

【第120回生涯教育講座】

ポリファーマシーの現状と問題点

なお 直 良 浩 司

キーワード：ポリファーマシー，高齢者，PIMs，薬剤総合評価調整管理料・加算

1. はじめに

最近、「ポリファーマシー」という言葉を耳にする機会が多くなっている。ポリファーマシーとは、多くの薬剤が一人の患者に対して処方されている状態と理解されているが、単に処方薬剤数が多いことが不適切ではない。一般に多剤併用は高齢患者で生じやすく、高齢患者を対象としたポリファーマシーに関する研究が多く行われている。本稿では、高齢患者におけるポリファーマシーの問題点に関する研究を概説し、当院における実態調査の結果を紹介しながら、今後のポリファーマシー対策の方向性を考えてみたい。

2. ポリファーマシーの問題点

ポリファーマシーの問題点は多くの論文で報告されている。米国において、クリニックおよび病院の救急外来において治療された薬物有害事象のリスク因子が調査されているが、年齢が高くなるに従ってリスクが上昇し、65歳以上の群では若年群と比べてオッズ比が2倍以上となることが示されている。加えて、処方薬剤数も薬物有害事象に

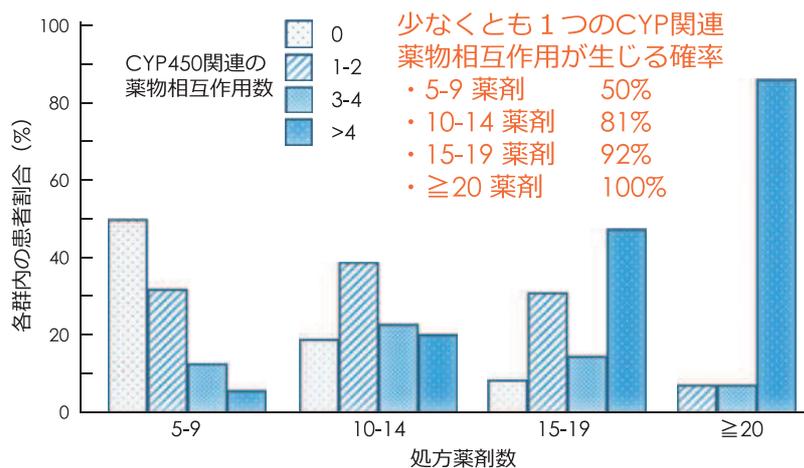
よる受診のリスク因子であり、1~2薬剤を処方されている患者を対照とすると3~4薬剤群は1.4倍、5薬剤以上では1.9倍となると報告されている¹⁾。当然ではあるが、多くの種類の薬剤を併用すると薬物相互作用のリスクは増大することになる。Doanらは、5種類以上の薬剤を処方されている65歳以上の患者275名について、処方薬の内容を調査し、薬物代謝酵素CYP450が関連する薬物相互作用が生じる確率を算出した²⁾。図1に示すように、少なくとも1つのCYP関連薬物相互作用が生じる確率は、5~9種類の薬剤を服用している患者で50%、10~14種類では81%、15~19種類では92%、そして20種類以上では100%に達するとしている。このように多種類の薬剤を服用している患者においては、薬物相互作用が生じる可能性が高まり、薬理作用の増強・減弱による有害事象の発現や治療効果の減弱が生じやすい。また、ポリファーマシーが高齢者の転倒・転落のリスクとなることが、わが国における調査で示されている。Kojimaらは、高血圧、脂質異常症、糖尿病、骨粗鬆症などの慢性疾患を有する65歳以上の高齢者で、少なくとも1ヶ月以上は処方変更がなく、定期的に受診している外来患者を対象として、処方薬剤数と転倒スコアあるいは開眼片足立ち持続時間との関係を調べた。その結果、いず

