

## 原 著

前・後期高齢者別の多剤服用と要支援・要介護認定の発生：  
JAGES2013–2019 縦断研究カサハラ マサユキ イ デ カズシゲ ヤナギ ナ ツ ヨ コンドウ カツノリ  
笠原 正幸<sup>\*,2\*</sup> 井手 一茂<sup>3\*</sup> 柳 奈津代<sup>3\*</sup> 近藤 克則<sup>3\*,4\*</sup>

**目的** 高齢者の多剤服用は利益をもたらす一方で、フレイルや要支援・要介護認定（以下、要介護認定）の発生につながりやすく、公衆衛生上の課題である。しかし、先行研究では服用種類数と正の関連がある疾病数、重症度の高い疾病やフレイルを考慮し、年齢階層別に多剤服用と要介護認定発生の関連を検討した報告はない。本研究の目的は、疾病の状態やフレイルを調整した上で、前期・後期高齢者別に多剤服用している者は要介護認定を発生しやすいか縦断的に検証する。

**方法** 日本老年学的評価研究の2013年度の14市町の要介護認定を受けていない65歳以上を対象とした自記式郵送調査への回答者を約6年間追跡したデータを用いた縦断研究である。日常生活動作非自立者、服用種類数不明者、回答時点での要介護認定者を除外し、分析対象者は12,752人とした。目的変数は追跡期間中の要介護認定発生の有無とした。説明変数は2013年時点の多剤服用とし、「なし」を参照群とし、「1~2種類」、「3~4種類」、「5種類以上」でカテゴリー化した。調整変数は多剤服用と要介護認定の交絡となり得る12変数を使用した。統計解析は生存時間分析（Cox 比例ハザードモデル）を用いて、HR（hazard ratio）と95%CI（confidence interval）、*P* 値（有意水準 5%）を算出した。多剤服用と年齢階層の交互作用を確認後、前期・後期高齢者別に分析した。変数の欠測値は多重代入法で補完した。

**結果** 前期・後期高齢者別に追跡期間中の要介護認定の発生は10.3%、37.6%であった。多剤服用と年齢階層の交互作用項は有意（*P* < 0.05）であった。前期・後期高齢者別の多剤服用している者で追跡期間中の要介護認定発生（HR [95%CI, *P* 値]）は、服用なしに比べて前期高齢者の3~4種類（1.31 [1.01–1.69, 0.042]）、5種類以上（1.89 [1.44–2.49, < 0.001]）、後期高齢者の5種類以上（1.43 [1.19–1.72, < 0.001]）であった。

**結論** 前期、後期高齢者ともに多剤服用している者は、要介護認定を受けやすく、疾病やフレイルが少ない地域在住の前期高齢者においても多剤服用の注意が必要な可能性がある。高齢者の医薬品適正使用の指針で謳われている地域を拠点とした医療機関・薬局は、前期高齢者から多剤服用対策を進めることが望まれる。

**Key words** : 多剤服用, 医薬品安全, 介護予防, 薬局, 薬剤師

日本公衆衛生雑誌 J-STAGE 早期公開 doi:10.11236/jph.24-127

## I 緒 言

高齢者の多剤服用は疾病を改善することで平均寿命延伸などの利益をもたらす一方で、健康への悪影

響のリスクを生じやすく、服薬管理の適正化が公衆衛生上の課題である<sup>1,2)</sup>。高齢になるほど複数の疾患や老年症候群<sup>3)</sup>を併せ持つことで、さまざまな治療薬が処方される<sup>4,5)</sup>。多剤服用の種類数の定義は、指針や研究によって異なり<sup>6)</sup>、日本の指針では6種類以上と示し<sup>2)</sup>、海外では多くの研究で5種類以上を採用している<sup>7)</sup>。服用種類数が多くなると薬同士の薬物相互作用が起こりやすく、薬物有害事象の発生が問題となりやすい<sup>8)</sup>。厚生労働省は、高齢者の特徴に配慮しつつ、本質的には服用種類数より

\* 国際医療福祉大学大学院薬学研究科

<sup>2\*</sup> 千葉大学大学院医学薬学府

<sup>3\*</sup> 千葉大学予防医学センター

<sup>4\*</sup> 医療経済研究機構

責任著者連絡先：〒263-8522 千葉市稲毛区弥生町1-33 工学系総合研究棟 I-101 近藤克則研究室 千葉大学大学院医学薬学府 笠原正幸

E-mail : 23r3001@g.iuhw.ac.jp

も処方内容の適正化を求めている<sup>2)</sup>。

多剤服用に関する先行研究では、多剤服用の処方内容を適正化することで転倒の減少や歩行機能の改善が報告されている<sup>9)</sup>。服用種類数が5~6種類以上の高齢者は、フレイルになりやすく<sup>10)</sup>、要支援・要介護認定を受けやすい<sup>11)</sup>ことがわかっている。これまでの先行研究では、疾病の有無で調整しているものの、服用種類数と正の関連がある疾病数<sup>4,12)</sup>や複数の薬が必要となる重症度の高い疾病<sup>13~15)</sup>を同時に考慮し、年齢階層別に多剤服用と要支援・要介護認定の発生との関連を検討した報告はない。

日本における多剤服用の対策は、平均的な服用種類数が多い後期高齢者やフレイルあるいは要介護状態の前期高齢者を主な対象としている<sup>2,16)</sup>。比較的フレイルが少ない前期高齢者においても多剤服用している者で要支援・要介護認定の発生が多い場合、前期高齢者から多剤服用の対策を促進する参考資料となり得る。そこで、本研究の目的は、服用種類数が増える疾病の状態や老年症候群であるフレイルを可能な限り調整した上で、前期高齢者と後期高齢者に分けて多剤服用している者は要支援・要介護認定を発生しやすいか縦断的に検証することとした。

