

博士論文

脳卒中患者におけるリハビリテーションの
アウトカムに及ぼす薬学的要因に関する研究

平成30年度

小瀬 英司

目 次

序 論.....	1
第1章 回復期リハビリテーション病棟においてリハビリテーションによる ADL の改善 が困難となる要因の解析	
1. 緒 言.....	5
2. 方 法.....	7
2-1. 対象患者の選定	7
2-2. 調査項目	7
2-3. ADL 評価指標	8
2-4. 統計処理	10
2-5. 倫理規定	11
3. 結 果.....	12
3-1. 対象患者	12
3-2. マッチング前後における患者背景の比較	12
3-3. マッチング前後における FIM の比較	14
3-4. 運動 FIM 利得あるいは運動 FIM 効率の多変量解析	16
3-5. 入院時服用薬剤数のカットオフ値の検討	17
3-6. ポリファーマシーになり易い薬剤の検討	18
3-7. ポリファーマシーの有無を目的変数とした多変量解析	20
3-8. 脳卒中サブタイプ別における患者背景の比較	21
3-9. 脳卒中サブタイプ別における FIM の比較	23
4. 考 察.....	24
5. 小 括.....	30
第2章 回復期リハビリテーション病棟において CKD 合併脳卒中患者のポリファーマシー がリハビリテーションのアウトカムに与える影響	
1. 緒 言.....	31
2. 方 法.....	33

2-1. 対象患者の選定	33
2-2. 調査項目	34
2-3. アウトカムの測定	34
2-4. 統計処理	35
2-5. 倫理規定	36
3. 結 果.....	37
3-1. 対象患者	37
3-2. 患者背景の比較	39
3-3. 入退院時における FIM の比較	42
3-4. 臨床検査値の比較	44
3-5. 入院時服用薬剤の比較	46
3-6. ポリファーマシーが関連する因子の多変量解析	48
3-7. ポリファーマシーが運動 ADL に及ぼす影響	51
3-8. ポリファーマシーが認知 ADL に及ぼす影響	52
3-9. ポリファーマシーが合計 ADL に及ぼす影響	53
4. 考 察.....	54
5. 小 括.....	62
第3章 高齢脳卒中患者のリハビリテーションアウトカムに及ぼす潜在的に不適切な薬 剤使用の影響	
1. 緒 言.....	63
2. 方 法.....	66
2-1. 対象患者の選定	66
2-2. 調査項目	66
2-3. アウトカムの測定	67
2-4. サンプルサイズ	67
2-5. 統計処理	68
2-6. 倫理規定	69
3. 結 果.....	70

3-1. 対象患者	70
3-2. 患者背景とアウトカムとの関連	71
3-3. 臨床検査値とアウトカムとの関連	73
3-4. アウトカムに関連する因子の多変量解析	75
3-5. 入退院時における PIMs 数の比較.....	77
3-6. 入退院時における PIMs の薬効分類別にみた処方割合の比較.....	78
3-7. PIMs 数の増加が運動 FIM 項目に及ぼす影響.....	79
3-8. PIMs 数の増加に関連する運動 FIM 項目の多変量解析.....	83
4. 考 察.....	85
5. 小 括.....	91
総 括.....	92
謝 辞.....	96
引用文献.....	97
論文目録.....	111

略語表

本論においては以下の略語を用いた。

ADL: activities of daily living	日常生活動作
AGS: American Geriatrics Society	アメリカ老年医学会
Alb: albumin	アルブミン
ALT: alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST: aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ATP: adenosine triphosphate	アデノシン三リン酸
BCAA: branched-chain amino acids	分岐鎖アミノ酸
BMI: body mass index	体格指数あるいは肥満度指数
BOT: basal supported oral therapy	経口薬を併用とした持効型インスリン治療
BPSD: behavioral psychological symptoms of dementia	認知症の行動・心理症状
BUN: blood urea nitrogen	尿素窒素
CCr: creatinine clearance	クレアチニークリアランス
CKD: chronic kidney disease	慢性腎臓病
CRP: c-reactive protein	C反応タンパク
DPC: diagnosis procedure combination	診断群分類
DPP-4: dipeptidyl peptidase-4	ジペプチジルペプチダーゼ 4
eGFR: estimated Glomerular Filtration Rate	推定糸球体濾過量
FIM: Functional Independence Measure	機能的自立度評価法
FPG: fasting plasma glucose	空腹時血糖
γ -GTP: γ -glutamyl transferase	ガンマ-グルタミル-トランスペプチダーゼ
Hb: hemoglobin	ヘモグロビン
HbA1c: hemoglobin A1c	ヘモグロビン A1c
HDS-R: Hasegawa Dementia Scale-Revised	改訂 長谷川式簡易知能評価スケール
ICF: international classification of functioning disability and health	国際生活機能分類
IDF: international diabetes federation	国際糖尿病連合
MMSE: mini mental state examination	ミニメンタルステート検査
NYHA: New York Heart Association	ニューヨーク心臓協会
PEM: protein energy malnutrition	タンパク・エネルギー低栄養
PIMs: potentially inappropriate medications	潜在的な不適切な処方
PPI: proton pump inhibitor	プロトンポンプ阻害薬
QOL: quality of life	生活の質
ROC: receiver operating curves	受信者動作特性
SCr: serum creatinine	血清クレアチニン
SGLT: sodium glucose transporter	ナトリウム・グルコース共役輸送体
SU: sulfonylurea	スルホニルウレア

T-Cho: total cholesterol 総コレステロール

TG: triglyceride 中性脂肪

TLC: total lymphocyte count 総リンパ球

TP: total protein 総タンパク質

VIF: variance inflation factor 分散拡大要因

WBC: white blood cell 白血球

序 論

2000年4月の診療報酬改定において特定入院料のなかに「回復期リハビリテーション（以下、回リハ）病棟入院料」が新設された。回リハ病棟の主たる目的は、主に脳卒中や大腿骨骨折、廃用症候群患者に対して集中的にリハビリテーション（以下、リハ）を行い、日常生活活動（ADL）の向上・維持を図って、可能な限り在宅復帰を推進することとされている¹⁾。制度化された2000年以降、病床数は年々増加し全国で2016年3月1日現在、77,102病床に上っている²⁾。回リハ病棟の入院期間は1～6ヶ月と急性期病棟と比較して長期間に渡り入院生活を送ることが多い点や、入院患者のおよそ86%が65歳以上の高齢者であり³⁾、入院の直接的な原因疾患だけでなく、入院前からの基礎疾患を有している患者が多いため、薬物治療が必須とされる患者も多い。また、急性期病棟から回リハ病棟に転院してくる患者では、急性期病棟で投与が開始となった抗凝固薬やジギタリス製剤、抗てんかん薬などハイリスク薬が回リハ病棟においても継続処方されることが多いため、モニタリングを引き続き行わなければならない。しかしながら、現在、回リハ病棟では退院時指導を含む薬剤管理指導料および病棟薬剤業務実施加算の算定は認められておらず、さらに「回復期リハ病棟入院料の施設基準」においても医師、理学療法士、作業療法士、看護師等の医療従事者の記載はあるが、「薬剤師」は明記されていない⁴⁾。また、診断群分類（DPC）

包括制度対象病院における回復期リハ入院料には薬剤料や薬剤管理指導料が包括化されており、一般病棟と比較して病棟業務に必要な人員の確保や配置に困窮する状況にあるため、回りハ病棟で薬剤師の積極的な介入がしづらい状況にある。さらに、回りハ病棟の入院患者の多くが高齢者であることから、入院前からの生活習慣病などの合併疾患や入院中に発症する症状（睡眠障害など）の管理も必要となるため、ポリファーマシー（polypharmacy）となりやすい⁵⁾。ポリファーマシーとは多剤併用、多剤服用、多剤処方などと訳され、5～6剤以上の薬を服用している状態とされる⁶⁾。5～6種類以上の薬剤の服用は、薬物有害事象の発現や転倒の発生と関連している報告がある^{7,8)}。さらに、高齢者では肝腎機能の衰えから薬剤の標準的な用量でも副作用を呈することや、薬物相互作用によって有害事象を来すこともある。最近では、使用薬剤数が多いことに加えて、同効薬が重複していること、本来使用されるべき疾患に対して必要な薬剤が処方されていないこと、潜在的に不適切な薬剤（PIMs）が含まれていることも加味して判断することとなっている⁹⁾。PIMsは、アメリカ老年医学会（AGS）が公表している Beers Criteria 2015年版¹⁰⁾に収載されている薬剤のことである。このリストは、高齢者が安全に薬剤を服用するための指標として、老年医学の分野で幅広く活用され、PIMsのスクリーニングツールとしては最も使用頻度が高い指標の1つとされている¹⁰⁾。PIMsは健康状態の悪化、転倒・転落、死亡な

どと関連していることが報告されている^{11,12)}。したがって、PIMsは高齢者が多い回リハ病棟においてもポリファーマシーによる薬物有害事象の発生やリハのアウトカムを低下させる要因の1つと考えられる。

このようにポリファーマシーやPIMsがリハのアウトカムに影響を及ぼすことが考えられるため、リハのアウトカムを最大限発揮するためには、薬学的視点に基づいたリハのアウトカムを検証することが重要であると考え。これまでリハのアウトカムに影響する要因には、訓練時間の増加¹³⁾、入院時のADLや栄養状態¹⁴⁾などが報告されているが、前述した理由により、薬剤師による積極的な介入が十分に行えていない施設が多いことから、ポリファーマシーやPIMsとリハのアウトカムとの関連は、十分に検討されていない。

そこで本研究では、リハによるADLの改善が困難となる要因に薬剤が関連しているのかを明らかにし、ポリファーマシーあるいはPIMsとリハによるADLの改善との関連性を検証することを目的とした。第1章では、回リハ病棟を退院した脳卒中患者を対象にリハによるADLの改善が困難となる要因を検討した。第2章では、慢性腎臓病（CKD）合併患者では、非合併患者と比較してリハによるADLの改善が不良であり、症状増悪例が多い¹⁵⁾ことから、CKD合併脳卒中患者を対象にポリファーマシーがリハによるADLの改善に影響を及ぼすか否かを検討した。第3章では、高齢脳卒中患者を対象にPIMsがリハによるADL

の改善に影響を及ぼすか否かを検討した。なお、脳卒中患者は四肢の運動麻痺や運動障害を伴うことが多く、リハも運動機能の回復に主眼を置いたリハを行う場合が多いことから、本研究では、運動に関する ADL の改善を主要なアウトカムとして検討した。

以下、これらの検討から得られた知見について詳述する。

第1章 回復期リハビリテーション病棟においてリハビリテーション による ADL の改善が困難となる要因の解析

1. 緒言

2016 年の厚生労働省の調査によると脳卒中は我が国の死亡原因疾患の第 4 位であり介護が必要となる原因疾患では第 1 位である。脳卒中による死亡者数は年々減少しているものの、2025 年までその有病者数は増え続け、それに伴う要介護者数も増加すると予測されている。したがって、脳卒中発症後は、廃用症候群を予防し、機能障害および能力低下の回復促進と早期の社会復帰を図るために、できるだけ発症後早期から積極的なリハを行うことが推奨されている¹⁶⁾。

脳卒中は再発しやすい疾患でもあり、10 年再発率は 51.3%と報告されている¹⁷⁾。再発すると一度目の発症よりも重症となることが多く、新たな後遺症も加わることが多いため、ADL がさらに低下する¹⁸⁾。脳卒中治療ガイドライン 2015¹⁶⁾では、脳卒中再発の危険因子に高血圧症や脂質異常症、糖尿病などの生活習慣病が大きく関与していると報告されており、再発防止にはこれら生活習慣病の管理は極めて重要である。しかし、厳格な管理を求めようとすると、必然的にポリファーマシーを余儀なくされる場合が多くなる。ポリファーマシーになると、薬物相互作用による副作用が発現しやすくなる。また、Kojima らは服用薬剤数が 5 剤以上になると転倒の発生頻度が高くなると報告している⁸⁾。したがっ

て、ポリファーマシーがもたらす副作用が脳卒中患者のリハによる ADL の改善に影響を及ぼす可能性が危惧される。そこで、本章では、服用薬剤数の増加が、リハによる ADL の改善が困難となる要因に関連しているかもしれないという仮説を立て、その関連性の有無について検討した。

2. 方 法

2-1 対象患者の選定

2012年4月から2014年7月までの期間でさがみリハビリテーション病院および鶴巻温泉病院を退院した脳卒中患者 719 名を対象とし、リハのアウトカムを測る指標として FIM (機能的自立度評価法) を用いた (FIM については「2-3 ADL 評価指標」で詳述)。運動 FIM 利得および運動 FIM 効率をアウトカムした時の共変量として年齢、性別、在院日数、発症から入院に至るまでの日数、原疾患、入院時 FIM を掲げ、これらの共変量を傾向スコア¹⁹⁾で調整した脳卒中患者 210 名を最終的な本調査の対象とした。

2-2 調査項目

調査項目は、患者背景として性別、年齢、体重、在院日数、発症から入院までの日数、脳卒中サブタイプ、合併症 (パーキンソン病、高血圧症、糖尿病、てんかん、脂質異常症)、合併症数、入退院時服用薬剤数、ハイリスク薬の有無とした。臨床検査所見は、血清クレアチニン (SCr)、推算糸球体濾過量 (eGFR)、白血球数 (WBC)、アルブミン (Alb)、総コレステロール (T-Cho) とした。FIM は入退院時 FIM (合計、運動、認知) とした。薬剤数および FIM は入退院時のデータを使用し、それ以外の項目については、入院時のデータを使用した。な

お、本研究では、ハイリスク薬に関する業務ガイドライン（Ver. 2.1）
（<http://www.jshp.or.jp/cont/13/0327-1.pdf>, 2018年6月17日閲覧）に明記されてい
る平成20年度の診療報酬改定により定められた診療報酬上の「ハイリスク薬」
をハイリスク薬と定義した（Table 1）。

Table 1 ハイリスク薬一覧

平成20年度の診療報酬改定により定められた診療報酬上の「ハイリスク薬」
① 抗悪性腫瘍剤
② 免疫抑制剤
③ 不整脈用剤
④ 抗てんかん剤
⑤ 血液凝固阻止剤
⑥ ジギタリス製剤
⑦ テオフィリン製剤
⑧ カリウム製剤（注射薬に限る）
⑨ 精神神経用剤
⑩ 糖尿病用剤
⑪ 膵臓ホルモン剤
⑫ 抗HIV薬

2-3 ADL 評価指標

本研究ではADLの評価法として、リハ領域において客観的な指標として頻用
されているFIMを用いた²⁰⁾。FIMは運動ADL13項目、認知ADL5項目の計18項目
から成り、それぞれの項目で全介助（1点）から完全自立（7点）までの7段階で

評価し、点数が高いほどADLは高いといえる。総得点は最高 126 点、最低 18 点である。運動ADLの評価指標に運動FIM利得、運動FIM効率および運動FIM effectivenessが知られている。運動FIM利得は、退院時の運動FIMから入院時の運動FIMを引くことで算出でき、入院期間中のADLの改善度を示す指標である²⁰⁾。運動FIM効率は、運動FIM利得を在院日数で除して算出でき、1日あたりのADLの改善度を示す指標である²¹⁾。運動FIM effectivenessはADLが改善する可能性があるうち、どのくらい改善したのかを示す指標であり²²⁾、運動FIM利得（退院時運動FIM－入院時運動FIM）を運動FIMの最大点である91点から入院時の運動FIMを引いた値で割ることで求めることができる²²⁾。本章では、運動FIM利得および運動FIM効率をアウトカムとし、運動FIM利得あるいは運動FIM効率がゼロより高値を示した群を改善群、ゼロまたはゼロ未満を非改善群と定義し、両群間で比較した。運動FIM effectivenessをアウトカムに用いなかったのは、運動FIM effectivenessは必ず正の値を示すため、他の2つのアウトカムと同様な2群に明確に分類できないためである。なお、FIMの採点には、リハの専門医、回リハ病棟担当歴が長い看護師およびリハスタッフ（理学療法士、作業療法士、言語聴覚療法士）からなるチームで協議し採点した。また、リハの内容については、医師が障害の状況を総合的に診察・評価して、リハの目標を設定し、理学療法士が関節可動域の増大、筋力の増強、麻痺を回復させる神経生理学的運動練習な

どの運動療法を行った。作業療法士は、入浴や食事など日常生活の動作や、手芸、園芸およびレクリエーションまであらゆる作業活動に関するリハを行った。言語聴覚士は、言語概念の障害である失語症と言語発達遅滞、麻痺性構音障害、吃音、難聴の言語障害などに言語療法を行った。

2-4 統計処理

傾向スコア調整前の2群間の連続データの比較にはShapiro-Wilk W 検定を行い、正規分布を示す場合にはStudent- t 検定を用いた。2群間の数量データが正規分布を示さない場合にはMann-Whitney U 検定を用いた。多群間の連続データの比較にはKruskal-Wallis検定後、Steel-Dwass検定を用いて多重比較を行った。カテゴリーデータの比較には、 χ^2 検定およびフィッシャーの直接確率計算法を用いた。傾向スコアで調整後の2群間の数量データの比較には正規分布を示す場合にはpaired t 検定を用いた。2群間の数量データが正規分布を示さない場合にはWilcoxon符号付順位検定を用いた。カテゴリーデータの比較には、McNemar検定を用いた。年齢、性別、在院日数、発症から入院までの日数、原疾患、入院時FIMなどの交絡因子は傾向スコア法を用いて調整し、両群間で1:1のマッチングを行った。マッチング前後で有意差が認められた全ての因子（年齢、在院日数、発症から入院までの日数、Alb、てんかん、入院時服用薬剤数、入院時FIM）

を回帰式に組み、多重ロジスティック回帰分析を行った。説明変数間に強い内部相関を認めた ($p < 0.01$) 場合には、医学・薬学的な観点からより合理的な一方の変数のみを回帰式に投入した。各検定における有意水準は $p < 0.05$ とし、統計解析には、JMP Pro 12[®] (SAS Institute Inc.) 統計的分析ソフトウェアを用いて行った。

2-5 倫理規定

本研究は、さがみりハビリテーション病院倫理委員会(承認番号: SRH-27-01) および鶴巻温泉病院倫理委員会および日本大学薬学部倫理委員会(承認番号: 14-008) において承認を得て実施した。また、ヘルシンキ宣言の精神を遵守し、「臨床研究に関する倫理指針」の内容に十分留意して実施した。また、本研究は電子カルテによる後方視的な観察研究であり、個人に対し不利益はない。

3. 結 果

3-1 対象患者

観察期間中に退院した脳卒中患者 719 名のうち、運動 FIM 利得によって改善群と非改善群の 2 群に分類し、傾向スコアで調整したことによって 509 名が除外された。したがって、210 名（改善群：105 名、非改善群：105 名）が本研究の解析対象患者となった。なお、運動 FIM 効率によって改善群および非改善群の 2 群に分類しても各群には運動 FIM 利得と全く同じ患者が振り分けられたため、本章では運動 FIM 利得（運動 FIM 効率）として表記する。

3-2 マッチング前後における患者背景の比較

傾向スコア法によるマッチング前後の患者背景を Table 2 に示した。マッチング前における年齢は改善群と比較して非改善群で有意に高値を示した。一方、在院日数および Alb は改善群と比較して非改善群で有意に低値を示した。マッチング後においてはてんかんの合併および入院時服用薬剤数が改善群と比較して非改善群で有意に高値を示した。

Table 2 Demographic and clinical characteristics by group among unadjusted and propensity-matched cohorts.