Kohji NAORA

島根大学医学部附属病院薬剤部

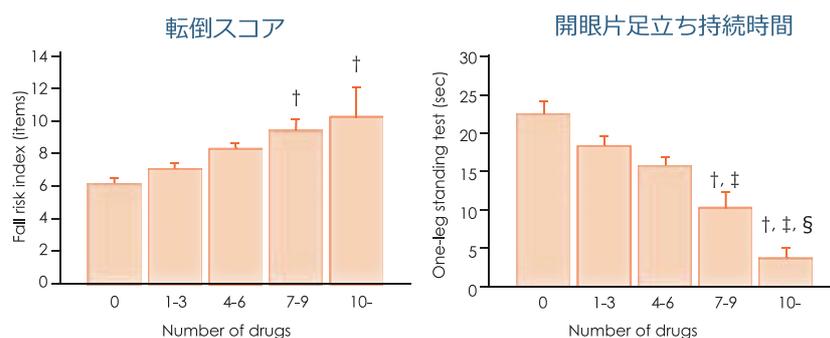
連絡先：〒693-8501 出雲市塩冶町89-1

島根大学医学部附属病院薬剤部



Doan J, et al., Ann Pharmacother 47:324-332, 2013より引用 (一部改変)

図1. 処方薬剤数とCYP450 関連薬物相互作用の確率



† P<0.05 vs. 0 drug, ‡ P<0.05 vs. 1-3 drugs, § P<0.05 vs. 4-6 drugs (ANOVA followed by Tukey-Kramer test)

Kojima T, et al., Geriatr Gerontol Int 11:438-444, 2011より引用 (一部改変)

図2. 処方薬剤数と転倒リスク

れの項目も処方薬剤数と相関しており、7 薬剤以上を処方されている患者では、処方されていない患者に比較して転倒スコアが有意に増加すること、開眼片足立ち持続時間が有意に短縮することを示している (図2)³⁾。ポリファーマシーは、認知機能に影響するとの報告もある。75歳以上の高齢患者を、処方薬剤数が5 薬剤以下 (非ポリファーマシー群)、6~9 薬剤 (ポリファーマシー群)、10 薬剤以上 (超ポリファーマシー群) の3 群に分け、MMSE の変化を3 年間 (2004年~2007年) 追跡

した。その結果、非ポリファーマシー群では認知機能低下患者 (MMSE=0~24) の割合は変化しなかったが、ポリファーマシー群および超ポリファーマシー群ではその割合が増加することを報告している (図3)。このことから、多剤併用患者においては認知機能のスクリーニングにより注意を払うべきとしている⁴⁾。

3. 何故、ポリファーマシーになるのか

高齢患者は多くの合併症を有していることが多

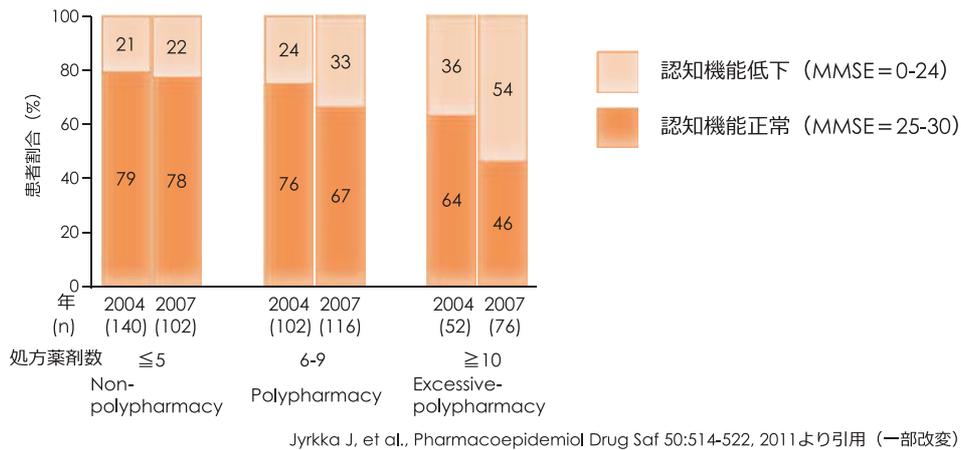


図3. 処方薬剤数と認知機能低下患者の割合

く、多種類の薬剤が処方されやすい。加えて、多くの医療機関を受診することで、同種同効薬をそれぞれの医療機関から処方され、重複投薬も生じやすい。また、ポリファーマシーの原因として、処方カスケードの問題が指摘されている。処方カスケードとは、投与中の薬剤の副作用等による症状に対して、不適切に別の薬剤を処方されることであり、その症状が副作用によるものと認識されていない場合が問題となる。例えば、食欲不振に対してスルピリドが処方された患者に、錐体外路症状が出現したとき抗パーキンソン病薬が処方され、その副作用で口渇が生じたために唾液分泌促進薬が追加されるというように、連鎖的に処方が発生することで処方薬剤数が増加する。高齢者は、一般に腎機能・肝機能など生理機能の低下を伴っている場合が多く、前述したように薬物有害事象の発現リスクも高いことが処方カスケードを誘発しやすい理由の一つと言える。

