

## 原 著

## 高齢者における服薬薬剤成分数と口腔機能低下の関係

モリタ 森田	イチゾウ 一三*	モリオカ 森岡	ヒサヨシ 久尚 <sup>2*</sup>	アベ 阿部	ヨシカズ 義和 <sup>3*</sup>	ノムラ 野村	タケツグ 岳嗣 <sup>3*</sup>
イナガワ 稲川	ユウジョウ 祐成 <sup>3*</sup>	コンドウ 近藤	ユカ 由香 <sup>4*</sup>	カメヤマ 亀山	チサト 千里 <sup>5*</sup>	コンドウ 近藤	カナエ 香苗*
コバヤシ 小林	ナオジ 尚司*						

**目的** 高齢者における多剤併用は唾液の流量低下や口腔乾燥症を引き起こす可能性を高める。口腔の乾燥は口腔機能の低下をもたらすが、多剤併用と自覚的な口腔機能低下や客観的な口腔機能低下の関連について報告は見られない。そこで、本研究は投薬薬剤成分数と自覚的および客観的口腔機能低下の関連を明らかにすることを目的として行った。

**方法** 2019年1月から2月に歯科健康診断のために中部地方の歯科医院を受診した、75歳以上の在宅高齢者215人を対象とした。自覚的口腔機能の評価として3項目の問診、客観的口腔機能として4項目の実測調査を行った。また、現在治療中の疾患および服薬している薬剤の情報を得た。自覚的口腔機能の3項目のいずれかに低下がある者を自覚的口腔機能の低下が認められるとした。客観的口腔機能の低下は2つのタイプについて検討した。1つは客観的口腔機能の4項目すべての項目に低下がある、もう1つは客観的口腔機能の4項目のうち2つの項目に低下があるとした。性別、年齢階級および治療中の疾患を調整した、自覚的および客観的口腔機能低下と投薬成分数の関連についてロジスティック回帰分析を用いて分析した。

**結果** 8種類以上の成分を投薬されている者は7種類以下の者に比べ、自覚的口腔機能低下がみられた(オッズ比:95%信頼区間, 2.3:1.0-5.1,  $P<0.05$ )。8種類以上の成分を投薬されている群は7種類以下の群に比べ4項目すべての客観的口腔機能に低下が見られた(4.4:1.5-12.6,  $P<0.01$ )。4項目のうち2項目以上の客観的口腔機能の低下は10種類以上の成分の投薬と関連していた(4.3:1.2-16.2,  $P<0.05$ )。

さらに、8種類以上の投薬成分数は自覚的口腔機能または客観的口腔機能4項目すべての低下をもたらした(8.1:2.1-30.8,  $P<0.01$ )。自覚的口腔機能または客観的口腔機能4項目のうち2項目以上の低下と10種類以上の成分を投薬されていることが関連していた(4.9:1.6-15.6,  $P<0.01$ )。

**結論** 高齢者において薬剤成分数で8種類以上の投薬は、自覚的または客観的口腔の機能低下が見られることと関連した。

**Key words** : 多剤併用, 自覚的口腔機能, 客観的口腔機能, 口腔乾燥症, 唾液流量

日本公衆衛生雑誌 2021; 68(3): 167-179. doi:10.11236/jph.20-062

## I 緒 言

平均寿命の伸長が著しい我が国において、高齢者に対する薬物療法の需要は増加している<sup>1,2)</sup>。薬物

療法は疾病の治療や患者の生活の質の改善に重要な役割を果たし、人々が豊かに生活するために必要不可欠なものとなっている。しかし、多くの健康問題を抱える高齢者は、それぞれの健康問題に対して投薬を受けることで、服用薬剤数の増加を招いている<sup>3)</sup>。また、慢性疾患への罹患が多いことによる長期の薬剤服用、対症療法による多剤併用など、高齢者の疾患の病態上の特徴が服薬数の増加を引き起こしている。さらに、薬物動態の加齢変化に基づく薬物感受性の増大が相まって薬物有害事象の出現につ

\* 日本赤十字豊田看護大学

<sup>2\*</sup> 徳島大学大学院医歯薬学研究部公衆衛生学分野

<sup>3\*</sup> 岐阜県歯科医師会

<sup>4\*</sup> 岐阜県医師会

<sup>5\*</sup> 岐阜県薬剤師会

責任著者連絡先: 〒471-8565 豊田市白山町七曲12-33 日本赤十字豊田看護大学 森田一三

ながることが指摘されている<sup>3)</sup>。本来、生活を豊かにするためのものであった薬物の投与により、人々が苛まれる事態は看過できない。

高齢者の多剤併用による有害事象の1つに口渴や唾液分泌量の低下がある<sup>2~5)</sup>。口渴や唾液分泌量の低下はう蝕の発生、とくに根面う蝕や味覚障害、嚥下障害、構音障害、口腔および顎顔面の運動障害そして歯周病や口内炎のような慢性の口腔粘膜の痛みなどの口腔機能障害と相互に関連し、高齢者の心身機能や生活の質の低下をもたらす<sup>6~9)</sup>。飯島らは高齢者において口腔機能の低下による食習慣を含む食環境の悪化を起因としたサルコペニアを中心とする身体機能低下と虚弱化が進むことで、それに伴う生活機能障害により要介護状態へ至る機序の解明を行った<sup>4)</sup>。これは高齢期の身体機能の虚弱が顕在化する前に低栄養が先行して現れ、さらにその前段階としてオーラルフレイル期、すなわち口腔機能の虚弱状態が現れることを指摘している<sup>10)</sup>。

これらの報告は、高齢者における多剤併用が、口渴や唾液分泌量の減少に伴う口腔機能低下を引き起こすことで、心身の様々な機能低下の出発点になりうることを示している。すなわち、高齢者の多剤併用状況と口腔機能低下の関連を明らかにすることは、高齢者の心身機能維持に有用な知見をもたらす可能性がある。

多剤併用による有害事象を、自覚状況や唾液流量低下といった口腔乾燥によって評価することは、実態を捉えるためには重要である。一方で、高齢者の全身的な機能低下に関わるとされているのは口腔の機能低下であり、口腔乾燥のみでなく、それに伴う口腔の機能障害まで含めて捉えることが、多剤併用による高齢者の問題をより明確にするとと思われる。また、Thomsonは高齢者の口腔乾燥に関わる研究を総覧し、口腔乾燥症(dry mouth)には、個人に質問することで測定可能な自覚的口腔乾燥と、唾液流量を測定することにより知ることができる客観的口腔乾燥の2つの症状があることを指摘している<sup>5)</sup>。このことから、口腔乾燥を主要因とする口腔機能の低下も、個人に質問することで測定可能な自覚的な口腔機能低下と、唾液量や嚥下機能テストなどで測定可能な客観的な口腔機能低下に分けてとらえられると思われる。これまで、口腔乾燥を主要因とする口腔機能の低下を自覚的口腔機能低下および客観的口腔機能低下の2つの視点でとらえ、多剤併用との関連を評価した研究は見られない。投薬状況と口腔機能の関連を明らかにすることで、心身機能と関連する口腔機能を良好に保つような薬剤投与のあり方の示唆を得られることは、高齢者の心身機能

