

令和 6 年 6 月 20 日現在

機関番号：82674

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2022～2023

課題番号：22K21165

研究課題名（和文）都市在住高齢者におけるフレイルの発生、進行、多面性に対するポリファーマシーの影響

研究課題名（英文）Impact of polypharmacy to incidence, progression, and various features of frailty in community-dwelling older adults

研究代表者

大丸 香 (Daimaru, Kaori)

地方独立行政法人東京都健康長寿医療センター（東京都健康長寿医療センター研究所）・東京都健康長寿医療センター研究所・研究員

研究者番号：60968527

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,200,000円

研究成果の概要（和文）：高齢者は多病により多くの薬を併用（多剤併用）し、加齢に伴う心身機能の低下から要介護の前段階であるフレイルになりやすい。本研究は東京都板橋区在住高齢者を対象に多剤併用とフレイルの関係を薬の数と種類の点から横断研究で検証した。5種類以上の多剤併用者は非多剤併用者に比べ、フレイルとその構成要素である体重減少、低筋力、低歩行速度のリスクが高く、女性高齢者の分析では、高齢者に慎重投与が必要な薬の数が多いほどフレイルや体重減少のリスクが高いことが示唆された。以上より、薬の併用数や種類の適切な薬物管理が高齢者の健康維持に重要であることが示唆される。

研究成果の学術的意義や社会的意義

これまでの研究では、高齢者での多剤併用や、高齢者で有害事象が出やすいため慎重な投与を要する薬（慎重投与薬）の数がフレイルにどのように関連するか、明らかではなかった。本研究は併用薬の数と種類の点から、高齢者の薬物治療とフレイルの関係を検討した。その結果、多剤併用者でフレイルの身体的要素のリスクが高く、慎重投与薬の数が多いほどフレイルのリスクが高いことが示された。本研究の社会的意義は、高齢者で多剤併用と慎重投与薬に留意して適切な薬物管理を行うことが重要であることが示唆されたことである。

研究成果の概要（英文）：Older adults often use several medications concurrently due to multimorbidity and are likely frail, a pre-stage of disability, due to the decline in physical and mental functions with aging. This study consisted of two cross-sectional studies that examined the association between polypharmacy or potentially inappropriate medications (PIMs) and frailty in older adults living in Tokyo, in terms of the number and types of medications. Older adults taking five or more concurrent medications were at a higher risk of frailty and its components, weight loss, low muscle strength, and low gait speed, than those taking 0-4 medications. An analysis of older women showed that the higher the number of medications that require cautious administration, the higher the risk of frailty and weight loss. These results suggest that appropriate management of the number and types of medications used together is important to maintain the health of the older adults.

研究分野：公衆衛生学、疫学、老年医学

キーワード：多剤併用 フレイル 高齢者 横断研究

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

高齢者は加齢に伴い、薬物動態や薬力学が変化する[1]ため、薬物の有害事象や、薬物間、薬物-併存疾患の相互作用を発現しやすい[2]。また、中高年期から続く慢性疾患や高齢期の老年症候群による多病から、複数の薬物治療が並行するポリファーマシー(多剤併用)になることが多い[3]。従って、高齢者は薬物に起因する健康悪化を受けやすい状態にある。

フレイルは、ストレスに対する恒常性が脆弱化した状態であり、身体的側面のみならず、認知機能低下やうつなどの精神的側面、独居や経済的困窮などの社会的側面を包含した概念である[4]。フレイルは適切な介入によって健常状態に回復する[5]ことから、フレイルの発症や進行を早期に防止することは、高齢者の健康寿命を延ばす有効な方法と考えられた。高齢者のポリファーマシーはフレイルの発症や進行の危険因子と考えられているが、適切な薬物治療を実践できれば、フレイルの発生や進行の防止につながる可能性がある。しかし、ポリファーマシーとフレイルについての先行研究では、フレイルの多面的な健康問題に着目した研究や日本人を対象とした研究が極めて少なく、知見が限られていた。従って、フレイルの身体・精神・社会的側面に対するポリファーマシーの影響を検討する必要がある。

