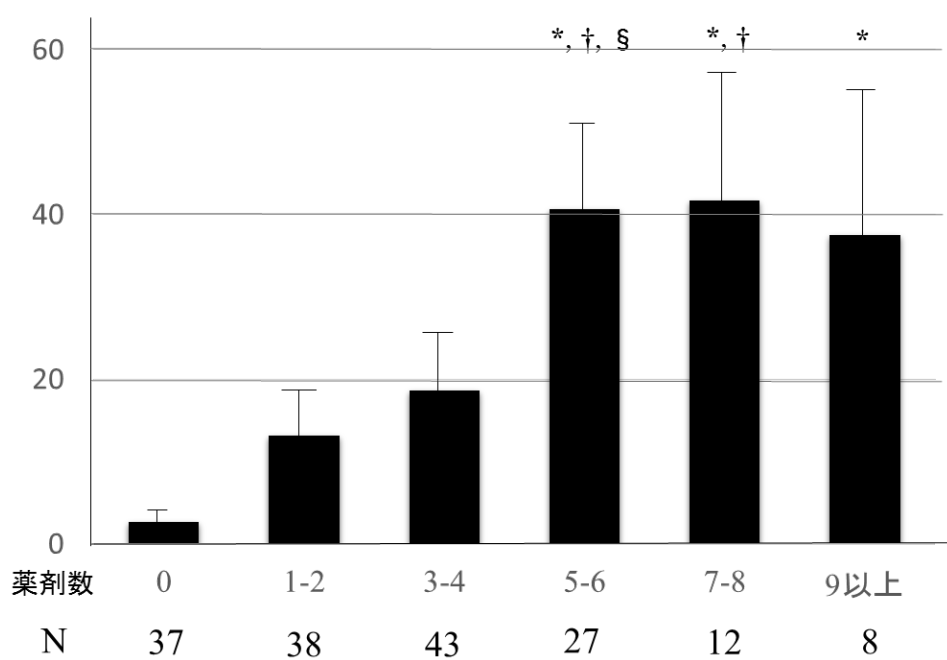


図5. 2年間における転倒の頻度と薬剤数との関連 (N=165)

†: $p < 0.05$ vs. 薬剤数 0、‡: $p < 0.05$ vs. 薬剤数 1-2、§: $p < 0.05$ vs. 薬剤数

3-4 (ロジスティック回帰分析)。図は平均±標準誤差にて表示した。

転倒の発症(%)



7. 考察

本研究では、高齢者の長期入院のリスクとして薬物有害作用が影響していることを表し、さらに転倒をはじめとする ADR の危険因子としてポリファーマシー（多剤併用）が関与していることを明らかとした。

研究 1 では、疾患数の多さや ADR や BMI 低値、ADL 低下、老年症候群などが長期入院のリスクとして挙げられた。近年フレイルが生存率低下のリスク^{38),39)}として挙げられており、本研究でも ADL 低下や BMI 低値などフレイルの要素が長期入院に影響していることがわかったが、疾患数や老年症候群の数などの病態のほか、ADR が長期入院と関連することが判明した。低年齢であるほど入院日数が統計学的に大きかった理由については検討が必要であるが、年齢の低い高齢患者で老年病科に入院したものは ADR が低下していたり、複雑な病状を持っていたりしたものが多かったためであると推定される。

一方、本研究のテーマであるポリファーマシーは入院日数との統計学的な関連は認められなかったが、ポリファーマシーは疾患数や老年症候群の数と関連することで間接的に影響する可能性は否定できない。さらに、ポリファーマシーが ADR の増加に影響している可能性についても調査する必要性があると考えられた。

そこで、研究2ではさらに対象者を増やし、年齢、性、薬剤数とADRとの関連につき検討を行った。薬剤数の増加は明らかにADRと関連を示しており、薬剤数6以上でADRが有意な上昇を示すことが認められた。本結果では、ADRが10%以上の高齢患者で認められたことから、ADRが高齢患者において頻繁に認められる病状であることが示唆される。ADRの頻度は他の報告と頻度と大きな差異がなく^{40), 41)}、薬剤数も平均6.6剤と高齢患者で常識的な範囲内であったことから、他医療機関の入院患者においてもポリファーマシーがADRと関連することが示唆される。以上から薬剤数が特に6種類以上の高齢患者においては、病状全体と処方薬剤の両者を見直した上で必要性の低い薬剤やADRを起こしやすい薬剤について減薬を検討することが予後の改善につながるのではないかと仮定される。