維持にとって意義がある知見となると思われる。そこで、本研究は投薬薬剤成分数と自覚的および客観的口腔機能の関連を明らかにすることを目的として行った。

## II 研究方法

### 1. 対象者

中部地方G県内の歯科医院に便宜的標本抽出法により調査協力を求め、調査協力の同意を得られた歯科医院10施設を調査協力歯科医院とした。それらの調査協力歯科医院へ後期高齢者を対象として県全体で実施している歯科健康診断(自己負担金200円)を受診するために訪れた者のうち、初診もしくは再初診の者を対象とした。さらに、層化抽出法を用いて年齢は75歳から79歳、80歳以上の2段階および性別で層化し、必要対象者数を約200人と想定し、施設ごとに男女別年齢層別でそれぞれ約5人を得られるまでデータの収集を行い、年齢および性別での人数が均等になるようにサンプリングを行った。調査期間は平成31年1月から平成31年2月末までであった。調査は本調査の趣旨を説明し同意を得られた者を対象に行った。本論文は地域高齢者の口腔の健康調査で収集したデータの2次分析を行ったものである。(日本赤十字豊田看護大学研究倫理委員会承認番号1910, 2019年8月7日承認)

### 2. 調査項目

自覚的口腔機能は後期高齢者を対象とした歯科健診で用いられている「半年前に比べて硬いものが食べにくくなりましたか」、「お茶や汁物でむせることがありますか」、「口の渇きが気になりますか」の3つの問い<sup>11,12)</sup>に「はい」、「いいえ」で回答を得た。

客観的口腔機能については①安静時唾液診査<sup>13)</sup>、②反復唾液嚥下テスト(RSST: Repetitive Saliva Swallowing Test)<sup>14,15)</sup>、③サクソソテスト(刺激時唾液流量検査)<sup>16)</sup>、④咀嚼能力判定ガムテスト<sup>17,18)</sup>の4種類を実施した。

安静時唾液診査は口腔乾燥状態を視診にて、正常、軽度(～中等度)、重度で判定した<sup>13)</sup>。判定の基準は、正常(乾燥状況が視認できず、正常範囲内と思われる)、軽度(～中等度)(唾液の粘性が亢進・唾液中に細かい唾液の泡が見られる)、重度(舌の上にはほとんど唾液が見られず、乾燥している)とした。反復唾液嚥下テスト(RSST)は後期高齢者を対象とした歯科健診で嚥下機能の実測評価として用いられており<sup>13)</sup>、被験者の舌骨相当部に人差し指、喉頭隆起に中指を当てて触診により30秒間でできる空嚥下の回数を得た。サクソソテストは約7.5 cm四方のガーゼを2分間咬ませ、重量の増加量から唾

液量を求めた<sup>16)</sup>。咀嚼能力判定ガムテストはロツテキシリトール咀嚼チェックガム(ロツテ社)を用いて、1秒に1回程度の速さで60回噛んだ後、ガムの色の变化で咀嚼能力を評価した<sup>17,18)</sup>。これらの診査・測定には高価な測定機器を使用する必要がないことから採用した。

また、現在治療中の疾患についてたずね、調査時点の服薬している薬剤については、対象者にたずねるとともに薬剤情報提供書を参照しながら記録した。

### 3. 投薬の薬剤成分による分類

薬剤の成分が同等であれば身体への影響も同様であると考え、投薬されていた薬剤を品名ではなく薬剤成分により分類を行った。具体的には厚生労働省の「薬価基準収載品目リスト及び後発医薬品に関する情報について<sup>19)</sup>」の内服薬の一覧データを用いて、品名から薬価基準収載医薬品コードに変換を行った。さらに、薬価基準収載医薬品コードの左7桁の数値を用いて成分名で分類した。

### 4. 分析方法

対象者個人ごとに、成分名で分類した薬剤成分数を求めた。自覚的口腔機能については3つの項目のうち1項目以上に“はい”と回答した場合を、自覚的口腔機能が低下しているとした。客観的口腔機能については、①安静時唾液診査は軽度(～中等度)、重度と判定された場合を口腔乾燥ありとした。②反復唾液嚥下テスト(RSST)は0から2回の場合を問題ありとした。③サクソソテストは2g以下の場合を唾液流量が低下しているとした。④咀嚼能力判定ガムテストはパッケージに記載されたサンプル色と比較し、みどり、薄みどり、薄ピンク、ピンク、濃ピンクの5段階で判定した。そのうち、みどり、薄みどり、薄ピンクの場合を咀嚼能力が低下しているとした。客観的口腔機能が低下していると判断する基準は、操作的にこれら4項目のすべてに問題ありまたは低下が見られた場合、および、おおよそ半数の対象者が該当する4項目のうち2項目以上に問題ありまたは低下が見られた場合とした。

自覚的口腔機能および客観的口腔機能と投薬成分数の関連の分析に先駆けて、自覚的口腔機能の3項目および客観的口腔機能4項目それぞれの低下の有無とそれぞれの疾患罹患の有無についてオッズ比を用いて関連を分析した。

自覚的口腔機能および客観的口腔機能と投薬成分数の関連について、ロジスティック回帰分析を用いて口腔機能と関連が見られた疾患罹患状況および性別、年齢階級を調整したオッズ比を求めた。分析はSPSS Statistics 24を用いて行った。

## III 研究結果

### 1. 研究参加者の状況

対象者は70歳代114人(男性53人,女性61人),80歳代93人(男性42人,女性51人),90歳代9人(男性3人,女性6人)の計216人であった。男性は98人,女性118人であった。

疾患の罹患状況で最も多かったのは高血圧の117人であった(表1)。次いで骨粗鬆症の47人であった。その他として自由記載されたうち主なものについて示した。シェーグレン症候群の者が1人おり、口腔乾燥の治療薬の投薬を受けていた。そのため、この75歳の女性を除いた、215人のデータで以降の分析を行った。

年齢階級別、性別の保有歯数群別の対象者の割合は、保有歯数0歯が3.7%,1-9歯が15.8%,10-19歯が24.2%,20-32歯が56.3%であった。義歯を使

表1 対象者(215人)の疾患罹患の状況(重複あり)

現在治療中の疾患	人数
高血圧	117
糖尿病	44
甲状腺機能異常(亢進症)	2
甲状腺機能異常(低下症)	1
心臓病	45
腎不全(透析あり)	1
腎不全(透析なし)	7
貧血(鉄欠乏性)	2
脱水	0
尿崩症	1
鼻疾患(副鼻腔炎)	8
鼻疾患(アレルギー性鼻炎)	6
睡眠時無呼吸症候群	3
咳	3
脳卒中	14
がん	10
肺疾患(肺炎を含む)	5
骨粗鬆症	47
シェーグレン症候群	1
悪性リンパ腫	0
サルコイドーシス	2
放射線照射	1
神経症(うつなど)	11
唾液腺疾患	0
脳炎	0
神経外科的手術	0
その他	
高脂血症	25
白内障	9
前立腺肥大	7

表2 年齢階級別, 性別, 保有歯数別対象者の人数

	0 歯		1-9 歯		10-19歯		20-32歯		合計 n
	n	%	n	%	n	%	n	%	
男性 70歳代	1	1.9	5	9.4	10	18.9	37	69.8	53
80歳代	2	4.8	7	16.7	14	33.3	19	45.2	42
90歳代	0	0.0	1	33.3	0	0.0	2	66.7	3
女性 70歳代	1	1.7	8	13.3	13	21.7	38	63.3	60
80歳代	2	3.9	12	23.5	12	23.5	25	49.0	51
90歳代	2	33.3	1	16.7	3	50.0	0	0.0	6
合計	8	3.7	34	15.8	52	24.2	121	56.3	215

