Bセッション

1 2 3 4 5 6

高齢者の薬物療法： ポリファーマシーとフレイルへの配慮

秋下 雅弘

Key words 薬物有害事象，老年症候群，サルコペニア，マルチモビディティ（multimorbidity）

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一方で、薬物有害事象のリスクが高い、つまり、益と害のバランスの判断が難しい点が挙げられる。薬物有害事象の二大要因は、薬物動態の加齢変化とポリファーマシー（polypharmacy）であるが、量の調節に対する意識はかなり高まったものの、ポリファーマシーについては未だ改善がみられない。しかし、ポリファーマシーには、有害事象以外にも多くの問題が関連するため、一定の歯止めが必要である。本稿では、ポリファーマシーとフレイル（frailty）を中心に、高齢者に対する薬物療法の注意点を解説する。

1. ポリファーマシーとは

文字どおりに解釈すれば、ポリファーマシー＝多剤服用（多剤併用，多剤処方）であり、研究上の取り扱いでも一定数以上の薬剤を服用し

ている状況をポリファーマシーとするのが一般的である。海外文献では5種類以上、時に4種類以上をポリファーマシーとして取り扱っているものが多い。しかし、最近の考えでは、多剤服用のなかでも害をなすものを特にポリファーマシーと呼び、両者を使い分けるようになってきた。

2018年5月に発表された厚生労働省による「高齢者の医薬品適正使用の指針（総論編）」¹⁾では、ポリファーマシーは、単に服用する薬剤数が多いことではなく、薬剤数増加に関連して薬物有害事象のリスク増加、服薬過誤、服薬アドヒアランス低下等の問題につながる状態であるとし、何剤からポリファーマシーとするかについて厳密な定義はなく、患者の病態、生活、環境により適正処方も変化するとしている。

例えば、3種類でも相互作用や服用管理で問題が起これば、ポリファーマシーに該当するかもしれないし、10種類でも適切に管理され、病状のコントロールも本人のQOL（quality of life）も良好であれば、ポリファーマシーに該当する

東京大学大学院医学系研究科老年病学

Programs for Continuing Medical Education : B session ; 6. Pharmacotherapy in older adults : consideration for polypharmacy and frailty.
Masahiro Akishita : Department of Geriatric Medicine, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo, Japan.

図1 薬剤数と薬物有害事象の発生
(文献2より引用)

とは言えない。このように、一律の剤数及び種類数のみに着目するのではなく、安全性の確保等からみた処方内容の適正化が何より重要である。そうは言っても、6種類以上で高齢者の薬物有害事象のリスクが増加する一方(図1)²⁾、75歳以上の約4割が5種類以上、約1/4が7種類以上の内服薬を1つの薬局から調剤されている現状¹⁾を考えると、高齢者はポリファーマシー状態にある場合が多いと考えられる。

注意したいのは、ポリファーマシーの定義という害とは、今みられる有害事象だけではなく、今後起きる可能性の高い有害事象(potential harm)を特に念頭に置いている点である。つまり、薬物有害事象やその他の薬物関連問題を事前に回避するという趣旨が込められている。従って、対応も必ずしもすぐに行う必要はなく、患者本人を含む関係者と十分協議したうえで次回以降の処方に反映するように、段階的にアクションを起こすことが望ましい。

2. 薬剤起因性老年症候群としてのフレイル

高齢者の薬物有害事象は、アレルギー症状や薬剤性腎障害・肝障害としてよりも、老年症候群として現れることが多く、薬剤起因性老年症候群と呼ばれる。ふらつき・転倒、抑うつ、記憶障害、せん妄、食欲低下、便秘ならびに排尿障害・尿失禁等が代表的であり(表)、薬剤とは関係なく高齢者によくみられる症状であるため、薬剤性と気付きにくく、発見が遅れることが特徴である。

フレイルは、身体的、精神心理的ならびに社会的側面から構成される多面的概念であるが、老年症候群のうち、記憶障害とせん妄、抑うつが精神心理的フレイルに関わる症候であり、ふらつき・転倒、抑うつ、食欲低下ならびに便秘は身体的フレイルに関わる。ふらつき・転倒は身体的フレイル及びサルコペニア(sarcopenia, 加齢性筋肉減少症)の代表的症候であり、抑うつは廃用性筋萎縮と食欲低下を介して、便秘は食欲低下を介して、食欲低下は栄養摂取不足により、身体的フレイルとサルコペニアの原因となる。

表に示した薬剤がフレイルの原因となる薬剤であり、その多くは「高齢者の安全な薬物療法ガイドライン2015」²⁾にある「特に慎重な投与を要する薬物のリスト」に含まれている。同リストの詳細は、日本老年医学会のホームページにも掲載されているので参照いただきたい。