本研究ではいくつか検討されていないlimitationがある。第一に、対象人数が2400人以上と多いとはいえ、単施設でかつ老年病科の入院患者のみでの検討であるため、対象を一般の高齢患者に適合させられるとまではいえない。今後多施設での検討を行う必要があると考えられる。次に、本研究ではADRの詳細な病状について検討していない。過去の入院患者のADRとしては、向精神薬による転倒や糖尿病治療薬による低血糖、抗血栓薬使用による出血過多、薬疹、など様々な病状が考えられる。過去に行われた当科の検討では⁹⁾、高齢患者で多い

ADR としては血液系の異常（血球減少）や神経系の異常所見（意識障害、ふらつきなど）、循環器系の異常（心不全や脱水）など重症化しやすいものが相対的に多いとされた。本研究でもそのような傾向が現れていた可能性があると思われる。さらに一点、ROC 曲線で示した通り AUC が 0.591 と低く、薬剤数だけでは ADR を予測するのに確度が低いことがあげられる。最後に ADR の判定法についてであるが、本研究では、「薬物治療に伴って発生した予期しない、あるいは望ましくない有害な事象」と定義し、判定は各主治医の判断で行われた。同様の定義で行われている研究もあるが^{42), 43)}、他の研究では、①アレルギー反応、②予期せぬ薬効の増大に伴う有害作用、③推奨される用法用量での使用ながら薬剤に関連した特異的な有害作用⁴⁴⁾、などのうち一つを ADR と定義しているが、こちらの研究でも主治医の主観が ADR の有無を左右するものとなっている。ADR の頻度自体は他の研究報告と大きな差異がないことは前述したが、ADR の判定の曖昧性が研究結果に影響をした可能性は否定できない。

結果として、研究 2 においてポリファーマシーが ADR と関連し、特に薬剤数 6 以上がリスクであることが示唆されたが、今後前向き研究や薬剤への介入研究などを行うことによりポリファーマシーと ADR の因果関係など詳細が明らかになるものと期待される。

以上、研究 1 と研究 2 により高齢入院患者でのポリファーマシーの有害性につき検討したが、研究 3 と研究 4 では高齢外来患者でのポリファーマシーの有害性につき、横断研究と縦断研究を行い、転倒につき検討した。

研究 3 では、1 年以内の転倒歴や簡易転倒スコア（ポリファーマシーを除いた 11 点満点）は疾患数と負の関連、すなわち疾患数が少ないほど易転倒性が高いという結果であった。この点に関する考察は難しいが、本研究では偶然にも疾患数が 4 以上の高齢患者（N=19、平均 79.4 ± 5.2 歳）では 1 年以内に転倒したものはいなかった。1 年以内の転倒歴の有無は簡易転倒スコアでも 5 点分を占める要素であるため、疾患数が少ない者では易転倒性が結果的に高くなった可能性がある。転倒スコアでは 21 項目中で平均 9.6 ± 3.8 項目に該当し、開眼片足立ち時間が平均 8.6 ± 9.4 秒と短いにも関わらず疾患数が 4 以上の高齢患者で転倒が少なかったのは、普段から転倒しないよう気を配っていたり、介護者が付き添うことが多かったりする可能性も考えられる。転倒していながら転倒したと報告しなかったり、転倒したことを忘れていたりした可能性も考えられるが、臨床的に明らかな認知症患者は除外されている。もしくは疾患数が多く転倒した患者は、病状の悪さ・不安定さや認知機能低下などの除外基準に抵触することが多く、研究から除外されてしまっていたなどの可能性も考えられた。

過去の地域在住高齢住民の研究では、転倒の既往を有することや ADL 障害、段差などの住居環境要因が転倒の危険因子とされてきた^{34), 35), 45)-51)}。これらの疫学調査では転倒の頻度が年間で 10～20%³²⁾⁻³⁴⁾であったとされており、本研究では 2 年間で 19%と転倒頻度としては問題のない妥当な頻度であったと思われる。その中で報告されてきた高齢者が転倒しやすい身体的要因としては、介護施設入所者では認知症や歩行障害、尿失禁が^{52), 53)}、入院患者では長期入院、疾患の重症度、術後患者、さらには睡眠薬などの薬剤が転倒を増加させる要因との報告がある^{54), 55)}。高齢入院患者での転倒リスク評価はとりわけ重要である。疾患や ADL 障害などについては必要に応じて治療やリハビリテーションにより改善へ向けた取り組みが行われるが、転倒者に対して再発を予防するための薬剤の変更は臨床の現場ではまだまだ十分に行われていないと思われる。