用している者は81人であり, 全体の37.7%であった(表2)。

## 2. 年齢階級, 性別投薬成分数

投薬されている薬を成分で分類した結果, 成分種類数は264種であった。ただし, 成分名称が同じでコードが異なる酪酸菌(コード: 2316009, 2316017), 非ピリン系感冒剤(コード: 1180105, 1180107, 1180109)は, 1種類として集計した。投薬人数が多かった薬剤成分はアムロジピンベシル酸塩で40人に投薬が見られた。続いて多かったのはアスピリンの32人, メコバラミンの22人であった(表3)。

投薬されている薬剤成分の種類は多い者で13種類であった(表4)。1種類から5種類が投薬されている者はそれぞれ約10%であり, 6, 7, 8種類の投薬を受けている者は7~8%であった。一人平均薬剤成分数は4.7種であった。

薬剤成分数と投薬数が異なる者は8人(3.7%)であった。また, 薬剤成分数と投薬数が異なる者について, 薬剤成分数と投薬数の違いの平均値および標準偏差は $1.1 \pm 0.4$ であった。

## 3. 自覚的口腔機能および客観的口腔機能の低下と疾患罹患の有無の関連

現在治療中の疾患に糖尿病を持つ者は, 半年前に比べて固いものが食べにくくなった者の割合が多かった(オッズ比: 95%信頼区間, 2.7: 1.4-5.4)。鼻疾患(副鼻腔炎)を持つ者は, お茶や汁物等でむせることがある者の割合が多かった(11.4: 2.2-58.7)。糖尿病(2.0: 1.0-3.9), 鼻疾患(副鼻腔炎)(5.5: 1.1-28.0), 骨粗鬆症(2.0: 1.0-3.9)を持つ者は, 口の渇きが気になる者の割合が多かった。高血圧を持つ者は, 安静時唾液で軽度, 重度の口腔乾燥が見られる者の割合が多かった(0.5: 0.3-1.0)。脳卒中を持つ者は, RSSTで3回未満の者の割合が多かった(4.5: 1.5-13.6)。

表3 投薬人数上位の薬剤成分(重複あり)

薬剤成分	投薬人数
アムロジピンベシル酸塩	40
アスピリン	32
メコバラミン	22
カンデサルタンシレキセチル	19
酸化マグネシウム	18
レバミピド	17
ゾルピデム酒石酸塩	16
ピタバスタチンカルシウム	15
ファモチジン	15
アゾセミド	14
プラバスタチンナトリウム	14
アトルバスタチンカルシウム水和物	14
エルデカルシトール	14
プロチゾラム	13
エソメプラゾールマグネシウム水和物	13
センノシド	13
ピソプロロールフマル酸塩	12
ロスバスタチンカルシウム	12
ランソプラゾール	12
ラベプラゾールナトリウム	12
プレガバリン	11
L-カルボシステイン	11
リマプロストアルファデクス	11
シタグリプチンリン酸塩水和物	11
ニフェジピン	10
アレンドロン酸ナトリウム水和物	10

## 4. 自覚的口腔機能および客観的口腔機能と投薬成分数の関連

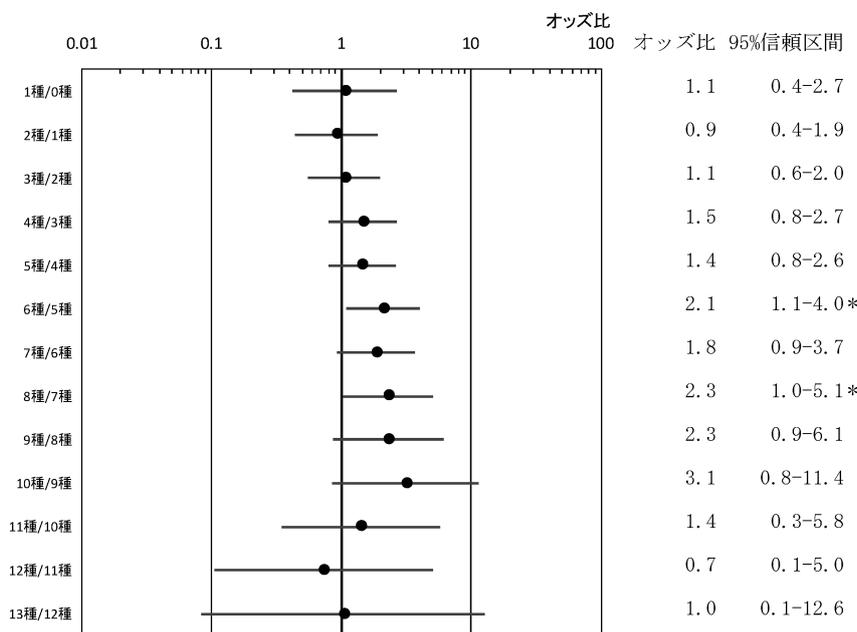
自覚的口腔機能の3項目のいずれかに問題ありまたは低下が見られた者は130人(60.5%)であった。自覚的口腔機能の3項目と関連の見られた糖尿病, 鼻疾患(副鼻腔炎), 骨粗鬆症罹患状況および性別, 年齢階級を調整した, 自覚的口腔機能低下と投薬成分数の関連についてロジスティック回帰分析を用いて分析した。その結果, 6種類以上の成分を投薬されている者は5種類以下の者に比べ(オッズ比: 95%信頼区間, 2.1: 1.1-4.0,  $P < 0.05$ ), 8種類以上の成分を投薬されている者は7種類以下の者に比べ(2.3: 1.0-5.1,  $P < 0.05$ ), 自覚的口腔機能低下がみられた(図1, 表5)。また, 性別, 年齢階級を調整し, 罹患状況を調整していないオッズ比を表6に示す。

客観的口腔機能の4項目と関連の見られた高血圧, 脳卒中罹患状況および性別, 年齢階級を調整した, 客観的口腔機能低下と投薬成分数の関連についてロジスティック回帰分析を用いて分析した。客観

表4 年齢階級, 性別投薬成分数別人数

		なし	1種類	2種類	3種類	4種類	5種類	6種類	7種類	8種類	9種類	10種類	11種類	12種類	13種類
男性	70歳代	6	7	5	9	2	3	5	6	3	2	1	2	1	1
	80歳代	2	6	4	3	4	6	4	1	3	3	2	1	1	2
	90歳代	0	0	0	0	1	1	0	0	1	0	0	0	0	0
女性	70歳代	8	5	5	5	10	10	4	4	5	2	1	1	0	0
	80歳代	7	3	3	8	5	5	3	5	4	4	3	1	0	0
	90歳代	0	0	2	0	1	0	0	1	1	0	0	1	0	0
合計	n	23	21	19	25	23	25	16	17	17	11	7	6	2	3
	%	10.7	9.8	8.8	11.6	10.7	11.6	7.4	7.9	7.9	5.1	3.3	2.8	0.9	1.4