2. 研究の目的

本研究は、高齢者で慎重投与を要する薬(potentially inappropriate medication; PIMs)に着目し、薬の数や種類と、フレイルの発生や進行、多面性(身体・精神・社会機能)との関連を総合的に検討することを目的とした。

3. 研究の方法

当初は、二つの研究課題、1) ポリファーマシーとフレイルの新規発生と進行の関連、2) ポリファーマシーとフレイルの多面性(身体・精神・社会機能)の関連について、当研究所が2017年から毎年実施している「お達者健診」の2017年コホートデータをベースラインとして、2年間追跡する縦断研究での検証を計画していた。しかし、2017年コホートから2019年まで継続した参加者が想定より少なかったため、縦断研究は困難と判断し、研究デザインを横断研究に変更した。すなわち、二つの横断研究、1) 薬の数として、ポリファーマシーとフレイル、及びフレイル構成要素との関係、2) 薬の種類として、慎重投与薬(potentially inappropriate medications, PIMs)とフレイルの関係を検証した。横断研究2)では高齢になるほどPIMs数が増加するという仮説を立て、PIMs数とフレイル構成要素の関係が年齢によって変わるかどうかについても検討した。

(1) 横断研究1: ポリファーマシーとフレイル、及びフレイル構成要素との関係

対象者: 当研究所で実施している「板橋健康長寿縦断研究」の2021年度に参加した東京都板橋区在住の65歳以上の高齢者で、Cardiovascular Health Study criteria 改訂日本版(改訂 J-CHS 基準)によるフレイル構成要素(体重減少、低筋力、疲労感、低歩行速度、低活動)、処方薬数、併存疾患、社会人口学的特性、生活習慣のデータがない者を除外した。

データ収集

年齢、性別、教育年数、居住状況、就労状況、既往又は現在治療中の疾患、処方薬数、飲酒、喫煙、体重減少、疲労感、及び低活動は質問票から収集し、身長、体重、握力、歩行速度は会場調査で測定した。

アウトカム: 2種類とし、1) フレイル重症度(ロバスト/プレフレイル/フレイル)、2) フレイルの構成要素(体重減少、低筋力、疲労感、低歩行速度、低活動、有無の二値変数)とした。改訂 J-CHS 基準に従い、5つの要素のうち、3つ以上該当をフレイル、1~2つ該当をプレフレイル、その他をロバストとした[6]。

曝露変数: 質問票で5種類以上の処方薬を使用した場合をポリファーマシーとした。

共変量: 先行研究を参考に、年齢、性別、教育年数、居住状況、就労状況、既往又は現在治療中の疾患(<3, ≥3) [7] [8]、処方薬数、飲酒、喫煙とした。

統計解析:

- 対象者の特性を全体、ロバスト、プレフレイル、及びフレイル別に記述した。
- ポリファーマシーとロバスト/フレイル/プレフレイルの関係について、共変量で調整した順序ロジスティック回帰分析で、調整オッズ比(OR)と95%信頼区間(CI)を算出した。モデルの平行線の仮定は $p > 0.05$ で満たされた。
- ポリファーマシーとフレイル各要素との関係について、共変量で調整した二項ロジスティック回帰分析で調整ORと95%CIを算出した。

(2) 横断研究2: PIMs とフレイルの関係

対象者: 当研究所で2017年度より実施している「お達者健診」の2017年度に参加した東京都板橋区在住の65歳以上の高齢者で、改訂 J-CHS 基準によるフレイル要素(体重減少、低筋力、疲労感、低歩行速度、低活動)、処方薬数、既往又は現在治療中の疾患、年齢、性別、教育年数、居住状況、就労状況、飲酒、喫煙のデータがない者を

