高齢者の安全な薬物療法ガイドラインを用いた deprescribing の 実践と患者の QOL 及び ADL の変化

大嶋 繁,^{a,d} 原 彩伽,^b 阿部卓巳,^b 秋元勇人,^b 大原厚祐,^c
根岸彰生,^b 沖田光良,^d 大島新司,^b 井上直子,^{a,d} 沼尻幸彦,^a
小川越史,^e 齋木 実,^e 小林大介^{*,b,d}

Deprescribing Using the Guidelines for Medical Treatment and Its Safety in the Elderly and Changes in Patient QOL and Activities of Daily Living

Shigeru Ohshima,^{a,d} Ayaka Hara,^b Takumi Abe,^b Hayato Akimoto,^b Kousuke Ohara,^c
Akio Negishi,^b Mitsuyoshi Okita,^d Shinji Oshima,^b Naoko Inoue,^{a,d} Sachihiko Numajiri,^a
Etsushi Ogawa,^e Minoru Saiki,^e and Daisuke Kobayashi^{*,b,d}

^aLaboratory of Pharmacy Management, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Josai University; 1-1 Keyakidai, Sakado, Saitama 350-0295, Japan; ^bDepartment of Analytical Pharmaceutics and Informatics, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Josai University; 1-1 Keyakidai, Sakado, Saitama 350-0295, Japan; ^cLaboratory of Drug Metabolism, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Josai International University; 1 Gumyo, Togane, Chiba 288-8555, Japan; ^dJosai University Pharmacy; 909-4 Shimogawara, Moroyama-machi, Iruma-gun, Saitama 350-0435, Japan; and ^eTsurugashima Zaitaku-iryō Clinic; 772-1 Takakura, Tsurugashima, Saitama 350-2223, Japan.

(Received November 16, 2016; Accepted January 10, 2017)

Pharmacists applied deprescribing, which is a process for the rational use of drugs, for 13 at-home patients. The standard used for the rational use of drugs was the “Guidelines for Medical Treatment and Its Safety in the Elderly” (the Guidelines). The results of the deprescribing were discussed with physicians to determine prescriptions. After the prescription change, activities of daily living (ADL) and QOL were assessed using the Barthel Index and SF-36v2, respectively. Potentially inappropriate medications (PIMs) were detected in 10 of the 13 patients (76.9%). This detection rate is higher than previous PIM detection rates of 48.4% and 40.4% reported in prescriptions for home-care patients in Japan under the Beers and STOPP/START criteria. The Guidelines appeared useful as a decision support tool for deprescribing. The patients continuing the changed prescriptions showed no decrease in ADL or QOL after deprescribing, suggesting its rationality. The 10 measurement items of the Barthel Index were all suitable for evaluating the physical conditions of the patients. Meanwhile, SF-36v2 includes many items, but few indexes were directly applicable.

Key words—deprescribing; potentially inappropriate medication; home-care patient; activities of daily living; QOL; criteria

緒 言

高齢者は加齢に伴い複数の疾患に罹患し易くなり、必然的に服用薬剤数の増加を招く。¹⁾ 服用薬剤数の増加は有害事象発現頻度を上昇させるため、¹⁻³⁾ 高齢者の処方適正化して服用薬剤数を削減することは、薬物治療管理上重要な課題である。そのため、高齢者の多剤併用処方の不適切な薬剤削減を目

的とした研究が多数報告されている。⁴⁻⁶⁾ 一方、日本は諸外国に比べ急速に高齢化が進み、65歳以上人口の割合は2035年には33.4%となり3人に1人を上回る。⁷⁾ そのため、政府は社会保障費抑制の観点から、重度の要介護状態となってもできる限り住み慣れた地域で療養することができるよう在宅医療を推進している。⁸⁾ さらに、施策の1つとして平成28年度の診療報酬の改定では、新たにかかりつけ薬剤師制度をスタートさせ、かかりつけ薬剤師の積極的な在宅医療への係わりを求めている。⁹⁾ 今後、多くの薬局で在宅患者の処方せんを扱うようになることが予想され、在宅患者の安全性を担保する

^a城西大学薬学部薬局管理学研究室, ^b城西大学薬学部薬剤作用解析学研究室, ^c城西国際大学薬学部薬物動態学研究室, ^d城西大学薬局, ^e鶴ヶ島在宅医療診療所