図1 自覚的口腔機能低下と投薬された薬剤成分数のオッズ比



\*P<0.05

性別, 年齢階級, 糖尿病, 鼻疾患 (副鼻腔炎), 骨粗鬆症罹患状況調整済み

的口腔機能の4項目のすべてに問題ありまたは低下が見られた者は18人(8.4%)であり, 4項目のうち2項目以上に低下が見られた者は132人(61.4%)であった。8種類以上の成分を投薬されている者は7種類以下の者に比べ(4.4:1.5-12.6,  $P<0.01$ ), 10種類以上の成分を投薬されている者は9種類以下の者に比べ(4.2:1.1-16.4,  $P<0.05$ ), 客観的口腔機能の4項目のすべてに低下がみられた(図2)。また, 2種類以上の成分を投薬されている者は1種類以下の者に比べ(2.3:1.1-4.7,  $P<0.05$ ), 10種類以上の成分を投薬されている者は9種類以下の者に比べ(4.3:1.2-16.2,  $P<0.05$ ), 客観的口腔機能の4項目のうち2項目以上に低下がみられた(図3)。

さらに, 自覚的口腔機能および客観的口腔機能の両方に低下が見られる場合を口腔機能低下があると

し, 投薬成分数の関連についてロジスティック回帰分析を用いて分析した。自覚的口腔機能および客観的口腔機能の4項目すべてに問題ありまたは低下が見られた者は12人(5.6%)であり, 自覚的口腔機能および客観的口腔機能の4項目のうち2項目以上に問題ありまたは低下が見られた者は87人(40.5%)であった。性別, 年齢階級および, 糖尿病, 鼻疾患(副鼻腔炎), 骨粗鬆症, 高血圧, 脳卒中罹患状況も変数として投入し調整を行った。その結果, 自覚的口腔機能および客観的口腔機能の4項目すべてに問題ありまたは低下が見られる者を口腔機能低下があるとした場合に最も高いオッズ比となったのは8種類以上の成分を投薬されている者であり, 7種類以下の者に比べ口腔機能低下が約8倍(8.1:2.1-30.8,  $P<0.01$ )みられた(図4)。また, 7種類以上の成

表5 ロジスティック回帰分析(図1から図5)における Hosmer と Lemeshow の検定結果

投薬成分数の カットオフ値	自覚的口腔 機能低下 <sup>a</sup>		客観的口腔機 能4項目すべ での低下 <sup>b</sup>		客観的口腔機能4 項目のうち2項目 以上の低下 <sup>c</sup>		自覚的口腔機能およ び客観的口腔機能4 項目全ての低下 <sup>d</sup>		自覚的口腔機能およ び客観的口腔機能4 項目のうち2項目以 上の低下 <sup>e</sup>	
	カイ 二乗値	有意 確率	カイ 二乗値	有意 確率	カイ 二乗値	有意 確率	カイ 二乗値	有意 確率	カイ 二乗値	有意 確率
1種/0種	0.9	0.999	7.8	0.346	5.2	0.633	—	—	6.5	0.483
2種/1種	1.5	0.992	11.7	0.166	3.9	0.867	—	—	7.7	0.460
3種/2種	0.9	0.999	6.7	0.572	3.1	0.871	—	—	8.5	0.388
4種/3種	1.9	0.984	10.6	0.158	3.2	0.923	12.2	0.093	5.3	0.727
5種/4種	5.2	0.731	15.2	0.055	3.6	0.891	9.5	0.301	8.8	0.363
6種/5種	4.1	0.765	10.4	0.169	7.7	0.467	10.7	0.218	5.1	0.749
7種/6種	1.4	0.985	9.1	0.335	4.6	0.804	12.0	0.152	5.0	0.763
8種/7種	1.7	0.975	8.1	0.426	2.3	0.888	4.7	0.792	6.7	0.572
9種/8種	0.8	0.993	5.2	0.735	6.2	0.399	8.4	0.398	6.1	0.639
10種/9種	0.7	0.995	2.9	0.894	4.9	0.671	6.9	0.549	8.7	0.370
11種/10種	2.8	0.828	8.1	0.320	2.6	0.852	6.4	0.605	4.9	0.764
12種/11種	0.5	0.998	—	—	4.1	0.660	—	—	5.0	0.758
13種/12種	0.5	0.998	—	—	1.2	0.977	—	—	3.0	0.888

—: 回答に偏りがありオッズ比を求めることができなかった。

a 図1, b 図2, c 図3, d 図4, e 図5

分が投与されている群で有意に口腔機能低下が見られた(4.9:1.3-19.4,  $P<0.05$ )。自覚的口腔機能および客観的口腔機能の4項目のうち2項目以上に問題ありまたは低下が見られる者を口腔機能低下があるとした場合に最も高いオッズ比となったのは10種類以上の成分を投薬されている者であり, 9種類以下の者に比べ口腔機能低下が約5倍(4.9:1.6-15.6,  $P<0.01$ )みられた(図5)。

## IV 考 察

### 1. 自覚的口腔機能と客観的口腔機能

高齢者における薬物有害事象増加の理由には, 高齢者が複数の疾患を有することが多く, また生理学的な機能の低下に伴う薬物動態や薬物反応の変化, 日常生活機能の低下による服薬管理の困難化が指摘されている<sup>2)</sup>。そして, とくに薬物有害事象が増加する要因として重要なものは, 薬物動態の加齢変化に基づく薬物感受性の増大と, 服用薬剤数の増加である<sup>3)</sup>。薬物有害事象には多臓器に重度の障害をもたらすことが指摘<sup>20)</sup>され, 高齢者の長期入院<sup>21)</sup>, 緊急入院<sup>20)</sup>の要因となる。歯科分野では, 以前より高齢者の口腔乾燥をもたらす原因の1つとして疾病の治療に用いられる薬剤の副作用が挙げられてきた<sup>22)</sup>。しかし, 多剤服用による薬物有害事象の理解が進む一方, 多剤服用と口腔機能低下の関連についての理解は十分とは言えない。そのような中, 口腔機能の低下が全身機能の低下につながる機序の解明

が進んだ<sup>4)</sup>ことで, 多剤投与による薬物有害事象としての口腔機能低下が, 口腔の問題のみにとどまらない問題であることを改めて認識させられることとなった。

本研究では高齢者の口腔機能の低下を自覚的な口腔機能低下と客観的な口腔機能低下の視点から分析を試みた。これは, 口腔機能の低下につながる口腔乾燥症には自覚的口腔乾燥と客観的口腔乾燥の2つの症状がある知見<sup>5)</sup>に基づいたものである。薬剤成分数と口腔機能低下の関連の理解を簡単にするために本研究では3つの問診項目をまとめ, 自覚的口腔機能の指標とし, 4つの測定項目の結果をまとめて客観的口腔機能の指標とした。

### 2. 対象者の状況

現在治療中の疾患で最も罹患者が多かったのは高血圧であった。厚生労働省が行った平成29年の患者調査の結果でも70歳以上で患者総数が最も多い疾患は高血圧性疾患であった<sup>23)</sup>。保有歯数については20歯以上の者の割合が半数以上であり, 8020達成者が50%を超した平成28年の歯科疾患実態調査の報告<sup>24)</sup>とも合致する結果であった。また, 本調査の義歯使用者の割合は38%であり, 平成28年の歯科疾患実態調査で報告された本調査対象者と同年代の部分義歯装着者の割合が約40%, 全部床義歯装着者は30%ほど<sup>24)</sup>と同様の値であった。これらより, 本研究の対象者は我が国の高齢者を反映するものとなっていると考える。