## II 研究方法

### 1. 研究デザイン・分析対象

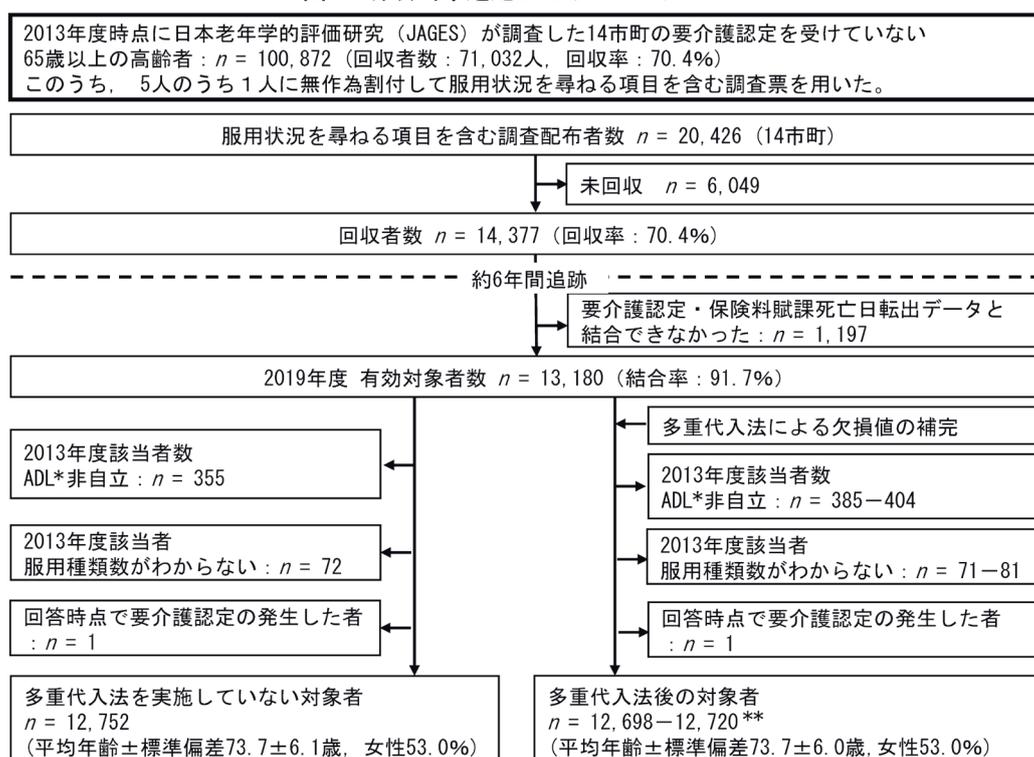
本研究は、日本老年学的評価研究 (Japan Gerontological Evaluation Study : JAGES)<sup>17)</sup> の2013年度自記式アンケート郵送調査への回答者を約6年間追跡したデータを用いた縦断研究である。分析対象者の選定に関するフローチャートを図1に示す。

JAGES2013年度調査は、2013年10~12月にかけて要介護認定を受けていない65歳以上の高齢者を対象として実施した (回収者数 : 71,032人, 回収率 : 70.4%)。対象地域は、高齢化率が18.0~30.5% (2019年度の全国平均高齢化率は28.4%)、人口規模18~2,269千人の2県の政令指定都市2市と6県10市、2県の2町までの多様な都市度を含む8県14市町である。このうち、無作為に1/5の対象者に服用状況を尋ねる項目を含む調査票を配布した (回収者数 : 14,377人, 回収率 : 70.4%)。その後、約6年間の要介護認定データ、保険料賦課死亡日転出データを結合した (13,180人, 結合率91.7%)。次に、要介護状態であっても要介護認定を申請していない者を除外するために、歩行、入浴、排泄が要介助であった日常生活動作 (Activities of Daily Living : ADL) の非自立者 (355人) を除外した。さらに、服用種類数がわからない者 (72人)、回答時点での要介護認定者 (1人) を除外し、最終的な分析対象は14市町の12,752人 (平均年齢±標準偏差 : 73.7±6.1歳, 女性 : 53.0%) であった。

### 2. 目的変数

目的変数は、追跡期間中の新規要支援・要介護認

図1 分析対象選定までのフローチャート



\*:ADL(Activities of Daily Living)

\*\* : 多重代入法実施時に作成した20個のデータセットの最小と最大のn数を表示

定（以下、要介護認定）発生の有無を2値変数とした<sup>18)</sup>。

### 3. 説明変数

説明変数は多剤服用とした。対象者に「あなたが毎日飲んでいる薬のうち、医師から処方されている薬は何種類ありますか？」と尋ね、「なし、1~2種類、3~4種類、5種類以上、わからない」で回答を求めた。「なし」を参照群とし、「1~2種類」、「3~4種類」、「5種類以上」をカテゴリー化した。「わからない」は分析対象から除外した。

