

# 総説

## ポリファーマシーの現状と介入法

高橋広喜

国立病院機構仙台医療センター 総合診療科

抄録

ポリファーマシー (Polypharmacy) とは、多種類の医薬品が処方されていることである。特に年齢が上がるほど罹患疾患が増えるため、高齢者の医療で問題になり、俗に言われる薬漬けとも関連が深い。ポリファーマシーの問題点は以前から注目されていたが、複雑に要因が絡みあうため、ただ単に投薬数を減らすことだけでは解決しない。不適切なポリファーマシーの現状と介入法を理解し、患者の病態だけでなく生活状況も踏まえたうえで、本当に必要な薬剤を医療従事者と患者や家族が協働で検討し、もっとも適切な薬物療法を選択していくことが重要になる。処方の見直しに当たっては、医師や薬剤師だけでなく、服薬状況や症状の把握および服薬支援を行う看護師や介護従事者による多職種でチームを組織し、患者情報の一元化、処方の適正化について取り組むことが求められている。

キーワード：ポリファーマシー、処方のカスケード、多職種連携

### 1 はじめに

ポリファーマシーとは、「多剤併用」と訳されることが多く、海外においては5剤以上、国内では6剤以上をポリファーマシーと呼ぶのが一般的である。一番の問題点は、必要とされる量以上に多くの薬剤が処方された状態になっている場合である。複雑な病態や複数の疾患に対して、エビデンスにもとづいて適切に処方がなされている場合は、結果的に多剤となることがあっても適切なポリファーマシーである。最近、特に高齢者における不適切なポリファーマシーに遭遇することが増えてきた。本稿では現状とその介入について触れることで日常診療に少しでも貢献できればと考える。

### 2 ポリファーマシーの現状

ポリファーマシーの頻度については、米国の多施設研究によると、5種類以上内服している入院患者は41.4%、本邦において平均79.5歳の高齢入院患者700例を対象とした研究では63%と報告されて

いる<sup>1,2)</sup>。当院総合診療科において、2015年度の1年間に入院加療した患者を対象に調査を行ったところ、65歳以上の新規入院患者142例中75例(52.8%)が6剤以上内服しており、26例(18.3%)は10剤以上であった<sup>3)</sup>。

### 3 ポリファーマシーのリスク

内服薬が増えることにより、薬物相互作用や処方および調剤の誤りが増えるだけでなく、特に高齢者においては、飲み忘れや飲み間違いも含め薬物に関連した有害事象が増加する。65歳以上の日本人の高血圧患者6万人以上を対象とした研究では、薬剤有害事象は、2～4剤併用群で2.4倍(95%信頼区間2.2-2.6)であったのに対し、5剤以上併用しているポリファーマシー群で4.3倍(同3.8-4.8)となり、有意にリスクが増加していた<sup>4)</sup>。ポリファーマシー状態と疾患に関連した報告では、薬剤内服の数が増えるとパーキンソン病の発症率が高くなる<sup>5)</sup>、転倒発生件数が増加する<sup>6)</sup>、大腿骨頸部骨折が

増加する<sup>7)</sup>、認知症の発病率が増加する<sup>8)</sup>ことにも関係が示されている。

#### 4 ポリファーマシーの要因

ポリファーマシーを生む要因は、種々絡み合っているのが実情である。患者側の要因としては、加齢に伴い疾患の数も増え、それに伴い使用する薬剤も多くなることが挙げられる。また、薬を処方してもらえることの安心感、たくさん薬を飲んだ方が治るという薬への過度の期待と中止への不安などといった心理的な要因も大きいと考えられる。医師側の要因としては、目の前の患者を少しでも楽にしたい気持ちが過度に働くことや、とりあえず薬を出すことによる満足感があるかもしれない。さらに、一人の患者に対し処方する医師が増えると薬剤有害事象が増えるといわれている<sup>9)</sup>。臓器別いわゆる専門性の高い診療が個々に行われるようになったが、多くのガイドラインが多疾患併存患者を対象に作られていない点も1つの要因である。具体的な報告例では、各種診療ガイドラインの推奨にもとづき「慢性閉塞性肺疾患、2型糖尿病、骨粗鬆症、高血圧、変形性関節症のある79歳女性という仮想症例」を治療すると、12種類の薬剤に加え、かなり複雑な非薬物療法も必要になり、薬代だけで月に約40,000円以上掛かると見積もられた<sup>10)</sup>。複数診療科を受診している場合はそれぞれ主治医が専門領域の中で最善の治療を目指しても全体では最適さを損なう可能性がある。

