

## 4. 高齢者に避けたい薬剤例 ～日本版ビアーズ基準を作成して

今井 博久 (Imai Hirohisa) ● 国立保健医療科学院 技術評価研究分野 統括研究官／医師

### 略歴

1993年旭川医科大学卒業。国立東京第二病院内科研修、北海道大学大学院修了(医学博士)。カールホワイト研究所(米国エモリー大学)フェロー、慶應義塾大学助手、宮崎医科大学講師、旭川医科大学助教授を経て、2005年より国立保健医療科学院疫学部長、2011年より現職。

65歳以上の高齢者に処方避けるのが望ましいと判断される代表的な薬剤をリスト化した「ビアーズ基準」。その日本版を作成した今井氏が、日本版ビアーズ基準の意義や使用の際の注意点、具体的な薬剤などについて解説します。

### ● 高齢者の薬物動態

高齢者への安全な薬剤処方を考える場合、基本となる知識は「高齢者の薬物動態」です。一般に、薬物の体内動態は、吸収・分布・代謝・排泄の4つの過程から見るとわかりやすいでしょう。高齢者においては、この4つの過程に関係する生理機能に変化が生じているため、特定の疾病を有していなくても、薬物の体内動態が青壮年層とかなり異なっています。

高齢者の生理機能の変化と薬物動態への影響を整理したものを表1に示しました。

表1のように、高齢者の薬物動態への影響があるため、青壮年の患者と同等の薬剤・同等の量・同等の回数などを処方することは避けなければなりません。

1990年代前半に、独創的な方法論により高齢者に薬剤処方を避けたほうが望ましい薬剤が選考

されました。それが、米国のマーク・ビアーズ教授が最初に提案し、現在では世界中で使用されている「ビアーズ基準」です。最近、この日本版が筆者らにより作成され、医療者の間で使用されています。

### ● ビアーズ基準とは

「ビアーズ基準」とは、端的に言えば「高齢者には処方避けるのが望ましいと判断される代表的な薬剤が掲載された一覧表」のことです。

私たちは、発案者であるマーク・ビアーズ教授と一緒に「ビアーズ基準」の日本版の開発を行いました(表2)。日本版は、科学的な方法論に従い、選考の過程を明示し、定量的に作成されたわが国で最初の薬剤処方リストです。

ここでは、「日本版ビアーズ基準」を便宜上、「IBM-PC」(Imai Beers Medication-Prescription Criteria)と呼ぶことにします。

IBM-PCは、

- ① 高齢者を不必要なリスクにさらし、それよりも安全性が高い代替薬剤がある、あるいは効果がない等の理由から、65歳以上の高齢患者において「常に使用を避けるのが望ましい」薬剤または薬剤クラス

65歳以上の高齢者において「特定の病状がある場合に使用を避けるのが望ましい」薬剤または薬剤クラス

2つから成り立っています。

今回、表2で①の薬剤を示しましたが、IBM-PCは国立保健医療科学院のホームページに掲載されているので、すべて閲覧可能です。

国立保健医療科学院のトップページ (<http://www.ph.go.jp>) の「情報提供・資料等」にある「高齢者は避けて欲しい薬のリスト」をクリックしてください (PDFファイルで開きます)。

### 潜在的に不適切な薬剤

「ピアーズ基準」を上手に使用してもらうために、この薬剤リストがどのような出発点から作成されているかをお話ししましょう。

「ピアーズ基準」は、薬剤が処方される際に

潜在的な有害事象を対象にしているため、実際に起こった有害事象を対象にしていない

患者にとって「有害となる可能性」と「有益となる可能性」を比較して、前者が後者を上回り、かつ、ほかに代替できる薬剤がある場合には、それは潜在的に不適切な薬剤処方 (PIM: potentially inappropriate medication) とする

