

# 高齢者の診療

## —薬物療法ガイドラインの考え方と使い方

秋下雅弘

キーワード ●薬物有害事象、多剤服用、慎重投与薬、系統的レビュー

### ■はじめに

高齢者の薬物療法を困難にする要因として、有効性のエビデンスが乏しいと同時に薬物有害事象のリスクが高いことが挙げられる。筆者らは、安全性を主眼とした唯一の高齢者薬物療法ガイドラインである『高齢者の安全な薬物療法ガイドライン2005』<sup>1)</sup>を10年振りに全面改訂することを目的に、平成25年度から系統的レビューに基づく作業を行い、高齢者薬物療法の安全性に関するエビデンスをまとめ、パブリックコメントを経て完成させた<sup>2)</sup>。そこに収載している「特に慎重な投与を要する薬物のリスト」(以下、リスト)を中心に、本ガイドラインの考え方と使い方を解説する。

### I 薬物動態から見た薬物有害事象の予防策

薬物動態の加齢変化によって、高齢者では肝代謝の遅延による薬物最高血中濃度( $C_{max}$ )の増大や腎機能の低下による半減期( $t_{1/2}$ )延長が蓄積効果を起こし、血中濃度上昇を来しやすくなる。肝代謝能を診る簡便な臨床検査はないが、腎排泄能はクレアチニンクリアランス(Ccr)または推定糸球体濾過量(eGFR)が良い指標になる。多くの薬剤添付文書ではCcrが推奨されて

いるが、Cockcroft-Gault式による推算CcrおよびeGFRは、サルコペニアなど筋肉量の少ない場合には腎機能を過大評価する可能性があることに注意が必要である。

実際の投与に際しては、腎機能や体重などから投与量を設定するとともに、高齢者では少量(成人常用量の1/3~1/2程度)から開始して、効果と薬物有害事象をチェックしながら增量する心掛けが重要である。ただし、急性感染症に対する抗菌薬など、投与をためらってはいけない場合もある。また、長期投与中に腎機能や肝機能の低下から効き過ぎとなる場合もあり、減量の意識を忘れてはいけない。薬物同士の相互作用も問題で、薬物動態や反応性が変化することがあるので、処方変更の際には効果がこれまでよりも強く出る、あるいは逆に弱くなることがある。とにかく経験の少ない薬剤の処方に際しては、必ず添付文書で注意事項や代謝・排泄経路を確認することを怠ってはならない。

### II 高齢者の多剤服用とその対策

高齢者では、合併疾患数の増加に伴って服用薬剤数が増加する。逆に言うと、1疾患当たりの処方薬剤数は1~2剤で加齢変化がないようである。多剤服用(polypharmacy)にはいくつもの問題点がある。まず明らかなのは薬剤費

表1 薬剤起因性老年症候群で見られる症候と主な原因薬剤

症候	薬剤
ふらつき・転倒	降圧薬 (特に中枢性交感神経抑制薬, $\alpha$ 遮断薬*, $\beta$ 遮断薬**), 睡眠薬, 抗不安薬, 抗うつ薬 (三環系), 抗てんかん薬, 抗精神病薬 (フェノチアジン系), パーキンソン病治療薬 (トリヘキシフェニジル), 抗ヒスタミン薬
抑うつ	降圧薬 (中枢性交感神経抑制薬, $\beta$ 遮断薬), $H_2$ ブロッカー, 抗不安薬, 抗精神病薬, 甲状腺疾患治療薬
記憶障害	降圧薬 (中枢性交感神経抑制薬, $\alpha$ 遮断薬, $\beta$ 遮断薬), 睡眠薬・抗不安薬 (ベンゾジアゼピン系), 抗うつ薬 (三環系), 抗てんかん薬, 抗精神病薬 (フェノチアジン系), パーキンソン病治療薬, 抗ヒスタミン薬, $H_2$ ブロッカー
せん妄	パーキンソン病治療薬, 睡眠薬, 抗不安薬, 抗うつ薬 (三環系), 抗ヒスタミン薬, $H_2$ ブロッカー, 副腎皮質ステロイド, 降圧薬 (中枢性交感神経抑制薬, $\beta$ 遮断薬), ジギタリス製剤, 抗不整脈薬 (リドカイン, メキシレチン), 気管支拡張薬 (テオフィリン, アミノフェリン)
食欲低下	非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs), アスピリン, 緩下剤, 抗菌薬, ビスホスホネート製剤, 抗不安薬, 抗精神病薬, パーキンソン病治療薬 (トリヘキシフェニジル)
便秘	睡眠薬・抗不安薬 (ベンゾジアゼピン), 抗うつ薬 (三環系), 膀胱鎮痙薬, 腸管鎮痙薬 (ブチルスコポラミン, プロパンテリン), $H_2$ ブロッカー, $\alpha$ グルコシダーゼ阻害薬, 抗精神病薬 (フェノチアジン系), パーキンソン病治療薬 (トリヘキシフェニジル)
排尿障害・尿失禁	抗うつ薬 (三環系), 腸管鎮痙薬 (ブチルスコポラミン, プロパンテリン), 膀胱鎮痙薬, $H_2$ ブロッカー, 睡眠薬・抗不安薬 (ベンゾジアゼピン), 抗精神病薬 (フェノチアジン系), パーキンソン病治療薬 (トリヘキシフェニジル), $\alpha$ 遮断薬, 利尿薬