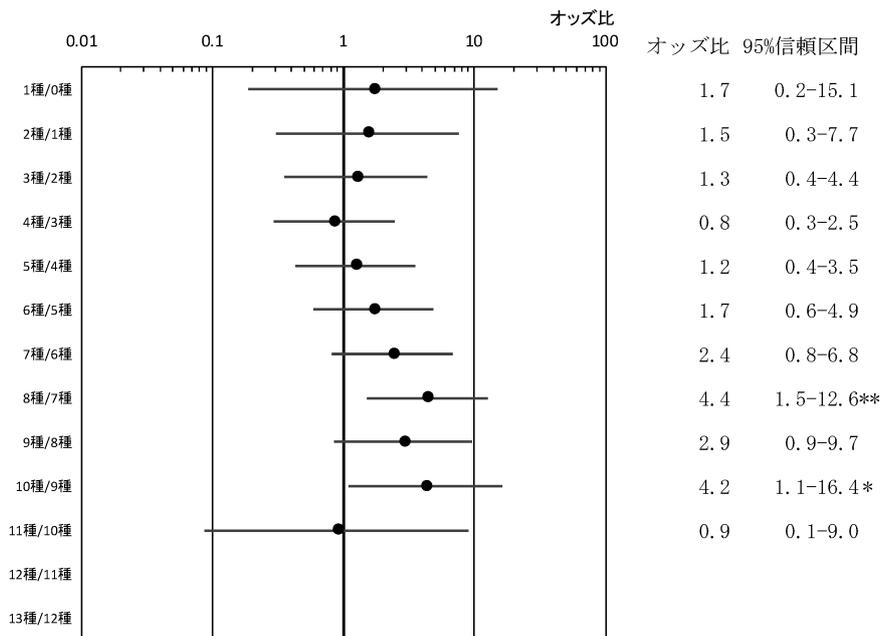
表6 自覚的口腔機能および客観的口腔機能の低下と投棄された薬剤成分数の性別、年齢階級のみを調整したオッズ比

投棄成分数の カットオフ値	自覚的口腔機能低下				客観的口腔機能4項目すべての低下				客観的口腔機能4項目のうち2項目以上の低下			
	オッズ比	95% 信頼区間	有意 確率	Hosmerと Lemeshowの検定 カイ 二乗値	オッズ比	95% 信頼区間	有意 確率	Hosmerと Lemeshowの検定 カイ 二乗値	オッズ比	95% 信頼区間	有意 確率	Hosmerと Lemeshowの検定 カイ 二乗値
1種/0種	1.5	0.6-3.5	0.396	2.0	2.0	0.2-16.1	0.518	8.9	1.1	0.4-2.6	0.895	11.1
2種/1種	1.3	0.7-2.6	0.398	3.2	1.8	0.4-8.3	0.458	11.6	1.8	0.9-3.5	0.106	3.4
3種/2種	1.4	0.8-2.6	0.223	2.1	1.4	0.4-4.7	0.550	10.1	1.4	0.7-2.5	0.322	2.6
4種/3種	1.9	1.1-3.4	0.023	3.4	1.0	0.4-2.7	0.954	10.3	1.2	0.7-2.2	0.500	1.8
5種/4種	1.9	1.1-3.3	0.025	3.7	1.4	0.5-3.7	0.551	9.4	1.4	0.8-2.4	0.256	3.8
6種/5種	2.7	1.5-5.0	0.001	0.6	1.8	0.7-4.9	0.246	11.2	1.5	0.8-2.7	0.174	3.1
7種/6種	2.4	1.3-4.7	0.008	1.2	2.5	0.9-6.9	0.074	8.2	1.2	0.7-2.3	0.508	5.0
8種/7種	2.9	1.3-6.2	0.007	1.3	4.4	1.6-12.5	0.005	7.3	0.9	0.5-1.9	0.856	0.7
9種/8種	2.9	1.1-7.5	0.029	0.7	3.2	1.0-10.4	0.057	6.0	1.5	0.6-3.5	0.372	4.8
10種/9種	3.6	1.0-13.1	0.048	0.9	4.4	1.1-16.5	0.031	5.3	3.8	1.0-13.8	0.045	5.8
11種/10種	1.8	0.5-7.2	0.386	0.8	1.1	0.1-10.4	0.957	9.4	2.1	0.5-8.3	0.305	4.5
12種/11種	1.0	0.2-6.5	0.974	0.7	—	—	—	—	3.5	0.4-33.2	0.270	6.6
13種/12種	1.4	0.1-15.8	0.796	0.9	—	—	—	—	1.6	0.1-18.8	0.700	9.0

投棄成分数の カットオフ値	自覚的口腔機能および客観的口腔機能 4項目すべての低下				自覚的口腔機能および客観的口腔機能 4項目のうち2項目以上の低下			
	オッズ比	95% 信頼区間	有意 確率	Hosmerと Lemeshowの検定 カイ 二乗値	オッズ比	95% 信頼区間	有意 確率	Hosmerと Lemeshowの検定 カイ 二乗値
1種/0種	—	—	—	—	1.1	0.4-2.6	0.902	6.6
2種/1種	—	—	—	—	1.5	0.8-3.2	0.235	3.0
3種/2種	—	—	—	—	1.5	0.8-2.8	0.219	3.9
4種/3種	3.5	0.7-16.4	0.116	7.1	1.8	1.0-3.2	0.045	5.0
5種/4種	3.3	0.9-12.6	0.082	5.8	2.0	1.1-3.5	0.017	7.0
6種/5種	3.6	1.0-12.4	0.044	7.0	2.8	1.5-5.0	0.001	2.0
7種/6種	5.1	1.5-17.7	0.011	7.6	2.0	1.1-3.6	0.030	2.2
8種/7種	8.2	2.3-29.1	0.001	2.0	1.8	0.9-3.4	0.101	3.1
9種/8種	5.1	1.5-17.8	0.011	6.7	2.3	1.0-5.1	0.050	2.5
10種/9種	6.6	1.7-25.5	0.007	3.7	4.5	1.5-13.5	0.007	2.7
11種/10種	1.7	0.2-15.2	0.638	7.2	2.0	0.6-7.1	0.274	2.5
12種/11種	—	—	—	—	2.6	0.4-17.0	0.309	3.5
13種/12種	—	—	—	—	3.3	0.3-39.3	0.340	3.5