*e-mail: dkoba@josai.ac.jp

上でも、さらに医療経済上の損失を回避するためにも、薬剤師が不適切な薬剤の削減に取り組まなければならない。

Scott らは、2015 年に Deprescribing の概念を提唱した。¹⁰⁾ Deprescribing とは、薬物を減量あるいは中止するプロセスであり、deprescribing 前後のリスクとベネフィットを考慮した 5 つのステップから構成されており、多剤併用を極力減らして患者のアウトカムを改善することが目的である。本来、より少ない薬剤により、効率的・効果的に薬物治療をすすめることは、薬物治療の原則であるにもかかわらず、多剤併用処方少なからず存在する背景には、「現状が維持できていればよい」と医師及び患者の双方が考えている」ことが指摘されている。¹¹⁾ そのため、このような多剤併用に対する人々の関心を高め、漫然化を解消する上で、「Deprescribing」の用語及び概念の登場は有用であり、さらには、調剤・薬物治療管理上の薬剤師の介入が期待される。Beers は潜在的に不適切な薬剤を potentially inappropriate medications (PIMs) と定義して、PIMs を抽出するための Beers criteria を策定した。¹²⁾ 恩田らはこの基準を用い、在宅業務をしている薬局に依頼して PIMs を含む処方せん数を調査し、4243 人のうち 48.4% の在宅患者に 1 剤以上の PIMs がみられたと報告している。¹³⁾ Beers criteria のほか、欧州で繁用されている STOPP/START criteria¹⁴⁾ がある。しかしながら、これらの基準は使用薬剤の違いから日本の薬物療法の現状を反映したものではなく、わが国独自の基準が望まれていた。日本老年医学会は 2015 年に「高齢者の安全な薬物療法ガイドライン」を改訂した（以下、「改訂ガイドライン」）。¹⁵⁾ この「改訂ガイドライン」の特徴は、豊富なエビデンスに基づいて作成されたものであること、エビデンスが不十分な薬剤でも研究グループ内で討議を重ねた結果をコンセンサスとして取り上げたこと、さらには「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 2 つの薬物リストを作成したことであり、医師はもとより、薬剤師による deprescribing 意思決定支援ツールとしての有用性が期待される。

そこで、在宅患者の処方を対象に「改訂ガイドライン」を用いた PIMs の検出並びに処方提案を行い、医師とのディスカッションの結果、及び処方変

更後の activity of daily living (ADL) 値、及び QOL 値の測定結果を用いて有用性を検討した。

方 法

1. 対象患者 鶴ヶ島在宅診療所の訪問診療を受けている患者のうち城西大学薬局毛呂本郷店の薬剤師による居宅療養管理指導及び在宅患者訪問薬剤管理指導を受けている慢性期高齢在宅患者 13 名とした。

2. 方法 薬剤師による PIMs の検出及び使用を考慮すべき薬剤の決定を 2015 年 10 月から 11 月に行い、最終的な処方決定のための医師との協議を 2015 年 12 月に実施した。

なお、本研究は「高齢者の安全な薬物療法ガイドライン 2015」の出版前（完成版の発刊は 2015 年 12 月 22 日）に開始したためその時点で日本老年学会のホームページに公開されていた最終原案¹⁶⁾を基に実施した。

3. Deprescribing のプロセス Figure 1 に示す通り、薬剤師 2 名が次の 3 step を経て処方変更案を作成した。薬剤師の実務経験年数は、23 年（うち在宅経験 3 年）、及び 25 年（うち在宅経験 1 年）であった。

Step 1: 医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）の適応症、用法・用量等に一致しない薬剤の抽出と提案

対象患者の処方薬について、添付文書の「適応症」、「用法・用量」、「効能・効果に関する使用上の注意」及び「高齢者への投与」の項の記載内容と患者の状態を照らし合わせ、一致しないものを抽出した。これらは、通常調剤の疑義照会に相当するものであり、抽出された薬剤はすべて処方変更を依頼した。

Step 2: 「改訂ガイドライン」に記載のある処方薬の抽出

次に、Step 1 で添付文書上問題のなかった処方薬を対象として、「改訂ガイドライン」に照らしたときの問題点を検討し、問題のある薬剤を抽出した。すなわち、改訂ガイドラインの「ストップ・リスト」（注 1）に記載のある薬剤（以下、stop 薬剤）、さらには、ストップリストの薬剤とは別に、リストの解説である「領域別指針の解説」に記載のある、「使用を控える

Fig. 1. The Deprescribing Process

薬剤」（以下、「控える薬剤」），及び、「中止を検討する薬剤」（以下、「中止検討薬剤」）を対象患者の処方から抽出した。なお，Step 2は抽出作業のステップであり，抽出された薬剤を医師に提案すべきかを検討するのは，次の Step 3である。

注 1：完成版では「慎重な投与を要する薬物リスト」へ名称変更

Step 3：患者状態を考慮した PIMs 及び開始を考慮すべき薬剤（以下、「スタート薬剤」）の決定

Step 2で抽出された薬剤は，Step 1のように，かならずしも変更を要するものではなく，患者のリスクとベネフィットのバランスを考慮して変更しなければならない。また，「改訂ガイドライン」では過少医療を回避するために追加すべき薬剤を「スタート・リスト」（注 2）（以下，start 薬剤）及びリストの解説に「使用を推進する薬剤」（以下，「推進薬剤」）として記載している。そこで，PIMs に相当する「stop 薬剤」，「控える薬剤」及び「中止検討薬

剤」，そして，「スタート薬剤」として「start 薬剤」及び「推進薬剤」について 2 名の薬剤師が，患者状態（既往歴，検査値，訪問時の状態，往診録等）を勘案し，最終的に提案すべき薬剤を絞り込んだ。

注 2：完成版では「開始を考慮すべき薬物のリスト」へ名称変更

上記 Step 1-3 の結果を基に，処方変更提案リストを作成した。すなわち，すべての処方薬について，「現状維持」，「中止」，「他剤への変更」，「減量」，「増量」，「追加」のいずれかを記載し，「処方変更提案リスト」を作成した。

次に，薬剤師の作成した「処方変更提案リスト」を基に，対象患者の担当医師 2 名（それぞれ実務経験 10 年，20 年）及び前述の薬剤師 2 名とで受諾の可否について協議し，処方を決定した。