Characteristic (unit)	Unadjusted data			Propensity score matched data		
	Non-		<i>p</i> value	Non-		<i>p</i> value
	Improvement (n=598)	improvement (n=121)		Improvement (n=105)	improvement (n=105)	
Gender (male) <i>n</i> , (%)	287 (48.0)	61 (50.4)	0.6271	47 (44.8)	52 (49.5)	0.4658
Age (y)	72.6 ± 12.1	75.5 ± 10.9	0.0144	76.7 ± 10.1	74.6 ± 10.8	0.1232
Body weight (kg)	53.2 ± 11.8	52.9 ± 12.6	0.8667	50.2 ± 12.0	53.3 ± 12.6	0.3233
Length of stay (d)	129.9 ± 55.7	108.5 ± 71.7	0.0003	124.2 ± 52.6	117.5 ± 69.7	0.4087
Days from stroke onset to admission (d)	46.3 ± 111.9	59.8 ± 82.4	0.2149	64.0 ± 223.0	58.3 ± 83.3	0.8036
Stroke subtype <i>n</i> , (%)			0.2051			0.7126
Cerebral infarction	349 (58.4)	70 (57.9)		62 (59.1)	65 (61.9)	
Cerebral hemorrhage	207 (36.4)	39 (32.2)		35 (33.3)	30 (28.6)	
Subarachnoid hemorrhage	42 (7)	12 (9.9)		8 (7.6)	10 (9.5)	
Complication <i>n</i> , (%)						
Parkinson disease	8 (3.4)	2 (4.1)	0.8192	1 (2.4)	2 (4.4)	0.5637
Hypertension	414 (69.2)	78 (64.5)	0.3034	67 (63.8)	70 (66.7)	0.6473
Type 2 diabetes mellitus	127 (21.2)	22 (18.2)	0.4495	23 (21.9)	20 (19.1)	0.6121
Epilepsy	78 (13.0)	22 (18.2)	0.1363	10 (9.5)	21 (20.0)	0.0482
Dyslipidemia	156 (26.1)	26 (21.5)	0.2886	16 (15.2)	24 (22.9)	0.1573
No. of drugs (on admission)	4.2 ± 2.6	4.4 ± 2.7	0.4920	3.7 ± 2.4	4.4 ± 2.6	0.0431
No. of drugs (on discharge)	5.9 ± 2.7	6.1 ± 3.1	0.5258	5.9 ± 2.6	6.2 ± 3.1	0.3642
High Risk drugs <i>n</i> , (%)	451 (75.4)	94 (77.7)	0.4527	80 (76.2)	78 (74.3)	0.7492
SCr (mg/dL)	0.75 ± 0.30	0.74 ± 0.45	0.6985	0.81 ± 0.31	0.74 ± 0.35	0.1177
eGFR (mL/min/1.73m ²)	75.3 ± 23.0	74.7 ± 22.5	0.7960	69.7 ± 21.7	73.6 ± 22.3	0.2127
WBC (×10 ³ /μL)	6.6 ± 5.5	6.9 ± 2.6	0.6044	7.2 ± 7.9	6.6 ± 2.0	0.4351
Alb (g/dL)	3.7 ± 0.5	3.5 ± 0.5	0.0002	3.5 ± 0.4	3.5 ± 0.5	0.8180
T-Chol (mg/dL)	175.9 ± 63.7	182.4 ± 33.7	0.4274	170.6 ± 35.7	183.6 ± 33.5	0.1648

Values are mean ± standard deviation where appropriate.

3-3. マッチング前後における FIM の比較

傾向スコア法によるマッチング前後の FIM を Table 3 に示した。マッチング前において両群間で有意差が認められた項目は入院時 FIM（合計、運動、認知）、退院時 FIM（合計、運動、認知）であった。いずれも非改善群と比較して改善群で有意に高値を示した。

一方、マッチング後においては、入院時 FIM に関しては両群間で有意差は認められなかったことから、マッチングが適正に行われたことが確認できた。退院時 FIM に関しては、合計、運動、認知の全てにおいて非改善群と比較して改善群で有意に高値を示した。

Table 3 Comparison of FIM at admission and discharge by group among unadjusted and propensity-matched cohorts.

Variable (unit)	Unadjusted data			Propensity score matched data		
	Improvement (n=598)	Non- improvement (n = 121)	<i>p</i> value	Improvement (n=105)	Non- improvement (n=105)	<i>p</i> value
FIM at admission (points)						
FIM-T	60.4 ± 29.2	49.9 ± 35.2	0.0005	50.9 ± 25.5	52.9 ± 35.4	0.6438
FIM-M	40.4 ± 22.1	35.1 ± 26.5	0.0187	34.4 ± 19.5	37.3 ± 26.8	0.3701
FIM-C	20.3 ± 9.2	15.2 ± 10.2	<.0001	17.1 ± 8.6	16.3 ± 10.3	0.5261
FIM at discharge (points)						
FIM-T	85.4 ± 31.3	44.0 ± 33.7	<.0001	76.8 ± 30.7	47.0 ± 34.5	<.0001
FIM-M	61.5 ± 23.8	29.8 ± 24.9	<.0001	55.7 ± 24.1	31.7 ± 25.5	<.0001
FIM-C	24.8 ± 8.6	14.8 ± 11.8	<.0001	22.6 ± 9.3	16.0 ± 12.1	<.0001

Values are mean ± standard deviation where appropriate. FIM-T: FIM-total, FIM-M: FIM-motor, FIM-C:

FIM-cognitive.

3-4 運動 FIM 利得あるいは運動 FIM 効率の多変量解析

運動 FIM 利得（運動 FIM 効率）の非改善を目的変数とした多重ロジスティック回帰分析の結果を Table 4 に示した。運動 FIM 利得（運動 FIM 効率）の非改善と有意に関連していた因子は、てんかんの合併、入院時服用薬剤数であった。

Table 4 Result of multilogistic regression analysis for non-improvement of rehabilitation outcome.

Factor (unit)	Crude OR	95% CI	<i>p</i> value	Adjusted OR	95% CI	<i>p</i> value
Epilepsy	2.375	1.082–5.534	0.0308	2.528	1.111–6.149	0.0269
No. of drugs on admission	1.119	1.002–1.255	0.0451	1.129	1.006–1.273	0.0393
Age (y)	1.024	0.944–1.049	0.1297			
Length of stay (d)	1.002	0.997–1.006	0.4310			
Days from stroke onset to admission (d)	0.999	0.998–1.002	0.8028			
Alb (g/dL)	0.939	0.519–1.695	0.8332			
FIM-M on admission (points)	1.005	0.994–1.017	0.3673			

CI: confidence interval, FIM-M: FIM-motor, OR: odds ratio.

3-5 入院時服用薬剤数のカットオフ値の検討

運動 FIM 利得（運動 FIM 効率）の非改善に関連した入院時服用薬剤数のカットオフ値を ROC 曲線から算出した結果、5 剤であった（Fig. 1）。したがって、本研究では 5 剤以上をポリファーマシーと定義することとした。

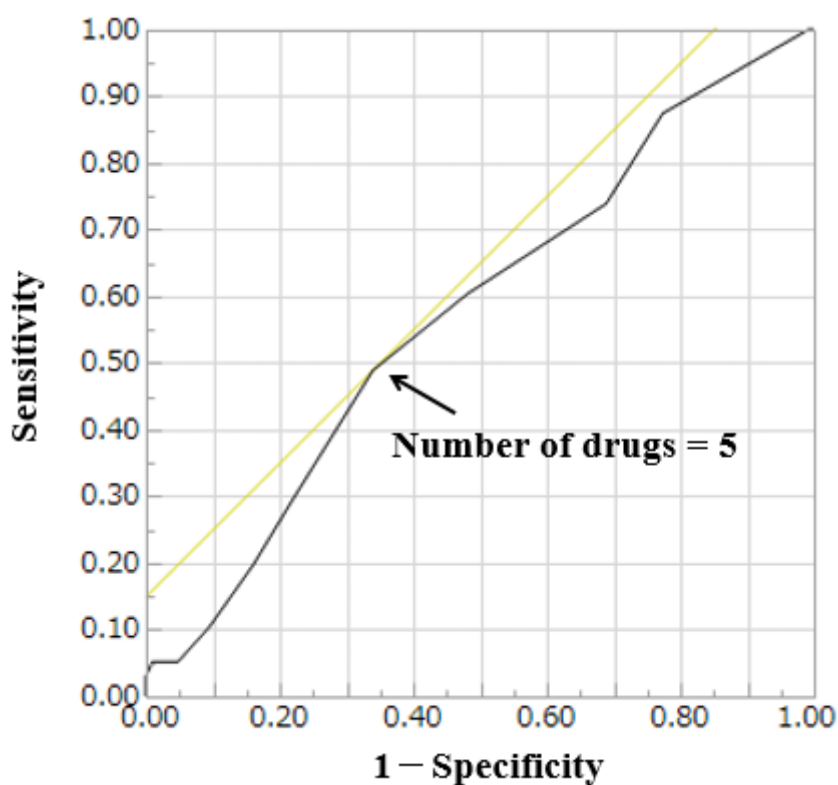


Fig. 1 Receiver-operating curves to define optimal cut-off value of number of drugs in relation to non improvement of FIM-M gain (FIM-M efficiency). Area under the curve was 0.543, optimal cut-off of the number of drugs was five (sensitivity = 46.9% and specificity = 62.8%).

FIM-M: FIM-motor

3-6 ポリファーマシーになり易い薬剤の検討

入院時服用薬剤数が 5 剤以上であるポリファーマシー群と 5 剤未満である非ポリファーマシー群の各薬剤の割合を Table 5 に示した。その結果、降圧薬および抗糖尿病薬が非ポリファーマシー群と比較してポリファーマシー群で有意に多かった。

Table 5 Drugs in regard to polypharmacy.

Characteristic	All patients (n=210)	Polypharmacy group (n=86)	Non- polypharmacy group (n=124)	<i>p</i> value
Drugs <i>n</i> , (%)				
Antihypertensive drug	135 (64.3)	65 (75.6)	70 (56.5)	0.0044
Antidiabetic drug	40 (19.1)	22 (25.6)	18 (14.5)	0.0446
Antihyperlipidemic drug	56 (26.7)	27 (31.4)	29 (23.4)	0.1969
Antiparkinsonian drug	19 (9.1)	9 (10.5)	10 (8.1)	0.5509
Antidementia drug	10 (4.8)	6 (7.0)	4 (3.2)	0.2094
Antiepileptic drug	38 (18.1)	19 (22.1)	19 (15.3)	0.2101
Osteoporosis drug	5 (2.4)	4 (4.7)	1 (0.8)	0.0723
Antidepressant drug/Antianxiety drug	16 (7.6)	6 (7.0)	10 (8.1)	0.7702
Sedative-hypnotic drug	45 (21.4)	19 (22.1)	26 (21.0)	0.8451
NSAIDs	20 (9.5)	9 (10.5)	11 (8.9)	0.6988
H ₂ -blocker	43 (20.5)	18 (20.9)	25 (20.1)	0.8920
PPI	72 (34.3)	30 (34.9)	42 (33.9)	0.8792
Antibiotics	6 (2.9)	4 (4.7)	2 (1.6)	0.1937
Antiarrhythmic drug	19 (9.1)	11 (12.8)	8 (6.5)	0.1153
Anticoagulant drug/Antiplatelet drug	109 (51.9)	44 (51.2)	65 (52.4)	0.8578
Digitalis preparation	14 (6.7)	4 (4.7)	10 (8.1)	0.3295

We defined the use of five or more drugs as polypharmacy. NSAIDs: nonsteroidal anti-inflammatory drug, PPI: proton pump inhibitor.

3-7 ポリファーマシーの有無を目的変数とした多変量解析

各薬剤におけるポリファーマシーの有無を目的変数とした多重ロジスティック回帰分析の結果を Table 6 に示した。その結果、降圧薬および抗糖尿病薬は、各々、ポリファーマシーとなるリスクをおよそ 2.9 倍および 2.7 倍有意にリスクを高めた。

Table 6 Result of multilogistic regression analysis for polypharmacy.

Factor	Crude OR	95% CI	<i>p</i> value	Adjusted OR	95% CI	<i>p</i> value
Drugs						
Antihypertensive drug	2.388	1.3164–4.4452	0.0040	2.921	1.5410–5.7487	0.0009
Antidiabetic drug	2.024	1.0117–4.0995	0.0463	2.721	1.2809–5.9362	0.0091
Antiepileptic drug	1.567	0.7711–3.1893	0.2130			
Antiparkinsonian drug	1.332	0.5074–3.4548	0.5533			
Antidementia drug	2.250	0.6233–9.0345	0.2142			
Antihyperlipidemic drug	1.499	0.8074–2.7828	0.1988			
Osteoporosis drug	2.976	0.5674–21.8134	0.1977			
Antidepressant drug/Antianxiety drug	0.855	0.2811–2.3979	0.7692			
Sedative-hypnotic drug	1.068	0.5426–2.0780	0.8452			
NSAIDs	1.201	0.4637–3.0372	0.6999			
H ₂ -blocker	1.048	0.5253–2.0309	0.8921			
PPI	1.046	0.5839–1.8631	0.8792			
Antibiotics	2.976	0.5674–21.8134	0.1977			
Antiarrhythmic drug	2.127	0.8231–5.7260	0.1189			
Anticoagulant drug/antiplatelet drug	0.951	0.5479–1.6505	0.8578			
Digitalis preparation	0.556	0.1485–1.7260	0.3197			

NSAIDs: nonsteroidal anti-inflammatory drug, PPI: proton pump inhibitor, OR: odds ratio, CI: confidence interval.

3-8 脳卒中サブタイプ別における患者背景の比較

サブ解析として、脳卒中タイプ（脳梗塞、脳出血、くも膜下出血）別における患者背景を比較した。その結果、3群間において、年齢、発症から入院までの日数、合併症として高血圧症、2型糖尿病、てんかん、脂質異常症、入院時服用薬剤数、ハイリスク薬服用の有無、SCr、eGFR に有意な違いが認められた（Table 7）。

Table 7 Demographic and clinical characteristics among stroke subtype.

Characteristic (unit)	Cerebral infarction (n = 127)	Cerebral hemorrhage (n = 65)	Subarachnoid hemorrhage (n = 18)	<i>p</i> value
Gender (male) <i>n</i> , (%)	62 (48.8)	32 (49.2)	32 (49.2)	0.2270
Age (y)	77.6 ± 9.6	73.1 ± 11.6	71.3 ± 9.8	0.0047
Body weight (kg)	52.6 ± 12.1	51.0 ± 13.3	46.3 ± 6.7	0.3344
Length of stay (d)	118.2 ± 62.4	118.8 ± 61.4	147.3 ± 54.0	0.1107
Days from stroke onset to admission (d)	45.5 ± 56.7	52.8 ± 81.4	79.5 ± 47.3	0.0003
Complication <i>n</i> , (%)				
Parkinson disease	2 (1.6)	0 (0)	1 (5.6)	0.2807
Hypertension	77 (60.6)	53 (81.5)	7 (38.9)	0.0008
Type 2 diabetes mellitus	35 (27.6)	7 (10.8)	1 (5.6)	0.0063
Epilepsy	11 (8.7)	13 (20)	7 (38.9)	0.0012
Dyslipidemia	31 (24.4)	8 (12.3)	1 (5.6)	0.0406
No. of drugs (on admission)	4.4 ± 2.6	3.8 ± 2.3	2.8 ± 1.6	0.0205
No. of drugs (on discharge)	6.3 ± 2.8	5.8 ± 2.8	4.9 ± 3.1	0.0937
High Risk drugs <i>n</i> , (%)	110 (87.1)	42 (64.6)	14 (77.8)	0.0001
SCr (mg/dL)	0.84 ± 0.35	0.72 ± 0.27	0.52 ± 0.20	<.0001
eGFR (mL/min/1.73m ²)	67.9 ± 22.2	74.7 ± 21.1	87.5 ± 14.8	0.0004
WBC (×10 ³ /μL)	6.2 ± 1.9	8.2 ± 9.4	6.5 ± 2.0	0.3975
Alb (g/dL)	3.5 ± 0.5	3.6 ± 0.4	3.4 ± 0.4	0.1660
T-Cho (mg/dL)	172.7 ± 32.8	180.0 ± 38.6	198.4 ± 29.2	0.1084

Values are mean ± standard deviation where appropriate.

3-9 脳卒中サブタイプ別における FIM の比較

サブ解析として、脳卒中タイプ（脳梗塞、脳出血、くも膜下出血）別における入退院時の FIM、FIM 利得および FIM 効率を比較した。その結果、3 群間において入院時の合計 FIM および運動 FIM に有意な違いが認められた (Table 8)。

Table 8 Comparison of FIM at admission and discharge, FIM gain, and FIM efficiency among stroke subtype.

Characteristic (unit)	Cerebral infarction (n = 127)	Cerebral hemorrhage (n = 65)	Subarachnoid hemorrhage (n = 18)	<i>p</i> value
FIM at admission (points)				
FIM-T	53.3 ± 30.6	54.4 ± 32.9	33.1 ± 15.3	0.0383
FIM-M	36.8 ± 23.4	38.2 ± 24.9	21.0 ± 9.5	0.0332
FIM-C	16.9 ± 9.3	17.1 ± 9.9	13.5 ± 8.8	0.2940
FIM at discharge (points)				
FIM-T	63.5 ± 36.4	65.2 ± 35.1	46.4 ± 30.8	0.1485
FIM-M	44.5 ± 27.7	47.7 ± 27.4	30.4 ± 23.1	0.0673
FIM-C	19.7 ± 11.3	20.1 ± 11.4	14.7 ± 9.2	0.1417
FIM gain (points)				
FIM-T	10.9 ± 18.4	14.7 ± 24.3	13.3 ± 23.5	0.4654
FIM-M	8.2 ± 16.0	12.3 ± 18.2	9.4 ± 19.2	0.2438
FIM-C	2.9 ± 6.6	4.1 ± 7.0	1.2 ± 9.3	0.6527
FIM efficiency (points/day)				
FIM-T	0.11 ± 0.22	0.15 ± 0.28	0.11 ± 0.26	0.5742
FIM-M	0.21 ± 0.44	0.27 ± 0.50	0.16 ± 0.32	0.5701
FIM-C	0.03 ± 0.12	0.04 ± 0.07	0.01 ± 0.09	0.5945

Values are mean ± standard deviation where appropriate. FIM-T: FIM-total, FIM-M: FIM-motor, FIM-C: FIM-cognitive.