—：回答に偏りがありオッズ比を求めることができなかった。

図2 客観的口腔機能4項目すべての低下と投薬された薬剤成分数のオッズ比

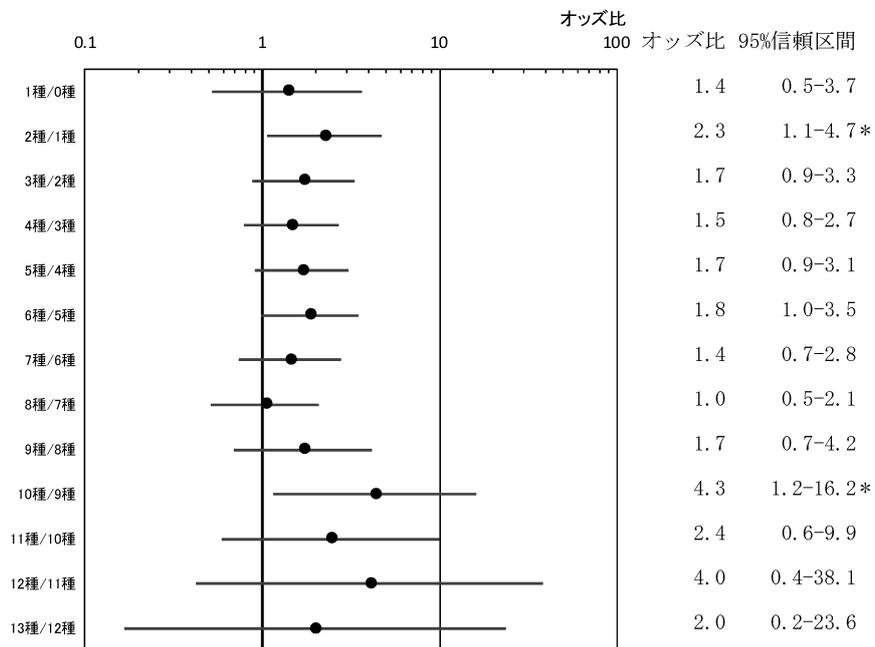


\* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.01$

性別, 年齢階級, 高血圧, 脳卒中罹患状況調整済み

値が示されていないところは, 回答に偏りがありオッズ比を求めることができなかった。

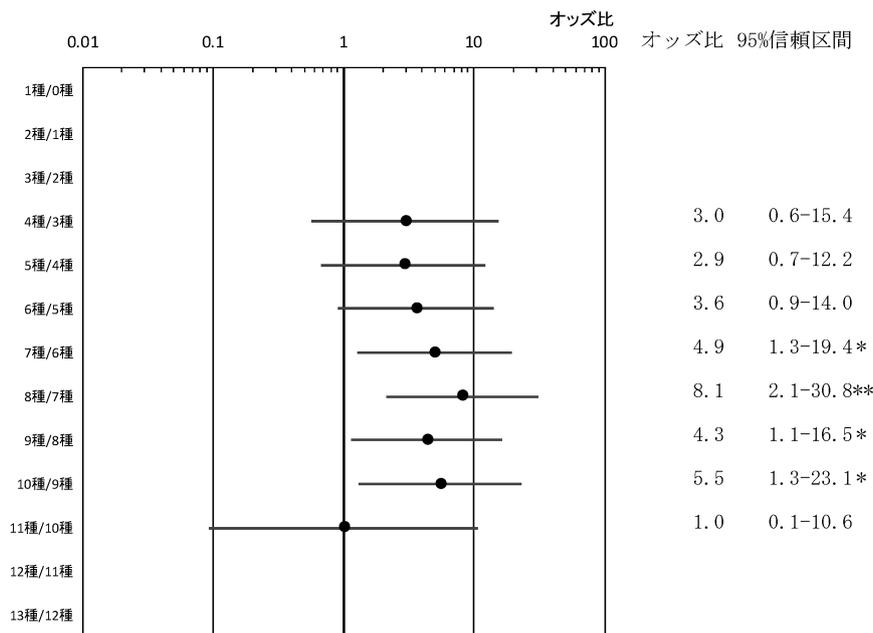
図3 客観的口腔機能4項目のうち2項目以上の低下と投薬された薬剤成分数のオッズ比



\* $P < 0.05$

性別, 年齢階級, 高血圧, 脳卒中罹患状況調整済み

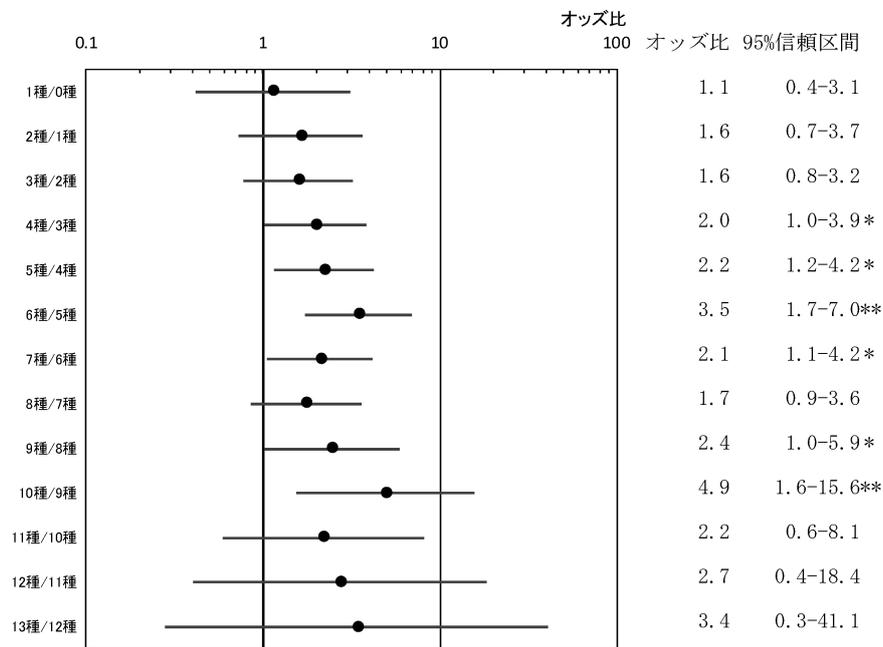
図4 自覚的口腔機能および客観的口腔機能4項目すべての低下と投薬された薬剤成分数のオッズ比



\* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.01$

性別, 年齢階級, 糖尿病, 鼻疾患 (副鼻腔炎), 骨粗鬆症, 高血圧, 脳卒中罹患状況調整済み  
値が示されていないところは, 回答に偏りがありオッズ比を求めることができなかった。

図5 自覚的口腔機能および客観的口腔機能4項目のうち2項目以上の低下と投薬された薬剤成分数のオッズ比



\* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.01$

性別, 年齢階級, 糖尿病, 鼻疾患 (副鼻腔炎), 骨粗鬆症, 高血圧, 脳卒中罹患状況調整済み

### 3. 薬剤の投与状況

本研究では投薬された薬剤を成分単位で分類し種類の集約を行った。しかし、成分単位で分類を行っても264種類という多種にわたる結果となった。この投薬された薬剤成分が多種類であることは、高齢者において口腔乾燥やそれに伴う口腔機能の低下が見られた場合、歯科において個々の投与薬剤の影響を考慮しながら治療やケアに当たることを困難にする要因の1つになりうると考える。

薬剤を品名ではなく成分単位で分類したことで、同じ成分の薬剤を2種類以上の異なる品名の薬剤で投与を受けている者は、投薬数と薬剤成分数が異なることになる。しかし、本研究では、薬剤成分数と投薬数が異なる者の割合は全体の3.7%とわずかであったため、薬剤成分数を薬剤数と読みかえることができると考える。

一人当たりの平均投薬薬剤成分種類数は4.7種であったが、これは望月らが2002年に行った調査<sup>25)</sup>の平均服用薬剤数である70歳代で3.9種、80歳代で5.2種と同等の値であった。多剤併用の問題が以前より指摘がされながら、望月らが行った調査から10年以上が経過した現在も同様な状況であることが示された。

薬剤投与と口腔乾燥の関連については、薬剤により口渇や口腔乾燥の副作用があることが医薬品添付文書情報に示されている。望月らの調査では口渇の副作用のある薬剤の服用薬剤数は70歳代では2種、80歳代では2.6種であったことが報告されている<sup>25)</sup>。著者らは本研究で得られた264種類の薬剤成分について、医薬品添付文書情報から口渇や口腔乾燥等の情報収集を試みている。しかし、薬剤成分を同じにする医薬品の間にも副作用情報のわずかな相違が見られ、口渇や口腔乾燥等の副作用の有無を一意に定めることができずにいる。薬剤成分の口渇や口腔乾燥等副作用情報を踏まえた検討は今後の課題としたい。