さらに薬剤に関しても、これまでの研究において薬剤やさまざまな薬剤の内服が個別に転倒の危険因子である可能性が報告されており、糖尿病治療薬^{56), 57)}や降圧薬のほか⁵⁸⁾⁻⁵⁹⁾、抗精神病薬⁶⁰⁾⁻⁶⁴⁾、抗うつ薬^{60), 61), 64)}、抗不整脈薬^{65), 66)}、など抗コリン作用を有するものが報告されているが、本研究では統計学的に有意な薬剤は認められなかった。

研究 3 で糖尿病治療薬を使用しているものは 20 名のみで、17 名が経口糖尿病薬を、3 名がインスリン製剤を使用していた。糖尿病治療薬を原因とする転倒

は主に低血糖の関与からくるものであるが、糖尿病治療薬の処方頻度が低く低血糖の発症頻度が少なかったことが影響したと思われる。また、睡眠薬は一般的に易転倒性を来す薬剤であり^{67),68)}、本研究では統計学的な有意差は認められない者の転倒頻度が高い傾向が認められた。降圧薬については転倒のリスクとする研究^{58),59)}とリスクではないとする研究に分かれており⁶⁹⁾、対象集団の属性や治療法(投与量や投与回数等)によってリスクが異なると思われる。本研究では、定型抗精神病薬や抗うつ薬、抗パーキンソン病薬など、転倒のリスクと思われる薬剤を誰一人として使用していなかったこともあり、対象人数の少なさも相まって薬剤が転倒リスクとなりえなかったものと考えられる。

研究4においても糖尿病治療薬や不眠症、睡眠薬や抗不整脈薬、降圧薬は転倒のリスクではなかった。詳細につき検討を行うと、糖尿病患者の45.9%にあたる11名にしか経口糖尿病薬あるいはインスリン療法がされておらず(SU薬で8名、インスリンで3名)、統計解析するに少なかったことが原因と思われる。同様に睡眠薬や降圧薬も対象者数が充分でなかったことが原因とも考えられた。抗不整脈薬の内服者も3名(うちジゴキシン2名)に留まり、転倒リスクを増大せるとされる抗コリン作用を有する薬剤である抗精神病薬や抗うつ薬、抗パーキンソン病薬(抗コリン薬)の服用者は皆無であった。対象者に転倒リスクを強力に増大させる薬剤がなかったことが影響したと考えられた。

研究 3 において薬剤数が易転倒性と関連することから、本研究では実際の転倒と薬剤数の関係を縦断的に調査することとした。

研究 4 はその縦断研究であるが、薬剤数については追跡開始時のものを評価に使用した。薬剤数は開始時では平均で 3.2 ± 2.8 種であったが、2 年後には 3.9 ± 3.0 種と増加を認めた。17 名で薬剤数が減少し、70 名では薬剤数が変化しなかったものの、78 名では増加を認めた。2 年後の薬剤数でも同じ解析を行ったが、2 年後の薬剤数も転倒と有意な関連を示し ($p < 0.0005$)、ROC 曲線の解析では薬剤数 5 以上が最適なカットオフ値となった (area under ROC curve 0.780, sensitivity 0.576, specificity 0.788)。以上からも、薬剤数、特に 5 種以上は転倒のリスクと考えられる。

研究 3 および研究 4 にはいくつかの限界がある。第一に転倒が患者自身の申告によって評価された点である。すべての患者において明らかな認知症患者はいなかったが、転倒したことを忘れたか申告しなかった可能性がある上、患者によっては 1 年目に転倒したのか、2 年目に転倒したのかが判別できなくなった者もいた可能性がある。ただし地域在住高齢者・外来患者が対象で、転倒をエンドポイントとする研究の多くで採用されている方法である。第二に対象者のうち 5 名が追跡不能となって点である。これらの患者の転倒の有無が評価できていれば結果が異なっていた可能性は否めない。最後に、転倒の原因が薬物有害作

用であったかどうかの評価できていない点である。薬物有害作用で転倒が起こる機序としては、めまいやふらつき、血圧低下などが考えられるが、転倒直後に状況評価ができていない。ポリファーマシーと転倒の関連に関する因果関係など機序も画一的でないことが予想され、今後転倒の要因についての検討が必要であり、これらの症状・症候が改善されるものか明らかにされることが求められる。