### 4. 調整変数

多剤服用とフレイル、要介護認定との関連を検証した先行研究<sup>11,19)</sup>を参考に多剤服用と要介護認定の交絡要因として年齢、性別、教育歴、就労、同居家族、婚姻状況、等価所得、疾病数、フレイル、喫煙、飲酒、主観的健康感の12変数を使用した。年齢は連続値、性別は「男性」、「女性」、教育歴は6年未満・6~9年を「9年以下」、「10~12年間」、「13年以上」、「その他」の4群、就労は就労しているを「就労あり」、退職して現在は就労していない・職についたことがないを「就労なし」の2群、同居は家族など同居・その他は「あり」、1人暮らしを「なし」の2群、婚姻状況は「配偶者あり」、死別・離別・未婚・その他を「配偶者なし」の2群とした。1年間の世帯所得を世帯構成人数の平方根で除して算出した等価所得は「200万円未満/年」、「200~400万円未満/年」、「400万円以上/年」の3群とした。疾病数は高血圧、心臓病、脳卒中、糖尿病、高脂血症、呼吸器疾患、消化器疾患、腎臓・前立腺の病気、骨粗鬆症・関節症、転倒・骨折、悪性新生物、血液・免疫疾患、うつ病、認知症、パーキンソン病、目の病気、耳の病気、その他の計18個の合計を計算し、「なし」、「1つ」、「2つ以上」の3群とした。フレイルは25点満点の基本チェックリスト<sup>20)</sup>から0~3点を「ロバスト（健常）」、4~7点を「プレフレイル」、8点以上を「フレイル」の3群にした。フレイルは、その後の要介護認定の主要な要因であり<sup>21)</sup>、またフレイルは多剤服用とも正の関連があるため<sup>22,23)</sup>、本研究では、フレイルを交絡要因として使用した。喫煙はやめた・吸わないを「なし」、吸うを「あり」の2群、飲酒はやめた・飲まないを「なし」、飲むを「あり」の2群にした。主観的健康感「現在のあなたの健康状態はいかがですか」と尋ね、とてもよい・まあよいを「よい」、あまりよくない・よくないを「よくない」の2群にした。

### 5. 統計解析

本研究では、全体、年齢階層（前期高齢者、後期高齢者）において、2013年時点で使用した変数と約

6年間追跡中の新規要介護認定発生の有無の人数( $n$ )と割合(%), 連続値は平均値と標準偏差を表1で記述した。追跡期間中の新規要介護認定の発生状況については発生率( $n/1,000$ 人・年)や平均追跡期間(日), 最小・最大追跡期間(日)を算出した。次に、生存時間分析(Cox比例ハザードモデル)を用いて多剤服用で追跡期間中の新規要介護認定発生のハザード比(hazard ratio: HR)と95%信頼区間(confidence intervals: CI),  $P$ 値(有意水準5%)を算出した。

生存時間分析では、年齢階層(前期高齢者、後期高齢者)と説明変数(なし、1~2種類、3~4種類、5種類以上)の交互作用項と調整変数を含むモデルで、多剤服用している後期高齢者が追跡期間中の新規要介護認定発生のHRが有意に小さいことを確認した。その上で、前期・後期高齢者別に多剤服用と追跡期間中の新規要介護認定の発生との関連を調整変数も同時に投入して分析した。さらに、服用種類が多くなるほど新規要介護認定発生のHRが高くなるかを確認するためにトレンド検定を行った(表2)。なお、本研究では、追跡期間中に要介護認定データ、保険料賦課死亡日転出データを結合できた13,180人の有効対象者に、用いる変数の欠測値(1.4~18.7%)に対して多重代入法を実施した。欠測値をmissing at random (MAR)であると仮定してmultiple imputation by chained equation (MICE)で補完し、20個のデータセットを作成した。その後、2013年時点のADL非自立者および服用種類数がわからない者、回答時点で要介護認定の発生した者を除外した多重代入法後の対象者(最小12,698人~最大12,720人)ごとの分析結果を統合した<sup>24,25)</sup>。

追加分析として、4つの分析を実施した。1つ目は、要介護認定を受けやすい者が多剤服用をしているという逆の因果の関係を可能な限り取り除く目的で、追跡期間が1年(365日)未満の者を除外して実施した(表3 [追加分析1])。2つ目は、女性と男性では、寿命などの生物学的特徴や処方される薬が異なり、女性は男性に比べて薬物有害事象が起こしやすい<sup>26)</sup>、男女別に実施した(表3 [追加分析2])。3つ目は、疾病数が多いと服用種類数が多くなり<sup>4,12)</sup>、要介護認定を受けやすくなることを考慮して疾病ありの者、服用ありの者に限定し、疾病数1つ、2つ以上で層別化し、説明変数は1~2種類(参照群)として分析を実施した(表3 [追加分析3])。最後に、重症度の高い疾病の場合、複数の処方薬を必要とする可能性が高いため<sup>13~15)</sup>、追加分析3で層別化した疾病数1つに限定して、2013年時点で前期・後期高齢者ごとに5種類以上を服用し

表1 2013年時点 対象者の記述統計 (多重代入法を実施していない対象者12,752人)