4. 考 察

本研究の結果として最も重要なことは、リハによる ADL の改善が困難となる要因に、てんかんの合併、入院時服用薬剤数（5 剤以上）が関連していたことである。また、降圧薬および抗糖尿病薬は、ポリファーマシーとなるリスクを各々、およそ 2.9 倍、2.7 倍有意に高めることが明らかとなった。これまでリハのアウトカムと薬剤との関連を示した報告はほとんどない。本研究で得られた知見から、リハのアウトカムを最大限に高めるためには、薬剤の減量や中止を検討する必要性が示唆された。そのためには、回リハ病棟においても薬剤師の介入が必須であると考えられるため、本研究結果は、その介入の必要性を示す根拠になり得る。

ポリファーマシーは、活動制限を悪化させる可能性があり、地域在宅高齢者のポリファーマシーと健康アウトカムの関連をみた系統的レビューでは、ポリファーマシー（5 剤以上）は転倒、身体機能、認知機能との関連性が認められている²³⁾。また、地域在宅高齢者でポリファーマシー（5 剤以上）を有している場合には、歩行速度の低下と関連していた。さらに、性別、年齢、併存疾患および身体活動などの交絡因子を調整した多変量解析を行っても、ポリファーマシー（5 剤以上）は、筋肉量の減少と関連していたことが報告されている²⁴⁾。本研究においても、運動に関する ADL の改善に制限をもたらすカットオフ値が

5 剤以上の内服であったことから、ポリファーマシー群の患者は活動制限を悪化させていた可能性が考えられる。したがって、リハのアウトカムを最大限に発揮させるためには、できる限りポリファーマシーを改善することが望ましいと考える。

本研究の結果から、降圧薬や抗糖尿病薬はポリファーマシーとなる原因薬剤としての可能性が明らかとなった。高血圧症患者における血圧管理は一般的に作用機序の異なる複数の降圧薬が併用されることが多い。本研究においても高血圧症合併患者の入院時服用薬剤数は非合併患者と比較しておよそ1.3剤有意に多かった (4.6 ± 2.6 vs 3.3 ± 2.3 , $p = 0.0011$)。したがって、降圧薬がポリファーマシーになり易い理由も、この降圧治療の実態を反映していると考ええる。ポリファーマシー対策として、血圧に対しては生活習慣の見直しは有用であると考えられる。それは、高齢者高血圧症患者は一般に食塩感受性が高い²⁵⁾報告があり、減塩を1g/日行うごとに収縮期血圧として約1 mmHgの降圧が期待できるとするメタ解析がある²⁶⁾ことから、減塩目標である6g/未満²⁷⁾を達成出来なくても食塩摂取量を減らした分だけ降圧が期待できるためである。また、配合剤はアドヒアランスを高める²⁸⁾ことによって、それぞれの単剤の併用よりも降圧効果に優れ、ポリファーマシーの高齢者にとっては有用性が高いと考えられる。さらに、高血圧症治療ガイドライン2014では高齢者高血圧症の降圧目標は140/90 mmHg未満、

75歳以上の高齢者の降圧目標は150/90 mmHgと定めている²⁷⁾ことから、特に虚弱な高血圧症患者に対しては、必要以上に過度に降圧されている場合は、減薬あるいは減量を考慮するべきであると考ええる。

糖尿病合併患者の入院時服用薬剤数は非合併患者と比較しておよそ1.1剤有意に多かった (4.9 ± 2.6 vs 3.8 ± 2.6 , $p = 0.0459$)。メトホルミンと比較して、SU薬やチアゾリジン系薬、 α -グルコシダーゼ阻害薬の単剤療法は、ヘモグロビンA1c (HbA1c) 低下度が低いことが報告されている²⁹⁾ことから、2型糖尿病患者に対して初期治療に対する薬剤の選択がポリファーマシーと潜在的に関連していることが考えられる。また、Phungらはメトホルミン単剤よりもメトホルミンとの併用療法の方がHbA1c低下率が高く、また早期に目標値であるHbA1c7%未満に到達した割合も高かったと報告しており、早期からの併用療法の有用性がシステマティックレビューとメタ解析で報告されている³⁰⁾。したがって、糖尿病薬がポリファーマシーになり易い要因は、これらの報告で指摘されている薬剤の選択や治療方法が起因している可能性が考えられる。

高齢者糖尿病では一般的に重症低血糖を来しやすい。国際糖尿病連合 (IDF) は、高齢者糖尿病の血糖コントロール目標を高齢者の認知機能によって層別化して設定している。いずれもHbA1c7%前半とし、より高い値でのコントロールを許容している。日本糖尿病学会においても、重症低血糖が危惧される薬剤を

使用している患者には、ADLや認知機能の程度に応じて目標HbA1cに下限値を設けた。このようなことから、高齢者糖尿病においても必要以上にHbA1cが低下している場合は、減薬あるいは減量を考慮すべきである。また、高齢者糖尿病患者では、低血糖のリスクの少ない治療法が好ましいため、DPP-4阻害薬や α -グルコシダーゼ阻害薬、ADLおよび認知機能が低下していない患者では持効型インスリン製剤などは良い適用と考える。さらに、これらを組み合わせた、経口薬を併用した持効型インスリン治療（BOT）もポリファーマシー解決の手段としては有益となる可能性が考えられる。

てんかん患者には、記憶、言語、注意・集中、精神運動速度、遂行機能などさまざまな認知機能領域での障害が生じている。これらの認知機能障害には、てんかんの病因、てんかん発作、抗てんかん薬など多要因が関与している^{31,32}。本研究においても、てんかんを合併している患者では非合併患者と比較して運動FIM利得および運動FIM効率が有意に低値を示したことから、てんかんの病因・発作あるいは抗てんかん薬がリハのアウトカムに潜在的に影響している可能性が推察された。Suzukiらは抗てんかん薬の調整と作業療法士によるリハが、てんかん患者の認知機能障害に有効であると報告している³³ため、薬剤師としては抗てんかん薬の用量や薬物間相互作用などを患者の全身状態を評価しながら慎重に検討する必要があると考える。

脳卒中治療において重要視されている抗凝固薬や抗血小板薬は、対象患者の
およそ50%に投与されていた（Table 5）。これらの薬剤は、ポリファーマシー群
および非ポリファーマシー群間で処方数に有意な違いは認められなかったことか
ら、リハのアウトカムに影響を及ぼす可能性は低いと考えられた。

本研究の限界として、第1に本研究の対象患者には、予定していたプログラム
通りにリハを行えた患者と行えていなかった患者が含まれている。また、患者
個々におけるリハのプログラム内容の妥当性を考慮していない。したがって、
これらのことが本研究結果に影響を及ぼす可能性が考えられる。第2に、てんか
ん発作、てんかんの病因、てんかん罹病期間などが認知機能障害との関連性が
示されている³¹⁻³³⁾が、これらの要因は考慮していない。第3に改善群と非改善の
定義付けが臨床的に妥当であるか否かを再評価する必要がある。第4に脳卒中の
重症度については考慮していない。最後に患者の栄養状態とリハのアウトカム
との関連性が指摘されている³⁴⁾が、本研究はレトロスペクティブ研究であるため、
十分な調査を行うことができなかった。したがって、脳卒中の重症度や患者の
栄養状態が本研究結果に影響を及ぼしている可能性が考えられるが、入院時FIM
を交絡因子として調整しており、改善群および非改善群の両群間でFIMあるいは
Albに有意差が認められなかったことから、本研究の結果に及ぼす影響は小さい
と考える。また、サブ解析として、脳卒中のサブタイプ別に患者背景やFIMを比

較したが、アウトカムである運動FIM利得および運動FIM効率には、3群間で有意な違いが認められなかったことから、脳卒中サブタイプが本研究結果に及ぼす影響は小さいと考える。

以上、リハのアウトカムを妨げている要因にポリファーマシーおよびてんかんの合併が関連している可能性が示された。このことは、回リハ病棟において薬剤師が介入し、患者個別のアウトカムの達成に応じられるように処方 of 適正化に向けて努めていく必要性を示唆するものと考ええる。

5. 小 括

本章では、リハによる ADL の改善が困難となる要因に主にてんかんの合併および入院時服用薬剤数が 5 剤以上であることが関連している可能性を明らかにした。また、降圧薬および抗糖尿病薬は、ポリファーマシーとなるリスクを有意に高めることを示した。リハのアウトカムと薬剤との関連を示した報告はほとんどないため、本研究で得られた知見は、今後、回リハ病棟で薬剤師が病棟活動を行う必要性の根拠となり、その際に処方^の適正化やポリファーマシーの是正など行う上で有用であると考えられるが、今後は、コホート研究などによりさらなる検証が必要であると考ええる。

第2章 回復期リハビリテーション病棟において CKD 合併脳卒中患者のポリファーマシーがリハビリテーションのアウトカムに与える影響

1. 緒言

脳卒中は、発症後に適切な処置により一命をとりとめても、言語障害や運動障害などの神経障害、失語や記憶障害などの高次機能障害を起こすなど、何らかの後遺症が残る場合がある。このようなケースにおいて、集中的にリハを行い、後遺症による ADL の低下を改善し、患者をよりスムーズに社会復帰へと導くことがリハ病棟の役割であり、脳卒中の有病者数増加が予測されているなかで、その需要と期待は高まっていくと考えられる。

脳卒中ガイドライン 2015 および国内外の疫学研究^{16, 35-37)}から、脳卒中発症の危険因子の一つとして慢性腎臓病 (CKD) が挙げられている。本邦では、65 歳以上の男性の 30%、女性の 40% が CKD 患者であるとの報告もあり³⁸⁾、全 CKD 患者も年々増加し続け、2009 年時点で、わが国の CKD 患者数はおよそ 1,330 万人と推定されている³⁹⁾。CKD の発症および進行には高血圧症や脂質異常症、糖尿病などの生活習慣病が大きく関与しており、その発症は末期腎不全だけでなく心筋梗塞や脳卒中など、冠動脈疾患の危険因子であると報告されている^{35, 40)} ため、その管理は極めて重要である。また、多施設共同脳卒中データベースで

ある Fukuoka Stroke Registry のデータを用いた研究では、脳卒中で入院した患者の 32.1% が CKD を合併していることが報告されている⁴¹⁾。これら CKD 合併患者では、非合併患者と比較して、脳卒中発症時の神経症状が重症で、発症後の機能回復が不良であり症状増悪例が多いことが報告されている。これらの要因には、蛋白尿や eGFR の低下が関連している可能性が示唆されている⁴²⁾が、服用薬剤も関連している可能性が考えられる。すなわち、CKD では、それ自体の症状緩和の薬剤だけでなく、心血管疾患、高尿酸血症、腎性貧血、二次性副甲状腺機能亢進症、尿毒症など合併症が多いため、その発症予防あるいは症状進行の抑制のために多くの薬剤を内服する機会が多いことから、これらの薬剤による薬物間相互作用や副作用が発現しやすくなる。また、腎排泄型薬剤を服用している場合には、投与量によっては過剰投与になる場合もあるため、副作用の発現リスクがより高まる。したがって、これらのことがリハによる ADL の改善を妨げる可能性が考えられる。これまで、脳卒中の病型や栄養サポートチームの介入が ADL の評価指標である FIM に与える影響を検討した報告はあるものの^{43,44)}、服用薬剤が FIM に与える影響を検討した報告はほとんどない。そこで、本研究では、CKD 合併脳卒中患者を対象に、服用薬剤や臨床検査値など患者背景と FIM との関連性について検討を行った。

2. 方 法

2-1 対象患者の選定

第 1 章の結果に基づき入院時服用薬剤数が 5 剤以上であった群をポリファーマシー（5 剤以上）群、5 剤未満群を非ポリファーマシー（5 剤未満）群と定義した。しかし、先行研究⁷⁾では、6 剤以上をポリファーマシーと定義している報告もあることから、入院時に服用薬剤数が 6 剤以上群と 6 剤未満群についても検討し、ポリファーマシー（6 剤以上）群、非ポリファーマシー（6 剤未満）群とも定義した。対象患者として 2013 年 1 月から 2014 年 7 月までの期間でさがみりハビリテーション病院を退院した CKD 合併脳卒中患者を調査した。本章の研究デザインは、後方視的コホート研究であり、除外基準は、入院時 FIM が高い患者（入院時合計 FIM が 110～126 点）⁴⁵⁾、心不全合併患者、うつ病合併患者、および統合失調症合併患者^{46, 47)}とした。これらの患者を除外した理由は、入院時 FIM が高い患者は天井効果により ADL の改善が得られにくいとされていること、心不全合併患者は NYHA 心機能分類において、その重症度の程度によって運動を制限される場合があるとされていること、ならびにうつ病および統合失調症を合併している患者は、その既往によりリハが滞り、定型通りにリハが遂行できず FIM が向上しないとの報告があるためである。また、入院時 FIM で両群間のマッチングを行い、マッチングしなかった患者も除外した。マッチング

は、両群間の入院時 FIM の分布層が均等になるように乱数表を作成し無作為に抽出することで行った。なお、CKD ステージは 1~4 を調査対象とした。

2-2. 調査項目

調査項目は、患者背景として性別、年齢、BMI、発症から入院までの日数、在院日数、入院時服用薬剤数、合併症数、既往歴（高血圧症、糖尿病、脂質異常症、心血管疾患、認知症、てんかん）、入退院時 FIM（合計、運動、認知）、FIM 利得、FIM 効率、FIM effectiveness（それぞれ、合計、運動、認知）とした。臨床検査所見は、Alb、SCr、クレアチニンクリアランス（CCr）、eGFR、HbA1c、空腹時血糖値（FPG）、T-Cho、リンパ球数（TLC）、白血球数（WBC）とし、臨床検査所見はすべて回りハ病棟入院時のデータを使用した。服用薬剤の項目は、降圧薬、抗糖尿病薬、脂質異常症治療薬、骨粗鬆症治療薬、抗てんかん薬、認知症治療薬、抗不安薬、催眠・鎮静薬、抗血小板薬・抗凝固薬とし、入院時にこれらの薬剤を服用している人数を調査した。

2-3 アウトカムの測定

本研究では ADL の評価法として、第 1 章と同様に FIM を用いて評価し、プライマリーアウトカムを、運動 FIM 利得、運動 FIM 効率および運動 FIM effectiveness

とした。セカンダリーアウトカムとして、認知 FIM 利得、認知 FIM 効率および認知 FIM effectiveness、合計 FIM 利得、合計 FIM 効率および合計 FIM effectiveness とした。なお、FIM の採点には、第 1 章と同様のチームで協議し採点した。また、リハの内容も第 1 章と同様に行った。

2-4 統計処理

2 群間の数量データの比較には Shapiro-Wilk W -検定を行い、正規分布を示す場合には Student- t 検定を用いた。2 群間の数量データが正規分布を示さない場合には Mann-Whitney U 検定を用いた。カテゴリーデータの比較には、 χ^2 検定およびフィッシャーの直接確率計算法を用いた。患者背景、臨床検査値および服用薬剤とポリファーマシーとの関連性を調査するために、服用薬剤数がポリファーマシー（5 剤以上）の有無あるいはポリファーマシー（6 剤以上）の有無を目的変数とした多重ロジスティック回帰分析をアウトカム毎に行った。説明変数には単変量解析結果を基に運動 FIM 利得または運動 FIM 効率または運動 FIM effectiveness、糖尿病を選択した。また、加齢に伴い服用薬剤数が増加する報告があるため⁴⁸⁾、年齢も説明変数に加えた。多重ロジスティック回帰分析を行う際には、Spearman の相関係数で、因子間に内部相関 ($p < 0.01$) がないことを確認した。なお、各検定における有意水準は $p < 0.05$ とした。統計解析には、

JMP[®]Pro12 (SAS Institute Inc.) 統計的分析ソフトウェアを用いて行った。

2-5 倫理規定

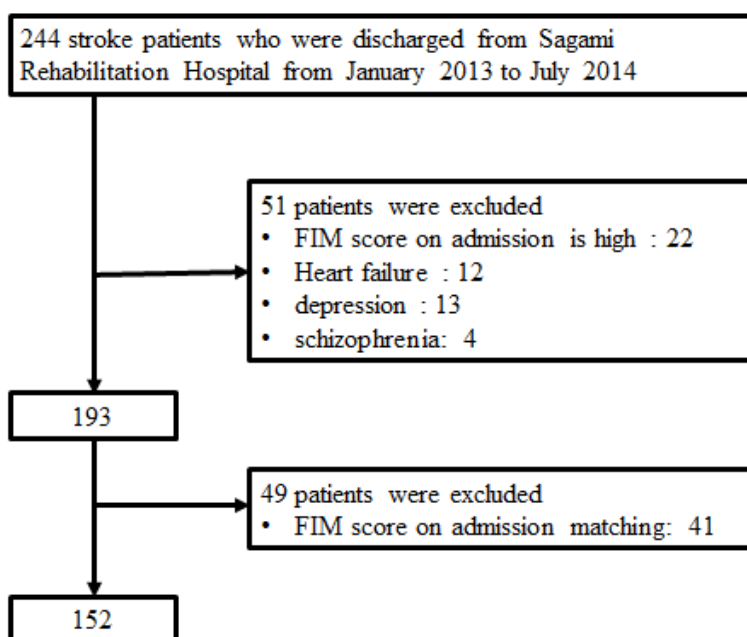
本研究は、さがみりハビリテーション病院倫理委員会(承認番号: SRH-27-01) および日本大学薬学部倫理委員会(承認番号: 14-008)において承認を得て実施した。またヘルシンキ宣言の精神を遵守し、「臨床研究に関する倫理指針」の内容に十分留意して実施した。本研究は電子カルテによる後方視的な観察研究であり、個人に対し不利益はない。

3. 結 果

3-1 対象患者

観察期間中にさがみりハビリテーション病院を退院した CKD 合併脳卒中患者のべ 244 名のうち、入院時 FIM が軽度な患者 22 名、心不全合併患者 12 名、うつ病合併患者 13 名、統合失調症合併患者 4 名を除外した。さらに、入院時 FIM でポリファーマシー（5 剤以上）群と非ポリファーマシー（5 剤未満）群およびポリファーマシー（6 剤以上）群と非ポリファーマシー（6 剤未満）群のそれぞれの両群間をマッチングさせるため、各々、41 名および 49 名を除外し、最終的に 152 名と 144 名を本研究の対象患者とした（Fig. 2A、Fig. 2B）。

A)



B)

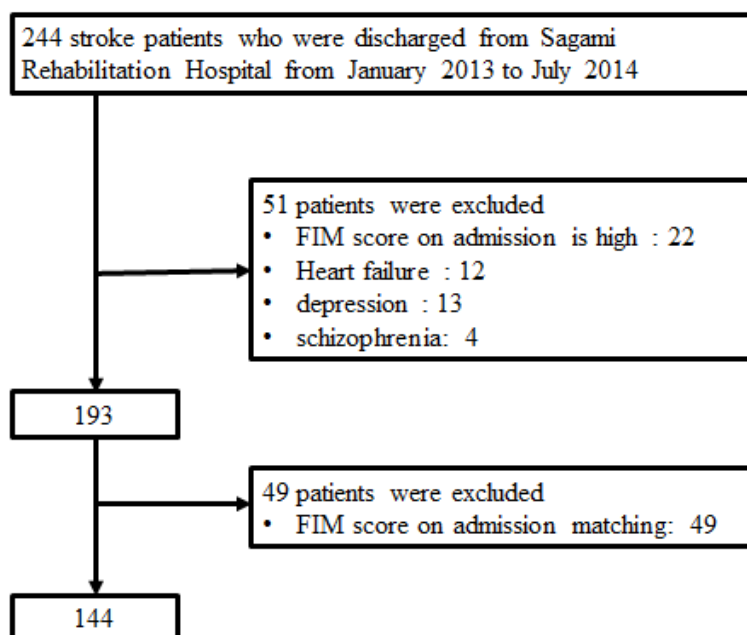


Fig. 2 Flow chart of the subject selection process.

A) Polypharmacy (5 drugs or more) group and non-polypharmacy (less than 5 drugs) group

B) Polypharmacy (6 drugs or more) group and non-polypharmacy (less than 6 drugs) group

3-2 患者背景の比較

ポリファーマシー（5 剤以上）群と非ポリファーマシー（5 剤未満）群、ポリファーマシー（6 剤以上）群と非ポリファーマシー（6 剤未満）群の患者背景の比較を Table 9 に示した。ポリファーマシー（5 剤以上）群と非ポリファーマシー（5 剤未満）群の比較では、入院時服用薬剤数、合併症数、糖尿病および認知症の既往が非ポリファーマシー（5 剤未満）群と比較してポリファーマシー（5 剤以上）群で有意に高値を示した（Table 9A）。ポリファーマシー（6 剤以上）群と非ポリファーマシー（6 剤未満）群の比較では、性別、入院時服用薬剤数、合併症数、糖尿病および認知症の既往が非ポリファーマシー（6 剤未満）群と比較してポリファーマシー（6 剤以上）群で有意に高値を示した（Table 9B）。

Table 9 Comparison of patient background characteristic data.**A) Comparison between Polypharmacy (5 drugs or more) group and Non-polypharmacy (less than 5 drugs) group**

Characteristic	All patients (n = 152)	5 drugs or more group (n = 78)	Less than 5 drugs group (n = 74)	<i>p</i> value
Gender, Females <i>n</i> , (%)	68 (44.7)	34 (43.6)	34 (46)	0.7703
Age (y)	72.1 ± 10.6	74.1 ± 9.3	70.1 ± 11.7	0.1318
BMI (kg/m ²)	21.4 ± 3.8	21.7 ± 3.9	21.0 ± 3.7	0.2478
No. of days from the onset of stroke to admission (d)	48.7 ± 52.8	45.2 ± 25.1	51.9 ± 71.2	0.2170
Length of stay (d)	119.0 ± 51.3	116.9 ± 50.6	120.5 ± 52.1	0.6946
No. of drugs upon admission	5.0 ± 2.6	6.9 ± 2.1	3.0 ± 1.0	< .0001
No. of complications	2.8 ± 1.8	3.3 ± 1.8	2.4 ± 1.6	0.0010
Medical history <i>n</i> , (%)				
Hypertension	122 (80.3)	66 (84.6)	56 (75.7)	0.1663
Diabetes mellitus	39 (25.7)	30 (38.5)	9 (12.2)	0.0002
Dyslipidemia	36 (23.7)	22 (28.2)	14 (18.9)	0.0673
Cardiovascular disease	46 (30.3)	26 (33.3)	20 (27)	0.3976
Dementia	21 (13.8)	15 (19.2)	6 (8.1)	0.0470
Epilepsy	16 (10.5)	7 (9)	9 (12.1)	0.5221

Values are mean ± standard deviation where appropriate.