という2つの原則を持ち、「潜在的」(potentially) というユニークな特徴を持っています。

とりわけ、②の選択基準は明確であり、理解しやすく、受け入れやすい考え方です。

IBM-PCは、これら2つの原則に従って薬剤が選択されていますが、完全な代替薬がないものもあります。また、現在では効能が明確でない古い薬剤も掲載されています。

### エキスパート・コンセンサスに基づくIBM-PC

IBM-PCが発表された後、EBMの方法論を十

表1 高齢者の生理機能の変化と薬物動態への影響

生理機能の変化	薬物動態への影響
吸収過程	
・消化管運動能の低下	臨床上的影響は小さい
・消化管血流量の低下	
・胃内 pH の上昇	
分布過程	
・体脂肪率の上昇	半減期の延長、最高血中濃度の低下
・水分含量の低下	
・血中アルブミン濃度の低下	臨床上的影響は小さい
代謝過程	
・肝重量の低下	軽度低下
・肝血流量の低下	血中濃度の上昇
・肝代謝能の低下	軽度低下
排泄過程	
・糸球体ろ過速度の低下	腎排泄型薬物の消失の遅延
・腎血漿流量の低下	
・尿細管分泌能の低下	

分に理解しないまま「エビデンスに基づいているのか？」と複数の医師・薬剤師・製薬会社の方々から質問されましたが、回答はすべて断りました。ここで、この質問に対する説明を若干述べます。

#### ◆ 専門家のコンセンサスによる選択

第1に、もともとの論文をよく読んでいただければ、この質問が的外れであることがわかんと思います。

IBM-PCの薬剤は「エビデンス」ではなく、9名の専門家委員会による「コンセンサス」によって薬剤が選択されました。

#### ◆ 日本で大規模なRCTの実施は不可能

第2に、「ピアーズ基準」が対象にしている日常診療のレベルの薬剤に関する臨床データ (エビデンス) を得るために、わが国で大規模な無作為割付対照試験 (RCT) を実施することは不可能に近いでしょう。

一步譲って、RCTではなく、エビデンスレベルを症例対照研究まで下げたとしても、さまざま

なバイアスを含みやすく、導き出された結果をうのみにしてはできません。

#### ◆適用妥当性の検討が必要

第3に、適用妥当性の検討について説明しましょう。

例えば、「長時間作用型ベンゾジアゼピン系薬と短時間作用型ベンゾジアゼピン系薬を比較して転倒や骨折の頻度に差があるか」というテーマについて、MEDLINE (医学分野で世界最大の文献データベース) で検索し、「差がない」といういくつかの文献を見つけたとします。

しかしながら、それらの文献の対象者はすべて欧米人です。すなわち、玄関からトイレ、お風呂に至るまで段差が多く、階段も急勾配であるなど、欧米とかなり異なる居住環境で生活する日本人に対して、研究結果をそのまま当てはめることはできません。それらの文献の内容をエビデンスとして使用できないわけです。すなわち、「適用妥当性の検討」が必要であり、この場合では適用に無理があります。

ここまで説明すると、冒頭の「エビデンスに基づいているのか?」という質問が、いかに粗雑で浅薄であるかが理解できると思います。

### ◎IBM-PCの意義

また、「IBM-PCは厳格に遵守されなければならないのか?」という質問がいくつも寄せられました。

あらためていうまでもなく、IBM-PCは法的拘束力を持つ、あるいは絶対的基準であるという位置づけではありません。しかしながら、多剤処方や過剰処方が多く行われているわが国の処方状況では、より積極的にIBM-PCを遵守することを推奨したいところです。

「網羅性について不完全である」「薬剤の数が少ない」といった批判を聞きました。これは少々身勝手な批判です。網羅性は、IBM-PCの開発の主要な目的には含まれていません。私たちは、簡便

性を担保する上でIBM-PCは十分な薬剤数であると考えています。実際、分量はA4の紙で2枚程度です。ピアーズ基準は世界中で支持されていますが、リストに掲載された薬剤数が少なすぎるという批判は、筆者の知る限り聞いたことがありません。

IBM-PCは代表的な薬剤を掲載しています。そこで、「抗うつ薬のアミトリプチリン塩酸塩(トリプタノール)やイミプラミン塩酸塩(トフラニール)が抗コリン作用が強いとの理由で挙げられているが、掲載されていないクロミプラミン塩酸塩(アナフラニール)は不適切な薬剤ではないのか?」という質問があるかもしれません。

クロミプラミン塩酸塩は抗コリン作用が強く、同様に不適切な薬剤と分類されます。すなわち、IBM-PCに掲載されている薬剤と同様な薬効(特に副作用)を持つ同類薬剤群の薬剤は「それが掲載されていないなくても同等に扱い、特別な理由がない限りは避けるのが望ましい薬剤」になります。