変数	カテゴリー	全体		前期高齢者		後期高齢者	
		<i>n</i> = 12,752		<i>n</i> = 7,664 (60.1%)		<i>n</i> = 5,088 (39.9%)	
		<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
多剤服用 (服用種類数)	なし	2,547	20.0	1,911	24.9	636	12.5
	1~2 種類	3,949	31.0	2,595	33.9	1,354	26.6
	3~4 種類	3,042	23.9	1,671	21.8	1,371	26.9
	5 種類以上	2,560	20.0	1,148	15.0	1,412	27.8
	欠測値	654	5.1	339	4.4	315	6.2
年齢	平均値±標準偏差	73.7±6.1		69.6±2.7		79.9±4.1	
性別	男性	5,996	47.0	3,615	47.2	2,381	46.8
	女性	6,756	53.0	4,049	52.8	2,707	53.2
教育歴	9年以下	5,100	40.0	2,684	35.0	2,416	47.5
	10~12年間	4,881	38.3	3,204	41.8	1,677	32.9
	13年以上	2,520	19.8	1,666	21.8	854	16.8
	その他	67	0.5	32	0.4	35	0.7
	欠測値	184	1.4	78	1.0	106	2.1
就労	あり	2,792	21.9	2,216	28.9	576	11.3
	なし	8,735	68.5	4,920	64.2	3,815	75.0
	欠測値	1,225	9.6	528	6.9	697	13.7
同居家族	あり	10,407	81.6	6,456	84.2	3,951	77.6
	なし	1,726	13.5	872	11.4	854	16.8
	欠測値	619	4.9	336	4.4	283	5.6
婚姻状況	配偶者あり	9,063	71.1	5,995	78.2	3,068	60.3
	配偶者なし	3,374	26.4	1,551	20.2	1,823	35.8
	欠測値	315	2.5	118	1.6	197	3.9
等価所得	200万円未満/年	5,400	42.4	3,247	42.4	2,153	42.3
	200~400万円未満/年	3,942	30.9	2,546	33.2	1,396	27.5
	400万円/年以上	1,021	8.0	684	8.9	337	6.6
	欠測値	2,389	18.7	1,187	15.5	1,202	23.6
疾病数	なし	1,857	14.6	1,332	17.4	525	10.3
	1つ	4,481	35.1	2,815	36.7	1,666	32.7
	2つ以上	5,572	43.7	2,988	39.0	2,584	50.8
	欠測値	842	6.6	529	6.9	313	6.2
フレイル	ロバスト (健常) (0~3点)	5,937	46.5	4,253	55.5	1,684	33.1
	プレフレイル (4~7点)	3,659	28.7	2,062	26.9	1,597	31.4
	フレイル (8点以上)	2,163	17.0	897	11.7	1,266	24.9
	欠測値	993	7.8	452	5.9	541	10.6
喫煙	なし	11,243	88.2	6,591	86.0	4,652	91.4
	あり	1,274	10.0	976	12.7	298	5.9
	欠測値	235	1.8	97	1.3	138	2.7
飲酒	なし	7,942	62.3	4,440	57.9	3,502	68.8
	あり	4,579	35.9	3,115	40.7	1,464	28.8
	欠測値	231	1.8	109	1.4	122	2.4
主観的健康感	よい	10,341	81.1	6,461	84.3	3,880	76.3
	よくない	1,994	15.6	1,006	13.1	988	19.4
	欠測値	417	3.3	197	2.6	220	4.3
要支援・要介護 認定の発生	なし	10,051	78.8	6,877	89.7	3,174	62.4
	あり	2,701	21.2	787	10.3	1,914	37.6

**表 2** 前期・後期高齢者で層別化した多剤服用している者における要支援・要介護認定の発生（多重代入法後の最小12,698人～最大12,720人からなる20個のデータセットの結果）

	前期高齢者			後期高齢者		
	HR	95%CI	P	HR	95%CI	P
多剤服用（服用種類数）						
なし	Ref			Ref		
1～2種類	1.06	0.83 1.34	0.647	1.05	0.88 1.25	0.588
3～4種類	1.31	1.01 1.69	0.042	1.13	0.94 1.34	0.187
5種類以上	1.89	1.44 2.49	<0.001	1.43	1.19 1.72	<0.001
P for trend			<0.001			<0.001

Ref: reference (参照群), HR: hazard ratio (ハザード比), 95%CI: 95% confidence interval (95% 信頼区間), 分析方法: 多重代入法実施後に, 20セットのデータを用いて生存時間分析 (Cox 比例ハザードモデル) 実施, 調整変数: 年齢, 性別, 教育歴, 就労, 同居家族, 婚姻状況, 等価所得, 疾病数, フレイル, 喫煙, 飲酒, 主観的健康感

ている者が多い疾病を除外して実施した (表 3 [追加分析 4])。補足資料として, complete case データを用いて前期・後期高齢者別で多剤服用カテゴリーごとの約 6 年間追跡中における新規要介護認定発生の有無の人数 ( $n$ ) と割合 (%) を表 S1 に記述し, 追加分析 1～4 は表 S2 に示した。さらに, complete case データを用いた分析結果を表 S3, 追加分析 1～4 は表 S4 に示した。また, 追加分析 4 で除外した疾病の選択は, 多重代入法後のデータを用いて各疾病の有無と多剤服用カテゴリーごとの人数 ( $n$ ) と割合 (%) を前期高齢者 (表 S5), 後期高齢者 (表 S6) で記述した内容を参考にした。統計ソフトは STATA MP 17 (STATA Corp. LLC, College Station, TX, USA) を用いた。

## 6. 倫理的配慮

本研究は千葉大学の倫理審査委員会承認を受けて実施した (受付番号 M10460, 承認年月日: 2022 年 11 月 1 日)。調査対象者には調査への参加は自由意思であること, 参加しない場合も不利益にならないことを調査票の紙面に明記した。また, 暗号化された被保険者番号を用いてデータを結合した後, その番号も削除したデータのみを分析に用いるなど, 各自治体との間で定めた個人情報取扱事項を遵守した。

## III 研究結果

### 1. 対象者の記述統計

全体, 前期高齢者, 後期高齢者別に追跡期間中の新規要介護認定の発生は 21.2%, 10.3%, 37.6% であり, 1,000 人・年あたりの要介護認定の発生率は 38.3, 17.3, 76.2 であった。新規要介護認定の発生までの追跡時の平均追跡期間 (最小追跡期間～最大追跡期間) の日数は 2,018 (1～2,627), 2,161

(8～2,627), 1,803 (1～2,627) であった。表 1 には, 全体, 前期高齢者, 後期高齢者別に 2013 年時点で使用した変数の記述統計を示した。多剤服用の 5 種類以上 (前期高齢者: 15.0%, 後期高齢者: 27.8%) や疾病数 2 つ以上 (39.0%, 50.8%), フレイル (11.7%, 24.9%) の割合が前期高齢者よりも後期高齢者で多かった。

### 2. 前期・後期高齢者別の多剤服用と要介護認定の発生との関連

多剤服用と年齢階層の交互作用項を含むモデルでは, 3～4 種類 (HR: 0.74, 95%CI: 0.56–0.99,  $P = 0.039$ ), 5 種類以上 (HR: 0.61, 95%CI: 0.46–0.80,  $P < 0.001$ ) を服用している者で, 前期高齢者より後期高齢者の新規要介護認定発生の HR が低かった。