B) Comparison between Polypharmacy (6 drugs or more) group and Non-polypharmacy (less than 6 drugs) group

Characteristic	All patients (n = 144)	6 drugs or more group (n = 48)	Less than 6 drugs group (n = 96)	<i>p</i> value
Gender, Females <i>n</i> , (%)	70 (48.6)	29 (60.4)	41 (42.7)	0.0450
Age (y)	70.9 ± 10.2	72.7 ± 10.1	70.0 ± 10.2	0.1475
BMI (kg/m ²)	21.4 ± 3.8	21.8 ± 3.8	21.2 ± 3.8	0.3895
No. of days from the onset of stroke to admission (d)	44.3 ± 25.7	46.0 ± 18.0	43.1 ± 28.7	0.4542
Length of stay (d)	123.9 ± 46.6	123.7 ± 45.2	123.9 ± 47.5	0.9789
No. of drugs upon admission	4.9 ± 2.7	7.8 ± 2.2	3.4 ± 1.2	< 0.0001
No. of complications	3.0 ± 2.0	3.8 ± 2.1	2.7 ± 1.8	0.0011
Medical history <i>n</i> , (%)				
Hypertension	119 (82.6)	40 (83.3)	79 (82.3)	0.8764
Diabetes mellitus	40 (27.8)	20 (41.7)	20 (20.8)	0.0085
Dyslipidemia	36 (25.0)	15 (31.2)	21 (21.9)	0.2207
Cardiovascular disease	40 (27.8)	15 (31.3)	25 (26.0)	0.5107
Dementia	20 (13.9)	12 (25.0)	8 (8.3)	0.0064
Epilepsy	16 (11.1)	7 (14.6)	9 (9.4)	0.3485

Values are mean ± standard deviation where appropriate.

3-3 入退院時における FIM の比較

ポリファーマシー（5 剤以上）群と非ポリファーマシー（5 剤未満）群、ポリファーマシー（6 剤以上）群と非ポリファーマシー（6 剤未満）群の入退院時における FIM の比較を Table 10 に示した。ポリファーマシー（5 剤以上）群と非ポリファーマシー（5 剤未満）群の比較では、入退院時の FIM に有意な違いは認められなかった（Table 10A）。ポリファーマシー（6 剤以上）群と非ポリファーマシー（6 剤未満）群の比較においては、退院時 FIM（合計、認知）が非ポリファーマシー（6 剤未満）群と比較してポリファーマシー（6 剤以上）群で有意に低値を示した（Table 10B）。

Table 10 Comparison of FIM score upon admission and at the time of discharge.**A) Comparison of FIM score upon admission and at the time of discharge between Polypharmacy (5 drugs or more) group and Non-polypharmacy (less than 5 drugs) group**

Characteristic	All patients (n = 152)	5 drugs or more group (n = 78)	Less than 5 drugs group (n = 74)	<i>p</i> value
FIM score on admission (points)				
Total	61.8 ± 27.3	62.7 ± 27.1	61.3 ± 27.7	0.7837
Motor	40.3 ± 20.7	41.7 ± 20.6	39.3 ± 20.8	0.5369
Cognitive	21.9 ± 8.5	22.2 ± 8.2	21.7 ± 8.8	0.8223
FIM score at discharge (points)				
Total	80.7 ± 31.7	78.5 ± 32.3	83.3 ± 31.1	0.2794
Motor	55.3 ± 24.8	54.1 ± 25.2	56.9 ± 24.4	0.4618
Cognitive	25.5 ± 8.0	24.7 ± 8.1	26.3 ± 7.7	0.1634

Values are mean ± standard deviation where appropriate.

B) Comparison of FIM score upon admission and at the time of discharge between Polypharmacy (6 drugs or more) group and Non-polypharmacy (less than 6 drugs) group

Characteristic	All patients (n = 144)	6 drugs or more group (n = 48)	Less than 6 drugs group (n = 96)	<i>p</i> value
FIM score on admission (points)				
Total	63.5 ± 23.4	61.7 ± 22.1	64.4 ± 24.1	0.5167
Motor	40.2 ± 18.0	39.7 ± 17.1	40.4 ± 18.5	0.8346
Cognitive	23.4 ± 7.6	22.0 ± 7.3	24.1 ± 7.8	0.1276
FIM score at discharge (points)				
Total	87.4 ± 27.2	81.0 ± 29.6	90.5 ± 25.5	0.0471
Motor	60.4 ± 21.6	56.2 ± 22.9	62.4 ± 20.7	0.1017
Cognitive	27.1 ± 6.9	25.0 ± 7.7	28.1 ± 6.4	0.0119

Values are mean ± standard deviation where appropriate.

3-4 臨床検査値の比較

ポリファーマシー（5 剤以上）群と非ポリファーマシー（5 剤未満）群、ポリファーマシー（6 剤以上）群と非ポリファーマシー（6 剤未満）群の臨床検査値の比較を Table 11 に示した。ポリファーマシー（5 剤以上）群と非ポリファーマシー（5 剤未満）群では、HbA1c および FPG が非ポリファーマシー（5 剤未満）群と比較してポリファーマシー（5 剤以上）群で有意に高値を示した（Table 11A）。ポリファーマシー（6 剤以上）群と非ポリファーマシー（6 剤未満）群の比較では、FPG が非ポリファーマシー（6 剤未満）群と比較してポリファーマシー（6 剤以上）群で有意に高値を示した（Table 11B）。

Table 11 Comparison of laboratory data.**A) Comparison of laboratory data between Polypharmacy (5 drugs or more) group and Non-polypharmacy (less than 5 drugs) group**

Characteristic	All patients (n = 152)	5 drugs or more group (n = 78)	Less than 5 drugs group (n = 74)	<i>p</i> value
Alb (g/dL)	3.8 ± 0.5	3.8 ± 0.5	3.8 ± 0.4	0.8608
SCr (mg/dL)	0.7 ± 0.3	0.7 ± 0.3	0.6 ± 0.2	0.2188
Ccr (mL/min)	54.0 ± 20.8	53.3 ± 19.3	54.9 ± 22.8	0.8818
eGFR (mL/min/1.73m ²)	87.7 ± 39.4	81.8 ± 37.4	94.0 ± 41.0	0.0868
HbA1c (NGSP) (%)	6.1 ± 1.1	6.3 ± 1.2	5.8 ± 0.6	0.0373
FPG (mg/dL)	121.0 ± 36.7	129.2 ± 38.3	112.8 ± 33.3	0.0012
T-Cho (mg/dL)	177.3 ± 33.7	175.5 ± 33.3	178.4 ± 33.9	0.6841
TLC (×10 ³ /μL)	1.6 ± 0.6	1.6 ± 0.5	1.6 ± 0.6	0.9538
WBC (×10 ³ /μm)	6.3 ± 1.8	6.4 ± 2.1	6.2 ± 2.1	0.3748

Values are mean ± standard deviation where appropriate.

B) Comparison of laboratory data between Polypharmacy (6 drugs or more) group and Non-polypharmacy (less than 6 drugs) group

Characteristic	All patients (n = 144)	6 drugs or more group (n = 48)	Less than 6 drugs group (n = 96)	<i>p</i> value
Alb (g/dL)	3.8 ± 0.47	3.7 ± 0.5	3.8 ± 0.4	0.6261
SCr (mg/dL)	0.7 ± 0.3	0.7 ± 0.2	0.7 ± 0.3	0.8645
Ccr (mL/min)	52.0 ± 17.7	51.2 ± 19.6	52.4 ± 16.7	0.7503
eGFR (mL/min/1.73m ²)	78.3 ± 31.5	75.2 ± 29.2	80.4 ± 32.5	0.2622
HbA1c (NGSP) (%)	6.1 ± 1.1	6.3 ± 1.2	5.9 ± 0.9	0.0923
FPG (mg/dL)	124.8 ± 38.9	134.7 ± 39.0	119.8 ± 38.1	0.0295
T-Cho (mg/dL)	175.6 ± 35.0	173.1 ± 39.5	177.0 ± 3.3	0.5463
TLC (×10 ³ /μL)	1.5 ± 0.6	1.5 ± 0.5	1.5 ± 0.6	0.9251
WBC (×10 ³ /μm)	6.3 ± 1.9	6.3 ± 1.7	6.4 ± 1.9	0.8085

Values are mean ± standard deviation where appropriate.

3-5 入院時服用薬剤の比較

ポリファーマシー（5 剤以上）群と非ポリファーマシー（5 剤未満）群、ポリファーマシー（6 剤以上）群と非ポリファーマシー（6 剤未満）群の比較の入院時服用薬剤の比較を Table 12 に示した。ポリファーマシー（5 剤以上）群と非ポリファーマシー（5 剤未満）群の比較では、抗糖尿病薬および抗不安薬が非ポリファーマシー（5 剤未満）群と比較してポリファーマシー（5 剤以上）群で有意に高値を示した（Table 12A）。ポリファーマシー（6 剤以上）群と非ポリファーマシー（6 剤未満）群の比較においては、抗糖尿病薬、認知症治療薬および抗不安薬が非ポリファーマシー（6 剤未満）群と比較してポリファーマシー（6 剤以上）群で有意に高値を示した（Table 12B）。

Table 12 Comparison of drugs at admission.**A) Comparison of drugs at admission between Polypharmacy (5 drugs or more) group and Non-polypharmacy (less than 5 drugs) group**

Characteristic	All patients (n = 152)	5 drugs or more group (n = 78)	Less than 5 drugs group (n = 74)	<i>p</i> value
Drugs <i>n</i> , (%)				
Antihypertensive	109 (71.7)	59 (75.6)	50 (67.6)	0.3240
Antidiabetic	28 (18.4)	25 (32.1)	3 (4.1)	<.0001
Antidyslipidemic	54 (35.5)	32 (41)	22 (29.7)	0.0513
Bisphosphonate	3 (2)	3 (3.9)	0 (0)	0.0884
Antiepileptic	19 (12.5)	10 (12.8)	9 (12.2)	0.9024
Antidementia	9 (5.9)	7 (9)	2 (2.7)	0.1015
Anti-anxiety	7 (4.6)	7 (9)	0 (0)	0.0083
Hypnotic sedative	14 (9.2)	8 (10.3)	6 (8.1)	0.6471
Anticoagulant	52 (33.5)	29 (37.2)	22 (29.7)	0.1103
Antiplatelet drug				

B) Comparison of drugs at admission between Polypharmacy (6 drugs or more) group and Non-polypharmacy (less than 6 drugs) group

Characteristic	All patients (n = 144)	6 drugs or more group (n = 48)	Less than 6 drugs group (n = 96)	<i>p</i> value
Drugs <i>n</i> , (%)				
Antihypertensive	101 (70.1)	35 (72.9)	66 (68.8)	0.6065
Antidiabetic	25 (17.4)	16 (33.3)	9 (9.4)	0.0003
Antidyslipidemic	47 (32.6)	18 (37.5)	29 (30.2)	0.3790
Bisphosphonate	3 (2.1)	2 (4.2)	1 (1.0)	0.2158
Antiepileptic	16 (11.1)	8 (16.7)	8 (8.3)	0.1336
Antidementia	8 (5.6)	6 (12.5)	2 (2.1)	0.0101
Anti-anxiety	5 (3.5)	5 (10.4)	0 (0)	0.0013
Hypnotic sedative	14 (9.7)	5 (10.4)	9 (9.4)	0.8423
Anticoagulant	49 (34)	16 (33.3)	33 (34.4)	0.8785
Antiplatelet drug				

3-6 ポリファーマシーが関連する因子の多変量解析

調査対象となった全 152 名および 144 名においてポリファーマシー（5 剤以上）の有無あるいはポリファーマシー（6 剤以上）の有無を目的変数として 3 つのアウトカム各々について多重ロジスティック回帰分析を行った。その結果、年齢、糖尿病と運動 FIM 利得、運動 FIM 効率または運動 FIM effectiveness のいずれもが各々独立してポリファーマシー（5 剤以上）あるいはポリファーマシー（6 剤以上）と有意に関連していた（Table 13A、Table 13B）。

Table 13 Multiple logistic regression analysis of various factors associated with polypharmacy.

A) Various factors associated with polypharmacy (5 drugs or more)

Outcome: FIM-M gain

Characteristic	Adjusted odds ratio	95% CI	<i>p</i> value
FIM-M gain	0.9662	0.9366–0.9950	0.0212
Diabetes mellitus	5.6412	2.4301–14.2764	<.0001
Age	1.0406	1.0005–1.0798	0.0234

Outcome: FIM-M efficiency

Characteristic	Adjusted odds ratio	95% CI	<i>p</i> value
FIM-M efficiency	0.0096	0.0003–0.19853	0.0022
Diabetes mellitus	6.4140	2.6822–16.9620	<.0001
Age	1.0390	1.0033–1.0786	0.0317

Outcome: FIM-M effectiveness

Characteristic	Adjusted odds ratio	95% CI	<i>p</i> value
FIM-M effectiveness	0.2659	0.0734–0.9084	0.0344
Diabetes mellitus	5.8282	2.5090–14.7750	<.0001
Age	1.0363	1.0347–1.0755	0.0458

95% CI; 95% Confidence interval, FIM-M; FIM-motor

B) Various factors associated with polypharmacy (6 drugs or more)

Outcome: FIM-M gain

Characteristic	Adjusted odds ratio	95% CI	<i>p</i> value
FIM-M gain	0.9586	0.9291–0.9867	0.0036
Diabetes mellitus	3.8047	1.6665–9.0419	0.0014
Age	1.0549	1.0148–1.1008	0.0061

Outcome: FIM-M efficiency

Characteristic	Adjusted odds ratio	95% CI	<i>p</i> value
FIM-M efficiency	0.0078	0.0002–0.1717	0.0015
Diabetes mellitus	4.1131	1.7872–9.8729	0.0008
Age	1.0424	1.0025–1.0871	0.0366

Outcome: FIM-M effectiveness

Characteristic	Adjusted odds ratio	95% CI	<i>p</i> value
FIM-M effectiveness	0.1959	0.0519–0.6847	0.0103
Diabetes mellitus	3.5995	1.5938–8.4138	0.0020
Age	1.0481	1.0088–1.0928	0.0152

95% CI; 95% Confidence interval, FIM-M; FIM-motor

3-7 ポリファーマシーが運動 ADL に及ぼす影響

ポリファーマシー（5 剤以上）の有無あるいはポリファーマシー（6 剤以上）の有無が運動 FIM 利得、運動 FIM 効率および運動 FIM effectiveness に及ぼす影響を検討した。非ポリファーマシー（5 剤未満）群と比較してポリファーマシー（5 剤以上）群で運動 FIM 利得、運動 FIM 効率および運動 FIM effectiveness が有意に低値を示した（Table 14A）。また、ポリファーマシー（6 剤以上）の有無で同様に検討しても同じ結果であった（Table 14B）。

Table 14 Effect of polypharmacy on FIM-M gain, FIM-M efficiency, and FIM-M effectiveness.

A) 5 drugs or more

Outcome	5 drugs or more group (n = 78)	Less than 5 drugs group (n = 74)	<i>p</i> value
FIM-M gain	12 (2–20.5)	15.5 (8.5–27.5)	0.0214
FIM-M efficiency	0.10 (0.01–0.19)	0.15 (0.07–0.24)	0.0128
FIM-M effectiveness	0.40 (0.07–0.60)	0.47 (0.27–0.72)	0.0488

B) 6 drugs or more

Outcome	6 drugs or more group (n = 48)	Less than 6 drugs group (n = 96)	<i>p</i> value
FIM-M gain	17 (6.25–27)	20.5 (12–32)	0.0327
FIM-M efficiency	0.14 (0.06–0.21)	0.18 (0.09–0.27)	0.0140
FIM-M effectiveness	0.42 (0.16–0.71)	0.57 (0.35–0.79)	0.0204

We used the Mann-Whitney *U* test to compare FIM-M gain, FIM-M efficiency, and FIM-M effectiveness between groups.

FIM-M: FIM-motor

3-8 ポリファーマシーが認知 ADL に及ぼす影響

ポリファーマシー（5 剤以上）の有無あるいはポリファーマシー（6 剤以上）の有無が認知 FIM 利得、認知 FIM 効率および認知 FIM effectiveness に及ぼす影響を検討した。非ポリファーマシー（5 剤未満）群と比較してポリファーマシー（5 剤以上）群で認知 FIM 利得、認知 FIM 効率および認知 FIM effectiveness が有意に低値を示した（Table 15A）。また、ポリファーマシー（6 剤以上）の有無で同様に検討しても同じ結果であった（Table 15B）。

Table 15 Effect of polypharmacy on FIM-C gain, FIM-C efficiency, and FIM-C effectiveness.

A) 5 drugs or more

Outcome	5 drugs or more group (n = 78)	Less than 5 drugs group (n = 74)	p value
FIM-C gain	2 (0–5.25)	4 (0.25–8)	0.0095
FIM-C efficiency	0.01 (0–0.05)	0.03 (0.001–0.11)	0.0123
FIM-C effectiveness	0.18 (0–0.45)	0.34 (0.07–0.67)	0.0169

B) 6 drugs or more

Outcome	6 drugs or more group (n = 48)	Less than 6 drugs group (n = 96)	p value
FIM-C gain	1 (0–6)	4 (0–7)	0.0141
FIM-C efficiency	0.01 (0–0.05)	0.02 (0–0.05)	0.0290
FIM-C effectiveness	0.14 (0–0.43)	0.33 (0.07–0.67)	0.0104

We used the Mann-Whitney *U* test to compare FIM-C gain, FIM-C efficiency, and FIM-C effectiveness between groups.

FIM-C: FIM-cognitive

3-9 ポリファーマシーが合計 ADL に及ぼす影響

ポリファーマシー（5 剤以上）の有無あるいはポリファーマシー（6 剤以上）の有無が合計 FIM 利得、合計 FIM 効率および合計 FIM effectiveness に及ぼす影響を検討した。非ポリファーマシー（5 剤未満）群と比較してポリファーマシー（5 剤以上）群で合計 FIM 利得、合計 FIM 効率および合計 FIM effectiveness が有意に低値を示した（Table 16A）。また、ポリファーマシー（6 剤以上）の有無で同様に検討しても同じ結果であった（Table 16B）。

Table 16 Effect of polypharmacy on FIM-T gain, FIM-T efficiency, and FIM-T effectiveness.

A) 5 drugs or more

Outcome	5 drugs or more group (n = 78)	Less than 5 drugs group (n = 74)	p value
FIM-T gain	13 (4.5–25)	21 (12.5–31.8)	0.0020
FIM-T efficiency	0.14 (0.05–0.21)	0.18 (0.10–0.29)	0.0023
FIM-T effectiveness	0.36 (0.05–0.51)	0.39 (0.20–0.64)	0.0321

B) 6 drugs or more

Outcome	6 drugs or more group (n = 48)	Less than 6 drugs group (n = 96)	p value
FIM-T gain	18.5 (7.5–33.5)	23.5 (15–37.3)	0.0276
FIM-T efficiency	0.17 (0.06–0.24)	0.20 (0.12–0.33)	0.0191
FIM-T effectiveness	0.36 (0.13–0.62)	0.47 (0.24–0.66)	0.0193

We used the Mann-Whitney *U* test to compare FIM-T gain, FIM-T efficiency, and FIM-T effectiveness between groups.