#### 5 ポリファーマシー介入のツール

ある薬物治療が適切か不適切かの線引きは容易ではないが、高齢者の薬物治療においては、一定の「基準」となるクライテリアは存在する。代表的なものは1991年に発表されたBeersクライテリアであり、現在では米国老年学会が3年ごとに更新している<sup>11)</sup>。2008年に欧州においてSTOOP (Screening Tool of Older People's Prescriptions) / START (Screening Tool to Alert to Right Treatment) クライテリアが発表され、潜在的に不必要な薬剤使用を系統的に同定する基準がまとめられ、2015年には改訂したものが発表された<sup>12)</sup>。日本においては、日

本老年医学会が作成しているガイドラインに「高齢者に対して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」が掲載され、2015年に全面改訂された<sup>13)</sup>。しかし、STOPP/STARTクライテリアに基づいてポリファーマシーに介入した結果、使用薬剤数やコストは、通常薬物療法群に比して介入群で有意に減ったが、転倒、入院、QOLには明確な差はみられなかったという報告もある<sup>15)</sup>。仮に薬剤を減らしたとしても、その薬剤中止に伴う身体的・精神的有害事象が生じる可能性がある。つまり、ただ単にクライテリアに合わせた薬の引き算で答えが出る問題ではなく、クライテリアは参考とすべき情報の1つに過ぎないことを示している。介入においては、すべての処方薬剤について個別に評価し、俯瞰的な見方をしていかなければならない。

#### 6 ポリファーマシーへのより良い介入法とは

不適切なポリファーマシーを減らす脱処方アルゴリズムを示す(図1)<sup>16, 17)</sup>。患者ごとに処方されているすべての薬剤の必要性を検討する際に有効である。

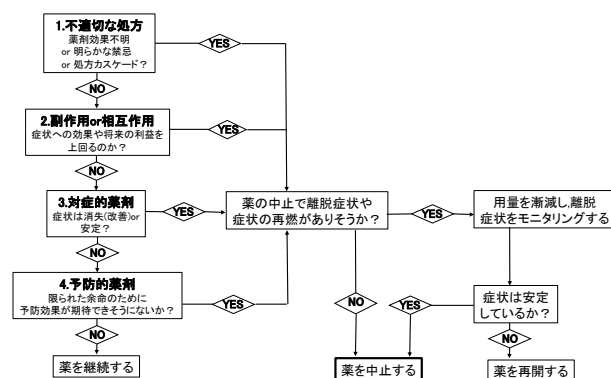


図1 不適切なポリファーマシーを減らす脱処方アルゴリズム (文献16, 17より)

##### (1) 不適切な処方

薬剤の効果や明らかな禁忌がないかをすべての処方においてリストアップし処方理由を確認する。特にいわゆる“Prescribing cascades (処方のカスケード)” (図2)<sup>18)</sup>、つまり薬剤の副作用に対して別の処方になされさらにその副作用が次の処方につ

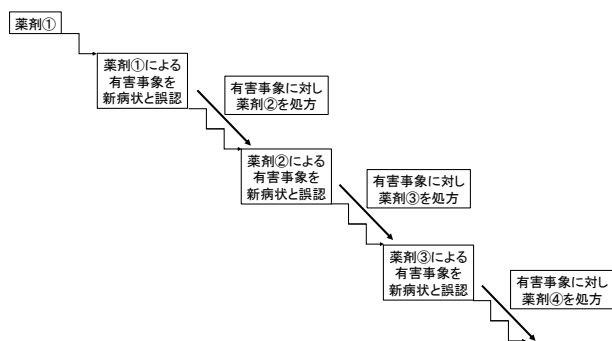


図2 Prescribing cascades (処方のカスケード)  
(文献18より)