除外した。

データ収集

年齢、性別、教育年数、居住状況、就労状況、既往又は現在治療中の疾患、飲酒、喫煙、体重減少、疲労感、及び低活動は質問票から収集し、身長、体重、握力、歩行速度は会場調査で測定した。処方薬は2017年度会場調査参加者が持参したお薬手帳をコピーし、この情報から処方薬データベースを作成した。会場調査開始日30日前から会場調査終了日までの期間に、定期処方(14日連続処方2回、または28日連続処方1回以上と定義)された薬について、医薬品コード(World Health Organization Anatomical and Therapeutic Chemical (ATC) Coding System)によりコードを付与した。PIMsは高齢者の「慎重投与薬一覧スクリーニングツール」[9]と「高齢者適正使用ガイドライン」[10]より特定した。

アウトカム：フレイルの有無(二値変数)とし、改訂J-CHS基準基準で判定した。

曝露変数：PIMs数(連続変数)

共変量：年齢(65-74歳, ≥75歳)、既往又は現在治療中の疾患(<3, ≥3)

統計解析

- 対象者の特性を非フレイル、フレイル別に記述した。
- 共変量で調整した2項ロジスティック回帰分析で調整ORと95%CIを算出した。
 - PIMs数とフレイルの関係
 - 年齢(65-74歳, ≥75歳)とPIMs数の交互作用も確認
 - 年齢層別解析(65-74歳, ≥75歳): PIMs数とフレイル構成要素との各関係

4. 研究成果

(1) 横断研究1：ポリファーマシーとフレイル、及びフレイル構成要素との関係

対象者の特性

2021年度に「板橋健康長寿縦断研究」に参加した1143人のうち、データ欠損を有した122人を除き、1021人が解析対象となった。ロバスト、プレフレイル、及びフレイルの有病率は、それぞれ40.3%、53.2%、6.6%だった。

ポリファーマシーとフレイル重症度の関係

共変量で調整した多変量順序ロジスティック回帰分析で、ポリファーマシーはフレイル重症度と正の関係を示した。(表1)

表1 ポリファーマシーとフレイルのロジスティック回帰分析の結果

アウトカム	ケース (%)			調整 OR [95% CI]
	ロバスト	プレフレイル	フレイル	
フレイル重症度	40.3 (411/1021)	53.2 (543/1021)	6.6 (67/1021)	1.89 [1.40, 2.57]

OR, オッズ比; CI, 信頼区間

多変量順序ロジスティック回帰モデルで、ポリファーマシー者でのプレフレイル、フレイルの割合は、非ポリファーマシー者に比べていずれも高かった。(図1)

ポリファーマシーとフレイル各要素との関係

多変量二項ロジスティック回帰分析で、ポリファーマシーは体重減少、低筋力、低歩行速度と、それぞれ正の関係を示したが、疲労感、低活動とは関係がみられなかった。(図2)

図2 多変量二項ロジスティック回帰モデルにおけるフレイルの各構成要素に対するポリファーマシーの調整ORと95%CI

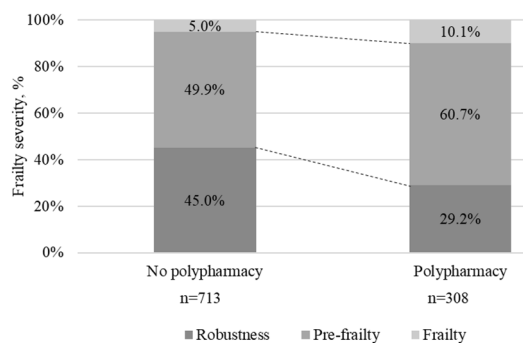
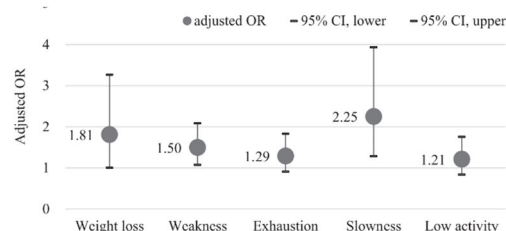