こうした検討こそ、高齢者ケアに従事する薬剤師や看護師に期待される作業になります。IBM-PCは医療における安直な料理本(Cookbook)ではありません。明解で簡便なガイドラインですが、盲目的に使用されるものではありません。患者の訴えや病態あるいは生活環境を熟考し、最適な薬剤処方を促進するためのツールに過ぎません。IBM-PCとは「何ぞや」を本当に理解した上で使っていただきたいと思います。

### ◎具体的な薬剤について

IBM-PCに掲載されている薬剤の中で、代表的な薬剤について簡単に説明しましょう。

#### ◆抗不安薬・睡眠薬

超長期および長期作用型ベンゾジアゼピン系薬(メイラックス、コントロール、セルシンなど)は使用を避けたほうがよいでしょう。

施設ケアにおいて、利用者が頻回に夜間徘徊を行い、対応に苦慮する場合であっても、ほかの薬

剤や生活習慣改善など、その他の工夫で対応すべきです。安易に長期作用型ベンゾジアゼピン系薬を服用させ、強く鎮静させるのは、倫理上も問題になります。

また、短期作用型ベンゾジアゼピン系薬（ハルシオン、デパス、ソラナックスなど）であっても、1日当たり用量が多くなり過ぎている場合があるため、再度服用量を確認し、もし超えているのであれば減量するようにしましょう。

#### ◇抗不整脈薬

ベラパミル塩酸塩（ワソラン）は、ほかに安全な代替薬がありますし、以下の理由からも高齢者では使用を避けるのが望ましいでしょう。

ベラパミル塩酸塩は消化管吸収率が低く、80～90%が肝代謝を受けます。高齢になるに従って代謝能が低下するため、血中濃度が上昇しやすくなります。

高齢者では洞結節や房室結節など刺激伝導系の機能も低下している可能性があり、徐脈・洞停止・房室ブロック・心室内伝導遅延（QRS幅延長）を来すことがあります。

また、ベラパミル塩酸塩は陰性変力作用があり、高齢者は高血圧や心筋虚血を合併していることが多く、潜在的に心機能が低下していることもあり、心不全を発現することがしばしばあります。

#### ◇消化性潰瘍治療薬

酸分泌抑制薬剤（ $H_2$ 受容体拮抗薬：タガメット、ザンタック、ガスターなど）は、高齢者では使用を避けるのが望ましいでしょう。

血中濃度が上昇する懸念があり、精神症状（意識障害・痙攣）などが出やすくなります。また、血液系副作用として、血小板減少・白血球減少・貧血なども出やすくなります。

症状が改善したのに漫然と内服を続けてしまう患者もいるので、看護師をはじめ、高齢者ケア従事者は常に消化器の症候（疼痛、便の色など）をチェックし、可能な限り処方しないように注意しましょう。

以上、いくつかの代表的な薬剤について説明しましたが、IBM-PCの詳細な解説書が今冬に医学書院から出版されますので、それをよく読んで、高齢者にとって安全で安心な薬剤管理を実施していただきたいと思います。

## ◎プロフェッショナルとしての 高齢者ケア従事者の皆さんへ

IBM-PCの公表後、高齢者ケアに従事する薬剤師や看護師の方からは「ビアーズ基準の薬剤を服用させているので、替わりとなる代替薬を教えてください」といった質問が私のところにたくさん来ました。

しかしながら、私自身が診たこともない患者に対して、単純に代替薬を挙げられるものではありません。個々の患者の病態、あるいは生活習慣や環境、性格や気質に最も適した薬剤が選択されなければなりません。

例えば、抗うつ薬や抗不安薬では、代謝・排出能が低下しているか、認知機能に問題はないか、独居なのか、日中に家族が居るのか不在なのか、寝室は2階でトイレは1階にあるのか、段差の多い住居なのか、神経質な性格なのかなどを勘案しながら、代替薬を処方する必要があります。

こうした検討を実行できることが、高齢者ケアに従事しているプロフェッショナルとしての役割でしょう。

高齢者ケアの現場において、IBM-PCを有効に使うためには、チーム医療が必要不可欠になります。医師・薬剤師・看護師・ヘルパーなどの多職種が適切に連携し、患者の病態や日常生活を十分に観察し、必要最低限の薬剤処方が実践されなければなりません。

IBM-PCは「日常診療」において高齢者には避けるのが望ましい薬剤という基本性格を持つため、高齢者の日々の生活に密接に接している医師以外の職種が、IBM-PCを有効に使うキーパーソンになるのです。