前期・後期高齢者別の多剤服用と要介護認定の発生の結果を表 2 に示す。2013 年時点で前期高齢者の 3～4 種類 (HR: 1.31, 95%CI: 1.01–1.69,  $P = 0.042$ ), 5 種類以上 (HR: 1.89, 95%CI: 1.44–2.49,  $P < 0.001$ ), 後期高齢者の 5 種類以上 (HR: 1.43, 95%CI: 1.19–1.72,  $P < 0.001$ ) を服用している者で, 服用なしの者に比べて追跡期間中に新規要介護認定を発生しやすかった。トレンド検定では, 前期・後期高齢者ともに服用種類数が多くなるほど新規要介護認定発生の HR が高くなる有意な関連が示された ( $P < 0.001$ )。

### 3. 因果の逆転や性別の違いを考慮した追加分析の結果

追跡期間が 1 年 (365 日) 未満の者を除外し, 前期・後期高齢者別の分析結果を表 3 [追加分析 1] に示した。前期高齢者の 3～4 種類 (HR: 1.37, 95%CI: 1.05–1.79,  $P = 0.022$ ), 5 種類以上 (HR: 1.97, 95%CI: 1.47–2.62,  $P < 0.001$ ), 後期高齢者

**表 3** 性別、疾病数と重症度の高い疾病を考慮し、年齢層別で多剤服用している者における要支援・要介護認定の発生（多重代入法後の最小12,698人～最大12,720人からなる20個のデータセットの結果）

	前期高齢者			後期高齢者		
	HR	95%CI	P	HR	95%CI	P
追加分析 1（2013年の調査時点から追跡期間が1年未満の者を除外）						
多剤服用						
なし	Ref			Ref		
1～2種類	1.01	0.86 1.41	0.461	1.05	0.87 1.26	0.593
3～4種類	1.37	1.05 1.79	0.022	1.15	0.95 1.38	0.151
5種類以上	1.97	1.47 2.62	<0.001	1.45	1.20 1.77	<0.001
P for trend			<0.001			<0.001
追加分析 2（男女別）						
男性						
多剤服用						
なし	Ref			Ref		
1～2種類	0.98	0.70 1.39	0.929	1.02	0.79 1.32	0.877
3～4種類	1.29	0.89 1.86	0.180	1.02	0.79 1.32	0.868
5種類以上	1.78	1.19 2.65	0.005	1.51	1.15 1.97	0.003
P for trend			0.001			<0.001
女性						
多剤服用						
なし	Ref			Ref		
1～2種類	1.12	0.81 1.54	0.504	1.09	0.85 1.39	0.507
3～4種類	1.33	0.94 1.89	0.113	1.23	0.96 1.58	0.101
5種類以上	2.01	1.38 2.92	<0.001	1.43	1.10 1.85	0.007
P for trend			0.002			0.001
追加分析 3（疾病・服用あり群に限定）						
疾病数 1つ						
多剤服用						
1～2種類	Ref			Ref		
3～4種類	1.34	0.98 1.83	0.069	1.20	0.97 1.49	0.099
5種類以上	2.06	1.42 3.00	<0.001	1.49	1.16 1.90	0.002
P for trend			<0.001			0.002
疾病数 2つ以上						
多剤服用						
1～2種類	Ref			Ref		
3～4種類	1.21	0.90 1.63	0.205	0.97	0.81 1.18	0.783
5種類以上	1.69	1.26 2.25	<0.001	1.26	1.06 1.51	0.011
P for trend			<0.001			0.001
追加分析 4（疾病数 1つ・服用あり群に限定し、5種類以上を服用している者が多い疾病を除外）						
多剤服用						
1～2種類	Ref			Ref		
3～4種類	1.71	1.18 2.50	0.005	1.28	0.99 1.65	0.058
5種類以上	1.82	1.07 3.10	0.028	1.71	1.26 2.33	0.001
P for trend			0.003			0.001

Ref: reference (参照群), HR: hazard ratio (ハザード比), 95%CI: 95% confidence interval (95% 信頼区間), 分析方法: 多重代入法実施後のデータを用いて生存時間分析 (Cox 比例ハザードモデル) 実施, 調整変数: 年齢, 性別, 教育歴, 就労, 同居家族, 婚姻状況, 等価所得, 疾病数, フレイル, 喫煙, 飲酒, 主観的健康感 (追加分析 3, 4 の調整変数は疾病数を除いて11変数を用いた), 追加分析 1 の complete caseで2013年の調査時点から追跡期間が1年未満の者を除外した人数:  $n = 229$ , 追加分析 4 の complete caseで5種類以上を服用している者が多い疾病を除外した各疾病の人数: 前期高齢者  $n = 423$  (脳卒中  $n = 23$ , 心臓病  $n = 85$ , 糖尿病  $n = 155$ , 呼吸器疾患  $n = 33$ , 腎臓・前立腺の病気  $n = 36$ , 骨粗鬆症・関節症  $n = 73$ , 血液・免疫疾患  $n = 7$ , うつ病  $n = 7$ , 認知症  $n = 3$ , パーキンソン病  $n = 1$ ), 後期高齢者  $n = 238$  (脳卒中  $n = 14$ , 心臓病  $n = 56$ , 糖尿病  $n = 58$ , 呼吸器疾患  $n = 26$ , 消化器疾患  $n = 27$ , 腎臓・前立腺の病気  $n = 41$ , 血液・免疫疾患  $n = 3$ , うつ病  $n = 2$ , 耳の病気  $n = 11$ )

の5種類以上 (HR: 1.45, 95%CI: 1.20–1.77,  $P < 0.001$ ) を服用している者で、服用なしの者に比べて新規要介護認定を発生しやすかった。

