

高齢者と polypharmacy

川名賢一郎

聖路加国際病院薬剤部

key words : ポリファーマシー, 多剤併用処方, 高齢者, 持参薬確認, 薬剤師

要 旨

高齢者は慢性疾患を複数患っている場合が多く、各専門領域の医師から薬を処方されている。薬を数多く服用することは「ポリファーマシー (polypharmacy)」と呼ばれ、その問題は様々な点で指摘されている。ポリファーマシーの問題は、医療費の増加や服薬コンプライアンス、それ自体が有害事象と密接な関係があるという点があげられる。患者が服用している薬をどこかのタイミングで見直し、患者の薬物療法をトータルマネジメントすることがポリファーマシーの解消につながる。

1 はじめに

我が国の65歳以上の高齢者人口は、平成26(2014)年10月1日現在、過去最高の3,300万人(前年3,190万人)となり、総人口に占める割合(高齢化率)も26.0%(前年25.1%)と過去最高となった¹⁾。先進諸国の中で最も高い高齢化率であり、世界で一番の平均寿命であるが、平均寿命に比べて、健康寿命の伸びが小さいことから、高齢者の多くは何らかの形で疾病を抱え、薬を服用している可能性がある。

実際に高齢者は慢性疾患を複数患っている場合が多く、各専門領域の医師から薬を処方されている。なかでも腎機能低下および透析を受けている患者は、カルシウム・リン代謝異常、腎性貧血、血圧に対する治療薬など多種多様な薬を服用している。これらの患者は、

主科が循環器科や内分泌代謝科など、合併症が悪化して透析科や腎臓内科を受診するなど多科受診しているケースが多く、それぞれに薬が処方されるため、多くの薬を服用している。

このように、薬を数多く服用することは「ポリファーマシー (polypharmacy)」と呼ばれている。ポリファーマシーの明確な定義はないようであるが、6種類以上の薬を服用している場合を定義しているものが多い。ポリファーマシーにも色々なケースがみられるが、腎機能低下患者や透析を受ける患者のように、本人の疾患、病態に対して妥当な処方だが総量が多い場合は、適切なポリファーマシーであるといえる。一方で、例えば複数診療科受診により、鎮痛剤や胃薬、睡眠剤などが重複されて処方されるケースのように過度な処方がされている場合や、患者の誤解、医師のカルテの記載ミス(変更前のカルテを継続している場合等)などで薬が多い場合が大きな問題となる¹⁾。

本稿では、高齢者とポリファーマシーの問題点とその対策について述べる。

2 高齢者における生理変化と体内動態への影響

薬物動態に関してみると、高齢者は加齢変化に伴い、多くの場合生理機能が低下するため、薬物動態に影響を与える。多くの薬を服用しているポリファーマシーの場合、複数の薬がそれぞれに体内動態に影響を与えるため十分注意しなければいけない。特に、肝機能や腎機能の低下時は投与量の減量や中止を考慮しなけれ

表 1 高齢者における加齢に伴う生理変化と薬物動態への影響

	加齢に伴う生理学的変化	一般的な薬物動態の変化
吸 収	消化管運動機能低下 消化管血流量低下 胃内 pH 上昇	最高血漿中濃度到達時間 (tmax) 延長 (薬剤によっては血中濃度上昇)
分 布	体脂肪率増大 体内水分量の減少 血漿中アルブミン濃度低下 血漿中 $\alpha 1$ 酸性糖タンパク質上昇	脂溶性薬物の分布容積増大 水溶性薬物の分布容積減少 酸性薬物のタンパク結合低下 塩基性薬物のタンパク結合上昇
代 謝	肝容積減少 肝血流量低下 薬物代謝酵素活性低下 (特に酸化酵素)	肝クリアランス低下
排 泄	腎血流量低下 糸球体濾過量低下 尿細管分泌低下	腎クリアランス低下

(文献 2 より引用)