4. フォローアップ 医師との協議により処方を見直した患者のうち，ADL 値及び QOL 値の測定に関して同意の得られた患者を対象として調査を実施した。

対象患者の2016年1月から2016年3月の処方発行のタイミングに処方変更を行った。処方変更後、患者に状態の悪化が認められたと医師が判断した場合には、処方を元に戻すことを含め迅速に対応することを医師と取り決めた。また、患者にも研究の同意取得時に伝えた。

処方変更前及び変更から3ヵ月後に、ADL値及びQOL値を測定した。さらに、医師の指示により定期的に実施されている血液一般検査、凝固・線溶検査、総タンパク、アルブミン、総ビリルビン等の検査値（以下、検査値）について、処方変更前後の値を主治医より入手した。ADL値及びQOL値の測定は次の通り実施した。

ADL値の測定：Barthel Indexを用いて測定した。¹⁷⁾ 測定項目は以下の10項目であり、項目毎に括弧内の点数のうち1つを選択した。点数が高いほど自立度が高いことを示す。①食事（0, 5, 10）、②車椅子・ベッド間の移乗（0, 5, 10, 15）、③整容動作（0, 5）、④トイレ動作（0, 5, 10）、⑤入浴（0, 5）、⑥水平面の歩行・車椅子の移動（0, 5, 10, 15）、⑦階段昇降（0, 5, 10）、⑧更衣動作（0, 5, 10）、⑨排尿コントロール（0, 5, 10）、⑩排便コントロール（0, 5, 10）。

QOL値の測定：SF-36v2[®]を用いた。SF-36v2[®]の8つの下位尺度、すなわち、身体機能（physical functioning; PF）、日常役割機能（身体）（role physical; RP）、体の痛み（bodily pain; BP）、全体的健康感（general health; GH）、活力（vitality; VT）、社会生活機能（social functioning; SF）、日常役割機能（精神）（role emotional; RE）、心の健康（mental health; MH）の項目についてQOLを測定した。各項目とも最高点は100点であり、得点が高いほど状態がよいことを示す。SF-36v2[®]日本語版、スタンダード版（自己記入式）をiHope International株式会社（京都）に使用登録して使用した。

5. 処方変更による薬剤費減額率の算出

Deprescribing対象者13名の処方変更前と処方変更後、及びdeprescribing後にフォローアップした患者の処方変更前後の1ヵ月（30日）の薬剤費を平成28年度4月改定の薬価基準を基に算出した。さらに、中止した薬剤費を変更前の薬剤費で除し、減額率を求めた。

6. 倫理的配慮 本研究は、厚生労働省の「人を対象とする医学研究に関する倫理指針」に基づき、鶴ヶ島在宅医療診療所の倫理審査委員会の承認（承認番号A27-3）を得て実施した。

結 果

1. 対象患者の概要 対象患者の性別及び人数は、男性3名、女性10名、合計13名であった。年代別人数は、60歳代が3名、70歳代が4名、80歳代が4名、90歳代が2名であった。最低年齢は66歳、最高年齢は92歳、平均年齢は79.1歳であった。平均処方薬剤数は7.2（最少処方薬剤数4、最大処方薬剤数12）であった。疾患数の平均は3.8であり、3から6の範囲であった。最も多い疾患は8名が罹患していた高血圧症であり、以下、多い順に、アルツハイマー型認知症が4名、うつ病、陳旧性脳梗塞、糖尿病が各2名であった。ほかに重複しない疾患が29あった。

2. 薬剤師による処方変更の提案 Deprescribing前後の処方薬剤数の変化及び医師の受諾数をTable 1に示す。対象患者の全服用薬剤数は64種類（延べ93薬剤）であった。

Step 1：添付文書の適応症、用法・用量等に一致しない薬剤

添付文書の要件に一致せず、中止の提案に至った薬剤は13薬剤、用量の変更が1薬剤であった。

Step 2：「改訂ガイドライン」に記載のある処方薬の抽出

「改訂ガイドライン」のリスト及び本文中になんらかの記載があった薬剤は、43種類（延べ65薬剤）であった。処方された薬剤数に対して、延べ数で70%、種類で67%の薬剤が「改訂ガイドライン」に記載されていた。

Step 3：患者状態を考慮したPIMs及び「スタート薬剤」の決定

PIMs及び「スタート薬剤」と判断された薬剤は13名中10名（76.9%）の処方に見い出され、全18薬剤であった。このうち、中止を提案したのが9薬剤、変更を提案したのが8薬剤であった。また、「スタート薬剤」は1薬剤であった。全93薬剤に対してPIMs及び「スタート薬剤」は19.4%であった。

Table 1. Change in Number of Prescribed Drugs before- and after-deprescribing and Physicians' Acceptance