身体的フレイルと精神心理的フレイルの双方に関わる代表的薬剤として、ベンゾジアゼピン系睡眠薬・抗不安薬と抗コリン薬が挙げられる。ベンゾジアゼピンには、中枢神経抑制による認知機能低下作用と筋弛緩作用がある。抗コリン薬は神経伝達物質であるアセチルコリンに拮抗するため、神経系に有害な作用を有することは自明である。これらの有害事象は、臨床的にも数多くの研究で示されている。特に抗コリン薬はポリファーマシーとの関連が深く、多数

表 薬剤起因性老年症候群と主な原因薬剤 (文献1より引用)

症候	薬剤
ふらつき・転倒	降圧薬 (特に中枢性降圧薬, α 遮断薬, β 遮断薬), 睡眠薬, 抗不安薬, 抗うつ薬, てんかん治療薬, 抗精神病薬 (フェノチアジン系), パーキンソン病治療薬 (抗コリン薬), 抗ヒスタミン薬 (H2受容体拮抗薬含む), メマンチン
記憶障害	降圧薬 (中枢性降圧薬, α 遮断薬, β 遮断薬), 睡眠薬・抗不安薬 (ベンゾジアゼピン), 抗うつ薬 (三環系), てんかん治療薬, 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 (H2受容体拮抗薬含む)
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 (H2受容体拮抗薬含む), 降圧薬 (中枢性降圧薬, β 遮断薬), ジギタリス, 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, アミノフィリン), 副腎皮質ステロイド
抑うつ	中枢性降圧薬, β 遮断薬, 抗ヒスタミン薬 (H2受容体拮抗薬含む), 抗精神病薬, 抗甲状腺薬, 副腎皮質ステロイド
食欲低下	非ステロイド性抗炎症薬 (NSAID), アスピリン, 緩下剤, 抗不安薬, 抗精神病薬, パーキンソン病治療薬 (抗コリン薬), 選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (SSRI), コリンエステラーゼ阻害薬, ビスホスホネート, ビグアナイド
便秘	睡眠薬・抗不安薬 (ベンゾジアゼピン), 抗うつ薬 (三環系), 過活動膀胱治療薬 (ムスカリン受容体拮抗薬), 腸管鎮痙薬 (アトロピン, ブチルスコポラミン), 抗ヒスタミン薬 (H2受容体拮抗薬含む), α 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 (抗コリン薬)
排尿障害・尿失禁	抗うつ薬 (三環系), 過活動膀胱治療薬 (ムスカリン受容体拮抗薬), 腸管鎮痙薬 (アトロピン, ブチルスコポラミン), 抗ヒスタミン薬 (H2受容体拮抗薬含む), 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), トリヘキシフェニジル, α 遮断薬, 利尿薬

NSAID : non-steroidal anti-inflammatory drug, SSRI : selective serotonin reuptake inhibitor

の併存疾患でそれぞれの疾患に対して抗コリン薬が処方される結果, 抗コリン作用の力価が高くなると, 認知症あるいはAlzheimer病の発症リスクが高まることが示されている³⁾.

このような臨床的エビデンスに基づいて「高齢者の安全な薬物療法ガイドライン2015」では, 高齢の患者に使用すると認知機能障害 (せん妄・認知機能低下・認知症) を来す可能性のある薬物には何があるか? というCQ (clinical question, クリニカルクエスチョン) に対して,

・抗コリン作用をもつ薬物 [フェノチアジン系などの抗精神病薬, 三環系抗うつ薬, パーキンソン病治療薬 (抗コリン薬), 第一世代ヒスタミンH₁受容体拮抗薬, ヒスタミンH₂受容体拮抗薬, 頻尿治療薬など] は, 認知機能障害と関連するため減量または中止を検討する. (エビデンスの質: 中, 推奨度: 強)

・向精神薬 (抗不安薬, 抗精神病薬, 睡眠薬, 抗うつ薬) は抗コリン作用と同様, 認知機能障

害と関連する可能性がある. (エビデンスの質: 低, 推奨度: 弱)

・特に, ベンゾジアゼピン系睡眠薬・抗不安薬, オキシブチニンは, せん妄・認知機能低下・認知症発症に関連することが強く示されている. (エビデンスの質: 高, 推奨度: 強) と記載されている.

以上のように, 薬剤が標的臓器以外にも作用をもたらす可能性を常に考慮し, 新たな症候がみられる場合には, まず有害事象を念頭に置いた問診と検索を進めることが重要である.