一方、処方の置き去りが新たな症状出現の原因となることにも注意しなければならない。特定の薬剤の副作用対策などの目的で処方された薬剤が、その必要性が無くなったにもかかわらず、継続して処方されている場合が該当する。オピオイド鎮

痛薬であるモルヒネが処方される際には、嘔気予防にプロクロルペラジンが、便秘予防に酸化マグネシウムが併用される場合が多い。オピオイドによる嘔気は2週間程度で耐性が生じるため、プロクロルペラジンは一定期間後に中止すべきであるが、漫然と継続処方され、その結果、錐体外路症状などを誘発させていることがある。

このように、多くの慢性疾患、不定愁訴を有する高齢者において多種類の薬剤が処方されやすく、生理機能が低下している高齢者では過量や薬物相互作用による有害事象が生じやすい。それに対して対症的に新たな薬剤が処方されたり、必要性が評価されることなく継続処方されることで、新たな有害事象の発現につながっていると考えられる。

4. どのような薬物に注意すべきか

高齢者において有害事象が生じやすく慎重投与を要する薬物を、potentially inappropriate medicines (PIMs) と表現することが多い。どのような薬物が PIMs に該当するかについては、日米欧でそれぞれ基準やリストが作成されている(表1)。米国では American Geriatrics Society による Beers Criteria がある⁵⁾。本リストには、

表1. 高齢者に慎重に投与すべき薬物リストの種類

国・地域	改訂年	ガイドライン・クライテリア	掲載薬物・クラス数
米国	2015年	Beers Criteria (American Geriatrics Society)	53
欧州	2015年	STOPP/START Criteria Ver.2	114
日本	2015年	高齢者の安全な薬物療法ガイドライン2015 (日本老年医学会) 「特に慎重な投与を有する薬物リスト」	29
		同上「開始を考慮すべき薬物リスト」	8

①一般的に高齢者には避けるべき薬物, ②特定の疾患・症状を有する高齢者に避けるべき薬物, ③注意して使用すべき薬物にカテゴライズされており, 53品目の薬物あるいは薬物クラスが挙げられている。Beers Criteria は定期的にアップデートされており, 最新版は2015年に発表された。欧州においては, STOPP/START 基準が有名である⁶⁾。「STOPP」とは Screening Tool of Older Person's Potentially Inappropriate Prescriptions を意味し, 「START」(Screening Tool to Alert Doctors to Right Treatment) として高齢者に対して処方を検討すべき薬物のリストも示されている。一方, わが国においては, 日本老年医学会により「高齢者の安全な薬物療法ガイドライン」が作成されている⁷⁾。本ガイドラインは2005年の作成以降10年ぶりに2015年に改訂された。高齢者に特に慎重な投与を要する薬物リストとして29の薬物あるいはクラス, 開始を考慮すべき薬物として8の薬物あるいはクラスが挙げられている。75歳以上の高齢者および75歳未満であってもフレイル, 要介護者が対象であり, 慢性期, 特に1ヶ月以上の長期投与されている薬物に適用される。

これらのリストで示されている PIMs が実際に高齢患者にどの程度処方されているのかを調査した研究がある。Akazawa ら⁸⁾は, レセプトデー

タベースを利用して, 65歳以上の高齢患者に処方された薬剤を Beers Criteria に基づいて分類, 評価して PIMs の処方実態を調査した。その結果, 処方中に PIMs が含まれる患者は全患者数 6,628名中43.6%にあたる2,889名であり, H2 受容体拮抗薬, ベンゾジアゼピン系薬, 抗コリン薬および抗ヒスタミン薬の処方頻度が高いことを報告している。また, PIMs 処方患者は非処方患者と比較して, 総医療費, 入院イベント発生率, 入院期間, 外来受診日数ともに増加し, 入院リスクは1.68倍になることを明らかにした。