これらの諸問題に対し、ポリファーマシーをいかに回避するかは大変重要な命題である。一つにはポリファーマシーにならないように薬剤の開始を行わないようにすることが重要であり、非薬物療法を先に試みることが推奨される。次にすでに起こってしまったポリファーマシーの状態から減薬をすることが考えられるが、Johansson らによる系統的な薬剤適正化の試みを検討した研究を集めたメタアナリシスによると、減薬を行っても総死亡を含めたその後に影響はないとされた⁷⁰⁾。すなわち系統的な減薬の方法を確立するのは困難であり、ポリファーマシーの解消には個別化された減薬方法の適用、すなわち個々の病状と減薬・減量可能な薬剤の評価を注意深く行い、減薬・減量後にも注意深い経過観察が必要である、ということが示唆される。

近年、高齢者の薬物療法の適正化に向けて世界的な関心の高まりが集まっており、2015年には日本老年医学会編集の「高齢者の安全な薬物療法ガイドライ

ン 2015」^{71), 72)}が、海外でも Beers 基準 2015⁷³⁾や STOPP/START version2⁷⁴⁾が相次いで発表された。いずれにおいても高齢者における安全な薬物療法のための方策についての記載と同時に PIM のリストが示されている。例えば易転倒性を誘発する PIM の例として、睡眠薬や抗精神病薬、非選択的 $\alpha 1$ 受容体遮断薬、などが示されている。転倒を減少させる取り組みの一つとしてこれらの PIM を減らすことの有用性の検証が必要であり、ADR 全体を減らすには、PIM のリスト掲載の薬剤全体の見直しの有効性の検証が必要である。

結びに、平成 28 年 4 月の診療報酬改訂では、薬剤総合評価調整加算および薬剤総合評価調整管理料が新設された。薬剤総合評価調整加算は、保険医療機関に入院している患者で入院前に 6 種類以上の内服薬（頓用薬を除く）を 4 週間以上内服継続している場合、入院中にその薬剤を適切に見直したうえで退院時に薬剤数が 2 種類以上の減少を認めた場合には、退院時 1 回につき 250 点の診療報酬が加算されるというものである。外来患者では、薬剤総合評価調整管理料として 2 種類以上の減薬が達成された場合には月 1 回に限り 250 点の診療報酬が加算されることとなった。ポリファーマシーの是正を含めた処方の適正化の重要性が臨床医に啓発される必要性があるが、減薬などの処方見直しへのインセンティブがわが国の医療政策にも採用されるに至った。厚生労働省がポリファーマシーに対する対策を重要視した結果と思われる。

今後高齢患者の薬剤の適正化、すなわち定期的な薬剤投与必要性の見直しと
不必要なポリファーマシーの是正に対していっそう臨床医による定期的な薬剤
の見直しが期待される。

8. 結論

高齢者の長期入院のリスクとして、研究1のとおり、低年齢やBMI低値、ADL低下、ADRの合併、疾患数の多さ、さらに老年症候群の数の多さが統計学的に有意であった。ADRと関連した要因について検討したところ、研究2のとおり薬剤数が有意なリスクであり、特に6種類以上の服用者においてADRが有意に多かった。外来患者において易転倒性の指標を横断研究により調査を行ったところ、研究3のとおり薬剤が多くポリファーマシーであるほど過去1年間の転倒歴や開眼片足立ち時間などの指標いずれにおいても、易転倒性が上昇することが示された。研究4では外来患者の転倒の発生を追跡する縦断研究を行ったが、薬剤数の増加は有意な危険因子であり、薬剤数5種以上が転倒の発生を最も予測しやすいカットオフ値であった。以上の結果より、あらゆる高齢患者においてポリファーマシーがADR増加に影響があることが示唆された。

一般的に疾患数の増加により薬剤数は増加するため、必要な薬剤を減薬することは疾患の増悪を来しかねない。余命の限られた高齢患者では薬剤投与による有効性（死亡率の低下や疾患発症の予防効果等）が十分に期待できず限定的であるため、ADRの危険性が高い患者においては減薬を積極的に考慮することは逆に薬物療法の質の向上につながるとも考えられる。例えば、新規に病状が出現した際には、ADRの可能性を考慮することが重要であり、必要に応じて減薬を

すべきである。一方、病状の安定した患者に対しては減薬を行うよい機会であるが、これまでに高齢患者における系統的かつ安全な減薬の方法は確立されていない。そのため、薬物療法ガイドラインを参考にしながら各患者の処方薬を見直し、減薬可能であるならば減薬を行ってその影響を注意深く経過観察するなど
の対応をしていくことにより ADR の予防が可能となる。効果的な減薬の方法については、今後介入研究により明らかとされることが期待される。