### 4. 疾患罹患と口腔機能低下

口腔機能低下と関連の見られた疾患は糖尿病、鼻疾患(副鼻腔炎)、骨粗鬆症、高血圧、脳卒中であった。今回の分析を通して気づいたことは、口腔機能低下に対する疾患罹患と投与されている薬剤の影響を分離することが困難なことである。疾患があると一般的にその治療や症状緩和のための薬剤投与が行われる。すなわち、疾患罹患の認知と薬剤投与は同時に行われていることが多く、両者の口腔機能低下への影響を区別することは容易ではない。疾患罹患と薬剤投与の影響を区別するためには、疾患罹患がわかりながら薬の使用を中断している者を含む

データや、異なる成分の薬剤の投与を受けている十分な数のデータを必要とすると考える。

### 5. 薬剤成分数と口腔機能の低下

高齢者における多剤併用は転倒、入院、血液障害、精神神経障害、循環器障害、腎障害、死亡などの薬物有害事象の発現のリスクを高めることが報告されている<sup>26~28)</sup>。有害事象の発現頻度は投与薬剤数におおよそ比例して増加するが、特定の有害事象の発現のリスクが高くなる投与薬剤数の閾値を明らかにする試みが多くの研究で行われてきた。Kojimaらの報告は高齢者の外来患者を対象にした調査で5種以上の多剤併用が転倒のリスクを高めることを報告<sup>28)</sup>し、Beerらは地域住民の高齢者を対象にした調査研究で、同様に5種以上の多剤併用が転倒や入院、死亡などのリスクを高めるとしている<sup>27)</sup>。鳥羽らは入院患者の高齢者を対象とした調査で内服薬が6種類以上に増加すると薬物有害事象の発現率が急増することを報告している<sup>26)</sup>。Kojimaらの報告では入院患者を対象にした研究で6種類以上の薬剤投与が何らかの薬物有害事象をもたらす可能性が高くなることを明らかにしている<sup>29)</sup>。このように閾値を明らかにする取り組みは臨床場面での応用の簡便性をもたらす利点がある<sup>30)</sup>。本研究でも同様に口腔機能低下の発現率が急増する投与薬剤数の閾値を明らかにすることを試みた。自覚的口腔機能低下では8種類以上、客観的口腔機能については2項目以上の低下は10種類以上で、4項目すべての低下は8種類以上が閾値となった。

客観的口腔機能の4項目すべてが低下した条件を含む分析は、該当者が全対象者の1割以下であるため、有意な結果を得たものの信頼性が低い可能性がある。そのように考えると、本結果からは客観的口腔機能を低下させる閾値は10種類以上ととらえることが合理的と考える。この結果は、これまでに報告されている様々な薬物有害事象の発現率を高めるとする、5から6種類以上に比べて多い。すなわち、口腔機能の低下は、他の薬物有害事象より多くの薬剤を併用した状況で発現率が急増するといえる。このことから、これまでの研究が示す基準<sup>3)</sup>で薬剤数の改善を行えば、口腔機能の低下のリスクも同時に軽減できる可能性があると考えられる。ただ、一方で、一人当たりの平均投薬薬剤種類数が以前と変わらず<sup>4)</sup>、増加傾向にある現状<sup>1~3)</sup>を考えると、投薬薬剤数を9種類以下に抑えることは口腔機能の低下やそれに伴う心身の機能低下を予防する、ひとまずの指標となりうるのではないかと考える。しかし、自覚的口腔機能低下の発現率が高まる閾値は8種類以上であることから、口腔機能の観点から高齢者の生

活の質を維持することを考えると、7種類以下に抑えることが望ましいといえる。

本研究は投薬数が増加することで惹起される口腔機能の低下に焦点を当てて行った。確かに、多剤併用が様々な薬物有害事象をもたらすことが指摘されている、しかし一方で、それらの薬剤は先にも述べたように、人々に健康をもたらす、生活を豊かにするために投薬されているものである。そのため、本論文は投薬数をむやみに減らせばよいと主張するものではない。歯科医療は医師や薬剤師など多職種と手を携えることで、さらに人々の口腔の機能を守る可能性があることの理解が進むことを期待するものである。

## 6. 研究の限界

本研究は横断研究のデザインで行っており、因果関係を示すことはできないため解釈には注意が必要である。本研究で用いた投薬薬剤成分数の情報は投薬情報を主な情報源として用いており、投薬された薬剤を必ずしも患者が服用していない可能性が指摘されている<sup>30)</sup>ことから、本研の究結果で示した投薬薬剤成分数よりもさらに少ない種類で、自覚的または客観的口腔機能の問題と関連がみられる可能性がある。

本研究では自覚的口腔機能および客観的口腔機能が低下していると判断する基準を操作的に定義したが、食習慣や身体機能などとの関連などをふまえた視点での定義が求められると思われ、高齢者の生活の質の向上に即した定義については今後の検討課題である。

自覚的口腔乾燥と客観的口腔乾燥の関係についての研究は十分でないことが指摘されており<sup>5)</sup>、自覚的口腔機能と客観的口腔機能の関連の検討も今後の研究課題と考える。

## V 結 語

高齢者において薬剤成分数で8種類以上の投薬は、自覚的または客観的口腔機能に何らかの問題があることと関連した。

本論文において、開示すべき COI 状態はない。

(	受付	2020. 6.11
	採用	2020. 9. 9
	J-STAGE早期公開	2021. 1.15

## 文 献

1) 内閣府政策統括官. 政策課題分析シリーズ13 調剤・薬剤費の費用構造や動向等に関する分析—薬剤費と医薬品開発—. 2017. <https://www5.cao.go.jp/>

keizai3/2017/08seisakukadai13-0.pdf (2020年1月7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(総論編). 2018. <https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000208848.html> (2020年1月9日アクセス可能).

3) 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. 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) (2020年1月7日アクセス可能).

4) 飯島勝矢. 平成25年度厚生労働省老人保健健康増進等事業:「食(栄養)および口腔機能に着目した加齢症候群の概念の確立と介護予防(虚弱化予防)から要介護状態に至る口腔ケアの包括的対策の構築に関する研究」報告書. 2014. [http://www.iog.u-tokyo.ac.jp/wp-content/uploads/2015/06/h26\\_rouken\\_team\\_ijjima.pdf](http://www.iog.u-tokyo.ac.jp/wp-content/uploads/2015/06/h26_rouken_team_ijjima.pdf) (2020年1月7日アクセス可能).

5) Thomson WM. Dry mouth and older people. *Aust Dent J* 2015; 60 Suppl 1: 54-63.

6) Nam Y, Kim NH, Kho HS. Geriatric oral and maxillofacial dysfunctions in the context of geriatric syndrome. *Oral Dis* 2018; 24: 317-324.

7) Barbe AG. Medication-induced xerostomia and hyposalivation in the elderly: culprits, complications, and management. *Drugs Aging* 2018; 35: 877-885.

8) Gavriilidou NN, Belibasakis GN. Root caries: the intersection between periodontal disease and dental caries in the course of ageing. *Br Dent J* 2019; 227: 1063-1067.

9) Marcott S, Dewan K, Kwan M, et al. Where dysphagia begins: polypharmacy and xerostomia. *Fed Pract* 2020; 37: 234-241.

10) 平野浩彦. オーラルフレイルの概念構築の経緯. *老年歯科医学* 2017; 31: 400-404.