図1 ポリファーマシー有無別のフレイル重症度割合の比較



(2) 横断研究2：PIMs とフレイルの関係

対象者の特性：1035 人のうち、薬情報を有した 547 人から、欠損データの無い 530 人が本研究の対象となった。530 人の年齢（中央値 [Q1-Q3]）は 71.0 [68.0-75.0]、ポリファーマシーは 22.8%、フレイルは 5.5%であった。フレイル有病率はポリファーマシー者で 10.3%、非ポリファーマシー者で 3.6%、PIMs 使用者で 9.1%、非使用者で 2.7%であった。PIMs の中で高頻度であったのは、非ステロイド性抗炎症剤（NSAIDs）、活性型ビタミン D₃ 製剤、抗コリン薬であった。

PIMs 数とフレイルの関係：共変量で調整した多変量ロジスティック回帰分析で、フレイルに対する PIMs 数の調整 OR（95%CI）は 2.27（0.91, 5.67）であった。

年齢層別（65-74 歳, ≥75 歳）の PIMs とフレイル構成要素の関係を表 2 に示す。PIMs 数は、75 歳以上で体重減少のリスク増加と関係した（調整 OR [95% CI], 1.74 [1.21, 2.59]）が、他のフレイル構成要素とは有意な関係ではなかった。65-74 歳での PIMs 数は、どのフレイル構成要素とも関係しなかった（表 2）。

表 2 PIMs とフレイル構成要素のロジスティック回帰分析の結果

年齢グループ	フレイル構成要素				
	体重減少	低筋力	疲労感	低歩行速度	低活動
65-74 歳	1.04 (0.80, 1.31) †	1.27 (0.98, 1.62) †	0.94 (0.74, 1.18) †	1.05 (0.76, 1.40)	1.07 (0.87, 1.30)
≥75 歳	1.74 (1.21, 2.59) †	0.79 (0.49, 1.18) †	1.17 (0.87, 1.59) †	0.98 (0.67, 1.38)	1.19 (0.85, 1.64)

†, 年齢グループ(65-74 歳, ≥75 歳) と PIMs 数の交互作用は体重減少、低筋力、疲労感で有意であった(P interaction=0.008, 0.009, and 0.043)。それ以外の交互作用はなかった。

交互作用：PIMs 数と年齢グループ（65-74 歳, ≥75 歳）の交互作用は、体重減少に対して認め（p=0.008）75 歳以上の高齢者は 65-74 歳の高齢者と比べて、PIMs 数と体重減少の関係が強いことが示唆された。低筋力と疲労感、それぞれに対する PIMs 数と年齢グループの交互作用も認められた(p = 0.009, 0.043)。低歩行速度と低活動については、当該交互作用はなかった。

(3) まとめ

横断研究 1：高齢者のポリファーマシーは、非ポリファーマシー者と比べて、フレイル重症度が重度になる可能性が高く、フレイル構成要素の体重減少、低筋力、及び低歩行速度と関連した。

横断研究 2：有意ではなかったが、フレイルに対して PIMs 数は高い調整オッズ比を示し、75 歳以上では、フレイル要素の一つである体重減少と強い関連を示した。

(4) 得られた成果の国内外における位置づけとインパクト

これまでは、ロバストからプレフレイル、プレフレイルからフレイルへの進行や、フレイル構成要素にポリファーマシーがどう関連するかについての知見が乏しかった。本研究の横断研究 1 は、ポリファーマシー高齢者が非ポリファーマシー高齢者より、ロバストからプレフレイル、プレフレイルからフレイルへ進行する可能性が高いこと、体重減少、低筋力、低歩行速度を発症しやすいことを統計学的に示した。

また、薬の種類とフレイルの関連について、PIMs 使用の有無や、抗コリン薬など特定の薬理作用を有する薬が検討されているが、本研究は PIMs の数に着目した。本研究結果より、薬理作用に関わらず、PIMs の数が多いことがフレイルのリスク増加と関連する可能性が示唆された。

(5) 今後の展望

今後は、縦断研究で処方薬数や PIMs 数とフレイルの因果関係を検証する。当研究所で実施している「板橋健康長寿縦断研究」は 2021 年度、2022 年度、2023 年度に、毎年新規の板橋区在住高齢者にアンケートと会場調査を行い、それぞれ 3 年後に追跡調査を行う計画である。この研究参加者の処方薬情報を現在データベース化しており、このコホートで、処方薬数や PIMs 数と、フレイルやフレイル構成要素の新規発症との関連、並びに、フレイルの精神的・社会的側面への影響について検証する予定である。

参考文献

1. Corsonello A, Pedone C, Incalzi RA. Age-related pharmacokinetic and pharmacodynamic changes and related risk of adverse drug reactions. *Curr Med Chem*. 2010;17(6):571-84.