FIM-T: FIM-total

4. 考 察

本研究の結果より、CKD 合併脳卒中患者においてポリファーマシー（5 剤以上）は、糖尿病と年齢、運動 FIM 利得、運動 FIM 効率、運動 FIM effectiveness の全てのアウトカムと関連している可能性が明らかとなった。また、ポリファーマシー（5 剤以上）になると、非ポリファーマシー（5 剤未満）と比較して運動に関する ADL が改善されにくくなることが明らかとなった。これらの結果は、ポリファーマシーを 6 剤以上と定義した場合においても、同様の結果であった。

本研究では、多変量解析の結果から糖尿病がポリファーマシーとなる最も独立した危険因子であり、ポリファーマシーを 5 剤あるいは 6 剤以上と定義してもリスクは高まることが明らかとなった（Table 13A・13B）。糖尿病合併患者の入院時服用薬剤数は非合併患者と比較しておよそ 2 剤有意に多かった（ 6.3 ± 2.7 vs 4.4 ± 2.4 , $p < .0001$ ）。血糖降下薬の単独投与で良好な血糖コントロールが得られた患者でも、次第に血糖コントロールが悪化する場合があるため作用機序の異なる薬剤を併用することは多い。また、併存疾患や併用薬によっても血糖コントロールが悪化することが知られている。Oishi らは、2002～2011 年までの 10 年間における抗糖尿病薬の処方推移を報告している⁴⁹⁾。その結果では、単剤での使用は 2002 年時点では 52.8%であったのに対し、2011 年時点では 35.9%と有意に減少していた。一方、併用療法は経年的に増加し、2011 年時点で 2 剤併用

療法が最も多く、33.3%を占めていた。3剤併用療法は24.8%と2剤併用療法ほど高くはなかったが、2002年時点と比較すると、およそ2倍に増加していた。4剤併用療法では、2002年から2011年にかけて14.8倍に増加していた。現在ではSGLT2阻害薬も上市されているため併用療法の割合がさらに増加している可能性が考えられ、糖尿病がポリファーマシーと関連していた要因も、こうした糖尿病治療の実態を反映しているものと考えられる。

運動FIM利得、運動FIM効率および運動FIM effectivenessの3つのアウトカムを用いてポリファーマシー（5剤以上あるいは6剤以上）との関連性を検討した結果、いずれもポリファーマシー（5剤以上あるいは6剤以上）と有意に関連している可能性が明らかとなった。すなわち、服用薬剤が5剤以上あるいは6剤以上になると運動に関するADLの改善に制限が生じることが示唆され、ADLを向上させるためには、可能な限り服用薬剤を減薬することが望ましいと考える。単変量解析結果よりポリファーマシー（5剤以上あるいは6剤以上）群では非ポリファーマシー（5剤未満あるいは6剤未満）群と比較して抗糖尿病薬および抗不安薬の服用割合が有意に高値を示したため、これらの薬剤が運動に関するADLの改善と関連している可能性がある。糖尿病薬と運動に関するADLとの関連では、インスリン治療を受けていない糖尿病患者と健常人を比較すると、糖尿病患者で最大酸素摂取量が20%低かったと報告されている⁵⁰⁾。また、高齢

2 型糖尿病患者では高齢非糖尿病患者と比較して下肢筋肉量の減少や筋力減少が有意に大きいと報告されている⁵¹⁾。さらに、われわれは、先行研究において抗糖尿病薬の中でも SU 薬の使用は α -グルコシダーゼ阻害薬の使用と比較して FIM 効率（運動・認知）が得られにくいことを明らかにしている⁵²⁾。本研究においても抗糖尿病薬を服用している患者のおよそ 36% が SU 薬を服用していた。したがって、糖尿病患者では運動能力が低下しており、運動療法の遂行が難しいと考えられ、本研究においてもこれらの報告を支持する結果が得られた。糖尿病患者で運動能力が低下するメカニズムにはミトコンドリアの酸化的リン酸化能の障害による ATP の供給不足が関連している報告がある⁵³⁾。すなわち、ポリファーマシー（5 剤以上あるいは 6 剤以上）群の平均年齢は、各々 74 歳あるいは 72 歳と高齢者であるため、骨格筋の減少によって末梢におけるグルコースの取り込み率が低下し、運動時に必要なエネルギー産生が低下していることが運動能力の低下と関連している可能性が推察される。したがって、筋肉量が低下している患者に対しては、筋肉増加が期待できる分枝鎖アミノ酸（BCAA）の投与^{54, 55)}などを検討し、筋肉量を増加させ耐糖能異常の改善などを図ることも必要であると考えられる。

入院時服用薬剤の比較において、認知症治療薬を服用している患者の割合がポリファーマシー（6 剤以上）群でのみ有意に多かった理由としては、認知症は

加齢によって有病率が高まる慢性疾患であり高齢であるため、認知症の他に慢性疾患を有している場合が多い。さらに、その既往を有する患者の多くは近年ではメマンチンなどこれまでの作用機序とは異なる薬剤が上市され、中等度以上のアルツハイマー型認知症にはコリンエステラーゼ阻害薬との併用の有用性が示されているため、これらの疾患を有する患者は、特にポリファーマシーとなるリスクが高いと考えられる。本研究においても、アルツハイマー型認知症を合併している患者の入院時服用薬剤数は 5.8 ± 2.8 剤であるのに対し、非合併患者では 4.8 ± 2.6 剤と有意差は認められなかったものの、およそ1剤多い傾向であった。また、アルツハイマー型認知症では近時記憶障害で発症することが多く、進行するにつれて次第に徘徊や落ち着かなさ、情緒不安定などの認知障害の行動・心理症状（BPSD）が見られることがある。レビー小体型認知症では幻覚、妄想などの精神症状を高頻度に認める。したがって、これらの症状に対し、対症療法として、抗精神病薬や抗不安薬、向精神薬などを使用する場合があるため、このことによって総服用薬剤数が多くなり、ポリファーマシー（5剤以上）群で有意差はなく、ポリファーマシー（6剤以上）群でのみ有意差が認められたものと考えられる。

認知症治療薬と運動に関するADLとの関連性では、認知機能障害により、食事をするのを忘れていたり、あるいは空腹感を感じなかったりする場合がある。ま

た、認知症が進行すると情緒不安定などから摂食行為自体が難しくなり、食思不振や体重減少を来し低栄養となる場合があると報告されている⁵⁶⁾。Soysalらは、認知症高齢者が服用するコリンエステラーゼ阻害薬は体重減少と関連すると報告している⁵⁷⁾。また、高齢者で認知症がある者はタンパク質エネルギー低栄養状態（PEM）を合併していることが多いと報告されている⁵⁸⁾。したがって、認知症患者では低栄養により意欲低下、体力低下、疲労などが身体機能の回復の妨げとなり、運動に関するADLの改善に制限をもたらした可能性が推察される。これらのことから、認知症を合併している患者においては、栄養管理を行うことで体力低下や意欲低下などを改善させることでリハのアウトカムを高め、運動機能の帰結を向上させることが重要であると考えられる。

ポリファーマシー（5剤以上あるいは6剤以上）は、認知FIM利得、認知FIM効率および認知FIM effectiveness に対して、負の影響を及ぼすことが明らかとなった。すなわち、ポリファーマシーを有すると認知に関するADLの改善に制限をもたらすことが示唆された。このことに関して Niikawa らは、都心に在住する日本人高齢者において、ポリファーマシーと認知機能障害との関連を報告しており⁵⁹⁾、本研究においてもこの報告を支持する結果が得られた。ポリファーマシーが認知に関するADLに影響を与える要因としては、向精神薬や脂質異常症治療薬が関連している可能性が考えられる⁶⁰⁾。すなわち、これらの薬剤の有害

事象には、認知機能低下が指摘されており、本研究においても全体のおよそ 40% 弱の患者が内服していた (Table 12A・12B) ことから、薬剤性の認知機能低下の可能性も要因の 1 つとして考えられた。

脳卒中治療において重要視されている抗凝固薬や抗血小板薬は、対象患者のおよそ 34% に投与されていた (Table 12)。これらの薬剤は、ポリファーマシー (5 剤以上あるいは 6 剤以上) 群および非ポリファーマシー (5 剤未満あるいは 6 剤未満) 群間で処方数に有意な違いは認められなかったことから、リハのアウトカムに影響を及ぼす可能性は低いと考えられた。

本研究の限界としては、第 1 に本研究の対象患者には、予定していたプログラム通りにリハを行えた患者と行えていなかった患者が含まれている。また、患者個々におけるリハのプログラム内容の妥当性を考慮していない。したがって、これらのことが本研究結果に影響を及ぼす可能性が考えられる。第 2 に単施設の断面調査であり、症例数が少ないことが挙げられる。第 3 に認知症患者の重症度が不明であることが挙げられる。認知症の重症度には、一般的に改訂長谷川式簡易知能評価スケール (HDS-R) やミニメンタルステート検査 (MMSE) などが客観的評価指標として用いられているが、本研究ではこれらのデータを十分に解析することができなかった。したがって、このことが本研究の結果に影響を与える可能性が考えられるが、入院時認知 FIM がポリファーマシー (5

剤以上あるいは6剤以上)群および非ポリファーマシー(5剤未満あるいは6剤未満)群の両群間で有意な差が認められなかったことから、本研究の結果に与える影響は小さいと推察する。第4に各薬剤の投与量や種類などは本研究では考慮していない。抗糖尿病薬などは薬剤の投与量や種類によって低血糖発現の頻度が異なるため、このことが本研究結果に影響を与える可能性が考えられる。

第5に本研究の対象患者にはCKDステージ1~4の患者が含まれているため、CKDの重症度の違いが本研究のアウトカムに影響を与える可能性が考えられる。

しかし、ポリファーマシー(5剤以上あるいは6剤以上)群および非ポリファーマシー(5剤未満あるいは6剤未満)群の両群間でSCr、CcrおよびeGFRが両群間で有意な差が認められなかったことから、CKDの重症度の違いが本研究の結果に与える影響は小さいと推察する。第6に、CKDの原因疾患については考慮していない。糸球体腎炎や多発性嚢胞腎、糖尿病腎症などはCKDの原因疾患として知られているが、これらの疾患の違いがアウトカムに影響を与える可能性が考えられる。最後に本章ではCKD合併患者を対象としているため、CKD非合併患者のデータ収集は行っていない。したがって、本研究結果がCKD合併患者に特異的であるか不明であるため、さらなる検証が必要であると考えられる。

以上、これらの点を加味した上で、今後は前向き観察研究によって検証していく必要があると考えられる。

本研究では CKD 合併脳卒中患者においてポリファーマシー（5 剤以上あるいは 6 剤以上）がリハによる ADL の改善を妨げている可能性を明らかにした。各々の薬剤は必要があって処方されているものと考えられるが、薬剤師は患者個別のアウトカムの達成に応じられるように処方の適正化を図ることが重要である
と考える。

5. 小 括

本章では、CKD 合併脳卒中患者において糖尿病、年齢、運動 FIM 利得、運動 FIM 効率、運動 FIM effectiveness のいずれのアウトカムも各々独立してポリファーマシー（5 剤以上）と関連していることを明らかとした。また、ポリファーマシーを有するとリハによる ADL の改善に負の影響を及ぼすことが明らかとなった。これらの結果は、ポリファーマシーを 6 剤以上と定義して検討しても同様の結果であった。回リハ病棟には高齢者が多いため、ポリファーマシーがもたらす有害事象や薬物相互作用の発現がリハに悪影響を与えないよう、薬剤師が積極的に介入して処方 of 適正化および薬の適正使用に努める必要があると考える。

第3章 高齢脳卒中患者のリハビリテーションアウトカムに及ぼす 潜在的に不適切な薬剤使用の影響

1. 緒言

回リハ病棟の入院患者は高齢脳卒中患者が多く、急性期治療から社会復帰まで1~6ヶ月程度の長期入院生活を送る場合がある。脳卒中による死亡率は年々減少傾向にあるが、厚生労働省の調査では、脳卒中が原因で要介護状態となる割合は要介護者全体の20%を占めることが示されている⁶⁾。すなわち、脳卒中の増加は、要介護者の増加を意味する。とりわけ、寝たきりの状態である患者や全介助を要する患者などADLが低い患者では、長期入院となりやすく、リハのみでADLの改善を測ることは困難な場合が多いため、包括的なアプローチが必要である。また、これらの患者では介護保険給付費の高騰が懸念されている。このように、ADLが低い患者への対応は、患者の生活機能の改善を支援したい医療従事者にとっても、社会保障費を抑制したいわが国においても切実な問題であり、臨床的および医療経済的な観点においてこれらの患者への積極的な介入が必要であると考えらる。

脳卒中患者では入院前からの生活習慣病などの合併疾患や入院中に発症する睡眠障害などの症状の管理も必要となるため、ポリファーマシーになりやすい。

ポリファーマシーとは、使用薬剤数が多いことに加えて、潜在的に不適切な処方（PIMs）が含まれていることとされている⁹⁾。PIMsのスクリーニングツールの1つにアメリカ老年医学会（AGS）が公表している Beers Criteria 2015 年版（Fig. 3）がある¹⁰⁾。Beers Criteria に収載されている PIMs は、健康状態の悪化、転倒・転落、死亡などに関連していることが報告されており^{13,14)}、ADLが低下した高齢脳卒中患者に対して PIMs を使用すると、薬物有害事象発現のリスクが高まる⁶²⁻⁶⁴⁾ことが推察され、リハのアウトカムに影響を及ぼす可能性が考えられる。したがって、このような患者で PIMs を減らすことは、副作用発現のリスクを減らすことに繋がり、Beers Criteria のような明示的な基準を用いた介入は、不適切な薬剤の使用を減らすための重要な取り組みと考えられる⁶²⁻⁶⁴⁾。しかし、回リハ病棟において PIMs がリハによる ADL の改善に及ぼす影響を検討した報告はこれまでほとんどない。そこで、本章では 65 歳以上の ADL が低い高齢脳卒中患者を対象に、PIMs とリハのアウトカムとの関連性について検討した。

薬剤	主な副作用・理由	勧告
ベンゾジアゼピン系薬剤	過鎮静、認知機能低下、せん妄、転倒・骨折、運動機能低下	避ける
SU 剤	低血糖とそれが遷延するリスク	避ける
メトクロプラミド	ドパミン受容体遮断作用によりパーキンソン症状の出現・悪化がおきやすい	胃麻痺でなければ避ける
抗精神病薬	錐体外路症状、過鎮静、口渇、便秘、誤嚥性肺炎、血糖値上昇のリスク、パーキンソン症状の出現・悪化	統合失調症、双極性障害、化学療法での制吐剤として短期間の使用以外は避ける
抗うつ薬	緑内障の悪化、心血管疾患の悪化、認知機能低下、便秘、口渇、誤嚥性肺炎、排尿症状悪化	避ける
ジゴキシン	ジギタリス中毒	心房細動と心不全の第 1 選薬としては避ける
第 1 世代抗ヒスタミン薬	認知機能低下、せん妄のリスク、口渇、便秘	避ける

Fig. 3 Beers Criteria 2015 (一部改変抜粋)

2. 方法

2-1. 対象患者の選定

2010年7月から2016年3月までの期間でひたちなか総合病院を退院した患者を後方視的に調査した。組み入れ基準は、65歳以上、脳出血、脳梗塞、くも膜下出血により回リハ病棟に入院した患者とした。除外基準は、65歳未満、脳血管障害以外の疾患、欠損データ、入院時に寝たきり状態および日常生活において全介助を要する患者以外の患者とした。すなわち、本章の「1. 緒言」で示したとおり、臨床的および医療経済的に重要と考えられる入院時のADLが低い患者（入院時に寝たきり状態および日常生活において全介助を要する患者）を対象とした。

2-2 調査項目

調査項目は、患者背景として年齢、性別、入退院時の体重、体重変化量、BMI、在院日数、原疾患、合併症（心疾患、糖尿病、高血圧症、パーキンソン病、てんかん、認知症）、入退院時服用薬剤数、服用薬剤数の変化量、入退院時のPIMs数、PIMs数の変化量とした。臨床検査所見は、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）、 γ -GTP、尿素窒素（BUN）、SCr、eGFR、T-Cho、トリグリセリド（TG）、Alb、総タンパク質

(TP)、TLC、ヘモグロビン (Hb) 、HbA1c、WBC、C 反応性タンパク (CRP) とした。なお、各データは入退院時のデータを用いた。PIMs 数の変化量は、退院時 PIMs 数から入院時 PIMs 数を引いて算出した。

2-3 アウトカムの測定

本研究では ADL の評価法として、第 1 章、第 2 章と同様に FIM を用いて評価し、アウトカム指標としては運動 FIM 利得、運動 FIM 効率および運動 FIM effectiveness とした。なお、FIM の採点は、第 1 章、第 2 章と同様のチームで協議し採点した。また、リハの内容も第 1 章、第 2 章と同様に行った。

2-4 サンプルサイズ

サンプルサイズの計算には Sample Size Calculation software (version 3.0, 2009, William D. Dupont, PhD, and Walton D. Plummer, Department of Biostatistics, Vanderbilt University) を使用した。先行研究で、本邦の回りハ病棟における FIM 利得の平均値は、 19.7 ± 18.5 と報告されている⁶⁵⁾。また、われわれは、先行研究より入院中のポリファーマシーにより運動 FIM 利得が 6 程度低下すると予測した⁶⁶⁾。慣例に基づき、 α エラー (第 1 種の過誤) を 0.05、 β エラー (第 2 種の過誤) を 0.8 とし、サンプルサイズを見積もったところ 150 人であった。

2-5 統計処理

数値データは、Shapiro-Wilk W -検定を行い、正規分布を示す場合には平均値±標準偏差、正規分布を示さない場合には中央値 [第 1 四分位、第 3 四分位] として示した。運動 FIM 利得、運動 FIM 効率および運動 FIM effectiveness に対する患者背景の単変量解析は、背景データの型によって以下の統計手法を用いた。2 群間の連続データに関しては Student- t 検定あるいは Mann-Whitney U 検定、多分類データには Kruskal-Wallis 検定を用いた。正規性を認める連続データには Pearson の相関分析、正規性を認めない連続データには Spearman の順位相関分析を行った。

運動 FIM 利得、運動 FIM 効率および運動 FIM effectiveness に影響を与える要因の解析には、ステップワイズ変数増減法による重回帰分析を各々のアウトカムに対して用いた。重回帰分析の説明変数には、単変量解析にて運動 FIM 利得、運動 FIM 効率および運動 FIM effectiveness と有意な関連が認められた因子（在院日数、PIMs 数の変化量、入院時運動 FIM）と入院時 Hb を回帰式に投入した。説明変数間に強い内部相関を認めた ($p < 0.01$) 場合には、医学・薬学的な観点からより合理的な変数のみを重回帰分析に投入した。今回、内部相関を認めた Alb、TP、Hb の 3 つの変数のうち、Alb および TP 値の中央値あるいは平均値は、

各々3.8 g/dL、6.9 g/dLといずれも院内基準値（各々3.5~5.3 g/dL、6.5~8.5 g/dL）内を示したのに対し、Hbの平均値は12.4 g/dLと院内基準値（男性：14~17 g/dL、女性：12.5~16 g/dL）を下回っていた。したがって、この3つの変数間ではHbが医学的重要度が高いと考え、本章ではHbを選択した。因子間の多重共線性は、分散拡大係数（VIF）により確認した。入退院時におけるPIMs数の比較にはMcNemar検定を用いた。PIMs数の増加を目的変数とした各運動項目のオッズ比の検討では、ステップワイズ変数増減法による多重ロジスティック解析を3つのアウトカム毎に行った。説明変数には、運動FIMの全項目を用いた。各検定における有意水準は $p < 0.05$ とし、統計解析には、JMP Pro 13[®]（SAS Institute Inc.）統計的分析ソフトウェアを用いて行った。

2-6 倫理規定

本研究は、ひたちなか総合病院倫理委員会および日本大学薬学部倫理委員会（承認番号：16-003）において承認を得て実施した。またヘルシンキ宣言の精神を遵守し、「臨床研究に関する倫理指針」の内容に十分留意して実施した。また、本研究は電子カルテによる後方視的な観察研究であり、個人に対し不利益はない。