5. 島根大学医学部附属病院に入院した高齢患者に対する PIMs の処方状況

島根大学医学部附属病院での PIMs の処方状況を調査した結果を示す。調査期間を2015年1月から同年12月までの1年間とし, 75歳以上の高齢者の入院時服用薬(持参薬)を調査対象として, 医薬品名称, 薬効分類, 患者年齢, 主病名・入院時併存病名(DPC病名)を調査した。「高齢者の安全な薬物療法ガイドライン2015」において示されている「特に慎重な投与を要する医薬品リスト」に挙げられている薬剤のうち, エビデンスの質が高く, かつ推奨度の高い10種類の薬剤分類を選び(表2), これらの薬剤が投与されている患者について, 避けるべき理由に該当する病名が DPC 病

表 2. 特に慎重な投与を要する医薬品リスト

薬剤分類	対象患者	主な副作用・理由
ベンゾジアゼピン系薬	全患者	認知機能低下、骨折等
非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs)	全患者	腎機能低下、上部消化管出血
ムスカリン受容体拮抗薬	全患者	便秘、尿閉等
抗血小板薬	心房細動患者	抗凝固薬の方が有効性が高い
三環系抗うつ薬	全患者	認知機能低下、便秘、尿閉等
経口ステロイド薬	COPD患者	呼吸不全助長等
オキシブチニン	全患者	尿閉、認知機能低下、便秘等
アスピリン	上部消化管出血 既往患者	上部消化管出血
チアゾリジン薬	全患者	骨粗しょう症、心不全等
非選択的β遮断薬	気管支喘息・ COPD患者	喘息発作誘発等

高齢者の安全な薬物療法ガイドライン2015より引用 (一部改変)

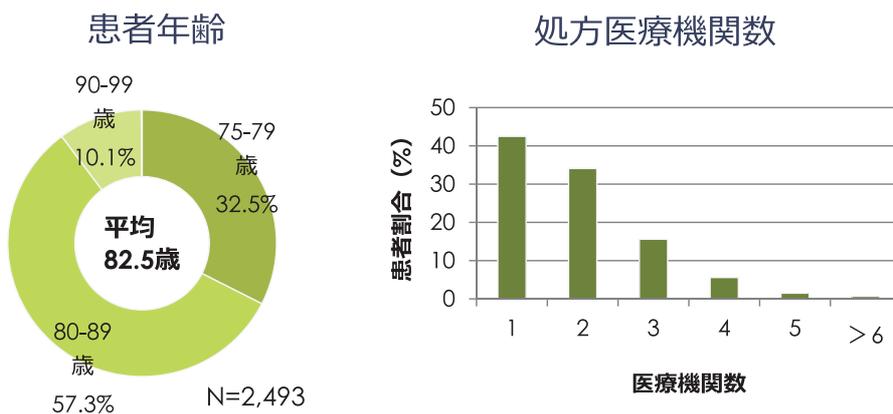


図 4. 対象患者の年齢および処方医療機関数

名に含まれているかどうか、すなわち PIMs に該当するかどうかを評価した。

調査の対象となった患者の年齢分布および処方医療機関数を図 4 に示す。80歳以上の患者が約 2/3以上を占め、処方医療機関数は 2 施設以上が約 6 割であった。患者あたりの服用薬剤数は、5 品目以下は28%であり、11品目以上の服用患者が約30%存在していた (図 5)。処方医療機関別 (当院あるいは他院) で処方薬剤数を比較すると、当院処方みの患者が3.5±3.3品目、他院処方みの患者が5.0±3.8品目と他院処方が多い傾向が

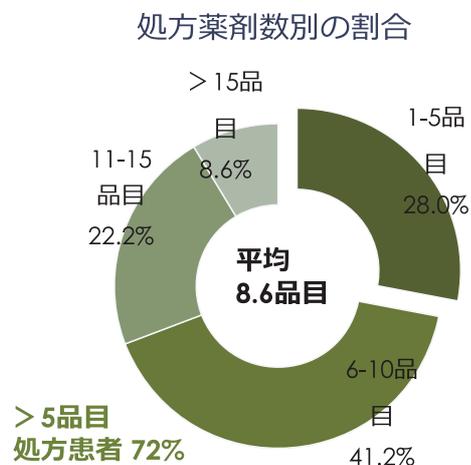


図 5. 入院患者が服用していた薬剤数

認められた。高齢者に特に慎重な投与を有する薬剤の処方率は、ベンゾジアゼピン系薬が24.6%と最も高く、以下、非ステロイド性消炎鎮痛薬（NSAIDs）9.5%、ムスカリン受容体拮抗薬5.3%などであった（図6）。