3. フレイル予防のための生活習慣病管理

糖尿病や高血圧等の生活習慣病はフレイルの危険因子であるため, 少なくとも中高年期はその厳密な管理に努めることが重要である. しかし, 高齢期, 特に75歳以上で生理的予備能が低下した状態になると, 厳密な管理に伴う有害事

図2 処方見直しのプロセス (文献1より)

象がむしろフレイル、さらに要介護を招くことに注意が必要である。

高齢者糖尿病では、重症低血糖を起こすと、その後、認知症を発症するリスクが上昇し、さらに、低血糖の頻度に応じてリスクが増加するといった報告が相次いだ⁴⁾。その結果、高齢者糖尿病では、低血糖を避けることを優先すべきという考えが世界的なコンセンサスとなり、そのためのガイドライン作成が進んだ。日本でも高齢者糖尿病の治療向上のための日本糖尿病学会と日本老年医学会の合同委員会から「高齢者糖尿病の血糖コントロール目標2016」が発表され、認知機能とADL(activities of daily living)に応じて管理目標を緩くすることが推奨されている。

高血圧についても、過降圧による有害事象の

リスクを回避することが必要である。イタリアのメモリークリニックで行われた認知症と軽度認知障害を対象とした追跡研究では、降圧薬を使用中で診察室の収縮期血圧が125 mmHg以下の場合、それ以上に管理されていたグループに比べて、明らかにその後の認知機能の低下が顕著であったことが示されている⁵⁾。また、降圧は転倒のリスクも伴うため、フレイルな患者では特に注意が必要である。

4. ポリファーマシー見直しの基本的な考え方

図2のフローチャートに処方見直しのプロセスを示す。多病 (multimorbidity) と複数診療科・医療機関の受診がポリファーマシーの最大

の要因であるため、疾患単位の足し算的処方ではポリファーマシーから免れない。全ての併存疾患、生活機能、生活環境ならびに意思・嗜好等に基づき、薬剤間の優先順位も考慮して取捨選択することが求められる。その際には、高齢者総合的機能評価（comprehensive geriatric assessment：CGA）も取り入れるとよい。CGAには要素毎にツールがあり、詳細は日本老年医学会ホームページの「高齢者診療におけるお役立ちツール」等を参照いただきたい。

現在までに系統的なポリファーマシー改善のための減薬手順は確立されていない。むしろ、機械的に薬剤を減らすことはかえって病状を悪化させる懸念がある。薬物療法の効果を判定するうえでは、日常生活の変化等の情報を踏まえ、薬剤の変更や代替薬について検討を行うことが有効である。服用回数の減少や配合剤の導入等服薬錠数の減少も服薬アドヒアランスの改善には有効である。薬剤を中止する場合には、病状の急激な悪化や有害事象のリスク上昇の可能性に留意し、少しずつ慎重に行う。さらに、治療法の変更により対象疾患の増悪が認められないか、過剰な治療効果が出ていないか、また、変更した代替薬による有害事象が起きていないか等、慎重な経過観察を欠かしてはならない。

ポリファーマシー対策には、多職種協働と患者・家族の理解も重要である。特に薬の専門家である薬剤師、服用状況や症状の把握には看護師、非薬物的対応については管理栄養士や理学療法士、作業療法士の役割が期待される。一般向けにも「多すぎる薬と副作用」というパンフレット（日本老年医学会ホームページ）が用意されており、啓発に利用いただきたい。

おわりに

フレイルには有効な薬物療法が存在しない一方で、薬物はしばしばフレイルあるいはその増悪の原因となる。疾患を治療するために使用される薬物であるが、ポリファーマシーによる有害事象のリスクも含めて、その害が益を上回るケースが高齢者では多くなることを念頭に置き、常に薬物療法を見直す必要があることを強調したい。

著者のCOI（conflicts of interest）開示：秋下雅弘；講演料（MSD，第一三共，大日本住友製薬，武田薬品工業），研究費・助成金（日本イーライリリー），寄附金（アステラス製薬，MSD，小野薬品工業，サノフィ，第一三共，武田薬品工業，田辺三菱製薬，中外製薬，ツムラ，日本ベーリンガーインゲルハイム，ノバルティスファーマ，バイエル薬品，ファイザー，持田製薬）

文献

- 1) 厚生労働省：高齢者の医薬品適正使用の指針（総論編）。2018年5月。
https://www.mhlw.go.jp/content/11121000/kourei-tekisei_web.pdf
- 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。日本老年医学会，東京，2015。
- 3) Gray SL, et al : Cumulative use of strong anticholinergics and incident dementia : a prospective cohort study. JAMA Intern Med 175 : 401-407, 2015.
- 4) Whitmer RA, et al : Hypoglycemic episodes and risk of dementia in older patients with type 2 diabetes mellitus. JAMA 301 : 1565-1572, 2009.
- 5) Mossello E, et al : Effects of low blood pressure in cognitively impaired elderly patients treated with antihypertensive drugs. JAMA Intern Med 175 : 578-585, 2015.