9. 文献

1. Boyd CM, Darer J, Boult C, Fried LP, Boult L, Wu AW. Clinical practice guidelines and quality of care for older patients with multiple comorbid diseases: implications for pay for performance. *JAMA* 294:716-724, 2005
2. Tinetti ME, Bogardus ST Jr, Agostini JV. Potential pitfalls of disease-specific guidelines for patients with multiple conditions. *N Engl J Med* 351:2870-2874, 2004
3. Fried TR, Tinetti ME, Iannone L, O'Leary JR, Towle V, Van Ness PH. Health outcome prioritization as a tool for decision making among older persons with multiple chronic conditions. *Arch Intern Med* 171:1854-1856, 2011
4. 老年医学テキスト改訂第3版（日本老年医学会編）。鳥羽研二。p66-71 高齢者に特有な症候－老年症候群。メジカルビュー社、2011
5. Kane RL, Shamliyan T, Talley K, Pacala J. The association between geriatric syndromes and survival. *J Am Geriatr Soc* 60:896-904, 2012
6. Lakhan P, Jones M, Wilson A, Courtney M, Hirdes J, Gray LC. A prospective cohort study of geriatric syndromes among older medical patients admitted to acute care hospitals. *J Am Geriatr Soc* 59:2001-2008, 2011

7. 鳥羽研二、秋下雅弘、水野有三、江頭正人、金承範、阿古潤哉、寺本信嗣、長瀬隆英、長野 宏一朗、須藤 紀子、吉栖 正雄、難波 吉雄、松瀬 健、大内 尉義. 薬剤起因性疾患. 日老医誌 36:181-185, 1999
8. Priorities of health care outcomes for the elderly. Akishita M, Ishii S, Kojima T, Kozaki K, Kuzuya M, Arai H, Arai H, Eto M, Takahashi R, Endo H, Horie S, Ezawa K, Kawai S, Takehisa Y, Mikami H, Takegawa S, Morita A, Kamata M, Ouchi Y, Toba K. J Am Med Dir Assoc 14:479-484, 2013
9. Fulton MM, Allen ER. Polypharmacy in the elderly: a literature review. J Am Acad Nurse Pract 17:123-132, 2005
10. Gnjdic D, Hilmer SN, Blyth FM, Naganathan V, Waite L, Seibel MJ, McLachlan AJ, Cumming RG, Handelsman DJ, Le Couteur DG. 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 65:989-995, 2012
11. 後期高齢者の服薬における問題と薬剤師の在宅患者訪問薬剤管理指導ならびに居宅療養管理指導の効果に関する調査研究報告書（平成 19 年度老人保健事業推進費等補助金）、社団法人日本薬剤師会、p11、2008

12. Rothschild JM, Bates DW, Leape LL. Preventable medical injuries in older patients. *Arch Intern Med* 160:2717-2728, 2000
13. 秋下雅弘, 寺本信嗣, 荒井秀典, 荒井啓行, 水上勝義, 森本茂人, 鳥羽研二. 高齢者薬物療法の問題点: 大学病院老年科における薬物有害作用の実態調査. *日老医誌* 41:303-306, 2004
14. Beers MH. Explicit criteria for determining potentially inappropriate medication use by the elderly. An update. *Arch Intern Med* 157:1531-1536, 1997
15. Fick DM, Cooper JW, Wade WE, Waller JL, Maclean JR, Beers MH. Updating the beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults: results of a US consensus panel of experts. *Arch Intern Med* 163: 2716–2724, 2003
16. Gallagher P, Ryan C, Byrne S, Kennedy J, O'Mahony D. STOPP (Screening Tool of Older Person's Prescriptions) and START (Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment). Consensus validation. *Int J Clin Pharmacol Ther* 46: 72-83, 2008

17. Glass J, Lanctot KL, Herrmann N, Sproule BA, Busto UE. Sedative hypnotics in older people with insomnia: meta-analysis of risks and benefits. *BMJ* 331:1169, 2005
18. Hsiao FY, Peng LN, Lin MH, Chen LK. Dose-responsive effect of psychotropic drug use and subsequent dementia: a nationwide propensity score matched case-control study in Taiwan. *J Am Med Dir Assoc* 15:509-513, 2014
19. Zhong G, Wang Y, Zhang Y, Zhao Y. Association between Benzodiazepine Use and Dementia: A Meta-Analysis. *PLoS One* 10:e0127836, 2015
20. Billioti de Gage S, Moride Y, Ducruet T, Kurth T, Verdoux H, Tournier M, Pariente A, Bégaud B. Benzodiazepine use and risk of Alzheimer's disease: case-control study. *BMJ* 349:g5205, 2014
21. Schneider LS, Dagerman K, Insel PS. Efficacy and adverse effects of atypical antipsychotics for dementia: meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *Am J Geriatr Psychiatry* 14:191-210, 2006
22. Carson S, McDonagh MS, Peterson K. A systematic review of the efficacy and safety of atypical antipsychotics in patients with psychological and behavioral symptoms of dementia. *J Am Geriatr Soc* 54:354-361, 2006