ばならない。

吸収に関しては、胃酸の分泌低下や胃・腸管運動の低下などで血中濃度は低下する。分布に関しては、体脂肪量の増加から脂溶性薬物は脂肪組織に蓄積しやすく、血中濃度が低下し、細胞内水分量が低下することで水溶性薬物では血中濃度が上昇する。血清アルブミンの低下は薬物のタンパク結合率が減少し、遊離型の薬物濃度が上昇するなど、薬物動態に対する影響は大きい。代謝に関しては、肝臓における薬物代謝能は、肝血流量の低下とチトクロム P450 の減少により血中濃度が上昇する。排泄に関しては、腎血流量の低下、GFR の低下により血中濃度は上昇する (表 1)。

3 高齢者とポリファーマシーの問題点

平成 26 年社会医療診療行為別調査の概況によると、1 処方せん当たりの薬剤種類数は、院内処方では 3.59 種類、院外処方では 3.85 種類であり、年齢階級別で見ると、「75 歳以上」が最も多く、院内処方では 4.48 種類、院外処方では 4.76 種類となっている²⁾。また高齢者は一般に多くの薬剤を服用していることが知られており、その傾向は近年顕著にみられる³⁾。当院においても、透析科患者の服用薬剤数は平均で 6 種類を超えていた。なかには、10 種類以上の薬を服用している患者も多くみられる。これは、院内では服用薬剤数の多い診療科の一つであり、透析患者や腎機能低下患者の処方ではポリファーマシーであるといえる。

また、ポリファーマシーの問題は様々な点で指摘さ

れており、医療費の増加や服薬アドヒアランス、それ自体が有害事象と密接な関係があるという点があげられる。

高齢者と薬剤有害事象との関係において、65 歳以上の米国人を対象とした薬剤有害事象による緊急入院に関する報告がある⁴⁾。入院した 48.1% が 80 歳以上であり、ワルファリン、インスリン、経口抗血小板薬、経口血糖降下薬の単剤使用または併用の関連が示唆されており、高齢者において一部のハイリスク薬における薬剤有害事象が起こりやすいというものである。日本においても、65 歳以上の 2,412 人の日本人を対象とした後向き副反応調査において、10.5% に副反応を確認し、そのうち 6~7 剤以上になると薬物有害事象発生率が 13.1% と、5 剤以下に比べて有意に高かったとする報告がある⁵⁾。さらに、ポリファーマシーと有害事象との関係においては、入院患者 28,411 人 (平均年齢 70 歳) のうち、入院時に副反応が確認された患者は 1,704 例で、うち 964 例は有害事象が入院の原因であるとされ、1 日の薬剤使用数が高齢者における有害事象による入院のリスク因子となりうると報告されている⁶⁾。これらのことから、高齢者は薬剤有害事象が起こりやすいということ、またポリファーマシーと薬剤有害事象とが関連するということを示している。

4 各国におけるポリファーマシーの対策

ポリファーマシーは日本だけの問題ではなく、海外

でもその対策が必須課題である。米国では、Beers criteria という基準を設けて不適切使用の軽減に努めている。これは高齢者における潜在的に不適切な医薬品の使用を警鐘するために、Beers によって提唱された薬のリストである。また、ヨーロッパでは2008年にSTOPP and STARTが作成された。こちらは、使用を中止したほうがよいと促した前者のリストと異なり、高齢者に対して、使用を推進したほうがよいリストを公開した点が大きく異なる。このリストに関しては、2014年にSTOPP and START ver.2が作成されている。

さらに、日本では、Beers criteria に基づいて、2005年に日本老年医学会が「高齢者に対して特に慎重な投与を要する薬物のリスト」を作成し利用されてきた。現在、「高齢者の安全な薬物療法ガイドライン」の改訂作業が行われている³⁾。今回は10年ぶりの全面改訂で、系統的レビューによるエビデンスと推奨度をもとに、専門家のコンセンサスを指針としてまとめられている。「特に慎重な投与を要する薬物のリスト」と「開始を考慮すべき薬物のリスト」の二つの薬物リストが作成されている。「ストップ」という言葉が禁止薬であると誤解され、患者へ使用できないと解釈されることを懸念して、「特に慎重な投与を要する薬物のリスト」とされている。