次に、これらの薬剤が処方されていた高齢者について、DPC病名に避けるべき理由に該当する病名が含まれているかを調査した（図7）。ベンゾジアゼピン系薬は高齢患者では認知機能低下、せん妄、骨折などのリスクがあるため特に慎重に処方すべきとされている。今回の調査においてベ

ンゾジアゼピン系薬を服用していた患者のうち、入院時DPC病名にこれらの病名が含まれていた患者は、認知症4.6%、せん妄0.2%、骨折6.5%（全体11.2%）であり、約1割の患者において不適切に処方されていた可能性が考えられた。同様に、NSAIDsで特に注意すべき副作用である腎機能低下および上部消化管出血の病名が、それぞれ13.9%および0.8%に認められ、腎機能低下のリスクに留意すべき実態が明らかになった。ムスカリン受容体拮抗薬は抗コリン作用を有する頻尿・過活動性膀胱治療薬であり、尿閉や便秘を誘

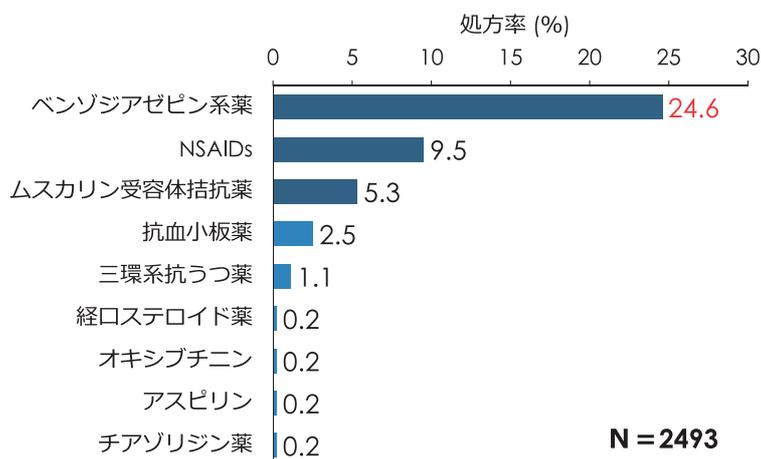


図6. 高齢者に特に慎重な投与を要する薬剤の処方率

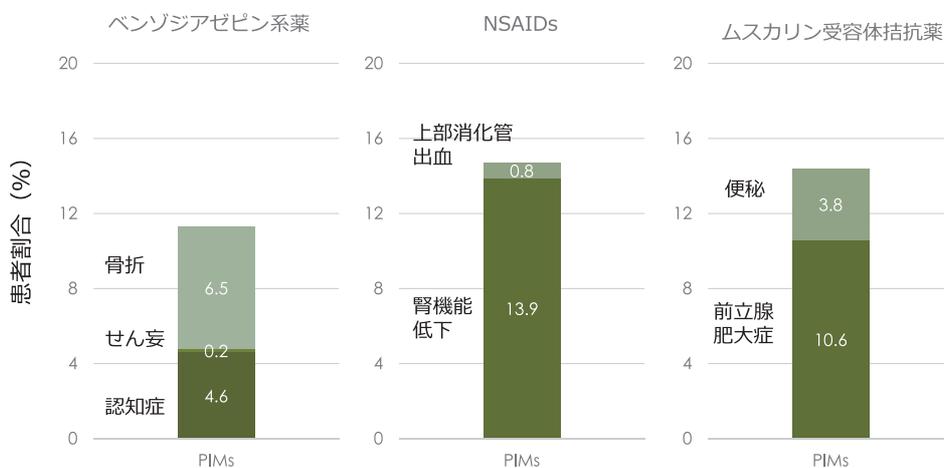


図7. ベンゾジアゼピン系薬、NSAIDs、ムスカリン受容体拮抗薬処方患者における PIMs の割合

発する恐れがある。ムスカリン受容体拮抗薬が処方されていた患者のうち尿閉を主訴とする前立腺肥大症が10.6%，便秘が3.8%の患者の病名に含まれていた。

このような副作用の恐れがある薬剤の処方や、投与が不適切と考えられる合併症のある患者へPIMsが少なからず処方されている状況が明らかになり、これらの処方の必要性を再評価することが必要である。