3. 結果

3-1 対象患者

調査期間中、ひたちなか総合病院を退院した患者は 929 名であった。そのうち、65 歳未満の患者 215 名、脳血管障害以外の患者 253 名、欠損データ 58 件、入院時に寝たきり状態でなかった患者 131 名を除外した。したがって、272 名（平均年齢 79 歳、男性 102 名、女性 170 名）が本研究の対象患者とした。対象患者のうち、脳梗塞が 160 名（58.8%）、脳出血が 88 名（32.3%）、くも膜下出血が 24 名（8.8%）であった。

3-2 患者背景とアウトカムとの関連

患者背景と運動 FIM 利得、運動 FIM 効率および運動 FIM effectiveness との関連性を Table 17 に示した。運動 FIM 利得に対する単変量解析では、在院日数、入院時 FIM（合計・運動）、退院時服用薬剤数、退院時 PIMs 数および PIMs 数の変化量が有意な関連性を認めた。運動 FIM 効率に対する単変量解析では、在院日数、入院時 FIM（合計・運動・認知）、退院時 PIMs 数および PIMs 数の変化量が有意な関連性を認めた。運動 FIM effectiveness に対する単変量解析では、退院時体重、体重変化量、在院日数、入院時 FIM（合計・運動・認知）、退院時 PIMs 数および PIMs 数の変化量が有意な関連性を認めた。

Table 17 Association between demographic characteristics and FIM-M gain, efficiency, and effectiveness

Characteristics	All patients (n = 272)	Gain (<i>p</i> value)	Efficiency (<i>p</i> value)	Effectiveness (<i>p</i> value)
Age (y)	79 (72–85)	0.2964	0.3729	0.1137
Gender male	102 (37.5)	0.7558	0.9687	0.3544
Body weight at admission (kg)	51.5 ± 10.2	0.2580	0.4866	0.0779
Body weight at discharge (kg)	49.2 ± 9.7	0.0859	0.2876	0.0036
Change in Body weight (kg)	-1.4 (-3.4–0)	0.2810	0.1065	0.0251
BMI (kg/m ²)	21.7 (19.2–24.5)	0.1430	0.4267	0.2102
Length of stay (d)	64.5 (44–88)	0.0394	<.0001	0.0365
Primary diagnosis <i>n</i> , (%)		0.5509	0.2271	0.2233
Cerebral infarction	160 (58.8)			
Intracerebral hemorrhage	88 (32.3)			
Subarachnoid hemorrhage	24 (8.8)			
Complications <i>n</i> , (%)				
Cardiovascular disease	84 (30.8)	0.5770	0.2180	0.2184
Diabetes mellitus	74 (27.2)	0.4755	0.7739	0.4305
Hypertension	182 (66.9)	0.1564	0.9598	0.7638
Parkinson disease	5 (1.8)	0.7917	0.3433	0.4647
Epilepsy	8 (2.9)	0.7252	0.1910	0.2846
Dementia	31 (11.4)	0.1612	0.1176	0.1150
FIM on admission				
Total (points)	74 (50–103)	0.0140	<.0001	<.0001
Motor (points)	54.5 (33.3–73)	0.0267	<.0001	<.0001
Cognitive (points)	22 (14.3–29.8)	0.0716	<.0001	<.0001
No. of drugs at admission	3.4 ± 2.1	0.1801	0.2913	0.2484
No. of drugs at discharge	6.5 ± 2.4	0.0110	0.0535	0.1099
Change in no. of drugs	2 (1–4)	0.1914	0.2551	0.3510
No. of PIMs at admission	0.8 ± 0.4	0.5756	0.9511	0.4402
No. of PIMs at discharge	1.8 ± 1.1	0.0051	0.0010	<.0001
Change in no. of PIMs	1 (0–2)	0.0076	0.0026	<.0001

Values are mean ± standard deviation or median (interquartile range) where appropriate.

P-values show the association with FIM-M gain, efficiency, and effectiveness.

FIM-M: FIM-motor

3-3 臨床検査値とアウトカムとの関連

入院時臨床検査所見と運動 FIM 利得、運動 FIM 効率および運動 FIM effectiveness との関連性を Table 18 に示した。運動 FIM 利得と有意な関連性を示した項目は、Hb のみであった。運動 FIM 効率と有意な関連性を示した項目は、TC および Alb であった。運動 FIM effectiveness と有意な関連性を示した項目は、Alb および TP であった。

Table 18 Association between clinical laboratory data and FIM-M gain, efficiency, and effectiveness.

Characteristics	All patients (n = 272)	Gain (<i>p</i> value)	Efficiency (<i>p</i> value)	Effectiveness (<i>p</i> value)
Clinical laboratory data				
AST (IU/L)	23 (19–29)	0.5886	0.2571	0.7500
ALT (IU/L)	17 (13–25)	0.9466	0.3372	0.3932
γ-GTP (IU/L)	21 (15–44)	0.9203	0.4393	0.7121
BUN (mg/dL)	16.6 (12.9–22.0)	0.8752	0.2980	0.2992
SCr (mg/dL)	0.7 (0.6–0.9)	0.2979	0.4222	0.5612
eGFR (mL/min/1.73m ²)	66.5 (52–87)	0.3051	0.4163	0.1943
TC (mg/dL)	178 (155–202)	0.1173	0.0108	0.1691
TG (mg/dL)	92 (69–130)	0.7852	0.6950	0.1235
Alb (g/dL)	3.8 (3.5–4.2)	0.0705	0.0057	0.0002
TP (g/dL)	6.9 ± 0.6	0.0672	0.0914	0.0045
TLC (×10 ³ /μm)	1.1 (0.8–1.5)	0.2477	0.4874	0.2187
Hb (g/dL)	12.4 ± 1.9	0.0189	0.1818	0.4886
HbA1c (NGSP) (%)	6.8 (5.9–7.6)	0.6415	0.6991	0.3812
WBC (×10 ³ /μm)	6.4 (5.0–8.3)	0.8967	0.9762	0.1530
CRP (mg/dL)	0.23 (0.09–1.42)	0.3534	0.2139	0.2028

P-values show the association with FIM-M gain, efficiency, and effectiveness.

FIM-M: FIM-motor

3-4 アウトカムに関連する因子の多変量解析

運動 FIM 利得に対する単変量解析から抽出された候補因子のうち、ステップワイズ変数増減法による重回帰分析を行った (Table 19A)。説明変数には、在院日数、入院時運動 FIM、PIMs 数の変化量、入院時 Hb を用い、目的変数には運動 FIM 利得を用いた。その結果、有意となった変数は PIMs 数の変化量のみであった (運動 FIM 利得 = $-1.393 \times \text{Change in PIMs} + 5.700$; $R^2 = 0.121$, $p < 0.0001$)。

運動 FIM 効率に対する単変量解析から抽出された候補因子のうち、ステップワイズ変数増減法による重回帰分析を行った (Table 19B)。説明変数には、在院日数、入院時運動 FIM、PIMs 数の変化量、入院時 Hb を用い、目的変数には運動 FIM 効率を用いた。その結果、有意となった変数は PIMs 数の変化量および在院日数であった (運動 FIM 効率 = $-0.025 \times \text{Change in PIMs} - 0.0007 \times \text{LOS} + 0.167$; $R^2 = 0.103$, $p < 0.0001$)。

運動 FIM effectiveness に対する単変量解析から抽出された候補因子のうち、ステップワイズ変数増減法による重回帰分析を行った (Table 19C)。説明変数には、在院日数、入院時運動 FIM、PIMs 数の変化量、入院時 Hb を用い、目的変数には運動 FIM effectiveness を用いた。その結果、有意となった変数は PIMs 数の変化量および入院時運動 FIM であった (運動 FIM effectiveness = $-0.071 \times \text{Change in PIMs} + 0.005 \times \text{FIM-M at admission} + 0.195$; $R^2 = 0.123$, $p < 0.0001$)。

Table 19 Multivariate regression analysis of rehabilitation outcomes.

A) Factors affecting FIM-M gain

Variable	Unstandardized coefficient			standard coefficient	VIF	<i>p</i> value
	β	standard error	95% CI of β			
Change in PIMs	-1.393	0.419	-2.223 -0.568	-0.198		0.0010
Constant	5.700	0.657	4.407 6.994			<.0001

95% CI; 95% Confidence interval, FIM-M; FIM-motor, PIMs; potentially inappropriate medications, VIF; variance inflation factor

B) Factors affecting FIM-M efficiency

Variable	Unstandardized coefficient			standard coefficient	VIF	<i>p</i> value
	β	standard error	95% CI of β			
Change in PIMs	-0.025	0.007	-0.039 -0.010	-0.212	1.074	0.0012
LOS	-0.0007	0.0003	-0.001 -0.0002	-0.1169	1.140	0.0117
Constant	0.167	0.0695	0.030 0.304			0.0168

95% CI: 95% Confidence interval, FIM-M; FIM-motor, LOS: length of stay, PIMs: potentially inappropriate medications, VIF: variance inflation factor

C) Factors affecting FIM-M effectiveness

Variable	Unstandardized coefficient			standard coefficient	VIF	<i>p</i> value
	β	standard error	95% CI of β			
Change in PIMs	-0.071	0.021	-0.113 -0.029	-0.215	1.088	0.0010
FIM-M at admission	0.005	0.001	0.002 0.007	0.236	1.255	0.0008
Constant	0.195	0.199	-0.197 0.588			0.3283

95% CI: 95% Confidence interval, FIM-M: FIM-motor, PIMs: potentially inappropriate medications, VIF: variance inflation factor

3-5 入退院時における PIMs 数の比較

対象患者 272 名において入退院時における PIMs 数別の割合を Fig. 4 に示した。入院時点では PIMs の数が 0 あるいは 1 剤がおよそ全体の 80% を占め、2 剤以上が 18.3% であったのに対し、退院時点では 0 あるいは 1 剤の割合がおよそ 50% までに低下し、2 剤以上を占める割合がおよそ 50% まで上昇した。すなわち、入院から退院にかけて PIMs 数が増加する傾向が見られた。

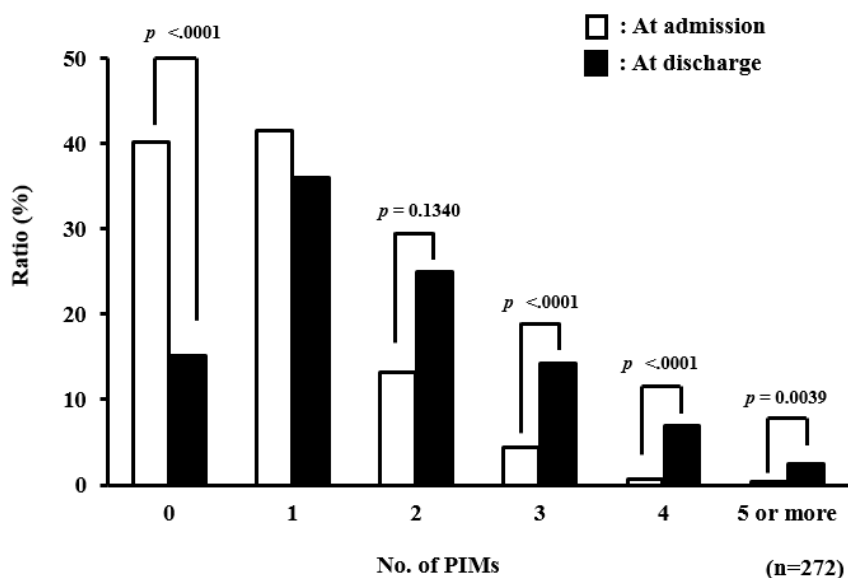


Fig. 4 Comparison of potentially inappropriate medication (PIM) use at admission and discharge.

The McNemar test was used to compare the number of PIM at admission and discharge (n = 272).

3-6 入退院時における PIMs の薬効分類別にみた処方割合の比較

入退院時における PIMs の薬効分類別の処方割合の比較を Fig. 5 に示した。該当項目としては、入退院時ともにベンゾジアゼピン系薬が最も多く、全体の 30% 以上を占めていた。プロトンポンプインヒビター (PPI)、SU 薬、H₂ ブロッカー、およびメトクロプラミドは入院から退院にかけて有意に減少した。一方、抗精神病薬、抗うつ薬、および第 1 世代抗ヒスタミン薬などは入院から退院にかけて有意に上昇した。

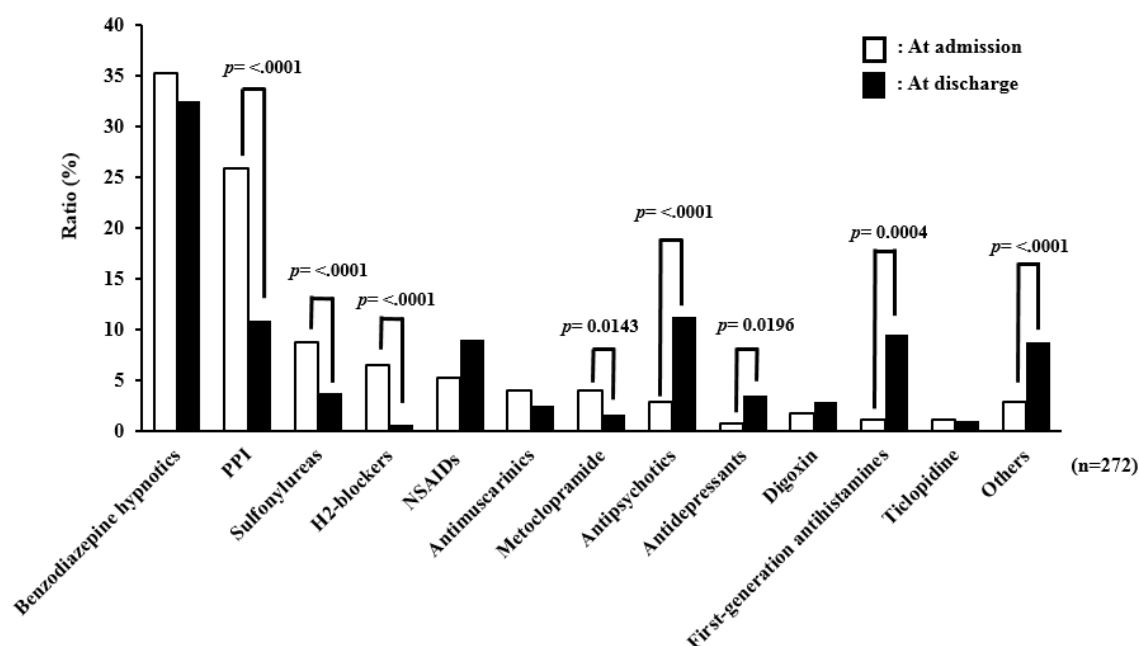


Fig. 5 Comparison of drugs prescribed at admission and discharge based on the 2015 American Geriatrics Society Beers Criteria.

The McNemar test was used to compare potentially inappropriate medications at admission and discharge (n = 272).

NSAIDs: non-steroidal anti-inflammatory drugs, PPI: proton pump inhibitors.

3-7 PIMs 数の増加が運動 FIM 項目に及ぼす影響

入院時から退院時にかけて PIMs 数が増加した患者を増加群、減少あるいは不変であった患者を非増加群とし、運動 FIM 利得、運動 FIM 効率および運動 FIM effectiveness の各々13 項目に対する影響を各々、Table 20A、Table 20B および Table 20C に示した。その結果、運動 FIM 利得においては、食事、整容、トイレ動作およびベッド・椅子・車椅子項目が増加群で有意に低値を示した。また、これら細項目を合わせた運動 FIM 利得も増加群で有意に低値を示した。運動 FIM 効率においては、食事、ベッド・椅子・車椅子および歩行・車椅子項目が増加群で有意に低値を示した。また、これら細項目を合わせた運動 FIM 効率も増加群で有意に低値を示した。運動 FIM effectiveness においては、食事、整容、トイレ動作、ベッド・椅子・車椅子、浴槽・シャワーおよび歩行・車椅子項目が増加群で有意に低値を示した。また、これら細項目を合わせた運動 FIM effectiveness も増加群で有意に低値を示した。

Table 20 Effect of PIMs on FIM-M gain, FIM-M efficiency, and FIM-M effectiveness.

A) Outcome: FIM-M gain

Characteristics	Total (n=272)	Non increase group (n=123)	Increase group (n=149)	<i>p</i> value
Items				
Eating	0.18 ± 1.29	0.41 ± 1.31	-0.01 ± 1.32	0.004
Grooming	0.23 ± 1.16	0.40 ± 1.02	0.10 ± 1.31	0.042
Bathing	0.33 ± 0.99	0.42 ± 0.90	0.25 ± 1.10	0.154
Dressing upper body	-1.00 ± 1.33	-0.90 ± 1.32	-1.07 ± 1.34	0.367
Dressing lower body	0.37 ± 1.20	0.44 ± 1.2	0.31 ± 1.20	0.824
Toileting	0.38 ± 1.06	0.56 ± 0.88	0.23 ± 1.21	0.009
Bladder management	0.04 ± 1.23	0.04 ± 1.02	0.03 ± 1.39	0.631
Bowel management	0.17 ± 1.16	0.17 ± 1.01	0.17 ± 1.27	0.517
Bed, chair, wheelchair	0.35 ± 1.03	0.52 ± 0.80	0.20 ± 1.17	0.014
Toilet	0.36 ± 0.98	0.48 ± 0.79	0.27 ± 1.1	0.201
Tub, shower	0.25 ± 1.12	0.422 ± 0.89	0.11 ± 1.27	0.072
Walk, wheelchair	0.69 ± 1.49	0.89 ± 1.42	0.53 ± 1.60	0.065
Stairs	0.83 ± 1.58	1.00 ± 1.68	0.68 ± 1.48	0.383
Motor FIM gain	4.49 ± 9.20	6.17 ± 6.89	3.11 ± 5.60	0.010

FIM-M: FIM-motor, PIMs: potentially inappropriate medications

B) Outcome: FIM-M efficiency

Characteristics	Total (n=272)	Non increase group (n=123)	Increase group (n=149)	<i>p</i> value
Items				
Eating	0.007 ± 0.019	0.097 ± 0.212	0.005 ± 0.017	0.035
Grooming	0.003 ± 0.020	0.005 ± 0.016	0.001 ± 0.022	0.095
Bathing	0.007 ± 0.020	0.009 ± 0.022	0.005 ± 0.017	0.146
Dressing upper body	0.005 ± 0.019	0.006 ± 0.014	0.004 ± 0.022	0.359
Dressing lower body	0.006 ± 0.021	0.007 ± 0.020	0.005 ± 0.020	0.899
Toileting	0.012 ± 0.038	0.012 ± 0.024	0.013 ± 0.046	0.331
Bladder management	0.001 ± 0.018	0.001 ± 0.014	0.001 ± 0.021	0.544
Bowel management	0.004 ± 0.024	0.002 ± 0.019	0.005 ± 0.028	0.420
Bed, chair, wheelchair	0.006 ± 0.017	0.008 ± 0.014	0.005 ± 0.020	0.045
Toilet	0.006 ± 0.017	0.007 ± 0.013	0.005 ± 0.019	0.404
Tub, shower	0.004 ± 0.021	0.007 ± 0.017	0.002 ± 0.023	0.077
Walk, wheelchair	0.015 ± 0.038	0.018 ± 0.030	0.012 ± 0.043	0.038
Stairs	0.017 ± 0.037	0.019 ± 0.037	0.015 ± 0.037	0.504
Motor FIM efficiency	0.083 ± 0.154	0.103 ± 0.122	0.065 ± 0.174	0.039

FIM-M: FIM-motor, PIMs: potentially inappropriate medications

C) Outcome: FIM-M effectiveness

Characteristics	Total (n=272)	Non increase group (n=123)	Increase group (n=149)	<i>p</i> value
Items				
Eating	0.18 ± 0.70	0.38 ± 0.42	0.02 ± 0.82	0.001
Grooming	0.13 ± 0.57	0.24 ± 0.49	0.06 ± 0.62	0.022
Bathing	0.11 ± 0.34	0.15 ± 0.30	0.07 ± 0.37	0.058
Dressing upper body	0.14 ± 0.57	0.22 ± 0.51	0.08 ± 0.61	0.080
Dressing lower body	0.18 ± 0.54	0.24 ± 0.54	0.14 ± 0.54	0.325
Toileting	0.22 ± 0.48	0.30 ± 0.39	0.15 ± 0.53	0.048
Bladder management	0.06 ± 0.72	0.002 ± 0.54	0.11 ± 0.70	0.484
Bowel management	0.12 ± 0.71	0.20 ± 0.42	0.07 ± 0.85	0.899
Bed, chair, wheelchair	0.18 ± 0.44	0.26 ± 0.37	0.11 ± 0.47	0.011
Toilet	0.17 ± 0.45	0.23 ± 0.40	0.13 ± 0.49	0.183
Tub, shower	0.05 ± 0.40	0.13 ± 0.30	0.01 ± 0.46	0.039
Walk, wheelchair	0.26 ± 0.53	0.35 ± 0.47	0.18 ± 0.57	0.013
Stairs	0.15 ± 0.35	0.21 ± 0.32	0.11 ± 0.37	0.175
Motor FIM effectiveness	0.19 ± 0.42	0.27 ± 0.31	0.13 ± 0.48	0.004

FIM-M: FIM-motor, PIMs: potentially inappropriate medications

3-8 PIMs 数の増加に関連する運動 FIM 項目の多変量解析

PIMs 数の増加を目的変数とした多重ロジスティック回帰分析を Table 20 に示した。説明変数には、運動 FIM 利得、運動 FIM 効率および運動 FIM effectiveness の各々 13 項目全てを用いた。その結果、3 つのアウトカム共に「食事」項目のみが有意に関連していた (Table 21A、Table 21B、Table 21C)。

Table 21 Multiple logistic regression analysis for increased potentially inappropriate medications use.