Patient symbol	Generation	Gender	Name of disease (transcribed from medical records)	No. of prescribed drugs before deprescribing	No. of suggestions based on package insert information and patient infor- mation (step 1)			No. of drugs mentioned in revised guidelines in prescription (step 2)	No. of suggested drugs based on "revised guidelines" (step 3)			No. of physician acceptances		Suggestion by physician		No. of drugs after discussion with physician
					Discon- tinuation	Change			Discon- tinuation	Change	Addition	No. of step 1 acceptances	No. of step 3 acceptances	Initia- tion	Discon- tinuation	
A	60s	Male	Cervical spinal stenosis, successional ligament osteosis, spastic quadripara- resis, sleep apnea syndrome	10	3	0	0	6	2	2	0	3	1	0	1	5
B	70s	Male	Disuse syndromes after traumatic lumbar burst fracture, dementia, hypertension	7	1	0	0	5	0	1	0	1	1	0	0	6
C	80s	Male	Alzheimer's disease, late effects of cerebral infarction, aspiration pneu- monia, prostatic hypertrophy	4	1	0	0	3	0	1	0	1	0	0	0	3
D	60s	Female	Late effects of intracerebral hemor- rhage, bronchial asthma, hyperten- sion	6	1	0	0	2	0	0	0	1	0	0	0	5
E	60s	Female	End-stage nontuberculous mycobac- teriosis, bronchopulmonary asper- gillosis, acute aggravation of chronic pulmonary failure	6	2	0	0	2	0	0	1	2	0	1	1	4
F	70s	Female	Ischemic heart disease, diabetes, de- mentia, hypertension, old cerebral infarction, hypothyroidism	12	0	0	0	10	1	0	0	0	1	0	0	11
G	70s	Female	Alzheimer's disease, old cerebral in- farction, hypertension, lateral liga- ment injury of left leg joint	8	1	0	0	7	1	3	0	1	4	0	0	5*
H	70s	Female	Dementia with Lewy bodies, lumbar spinal column stenosis, hyperten- sion, depression, lumbago	7	1	1	1	5	0	0	0	2	0	0	0	6
I	80s	Female	Alzheimer's dementia, depression, hypertension	7	0	0	0	7	1	1	0	0	1	0	0	6
J	80s	Female	Gastric cancer, postoperative left femoral neck fracture, mixed dementia	8	1	0	0	5	1	0	0	1	1	0	0	6
K	80s	Female	Alzheimer's disease, hypertension, angina, diabetes	7	1	0	0	4	0	0	0	1	0	0	0	6
L	90s	Female	Bilateral degenerative knee arthritis, malignant lymphoma, hypertension, congestive heart failure	5	0	0	0	5	2	0	0	0	2	0	0	3
M	90s	Female	Alzheimer's disease, interstitial pneumonia, aplastic anemia, deep vein thrombosis	6	1	0	0	4	1	0	0	1	1	0	0	4
Total				93	13	1	1	65	9	8	1	14	12	1	2	70

* One agent less as physician prescribed a compounding drug.

3. 薬剤師が作成した処方変更提案及び医師との協議結果 Step 1において抽出された13薬剤の中止と1薬剤の用量変更は、すべて受け入れられた。

Table 2にStep 3で薬剤師が作成した「現状維持」を除く、処方変更提案に関する医師との協議結果を示す。

改訂ガイドラインに則って、薬剤師が提案したPIMsの中で最も多かったのはエチゾラム錠の中止で3件、酸化マグネシウム錠、センノサイド錠及びセンナ・センナジツ顆粒から麻子仁丸への変更がそれぞれ1件であった。次に多かったのは、抑肝散から抑肝散加陳皮半夏への変更が2件であった。その他の中止が5件、変更は4件であった。追加薬剤として麦門冬湯が1件あった。なお、「減量」薬剤、「増量」薬剤はなかった。

薬剤師が提案したPIMs及び「スタート薬剤」18薬剤のうち、12薬剤について提案が受け入れられ、医師の受諾率は66.7%であった。すべての受諾されなかった薬剤に対する医師からの返答は次の通りであった。酸化マグネシウム錠、センノサイド錠及びセンナ・センナジツ顆粒から麻子仁丸への変更は長期間服用している下剤を離脱することに対する不安があるため、麦門冬湯の追加をコデインリン酸塩散に修正したのはより強い効果を期待するため、アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬(ARB)からアンジオテンシン変換酵素阻害薬(ACEI)への変更をカルシウム拮抗薬とARBの合剤へと変更したのはより強い降圧効果を期待するため、ゾルピデム錠からラメルテオン錠への変更をゾルピデム錠の中止に修正したのは睡眠導入剤の必要性自体を見直したいため、であった。

さらに、医師から追加1薬剤、中止2薬剤及び合剤への変更1薬剤が示され、deprescribing後のすべての患者の処方薬を合計すると70薬剤となった(Table 1)。

4. フォローアップ 調査に同意を得られたのは、Table 1の患者記号の男性A、Bの2名、女性H、J、K、L、Mの5名の合計7名であった。同意が得られなかった主な理由は、本人の意思表示困難2名、急変(死亡)1名、入院3名であった。

処方変更前後の処方薬剤数、血圧、脈拍、ADL値、QOL値及び検査値の変化をTable 3に示す(変化のみられなかった測定値については省略した)。

患者A及びBでは、処方変更により症状の悪化が認められた。いずれの患者においても症状の悪化を薬剤師に伝えたのは訪問看護師であり、連絡手段は医療介護者専用social networking service(SNS)を介したものであった。患者Aでは、疼痛治療剤プレガバリンカプセルを中止してから2日後に、患者Bでは、ロキソプロフェンナトリウム錠からセレコキシブ錠への変更1週間後に連絡があった。いずれも連絡直後の医師との協議の結果、変更前の処方に戻すことにより痛みは変更前と同程度になった。患者A及びBは、deprescribing後のドロップアウト症例とみなし、その後のアセスメントとして予定していたADL値及びQOL値の測定は行わなかった。