5 ポリファーマシーに起因する医療管理上の問題

高齢者における睡眠薬の多剤投与は転倒・転落のリスクがあり、医療管理・医療安全上の大きな問題である。高齢者の転倒は様々な危険因子が関連していると言われるが、なかでも睡眠薬や抗精神病薬などの向精神薬の服用は転倒・転落リスクと強く関連している。向精神薬は、精神・神経機能や運動機能を低下させ、睡眠薬による持越し効果によりふらつきが起こることなどの理由で転倒・転落の主要な原因となる。平成26年度診療報酬改定では、1回の処方で、3種類以上の抗不安薬、3種類以上の睡眠薬、4種類以上の抗うつ薬または4種類以上の抗精神病薬を投与した場合は減算するという改定が行われた。これらの改定によって向精神薬の適正使用が図られ、ポリファーマシーの改善につながれば転倒・転落リスクを回避することにつながる。

また、内服薬服用時の問題として、PTP (press through pack) シートの誤飲も大きな問題となる。医

薬品をPTPシートごと飲み込んでしまい、のどや食道を傷つける事故が発生し、厚生労働省や国民生活センターが注意喚起を行っている⁴⁾。PTPシートの誤飲が起こる原因として、服用薬剤の多さ、服用時の注意力の低下、長期にわたる薬剤服用による慣れ、視力障害、認知症、口腔内の知覚低下、摂食・嚥下機能の低下などが考えられており⁷⁾、ポリファーマシーによる2次的なリスクと捉えることができる。

6 入院前の服薬歴 ——持参薬への対応

現在、多くの病院で持参薬を利用しているが、薬剤師が入院時に複数施設および診療科の処方を把握し、持参薬を含めた薬物療法を包括的にチェックし処方提案をすることで、医師が処方を見直す機会となる。入院時の持参薬確認は、不要な薬の処方を回避するための重要な機会でもあり、ポリファーマシーを改善することにつながる。平成22年4月に発行された厚生労働省医政局長通知(医政発0430第1号)「医療スタッフの協働・連携によるチーム医療の推進について」の中で、薬剤師が入院患者の持参薬の内容を確認したうえで、医師に対し服薬計画を提案する等、当該患者に対する薬学的管理を行うこととあり、まさにポリファーマシーの削減を求めている。薬剤師による持参薬の処方提案によって処方薬を約10%削減、あるいは減薬できたとの報告もある⁸⁾。

当院では、薬剤師が入院時に患者の持参薬を確認し、一般薬、ハイアラート薬(当院で定義する、間違えて使用した場合に重大な事故につながる薬)、休薬している薬などの情報をカルテに記載している。これらの情報は薬剤師が電子カルテ上に持参薬処方のセット登録を行い、そのセット登録された持参薬情報を医師が承認することで持参薬処方が発行されるように運用している。この一連の流れの中で不要だと思われる薬に関しては、疑義照会をして持参薬を削減している。このように薬剤師が、持参薬処方に関与することで、ポリファーマシーの改善に一役買っている。

7 服用機会を少なくするために ——医薬品の工夫

コンプライアンスを改善するために、医薬品の工夫が行われている。このことはポリファーマシーの改善



図1 腎臓内科に入院した患者の朝食後に服用する15種類の薬の一例
(右図は15種類の薬が一包化されたもの)

にもつながるため重要な視点である。降圧薬などで1日1回の医薬品が数多く発売されているが、1日当たりの服用回数と服薬コンプライアンスの関係は、服薬回数が1日1回の場合、1日3回以上の服薬回数に比べて服薬コンプライアンスが高くなるという報告がある⁹⁾。また、ビスフォスフォネート製剤において、1日1回製剤と週1回製剤とを比較すると、週1回製剤のほうが、コンプライアンスがよいことが報告されている¹⁰⁾。患者にとって服薬機会が少ないほどコンプライアンスがよいということになる。