\*前立腺肥大症に用いる $\alpha$ 1受容体遮断薬は含まない。

\*\*心不全や不整脈に対して用いる $\beta$ 遮断薬は含まない。

の増大であり、患者にとっても医療経済的にも重要である。同時に、服用する手間やQOLについても無視できない。高齢者で、より問題が大きいのは、薬物相互作用および処方・調剤の誤りや飲み忘れ・飲み間違いの発生率増加に関連した薬物有害事象の増加である。薬物有害事象の発生は薬剤数にほぼ比例して増加するが、入院データベース解析によると、6剤以上が特に薬物有害事象の発生増加に関連した<sup>3)</sup>。また、診療所の通院患者では、5剤以上が転倒発生の高リスク群であり<sup>4)</sup>、5剤ないし6剤以上を多剤服用の目安とするのが妥当であろう。多剤服用に起因する処方過誤や服薬過誤は、薬物有害事象に直接つながらなくてもリスクマネジメント上問題で、対策を講じるべきである。

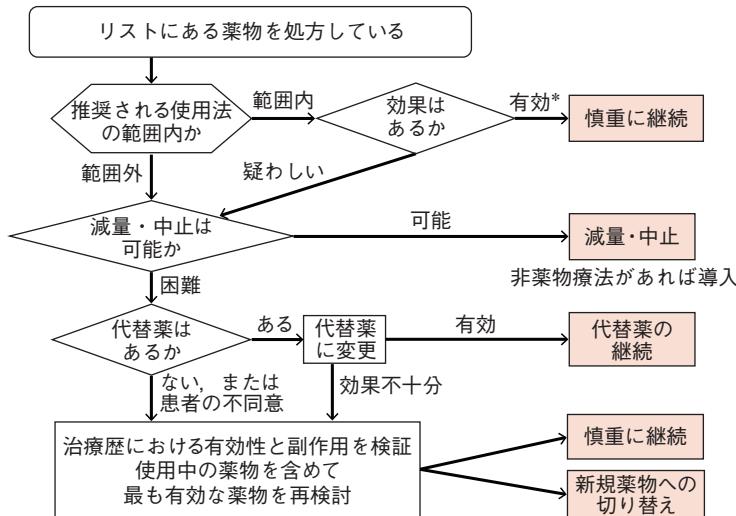
多病が高齢者における多剤服用の原因であるならば、特別な配慮をしなければ多剤服用を回避することは難しい。たとえば、若年成人や前期高齢者で示されたエビデンスを目の前の後期高齢者や要介護高齢者に当てはめることは妥当か、ほかに適した薬がないという理由で症状の

改善が見られないのに漫然と継続していないか、また、患者の訴えに耳を傾けるのではなく、それほど効果が期待できない薬を処方することで対処していないかなど、処方に際して見直す点はいくつかある。特に、個々の病態や日常生活機能に基づいて処方薬の優先順位を決めることが重要である。

### Ⅳ「特に慎重な投与を要する薬物のリスト」の考え方

高齢者ではほとんどの薬物有害事象が若年者より起きやすいと考えてよいが、特に高齢者特有の症候（老年症候群）の原因となる薬剤が多いことに注意が必要である。表1に主な症候と原因薬剤をまとめたが、特に精神神経系に作用する薬剤と抗コリン作用のある薬剤に留意する。

このように高齢者で有害事象を起こしやすい薬剤、効果に比べて有害事象の危険が高い薬剤は高齢者にふさわしい薬剤とは言えず、PIM (potentially inappropriate medications) と呼ばれ、米国のビアーズ基準<sup>5)</sup>や欧州のSTOPP



\*予防目的の場合、期待される効果の強さと重要性から判断する。

図1 「特に慎重な投与を要する薬物のリスト」の使用フローチャート  
(日本老年医学会他編:高齢者の安全な薬物療法ガイドライン2015より引用、改変)

(screening tool of older people's prescriptions)<sup>6)</sup>、日本では日本老年医学会による「高齢者に対して特に慎重な投与を要する薬物のリスト」<sup>1)</sup>が作成されてきた。