Deprescribing後の処方を継続した5名(H、J、K、L、M)は、処方薬変更前後で血圧及び脈拍に大きな変化はみられなかった。

患者Hでは、体の痛み(BP)を含む4項目のQOL値及び3項目のADL値が上昇した。一方、日常役割機能(身体)(RP)を含む4項目のQOL値が低下した。

患者Jではレバミピド錠及びエチゾラム錠を中止した。変化したQOL値6項目のうち5項目でスコア値に上昇がみられた。

患者Kは変化のみられたQOLの6項目すべてでスコア値が上昇していた。

患者Lではランソプラゾール口腔内崩壊錠及びドキサゾシンメシル酸塩錠を中止した。ADL値のスコア値に変化がみられず、変化がみられたのは、日常役割機能(身体)(RP)、活力(VT)のスコア値の上昇、身体機能(PF)及び体の痛み(BP)のスコア値の低下であった。

患者Mはドネペジル塩酸塩錠及びチアプリド塩酸塩錠を中止した。身体機能(PF)が上昇し、体の痛み(BP)、活力(VT)、社会的な生活機能(SF)、日常役割機能(精神)(RE)、心の健康(MH)のスコア値が下降した。また、トイレ動作、着替えのADL値は上昇した。

5. 処方変更による薬価差額の算出

Deprescribingを実施した在宅患者13名の処方変更前の1ヵ月の薬剤費は合計201,780円、処方変更後の1ヵ月の薬剤費は合計176,220円であり、13%削減された。

Table 2. Suggestions by Pharmacists to Change Prescription and Results of Discussion with Physicians

Patient	Suggestion to change prescription	Target agent	Contents in revised guidelines	Recommended agent for dosing	Result of discussion with physician
A	Discontinuation	Eizolam tablet	Refrain from using as much as possible. When used, limit to the minimal dose as short a duration as possible.	—	Accepted
	Change	Zolpidem tartrate tablet	Avoid pointless longer use and consider dose reduction and/or discontinuation. Try to limit the use to a small amount.	Ramelton tablet	Declined: Medication discontinued
	Change	Magnesium oxide tablet	Avoid highdose. Start from low dose and monitor the level of serum Mg. Stop the use when serum Mg increases. Alternative agent: laxative medicine with another mechanism of action.	Mashingan	Declined: Continuous administration
	Change	Sennoside tablet	Irritant laxative exerts its effect within several hours after administration, but electrolyte imbalance, dehydration, and stomachache easily occur; resistance and addiction with long-term use might be problematic.	Mashingan	Declined: Continuous administration
	Change	Loxoprofen sodium tablet	Use for short term as possible. If difficult to discontinue, consider the use of selective COX-2 ^{*1} inhibitor (e.g., celecoxib) to prevent gastrointestinal adverse events.	Celecoxib tablet	Accepted
B	Change	Senna/Senna pod granules	Irritant laxative exerts its effect within several hours after administration, but electrolyte imbalance, dehydration, and stomachache easily occur; resistance and addiction with long-term use might be problematic.	Mashingan	Declined: Continuous administration
C	Change	—	Relieve chronic cough in elderly with chronic obstructive pulmonary disease.	Bakumondoto	Declined: Administration of codeine phosphate powder
F	Discontinuation	Vildagliptin tablet	For DPP-4 ^{*2} inhibitors, side effects including hypoglycemia seem fewer, with superior safety in controlled studies with other drugs. In SAVOR-TIMI53 ^{*3} , increase in heart failure hospitalization due to DPP-4 ^{*2} inhibitor saxagliptin was observed. Thus, carefully use DPP-4 ^{*2} inhibitors in elderly with a history of heart failure.	—	Accepted
	Change	Yokukansan	Effective for positive symptoms (anger, hallucination, delusions, night and day reversal, emotional excitement, violent language, violence) among peripheral symptoms of dementia (BPSD ^{*4}), but it is not only ineffective but may worsen negative symptoms (depression, anxiety, sorrow, immobility, anorexia).	Yokukansan-kachimpin-hange	Accepted
	Change	Diltiazem hydrochloride capsule	Non-dihydropyridine-based calcium channel blockers may cause motor disorder from rectum to sigmoid colon and worsen constipation. Thus, if constipation may be aggravated, use alternative agent. If alternative agent is unavailable, use laxative concomitantly as needed.	Dihydropyridine calcium channel blocker	Accepted: Valsartan 80 mg/amlopidine 5 mg in a combination tablet
	Change	Famotidine tablet	Refrain from using as much as possible due to the risk of decreased cognitive function and delirium. Limit to the minimal dose especially for patients hospitalized and/or with decreased renal function.	PPI ^{*5}	Accepted
	Discontinuation	Eizolam tablet	Refrain from using as much as possible due to the risk of oversedation, decreased cognitive function, delirium, fall/fracture, and decreased motility. When used, limit to the minimal dose for short a duration as possible.	—	Accepted
I	Change	Yokukansan	It is effective for positive symptoms (anger, hallucination, delusions, night and day reversal, emotional excitement, violent language, violence) among peripheral symptoms of dementia, but it is not only ineffective but may worsen negative symptoms (depression, anxiety, sorrow, immobility, anorexia).	Yokukansan-kachimpin-hange	Accepted
	Discontinuation	Losartan potassium tablet	Concomitant use with renin-angiotensin inhibitors has been reported to increase the risk of high potassium blood disease.	ACE ^{*6} inhibitor	Declined: Switch to valsartan 80 mg/amlopidine 5 mg in a combination tablet
J	Discontinuation	Eizolam tablet	Refrain from using as much as possible. When used, limit to the minimal dose for short a duration as possible.	—	Accepted
L	Discontinuation	Lansoprazole orally disintegrating tablet	PPI ^{*5} has been reported effective and safe, while increased risk has been reported recently for fracture due to the long term use and for <i>Clostridium difficile</i> infection. Even if a PPI ^{*5} is reported safe, easy administration of newly given PPI ^{*5} should be discontinued in elderly as the risk of fracture and <i>Clostridium difficile</i> infection may increase. In addition, longer administration of PPI ^{*5} beyond 8 weeks and administration of more than the standard doses should be avoided, except for cases requiring long-term maintenance therapy of GERD ^{*7} including intractable GERD ^{*7} , serious esophagitis, and Barrett esophagitis, or for cases at elevated risk for bleeding due to internal NSAIDs ^{*8} .	—	Accepted
	Discontinuation	Doxazosin mesilate tablet	Refrain from using as much as possible. Alternative agent: (hypertension) other antihypertensive agents.	—	Accepted
M	Discontinuation	Donepezil hydrochloride tablet	If efficacy is clearly no longer observed, consider discontinuation rather than continuing pointless administration.	—	Accepted