配合薬に関しては、その使用は服薬錠数を減らすとともに薬剤費を節減し、コンプライアンスを高めるとし、配合剤により処方をも単純化することは、コンプライアンスを改善し、血圧コントロールの改善につながるとしている^{5), 11)}。また配合剤と各成分を2剤として服用した場合、配合剤によりコンプライアンスが改善し、その効果は併用薬が多いほど大きいと報告されている¹²⁾。最近では、2種類の血圧の薬、2種類の糖尿病薬など同系統の薬の配合剤から、種類が異なるコレステロールを下げる薬と降圧薬や、抗血小板薬と胃薬の配合剤など多種多様な組み合わせの配合剤があり、コンプライアンスの向上が期待される。

これら製品としての特性以外に処方発行後にできることとして、薬局で行われる一包化調剤も服用の利便性を高めるうえでは重要である。一包化調剤とは、服用タイミングが同じ錠剤をまとめて一包にまとめる調剤方法であり、患者の薬の飲み間違いや飲み忘れを減少させ、PTPシートからの取り出しにくさを軽減する方法である。一度に多くの薬を服用する患者の場合、飲み忘れを防ぐために有用な手法である。ただし、吸湿性の高い薬を一包化できないことや、服薬の調整が必要なものだけを取り除くのに手間がかかるなどの欠点もある(図1)。

8 薬剤師とポリファーマシー

現在、医薬分業が進み、平成26年度の分業率は71.8%である²⁾。院外薬局のうち、多くが医療機関の周りに立地するいわゆる門前薬局が乱立し、患者の服薬情報の一元的な把握が必ずしもできていないなど、患者本位の医薬分業になっていないと言われている。平成27年6月に閣議決定された「経済財政運営改革の基本方針2015」では、かかりつけ薬局の推進のため、薬局全体の改革について検討するとともに、薬剤師による効果的な投薬・残薬管理や医師との連携による地域包括ケアへの参画を目指すとしている。厚生労働省は、平成27年10月に発表した「患者のための薬局ビジョン」の中で、“かかりつけ薬局”を推進し、求める機能として多剤・重複投薬や相互作用の防止、副作用や効果の継続的な確認としている。

また日本薬剤師会はこのかかりつけ薬局の在り方に関連して、“かかりつけ薬剤師”は「患者が使用する医薬品について、一元的かつ継続的に薬学管理指導を担い、医薬品、薬物治療、健康等に関する多様な相談に対応できる資質を有すると共に、地域に密着し、地域住民から信頼される薬剤師である」としている。かかりつけ薬剤師は、患者の安全確保と医療の質向上を図るために、かかりつけ医を中心とする多職種と連携し、その責務を果たしていくことが必要である。

地域包括ケアの中で薬に関する情報共有ツールとして“お薬手帳”の利用も有用である。お薬手帳は他の医療機関で処方された薬の重複を確認することができる。また、これまでに起こった副作用・アレルギーの有無や、既往歴、体調の変化などについても記入でき、医療者がその情報を共有し伝えることができる。このようなツールを地域包括ケアシステムの中で有効活用することは重要である。

かかりつけ薬局、かかりつけ薬剤師が適切に機能すれば、ポリファーマシーの解消につながる可能性がある。実際に、外来患者を対象として、薬剤師主導による多剤併用改善の取り組みについて睡眠薬を中心に行った報告がある¹³⁾。この報告では該当患者の98.4%の処方改善されたとしている。外来患者の多剤併用処方改善は睡眠薬に多くみられており、その大半の患者は減薬しても症状の悪化を感じていなかった。