ながるといふ連鎖に陥っていないか検討する必要がある。例えば、高齢者の腰痛に対し経口非ステロイド抗炎症薬 (Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs : NSAIDs) の服用を開始したのちに血圧の上昇を来したとする。65歳以上の高齢者を対象とした研究では、NSAIDsを使用していると降圧薬の新規開始が1.66倍多くなると報告されている<sup>9)</sup>。降圧目的にカルシウム拮抗薬 (calcium channel blocker: CCB) を開始したら下腿の浮腫が出現し、便秘になることがある。浮腫に対し利尿薬を追加し、便秘に対し下剤が追加になるケースをよく見かける。大規模なランダム化比較試験ではCCBの使用で浮腫の発症リスクが有意に高くなり、その頻度は用量依存的であった<sup>19)</sup>。CCB内服開始時期より便秘するようになったならば因果関係が疑われる<sup>20)</sup>。下腿浮腫はNSAIDsの副作用の可能性もある。腎機能低下に気が付かずにNSAIDsが継続して投与され腎機能障害の悪化しているケースにも遭遇する。このようなスパイラルを断ち切るには、NSAIDsの開始により出現した新しい症状については、一度薬剤の有害事象を疑い、減量もしくは他の薬剤へ変更が可能かを検討したい。また、CCBによる浮腫に対しては利尿薬の効果はあまり期待できないと報告されている<sup>21)</sup>。安易に利尿薬を追加する前に、浮腫をきたした原因の検討が求められる。処方のカスケードは不適切なポリファーマシーに陥りやすいピットフォールと言えよう。

(2) 副作用 or 相互作用はどうか？

不適切なポリファーマシーに介入する際は、薬剤

内服による症状への効果と内服することが患者の利益を上回るのかについて検討する必要がある。一例として、骨粗鬆症患者に対し骨折の予防目的に内服したビタミンD製剤やビスホスホネート製剤があげられる。ビタミンD製剤を内服している患者は脱水などを契機に腎機能障害からビタミンD中毒となり高カルシウム血症を合併することがある。気づかないでいると口渇、多飲から意識障害、腎不全、貧血を呈する。そもそも最近のメタ分析結果の報告を見ると、ビタミンD製剤はカルシウムの吸収をわずかに改善するが、骨密度の増加については明らかではなく骨粗鬆症の骨折予防についてのエビデンスは曖昧である<sup>22, 23)</sup>。骨粗鬆症については、ビスホスホネート製剤をいつまで内服するのかについていくつか検討されている。その中で、ビスホスホネート製剤を5年以上使用すると大腿骨転子下骨折や骨幹部骨折リスクがかえって増加し、5年をめぐりに内服を中止しても椎体骨折は増加しないと報告されている<sup>24, 25)</sup>。骨は硬くなりすぎてもかえって骨折のリスクが上がるのかもしれない。もし5年以上ビスホスホネート製剤を内服していたら、投与の終了を検討してもよいと思われる。

(3) 対症的薬剤 症状は消失 (改善) or 安定？

すでに治癒している状態で漫然と処方が継続されているケースはないであろうか？ さきほどのNSAIDsや低用量アスピリン製剤使用に際し、消化性潰瘍予防に推奨されている薬剤は、プロトンポンプ阻害薬 (Proton-pump inhibitor: PPI) であり、その他の胃粘膜保護薬において明確な効果は示されていない<sup>26)</sup>。NSAIDsの使用が終了したのにもかかわらずPPIの漫然投与はよく見られる。PPIの長期投与に関しては市中肺炎のリスクを増加させる<sup>27)</sup>、クロストリジウムディフィシル感染症のリスクを増加させる<sup>28)</sup>、認知症発症のリスクを増加させる<sup>29)</sup>と報告されている。消化管出血リスクのある薬剤の継続的内服中、逆流性食道炎の再燃、PPI中止後症状が再燃した場合以外は、必要のないPPI内服は避けるべきである。また、睡眠導入薬の漫然処方もよく見かける。特にベンゾジアゼピン系薬剤は肺炎のリスク上昇<sup>30)</sup>や転倒リスクの増加<sup>31)</sup>や骨

折リスクの増加<sup>32)</sup>が報告されている。Beers クライテリアでは、すべてのベンゾジアゼピンがリスクの観点から使用を避けるべきとしており、日本老年医学会ガイドラインでもすべての高齢者で推奨されていない。しかし、ベンゾジアゼピンなどの睡眠導入薬は患者自身が熟睡感を得られ、満足している場合も多々あり一概にリスクがあるからと言って薬を止めるのも考えようである。2～3種類内服している場合や日中の倦怠感などを自覚している場合は減量から提言していくのが良いと思われる。

#### (4) 予防的薬剤

日本老年医学会のガイドラインでは、スタチン内服は心血管系疾患の二次予防としてその治療が推奨されている<sup>13)</sup>。一方、余命が1カ月から1年と見積もられ、一次および二次予防でスタチンを内服している患者を対象にした研究では、スタチンを中止しても60日以内の死亡は著明に増加せず、むしろQOLに関しては中止群の方が有意に高いという報告がある<sup>33)</sup>。また、80歳を超える高齢者へのスタチンの二次予防効果は曖昧であり、転倒や骨折が多いという報告もある<sup>34)</sup>。高齢者で誤嚥性肺炎から長期臥床となり経口摂取が困難となったケースなら積極的にスタチン内服を継続する必要はないと思われる。命に関わる薬、苦痛を緩和する薬、機能低下を防ぐ薬を優先し、予防薬や長期の予後が明らかではない薬を省くという発想も必要だと考えられる。