A) Outcome: FIM-M gain

Factor	Crude OR	95% CI	<i>p</i> value	Adjusted OR	95% CI	<i>p</i> value
Items						
Eating	0.763	0.611–0.932	0.0072	0.780	0.616–0.969	0.0242
Grooming	0.794	0.631–0.982	0.0497			
Bathing	0.834	0.646–1.064	0.5087			
Dressing upper body	0.907	0.754–1.086	0.9291			
Dressing lower body	1.097	0.742–1.115	0.2644			
Toileting	0.732	0.565–0.929	0.2656			
Bladder management	0.954	0.816–1.210	0.5253			
Bowel management	1.003	0.813–1.235	0.2399			
Bed, chair, wheelchair	0.727	0.560–0.927	0.0098			
Toilet	0.795	0.610–1.021	0.0730			
Tub, shower	0.768	0.606–0.969	0.0193			
Walk, wheelchair	0.848	0.716–0.998	0.0479			
Stairs	0.887	0.752–1.025	0.0995			

95% CI: 95% Confidence interval, FIM-M: FIM-motor, OR: odds ratio

B) Outcome: FIM-M efficiency

Factor	Crude OR	95% CI	<i>p</i> value	Adjusted OR	95% CI	<i>p</i> value
Items						
Eating	0.067	0.004–0.813	0.0333	0.080	0.004–0.992	0.0492
Grooming	0.167	0.009–2.322	0.0294			
Bathing	0.125	0.009–1.338	0.0865			
Dressing upper body	0.563	0.080–3.849	0.5578			
Dressing lower body	0.398	0.037–3.990	0.4330			
Toileting	1.218	0.032–3.141	0.3349			
Bladder management	1.639	0.137–20.468	0.6939			
Bowel management	5.055	0.159–282.01	0.3674			
Bed, chair, wheelchair	0.206	0.022–1.734	0.1469			
Toilet	0.190	0.028–1.226	0.0708			
Tub, shower	0.118	0.011–1.634	0.0568			
Walk, wheelchair	0.168	0.010–2.383	0.1890			
Stairs	0.367	0.032–3.766	0.4015			

95% CI: 95% Confidence interval, FIM-M: FIM-motor, OR: odds ratio

C) Outcome: FIM-M effectiveness

Factor	Crude OR	95% CI	<i>p</i> value	Adjusted OR	95% CI	<i>p</i> value
Items						
Eating	0.360	0.180–0.667	0.0006	0.352	0.118–0.970	0.0433
Grooming	0.520	0.284–0.889	0.0158			
Bathing	0.483	0.218–1.012	0.0541			
Dressing upper body	0.645	0.359–1.104	0.1098			
Dressing lower body	0.700	0.396–1.191	0.1931			
Toileting	0.466	0.240–0.848	0.0114			
Bladder management	1.221	0.773–2.024	0.3859			
Bowel management	0.724	0.398–1.153	0.1853			
Bed, chair, wheelchair	0.429	0.216–0.814	0.0090			
Toilet	0.575	0.302–1.047	0.0708			
Tub, shower	0.387	0.180–0.764	0.0053			
Walk, wheelchair	0.527	0.316–0.853	0.0087			
Stairs	0.405	0.181–0.845	0.0151			

95% CI: 95% Confidence interval, FIM-M: FIM-motor, OR: odds ratio

4. 考 察

本研究で得られた知見としては、PIMs 数の変化量が運動 FIM 利得、運動 FIM 効率および運動 FIM effectiveness の3つのアウトカム各々に影響する要因であることを明らかにしたということである。Beers Criteria を用いた PIMs に関する研究は、多く実施されており、PIMs に関連する要因としては、対象患者の服用薬剤数、年齢、性別、医療環境が挙げられている⁶⁷⁻⁷⁰⁾。しかし、回リハ病棟におけるリハのアウトカムとの関連を示した報告はほとんどない。したがって、本研究で明らかにした結果は、新たな知見であると考えられる。

本研究の結果から、入院中に PIMs 数が増加すると運動の ADL 改善に制限が生じることが明らかとなった。また、運動 FIM 利得、運動 FIM 効率および運動 FIM effectiveness いずれのアウトカムを用いても、運動項目の中の「食事」に関する項目が PIMs 数の増加と有意に関連していた。すなわち、入院中の PIMs 数の増加は、運動項目の中でも「食事」に関する項目の改善に負の影響を及ぼすことが明らかとなった。単変量解析の結果においても PIMs 数増加群では、非増加群と比較して食事の利得、効率および effectiveness はほとんど得られていないことが認められた。「食事」の採点には、適当な食器を使って食べ物を口に運ぶ動作から摂食・嚥下するまでを評価する。食物を嚥下するためには、まず食物を認知し、咀嚼して食塊を形成する必要がある。食塊形成に必要な要素として、

咀嚼と同様に重要となるのが唾液分泌能である。唾液が存在しないと、食塊は形成できない。Beers criteria の該当項目を薬剤別にみると、入院時から退院時にかけて抗精神病薬（ハロペリドール、クロルプロマジン、スルピリド、リスペリドン）、抗うつ薬（アミトリプチン、アモキサピン、クロミプラミン、イミプラミン、ノリトリプチン、パロキセチン）、第1世代抗ヒスタミン薬（クロルフェニラミン、シプロペプタジン、ヒドロキシジン）などの薬剤が有意に増加した。これら中枢神経系に作用する薬剤は、眠気や鎮静、嚥下を司る神経系を直接的に抑制し、運動・機能障害、口腔・咽頭の感覚障害などを引き起こすことが知られている。また、抗精神病薬のうちクロルプロマジンやリスペリドン、抗うつ薬および第1世代抗ヒスタミン薬などは抗コリン作用を有し、中枢神経系に作用する薬剤と同様に鎮静や眠気などの意識レベルの低下をもたらすだけでなく、唾液分泌量を低下させ口腔乾燥を引き起こすことが知られている。とりわけ抗コリン作用が強いヒドロキシジンは、入院から退院にかけて処方割合がおよそ7%（処方患者数：20名）増加していた。健康成人によるヒドロキシジンの単回投与時の半減期は 20.0 ± 4.1 時間である⁷¹⁾が、高齢者では 29.3 ± 10.1 時間まで延長することが知られている⁷²⁾。本研究では、用法・用量に関するデータまで十分に解析できなかったが、高齢者に投与することで、ヒドロキシジンの活性代謝物であるセチリジンが蓄積され、有害事象が惹起される可能性が考

えられる。すなわち、抗コリン作用によって唾液分泌が低下し、口腔乾燥が引き起こされることで、食塊形成が困難となり摂食嚥下障害を来し、食事の利得が得られづらくなった可能性が考えられた。また、抗精神病薬を投与している患者では、投与していない患者と比較して嚥下機能が低下したとの報告がある⁷³⁾。Stewart らは、リスペリドンが投与された高齢者の 24%に錐体外路障害による嚥下障害が認められたと報告している⁷⁴⁾。本研究においても、入院時から退院時にかけて抗精神病薬の処方割合が 8.4%増加した。増加した詳細な理由は不明であるが、抗精神病薬が本来の適応症とは異なる不穏や不安感などに対し投与されている報告があり⁷⁵⁾、本研究においても同様の可能性は否定できない。また、抗精神病薬による錐体外路障害の発現に伴う嚥下機能低下も運動 FIM 利得、運動 FIM 効率および運動 FIM effectiveness に影響しているかもしれない。したがって、PIMs のうち、抗コリン作用を有する薬剤や抗精神病薬が入院時から退院時にかけて増加すると嚥下困難やあるいは誤嚥を引き起こす可能性が高くなると考えられ、これらの薬剤を適切に中止・減量あるいは代替薬を検討していくことが、高齢者の薬剤性嚥下障害を予防・改善するために必要であると考える。しかし、Beers criteria に該当した PIMs を全て機械的に変更することは、逆に有害事象の発生を増加させる可能性も考えられる。したがって、PIMs を使用しなければならなかった患者背景を考慮し PIMs の変更によりもたらされるリ

スクとベネフィットを評価し、他の医療従事者などと連携と取りながら処方変更の必要性を慎重に判断する必要がある、処方変更後は病態に悪化がないか厳重に経過観察するべきである。また PIMs を使用する必要がある場合には、運動 FIM に対する影響の少ない薬剤を選択するように努める必要があると考える。

Scott らが提唱する不適切処方を変更するためのプロトコールとアルゴリズムの中にも、処方変更にあたり病態の悪化や退薬症状の出現リスクを考慮する点が挙げられている⁷⁶⁾。Beers criteria による PIMs のスクリーニングに Scott らの方法を組み合わせることで、より安全に処方変更を行うことが可能となるかもしれない。

一方、本研究では、入退院時ともにベンゾジアゼピン系薬が最も多かった (Fig. 5)。本邦では、諸外国と比較してベンゾジアゼピン系催眠鎮静薬の消費量が多く⁷⁷⁾、不適切使用が多い可能性がある。医療従事者および患者の両者に対するベンゾジアゼピン系薬の適正使用の啓発と教育が今後の課題であると考えます。

なお、脳卒中治療において重要視されている抗凝固薬あるいは抗血小板薬については、PIMs に該当しないため、本章では考慮しなかった。

本研究における Beers criteria 2015 該当患者の割合は、およそ 81%であった。

Hill-Taylor B らによる systematic review では PIMs の該当割合を 21~79%としており⁷¹⁾、各報告で差がある。本邦では、在宅医療の患者を対象とした PIMs を有す

る割合は、40.4%および34.0%と報告されている^{78,79)}。本研究ではこれらの報告と比較して高値を示したが、これは既報^{78,79)}の対象患者の平均年齢が各々、84.9歳、85歳と超高齢者である点や在宅医療を対象としている点など年齢や医療環境の違いなどが影響していることが考えられる。

本研究にはいくつかの限界がある。第1に本研究の対象患者には、予定していたプログラム通りにリハを行えた患者と行えていなかった患者が含まれており、脳卒中の重症度および患者個々におけるリハのプログラム内容の妥当性を考慮していない。第2に本研究は単施設によるレトロスペクティブな調査であるため、結果の解釈には注意する必要がある。第3に薬剤の投与量については考慮していない。したがって、これらことが本研究の結果に影響を及ぼすことが考えられる。しかし、脳卒中の重症度については、本研究では、入院時運動FIMが低い高齢脳卒中患者を対象としている。したがって、比較的重症度が高い患者が抽出されていると考えられ、このことが本研究結果に及ぼす影響は低いと考える。最後に、本研究の研究デザインでは対象患者のADL変化とPIMとの因果関係を明らかにすることはできない。

以上、本研究結果から入院中のPIMsの使用の増加は、運動に関するADLの改善に制限をもたらすことが明らかとなった。また、ADLの項目の中でも「食事」に関する項目に負の影響を及ぼすことが認められた。これらの要因として、

入院から退院にかけて有意に増加していた抗コリン作用を有する薬剤や抗精神病薬である PIMs の関与が示唆された。

5. 小 括

本章では入院中の PIMs 数の増加は、運動 FIM 利得、運動 FIM 効率および運動 FIM effectiveness のいずれのアウトカムの低下とも関連しており、中でも「食事」に関する ADL の改善に負の影響を及ぼしている可能性を明らかにした。また、入院から退院にかけて、PIMs のうち、抗コリン作用を有する薬剤や抗精神病薬が増加した。したがって、これらの薬剤の増加がリハによる ADL の改善に影響を及ぼしている可能性が考えられ、PIMs を適切に中止・減量あるいは代替薬を検討していくことの必要性が示唆された。今後、PIMs 数を減少させることがリハにおける ADL 改善に影響するか否かを検証する必要があると考える。

総 括

回リハ病棟は、入院期間が急性期病棟と比較して長期間に渡り入院生活を送ることが多い点や、入院患者のおよそ 86%が 65 歳以上の高齢者であり、入院の直接的な原因疾患だけでなく、入院前からの基礎疾患を有している患者が多いため、回リハ病棟の入院患者は、ポリファーマシーとなりやすい。ポリファーマシーは、薬物有害事象や転倒の発生頻度を高めることが報告されているため、高齢者が多い回リハ病棟においてもポリファーマシーによる薬物有害事象の発生日ハのアウトカムを低下させる要因の 1 つに考えられる。また、ポリファーマシーを考える際に考慮が必要な PIMs は、健康状態の悪化、転倒・転落、死亡などと関連していることが報告されている。したがって、ポリファーマシーや PIMs がリハのアウトカムに影響を及ぼすことが考えられるため、リハのアウトカムを最大限に発揮させるためには、薬学的視点に基づいたリハのアウトカムを検証することが重要である。しかし、回リハ病棟では、薬剤師の積極的な介入がしづらい状況にあるため、ポリファーマシーや PIMs とリハのアウトカムとの関連は、十分に検討されていない。そこで、本研究ではリハによる ADL の改善が困難となる要因に薬剤が関連しているのかを明らかにし、ポリファーマシーあるいは PIMs とリハによる ADL の改善との関連性を検証することを目的とした。

第1章では、脳卒中患者を対象にリハのアウトカムを運動 FIM 利得および運動 FIM 効率として、リハによる ADL の改善が困難となる要因を検討した結果、てんかんの合併および入院時服用薬剤数が 5 剤以上であることが関連している可能性を明らかにした。また、降圧薬および抗糖尿病薬は、ポリファーマシー (5 剤以上) となるリスクを有意に高めることを示した。これらの結果は、今後、回りハ病棟で薬剤師が病棟活動を行う必要性の根拠となり、その際に処方 of 適正化やポリファーマシーの是正など行う上でも有用であると考えられた。

第2章では、CKD 合併脳卒中患者を対象にポリファーマシー (5 剤以上あるいは 6 剤以上) とリハのアウトカムとの関連性について、プライマリーアウトカムを運動 FIM 利得、運動 FIM 効率、運動 FIM effectiveness として検討した。その結果、糖尿病、年齢、運動 FIM 利得、運動 FIM 効率、運動 FIM effectiveness が各々独立してポリファーマシー (5 剤以上) と関連していることを明らかにした。また、ポリファーマシーを有するとリハによる ADL の改善に負の影響を及ぼすことが明らかになった。これらの結果は、ポリファーマシーを 6 剤以上と定義して検討しても同様の結果であった。これらのことから、回りハ病棟において、ポリファーマシーがもたらす有害事象や薬物相互作用の発現がリハに悪影響を与えないよう、薬剤師が積極的に介入して処方 of 適正化および薬の適正使用に努める必要があると考えられた。

第3章では、ADLが低い高齢脳卒中患者を対象に、PIMsとリハのアウトカム（運動FIM利得、運動FIM効率、運動FIM effectiveness）との関連性について検討した。その結果、入院中のPIMs数の増加は、運動FIM利得、運動FIM効率、運動FIM effectivenessのいずれのアウトカムの低下とも関連しており、中でも「食事」に関するADLの改善に負の影響を及ぼしている可能性を明らかにした。また、入院から退院にかけて、PIMsのうち、抗コリン作用を有する薬剤や抗精神病薬の処方割合が増加したことから、これらの薬剤の増加がリハによるADLの改善に影響を及ぼしている可能性が考えられた。これらのことから、PIMsを適切に中止・減量あるいは代替薬を検討していくことの必要性が示唆された。

本研究により、リハによるADLの改善が困難となる要因にポリファーマシーが関連している可能性が示唆された。また、ポリファーマシーあるいはPIMs数の増加がリハによるADLの改善に負の影響を及ぼしている可能性が明らかとなった。これらのことから、回リハ病棟においてもポリファーマシーの是正やPIMsの減少が求められ、そのためには薬剤師が積極的に関与して処方の適正化および薬の適正使用に努めることの必要性が示唆された。現状、リハと薬剤師の距離は、臨床面でも研究面でもまだまだ遠いのが現状である。しかし、超高齢社会のわが国では、虚弱な高齢者や障害者の機能、活動、QOLを最大限に高めることは重要な課題である。リハにおける薬剤とリハは各々が独立して作用する

のではなく、両者は互いに影響しあうと考える。今後は、本研究で示されたようなエビデンスを1つ1つ構築し、回りハ病棟における薬剤師の必要性を示していくことが求められ、「薬剤師なくしてリハなし」といえる時代が来るように努めるべきである。

謝 辞

稿を終えるにあたり、本論文の主査として御校閲および御審査賜りました昭和薬科大学薬物治療学研究室教授 水谷颯洋 先生に深甚なる感謝の意を表します。また、本論文の副査として御校閲および御審査賜りました昭和薬科大学薬理学研究室教授 渡邊泰男 先生および薬用植物資源研究室教授 高野昭人 先生に深謝申し上げます。本研究活動の御支援および学位申請の御指導を賜りました昭和薬科大学臨床薬学教育研究センター応用薬物治療部門教授 瀨本知之 先生に深謝申し上げます。また、本研究を行うに際して御支援および御協力を賜りました日本大学薬学部薬物治療学研究室教授 林宏行 先生に深く感謝の意を表します。また、データの御提供および研究の御協力を賜りました、さがみリハビリテーション病院薬剤科薬剤科長 岡添進 先生、前鶴巻温泉病院薬剤科長（現 東名厚木病院薬剤科薬局長）樋島 学先生、ひたちなか総合病院薬務局主任 平井利幸 先生、ひたちなか総合病院薬務局薬局長 関利一 先生に深く感謝の意を表します。本研究活動を御支援、御助言を頂きました日本大学薬学部医薬品評価科学研究室教授 日高慎二 先生に感謝の意を表します。

最後に、これまでの研究活動を支え、温かく見守り支援して下さった両親および家族に対しては深い感謝の意を表して謝辞と致します。

引用文献

- 1) 石川 誠. 回復期リハビリテーション- 病棟の意義-. 日本臨床. 2006; 64: 774-777.
- 2) 一般社団法人回復期リハビリテーション病棟協会ホームページ.(<http://www.rehabili.jp/sourcebook.html> アクセス日時: 2018 年 2 月 6 日.
- 3) 第 365 回中央社会保険医療協議会資料, 厚生労働省 : <http://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-12404000-Hokenkyoku-Iryouka/0000182077.pdf#search=%27%E5%9B%9E%E5%BE%A9%E6%9C%9F%E3%83%AA%E3%83%8F%E3%83%93%E3%83%AA%E3%83%86%E3%83%BC%E3%82%B7%E3%83%A7%E3%83%B3%E7%97%85%E6%A3%9F+%E9%AB%98%E9%BD%A2%E8%80%85+%E5%89%B2%E5%90%88%27>. アクセス日時: 2018 年 7 月 12 日.
- 4) 清水尊. 診療点数早見表 2012 年 4 月版. 医学通信社. 東京. 2012: 865.
- 5) 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. 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. 2004; 41: 303-306.
- 6) 秋下雅弘 編著. 高齢者のポリファーマシー 多剤併用を整理する「知恵」と「コツ」. 2016. 南山堂.

