

序 論

回復期リハビリテーション（以下、回リハ）病棟では、高齢者が多いため、ポリファーマシー（polypharmacy）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現頻度を高めることが報告されている。また、ポリファーマシーに含まれる潜在的に不適切な薬剤（Potentially Inappropriate Medications: PIMs）は、米国老年医学会が公表している Beers Criteria 2015 年版に記載されている薬剤であり、健康状態の悪化、転倒・転落、死亡などと関連している。したがって、ポリファーマシーや PIMs がリハビリテーション（以下、リハ）のアウトカムに影響を及ぼす可能性が考えられるため、リハのアウトカムを最大限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、現状、回リハ病棟では、薬剤師による積極的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、リハによる日常生活動作（ADL）の改善が困難となる要因に薬剤が関連しているかを明らかにし、ポリファーマシーあるいは PIMs とリハによる機能回復との関連性を検証することを目的に検討を行った。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機能的自立度評価法（Functional Independence Measure : FIM）を用いた。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。本研究では、主要アウトカムとして運動 FIM 利得、運動 FIM 効率、運動 FIM effectiveness を用いた。運動 FIM 利得は、入院期間中の ADL の改善度を示す。運動 FIM 効率は、1 日あたりの ADL の改善度を示し、運動 FIM effectiveness は運動 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る。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。

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

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。2012 年 4 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と鶴巻温泉病院を退院した脳卒中患者 719 名のうち、交絡因子を傾向スコアで調整した脳卒中患者 210 名を対象とした。運動 FIM 利得および運動 FIM 効率をアウトカムとし、これらの値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。なお、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、本章では考慮していない。本章の結果では、運動 FIM 利得あるいは運動 FIM 効率ともにリハによる ADL の改善の改善が困難となる要因に、てんかんの合併および入院時服用薬剤数が有意に関連していた。また、運動 FIM 利得あるいは運動 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求めたところ、5 剤であった（Fig. 1）。そこで、5 剤以上をポリファーマシーと定義して多変量解析を行ったところ、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たが、抗凝固薬・抗血小板薬には、関連性は認められなかった。

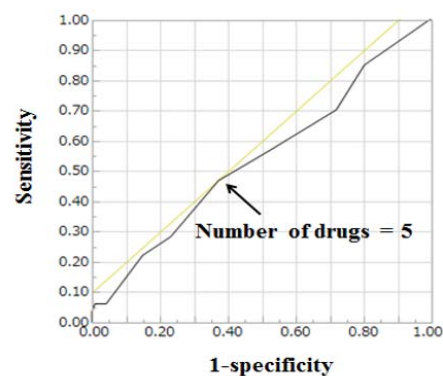


Fig. 1 Receiver-operating curves to define optimal cut-off value of number of drugs in relation to non improvement of FIM-M gain or FIM-M efficiency.

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

脳卒中発症の危険因子の一つとして CKD が挙げられている。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、蛋白尿や推定糸球体濾過量（eGFR）の低下が関連している可能性が示唆されているが、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、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、尿毒症などの合併症を有することが多いため、その発症予防あるいは症状進行の抑制に多くの薬剤を内服する機会が多いことからポリファーマシーとなりやすく、ポリファーマシーによる薬物間相互作用や薬物有害事象の発現がリハによる ADL の改善に影響を及ぼす可能性が考えられる。そこで、本研究では、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。対象患者は、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 152 名とした。第 1 章の結果に基づき、入院時服用薬剤数が 5 剤以上をポリファーマシー群、5 剤未満を非ポリファーマシー群と定義し、ポリファーマシーとリハのアウトカムとの関連性について、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。交絡因子を調整した多重ロジスティック回帰分析の結果、ポリファーマシーは全てのアウトカムと有意に関連しており、ポリファーマシー群では、非ポリファーマシー群と比較していずれのアウトカムも有意に低値を示した (Table 1)。すなわち、ポリファーマシーはリハによる ADL の改善に負の影響を及ぼすことが明らかとなった。なお、服用薬剤数が 6 剤以上をポリファーマシーとする報告もあるため、入院時服用薬剤数が 6 剤以上をポリファーマシー群と定義して検討した結果、上記と同様の結果が得られた。また、脳卒中治療で重要な抗凝固薬・抗血小板薬は、ポリファーマシーと有意な関連性が認められなかったため、ADL に影響を及ぼす可能性は低いと考えられた。

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

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。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。本章では、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 ADL が低い高齢脳卒中患者 272 名を対象に Beers Criteria 2015 年版を用いて PIMs をスクリーニングし、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。交絡因子を調整した重回帰分析の結果、入院中の PIMs 数の変化は、全てのアウトカムと有意に関連していた。さらに、PIMs 数増加群では、非増加群と比較していずれのアウトカムも有意に低値を示したことから、PIMs 数の増加はリハによる ADL の改善に制限をもたらすことが明らかとなった。また、PIMs 数の増加は、ADL 項目の「食事」項目に負の影響を及ぼすことが認められた。これには、抗コリン作用を有する薬剤や抗精神病薬の増加が関連している可能性が考えられた (Fig. 2)。

結 論

本研究の成果として、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。以上のことから、回リハ病棟においてもポリファーマシーの是正や PIMs 数の減少が求められ、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。

本研究の誌上発表

- 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.* **8** (3):250-255 (2017).
- 2) [Eiji Kose](#), Riku Maruyama, Susumu Okazoe, Hiroyuki Hayashi. Impact of Polypharmacy on the Rehabilitation Outcome of Japanese Stroke Patients in the Convalescent Rehabilitation Ward. *J Aging Res.* **2016**: 7957825 (2016).
- 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.* **18** (2): 321-328 (2018).

Table 1 Effect of polypharmacy on FIM-M gain, FIM-M efficiency, and FIM-M effectiveness

Outcome	5 drugs or more group (n = 78)	Less than 5 drugs group (n = 74)	p 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

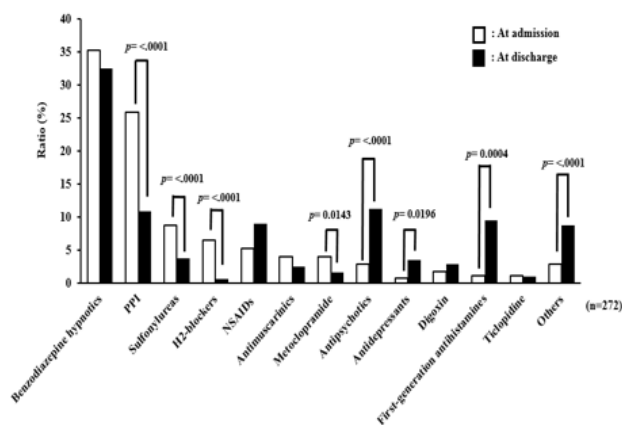


Fig. 2 Comparison of drugs prescribed at admission and discharge based on the 2015 American Geriatrics Society Beers Criteria