^{*1} COX-2: Cyclooxygenase-2, ^{*2} DPP-4: Dipeptidyl peptidase-4, ^{*3} SAVOR-TIMI53: Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in Patients with Diabetes Mellitus, ^{*4} BPSD: Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia, ^{*5} PPI: Proton pump inhibitor, ^{*6} ACE: Angiotensin-converting enzyme, ^{*7} GERD: Gastroesophageal reflux disease, ^{*8} NSAIDs: nonsteroidal antiinflammatory drugs.

Table 3. PIMs, Starting Drug, Blood Pressure, Pulse, ADL Level, and Change in Test Values

Patient	Change in No. of prescribed drugs		PIMs (daily dose)	Starting drug (daily dose)	Blood pressure (systolic/diastolic)		Pulse		ADL level score (before prescription changed→after changed)		Change in test values (before changed→after changed) (reference values in parenthesis)	
	Before changed	After changed			Before changed	After changed	Before changed	After changed	Items increased in QOL level and ADL level score	Items decreased in QOL level and ADL level score	Change to the range of reference value	Change to the outside of reference value
A	10	5	Tizanidine hydrochloride tablet 1 mg (6.5 mg), etizolam tablet 0.5 mg (0.5 mg), tablet containing vaccinia virus inoculated inflamed rabbit skin extract 4.0 neurotrophin units (16 units), pregabalin capsule 50 mg (150 mg), zolpidem tablet (5 mg)		156/80	*1	42	*1		*1		
B	7	6	Loxoprofen sodium tablet 60 mg (180 mg), rebamipide tablet 100 mg (300 mg)	Celecoxib tablet 100 mg (200 mg)	162/80	*1	60	*1		*1		
H	7	6	Acetaminophen infinitesimal grains 20% (600 mg)		160/88	154/89	70	71	PF (85→95) BP (72→100) VT (56.3→100) MH (60→90) Bathing (0→5) Bowel control (5→10) Bladder control (5→10)	RP (100→25) GH (82→77) SF (100→75) RE (100→58)	CRP: 0.32→0.06 mg/dL (0.00→0.30 mg/dL)	A/G: 1.3→1.2 (1.3→2.0) Hemoglobin: 11.50→11.20 g/dL (11.3→15.2)
J	8	6	Rebamipide tablet 100 mg (300 mg), etizolam tablet 0.5 mg (1 mg)		134/70	130/60	85	82	PF (20→30) BP (72→84) GH (42→77) VT (62.5→75) MH (80→95)	SF (100→50) Stairs going up and down (5→0)	Blood glucose: 112→81 mg/dL (70→109) Folic acid: 13.1→6.4 mg/dL (3.6→12.9)	ALP: 181→366 U/L (104→338)
K	7	6	Pregabalin capsule 25 mg (50 mg)		156/62	154/74	59	69	PF (65→80) BP (61→72) GH (62→82) VT (75→87.5) SF (87.5→100) MH (85→100)	Bowel control (10→5)	None	Total protein: 6.70→6.10 (6.4→8.3) Red blood cell count: 415→375 ×10 ⁴ /μL (376→500) Hemoglobin: 12.10→11.10 g/dL (11.3→15.2)
L	5	3	Lansoprazole orally disintegrating tablet 15 mg (15 mg), doxazosin mesilate tablet 2 mg (2 mg)		118/70	108/60	83	85	RP (50→100) VT (62.5→87.5)	PF (35→10) BP (62→41)	HDL cholesterol: 39.00→42.00 mg/dL (40→99) Hemoglobin: 11.00→11.70 g/dL (11.3→15.2)	Serum creatinine: 0.72→0.83 mg/dL (0.47→0.79) Uric acid: 5.7→7.3 mg/dL (2.5→7.0)
M	6	4	Donepezil tablet 3 mg (3 mg), tiapride hydrochloride tablet 25 mg (50 mg)		136/70	120/64	73	75	PF (0→40) Restroom movement (0→5) Change of clothes (0→5)	BP (72→52) VT (56.3→37.5) SF (100→87.5) RE (100→41.7) MH (80→50)	UIBC: 186.00→207.00 mg/dL (190→270) MCH: 35.10→34.10 pg (26.3→34.3)	Blood glucose: 97→115.00 mg/dL (70→109) Platelet: 13.1→10.6 ×10 ⁴ /μL (13.0→36.9)