- 7) Hajjar ER, Cafiero AC, Hanlon JT. Polypharmacy in elderly patients. *Am J Geriatr Pharmacother.* 2007; 5: 345-351.
- 8) Kojima T, Akishita M, Nakamura T, Nomura K, Ogawa S, Iijima K, Eto M, Ouchi Y. Polypharmacy as a risk for fall occurrence in geriatric outpatients. *Geriatr Gerontol Int.* 2012;12: 425-430.
- 9) Kojima T, Akishita M, Kameyama Y, Yamaguchi K, Yamamoto H, Eto M, Ouchi Y. 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.
- 10) Fick DM, Semla TP, Beizer J, Brandt N, Dombrowski R, DuBeau CE, Eisenberg W, Epplin JJ, Flanagan N, Giovannetti E, Hanlon J, Hollmann P, Laird R, Linnebur S, Sandhu S, Steinman M. American Geriatrics Society 2015 Updated Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *J Am Geriatr Soc.* 2015; 63: 2227–2246.
- 11) Stockl KM, Le L, Zhang S, Harada AS. Clinical and economic outcomes associated with potentially inappropriate prescribing in the elderly. *Am J Manag Care* 2010;16: e1–e10.
- 12) Fick DM, Mion LC, Beers MH et al. Health outcomes associated with potentially inappropriate medication use in older adults. *Res Nurs Health.* 2008; 31: 42–51.

- 13) Nagai S, Sonoda S, Miyai I, Kakehi A, Goto S, Takayama Y, Ota T, Itoh I, Yamamoto S, Takizawa Y, Kaku K, Inoue Y, Ishikawa M, Relationship between the intensity of stroke rehabilitation and outcome: A survey conducted by the Kaifukuki Rehabilitation Ward Association in Japan (second report). *Jpn J Compr Rehabil Sci* 3: 51-58, 2012.
- 14) Kokura Y, Maeda K, Wakabayashi H, Nishioka S, Higashi S. High Nutritional-Related Risk on Admission Predicts Less Improvement of Functional Independence Measure in Geriatric Stroke Patients: A Retrospective Cohort Study. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2016; 25: 1335-41.
- 15) Kumai Y, Kamouchi M, Hata J, et al: Proteinuria and clinical outcomes after ischemic stroke. *Neurology* 78: 1909–1915, 2012 / Agrawal V, Rai B, Fellows J, et al: In-hospital outcomes with thrombolytic therapy in patients with renal dysfunction presenting with acute ischaemic stroke. *Nephrol Dial Transplant* 25: 1150–1157, 2010.
- 16) 日本脳卒中学会編. 脳卒中ガイドライン委員会. 脳卒中ガイドライン 2015. 協和企画.
- 17) Hata J, Tanizaki Y, Kiyohara Y, Kato I, Kubo M, Tanaka K, Okubo K, Nakamura H, Oishi Y, Ibayashi S, Iida M. Ten year recurrence after first ever stroke in a Japanese

- community: the Hisayama study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005; 76: 368-372.
- 18) Ng YS, Tan KH, Chen C, Senolos GC, Koh GC. How Do Recurrent and First-Ever Strokes Differ in Rehabilitation Outcomes? *Am J Phys Med Rehabil*. 2016; 95: 709-717.
- 19) Leuschen J, Mortensen EM, Frei CR, Mansi EA, Panday V, Mansi I. Association of statin use with cataracts: a propensity score-matched analysis. *JAMA Ophthalmol*. 2013; 131: 1427-1434.
- 20) Ottenbacher KJ, Hsu Y, Granger CV, Fiedler RC. The reliability of the functional independence measure: a quantitative review. *Arch Phys Med Rehabil*, 1996; **77**: 1226-1232.
- 21) Koh GC-H, Chen CH, Petrella R, and Thind A. Rehabilitation impact indices and their independent predictors: a systematic review. *BMJ Open*. 2013; 3: e003483.
- 22) Tokunaga M, Nakanishi R, Watanabe S, Maeshiro I, Hyakudome A, Sakamoto K, Okubo T, Nojiri S, Yamanaga H. Corrected FIM effectiveness as an index independent of FIM score on admission. *Jpn J Compr Rehabil Sci*. 2014; 5: 7-11.
- 23) Fried TR, O'Leary J, Towle V, Goldstein MK, Trentalange M, Martin DK. Health outcomes associated with polypharmacy in community-dwelling older adults: a systematic review. *J Am Geriatr Soc*. 2014; 62: 2261-2272.

- 24) König M, Spira D, Demuth I, Steinhagen-Thiessen E, Norman K. Polypharmacy as a Risk Factor for Clinically Relevant Sarcopenia: Results From the Berlin Aging Study II. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2017; 73: 117-122.
- 25) Whelton PK, Appel LJ, Espeland MA, Applegate WB, Ettinger WH Jr, Kostis JB, Kumanyika S, Lacy CR, Johnson KC, Folmar S, Cutler JA. Sodium reduction and weight loss in the treatment of hypertension in older persons: a randomized controlled trial of nonpharmacologic interventions in the elderly (TONE). TONE Collaborative Research Group. *JAMA.* 1998; 279: 839-846.
- 26) He FJ, MacGregor GA. Effect of modest salt reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized trials. Implications for public health. *J Hum Hypertens.* 2002; 16: 761-770.
- 27) 日本高血圧学会編. 高血圧治療ガイドライン 2014.
- 28) Gupta AK, Arshad S, Poulter NR. Compliance, safety, and effectiveness of fixed-dose combinations of antihypertensive agents: a meta-analysis. *Hypertension.* 2010; 55: 399-407.
- 29) Palmer SC, Mavridis D, Nicolucci A, Johnson DW, Tonelli M, Craig JC, Maggo J, Gray V, De Berardis G, Ruospo M, Natale P, Saglimbene V, Badve SV, Cho Y, Nadeau-Fredette AC, Burke M, Faruque L, Lloyd A, Ahmad N, Liu Y, Tiv

- S, Wiebe N, Strippoli GF. Comparison of Clinical Outcomes and Adverse Events Associated With Glucose-Lowering Drugs in Patients With Type 2 Diabetes: A Meta-analysis. *JAMA*. 2016; 316: 313-324.
- 30) Phung OJ, Sobieraj DM, Engel SS, Rajpathak SN. Early combination therapy for the treatment of type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab*. 2014;16: 410-417.
- 31) Arif H, Buchsbaum R, Weintraub D, Pierro J, Resor SR Jr, Hirsch LJ. Patient-reported cognitive side effects of antiepileptic drugs; predictors and comparison of all commonly used antiepileptic drugs. *Epilepsy & Behavior* 2009; 14: 202-209.
- 32) Aldenkamp AP. Antiepileptic drugs and cognitive disorders. The neuropsychiatry of epilepsy. 2nd ed. New York: Cambridge University Press. 2011: 153-164.
- 33) 鈴木健之, 西田拓司, 井上有史. てんかん患者の認知機能障害に対するリハビリテーションの有用性. *てんかん研究*. 2016; 34: 23-30.
- 34) Nishioka S, Wakabayashi H, Nishioka E, Yoshida T, Mori N, Watanabe R. Nutritional improvement correlates with recovery of activities of daily living among malnourished elderly stroke patients in the convalescent stage: a cross-sectional study. *J Acad Nutr Diet* 2016; 1160: 837-843.

- 35) 勝又俊弥. 慢性腎臓病(CKD)と脳卒中. 脳卒中. 2014; 36: 120-124.
- 36) Ninomiya T, Kiyohara Y, Kubo M, Tanizaki Y, Doi Y, Okubo K, Wakugawa Y, Hata J, Oishi Y, Shikata K, Yonemoto K, Hirakata H, and Iida M, “Chronic kidney disease and cardiovascular disease in general Japanese population: The Hisayama Study. *Kidney International*. 2005; 68: 228-236.
- 37) Irie F, Iso H, Sairenchi T, Fukasawa N, Yamagishi K, Ikehara S, Kanashiki M, Saito Y, Ota H, and Nose T, “The relationships of proteinuria, serum creatinine, glomerular filtration rate with cardiovascular disease mortality in Japanese general population. *Kidney International*. 2006; 69: 1264-1271.
- 38) Imai E, Horio M, Iseki K, Yamagata K, Watanabe T, Hara S, Ura N, Kiyohara Y, Hirakata H, Moriyama T, Ando Y, Nitta K, Inaguma D, Narita Iso H, Wakai K, Yasuda Y, Tsukamoto Y, Ito S, Makino H, Hishida A, and Matsuo S. Prevalence of chronic kidney disease (CKD) in the Japanese general population predicted by MDRD equation modified by a Japanese coefficient. *Clin Exp Nephrol*. 2007; 11: 156-163.
- 39) Imai E, Horio M, Watanabe T, Iseki K, Yamagata K, Hara S, Ura N, Kiyohara Y, Moriyama T, Ando Y, Fujimoto S, Konta T, Yokoyama H, Makino H, Hishida A, Matsuo S. Prevalence of chronic kidney disease in Japanese general population. *Clin*

Exp Nephrol. 2009; 13: 624-630.

- 40) 日本腎臓学会編. CKD 診療ガイドライン 2012. 東京医学社会.
- 41) 北園孝成, 熊井康敬, 杉森宏, 中根博, 鴨打正浩, 大星博明, 井林雪郎, 飯田三雄, 佐渡島省三. 多施設共同脳卒中データベース(Fukuoka Stroke Registry: FSR)からみた脳梗塞急性期症例の高血圧ならびに慢性腎臓病(CKD)の実態. 脳卒中. 2009; 31: 564-569.
- 42) Kumai Y, Kamouchi M, Hata J, et al: Proteinuria and clinical outcomes after ischemic stroke. Neurology 78: 1909–1915,2012 / Agrawal V, Rai B, Fellows J, et al: In-hospital outcomes with thrombolytic therapy in patients with renal dysfunction presenting with acute ischaemic stroke. Nephrol Dial Transplant 25: 1150–1157, 2010.
- 43) 千田譲, 伊東慶一, 濱田健介, 小竹伴照, 岸本秀雄, 祖父江元. 脳梗塞病型別にみた回復期リハビリテーション成績の検討—MRI 脳白質病異変との関係—. Jpn J Rehabil Med. 2010; 47: 559-568.
- 44) 笛吹亘, 園田茂, 鈴木亨, 岡本さやか, 東口高志, 才藤 栄一. 脳卒中回復期リハビリテーションへの栄養サポートチーム介入—Functional Independence Measure を用いた効果検証—. Jpn J Rehabil Med. 2008; 45: 184-192.

- 45) 平田好文. 脳卒中における地域連携クリティカルパスの現状と課題－回復期医療機関の立場から－. 日本医療マネジメント学会雑誌. 2008; 9: 409-414.
- 46) Senzaki A, Inamura M, and Mamada T. Depression and dementia in elderly people. *Clinical Rehabilitation*. 2009; 18: 229-238.
- 47) Senzaki A, Takagi H, Yamada H, Kamikozuru M. Rehabilitation for schizophrenic patients with spinal cord injury following suicidal jumping. *Jpn J Rehabil Med*. 2005; 42: 379-382.
- 48) Milton JC, Hill-Smith I, Jackson SH. Prescribing for older people. *BMJ*. 2008; 336: 606-609.
- 49) Oishi M, Yamazaki K, Okuguchi F, Sugimoto H, Kanatsuka A, and Kashiwagi A. Changes in oral antidiabetic prescriptions and improved glycemic control during the years 2002-2011 in Japan (JDDM32). *J Diabetes Invest*. 2014; 5: 581-587.
- 50) De Feyter HM, van den Broek NM, Praet SF, Nicolay K, van Loon LJ, and Prompers JJ. Early or advanced stage type 2 diabetes is not accompanied by in vivo skeletal muscle mitochondrial dysfunction. *Eur J Endocrinol*. 2008; 158: 643-653.
- 51) Leenders M, Verdijk LB, van der Hoeven L, Adam JJ, van Kranenburg J, Nilwik R, and van Loon LJ. Patients with type 2 diabetes show a greater decline

- in muscle mass, muscle strength, and functional capacity with aging. *J AM Med Dir Assoc.* 2013; 14: 585-592.
- 52) Kose E, Toyoshima M, Tachi T, Teramachi H, Kawakubo T, and Hayashi H. Effects of antidiabetes drugs on functional independence measure on a subacute rehabilitation ward for stroke patients. *Pharmazie.* 2015; 70: 489-493.
- 53) Kinugawa S, Tsutsui H. Insulin resistance and exercise capacity: Effect of intramyocellular lipid. *Cardioangiology.* 2012; 71: 424-429.
- 54) Manders RJ, Praet SF, Meex RC, Koopman R, de Roos AL, Wagenmakers AJ, Saris WH, van Loon LJ. Protein Hydrolysate Leucine Co Ingestion Reduces the Prevalence of Hyperglycemia in Type 2 Diabetic Patients. *Diabetes Care.* 2006; 29: 2721-2722.
- 55) Katsanos CS, Kobayashi H, Sheffield-Moore M, Aarsland A, and Wolfe RR. A high proportion of leucine is required for optimal stimulation of the rate of muscle protein synthesis by essential amino acids in the elderly. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2006; 291: E381-E387.
- 56) 葛谷雅文. 栄養. *日老医誌.* 2013; 50: 46-48.
- 57) Soysal P, Isik AT, Stubbs B, Solmi M, Volpe M, Luchini C, D'Onofrio G, Pilotto A, Manzato E, Sergi G, Schofield P, and Veronese N. Acetylcholinesterase inhibitors

- are associated with weight loss in older people with dementia: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016; doi: 10.1136/jnnp-2016-313660.
- 58) Spaccavento S, Del Prete M, Craca A, Fiore P. Influence of nutritional status on cognitive, functional and neuropsychiatric deficits in Alzheimer's disease. *Arch Gerontol Geriatr*. 2009; 48: 356-360.
- 59) Niikawa H, Okamura T, Ito K, Ura C, Miyamae F, Sakuma N, Ijuin M, Inagaki H, Sugiyama M, Awata S. Association between polypharmacy and cognitive impairment in an elderly Japanese population residing in an urban community. *Geriatr Gerontol Int*. 2017; 17: 1286-1293.
- 60) Evans MA, Golomb BA. Statin-associated adverse cognitive effects: survey results from 171 patients. *Pharmacotherapy*. 2009; 29: 800-811.
- 61) 平成 28 年厚生労働省、国民生活基礎調査の概要。
<http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/k-tyosa/k-tyosa16/dl/05.pdf>.平成 30 年 6 月 20 日閲覧.
- 62) Patterson SM, Cadogan CA, Kerse N, Cardwell CR, Bradley MC, Ryan C, Hughes C. Interventions to improve the appropriate use of polypharmacy for older people. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 10: CD008165.

- 63) Tannenbaum C, Martin P, Tamblyn R, Benedetti A, Ahmed S. Reduction of inappropriate benzodiazepine prescriptions among older adults through direct patient education: The EMPOWER cluster randomized trial. *JAMA Intern Med* 2014; 174: 890–898.
- 64) Agostini JV, Zhang Y, Inouye SK. Use of a computer-based reminder to improve sedative-hypnotic prescribing in older hospitalized patients. *J Am Geriatr Soc*. 2007; 55: 43–48.
- 65) Miyai I, Sonoda S, Nagai S, Takayama Y, Inoue Y, Kakehi A, Kurihara M, Ishikawa M. Results of new policies for inpatient rehabilitation coverage in Japan. *Neurorehabil Neural Repair*. 2011; 25: 540-547.
- 66) Kose. E, Maruyama R, Okazoe S, Hayashi, H. Impact of Polypharmacy on the Rehabilitation Outcome of Japanese Stroke Patients in the Convalescent Rehabilitation Ward. *J Aging Res*. 2016; 7957825.
- 67) Cahir C, Fahey T, Teeling M, Teljeur C, Feely J, Bennett K. Potentially inappropriate prescribing and cost outcomes for older people: a national population study. *Br J Clin Pharmacol*. 2010; 69: 543-552.

- 68) Gallagher P, O'Mahony D. STOPP (Screening Tool of Older Persons' potentially inappropriate Prescriptions): application to acutely ill elderly patients and comparison with Beers' criteria. *Age Ageing*. 2008; 37: 673-679.
- 69) Ryan C, O'Mahony D, Kennedy J, Weedle P, Byrne S. Potentially inappropriate prescribing in an Irish elderly population in primary care. *Br J Clin Pharmacol*. 2009; 68: 936-947.
- 70) Hill-Taylor B, Sketris I, Hayden J, Byrne S, O'Sullivan D, Christie R. Application of the STPP/START criteria: a systematic review of the prevalence of potentially inappropriate prescribing in older adults, and evidence of clinical, humanistic and economic impact. *J Clin Pharm Ther*. 2013; 38: 360-372.
- 71) Simons FE, Simons KJ, Frith EM. The pharmacokinetics and antihistaminic of the H1 receptor antagonist hydroxyzine. *J Allergy Clin Immunol*. 1984; 73: 69-75.
- 72) Simons KJ, Watson WT, Chen XY, Simons FE. Pharmacokinetic and pharmacodynamics studies of the H1-receptor antagonist hydroxyzine in the elderly. *Clin Pharmacol Ther*. 1989; 45: 9-14.
- 73) Rudolph JL, Salow MJ, Angelini MC, McGlinchey RE. The anticholinergic risk scale and anticholinergic adverse effects in older persons. *Arch Intern Med*. 2008; 168: 508-513.

- 74) Stewart JT. Dysphagia associated with risperidone therapy. *Dysphagia*. 2003; 1: 274-275.
- 75) 野崎園子. 薬剤と嚥下障害. *日本静脈経腸栄養学会雑誌*. 2016; 3: 699-704.
- 76) Scott IA, Hilmer SN, Reeve E, Potter K, Le Couteur D, Rigby D, Gnjidic D, Del Mar CB, Roughead EE, Page A, Jansen J, Martin JH. Reducing inappropriate polypharmacy: the process of deprescribing. *JAMA Intern Med*. 2015; 175: 827-834.
- 77) International Narcotics Control Board. Report of the International Narcotics Control Board on the availability of internationally controlled drugs: Ensuring adequate access for medical and scientific purposes. United nations, New York. 2011: 32-41.
- 78) Hamano J, Tokuda Y. Inappropriate prescribing among elderly home care patients in Japan: prevalence and risk factors. *J Prim Care Community Health*. 2014; 5: 90-96.
- 79) Hamano J, Ozone S, Tokuda Y. A comparison of estimated drug costs of potentially inappropriate medications between older patients receiving nurse home visit services and patients receiving pharmacist home visit services: a cross-sectional and propensity score analysis. *BMC Health Serv Res*. 2015; 15: 1-9.

論文目録

本学位論文の内容は、下記の論文発表による。

- 1) Eiji Kose, Manabu Toyoshima, Susumu Okazoe, Ryusho Oka, Yoshiko Shiratsuchi, Hiroyuki Hayashi. The relationship between polypharmacy and recovery of activities of daily living among convalescent stroke patients: A propensity score-matched analysis. *Eur Ger Med.* 2017; 8: 250-255.

- 2) Eiji Kose, Riku Maruyama, Susumu Okazoe, Hiroyuki Hayashi. Impact of Ploypharmacy on the Rehabilitation Outcome of Japanese Stroke Patients in the Convalescent Rehabilitation Ward. *J Aging Res.* 2016; 7957825.

- 3) Eiji Kose, Toshiyuki Hirai, Toshiichi Seki, Hiroyuki Hayashi. Role of potentially inappropriate medication use in rehabilitation outcomes for geriatric patients after strokes. *Geriatr Gerontol Int.* 2018; 18 (2): 321-328.