11) Tanaka T, Takahashi K, Hirano H, et al. Oral frailty as a risk factor for physical frailty and mortality in community-dwelling elderly. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2018; 73: 1661-1667.

12) 厚生労働省. 後期高齢者を対象とした歯科健診マニュアル. 2018. <https://www.mhlw.go.jp/content/000410121.pdf> (2020年1月9日アクセス可能).

13) 柿木保明. 高齢者における口腔乾燥症. *九州歯科学会雑誌* 2006; 60: 43-50.

14) 馬場 尊, 田中ともみ, 才藤栄一. 摂食・嚥下障害の病歴・身体所見. 才藤栄一, 向井美恵, 半田幸代, 他. *JNN スペシャル No. 52 摂食・嚥下リハビリテーション* マニュアル. 東京: 医学書院, 1996; 32-35.

15) 小口和代, 才藤栄一, 水野雅康, 他. 嚥下障害スクリーニング法「反復唾液嚥下テスト」(the Repetitive Saliva Swallowing Test: RSST). *治療* 1998; 80: 1405-1408.

16) 水口俊介, 津賀一弘, 池邊一典, 他. 高齢期における口腔機能低下 学会見解論文 2016年度版. *老年歯科医学* 2016; 31: 81-99.

17) Hama Y, Kanazawa M, Minakuchi S, et al. Properties of a color-changeable chewing gum used to evaluate masticatory performance. *J Prosthodont Res*. 2014; 58:

- 102-106.
- 18) Hama Y, Kanazawa M, Minakuchi S, et al. Reliability and validity of a quantitative color scale to evaluate masticatory performance using color-changeable chewing gum. *J Med Dent Sci* 2014; 61: 1-6.
- 19) 厚生労働省. 薬価基準収載品目リスト及び後発医薬品に関する情報について. 2015. <https://www.mhlw.go.jp/topics/2014/03/tp0305-01.html> (2020年1月7日アクセス可能).
- 20) 鳥羽研二, 秋下雅弘, 水野有三, 他. 薬剤起因性疾患. *日本老年医学会雑誌* 1999; 36: 181-185.
- 21) 秋下雅弘, 寺本信嗣, 荒井秀典, 他. 高齢者薬物療法の問題点: 大学病院老年科における薬物有害作用の実態調査. *日本老年医学会雑誌* 2004; 41: 303-306.
- 22) 岸本悦央, 河原研二, 尾形和彦. 口腔乾燥に関する文献的考察および口渇を副作用とする医薬品の調査. *口腔衛生学会雑誌* 1995; 45: 2-6.
- 23) 厚生労働省. 平成29年(2017)患者調査の概況. 2020. <https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/kanja/17/index.html> (2020年1月9日アクセス可能).
- 24) 厚生労働省. 平成28年歯科疾患実態調査. 2017. <https://www.mhlw.go.jp/toukei/list/62-28.html> (2020年1月9日アクセス可能).
- 25) 望月真弓. 服薬調査報告 高齢者への薬物投与の実態と口渇副作用情報のもつ意味. *日本ヘルスケア歯科研究会誌* 2005; 7: 46-54.
- 26) 鳥羽研二, 秋下雅弘, 水野有三, 他. 老年者の薬物療法 薬剤起因性疾患. *日本老年医学会雑誌* 1999; 36: 181-185.
- 27) Beer C, Hyde Z, Almeida OP, et al. Quality use of medicines and health outcomes among a cohort of community dwelling older men: an observational study. *British Journal of Clinical Pharmacology* 2011; 71: 592-599.
- 28) Kojima T, Akishita M, Nakamura T, et al. Polypharmacy as a risk for fall occurrence in geriatric outpatients. *Geriatr Gerontol Int* 2012; 12: 425-430.
- 29) Kojima T, Akishita M, Kameyama Y, et al. 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.
- 30) Duerden M, Avery T, Payne R. Polypharmacy and medicines optimization. Making it safe and sound. 2013. [https://www.kingsfund.org.uk/sites/default/files/field/field\\_publication\\_file/polypharmacy-and-medicines-optimisation-kingsfund-nov13.pdf](https://www.kingsfund.org.uk/sites/default/files/field/field_publication_file/polypharmacy-and-medicines-optimisation-kingsfund-nov13.pdf) (2020年1月9日アクセス可能).
-

## Relationship between the number of prescribed medications and oral dysfunction in elderly individuals

Ichizo MORITA<sup>\*</sup>, Hisayoshi MORIOKA<sup>2\*</sup>, Yoshikazu ABE<sup>3\*</sup>, Taketsugu NOMURA<sup>3\*</sup>,  
Yujo INAGAWA<sup>3\*</sup>, Yuka KONDO<sup>4\*</sup>, Chisato KAMEYAMA<sup>5\*</sup>, Kanae KONDO<sup>\*</sup>  
and Naoji KOBAYASHI<sup>\*</sup>

**Key words** : polypharmacy, subjective oral function, objective oral function, xerostomia, salivary flow

**Objective** Polypharmacy in elderly individuals may cause reduced flow of saliva and xerostomia. A dry mouth can lead to poor oral function; however, there are no reports on the relationship between polypharmacy and subjective or objective oral dysfunction. The purpose of this study was to clarify the relationship between the number of prescribed medications and subjective and objective oral dysfunction.

**Methods** The subjects of this study were 215 community-dwelling, elderly individuals, aged 75 years or older, who visited the dental clinic in the Chubu region for a dental health examination from January to February 2019. A medical interview was conducted to assess three items that were related to subjective oral function and record four measurements related to objective oral function. In addition, information was collected on the diseases being treated and prescribed medications. A subject with a decrease in any of the three subjective oral function categories was considered to have subjective oral dysfunction. Objective oral dysfunction was analyzed with respect to two types of oral dysfunction: a decrease in all four objective oral functions and a decrease in two or more of the four objective oral functions. Logistic regression analysis was performed to examine the relationship between subjective and objective oral dysfunction after adjustment for sex, age group, inveterate disease, and the number of prescribed medications.

**Results** Individuals who had eight or more prescribed medications had lower subjective oral function than those with seven or fewer medications (odds ratio, 95% confidence interval: 2.3, 1.0–5.1;  $P < 0.05$ ). Individuals with eight or more medications had lower scores in all four objective oral functions than those with seven or fewer medications (4.4 : 1.5–12.6,  $P < 0.01$ ). A decrease in two or more of the four objective oral functions was related to 10 or more prescribed medications (4.3 : 1.2–16.2,  $P < 0.05$ ).

In addition, taking eight or more prescribed medications was associated with a decrease in either subjective oral function or all four objective oral functions (8.1 : 2.1–30.8,  $P < 0.01$ ). A decrease in either subjective oral function or two or more objective oral functions was related to taking 10 or more prescribed medications (4.9 : 1.6–15.6,  $P < 0.01$ ).

**Conclusion** In conclusion, more than eight prescribed pharmaceutical medications in the elderly is associated with subjective or objective oral dysfunction.

---

<sup>\*</sup> Japanese Red Cross Toyota College of Nursing

<sup>2\*</sup> Department of Public Health, The University of Tokushima Graduate School, Institute of Health Biosciences

<sup>3\*</sup> Gifu Prefecture Dental Association

<sup>4\*</sup> Gifu Prefecture Medical Association

<sup>5\*</sup> Gifu Pharmaceutical Association