2. Gnjidic D JK. Clinical implications from drug-drug and drug-disease interactions in older people. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2013;40(5):320-5.
3. Kojima T MF, Akishita M. Geriatric management of older patients with multimorbidity. . *Geriatr Gerontol Int*. 2020;20(12):1105-11.
4. Fried LP TC, 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* 2001;56(3).
5. Junius-Walker U, Onder G, Soleymani D, Wiese B, Albaina O, Bernabei R, Marzetti E. The essence of frailty: A systematic review and qualitative synthesis on frailty concepts and definitions. *Eur J Intern Med*. 2018;56:3-10.
6. Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2001;56(3):M146-56.
7. Hung CD, Yang CC, Lee CY, Hu SC, Chen SC, Hung CH, et al. Polypharmacy Is Significantly and Positively Associated with the Frailty Status Assessed Using the 5-Item FRAIL Scale, Cardiovascular Health Phenotypic Classification of Frailty Index, and Study of Osteoporotic Fractures Scale. *J Clin Med*. 2021;10(19).
8. Ramsdale E, Mohamed M, Yu V, Otto E, Juba K, Awad H, et al. Polypharmacy, Potentially Inappropriate Medications, and Drug-Drug Interactions in Vulnerable Older Adults With Advanced Cancer Initiating Cancer Treatment. *Oncologist*. 2022;27(7):e580-e8.
9. Kojima T MK, Tomita N, Arai H, Ohru 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(9):983-1001. doi: 10.1111/ggi.12890. Erratum in: *Geriatr Gerontol Int*. 2017 Feb;17 (2):363. PMID: 27594406. *Geriatr Gerontol Int*. 2016;16(9):983-1001.
10. the Ministry of Health, Labour and Welfare in Japan. the Guideline for the Proper Use of Medicines for the Older Adults 2018 [Available from: https://www.mhlw.go.jp/content/11121000/kourei-tekisei_web.pdf].

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Daimaru, K. Osuka, Y. Kojima, N. Mizukami, K. Motokawa, K. Iwasaki, M. Inagaki, H. Miyamae, F. Okamura, T. Hirano, H. Awata, S. Sasai, H.	4. 巻 24 Suppl 1
2. 論文標題 Associations of polypharmacy with frailty severity and each frailty phenotype in community-dwelling older adults: Itabashi Longitudinal Study on Aging	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Geriatr Gerontol Int	6. 最初と最後の頁 196-201
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/ggi.14789	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 2件）

1. 発表者名 Daimaru K, Osuka Y, Kojima N, Mizukami K, Motokawa K, Iwasaki M, Inagaki H, Miyamae F, Okamura T, Hirano H, Awata S, Sasai H
2. 発表標題 Association of polypharmacy with the severity of frailty in community-dwelling older adults: Itabashi Longitudinal Study on Aging
3. 学会等名 International Association of Gerontology and Geriatrics, Asia/Oceania Regional Congress 2023（国際学会）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Kaori Daimaru, Sho Hatanaka, Yosuke Osuka, Narumi Kojima, Hiroyuki Sasai
2. 発表標題 Associations of polypharmacy and potentially inappropriate medications with frailty in community-dwelling older Japanese women: The Otassha Study
3. 学会等名 International Conference on Frailty and Sarcopenia Research（国際学会）
4. 発表年 2024年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 （ローマ字氏名） （研究者番号）	所属研究機関・部局・職 （機関番号）	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------