23. Mittal V, Kurup L, Williamson D, Muralee S, Tampi RR. Risk of cerebrovascular adverse events and death in elderly patients with dementia when treated with antipsychotic medications: a literature review of evidence. *Am J Alzheimers Dis Other Demen* 26:10-28, 2011
24. Iersel MB, Zuidema SU, Koopmans RT, Verhey FR, Rikkert MG. Antipsychotics for behavioral and psychological problems in elderly people with dementia: a systematic review of adverse events. *Drugs and Aging* 22:845-858, 2005
25. Lertxundi U, Ruiz AI, Aspiazu MÁ, Domingo-Echaburu S, García M, Aguirre C, García-Moncó JC. Adverse reactions to antipsychotics in Parkinson disease: an analysis of the Spanish pharmacovigilance database. *Clin Neuropharmacol* 38:69-84, 2015
26. Gray SL, Anderson ML, Dublin S, Hanlon JT, Hubbard R, Walker R, Yu O, Crane PK, Larson EB. Cumulative use of strong anticholinergics and incident dementia: a prospective cohort study. *JAMA Intern Med* 175:401-407, 2015

27. Nobili A, Licata G, Salerno F, Pasina L, Tettamanti M, Franchi C, De Vittorio L, Marengoni A, Corrao S, Iorio A, Marcucci M, Mannucci PM; SIMI Investigators. Polypharmacy, length of hospital stay, and in-hospital mortality among elderly patients in internal medicine wards. The REPOSI study. *Eur J Clin Pharmacol* 67:507-519, 2011
28. Hauck K, Zhao X. How dangerous is a day in hospital? A model of adverse events and length of stay for medical inpatients. *Med Care* 49:1068-1075, 2011
29. Umegaki H, Ando F, Shimokata H, Yamamoto S, Nakamura A, Endo H, Kuzuya M, Iguchi A. Factors associated with long hospital stay in geriatric wards in Japan. *Geriatr Gerontol Int* 3:120-127, 2003
30. Foer D, Ornstein K, Soriano TA, Kathuria N, Dunn A. Nonmedical factors associated with prolonged hospital length of stay in an urban homebound population. *J Hosp Med* 7:73-78, 2012
31. Aoyagi K, Ross PD, Davis JW, Wasnich RD, Hayashi T, Takemoto T. Falls among community-dwelling elderly in Japan. *J Bone Miner Res* 13: 1468-1474, 1998

32. Okochi J, Toba T, Takahashi T, Matsubayashi K, Nishinaga M, Takahashi R, Ohru T. Simple screening test for risk of falls in the elderly. *Geriatr Gerontol Int* 6:223-227, 2006
33. Rubenstein LZ. Falls in older people: epidemiology, risk factors and strategies for prevention. *Age Ageing* 35:52: Suppl 2:ii37-ii41, 2006
34. Wada T, Ishine M, Ishimoto Y, Hirosaki M, Kimura Y, Kasahara Y, Okumiya K, Nishinaga M, Otsuka K, Matsubayashi K. Community-dwelling elderly fallers in Japan are older, more disabled, and more depressed than nonfallers. *J Am Geriatr Soc* 56:1570-1571, 2008
35. Stel VS, Pluijm SM, Deeg DJ, Smit JH, Bouter LM, Lips P. A classification tree for predicting recurrent falling in community- dwelling older persons. *J Am Geriatr Soc* 51: 1356-1364, 2003
36. Kojima S, Furuna T, Ikeda N, Nakamura M, Sawada Y. Falls among community-dwelling elderly people of Hokkaido, Japan. *Geriatr Gerontol Int* 8: 272-277, 2008
37. Michikawa T, Nishiwaki Y, Takebayashi T, Toyama Y. One-leg standing test for elderly populations. *J Orthop Sci* 14:675-685, 2009