また、ポリファーマシーの2次的な問題として、残薬の問題がある。現在、在宅に眠る残薬は約500億円に上るとも言われている。残薬になる原因として外出時に持参するのを忘れた、自己判断で服薬中止した、処方された日数と医療機関への受診の間隔があわなかったなど、理由は様々であるが、塵も積もればとはまさにこのことである。かかりつけ薬局の薬剤師が残薬調整を適切に行うことでこの問題も解消できる。

地域包括ケアシステムの中で、その一翼を担う薬剤師が、医師と協働して複数の医療機関にかかる患者の薬物療法をトータルマネジメントし、その職能を発揮して疑義照会や処方提案をすることで、ポリファーマシーの改善につながると考える。

文 献

- 1) Rollason V, Vogt N : Reduction of polypharmacy in the elderly : a systematic review of the role of the pharmacist. *Drugs Aging* 2003; 20 : 817-832.
- 2) 大野能之, 鈴木洋史 : 薬物治療プラクティス. 薬局増刊号 2013; 64(4) : 13-20.
- 3) Elizabeth D, Colin D, Jennifer S : Trends in Prescription Drug Use Among Adults in the United States From 1999-2012. *JAMA* 2015; 314(17) : 1818-1830.
- 4) Daniel S : Emergency Hospitalizations for Adverse Drug Events in Older Americans. *N Engl J Med* 2011; 365(21) : 2002-2012.
- 5) Kojima T, Akishita M : High risk of adverse drug reactions in elderly patients taking six or more drugs : analysis of inpatient database. *Geriatr Gerontol Int* 2012; 12(4) : 761-762.
- 6) Onder G : Adverse drug reactions as cause of hospital admissions : results from the Italian Group of Pharmacoepidemiology in the Elderly (GIFA). *J AM Geriatr Soc* 2002; 50.
- 7) 清水一夫, 下山和弘, 松尾美穂 : PTP包装シートの誤飲・誤嚥. *老年歯学* 2012; 27(1) : 36-39.
- 8) 松原和夫, 矢野育子 : ポリファーマシーとは. *日病薬誌* 2015; 51(11) : 1305-1307.
- 9) Osterberg L, Blaschke T : Adherence to Medication. *N Engl J Med* 2005; 353 : 487-497.
- 10) Cramer JA, Amonkar MM, Hebborn A, et al. : Compliance and persistence with bisphosphonate dosing regimens among women with postmenopausal osteoporosis. *Curr Med Res Opin* 2005; 21(9) : 1453-1460.
- 11) Bangalore S, Kamalakkannan G : Fixed-dose combinations improve medication compliance : a meta-analysis. *Am J Med* 2007; 120(8) : 713-719.
- 12) Philip P : Adherence patterns among patients treated with fixed-dose combination versus separate antihypertensive agents. *Am J Health Syst Pharm* 2007; 64 : 1279-1283.
- 13) 黒沢雅広, 立花美保, 最上幸一, 他 : 睡眠薬の多剤併用処方改善への取り組み. *日病薬誌* 2015; 51(7) : 851-854.

参考 URL

- ‡1) 内閣府「平成26年度 高齢化の状況及び高齢社会対策の実施状況」http://www8.cao.go.jp/kourei/whitepaper/w-2015/zenbun/27pdf_index.html (2015/12/1)
- ‡2) 厚生労働省「平成26年社会医療診療行為別調査の概況」<http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/sinryo/tyosa14/> (2015/12/1)
- ‡3) 日本老年医学会編「高齢者の安全な薬物治療ガイドライン2015(案)」http://www.jpn-geriat-soc.or.jp/info/topics/pdf/20150401_01_01.pdf (2015/12/1)
- ‡4) 厚生労働省「PTP包装シート誤飲防止対策について」<http://www.mhlw.go.jp/stf/houdou/2r9852000000rwy.html> (2015/12/1)
- ‡5) 日本高血圧学会編「高血圧ガイドライン2014」http://www.jpnsh.jp/data/jsh2014/jsh2014v1_1.pdf (2015/12/1)