男女に分けて前期・後期高齢者別の分析結果を示した (表3 [追加分析2])。男性に限定した上で、前期・後期高齢者別に新規要介護認定発生のHRは、前期高齢者の5種類以上で1.78 (95%CI: 1.19–2.65,  $P = 0.005$ )、後期高齢者の5種類以上で1.51 (95%CI: 1.15–1.97,  $P = 0.003$ ) であった。女性に限定すると、前期・後期高齢者別に新規要介護認定発生のHRは、前期高齢者の5種類以上で2.01 (95%CI: 1.38–2.92,  $P < 0.001$ )、後期高齢者の5種類以上で1.43 (95%CI: 1.10–1.85,  $P = 0.007$ ) であった。

トレンド検定では、因果の逆転や性別の違いを考慮し、前期・後期高齢者で層別しても、服用種類数が多いほど追跡期間中の新規要介護認定発生のHRが有意に高かった。

#### 4. 疾病数や重症度の高い疾病を考慮し、前期・後期高齢者別の多剤服用と要介護認定の発生との関連

疾病あり、服用ありの者に限定し、疾病数1つと疾病数2つ以上に分けた上で、前期・後期高齢者別の分析結果を表3 [追加分析3] に示した。疾病数1つの群に限定すると、前期高齢者の5種類以上 (HR: 2.06, 95%CI: 1.42–3.00,  $P < 0.001$ )、後期高齢者の5種類以上 (HR: 1.49, 95%CI: 1.16–1.90,  $P = 0.002$ ) を服用している者で、1–2種類を服用している者と比べて新規要介護認定を発生しやすかった。疾病数2つ以上の群において、5種類以上を服用している者で新規要介護認定発生のHRは、前期高齢者で1.69 (95%CI: 1.26–2.25,  $P < 0.001$ )、後期高齢者で1.26 (95%CI: 1.06–1.51,  $P = 0.011$ ) であった。

疾病数1つ、服用ありの者に限定した上で、重症度の高い疾病を除外し、前期・後期高齢者別に分析した結果を表3 [追加分析4] に示した。除外した疾病は、各疾病の有無と多剤服用カテゴリーの記述統計の結果 (前期高齢者 [表S5]・後期高齢者 [表S6]) を用いた。その結果、5種類以上を服用している者が多い疾病を前期高齢者 (脳卒中、心臓病、糖尿病、呼吸器疾患、腎臓・前立腺の病気、骨粗鬆症・関節症、血液・免疫疾患、うつ病、認知症、パーキンソン病)、後期高齢者 (脳卒中、心臓病、糖尿病、呼吸器疾患、消化器疾患、腎臓・前立腺の病気、血液・免疫疾患、うつ病、耳の病気) ごとに除外した。前期・後期高齢者ごとに重症度の高い疾病を除外し、追跡期間中の新規要介護認定発生の

HRは、前期高齢者の3–4種類で1.71 (95%CI: 1.18–2.50,  $P = 0.005$ )、5種類以上で1.82 (95%CI: 1.07–3.10,  $P = 0.028$ )、後期高齢者の5種類以上で1.71 (95%CI: 1.26–2.33,  $P < 0.001$ ) であった。

トレンド検定では、疾病数や重症度の高い疾病を考慮し、前期・後期高齢者で層別しても服用種類数が多くなるほど新規要介護認定発生のHRが有意に高かった。

## IV 考 察

### 1. 主な所見

日本の14市町における要介護認定を受けていない高齢者を約6年間追跡した縦断データを用いて、多剤服用と要介護認定の関連を年齢階層別に検証した。その結果、多剤服用している者で要介護認定が発生しやすく、それは前期高齢者で後期高齢者より顕著であることを明らかにした。本研究の結果は、疾病数や老年症候群に該当するフレイルの割合が少ない前期高齢者においても多剤服用している者は、要介護認定を発生しやすいことを初めて明らかにした研究である。厚生労働省が進める多剤服用の対策<sup>2)</sup>を今後検討する上でも重要な資料となり得る。

### 2. 多剤服用している者で要介護認定発生の前期・後期高齢者間の違い

多剤服用と年齢階層の交互作用項を含む結果では、3–4種類、5種類以上を服用している者は、前期高齢者よりも後期高齢者で新規要介護認定発生のHRが低かった。また、疾病数1つの場合、多剤服用している前期高齢者で新規要介護認定を発生しやすくなった。この理由として、前期高齢者では疾患数が少なかったとしても、5種類以上を服用していた対象者は、比較的軽篤または急激な状態の悪化し得る疾患の層が多く含まれていた可能性がある。また、疾病数が多い後期高齢者では、複数の薬が処方されていることが適切な治療となっている場合が多かったかもしれない。しかし、本研究では、服用している薬の種類数しか聴取しておらず、処方内容が適正かどうかを判断する情報を取得できないため、今後の研究が必要である。

### 3. 地域在住の前期高齢者に対する多剤服用の対策

厚生労働省は地域の医療機関・薬局による多剤服用の対策を促進する重要な拠点としており<sup>2)</sup>、第4期医療費適正化計画 (2024–2029年度) においても、多剤服用の適正化を進めている<sup>27)</sup>。しかし、多剤服用の対策に関する主な対象は後期高齢者およびフレイルや要介護状態の前期高齢者であり<sup>2,16)</sup>、すでに老年症候群を多く持つハイリスクな高齢者への

アプローチである。本研究の結果から、疾病や老年症候群に該当するフレイルが少ない地域在住の前期高齢者においても多剤服用への注意が必要である可能性が示唆された。処方する医師、歯科医師や処方された薬に関わる薬剤師、看護師、保健師等の職種は、高齢者の医薬品適正使用を実現するために、前期高齢者のうちから対策を進めることが望ましいと考えられる。