38. Fried LP, Kronmal RA, Newman AB, Bild DE, Mittelmark MB, Polak JF, Robbins JA, Gardin JM. Risk factors for 5-year mortality in older adults: the Cardiovascular Health Study. *JAMA* 279:585-592, 1998
39. Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, Seeman T, Tracy R, Kop WJ, Burke G, McBurnie MA; Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 56:M146-156, 2001
40. Sari AB, Cracknell A, Sheldon TA. Incidence, preventability and consequences of adverse events in older people: results of a retrospective case-note review. *Age Ageing* 37:265-269, 2008
41. Giordani F, Rozenfeld S, Martins M. Adverse drug events identified by triggers at a teaching hospital in Brazil. *BMC Pharmacol Toxicol* 15:71, 2014
42. Chen YC, Fan JS, Chen MH, Hsu TF, Huang HH, Cheng KW, Yen DH, Huang CI, Chen LK, Yang CC. Risk factors associated with adverse drug events among older adults in emergency department. *Eur J Intern Med* 25:49-55, 2014

43. Budnitz DS, Pollock DA, Weidenbach KN, Mendelsohn AB, Schroeder TJ, Annest JL. National surveillance of emergency department visits for outpatient adverse drug events. *JAMA* 296:1858-1866, 2006
44. Budnitz DS, Lovegrove MC, Shehab N, Richards CL. Emergency hospitalizations for adverse drug events in older Americans. *N Engl J Med* 365:2002-2012, 2011
45. Ensrud KE, Blackwell TL, Redline S, Ancoli-Israel S, Paudel ML, Cawthon PM, Dam TT, Barrett-Connor E, Leung PC, Stone KL; Osteoporotic Fractures in Men Study Group. Sleep disturbances and frailty status in older community-dwelling men. *J Am Geriatr Soc* 57:2085-2093, 2009
46. Leipzig RM, Cumming RG, Tinetti ME. Drugs and falls in older people: a systematic review and meta-analysis: I. Psychotropic drugs. *J Am Geriatr Soc* 47:30-39, 1999
47. Woolcott JC, Richardson KJ, Wiens MO, Patel B, Marin J, Khan KM, Marra CA. Meta-analysis of the impact of 9 medication classes on falls in elderly persons. *Arch Intern Med* 169:1952-1960, 2009
48. Tinetti ME, Speechley M, Ginter SF. Risk factors for falls among elderly persons living in the community. *N Engl J Med* 319:1701-1707, 2008

49. Kelly KD, Pickett W, Yiannakoulis N, Rowe BH, Schopflocher DP, Svenson L, Voaklander DC. Medication use and falls in community-dwelling older persons. *Age Ageing* 32:503-509, 2003
50. Thapa PB, Gideon P, Cost TW, Milam AB, Ray WA. Antidepressants and the risk of falls among nursing home residents. *N Engl J Med* 339:875-882, 1998.
51. Bloem BR, Steijns JA, Smits-Engelsman BC. An update on falls. *Curr Opin Neurol* 16:15-26, 2003
52. Kron M, Loy S, Sturm E, Nikolaus T, Becker C. Risk indicators for falls in institutionalized frail elderly. *Am J Epidemiol* 158:645–653, 2003
53. van Doorn C, Gruber-Baldini AL, Zimmerman S, Hebel JR, Port CL, Baumgarten M, Quinn CC, Taler G, May C, Magaziner J; Epidemiology of Dementia in Nursing Homes Research Group. Dementia as a risk factor for falls and fall injuries among nursing home residents. *J Am Geriatr Soc* 51:1213–1218, 2003
54. Halfon P, Egli Y, Van Melle G, Vagnair A. Risk of falls for hospitalized patients: a predictive model based on routinely available data. *J Clin Epidemiol* 54:1258-66, 2001

55. Tanaka M, Suemaru K, Ikegawa Y, Tabuchi N, Araki H. Relationship between the risk of falling and drugs in an academic hospital. *Yakugaku Zasshi* 128:1355-1361, 2008
56. Berlie HD, Garwood CL. Diabetes medications related to an increased risk of falls and fall-related morbidity in the elderly. *Ann Pharmacother* 44:712-717, 2010
57. Araki A, Ito H. Diabetes mellitus and geriatric syndromes. *Geriatr Gerontol Int* 9:105-114, 2009
58. Kelly KD, Pickett W, Yiannakoulis N, Rowe BH, Schopflocher DP, Svenson L, Voaklander DC. Medication use and falls in community-dwelling older persons. *Age Ageing* 32:503-509, 2003
59. Tinetti ME, Han L, Lee DS, McAvay GJ, Peduzzi P, Gross CP, Zhou B, Lin H. Antihypertensive medications and serious fall injuries in a nationally representative sample of older adults. *JAMA Intern Med* 174:588-595, 2014
60. Wei YJ, Simoni-Wastila L, Lucas JA, Brandt N. Fall and Fracture Risk in nursing home residents with moderate-to-severe behavioral symptoms of Alzheimer's disease and related dementias initiating antidepressants or antipsychotics. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 72:695-702, 2017