*1: Data not available as not measured after prescription changed. PF: physical functioning, RP: role physical, BP: bodily pain, GH: general health, VT: vitality, SF: social functioning, RE: role emotional, MH: mental health, ALP: alkaline phosphatase, HDL: cholesterol, UIBC: unsaturated iron-binding capacity, MCH: mean corpuscular hemoglobin, CRP: C-reactive protein, A/G: albumin globulin ratio.

Deprescribing 後に 3 ヶ月間フォローアップした患者 5 人の処方変更前の 1 ヶ月の薬剤費は合計 82,530 円、処方変更後は 70,230 円であり、処方変更により 15%削減された。

考 察

本研究の対象者は 13 名と少ないものの、そのうち 10 名、76.9%に PIMs 及び「スタート薬剤」が検出されたことは、これまでわが国において在宅患者を対象に実施された浜野らの研究¹⁸⁾の 40.4%及び恩田らの研究¹³⁾の 48.4%よりも高率であり、「改訂ガイドライン」が日本の高齢者の deprescribing の意思決定支援ツールになり得ることを示唆するものであった。

Beers criteria,¹⁹⁾ STOPP/START criteria¹⁴⁾ 及び「改訂ガイドライン」¹⁶⁾に記載されている日本で 2016 年 8 月現在使用可能な薬剤数は、それぞれ、183 薬剤、326 薬剤、530 薬剤であった。STOPP/START criteria 及び「改訂ガイドライン」には開始を考慮すべき薬剤が含まれており、Beers criteria よりも多くの薬剤が記載されていた。さらに、「改訂ガイドライン」では Beers criteria 及び STOPP/START criteria にはほとんど記載のない、糖尿病薬、漢方薬が数多く記載されていた。「改訂ガイドライン」は日本の多くの高齢者が罹患している高血圧症、糖尿病に処方されている薬剤について、エビデンスに基づいた deprescribing の判断材料を与えるものであり、deprescribing の意思決定支援ツールとして有用であると考えられた。

処方を変更した 7 名の患者のうち、2 名の患者で症状の悪化がみられた。そのうち 1 名は処方変更直後に痛みの増悪を呈したのにもかかわらず、発見に 7 日を要した。理由は、その間、医療・介護関係者の訪問がなかったためであり、今後、処方変更直後の訪問あるいは電話連絡等のサポートが必要であると感じた。

患者 H では、アセトアミノフェン細粒のみを中止したため、注意すべき QOL 値は体の痛み (BP) であった。しかし、その値は上昇していたことから、アセトアミノフェンの漫然投与が強く示唆された。低下した QOL スコア [日常役割機能 (身体) (RP), 日常役割機能 (精神) (RE)] は deprescribing とは直接関係するものではないこと、また、入

浴、排便、排尿の ADL 値は上昇したことから、deprescribing は妥当と考えられた。

患者 J では、エチゾラムの中止によっても、活力 (VT)、心の健康 (MH) 及び全体的健康感 (GH) は損なわれず、むしろ上昇したため、deprescribing による不利益はないと考えられた。一方、レバミピド錠の中止による影響を判断するために必要な消化管障害に関する検査等は実施していない。患者から胃の痛みの訴えはなかったが、経過観察が必要である。

患者 K はプレガバリンカプセルを中止したため、体の痛み (BP) のスコア値の低下に留意が必要であったが、その傾向はみられず、患者 K の deprescribing は妥当と考えられた。総タンパクの減少は、deprescribing との関係は低いと思われるが、原因は明らかでない。

患者 L ではドキサゾシンメシル酸塩錠の中止により血圧は上昇せず、また、スコア値が変化した日常役割機能 (身体) (RP)、活力 (VT)、身体機能 (PF) 及び体の痛み (BP) に対して本剤が影響するとは考え難いため、ドキサゾシンメシル酸塩錠の deprescribing による不利益はないと考えられた。しかし、患者 J のレバミピド錠の中止と同様、ランソプラゾール口腔内崩壊錠の中止による影響を判断するために必要な消化管障害に関する検査等は実施していない。患者から胃の痛みについて訴えはなかったが、経過観察が必要である。

患者 M の場合、チアプリド塩酸塩錠を中止することのリスクは興奮やせん妄の再発であり、ベネフィットは徘徊や排尿障害の副作用リスクを減らすことである。²⁰⁾ ADL 値及び QOL 値のスコア値の上昇はチアプリド塩酸塩錠の中止によるベネフィットと考えられた。また、スコア値の低下はチアプリド塩酸塩錠の中止によるものとは考え難い。しかし、ドネペジルを中止したことによる認知機能の変化については、評価できていないため、今度の課題である。なお、血小板数の低下については、deprescribing の影響ではないと考えている。