#### 4. 本研究の限界

本研究の限界は4つある。1つ目に、日本にある自治体のすべてまたは代表サンプルではない。しかし、本研究で用いた縦断データは、先行研究<sup>11,19)</sup>と比べて政令指定都市から郡部まで多様な都市度の8県14市町を含むため、一般化可能性が高い。2つ目に、処方薬の薬効種類が不明なため、薬効種類による要介護認定を発生する影響の違いを考慮できていない。処方される薬の種類は疾病などの健康状態に依存するため<sup>4)</sup>、本研究では要介護認定の発生に関連するADL自立者に限定した上で、さらに疾病の状態やフレイルを調整した。3つ目に、説明変数である多剤服用と調整変数は同じ時点の調査より取得しており、時間的前後関係が不明な点である。今後は多剤服用を定義する前の時点で取得した変数を用いて調整することが望ましい<sup>28)</sup>。最後に、多剤服用の曝露期間が不明であるため、服用期間における要介護認定の発生の違いを考慮できていない。今後は、多剤服用の曝露期間を考慮した分析が必要である<sup>29)</sup>。

## V 結 語

本研究は、14市町の高齢者を対象に前期・後期高齢者別に多剤服用と要介護認定の発生との関連を縦断研究で検証した。その結果、前期・後期高齢者ともに多剤服用している者は、要介護認定が発生しやすく、疾病や老年症候群に該当するフレイルが少ない前期高齢者においても多剤服用している者で要介護認定が発生しやすかった。この知見は、前期高齢者からの多剤服用対策や啓発を促進することの重要性が示唆された。高齢者の医薬品適正使用の指針<sup>2)</sup>で謳われている地域を拠点とした医療機関・薬局の医療従事者において多剤服用対策の貴重な資料となり得る。

本研究は、下記の研究助成を受けて実施しました。記して感謝いたします。本研究は、JSPS 科研 (15H01972, 20H00557, 22K13558, 25K16857), 厚生労働科学研究費補助金 (H28長寿 一般002, H30循環器等 一般004, 22FA2001, 22FA1010), 国立研究開発法人日本医療開発

機構 (AMED) 長寿科学研究開発事業 (JP18ls0110002, JP18le0110009, JP20dk0110034, JP21lk0310073, JP22lk0310087), 国立研究開発法人国立長寿医療研究センター長寿医療研究 開発費 (29-42, 30-22, 20-19, 21-20), 国立研究開発法人科学技術振興機構 (OPERA, JPMJOP1831) などの助成を受けて実施した。記して感謝します。本稿は、著者らの見解を論じたものであり、資金等提供機関の公式見解ではない。著者らに開示すべき COI 状態はない。

( 受付 2024.11.11 )  
( 採用 2025. 4.24 )  
( J-STAGE 早期公開 2025. 7. 9 )

## 文 献

- 1) World Health Organization. Medication safety in polypharmacy: technical report. 2019. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/325454/WHO-UHC-SDS-2019.11-eng.pdf> (2025年4月10日アクセス可能).
- 2) 厚生労働省. 高齢者の医薬品適正使用の指針 2018年5月 厚生労働省 総論編 .pdf. 2018. [https://www.mhlw.go.jp/content/11121000/kourei-tekisei\\_web.pdf](https://www.mhlw.go.jp/content/11121000/kourei-tekisei_web.pdf) (2025年4月10日アクセス可能).
- 3) Inouye SK, Studenski S, Tinetti ME, et al. Geriatric syndromes: clinical, research, and policy implications of a core geriatric concept (see editorial comments by Dr. William Hazzard on pp 794–796). *J Am Geriatr Soc* 2007; 55: 780–791.
- 4) World Health Organization. Multimorbidity Technical Series on Safer Primary Care. 2016. <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/252275/9789241511650-eng.pdf?sequence=1> (2025年4月10日アクセス可能).
- 5) Ates Bulut E, Soysal P, Isik AT. Frequency and coincidence of geriatric syndromes according to age groups: single-center experience in turkey between 2013 and 2017. *Clin Interv Aging* 2018; 13: 1899–1905.
- 6) Palmer K, Villani ER, Vetrano DL, et al. Association of polypharmacy and hyperpolypharmacy with frailty states: a systematic review and meta-analysis. *Eur Geriatr Med* 2019; 10: 9–36.
- 7) Masnoon N, Shakib S, Kalisch-Ellett L, et al. What is polypharmacy? a systematic review of definitions. *BMC Geriatr* 2017; 17: 230.
- 8) Hohl CM, Dankoff J, Colacone A, et al. Polypharmacy, adverse drug-related events, and potential adverse drug interactions in elderly patients presenting to an emergency department. *Ann Emerg Med* 2001; 38: 666–671.
- 9) Ali MU, Sherifali D, Fitzpatrick-Lewis D, et al. Polypharmacy and mobility outcomes. *Mech Ageing Dev* 2020;