#### 7 多職種連携によるポリファーマシー介入

体調の異変を主訴に外来を受診した患者において、まず始めに、その主訴自体がポリファーマシーに起因していないかと考えることも必要になってきた。複数診療科を受診している場合はそれぞれ主治医が専門領域の中でベストの治療を行っている。しかし、個々の治療がベストのものであっても全体では最適さを損なうことがある。他医療機関や複数診療科からの処方を整理するには、患者にとって最適な処方を見極めることが必要になる。その役割は、かかりつけ医や総合診療医および薬剤師が主導して最小限の薬で治療していくことが理想である。さらに、入院に際し適切なポリファーマシーを目的に薬

剤の調節を行ったとしても、退院後の患者の生活環境を知らないと服薬とその効果を確実にすることは難しく、看護師、介護従事者など多職種で連携していくことが大切である。

#### 8 結語

不適切なポリファーマシーの問題は、専門化され高度化した現代医療の代償と捉えられ、これからの高齢化社会では身近に陥りやすい課題である。これまでポリファーマシーに至る背景としての多併存疾患、潜在的に不適切な薬物使用と有害事象、発生した有害事象に対する処方カスケードがポリファーマシーを助長させる可能性を述べてきた。この問題への介入法は、多職種でチームを組織し、ひとりひとりの患者を個別に評価し、俯瞰的な見方をしていくことが重要であると考えられる。

#### 9 文献

1. Hajjar ER, Hanlon JT, Sloane RJ, et al. Unnecessary drug use in frail older people at hospital discharge. *J Am Geriatr Soc.* 2005 ;53:1518-23
2. Fushiki Yoko, Kinoshita Kensuke, Tokuda Yasuharu. Polypharmacy and Adverse Drug Events Leading to Acute Care Hospitalization in Japanese Elderly. *General Medicine.* 2014;15: 110-6
3. 鈴木森香, 高橋広喜. 当院総合診療科におけるポリファーマシーの現状と内服薬の検討. *日本医療マネジメント学会雑誌 (会議録).* 2017 ;P314
4. Sato I, Akazawa M. Polypharmacy and adverse drug reactions in Japanese elderly taking antihypertensives: a retrospective database study. *Drug Healthc Patient Saf.* 2013; 5 :143-50.
5. Lai SW<sup>1</sup>, Su LT, Lin CH, et al. Polypharmacy increases the risk of Parkinson's disease in older people in Taiwan: a population-based study. *Psychogeriatrics.* 2011 ;11:150-6
6. Kojima T, Akishita M, Nakamura T, et al.