以上のことから、deprescribing 前後の患者の状態変化をモニターするために行った ADL 値及び QOL 値の測定は、患者評価に利用可能であった。ADL 値については、deprescribing 後のモニターすべき身体機能が網羅されていると考えられた。一方、

SF-36v2[®]を用いた QOL 値の測定項目として、今回、明確な指標にできたものは、身体機能 (PF) (チアプリド塩酸塩錠)、体の痛み (BP) (プレガバリンカプセル、アセトアミノフェン細粒) 及び心の健康 (MH) (エチゾラム錠) であり、日常役割機能 (身体) (RP)、全体的健康感 (GH)、活力 (VT)、社会生活機能 (SF)、日常役割機能 (精神) (RE) の 5 項目については、deprescribing によるリスクとベネフィットを直接評価できる指標ではなかった。そのため、今後、薬剤師の在宅業務における deprescribing に際して、より好適なモニター項目の設定が必要である。

本研究より「高齢者の安全な薬物療法のガイドライン 2015」は薬剤師が PIMs を抽出するために拠って立つべき有力な基準と考えられた。しかしながら、deprescribing 後のフォローアップは必要不可欠であり、今後、フォローアップに関する留意点等の情報の蓄積が望まれる。

今後、在宅医療の拡大に伴い在宅患者の薬剤費は増加していくと予想される。本研究では処方変更を継続した患者では 15% の薬剤費が削減された。そのため、deprescribing の積極的な取り組みは、医療経済上の損失回避につながる可能性が示唆された。

本研究は、deprescribing の意思決定支援ツールとして「改訂ガイドライン」を利用し、13 名中 10 名の在宅患者に対してその有用性を見い出すことができた。しかしながら、対象症例数は少ないため、詳細を明らかにするためには症例を蓄積して評価する必要がある。

利益相反 開示すべき利益相反はない。

REFERENCES

- 1) Akishita M., Ouchi Y., Toba K., Mizuno Y., Wada H., Mizoguchi T., Hattori A., Nakamura T., Fukuchi Y., Orimo H., *Nihon Ronen Igakkai Zasshi*, **32**, 178–182 (1995).
- 2) Mizokami F., Koide Y., Noro T., Furuta K., *Am. J. Geriatr. Pharmacother.*, **10**, 123–128 (2012).
- 3) Barnett K., Mercer S. W., Norbury M., Watt G., Wyke S., Guthrie B., *Lancet*, **380**, 37–43 (2012).
- 4) Spinewine A., Schmader K. E., Barber N., Hughes C., Lapane K. L., Swine C., Hanlon J. T., *Lancet*, **370**, 173–184, (2007).
- 5) Gallagher P. F., O'Connor M. N., O'Mahony D., *Clin. Pharmacol. Ther.*, **89**, 845–854 (2011).
- 6) O'Connor M. N., O'Sullivan D., Gallagher P. F., Eustace J., Byrne S., O'Mahony D., *J. Am. Geriatr. Soc.*, **64**, 1558–1566 (2016).
- 7) National Institute of Population and Social Security Research. “Population Projections for Japan.”: <http://www.ipss.go.jp/syoushika/tohkei/newest04/con2h.html>, cited 10 August, 2016.
- 8) Ministry of Health, Labour and Welfare. “Implementation of Home Medical Care.”: <http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000061944.html>, cited 10 August, 2016.
- 9) Ministry of Health, Labour and Welfare. “Kanjyannotameno Yakkyok Vision.”: http://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-11120000-Iyakushokuhinkyoku/honbun_3.pdf, cited 22 December, 2016.
- 10) Scott I. A., Hilmer S. N., Reeve E., Potter K., Le Couteur D., Rigby D., Gnjdic D., Del Mar C. B., Roughead E. E., Page A., Jansen J., Martin J. H., *JAMA Intern. Med.*, **175**, 827–834 (2015).
- 11) Hashimoto M., *The Medical Journal of Mitsubishi Kyoto Hospital*, **4**, 37–40 (1997).
- 12) Beers M. H., Ouslander J. G., Rollinger I., Reuben D. B., Brooks J., Beck J. C., *Arch. Intern. Med.*, **151**, 1825–1832 (1991).
- 13) Onda M., Imai H., Takada Y., Fujii S., Shono T., Nanaumi Y., *BMJ Open*, **5**, 1–9 (2015).
- 14) Gallagher P., Ryan C., Byrne S., Kennedy J., O'Mahony D., *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.*, **46**, 72–83 (2008).
- 15) The Japan Geriatrics Society, “Guidelines for Medical Treatment and Its Safety in the Elderly 2015,” Medical View Co., Ltd., Tokyo, 2015.
- 16) The Japan Geriatrics Society. “Guidelines for Medical Treatment and Its Safety in the Elderly 2015.”: http://www.jpn-geriat-soc.or.jp/info/topics/pdf/20150401_01_01.pdf, cited 15 September, 2015.
- 17) Mahoney F. I., Barthel D. W., *Md. State Med. J.*, **14**, 61–65 (1965).

-
- 18) Hamano J., Tokuda Y., *J. Prim. Care Community Health*, **5**, 90–96 (2014).
- 19) National Institute of Public Health. “Beers Criteria Japan.”: <http://www.niph.go.jp/soshiki/ekigaku/BeersCriteriaJapan.pdf>, cited 20 August, 2016.
- 20) Kimura M., *Pharma Medica*, **20**, 174–175 (2002).