- 192: 111356.
- 10) Gutiérrez-Valencia M, Izquierdo M, Cesari M, et al. The relationship between frailty and polypharmacy in older people: a systematic review. *Br J Clin Pharmacol* 2018; 84: 1432–1444.
  - 11) 平井 寛, 近藤克則, 尾島俊之, 他. 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. *日本公衆衛生雑誌* 2009; 56: 501–512.
  - 12) Maxwell CJ, Mondor L, Pefoyo Koné AJ, et al. Sex differences in multimorbidity and polypharmacy trends: a repeated cross-sectional study of older adults in ontario, canada. *PLoS One* 2021; 16: e0250567.
  - 13) Ghaed-Sharaf M, Hariri S, Poustchi H, et al. The pattern of medication use, and determinants of the prevalence of polypharmacy among patients with a recent history of depressive disorder: results from the pars cohort study. *BMC Psychol* 2022; 10: 12.
  - 14) Tinetti ME, Bogardus ST, Agostini JV. Potential pitfalls of disease-specific guidelines for patients with multiple conditions. *N Engl J Med* 2004; 351: 2870–2874.
  - 15) Xie X, Wu C, Hao Y, et al. Benefits and risks of drug combination therapy for diabetes mellitus and its complications: a comprehensive review. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2023; 14: 1301093.
  - 16) 日本老年医学会. 高齢者の安全な薬物療法ガイドライン. 2015. [https://www.jpn-geriat-soc.or.jp/info/topics/pdf/20170808\\_01.pdf](https://www.jpn-geriat-soc.or.jp/info/topics/pdf/20170808_01.pdf) (2025年4月10日アクセス可能).
  - 17) Kondo K. Progress in aging epidemiology in Japan: the JAGES project. *J Epidemiol* 2016; 26: 331–336.
  - 18) Kato D, Kawachi I, Saito J, et al. Complex multimorbidity and incidence of long-term care needs in Japan: a prospective cohort study. *Int J Environ Res Public Health* 2021; 18.
  - 19) Kojima T, Hamaya H, Ishii S, et al. Association of disability level with polypharmacy and potentially inappropriate medication in community dwelling older people. *Arch Gerontol Geriatr* 2023; 106: 104873.
  - 20) Satake S, Shimokata H, Senda K, et al. Validity of total kihon checklist score for predicting the incidence of 3-year dependency and mortality in a community-dwelling older population. *J Am Med Dir Assoc* 2017; 18: 552.e1–552.e6.
  - 21) 原田 敦, 松井康素, 酒井義人, 他. 高齢患者における骨粗鬆症とサルコペニア, ロコモティブシンドローム. *日本整形外科学会雑誌* 2019; 93: 207–213.
  - 22) Hubbard RE, O'Mahony MS, Woodhouse KW. Medication prescribing in frail older people. *Eur J Clin Pharmacol* 2013; 69: 319–326.
  - 23) Gutiérrez-Valencia M, Aldaz Herce P, Lacalle-Fabo E, et al. Prevalence of polypharmacy and associated factors in older adults in Spain: data from the national health survey 2017. *Med Clin* 2019; 153: 141–150.
  - 24) Rubin DB. Multiple imputation after 18+ years. *J Am Stat Assoc* 1996; 91: 473–489.
  - 25) Carpenter J, Kenward M. Multiple imputation and its application. Hoboken: John Wiley & Sons. 2012; 77–88.
  - 26) Rochon PA, Petrovic M, Cherubini A, et al. Polypharmacy, inappropriate prescribing, and deprescribing in older people: through a sex and gender lens. *Lancet Healthy Longev* 2021; 2: e290–e300.
  - 27) 厚生労働省. 第4期医療費適正化計画(2024~2029年度)に向けた見直し. <https://www.mhlw.go.jp/content/12400000/001123575.pdf> (2024年6月2日アクセス可能).
  - 28) VanderWeele TJ. Principles of confounder selection. *Eur J Epidemiol* 2019; 34: 211–219.
  - 29) Matthews AA, Danaei G, Islam N, et al. Target trial emulation: applying principles of randomised trials to observational studies. *BMJ* 2022; 378: e071108.
-

## Multiple medicines and incidence of functional disability among older adults according to age groups: A JAGES 2013–2019 longitudinal study

Masayuki KASAHARA<sup>\*,\*</sup>, Kazushige IDE<sup>3\*</sup>, Natsuyo YANAGI<sup>3\*</sup> and Katsunori KONDO<sup>3\*,4\*</sup>

**Key words** : multiple medicines, drug safety, care prevention, pharmacy, pharmacist

**Objectives** The use of multiple medicines that increase frailty and functional disability among older adults is a significant public health concern. However, no study has analyzed whether the intake of multiple medicines increases functional disability according to age. The number and severity of diseases and frailty that are positively correlated with medicines have not been considered. In this longitudinal study, we aimed to investigate whether multiple medicines increased functional disability incidence according to age groups (65–74 and ≥75 years) after adjusting for disease status and frailty.

**Methods** Data from the 2013 Japan Gerontological Evaluation Study (JAGES)—collected during a follow-up period of approximately six years—were used. Individuals aged ≥65 years who were activities of daily living (ADL) dependent, using an unknown number of medicines, and experiencing functional disabilities at the time of response were excluded. A total of 12,752 functionally independent older adults from 14 municipalities were included in this study. The outcome variable was whether the participants had functional disabilities. The explanatory variable was the intake of multiple medicines (reference group, no medicines; exposure group, 1–2, 3–4, or ≥5 medicines). As covariates, 12 variables were considered potential confounding factors between the intake of multiple medicines and functional disabilities. A survival analysis (Cox's proportional hazards model) was used to calculate the hazard ratio (HR), 95% confidence interval (CI), and p-value (5% significance level). After confirming the association between multiple medicines and age groups (65–74 and ≥75 years), participants were analyzed according to age groups. Multiple imputation methods were used for the missing variables.

**Results** Among the 65–74 and ≥75 years age groups, the incidence of functional disabilities was 10.3% and 37.6%, respectively. The interaction between multiple medicines and age was significant ( $P < 0.05$ ). During the follow-up period, the HR (95% CI,  $P$ -value) for functional disability incidence with the intake of multiple medicines was higher compared to that of the reference group, as follows: for 3–4 and ≥5 medicines among individuals aged 65–74 years, 1.31 (1.01–1.69, 0.042) and 1.89 (1.44–2.49, <0.001), respectively; and for ≥5 medicines among individuals aged ≥75 years, 1.43 (1.19–1.72, <0.001).

**Conclusion** The study findings indicate that multiple medicines administered to community-dwelling older adults increase their susceptibility to functional disabilities. However, individuals aged 65–74 years with a lower disease status and frailty percentages may be attentive when using multiple medicines. Guidelines for appropriate medicine use among older adults emphasize the importance of healthcare workers in medical institutions and community pharmacies. These workers should also address the issue of multiple medicines among individuals aged 65–74 years.

---

\* Graduate School of Pharmacy, International University of Health and Welfare

<sup>2\*</sup> Graduate School of Medical and Pharmaceutical Sciences, Chiba University

<sup>3\*</sup> Center for Preventive Medical Sciences, Chiba University

<sup>4\*</sup> Institute for Health Economics and Policy