筆者らは、平成25年度より厚生労働科学研修費補助金（平成27年度から日本医療研究開発機構研究費へ移管）を受けて、系統的レビューに基づいて、『Minds診療ガイドライン作成の手引き2014』で推奨されているGRADEシステムに準拠した方法で作業を行い、「高齢者の処方適正化スクリーニングツール」として2つのリスト、「特に慎重な投与を要する薬物のリスト」と「開始を考慮するべき薬物のリスト」を作成した。薬剤と注意点などの詳細は、本ガイドラインを参照いただきたい。「特に慎重な投与を要する薬物のリスト」の基本的な考え方を以下に記す。

主な対象は、高齢者でも特に薬物有害事象の高リスク群である75歳以上の高齢者、および75歳未満でもフレイルあるいは要介護状態の高齢者とした。フレイルとは、加齢に伴い、ストレスに対する脆弱性が亢進した状態で、筋力低下、動作緩慢、易転倒性、低栄養のような身

体的問題、認知機能障害やうつなどの精神・心理的問題、独居や経済的困窮などの社会的問題を抱えた要介護状態の前段階を指す<sup>7)</sup>。また、急性期～亜急性期は専門治療が必要な場合が多く、薬物療法にも裁量の余地が大きいため、慢性期、特に1か月以上の長期投与を基本的な適用対象とした。ただし、前期高齢者に対する投与や短期投与であっても、リストの薬物により有害事象の危険が高まることは確かであり、十分に注意する必要がある。

## IV 「特に慎重な投与を要する薬物のリスト」の使い方

薬物有害事象の疑いがある場合や、薬物有害事象の予防や服薬管理を目的に処方薬を整理したい場合、また新規処方を検討している場合にリストを利用できる。ただし、リストはあくまでスクリーニングツールであることに注意する必要がある。実際に処方薬物を変更する場合には、図1のフローチャートに従って、慎重に検討を行う。薬物の中止に際しては、突然中止すると病状の急激な悪化を招く場合があることに留意し、必要に応じて徐々に減量してから中止

する。

リストおよび本ガイドラインは実地医家向けに作成されており、主たる利用対象は実地医家である。特に非専門領域の薬物療法を利用する対象としている。また、医師と共に薬物療法に携わる薬剤師、服薬管理の点で看護師も利用対象となるが、高齢者医療にかかわる他の職種も使うことが可能である。特に、高齢者の薬物療法における薬剤師の役割は今後ますます大きくなると考えられ、処方提案を含めた薬学的管理にぜひとも活かしていただきたい。看護師も、服薬管理のチェックに際してリストの参照により、医師や薬剤師に相談するうえで有用な情報を得られるであろう。

本来の対象ではないが、患者・家族が処方薬について確認したい場合にもリストを参照することができる。ただし、処方薬が「特に慎重な投与を要する薬物のリスト」に含まれているのを目にした場合に、自己中断してしまう危険がある。勝手に薬を中止すると病状が悪化して危険な場合があるため、服用中の薬に不安があっても自己中断はせずに必ず医師や薬剤師に相談するように指導する。特に専門的治療を受けている場合、リストに載っている薬剤でも専門的見地に基づいて使用している場合が多いことに留意していただきたい。リストを仲立ちに担当医と適切なコミュニケーションを取ることが良好な患者-医師関係の構築に役立つと期待する。ケアマネジャーなどの介護職も介護利用者の服薬内容とリストを照合することは可能であり、気になる点がある場合は必ず医師か薬剤師に相談するように周知していただきたい。

## ■ おわりに

リストの活用により、特定の薬物の有害事象リスクを減らすだけでなく、多剤服用の減少を

介してアドヒアランスの改善、相互作用とそれにかかわる全般的な有害事象の減少といった効果をもたらすことが期待される。一方、このようなリストの存在は担当医の決定権を弱める可能性があるし、結果的に高齢者の過少医療につながる危険もはらむ。また、薬物の選定に際して信頼性の高いエビデンスがない場合もあり、リストの適用範囲と薬物の種類は定期的にupdateする必要がある。

高齢者医療全般に言えることであるが、本ガイドラインとリストの利用に当たっては、個々の患者の病態と生活機能、生活環境、意思・嗜好などを考慮して、患者・家族への十分な説明と同意の下、最終的には直接の担当医が判断するべきものであることを申し添える。

### .....文 献 .....

- 1) 日本老年医学会編：高齢者の安全な薬物療法ガイドライン 2005. メジカルビュー社、東京、2005.
- 2) 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. メジカルビュー社、東京、2015.
- 3) 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.
- 4) 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.
- 5) American Geriatrics Society 2012 Beers Criteria Update Expert Panel : American Geriatrics Society updated Beers Criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc* 2012 ; 60 : 616-631.
- 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* 2015 ; 44 : 213-218.
- 7) 日本老年医学会：フレイルに関する日本老年医学会からのステートメント. [http://www.jpn-geriat-soc.or.jp/info/topics/pdf/20140513\\_01\\_01.pdf](http://www.jpn-geriat-soc.or.jp/info/topics/pdf/20140513_01_01.pdf)