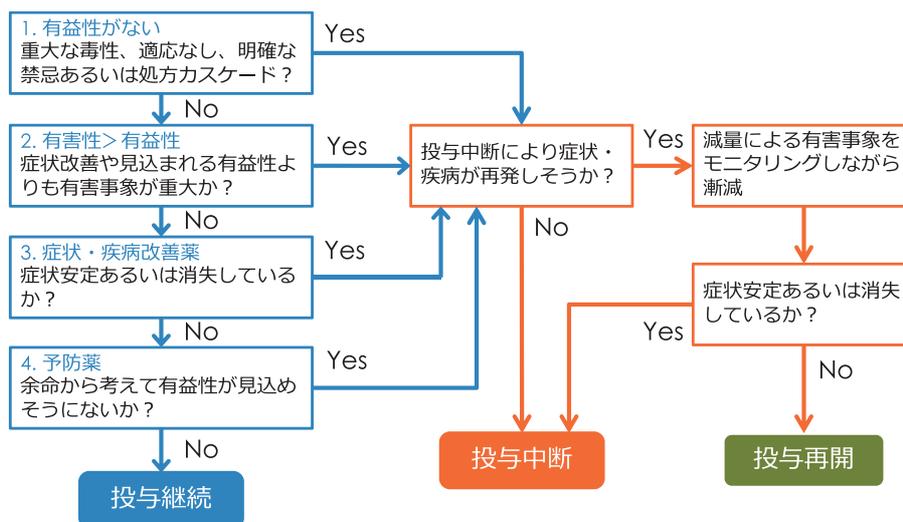
6. どのようにしてポリファーマシーを改善するか

上記のようなポリファーマシーを防止あるいは改善はどのようにすれば可能であろうか。まず、医療機関へ患者が入院するタイミングが考えられる。前述したように、入院時に服用していた薬剤を確認する際に患者の合併症や生理機能などを確認して、それらがPIMsに該当しないかどうかを評価することが大切である。保険薬局においても、複数の医療機関からの処方箋を調剤する場合にPIMsと考えられる薬剤を発見し、処方医へ疑義照会する場合がある。処方医が、入院患者においては病院薬剤師と、外来患者においては保険薬局薬剤師と連携して処方内容の再評価を行うことが重要と考えられる。また、新たな症状が発現した場合は投薬中の薬剤を確認し、薬物有害事象による症状の可能性を常に考えることが処方カスケードを回避することにつながる。入院治療中に処方を調整して退院あるいは転院する際には、入院医療機関の医師から転院後の医療機関の医師あるいはかかりつけ医に対して、処方変更の経緯などを紹介状を介して伝達することも、退院後に再びポリファーマシーの状態にならないために必要なことであろう。

平成28年度診療報酬改定において、多種類の服薬を行っている患者の処方薬剤を総合的に評価、調整して、結果的に処方薬剤数が減少した場合に診療報酬が算定できる「薬剤総合評価調整管理料」(外来患者)ならびに「薬剤総合評価調整加算」(入院患者)が新設された。医師は、処方内容の調整に際して類似薬効の薬剤や相互作用等を有する薬剤の処方について必要に応じて薬剤師に照会すること、薬剤師はそれらについて必要に応じて医師に情報提供することとされている。さらに、平成30年度の改定では、調剤報酬において「服用薬剤調整支援料」が新設され、薬剤総合評価調整管理料を算定する医療機関と連携してポリファーマシー是正を行った保険薬局への評価が加えられた。このように、外来患者に対しては主として保険薬局薬剤師と処方医、入院患者については主として病院薬剤師と処方医が連携して取り組むことが診療報酬の上でも評価されてきている。

Pretoriusらは、高齢者の薬物有害事象リスクを減少させるための心得として、以下の事項を挙げている⁹⁾。

- ・過去に開始された処方を加齢、肝・腎機能に応じて調節する
- ・短期的に必要なであった薬剤は長期的には不要、あるいは減量する
- ・薬物の副作用のために他の薬剤を処方することは避ける
- ・薬物相互作用を生じるOTC薬や健康食品の使用を患者に確認する
- ・治療効果が得られないときは増量するのではなく、まず服薬アドヒアランスを確認する
- ・高齢者の薬物有害事象を判断するのは難しい：症状が非典型的、疾患による症状の場合もある
- ・処方する際は治療域の広い薬剤を選択する