- Polypharmacy as a risk for fall occurrence in geriatric outpatients. *Geriatr Gerontol Int.* 2012 ;12:425-30
7. Lai SW, Liao KF, Liao CC, et al. Polypharmacy correlates with increased risk for hip fracture in the elderly: a population-based study. *Medicine (Baltimore).* 2010 ;89:295-9
  8. Lai SW<sup>1</sup>, Lin CH, Liao KF, et al. Association between polypharmacy and dementia in older people: a population-based case-control study in Taiwan. *Geriatr Gerontol Int.* 2012;12:491-8
  9. Pretorius RW, Gataric G, Swedlund SK, et al. Reducing the risk of adverse drug events in older adults. *Am Fam Physician.* 2013 ;87 :331-6
  10. Boyd CM, Darer J, Boult C, et al. Clinical practice guidelines and quality of care for older patients with multiple comorbid diseases: implications for pay for performance. *JAMA.* 2005 ;294:716-24
  11. Fick DM, Semla TP, Beizer J, et al. American Geriatrics Society 2015 Updated Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *J Am Geriatr Soc.* 2015 ;63:2227-46
  12. 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 ;44:213-8
  13. 日本老年学会編：「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
  14. Frankenthal D, Lerman Y, Kalendaryev E, et al. Intervention with the screening tool of older persons potentially inappropriate prescriptions/screening tool to alert doctors to right treatment criteria in elderly residents of a chronic geriatric facility: a randomized clinical trial. *J Am Geriatr Soc.* 2014 ; 62:1658-65
  15. Scott IA, Hilmer SN, Reeve E, et al. Reducing inappropriate polypharmacy: the process of deprescribing. *JAMA Intern Med.* 2015 ;175:827-34
  16. Potter K, Flicker L, Page A, et al. Deprescribing in Frail Older People: A Randomised Controlled Trial. *PLoS One.* 2016 ;11:e0149984
  17. Rochon PA, Gurwitz JH. Optimising drug treatment for elderly people: the prescribing cascade. *BMJ.* 1997 ;315:1096-9
  18. Gurwitz JH, Avorn J, Bohn RL, et al. Initiation of antihypertensive treatment during nonsteroidal anti-inflammatory drug therapy. *JAMA.* 1994; 272:781-6
  19. Makani H, Bangalore S, Romero J, et al. Peripheral edema associated with calcium channel blockers: incidence and withdrawal rate--a meta-analysis of randomized trials. *J Hypertens.* 2011 ;29:1270-80
  20. Parker K, Aasebø W, Stavem K. Potentially Inappropriate Medications in Elderly Haemodialysis Patients Using the STOPP Criteria. *Drugs Real World Outcomes.* 2016 ;3:359-363
  21. Handler J. Case studies in hypertension: managing calcium channel blocker-related peripheral edema. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2004 ;6:400-2
  22. Avenell A, Mak JC, O'Connell D. Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures in post-menopausal women and older men. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Apr 14;4:CD000227
  23. Reid IR, Bolland MJ<sup>2</sup>, Grey A<sup>3</sup>. Effects of vitamin D supplements on bone mineral density: a systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2014 ;383:146-55
  24. Park-Wyllie LY, Mamdani MM, Juurlink DN, et al. Bisphosphonate use and the risk of

- subtrochanteric or femoral shaft fractures in older women. *JAMA*. 2011 ;305:783-9
25. Fraser LA, Vogt KN, Adachi JD, et al. Fracture risk associated with continuation versus discontinuation of bisphosphonates after 5 years of therapy in patients with primary osteoporosis: a systematic review and meta-analysis. *Ther Clin Risk Manag*. 2011; 7: 157-66
  26. Sugano K, Matsumoto Y, Itabashi T, et al. Lansoprazole for secondary prevention of gastric or duodenal ulcers associated with long-term low-dose aspirin therapy: results of a prospective, multicenter, double-blind, randomized, double-dummy, active-controlled trial. *J Gastroenterol*. 2011 ;46:724-35
  27. Lambert AA<sup>1</sup>, Lam JO<sup>2</sup>, Paik JJ<sup>3</sup>, et al. Risk of community-acquired pneumonia with outpatient proton-pump inhibitor therapy: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2015;10:e0128004
  28. McDonald EG<sup>1</sup>, Milligan J<sup>2</sup>, Frenette C<sup>3</sup>, et al. Continuous Proton Pump Inhibitor Therapy and the Associated Risk of Recurrent *Clostridium difficile* Infection. *JAMA Intern Med*. 2015 ;175:784-91
  29. Gomm W, von Holt K, Thome F, et al. Association of Proton Pump Inhibitors With Risk of Dementia: A Pharmacoepidemiological Claims Data Analysis. *JAMA Neurol*. 2016 ;73:410-6
  30. Obiora E<sup>1</sup>, Hubbard R, Sanders RD, et al. The impact of benzodiazepines on occurrence of pneumonia and mortality from pneumonia: a nested case-control and survival analysis in a population-based cohort. *Thorax*. 2013 ;68:163-70
  31. Woolcott JC<sup>1</sup>, Richardson KJ, Wiens MO, et al. Meta-analysis of the impact of 9 medication classes on falls in elderly persons. *Arch Intern Med*. 2009 ;169:1952-60
  32. Zint K, Haefeli WE, Glynn RJ, et al. Impact of drug interactions, dosage, and duration of therapy on the risk of hip fracture associated with benzodiazepine use in older adults. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2010 ;19:1248-55
  33. Kutner JS, Blatchford PJ, Taylor DH Jr, et al. Safety and benefit of discontinuing statin therapy in the setting of advanced, life-limiting illness: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med*. 2015 ;175:691-700
  34. Ble A, Hughes PM, Delgado J, et al. Safety and Effectiveness of Statins for Prevention of Recurrent Myocardial Infarction in 12 156 Typical Older Patients: A Quasi-Experimental Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2017 ;72:243-250
  35. Afilalo J, Duque G, Steele R, et al. Statins for secondary prevention in elderly patients: a hierarchical bayesian meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51:37-45