61. Rigler SK, Shireman TI, Cook-Wiens GJ, Ellerbeck EF, Whittle JC, Mehr DR, Mahnken JD. Fracture risk in nursing home residents initiating antipsychotic medications. *J Am Geriatr Soc* 61:715-722, 2013
63. Chatterjee S, Chen H, Johnson ML, Aparasu RR. Risk of falls and fractures in older adults using atypical antipsychotic agents: a propensity score-adjusted, retrospective cohort study. *Am J Geriatr Pharmacother* 10:83-94, 2012
64. Richardson K, Bennett K, Kenny RA. Polypharmacy including falls risk-increasing medications and subsequent falls in community-dwelling middle-aged and older adults. *Age Ageing* 44:90-96, 2015
65. Ham AC, Swart KM, Enneman AW, van Dijk SC, Oliai Araghi S, van Wijngaarden JP, van der Zwaluw NL, Brouwer-Brolsma EM, Dhonukshe-Rutten RA, van Schoor NM, van der Cammen TJ, Lips P, de Groot LC, Uitterlinden AG, Witkamp RF, Stricker BH, van der Velde N. Medication-related fall incidents in an older, ambulant population: the B-PROOF study. *Drugs Aging* 31:917-927, 2014

66. Yu NW, Chen PJ, Tsai HJ, Huang CW, Chiu YW, Tsay WI, Hsu J, Chang CM. Association of benzodiazepine and Z-drug use with the risk of hospitalisation for fall-related injuries among older people: a nationwide nested case-control study in Taiwan. *BMC Geriatr* 17:140, 2017
67. Baranzini F, Diurni M, Ceccon F, Poloni N, Cazzamalli S, Costantini C, Colli C, Greco L, Callegari C. Fall-related injuries in a nursing home setting: is polypharmacy a risk factor? *BMC Health Serv Res* 9:228, 2009
68. Bauer TK, Lindenbaum K, Stroka MA, Engel S, Linder R, Verheyen. Fall risk increasing drugs and injuries of the frail elderly - evidence from administrative data. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 21:1321-1327, 2012
69. Lipsitz LA, Habtemariam D, Gagnon M, Iloputaife I, Sorond F, Tchalla AE, Dantoine TF, Trivison TG. Reexamining the effect of antihypertensive medications on falls in old age. *Hypertension* 66:183-189, 2015
70. Johansson T, Abuzahra ME, Keller S, Mann E, Faller B, Sommerauer C, Höck J, Löffler C, Köchling A, Schuler J, Flamm M, Sönnichsen A. Impact of strategies to reduce polypharmacy on clinically relevant endpoints: a systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol* 82:532-548, 2016

71. 日本老年医学会／日本医療研究開発機構研究費・高齢者の薬物療法の安全性に関する研究研究班編集. 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

72. Kojima T, Mizukami K, Tomita N, Arai H, Ohrui T, Eto M, Takeya Y, Isaka Y, Rakugi H, Sudo N, Arai H, Aoki H, Horie S, Ishii S, Iwasaki K, Takayama S, Suzuki Y, Matsui T, Mizokami F, Furuta K, Toba K, Akishita M; Working Group on Guidelines for Medical Treatment and its Safety in the Elderly. Screening Tool for Older Persons' Appropriate Prescriptions for Japanese: Report of the Japan Geriatrics Society Working Group on "Guidelines for medical treatment and its safety in the elderly". Geriatr Gerontol Int 16:983-1001, 2016

73. American Geriatrics Society 2015 Updated Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. By the American Geriatrics Society 2015 Beers Criteria Update Expert Panel. J Am Geriatr Soc 63:2227-2246, 2015

74. O'Mahony D, O'Sullivan D, Byrne S, O'Connor MN, Ryan C, Gallagher P. STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 2. Age Ageing 44:213-218, 2015

謝辞

本論文の作成にあたって終始適切な助言を賜り、また丁寧にご指導いただいた秋下雅弘先生、大内尉義先生に心からの感謝を申し上げます。

本研究のデータの記録および被検者の説明補助に際しては、医療法人財団秀行会阿部クリニックの田中文江様のご支援が欠かせませんでした。感謝を申し上げます。

最後に、これまで東京大学医学部附属病院老年病科にご勤務された歴代の各担当医の先生方には入院患者のデータの収集・記録を行っていただきました。本研究は先生方のご尽力の賜物でもあり、大変感謝しております。本当にありがとうございました。