Scott IA, et al., JAMA Intern Med 175:827-834, 2015
より引用 (一部改変)

図8. 薬剤中止決定のためのアルゴリズム

- 定期的な処方薬をレビューし、プロブレムリストに合わせて処方を調整する：重複薬の中止、用法・用量の変更、不要薬の中止
 - 処方開始した薬剤の有効・無効を判断する時期や基準を明確にしておく
 - 新たに薬剤を開始するときは「少量で開始、徐々に増量」
 - 定期的な受診：適切な臨床検査の実施、薬剤使用の確認
 - 同時に2種類の薬剤を開始しない
 - 定期的に（患者の状態に変化が生じたときにも）標準的な処方レビューツール（Beers Criteria, STOPP/STARTなど）を利用する
- いずれも高齢患者に対して不必要な、不適切な薬剤の投与、すなわちポリファーマシーを避けるために重要な項目である。

また、Scottらは不適切な薬剤の中止決定のためのアルゴリズムを図8のように提案している¹⁰⁾。これらの指針を参考にして、処方の必要性和有害事象のリスクを考慮し、処方の見直しを行うことによって、高齢患者の薬物有害事象やADL低下

を回避し、さらには服薬アドヒアランスの改善につなげることが重要と考えられる。

7. おわりに

平成30年2月現在、厚生労働省医薬・生活衛生局が設置した高齢者医薬品適正使用ガイドライン作成ワーキンググループにおいて、高齢者の医薬品適正使用の指針の作成作業が進行しており、その「総論編」の案が示された¹¹⁾。加えて、30年度には疾患領域別あるいは療養環境別の指針「詳細編」が作成される予定である。指針等を参考にして、高齢者医療に関わる医師、薬剤師、看護師ほか全ての医療従事者が高齢者におけるポリファーマシーの問題点について認識し、処方の適正化を図ることが期待される。

参 考 文 献

- 1) Bourgeois FT, Shannon MW, Valim C, et al., Adverse drug events in the outpatient setting: an 11-year national analysis. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 19: 901-910, 2010
- 2) Doan J, Zakrzewski-Jakubiak H, Roy J, et al., Prevalence and risk of potential cytochrome P 450-mediated drug-drug interactions in older hospitalized patients with polypharmacy. *Ann Pharmacother* 47: 324-332, 2013
- 3) Kojima T, Akishita M, Nakamura T, et al., Association of polypharmacy with fall risk among geriatric outpatients. *Geriatr Gerontol Int* 11: 438-444, 2011
- 4) Jyrkkä J, Enlund H, Lavikainen P, et al., Association of polypharmacy with nutritional status, functional ability and cognitive capacity over a three-year period in an elderly population. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 50: 514-522, 2011
- 5) The American Geriatrics Society 2015 Beers Criteria Update Expert Panel, American Geriatrics Society 2015 Updated Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *J Am Geriatr Soc* 63: e1-e7, 2015
- 6) O'Mahony D, O'Sullivan D, Byrne S, et al., STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 2. *Age Ageing* 44: 213-218, 2015
- 7) 日本老年医学会, 日本医療研究開発機構研究費・高齢者の薬物治療の安全性に関する研究研究班編, 高齢者の安全な薬物療法ガイドライン2015, 日本老年医学会, 2015
- 8) Akazawa M, Imai H, Igarashi A, et al., Potentially inappropriate medication use in elderly Japanese patients. *Am J Geriatr Pharmacother* 8: 146-160, 2010
- 9) Pretorius RW, Gataric G, Swedlund SK, et al., Reducing the risk of adverse drug events in older adults. *Am Fam Physician* 87: 331-336, 2013
- 10) Scott IA, Hilmer SN, Reeve E, et al., Reducing inappropriate polypharmacy: the process of deprescribing. *JAMA Intern Med* 175: 827-834, 2015
- 11) 第3回高齢者医薬品適正使用ガイドライン作成ワーキンググループ資料
<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000194799.html>